

1 priedas

**NEPAGEIDAUJAMO POVEIKIO,
ATSIRANDANČIO DĖL KOSMETIKOS GAMINIŲ,
PRIEŽASTINIO RYŠIO VERTINIMAS**

SANTRAUKA

Nepageidaujamo poveikio, kuris gali atsirasti dėl kosmetikos gaminių, priežastinio ryšio vertinimo metodą parengė ekspertų grupė.

Šio atkuriamo, racionalaus, suderinto ir standartizuoto metodo tikslas – įvertinti kosmetikos gaminių ir atitinkamo klinikinio ir (arba) paraklinikinio poveikio priežasčių ir pasekmių ryšį.

Metodas grindžiamas šešiais kriterijais, suskirstytais į dvi grupes, kurie naudojami chronologiniam ir semiologiniam įverčiams apskaičiuoti.

Paprastai šis metodas turi būti taikomas atskirai kiekvienam kosmetikos gaminiui, neatsižvelgiant į susijusių gaminių priežastinio ryšio lygmenį.

Priežastinio ryšio lygmuo nustatomas naudojant sprendimų lentelę, kurioje suskaičiuojami įverčiai.

Pagal šį metodą galima nustatyti penkis priežastinio ryšio vertinimo lygmenis: labai tikėtinas, tikėtinas, negalima aiškiai nustatyti, mažai tikėtinas ir atmestinas.

Sveikatos srities budrumo sistemomis siekiama dviejų pagrindinių tikslų:

- registruoti ir nustatyti nepageidaujamą poveikį žmonėms, kurį tiesiogiai arba netiesiogiai sukelia naudojimo būdas, procedūra arba gaminys;
- išanalizuoti surinktus duomenis, kad būtų galima imtis taisomųjų arba prevencinių priemonių.

Budrumo užtikrinimo procesas gali būti naudingas įvairiose srityse vykdomai skirtingai veiklai, kaip antai: žinių tobulinimas, epidemiologija, stebėjimas, signalų aptikimas ir perspėjimai.

Nepageidaujamas poveikis gali kilti atsitiktinai arba gali būti siejamas su konkrečiomis aplinkybėmis arba aplinkybių deriniu, arba su kiekvieno asmens konkrečiomis savybėmis.

Dėl įvairių priežasčių, visų pirma epidemiologinių, gali būti naudinga išvardyti jau žinomo poveikio aspektus, siekiant nustatyti jo dažnį ir išsamiai išanalizuoti jį lemiančius veiksnius. Atsižvelgus į nepageidaujamo poveikio dažnį ir sunkumą, galima nustatyti jo pavojingumą – tai yra vienas iš pagrindinių rizikos valdymo veiksnių.

Vis dėlto svarbu gebėti nepageidaujamą poveikį nustatyti neatsižvelgiant į šiuo metu turimas mokslines žinias, visų pirma į pranešėjo ir stebėtojo mokslines žinias. Todėl labai svarbu, kad nepageidaujamas poveikis, apie kurį pranešta, nebūtų atmestas dėl to, kad negalima nustatyti priežastinio ryšio.

Visi sveikatos priežiūros specialistai pripažįsta, kad sveikatos gaminių sukkelto nepageidaujamo poveikio negalima vertinti tik subjektyviai. Atitinkamos su sveikata ir pramoniniais sprendimais susijusios pasekmės yra pakankamai svarbios, kad būtų galima pagrįstai taikyti objektyvų ir konkretų diagnostinį metodą.

Tokiais priežastinio ryšio vertinimo metodais siekiama įvertinti vieno (arba kelių) sveikatos gaminio (-ių) ir nepageidaujamo poveikio atsiradimo priežasčių ir pasekmių ryšį.

Kadangi tai – standartizuotas metodas, jo pagrindinis privalumas yra tai, kad galima atmesti bet kokius atskirų stebėtojų [1–3] nuomonių skirtumus. Prancūzijoje tokie metodai plačiai taikomi daugeliui sveikatos gaminių; Europos lygmeniu juos rekomenduojama taikyti kosmetikos gaminiams (COLIPA [7], Europos Taryba [8]). Pirmasis Prancūzijoje taikyti ir paskelbtas priežastinio ryšio vertinimo metodas buvo farmakologinio budrumo priežastinio ryšio metodas [4, 5], tačiau Prancūzijoje nebuvo kosmetikos gaminiams taikytino suderinto metodo.

Prancūzijos sveikatos produktų saugos agentūros (AFSSAPS) prašymu, ekspertų grupė sukūrė priežastinio ryšio vertinimo metodą, pritaikytą pagal nepageidaujamo poveikio, kylančio dėl kosmetikos gaminių naudojimo, ypatybes.

Požiūris, kurio laikytasi kuriant šią priemonę, buvo pagrįstas įvairiais principais:

- Tikslas – sukurti bendrą metodą, taikytiną visiems kosmetikos gaminiams ir bet kokiam pastebėtam poveikiui.
- Metodo tikslai – sudaryti sąlygas įvertinti įtariamo kosmetikos gaminio ir pastebėto nepageidaujamo poveikio ryšio lygmenį.

- Tinkamų kriterijų, pagal kuriuos būtų galima nustatyti priežasčių ir pasekmių ryšį, nustatymas.
- Šių kriterijų analizė, atliekama remiantis numatomais rezultatais ir jiems taikytiniais koeficientais.
- Šių kriterijų apibendrinimas pagal sprendimų lentelę.
- Dvejopas metodo patvirtinimas:
 - teorinis, kai tikrinamas gautų rezultatų tinkamumas;
 - bandomasis, kai metodas taikomas gyvenimiškose situacijose.

Kaip ir kitų priežastinio ryšio vertinimo metodų atvejais [6], šis metodas gali būti įgyvendintas:

- tik turint būtiniausios informacijos;
- jis turi būti atliekamas atskirai kiekvienam kosmetikos gaminiui, naudotam prieš pasireiškiant nepageidaujamam poveikiui;
- gali prireikti medicinos specialisto įvertinimo – tai rekomenduojama esant sudėtingiems atvejams arba jeigu laikoma, kad poveikis sukėlė rimtų padarinių naudotojo sveikatai.

Atliekant tokios informacijos paiešką turėtų būti įmanoma nustatyti bet kokią kitą priežastį, kuri yra labiau tikėtina nepageidaujamo poveikio kilmės priežastis nei kosmetikos gaminys.

Ekspertų grupė nustatė pagrindinius kriterijus, grindžiamus tik kiekvienu atskiru atveju gautais duomenimis, pagal kuriuos apskaičiuojami dviejų rūšių įverčiai:

- chronologinis įvertis ir
- semiologinis įvertis.

Chronologinis įvertis

Chronologinis įvertis apskaičiuojamas remiantis informacija apie laikotarpį nuo kosmetikos gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo.

Laikotarpis nuo kosmetikos gaminio naudojimo iki tariamo nepageidaujamo poveikio atsiradimo gali būti:

- suderinamas, t. y. įprastas atsižvelgiant į konkrečius simptomus;
- suderinamas tik iš dalies, t. y. neįprastas atsižvelgiant į konkrečius simptomus;
- nežinomas;
- nesuderinamas, kai klinikinis arba paraklininis poveikis atsirado prieš kosmetikos gaminio naudojimą arba kai laikotarpis iki pastebėtų simptomų atsiradimo yra per trumpas.
Jeigu laikotarpis nesuderinamas, negalima teigti, kad nepageidaujamas poveikis atsirado dėl kosmetikos gaminio naudojimo.

Semiologinis įvertis

Semiologinis įvertis apskaičiuojamas remiantis informacija apie nepageidaujamo poveikio pobūdį ir bet kokių atliktų papildomų tyrimų rezultatus arba pakartotinio kosmetikos gaminio naudojimo rezultatus.

a) Simptomatologija

Simptomatologija apibrėžiama kaip visi tiriant atvejį kuo išsamiau užregistruoti simptomai, pagal kuriuos galima nustatyti diagnozę. Šis metodas gali būti taikomas, net jei diagnozė nenustatyta.

Remiantis simptomatologija, kai pastebėti simptomai atitinka gaminio pobūdį, arba – atsižvelgiant į vietą, poveikį ar raidą – gaminio naudojimo būdą, galima teigti, kad poveikis atsirado dėl kosmetikos gaminio naudojimo.

Kitu atveju poveikis su gaminio naudojimu siejamas tik iš dalies arba visai nesiejamas.

Tam tikrais atvejais, surinkus šią informaciją, gali paaiškėti veiksniai, kurie galėjo turėti įtakos nepageidaujam poveikiui, t. y. galėjo susilpninti arba sustiprinti jo klinikinius požymius. Nors šie veiksniai gali būti labai svarbūs, siekiant supaprastinti, pagal šį metodą į juos neatsižvelgiama.

b) Papildomi tyrimai (PT)

Visi papildomi tyrimai turi būti patikimi, konkrečiai susiję su pastebėtu poveikiu ir atliekami gydytojų specialistų.

Šių tyrimų rezultatai skirstomi taip:

- PT (+) – teigiami;
- PT (-) – neigiami;
- PT (?) – jeigu tyrimai nebuvo atlikti arba jų rezultatai yra abejotini.

c) Pakartotinis kosmetikos gaminio naudojimas (PN)

Jeigu po klinikinių požymių išnykimo pakartotinai panaudojus gaminį (atsitiktinai arba ne) poveikis vėl atsiranda, galimi trys variantai:

- PN (+, teigiamas): asmeniui pakartotinai panaudojus gaminį vėl atsiranda pradiniai simptomai, kurių intensyvumas toks pat arba didesnis;
- PN (?): gaminyje pakartotinai nenaudotas arba pakartotinio naudojimo sąlygos skiriasi nuo pirminio naudojimo sąlygų;
- PN (-, neigiamas): asmeniui pakartotinai panaudojus gaminį poveikis neatsiranda.

Kad pakartotinis naudojimas būtų įvertintas neigiamai, kosmetikos gaminyje turi būti naudojamas panašiomis sąlygomis (toks pat gaminyje, tokia pati procedūra, tokia pati trukmė ir kt.) ir nesukelti tokio paties nepageidaujamo poveikio (tokie pat simptomai ir vieta, toks pat laikotarpis iki simptomų atsiradimo ir kt.).

Šiuos įverčius apibendrinus sprendimų lentelėje (1 lentelė) arba sprendimų priėmimo schemoje (2 lentelė) gaunami penki priežastinio ryšio lygmenys: labai tikėtinas, tikėtinas, negalima aiškiai nustatyti, mažai tikėtinas ir atmestinas.

Šioje sprendimų lentelėje priežastinis ryšys iš esmės yra atmestinas, jeigu laikoma, kad laikotarpis iki požymių atsiradimo yra nesuderinamas.

Kai kiti etiologiniai veiksniai gali būti susiję su pastebėtu nepageidaujamu poveikiu, kosmetikos gaminio ir atitinkamo nepageidaujamo poveikio tariama sąsaja būna silpnesnė, todėl priežastinio ryšio vertinimas sumažinamas vienu lygmeniu, tačiau niekuomet neatmetamas.

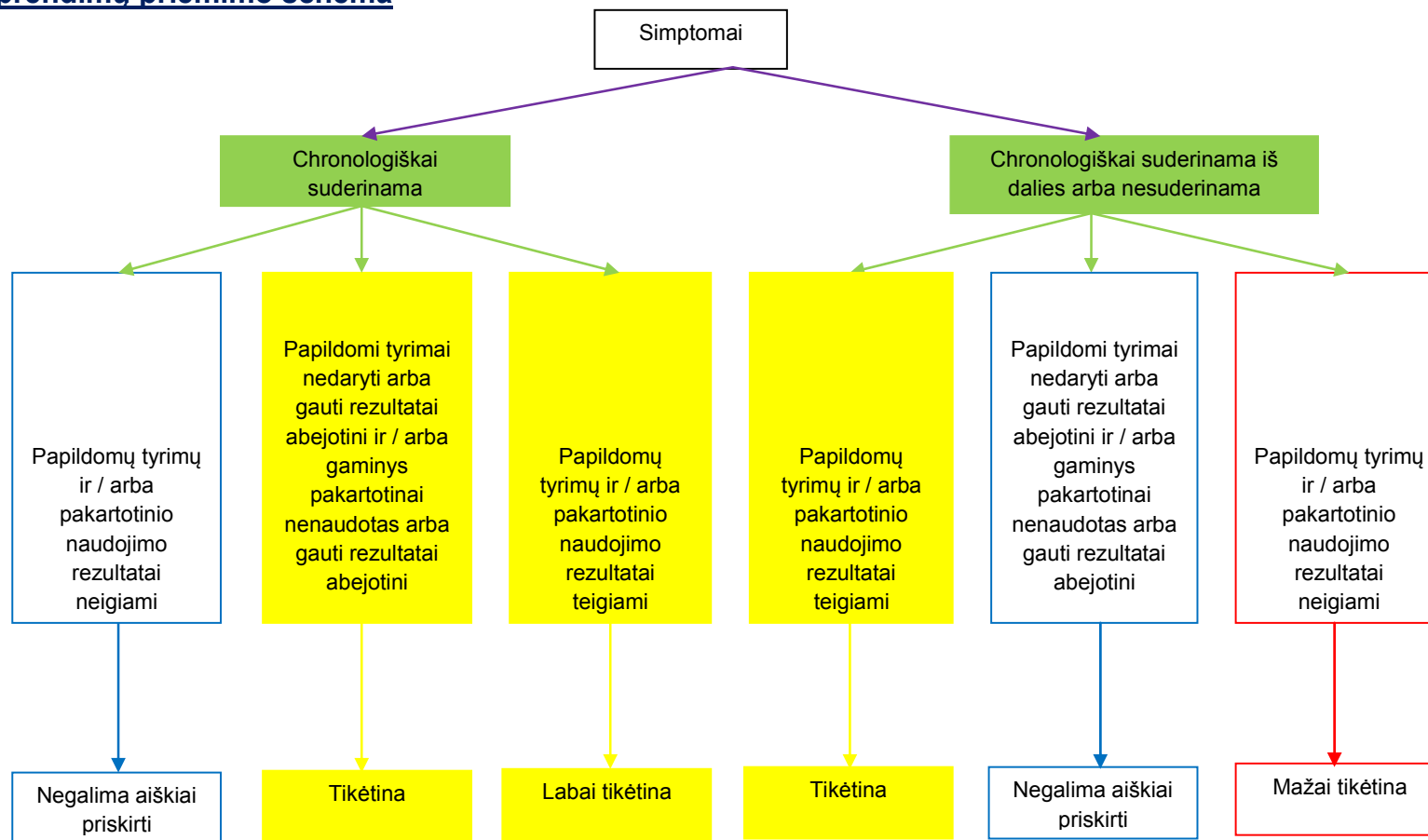
Vis dėlto, kai nustatoma kitų etiologinių veiksnių, kuriais galima paaiškinti pastebėtą nepageidaujamą poveikį ir kurie yra mediciniškai patvirtinti bei pagrįsti dokumentais, atitinkamo kosmetikos gaminio ir konkretaus nepageidaujamo poveikio tariama sąsaja šiuo konkrečiu atveju atmetama. Šiuos kitus etiologinius veiksnius turi mediciniškai patvirtinti gydytojas, kurio specializacija susijusi su konkrečiu organu, ir, jei įmanoma, informacija apie juos turi būti pateikta raštu.

Atmesti atvejai bus reguliariai vertinami iš naujo, remiantis naujomis mokslinėmis žiniomis.

1 lentelė. Sprendimų lentelė

Simptomai	ATSIRANDA dėl kosmetikos gaminio naudojimo			ATSIRANDA IŠ DALIES ARBA NEATSIRANDA dėl kosmetikos gaminio naudojimo		
	PN ir / arba PT +	PN ir / arba PT ?	PN ir / arba PT -	PN ir / arba PT +	PN ir / arba PT ?	PN ir / arba PT -
Laikotarpis nuo naudojimo iki simptomų atsiradimo						
Suderinamas	Labai tikėtina	Tikėtina	Negalima aiškiai nustatyti	Tikėtina	Negalima aiškiai nustatyti	Mažai tikėtina
Suderinamas tik iš dalies arba nežinomas	Tikėtina	Negalima aiškiai nustatyti	Mažai tikėtina	Negalima aiškiai nustatyti	Mažai tikėtina	Mažai tikėtina
Nesuderinamas	Atmestina	Atmestina	Atmestina	Atmestina	Atmestina	Atmestina

2 lentelė. Sprendimų priėmimo schema



Simptomai. Jeigu simptomai atsiranda ne dėl kosmetikos gaminio (t. y. iš jų negalima spręsti, kad kosmetikos gaminys sukelia nepageidaujamą poveikį), galutinis priežastinio ryšio lygmuo sumažinamas vienu lygmeniu (nuo labai tikėtino arba tikėtino iki tikėtino arba tokio, kurio negalima aiškiai nustatyti, arba nuo tokio, kurio negalima aiškiai nustatyti, iki atmetino).

Chronologiškai suderinama. Laikotarpis nuo gaminio naudojimo ir simptomų atsiradimo ir, nustojus naudoti gaminį, iki simptomų išnykimo, kuris yra mediciniškai tikėtinas ir kurio galima pagrįstai tikėtis šio gaminio naudojimo ir nepageidaujamo poveikio atveju. Jeigu laikotarpis chronologiškai nesuderinamas, priežastinis ryšys **atmetamas**.

Ši sprendimų lentelė naudota šioms apibrėžtims nustatyti:

<p>Priežastinis ryšys LABAI TIKĖTINAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - atlikti konkretūs papildomi tyrimai yra teigiami bei tinkami⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai yra teigiami⁽²⁾.
<p>Priežastinis ryšys TIKĖTINAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - neatlikta tinkamų konkrečių papildomų tyrimų⁽¹⁾, gaminys nenaudotas pakartotinai⁽²⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai arba atliktų konkrečių papildomų tyrimų rezultatai yra abejotini. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - atlikti konkretūs papildomi tyrimai yra teigiami bei tinkami⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai yra teigiami⁽²⁾. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - atlikti konkretūs papildomi tyrimai yra teigiami bei tinkami⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai yra teigiami⁽²⁾.
<p>Priežastinio ryšio NEGALIMA AIŠKIAI NUSTATYTI</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - atliktų tinkamų konkrečių papildomų tyrimų⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo⁽²⁾ rezultatai yra neigiami. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - neatlikta tinkamų konkrečių papildomų tyrimų⁽¹⁾, gaminys nenaudotas pakartotinai⁽²⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai arba atliktų konkrečių papildomų tyrimų rezultatai yra abejotini. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - neatlikta tinkamų konkrečių papildomų tyrimų⁽¹⁾ ir gaminys nenaudotas pakartotinai⁽²⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai arba atliktų konkrečių papildomų tyrimų rezultatai yra abejotini. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - atlikti konkretūs papildomi tyrimai yra teigiami bei tinkami⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai teigiami⁽²⁾.

<p>Priežastinis ryšys MAŽAI TIKĖTINAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Klinikiniai simptomai atsiranda dėl kosmetikos gaminio naudojimo; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - atliktų konkrečių papildomų tyrimų ⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo ⁽²⁾ rezultatai yra neigiami. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas; - atliktų konkrečių papildomų tyrimų ⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo ⁽²⁾ rezultatai yra neigiami. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - neatlikta tinkamų konkrečių papildomų tyrimų ⁽¹⁾, gaminys nenaudotas pakartotinai⁽²⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo rezultatai arba atliktų konkrečių papildomų tyrimų rezultatai yra abejotini. <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - klinikiniai simptomai tik iš dalies atsiranda dėl gaminio naudojimo arba klinikinių simptomų dėl gaminio naudojimo neatsiranda; - laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra suderinamas tik iš dalies arba nežinomas; - atliktų konkrečių papildomų tyrimų ⁽¹⁾ arba pakartotinio gaminio naudojimo ⁽²⁾ rezultatai yra neigiami.
<p>Priežastinis ryšys ATMESTINAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Laikotarpis nuo gaminio naudojimo iki simptomų atsiradimo yra nesuderinamas; <p>Arba:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pasireiškė kiti etiologiniai veiksniai, kurie buvo patvirtinti mediciniškai ir pagrįsti dokumentais.

⁽¹⁾ Papildomi tyrimai, atliekami siekiant konkrečiai apibūdinti nepageidaujamą poveikį, turi būti konkretūs ir tinkami: jie turi būti atliekami pagal nustatytą protokolą taip, kad būtų galimas standartinis aiškinimas. Šie konkretūs ir tinkami tyrimai turi būti aiškiai apibrėžti.

⁽²⁾ Pakartotinis gaminio naudojimas galimas kontroliuojamoje arba nekontroliuojamoje aplinkoje. Naudotojas gali atsitiktinai pakartotinai panaudoti gaminį, dėl kurio atsirado nepageidaujamas poveikis, arba gaminį pakartotinai panaudoti pagal konkretų protokolą.

Priežastinio ryšio nustatymo metodas yra labai svarbi priemonė siekiant užtikrinti, kad vertinant sveikatos gaminių ir nepageidaujamo poveikio sąsajų tvirtumą būtų taikomas vienodas ir griežtas požiūris. Ši vertinimo priemonė turi būti naudojama kartu taikant klininkines tiriamąsias žinias ir žinias apie susijusius gaminius, kurios išlieka labai svarbios.

Šiame dokumente siūlomu metodu, kuris skirtas būtent kosmetikos gaminiams, papildomi paprastai kitų sveikatos gaminių atžvilgiu taikomi metodai.

Šis metodas neturi būti laikomas išsamiu *per se* ir turi būti atnaujinamas atsižvelgiant į patirtį, įgytą plačiai taikant šį metodą.

Nuorodos

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Keturių nepageidaujamo vaistų poveikio nustatymo metodų palyginimas]. *Thérapie*, 1981, 36, p. 65–70.
2. H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Paskelbtų pranešimų apie neigiamą poveikį patvirtinimas taikant priskyrimo metodą]. *Thérapie*, 1980, 35, p. 571–76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Priskyrimo metodų palyginimas: modeliavimas ir metodologija]. *Thérapie*, 1984, 39, p. 279–89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Neigiamo vaistų poveikio priskyrimo metodas]. *Thérapie*, 1978, 33, p. 373–81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Prancūzijoje taikomo metodo atnaujinimas]. *Thérapie*, 1985, 40, p. 11–8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Priskyrimas pagal kiekvieną vaistą atskirai farmakologinio budrumo srityje]. *Thérapie*, 1983, 38, p. 295–302.
7. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports [COLIPA nepageidaujamo poveikio valdymo ataskaitų rengimo gairės], 2005 m. rugpjūčio 23 d. (internetu svetainė <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Europos Taryba, Ministrų komitetas, ministrų pavaduotojų 979-asis posėdis: Rezoliucija Nr. ResAP(2006)1E dėl budrumo sistemos, susijusios su nepageidajamu kosmetikos gaminių poveikiu (toliau – budrumas kosmetikos gaminių srityje), naudojamos Europoje siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą (internetu svetainė <http://www.coe.int>).