



**IZVJEŠĆE**  
**AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)**  
**O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI**  
**HRVATSKOJ ZA 2016. GODINU**

Zagreb, srpanj 2017. godine

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2016. godini.....	2
2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja .....	5
2.1.1. Izvori prijava.....	5
2.1.2. Načini prijavljivanja .....	12
2.2. Karakteristike prijava sumnji na nuspojave .....	14
2.2.1. Klasifikacija lijekova .....	14
2.2.2. Dob i spol bolesnika .....	16
2.2.3. Vrste nuspojava.....	18
2.2.4. Broj lijekova u istodobnoj primjeni .....	20
2.2.5. Ozbiljnost nuspojave.....	22
2.2.6. Ishod nuspojave .....	24
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima.....	24
2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2016. godini.....	27
2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava .....	29
2.3.1. Prijave zaprimljene putem mobilne aplikacije za prijavu nuspojava.....	29
2.3.2. Prijave zaprimljene od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada.....	30
3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2016. godini .....	35
3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2016. godini .....	35
3.1.1. HALMED prvi put od ulaska u EU pokrenuo arbitražni postupak za ocjenu sigurnosti lijeka .....	35
3.1.2. Preporuke za testiranje na hepatitis B prije početka liječenja direktno djelujućim protuvirusnim lijekovima za liječenje hepatitisa C .....	36
3.1.3. Završena ocjena inhalacijskih kortikosteroida u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti .....	36
3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2016. godini .....	37
3.2.1. Hrvatska među prve tri zemlje EU-a koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu nuspojava.....	37
3.2.2. Uspješno završen europski projekt SCOPE.....	38
3.2.3. HALMED i IMI započeli suradnju na području praćenja predoziranja lijekovima.....	39
3.2.4. HALMED započeo s objavljivanjem pisama zdravstvenim radnicima i edukacijskih materijala u rezultatima pretraživanja Baze lijekova .....	40
3.2.5. Održana konferencija „Farmakovigilancija nove generacije” .....	40

## 1. Uvod

Na temelju Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. [76/13.](#) i [90/14.](#)) i pripadajućeg Pravilnika o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. [83/13.](#)) Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED (u daljnjem tekstu: HALMED) prati nuspojave zabilježene u Republici Hrvatskoj koje su zdravstveni radnici i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezni prijavljivati. HALMED također zaprima izravne prijave sumnji na nuspojave lijekova od pacijenata/korisnika lijeka. HALMED prati nuspojave lijekova iz prometa i nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima.

Ovo je **dvanaesto (12.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

**Ukupni broj prijava sumnji na nuspojave u 2016. godini u Republici Hrvatskoj, koje će biti prikazane u ovom Izvješću, čini zbroj sljedećih prijava:**

- spontane prijave sumnji na nuspojave lijekova zaprimljene u HALMED-u, koje uključuju:
  - prijave sumnji na nuspojave koje su HALMED-u izravno uputili zdravstveni radnici
  - prijave sumnji na nuspojave koje su HALMED-u izravno uputili pacijenti/korisnici lijeka
  - prijave sumnji na nuspojave koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka te ih prosljedili HALMED-u
  - prijave iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama
- spontane prijave sumnji na nuspojave cjepiva zaprimljene u HALMED-u, koje uključuju:
  - prijave sumnji na nuspojave cjepiva koje su HALMED-u izravno uputili zdravstveni radnici, nositelji odobrenja i pacijenti/korisnici cjepiva
  - prijave sumnji na nuspojave cjepiva koje je zaprimio Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ) te ih prosljedio HALMED-u
- prijave sumnji na nuspojave lijekova proizašle iz zaprimljenih prijava otrovanja lijekovima koje je HALMED-u prosljedio Centar za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI)
- prijave sumnji na nuspojave lijekova iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja.

**U ukupni broj prijava sumnji na nuspojave koje će biti detaljno obrađene u Izvješću nisu uključene sljedeće prijave:**

- 286 prijava otrovanja ili slučajne izloženosti lijeku koje je HALMED zaprimio od Centar za kontrolu otrovanja IMI-ja a koje nisu sadržavale informaciju o nuspojavi.
- 32 prijave sumnji na nuspojave iz kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj, što uključuje i nastavna izvješća o ozbiljnim neočekivanim nuspojavama (SUSAR, engl. *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*). O navedenim nuspojavama HALMED redovito izvještava Središnje etičko povjerenstvo kao tijelo nadležno za davanje mišljenja u postupku davanja odobrenja za klinička i neintervencijska ispitivanja u Hrvatskoj.
- 27 prijava sumnji na nuspojave dodataka prehrani te 5 prijava sumnji na nuspojave kozmetičkih proizvoda. Sukladno Zakonu o lijekovima, HALMED je nadležan za izvještavanje o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojavu lijekova i cjepiva. Budući da dodaci prehrani i kozmetički proizvodi nisu u nadležnosti HALMED-a, zaprimljene prijave za predmetne proizvode su nakon upisa u bazu nuspojava prosljedene nadležnim tijelima za praćenje sigurnosti njihove primjene.

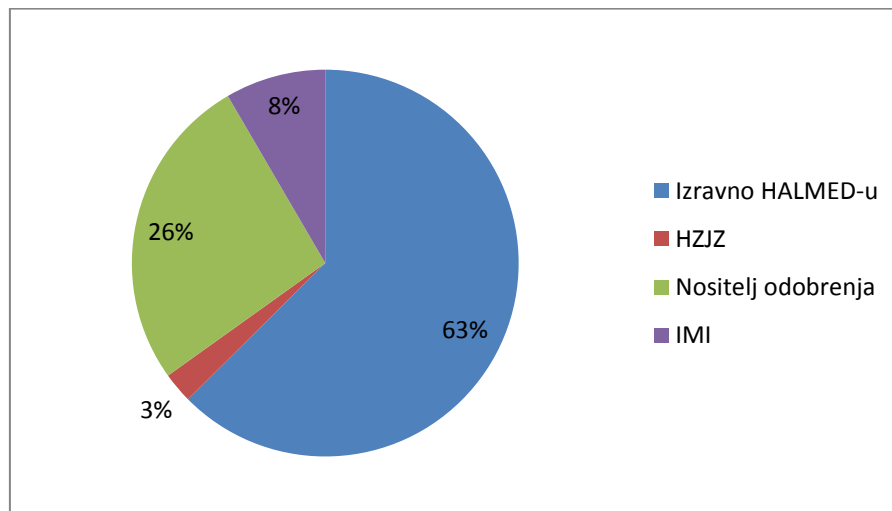
## 2. Prijave sumnji na nuspojave u 2016. godini

Sukladno odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji, **nuspojava** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, pri čemu se nuspojavom smatraju i štetni i neželjeni učinci lijeka koji su posljedica medikacijskih pogrešaka, primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja, pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka.

Tijekom 2016. godine HALMED je zaprimio ukupno **3486** prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 58 prijava prikupljeno je iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama zabilježenima u RH, 143 prijave proizašle su iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je spontanijem prijavljivanjem nuspojave prikupljeno 3285 prijava zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka koje je HALMED zaprimio izravno odnosno koje su mu proslijeđene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) te Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI).

U 2016. godini pacijenti/korisnici lijeka/zakonski zastupnici i zdravstveni radnici izravno su HALMED-u uputili 2181 prijavu sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja proslijedili su HALMED-u 923 prijave, od strane HZJZ-a zaprimljeno je 89 prijava, dok su od strane IMI-ja zaprimljene 293 prijave. Udio prijava s obzirom na pošiljatelja prikazan je na Slici 1.

**Slika 1.** Udio prijava prema pošiljatelju



U nastavku je prikazan broj ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2016. godini (Tablica 1.), pri čemu je izdvojeno prikazan broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva u odnosu na ostale skupine lijekova. Dodatno, prikazano je kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u razdoblju od 2005. do 2016. godine (Tablica 2.) te broja spontanijem prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u Republici Hrvatskoj u istome razdoblju (Tablica 3.). Također, pripremljen je i usporedni prikaz ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave te prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva (Slika 2.).

**Tablica 1.** Prijave sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	UKUPNO
Broj prijava	3289	197	3486

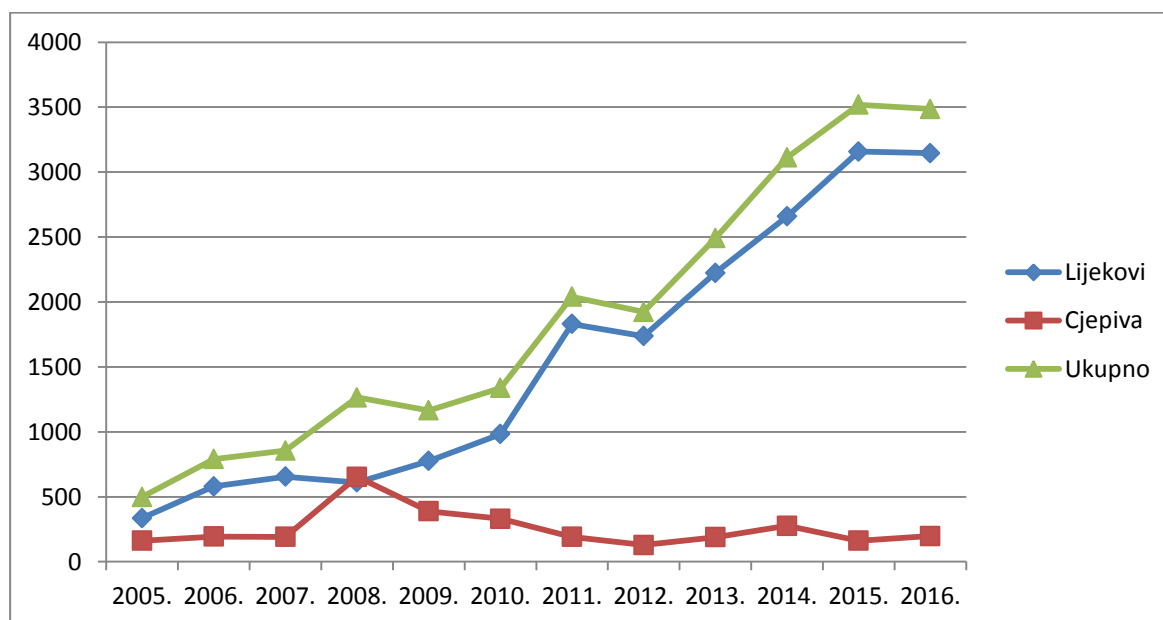
**Tablica 2.** Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih dvanaest godina (2005. - 2016.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.
Broj prijava	498	790	856	1265	1165	1338	2040	1923	2491	3112	3519	3486

**Tablica 3.** Kretanje broja spontanijh prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u posljednjih dvanaest godina (2005. – 2016.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.
Lijekovi	336	579	655	611	776	983	1831	1737	2223	2658	3158	3146
Cjepiva	162	194	192	654	389	331	191	129	189	276	162	197

**Slika 2.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih dvanaest godina (2005. – 2016.)



## Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2016. godini:

- HALMED je u 2016. godini zaprimio ukupno **3486** prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupni broj prijava sumnji na nuspojavu lijeka bio je za 1% manji u odnosu na 2015. godinu (3486 prijava u 2016. godini u odnosu na 3519 prijava u 2015. godini).
- Liječnici su, u skladu s prethodnim godinama, ostali skupina prijavitelja od koje je zaprimljen najveći udio prijava (47,7%). Ljekarnici su bili druga najzastupljenija skupina po udjelu prijava te je od njih zaprimljeno 36,1% prijava. Pacijenti/korisnici lijeka uputili su 352 prijave, čime su činili izvor 10,1% ukupnog broja prijava zaprimljenih u 2016. godini. Broj prijava pacijenata kontinuirano raste u posljednjih nekoliko godina te je u odnosu na 2015. godinu ostvario porast od 34,9%.
- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u su u 2016. godini prosljedili 26% prijava, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka, što je manje u odnosu na 2015. godinu, kada je taj udio iznosio 34,5%.
- Udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (68%) bio je značajno veći od udjela prijava koji takve kriterije ispunjavaju (32%). Ne-ozbiljne nuspojave ne znače automatski i nuspojave koje nisu teške jer mogu negativno utjecati na provođenje svakodnevnih aktivnosti pacijenata/korisnika lijeka i smanjiti kvalitetu života stoga se i njihovim prijavljivanjem pridonosi boljem razumijevanju utjecaja nuspojave na kvalitetu života pojedinih pacijenata/korisnika lijeka. Udio prijava koje ispunjavaju kriterije prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom bio je neznatno veći u 2016. godini (32%) u odnosu na 2015. godinu, kada je iznosio 28%.
- HALMED je u svibnju 2016. godine uveo prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem mobilne aplikacije za uređaje s Android i iOS operativnim sustavom kao novi način prijavljivanja. Time je HALMED postao jedna od prve tri nacionalne agencije za lijekove Europske unije koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu sumnji na nuspojave lijekova. Ovim putem HALMED je u 2016. godini zaprimio 69 prijava, od čega je 23% prijava zaprimljeno od strane pacijenata.
- I dalje se visoki udio prijava zaprima putem obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave koji se HALMED-u dostavlja poštom, telefaksom ili e-poštom (51%). Kako bi proces prijavljivanja i obrade sumnji na nuspojave bio što jednostavniji i učinkovitiji, potrebno je nastaviti provoditi aktivnosti u cilju preusmjerenja prijavitelja na prijavljivanje putem *on-line* aplikacije ili mobilne aplikacije te nastaviti projekt razvoja *on-line* sustava za prijavu sumnji na nuspojave od strane zdravstvenih radnika.
- HALMED je u 2016. godini započeo sa zaprimanjem prijava otrovanja lijekovima od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI). IMI je HALMED-u prosljedio ukupno 579 prijava otrovanja lijekovima, od čega su 293 prijave sadržavale informaciju o nuspojavi, dok u preostalim 286 prijava nije bila prijavljena nuspojava. Prijave koje su sadržavale informaciju o nuspojavi obrađene su i prikazane u Izvješću zajedno s ostalim prijavama sumnji na nuspojave koje su zaprimljene drugim načinima.
- Prijave IMI-ja koje ne sadrže prijavljenu nuspojavu nisu uključene u ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova koje će biti detaljno obrađene i prikazane u ovom Izvješću, međutim HALMED i ove prijave evidentira i analizira te prosljeđuje nositeljima odobrenja jer su one također važan izvor informacija o sigurnosti primjene lijeka te za praćenje cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka; mogu sadržavati informaciju o primjeni lijeka izvan odobrenih uvjeta primjene, medikacijskim pogreškama, predoziranju, pogrešnoj primjeni, zlouporabi ili profesionalnoj izloženosti lijeku. Kada se ukupnom

broju prijava sumnji na nuspojave pridoda 286 prijava otrovanja lijekovima zaprimljene od strane IMI-ja koje ne sadrže informaciju o nuspojavi, ukupan broj prijava koje je HALMED zaprimio u 2016. godini iznosi 3772, što je za približno 7% više nego u 2015. godini.

- Karakteristike svih prijava zaprimljenih od strane IMI-ja, u koje se ubrajaju 293 prijave s informacijom o nuspojavi te 286 prijava bez informacije o nuspojavi, prikazane su zasebno u dijelu 2.3.2. Izvješća.

## 2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

### 2.1.1. Izvori prijava

Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2016. godini, 1664 prijave uputili su liječnici, što je činilo udio od 47,7% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Navedeni podaci podupiru činjenicu utvrđenu tijekom prethodnih godina koja pokazuje da su liječnici tradicionalno najzastupljenija skupina prijavitelja. U ovoj je skupini zabilježen blagi pad broja prijava u odnosu na 2015. godinu, kada je ukupno 50,6% prijava prijavljeno od strane liječnika.

Broj prijava od strane ljekarnika u 2016. godini iznosio je 1261, što je činilo udio od 36,2% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Ovaj broj u skladu je s prethodnom, 2015. godinom, kada je 36,9% prijava prijavljeno od strane ljekarnika.

U 2016. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 352 prijave od pacijenata/korisnika lijeka ili njihovih zakonskih zastupnika, što je činilo udio od 10,1% ukupnog broja zaprimljenih prijava (Tablica 4.). Od 352 prijave, pacijenti/korisnici lijeka HALMED-u su izravno uputili 207 prijava, dok su putem nositelja odobrenja za stavljanje u promet lijeka uputili 145 prijava. Broj prijava od pacijenata/korisnika lijeka kontinuirano raste, što se očituje **porastom od 34,9%** odnosu na 2015. godinu, kada su uputili 261 prijavu. Pokazuje se kako aktivnosti koje HALMED provodi u svrhu promicanja važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave ostvaruju značajan utjecaj na pojačano prijavljivanje pacijenata.

U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema izvorima prijava u 2016. godini. Najzastupljenije skupine prijavitelja – zdravstvenih radnika prikazane su prema struci prijavitelja.

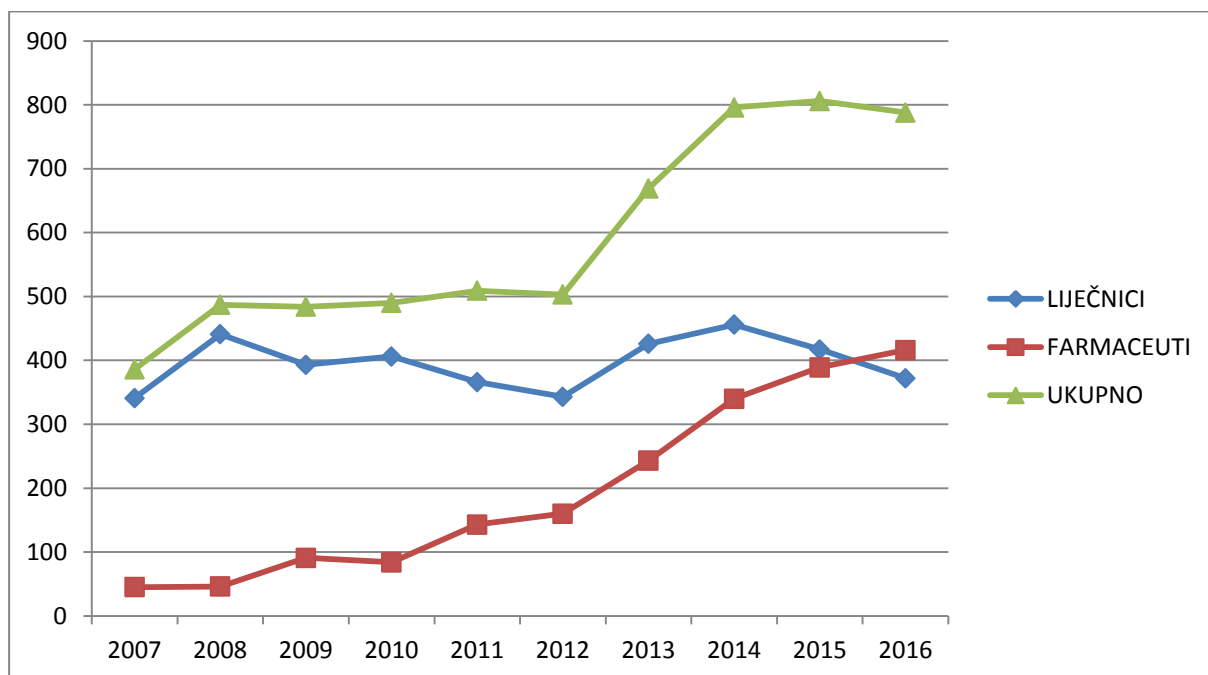
**Tablica 4.** Izvori prijava sumnji na nuspojave u 2016. godini prema struci prijavitelja

Izvor prijave	Broj prijava
<b>Liječnici (bez specijalizacije ili specijalizacija nije navedena)</b>	<b>1321</b>
<b>Liječnici specijalisti (ukupno)</b>	<b>343</b>
Opća i obiteljska medicina	79
Pedijatar	73
Neurolog	36
Školska medicina	27
Transfuziolog	24
Onkolog	18
Epidemiolog	14
Interna medicina	13
Psihijatar	13
Infektolog	8
Radiolog	8
Anesteziolog	6
Dermatovenerolog	3
Gastroenterolog	3
Internistička onkologija	3
Klinički farmakolog	3
Pulmolog	3
Fizijatar	2
Plastični kirurg	2
Kirurg	1
Nuklearna medicina	1
Opća kirurgija	1
Urolog	1
Nefrolog	1
<b>Farmaceuti</b>	<b>1261</b>
<b>Ostali zdravstveni radnici</b>	<b>159</b>
<b>Nepoznat izvor</b>	<b>50</b>
<b>Pacijenti</b>	<b>352</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>3486</b>

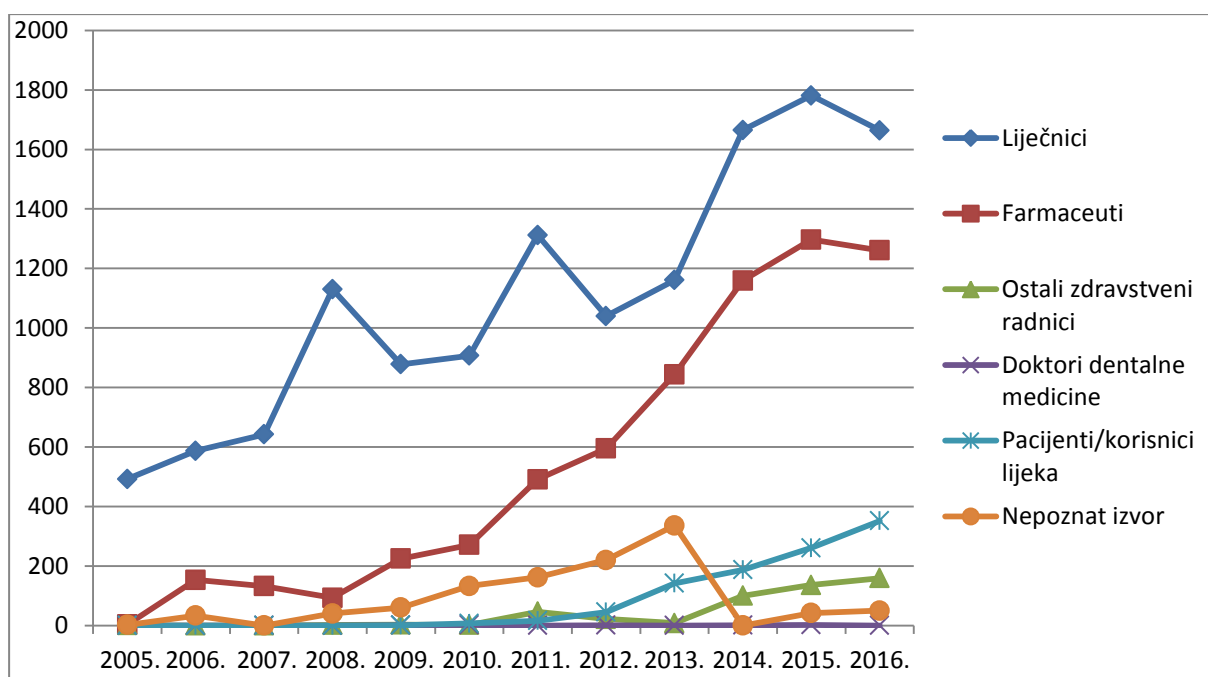
Slika 3. prikazuje kretanje ukupnog broja prijavitelja – liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2016. godine. Iz slike je vidljivo kako se u posljednje tri godine ukupni broj prijavitelja liječnika i farmaceuta kreće oko iste razine. Broj prijavitelja farmaceuta neznatno je porastao, dok se broj prijavitelja liječnika neznatno smanjio. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje na prijavama u kojima je bilo moguće identificirati kojoj skupini zdravstvenih radnika pripada prijavitelj.



**Slika 3.** Kretanje ukupnog broja prijavitelja – liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2016. godine

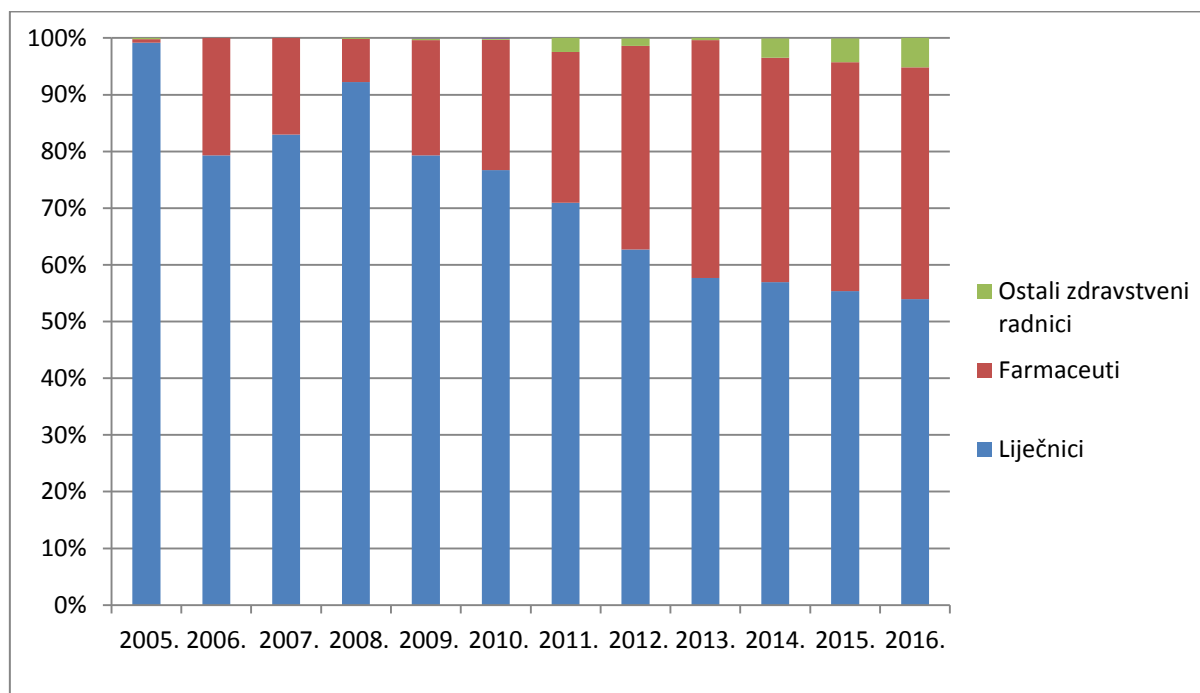


**Slika 4.** Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2005. do 2016. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja – zdravstvenih radnika u razdoblju od 2005. do 2016. godine. Kao što je prethodno već navedeno, već dugi niz godina najveći broj prijava zaprima se upravo od liječnika.

**Slika 5.** Udio prijava prema struci prijavitelja – zdravstvenih radnika u razdoblju od 2005. do 2016. godine



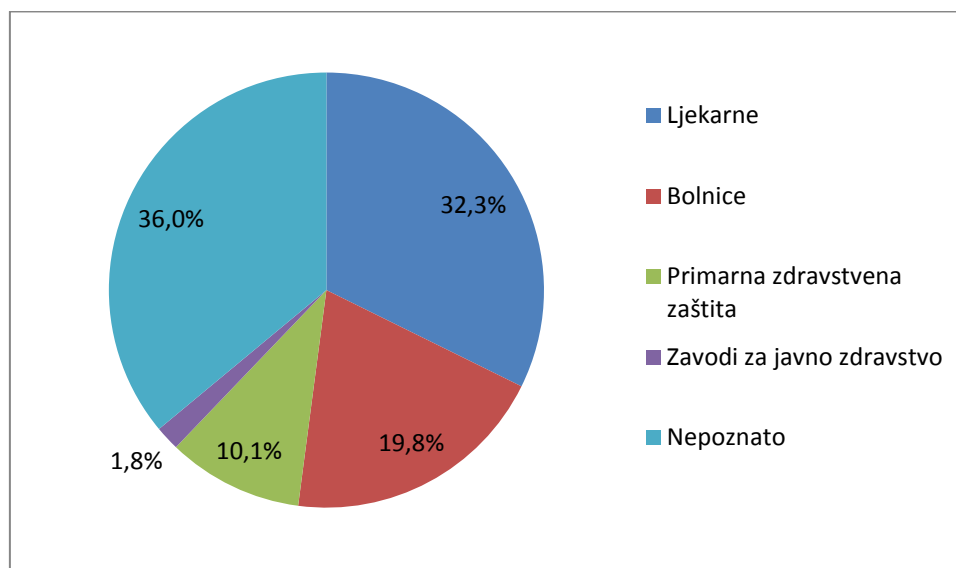
Zdravstveni radnici su u 2016. godini uputili 3084 prijave sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2016. godini prema zdravstvenim ustanovama iz kojih su upućene.

**Tablica 5.** Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2016. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	996
Ordinacija obiteljske medicine	254
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	263
Opća bolnica	208
Zavod za javno zdravstvo	56
Pedijatrijska ordinacija	57
Specijalna bolnica	139
Ostalo*	61
Nepoznato	1050
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>3084</b>

\* prijave iz zdravstvenih ustanova koje nisu obuhvaćene drugim navedenim kriterijima, a koje obuhvaćaju, primjerice, prijave pristigle iz privatnih specijalističkih ordinacija

**Slika 6.** Udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave od zdravstvenih radnika u 2016. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2016. godini. Kategorijom *Primarna zdravstvena zaštita* obuhvaćene su prijave zaprimljene iz ordinacija obiteljske i školske medicine, pedijatrijskih ordinacija te ginekoloških, stomatoloških i psihijatrijskih ordinacija. Kategorijom *Bolnice* obuhvaćene su prijave zaprimljene iz općih i specijalnih bolnica te kliničkih bolnica i kliničkih bolničkih centara. Posebno su navedene kategorije za zavode za javno zdravstvo, koji imaju značajnu ulogu u sustavu prijavljivanja sumnji na nuspojave cjepiva, te ljekarne. U prijavama nije identificirano 36% ustanova, što je nešto više u odnosu na 2015. godinu kada je taj udio iznosio 34%. Navedeni podaci ukazuju na to kako je potrebno uložiti dodatne napore s ciljem identificiranja ovih podataka u budućim prijavama te smanjenjem broja prijava pod kategorijom *Nepoznato*.

Broj prijava iz bolničkih ustanova u 2016. godini iznosio je 610 (Tablica 5.), a udio u ukupnom broju prijava 19,8% (Slika 6.). Budući da za otprilike 1050 prijava nije točno navedena ustanova iz koje je prijava zaprimljena, moguće je da se neke prijave iz bolnica nalaze unutar ovog broja. Udio prijava iz bolničkih ustanova porastao je u odnosu na 2015. godinu, kada je taj udio iznosio 14,7%. Navedeni rezultat može biti posljedica održanih radionica o prijavljivanju sumnji na nuspojave koje je HALMED provodio u bolničkim ustanovama te bolje informiranosti zdravstvenih radnika zaposlenih u bolnicama o načinima prijavljivanja nuspojava. Dodatno, HALMED je u 2016. godini nastavio s projektom OPeN, čiji je cilj razvoj *on-line* sustava prijavljivanja za zdravstvene radnike. U sklopu projekta planirana je integracija *on-line* sustava prijavljivanja u bolničke informacijske sustave (BIS), čime će se omogućiti jednostavnije prijavljivanje sumnji na nuspojave te, posljedično, povećati broj prijava iz bolničkih ustanova. U prijavama iz bolnica često se navode nuspojave koje su dovele do hospitalizacije ili produljenja hospitalizacije, čime pripadaju kategoriji ozbiljnih nuspojava. Svijest o takvim nuspojavama može pridonijeti sigurnijoj primjeni lijekova te sprječavanju njihova nastanka u budućnosti.

HALMED je i u 2016. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2015. godine, s područja Grada Zagreba –

2075. Osječko-baranjska županija nalazi se na drugom mjestu s 258 prijava, dok se na trećem mjestu nalazi Splitsko-dalmatinska županija sa 191 prijavom.

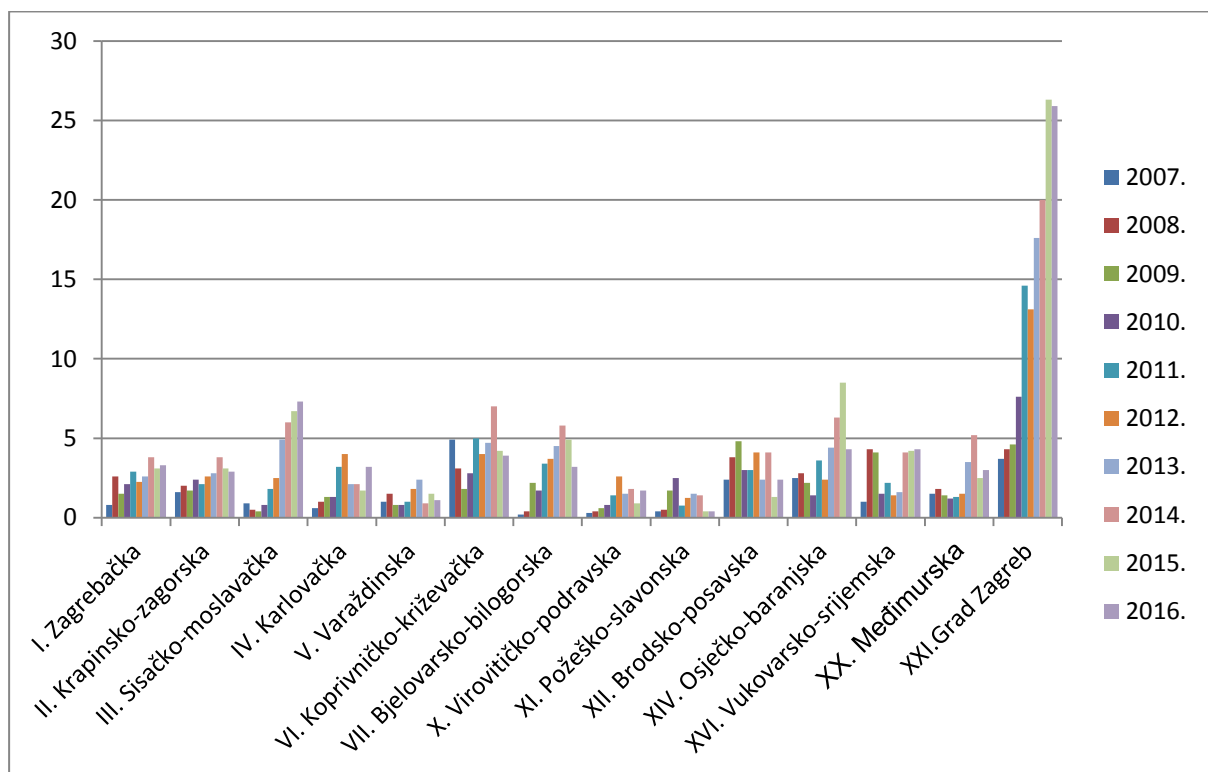
**Tablica 6.** Broj prijava po županijama u 2016. godini

Županija	Ukupni broj prijava u 2016 godini	Broj prijava na 10.000 stanovnika u 2015 godini
I. Zagrebačka	105	3,1
II. Krapinsko-zagorska	39	3,1
III. Sisačko-moslavačka	126	6,7
IV. Karlovačka	41	1,7
V. Varaždinska	19	1,5
VI. Koprivničko-križevačka	45	4,2
VII. Bjelovarsko-bilogorska	38	4,9
VIII. Primorsko-goranska	165	4,5
IX. Ličko-senjska	10	2,6
X. Virovitičko-podravska	14	0,9
XI. Požeško-slavonska	3	0,4
XII. Brodsko-posavska	38	1,3
XIII. Zadarska	67	4,2
XIV. Osječko-baranjska	132	8,5
XV. Šibensko-kninska	55	4,8
XVI. Vukovarsko-srijemska	78	4,2
XVII. Splitsko-dalmatinska	236	4,2
XVIII. Istarska	125	6,8
XIX. Dubrovačko-neretvanska	68	3,2
XX. Međimurska	34	2,5
XXI. Grad Zagreb	2048	26,3
<b>UKUPNO</b>	<b>3486</b>	<b>8,1</b>

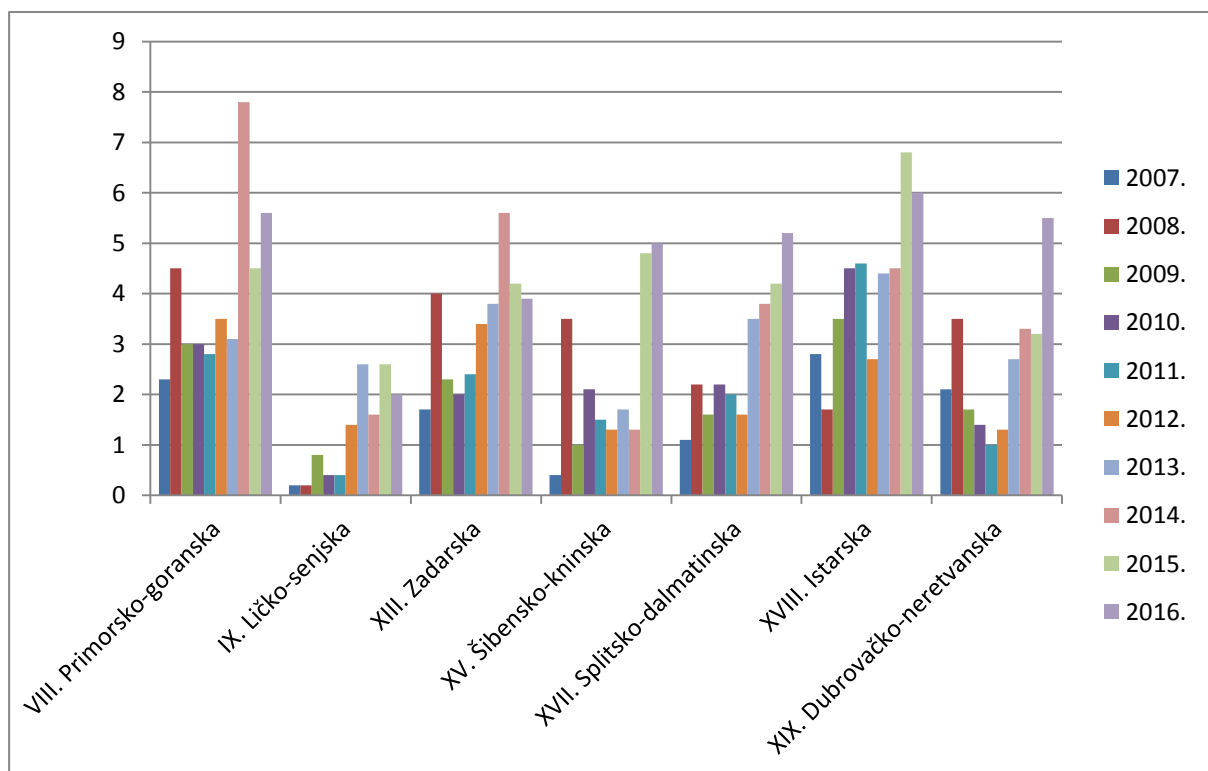
Prosječni broj prijava za cijelu Republiku Hrvatsku u 2016. godini iznosio je 8,1 prijavu na 10.000 stanovnika. U odnosu na prosjek Republike Hrvatske, Grad Zagreb bilježi iznadprosječni rezultat (26,3). Sve ostale županije nalaze se ispod državnog prosjeka. U 11 županija zabilježen je porast prijava, u 8 županija pad prijava, dok je u jednoj županiji prosječni broj prijava izražen na 10.000 stanovnika ostao jednak kao u 2015. godini.

Razlog značajnog broja prijava zaprimljenih s područja Grada Zagreba moguće je objasniti činjenicom da se sjedišta gotovo svih nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet nalaze upravo na području Grada Zagreba.

**Slika 7.** Broj prijava na 10.000 stanovnika po županijama u razdoblju od 2007. do 2016. godine (kontinentalna Hrvatska)



**Slika 8.** Broj prijava na 10.000 stanovnika po županijama u razdoblju od 2007. do 2016. godine (jadranska Hrvatska)



## 2.1.2. Načini prijavljivanja

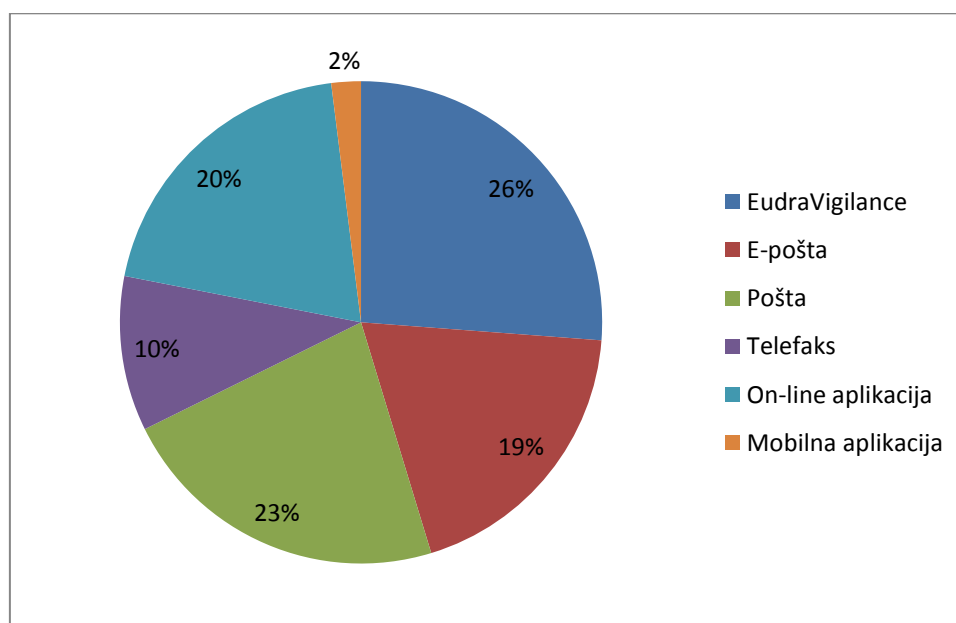
Sumnju na nuspojavu u 2016. godini bilo je moguće prijaviti slanjem ispunjenog obrasca HALMED-u poštom ili telefaksom, putem e-pošte, korištenjem *on-line* aplikacije dostupne na internetskim stranicama HALMED-a te putem aplikacije za mobilne uređaje, koja je puštena u rad u svibnju 2016. godine. U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprime dužni proslijediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Karakteristike prijave zaprimljenih putem mobilne aplikacije kao novouvedenog načina prijavljivanja sumnje na nuspojavu opisane su detaljnije u dijelu 2.3.1.

Tablica 7. i Slika 9. prikazuju ukupan broj i udio zaprimljenih prijava s obzirom na način prijavljivanja.

**Tablica 7.** Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2016. godini

Način prijavljivanja	Broj prijava
EudraVigilance	913
E-pošta	666
Pošta	781
Telefaks	362
<i>On-line</i> aplikacija	695
Mobilna aplikacija	69
<b>Ukupno</b>	<b>3486</b>

**Slika 9.** Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2016. godini



Ukupno 923 prijave HALMED-u su prosljeđene od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je činilo 26% ukupnog broja prijava zaprimljenih u 2016. godini. Od navedenog broja prijava, njih 913 nositelji odobrenja prosljeđili su HALMED-u putem baze

EudraVigilance. U odnosu na 2015. godinu, kada su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u prosljedili 1214 prijava, zabilježen je pad broja prijava od 24%.

Tijekom 2016. godine putem [on-line aplikacije za prijavu nuspojava](#) dostupne na internetskim stranicama HALMED-a zaprimljeno je 695 prijava, što je gotovo dvostruko više od 2015. godine kada je ovim načinom zaprimljeno 349 prijava. Iako je navedena aplikacija namijenjena prvenstveno pacijentima/korisnicima lijeka, u značajnoj je mjeri koriste i zdravstveni radnici; od 695 prijava zaprimljenih putem *on-line* aplikacije, 626 prijava uputili su zdravstveni radnici, a 69 pacijenti/korisnici lijeka, članovi obitelji pacijenata/korisnika lijeka ili zakonski zastupnici/skrbnici. Navedeni podaci ukazuju na potrebu daljnjeg angažmana u razvoju *on-line* sustava za prijavu nuspojava od strane zdravstvenih radnika.

U 2016. godini, i dalje je otprilike polovica prijava sumnji na nuspojave (51%) zaprimljena slanjem ispunjenog obrasca putem pošte, telefaksa ili e-pošte. Udio prijava zaprimljenih ovim putem je u blagom padu u odnosu na 2015. godinu kada je 56% prijava bilo prosljeđeno na ovakav način. Zaprimanje prijava u ne-elektroničkom formatu zahtijeva značajno više vremena za obradu i unos u bazu nuspojava u odnosu na zaprimanje putem *on-line* i mobilne aplikacije, što može otežati farmakovigilancijske procese. Dodatno, osim smanjenja vremena potrebnog za unošenje podataka u bazu nuspojava, korištenjem *on-line* i mobilne aplikacije smanjuje se vrijeme koje je potrebno uložiti prilikom prijave sumnje na nuspojavu. Kako bi proces prijavljivanja i obrade sumnji na nuspojave bio što jednostavniji i učinkovitiji, HALMED i dalje poziva zdravstvene radnike na korištenje *on-line* i mobilne aplikacije, do završetka razvoja *on-line* sustava za prijavu sumnji na nuspojave namijenjenog zdravstvenim radnicima.

U svrhu racionalizacije procesa zaprimanja, obrade i prosljeđivanja prijava sumnji na nuspojave, HALMED je u 2016. godini nastavio projekt razvoja *on-line* sustava za prijavljivanje sumnji na nuspojavu – OPeN. Projekt je podijeljen u više faza, koje uključuju razvoj programske podrške za obradu prijava sumnji na nuspojave za djelatnike HALMED-a te razvoj *on-line* aplikacije za zdravstvene radnike putem koje će moći prosljeđivati i pratiti svoje prijave sumnji na nuspojave. U kasnijim fazama projekta predviđen je razvoj okruženja koje će omogućiti izravno slanje prijava sumnji na nuspojave iz informatičkih sustava liječnika primarne zdravstvene zaštite, bolničkih informatičkih sustava i ljekarni.

Tijekom 2016. godine HALMED je aktivno sudjelovao u projektu *Innovative Medicines Initiative WEB-RADR (Recognising Adverse Drug Reactions)*. Cilj projekta bio je istražiti korištenje novih tehnologija, kao što su mobilne aplikacije i društvene mreže, u praćenju sigurnosti primjene lijekova. U svibnju 2016. godine upravo je kao rezultat ovog projekta puštena u rad te široj javnosti predstavljena mobilna aplikacija za prijavu sumnji na nuspojavu. Time je HALMED postao jedna od prve tri nacionalne agencije za lijekove Europske unije koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu sumnji na nuspojave lijekova. Mobilna aplikacija dostupna je za pametne telefone i tablet uređaje koji rade na Android i iOS operativnim sustavima. U projektu uz HALMED sudjeluju Europska agencija za lijekove (EMA), Agencija za lijekove Ujedinjenog Kraljevstva (MHRA), Uppsala Monitoring Centre (UMC) i Nacionalni centar za praćenje nuspojava Nizozemske (LAREB) te brojni drugi partneri iz redova akademske zajednice, udruga pacijenata i farmaceutske industrije.

## 2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

### 2.2.1. Klasifikacija lijekova

Najzastupljenija skupina prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2016. godini bila je skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav). Na drugom mjestu bila je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), koja je u prošloj godini bila najzastupljenija, dok je na trećem mjestu bila skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija), koja se već dugi niz godina nalazi među najprijavljivijim skupinama (Tablica 8.). Skupina N bila je najzastupljenija u 2011. i 2012. godini, što se može vidjeti na Slici 10. Ponovno svrstavanje skupine N na prvo mjesto rezultat je početka zaprimanja prijave sumnji na nuspojave lijekova od strane IMI-ja, gdje su otrovanja lijekom najčešće prijavljena upravo za navedenu skupinu lijekova, kao što je opisano u dijelu 2.3.2.

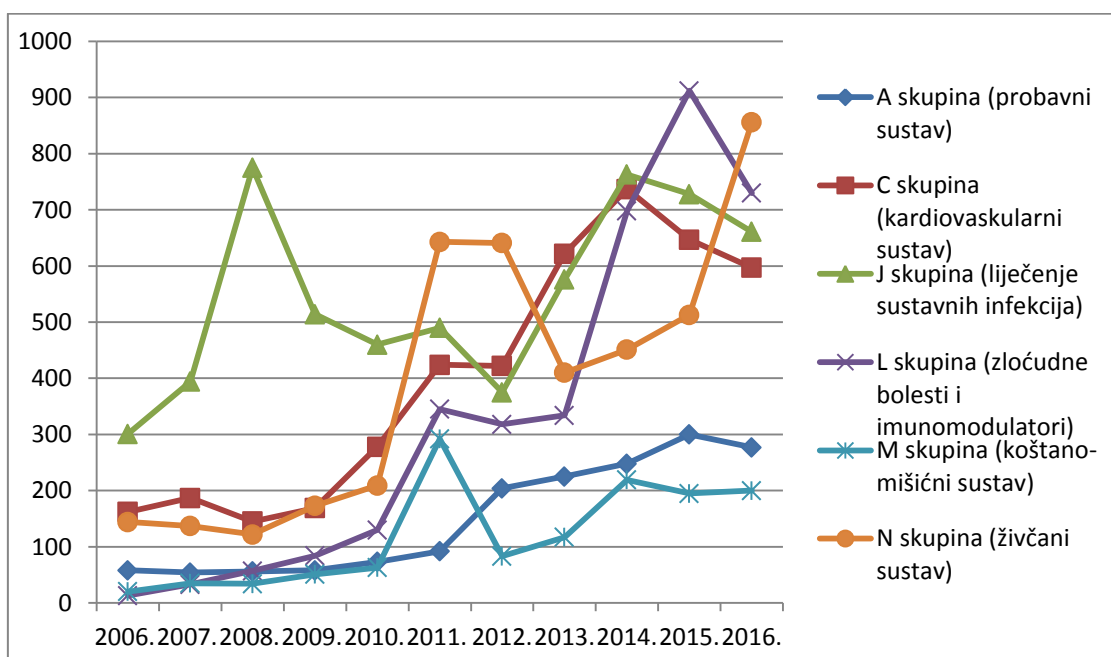
Ukupan broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijavi jer je u jednoj prijavi sumnje na nuspojavu moguće navesti više od jednog lijeka pod sumnjom (Tablica 8.).

**Tablica 8.** Broj lijekova za koje je u 2016. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji

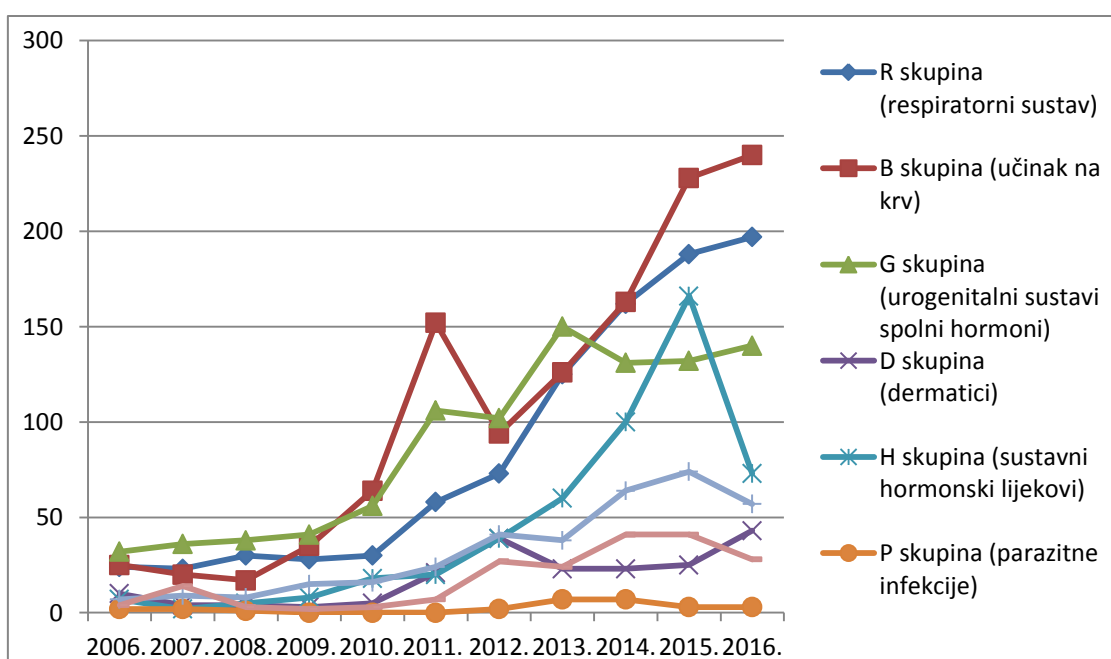
ATK klasifikacija	2016.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	277
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	240
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	597
ATK 1. razina D skupina (dermatičari)	43
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	140
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	73
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	661
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	730
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	200
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	856
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	3
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	197
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	57
ATK 1. razina V skupina (različito)	28
<b>UKUPNI BROJ LIJEKOVA</b>	<b>4102</b>



**Slika 10.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2016. godine za najzastupljenije skupine lijekova



**Slika 11.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2016. godine za manje zastupljene skupine lijekova



**Tablica 9.** Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2016. godini

Mjesto po broju prijava prema ATK skupinama	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	L	564	C	383	J	112
2.	N	564	J	224	N	100
3.	J	310	N	165	R	36

Liječnici najčešće prijavljuju nuspojave za lijekove iz ATK skupine L i N, farmaceuti najčešće prijavljuju nuspojave za lijekove iz ATK skupine C, dok pacijenti/korisnici lijeka najčešće prijavljuju nuspojave za lijekove iz ATK skupine J. Ovi podaci u skladu su s podacima za 2015. godinu.

### 2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobi bolesnika u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom. Broj prijava u 2016. godini u odnosu na 2015. godinu blago je porastao u mlađim dobnim skupinama do 40 godina, dok je u starijim dobnim skupinama zabilježen blagi pad broja prijava, osim u skupini starijih od 85 godina.

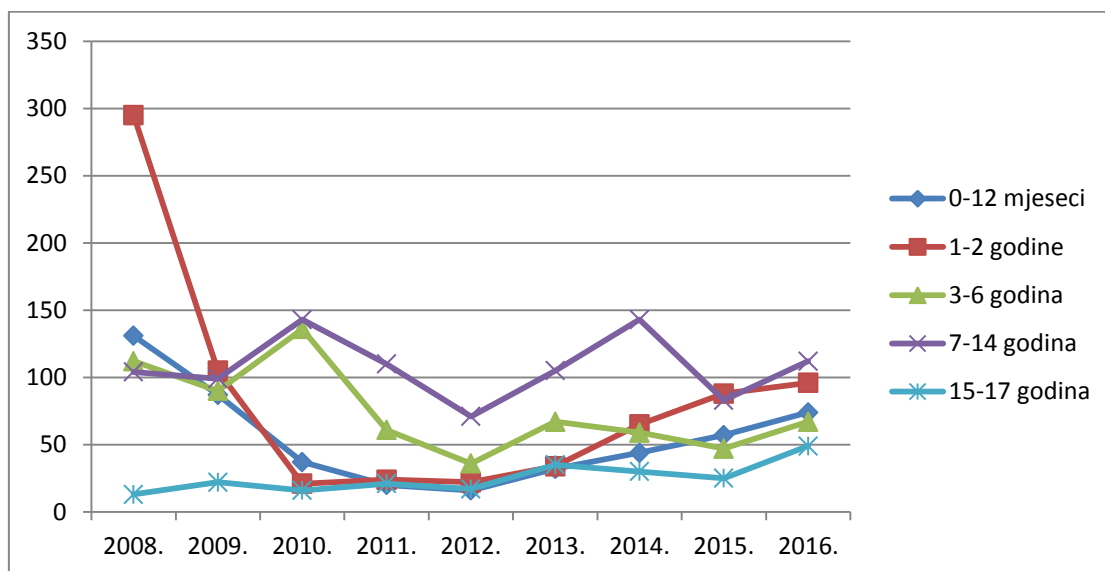
**Tablica 10.** Prijave sumnji na nuspojave prema dobi bolesnika u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom

Dob bolesnika	Broj prijava u 2016. godini	Broj prijava u 2015. godini
0 - 12 mjeseci	74	57
1 do 2 godine	96	88
3 do 6 godina	67	47
7 do 14 godina	112	83
15 do 17 godina	49	25
18 do 40 godina	588	558
41 do 64 godine	1102	1161
65 do 74 godine	593	628
75 do 84 godine	344	363
85 godina i starije	63	56
Nepoznata dob	398	453
<b>UKUPNO</b>	<b>3486</b>	<b>3519</b>

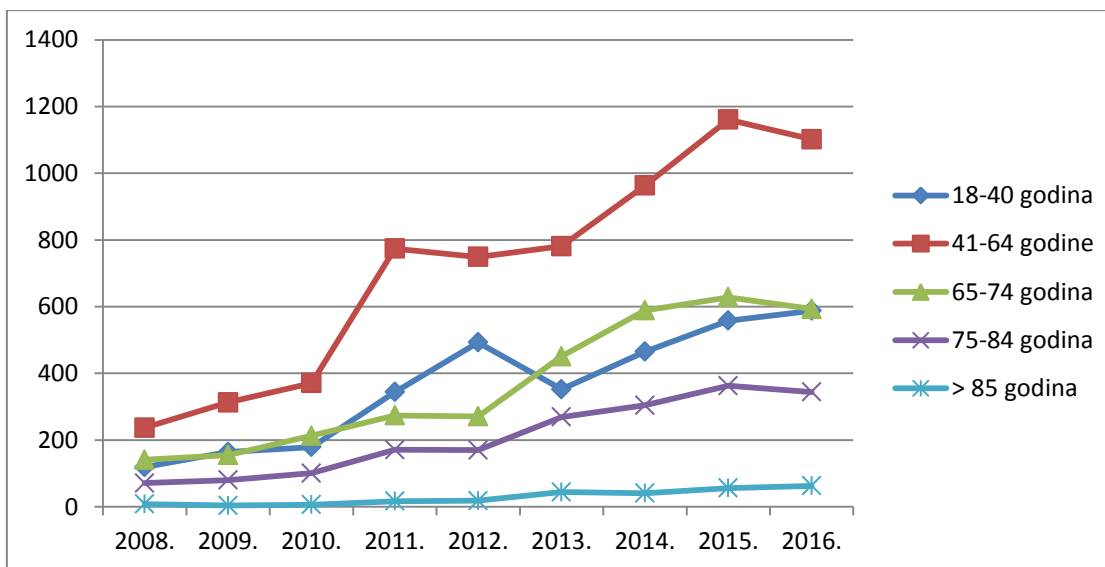
Ukupno gledajući, u 2016. godini je u mlađim dobnim skupinama uočeno više sumnji na nuspojave u odnosu na 2015. godinu. Navedeno se može protumačiti činjenicom kako je HALMED u 2016. godini započeo sa zaprimanjem nuspojave od IMI-ja, u kojima su značajnije prisutni slučajevi slučajne izloženosti lijeku. Karakteristike prijava zaprimljenih od IMI-ja opisane su u dijelu 2.3.2. Broj prijava iz kojih nije moguće saznati točnu dob pacijenta iznosi približno 11% te je u blagom padu u odnosu na 2015. godinu, kada se kretao oko 13%.

Većina prijava koja ne sadrži podatke o dobi zaprimljena je od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što upućuje na to da je prema njima potrebno usmjeriti dodatne aktivnosti za povećanje kvalitete prijava.

**Slika 12.** Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2008. do 2016. godine



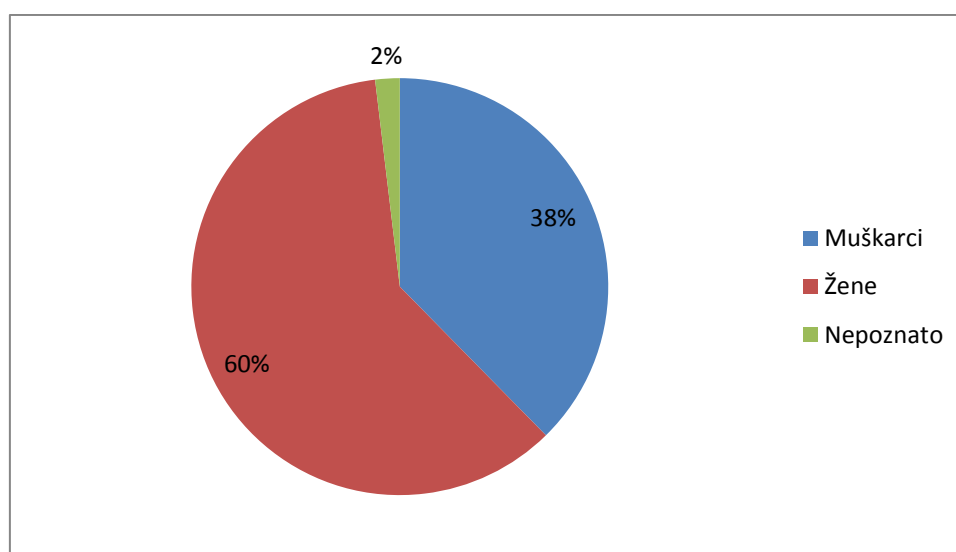
**Slika 13.** Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2008. do 2016. godine



**Tablica 11.** Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom

Spol	Broj prijava u 2016. godini	Broj prijava u 2015. godini	% u 2016. godini	% u 2015. godini
Muškarci	1312	1305	38	37
Žene	2108	2025	60	58
Nepoznato	66	189	2	5
UKUPNO	3486	3519	100	100

**Slika 14.** Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2016. godini



Statistika koju HALMED vodi za prijave sumnji na nuspojave pokazuje kako je već dvanaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen za pacijente/korisnike lijeka ženskog spola (60%). Također, u 2016. godini uočen je pad broja sumnji na nuspojava u kojima nije bio poznat spol pacijenta (2%) u odnosu na 2015. godinu (5%).

### 2.2.3. Vrste nuspojave

Nuspojave se prema mehanizmu nastanka osnovno dijele na nuspojave tipa A, koje su posljedica pretjeranog farmakološkog učinka odnosno povezane su s dozom i učestalosti primjene, i nuspojave tipa B, koje uključuju imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metaboličku intoleranciju i idiosinkrazije. Od ukupno 9358 prijavljenih nuspojava, njih 2235 svrstano je u reakcije tipa B, što čini 23,9% svih nuspojava te je manje u odnosu na 2015. godinu. U uzorku iz 2016. godine među osobama kod kojih se javljaju nuspojave tipa B dominiraju osobe ženskog spola, kao i u 2015. godini. U 1% predmetnih prijava spol nije poznat (Tablica 13.).

Broj prijava sumnji na nedjelotvornost lijeka (tip F) u 2016. godini iznosio je 2,1% ukupnog broja prijava.

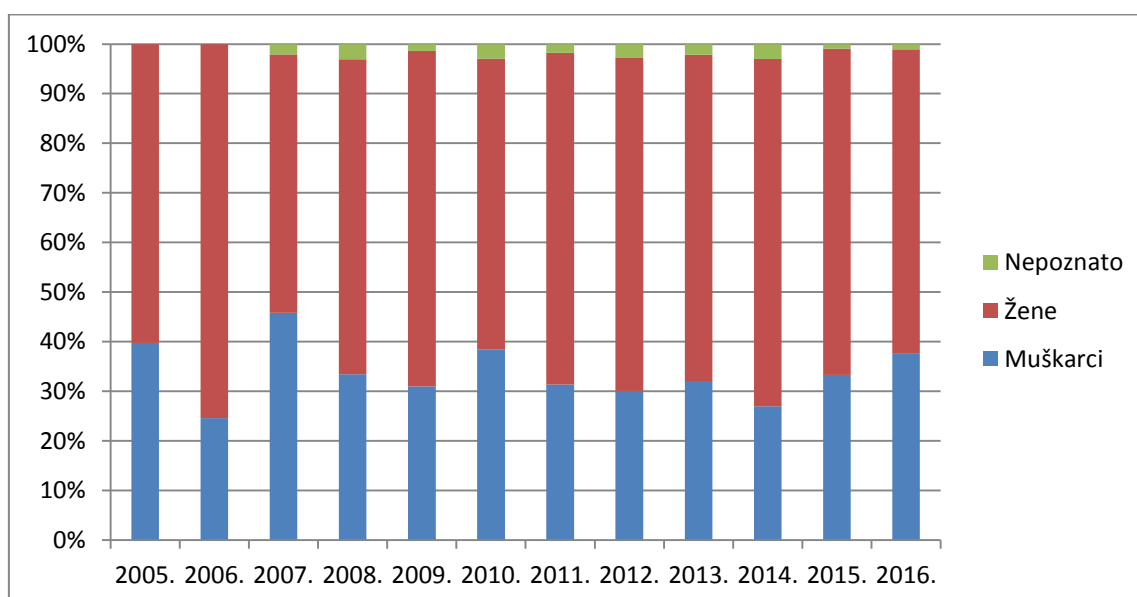
**Tablica 12.** Vrste prijavljenih nuspojava u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom

Vrsta nuspojava	Broj nuspojava u 2016. godini	Broj nuspojava u 2015. godini	% nuspojava u 2016. godini	% nuspojava u 2015. godini
Tip A	6929	6552	74,0	70,5
Tip B	2235	2640	23,9	28,4
Tip F	194	102	2,1	1,1
<b>UKUPNO</b>	<b>9358</b>	<b>9294</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Tablica 13.** Odnos spola i nuspojava tipa B u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom

Spol	Broj nuspojava tipa B u 2016. godini	Broj nuspojava tipa B u 2015. godini	% u 2016. godini	% u 2015. godini
Muškarci	842	880	38	33
Žene	1369	1735	61	66
Nepoznato	24	25	1	1
<b>UKUPNO</b>	<b>2235</b>	<b>2640</b>	<b>100</b>	<b>100</b>

**Slika 15.** Udio nuspojava tipa B po spolu pacijenta/korisnika lijeka u razdoblju od 2005. do 2016. godine



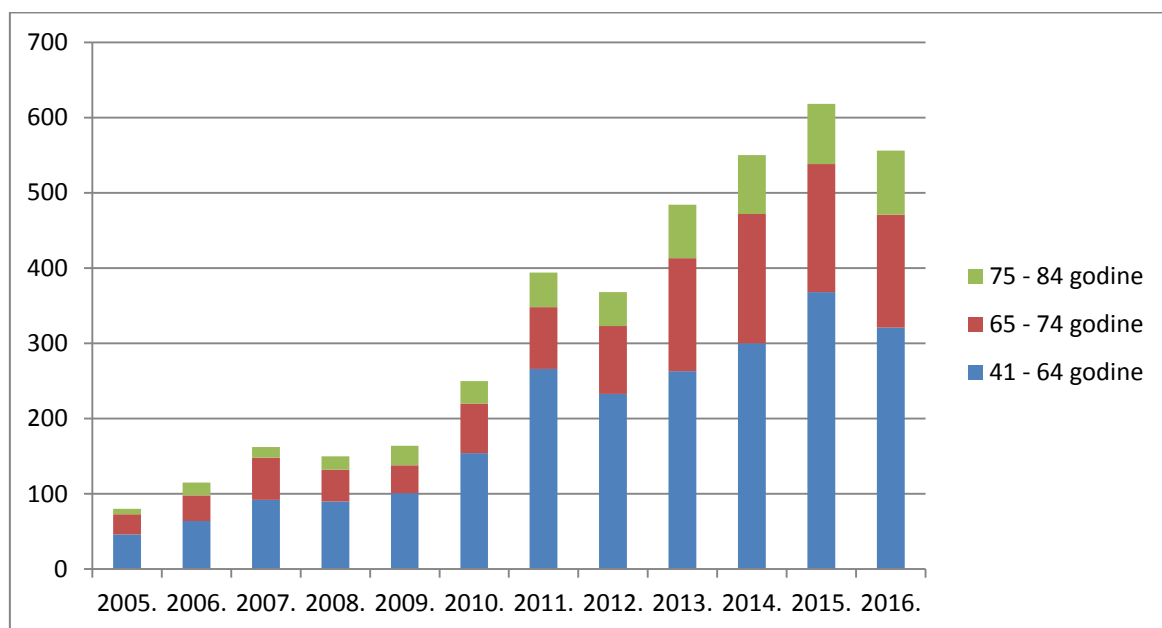
## 2.2.4. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuje, u 2016. godini u mlađih dobnih skupina prevladava primjena samo jednog lijeka u terapiji odnosno prevenciji bolesti, što je u skladu s podacima iz prethodnih godina. Zadržan je trend prijava primjene većeg broja istodobno primijenjenih lijekova u odraslim i posebice starijim dobnim skupinama. Prilikom ocjene ovakvih prijava, posebno se vodi računa o mogućim interakcijama lijekova u istodobnoj primjeni.

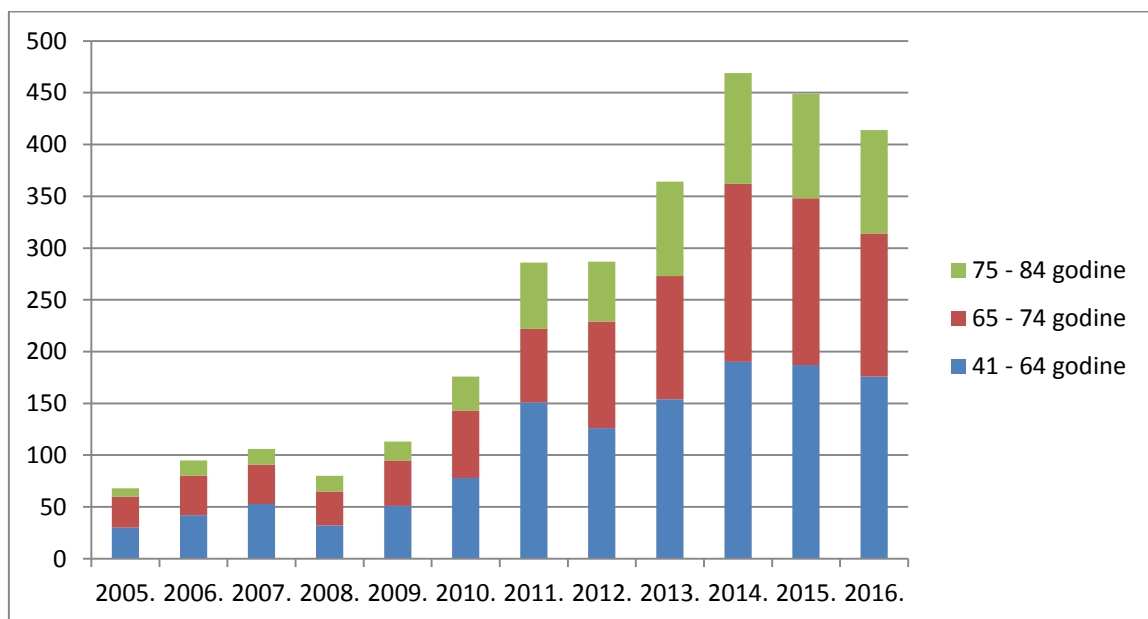
**Tablica 14.** Broj lijekova koje pacijent/korisnik lijeka istodobno primjenjuje prema dobnim skupinama

Dob	1 lijek	2-3 lijeka	4-5 lijekova	> 5 lijekova	UKUPNO
0-12 mjeseci	62	7	3	2	74
1-2 godine	90	6	0	0	96
3-6 godina	60	6	1	0	67
7-14 godina	89	21	2	0	112
15-17 godina	28	17	4	0	49
18-40 godina	396	133	37	22	588
41-64 godine	542	321	176	63	1102
65-74 godina	229	150	138	76	593
75-84 godina	106	85	100	53	344
> 85 godina	23	15	13	12	63
Nepoznato	254	79	44	21	398
UKUPNO	1879	840	518	249	3486

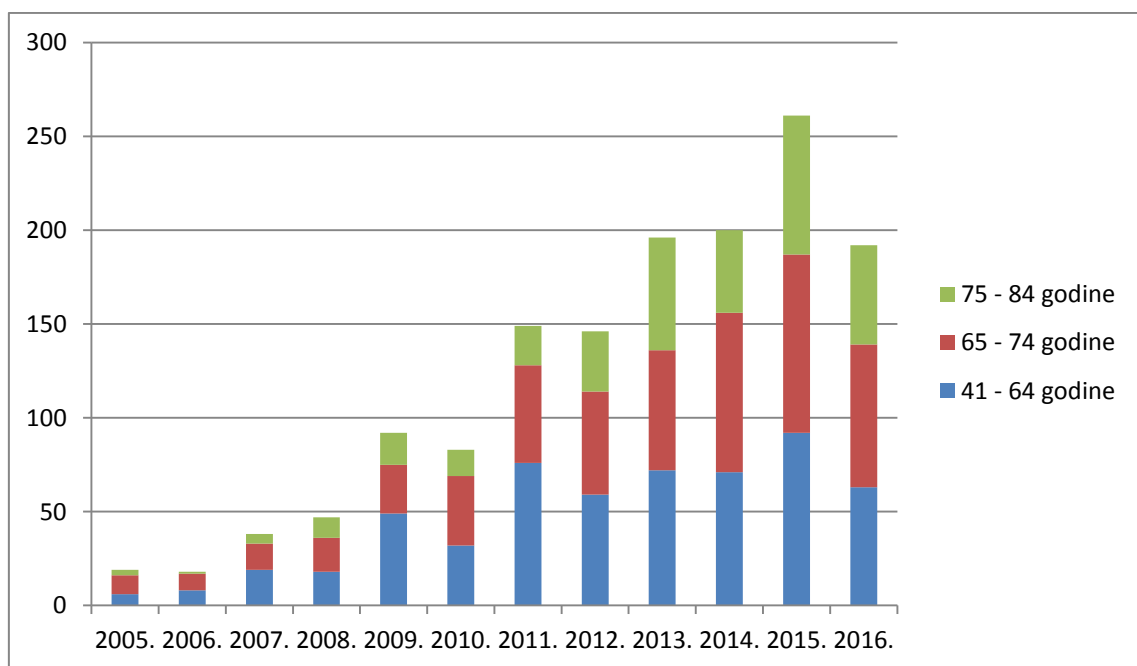
**Slika 16.** Broj prijava s 2-3 lijeka u istodobnoj primjeni prema dobnim skupinama u odrasloj i starijoj populaciji u razdoblju od 2005. do 2016. godine



**Slika 17.** Broj prijava s 4-5 lijekova u istodobnoj primjeni prema dobnim skupinama u odrasloj i starijoj populaciji u razdoblju od 2005. do 2016. godine



**Slika 18.** Broj prijava s više od 5 lijekova u istodobnoj primjeni prema dobnim skupinama u odrasloj i starijoj populaciji u razdoblju od 2005. do 2016. godine



## 2.2.5. Ozbiljnost nuspojave

U 2016. godini zaprimljene su 1132 prijave koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (68%) značajno je veći od udjela prijava koji takve kriterije ispunjavaju (32%). Broj ozbiljnih prijava blago je porastao u odnosu na 2015. godinu, kada 72% prijava nije bilo ozbiljno, a 28% prijava je bilo ozbiljno.

Nuspojave koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija smatraju se u regulatornom smislu ozbiljnim:

- ako je nuspojava uzrokovala smrt osobe
- ako nuspojava ugrožava život pacijenta/korisnika lijeka
- ako je nuspojava uzrokovala potrebu za bolničkim liječenjem (hospitalizaciju) ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja (produljenje hospitalizacije)
- ako je nuspojava uzrokovala trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- ako je došlo do razvoja anomalije/mane od rođenja kod novorođenčeta zbog toga što je majka uzimala lijek tijekom trudnoće
- ako se radi o medicinski značajnom stanju koje se može smatrati ozbiljnim.

Ozbiljnim nuspojavama također se smatraju nuspojave navedene na listi važnih medicinskih događaja, odnosno IME listi (engl. *Important Medical Events List*) objavljenoj na internetskim stranicama HALMED-a. Ove nuspojave svrstavaju se u kategoriju medicinski značajnih ozbiljnih stanja.

Neznatno veći udio ozbiljnih prijava zaprimljenih u 2016. godini u odnosu na 2015. godinu moguće je objasniti time što je HALMED u prošloj godini počeo zaprimati prijave otrovanja lijekovima od strane IMI-ja.

**Slika 19.** Kretanje udjela prijava prema ozbiljnosti u razdoblju od 2007. do 2016. godine





U Tablici 15. prikazan je broj ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom.

**Tablica 15.** Broj ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom sukladno kriterijima prema ICH smjernici E2A

KRITERIJ	Broj prijava u 2016. godini	Broj prijava u 2015. godini
Smrt	78	61
Hospitalizacija	444	86
Invalidnost	15	7
Ugrožava život	95	380
Prirođena anomalija	1	7
Medicinski značajno ozbiljno stanje	850	692
<b>UKUPNO</b>	<b>1483*</b>	<b>1233</b>

\* neke nuspojave ispunjavaju nekoliko kriterija ozbiljnosti pa je ukupan zbroj u tablici veći od ukupnog broja prijava ozbiljnih nuspojava

Iz Tablice 16. i Tablice 17. vidljivo je da je najveći broj ozbiljnih prijava zaprimljen od strane liječnika, dok farmaceuti i pacijenti/korisnici lijeka značajno više prijavljuju neozbiljne nuspojave.

**Tablica 16.** Pregled ozbiljnih prijava prema tipu prijavitelja

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	1664	1261	352	159
Broj i udio ozbiljnih prijava	788 (47%)	158 (13%)	72 (20%)	78 (49%)
Broj i udio neozbiljnih prijava	876 (53%)	1103 (87%)	280 (80%)	81 (51%)

**Tablica 17.** Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	72%	14%	7%	7%

### 2.2.6. Ishod nuspojave

U Tablici 18. prikazan je prema ishodu broj i udio nuspojava zaprimljenih u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom. U 2016. godini porastao je udio prijava koje nemaju podatak o ishodu nuspojave te iznosi 32% u odnosu na 25%, koliko je iznosio u 2015. godini. Veći broj prijava u kojima ishod nuspojave nije bio poznat moguće je objasniti činjenicom kako je u 2016. godini HALMED započeo sa zaprimanjem prijava od strane IMI-ja. S obzirom na to da djelatnici IMI-ja zaprimaju prijave najčešće u trenutku zaprimanja bolesnika u zdravstvenu ustanovu, ishod nuspojave nije bilo moguće znati.

Sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka prijavljena je u 78 slučajeva. U najvećem se broju smrtnih slučajeva za koje se sumnja da su povezani s lijekovima radilo o pacijentima s teškom osnovnom bolešću, što dodatno otežava procjenu povezanosti lijeka i nuspojave sa smrtnim ishodom. Naime, velik broj lijekova za koje su prijavljene sumnje na nuspojavu sa smrtnim ishodom namijenjen je za liječenje zloćudnih bolesti (karcinomi) te za primjenu kod transplantiranih bolesnika, bolesnika sa srčanim bolestima i bolesnika s nasljednim, najčešće neizlječivim, metaboličkim bolestima. Zbog ozbiljnosti stanja kod kojih se primjenjuju ovi lijekovi, u predmetnim slučajevima teško je isključiti mogućnost utjecaja podležee bolesti na smrtni ishod.

U najvećem broju prijava smrtnih slučajeva za koje se sumnja da su povezani s lijekovima radilo se o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora. Budući da se tijekom 2015. i 2016. godine za navedene lijekove provodilo više postmarketinških neintervencijskih ispitivanja te je praćenje sigurnosti njihove primjene bilo dodatno pojačano, broj prijava je u ovim godinama bio veći nego ranijih godina.

**Tablica 18.** Broj i udio nuspojava prema ishodu zaprimljenih u 2016. godini u usporedbi s 2015. godinom

Ishod nuspojave	2016.	2015.	% 2016.	% 2015.
Oporavak bez posljedica	4019	4656	44	51
Oporavak s posljedicama	121	124	1	1
Oporavak u tijeku	951	965	10	11
Nuspojava u tijeku	1059	1063	12	12
Nepoznato	3059	2330	33	25

### 2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i (MedDRA, engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* – Medicinski rječnik za regulatorne poslove), koja se koristi u kodiranju prijavljenih nuspojava i standard je za međunarodnu komunikaciju na tom području. Najveći broj nuspojava u 2016. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Poremećaji probavnog*

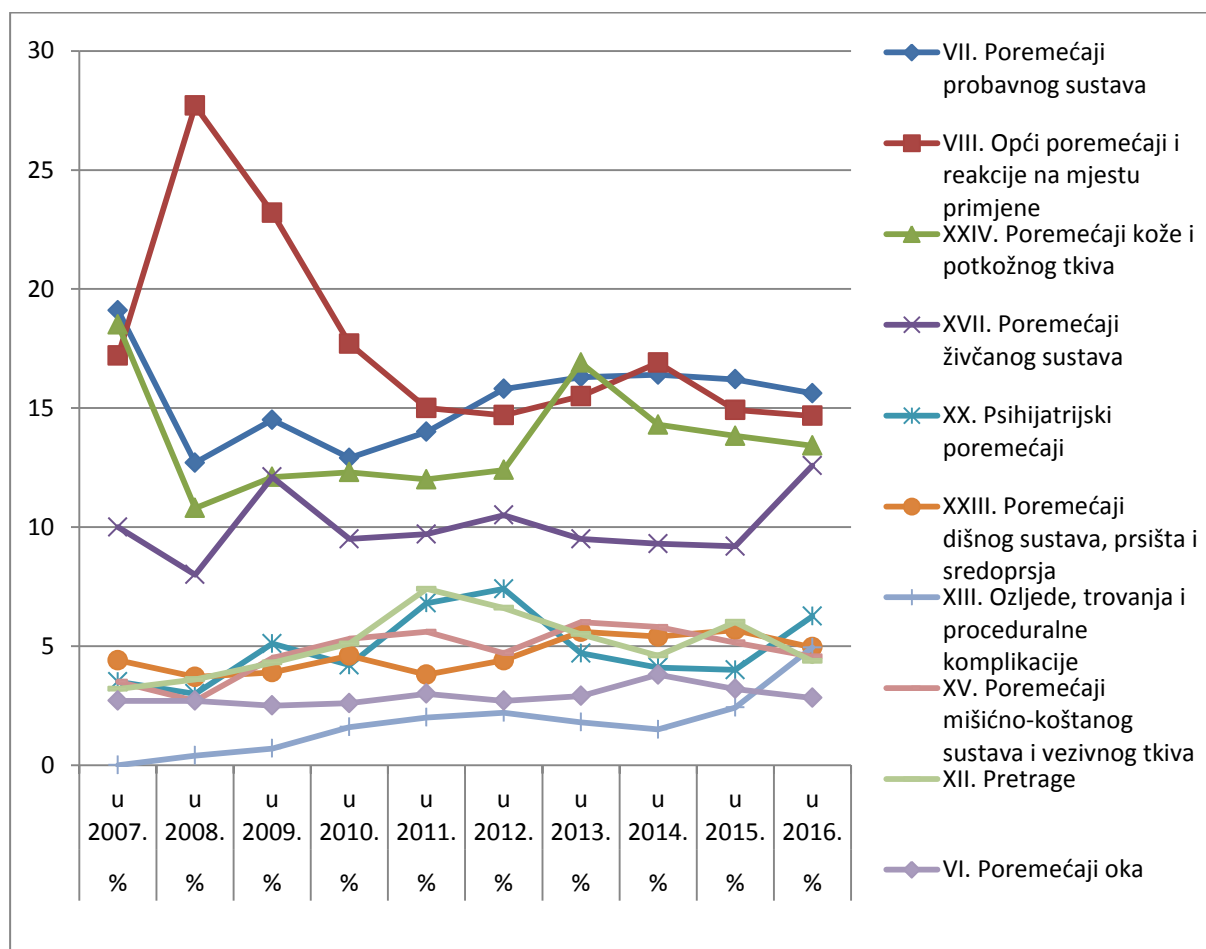
sustava (15,62%), zatim za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (14,67%) te za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (13,42%). Navedeno je u skladu s podacima za 2015. godinu, kada je također najviše nuspojava bilo zabilježeno u navedenim organskim sustavima.

**Tablica 19.** Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2016. godini

<b>Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)</b>	<b>Broj nuspojava u 2016. godini</b>	<b>Udio nuspojava u 2016. godini (%)</b>
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	164	1,75
II. Srčani poremećaji	180	1,92
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	4	0,04
IV. Poremećaji uha i labirinta	90	0,96
V. Endokrini poremećaji	20	0,21
VI. Poremećaji oka	264	2,82
VII. Poremećaji probavnog sustava	1462	15,62
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	1373	14,67
IX. Poremećaji jetre i žuči	55	0,59
X. Poremećaji imunološkog sustava	104	1,11
XI. Infekcije i infestacije	158	1,69
XII. Pretrage	409	4,37
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	462	4,94
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	131	1,40
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	427	4,56
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	104	1,11
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1177	12,58
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	9	0,10
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	27	0,29
XX. Psihijatrijski poremećaji	585	6,25
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	90	0,96
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	130	1,39
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	463	4,95
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1256	13,42

XXV. Socijalne okolnosti	12	0,13
XXVI. Operativni i medicinski postupci	8	0,09
XXVII. Krvožilni poremećaji	194	2,07
<b>UKUPNO</b>	<b>9358</b>	<b>100,00%</b>

**Slika 20.** Prikaz kretanja nuspojava iz 10 najzastupljenijih organskih sustava prema podacima iz 2016. godine u razdoblju od 2007. do 2016. godine



Zanimljivo je promotriti za koje organske sustave najviše prijave stiže od strane liječnika, farmaceuta i pacijenata/korisnika lijeka (Tablica 20.).

Liječnici su u 2016. godini najčešće prijavljivali nuspojave svrstane u SOC VIII. *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*. Na drugom su mjestu nuspojave svrstane u SOC XVII. *Poremećaji živčanog sustava*, a na trećem mjestu nuspojave svrstane u SOC XXIV. *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*.

Farmaceuti su u 2016. godini najčešće prijavljivali nuspojave svrstane u SOC VII. *Poremećaji probavnog sustava*, na drugom mjestu nalaze se nuspojave svrstane u SOC XXIV. *Poremećaji kože i potkožnog tkiva*, dok su na trećem mjestu nuspojave svrstane u SOC XVII. *Poremećaji živčanog sustava*.

Pacijenti/korisnici lijeka su, kao i liječnici, u 2016. godini najčešće prijavljivali nuspojave svrstane u SOC VIII. *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*. Na drugom mjestu nalaze se nuspojave svrstane u SOC VII. *Poremećaji probavnog sustava*, dok se na trećem mjestu nalaze nuspojave svrstane u SOC XVII. *Poremećaji živčanog sustava*. Izravne prijave od pacijenata/korisnika lijeka pridonose boljoj obuhvatnosti svih nuspojava koje utječu na kvalitetu života pojedinih pacijenata/korisnika lijeka, što je potrebno uzeti u obzir posebice prilikom detekcije i ocjene sigurnosnih signala.

Za razliku od prethodne, 2015. godine, kada se SOC XVII *Poremećaji živčanog sustava* nalazio među tri najprijavljivija sustava samo kod pacijenata, u 2016. godini ovaj se SOC našao i među tri najprijavljivija sustava kod zdravstvenih radnika liječnika i farmaceuta.

**Tablica 20.** Ukupni broj prijava klasificiranih prema organskim sustavima (SOC) prema prijaviteljima u 2016. godini

Mjesto po broju prijava po SOC-u	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti	
	SOC	Broj nuspojava	SOC	Broj nuspojava	SOC	Broj nuspojava
1.	VIII	757	VII	675	VIII	214
2.	XVII	601	XXIV	561	VII	192
3.	XXIV	527	XVII	351	XVII	134

### 2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2016. godini

U 2016. godini najčešće su prijavljene nuspojave kao što su mučnina, proljev, glavobolja i crvenilo, što su nuspojave većinom karakteristične za klasične sintetske lijekove i što je u skladu s podacima iz prethodnih godina. Riječ je o nuspojavama koje su prijaviteljima dobro uočljive, jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka) te nerijetko značajno smanjuju kvalitetu života pacijenta/korisnika lijeka, iako regulatorno ne spadaju u ozbiljne nuspojave.

U 2016. godini se prvi put među najprijavljivijim nuspojavama našla i somnolencija (pretjerana pospanost), koja prethodnih godina nije spadala među najprijavljivije. Navedeno je moguće objasniti zaprimanjem prijava od IMI-ja gdje je ATK skupina lijekova s najvećim brojem prijava bila skupina N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), za koju je somnolencija učestala nuspojava.

Među najprijavljivijim reakcijama su se također, kao posljedica prijava od IMI-ja, našli i pokušaj suicida i namjerno predoziranje lijekom. U navedenim slučajevima se ne radi o nuspojavama u užem smislu, odnosno nije riječ o štetnoj i neželjenoj reakciji na primjenu lijeka već su u pitanju obrasci korištenja, odnosno načini na koje se lijek koristi stoga ove reakcije nisu prikazane u Tablici 21. Sukladno važećim smjernicama za kodiranje nuspojava (*MedDRA Points to Consider*), navedeni obrasci korištenja lijeka se u svrhu lakšeg praćenja i identifikacije novih sigurnosnih pitanja također unose u polje za unos nuspojava lijeka. U

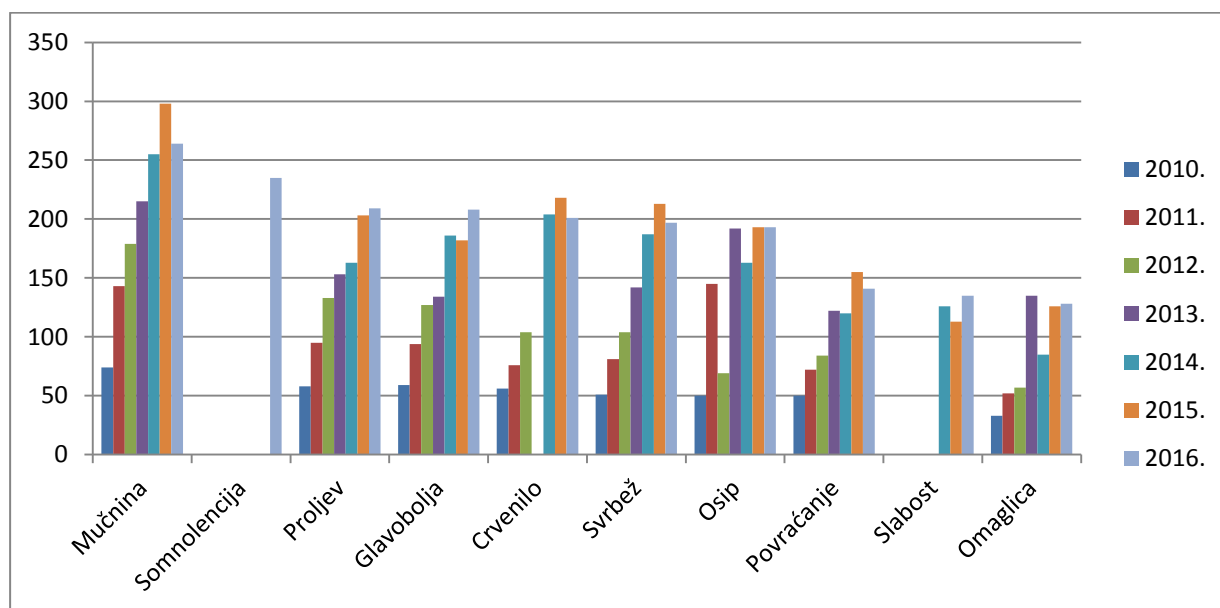
navedenim prijavama koje je zaprimio IMI zabilježeno je ukupno 186 slučajeva pokušaja samoubojstva lijekom, od čega je u 162 slučaja prijavljeno kako je pokušaj izvršen namjernim predoziranje lijekom.

U Tablici 21. navedene su nuspojave koje su u 2016. godini prijavljene više od 100 puta. Također, na Slici 21. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2016. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2016. godine.

**Tablica 21.** Najčešće prijavljene nuspojave u 2016. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2016. godini
Mučnina	264
Somnolencija	235
Proljevlje	209
Glavobolja	208
Crvenilo	201
Svrbež	197
Osip	193
Povraćanje	141
Slabost	135
Omaglica	128
Urtikarija	126
Kašalj	121
Vrućica	102
Umor	101

**Slika 21.** Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2016. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2016. godine.



\*podaci nisu prikazani za godine u kojima se predmetne nuspojave nisu nalazile među deset najčešće prijavljenih

## 2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava

### 2.3.1. Prijave zaprimljene putem mobilne aplikacije za prijavu nuspojava

U svibnju 2016. godine HALMED je, kao rezultat projekta WEB-RADR, predstavio i pustio u rad aplikaciju za prijavu sumnji na nuspojave lijekova za pametne telefone i tablet uređaje koji koriste Android i iOS operativni sustav. Navedena aplikacija omogućuje izravno slanje prijave sumnje na nuspojavu HALMED-u te je mogu koristiti zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka. Dodatno je putem navedene mobilne aplikacije omogućeno praćenje novosti vezano uz sigurnost primjene lijeka te praćenje broja prijavljenih nuspojava za određeni lijek u bazi Svjetske zdravstvene organizacije.

Ukupno je tijekom 2016. godine putem mobilne aplikacije zaprimljeno 69 prijava sumnji na nuspojave lijekova. Od navedenog broja, 41 prijavu (59%) uputili su farmaceuti, 18 prijava (26%) pristiglo je od pacijenata/korisnika lijeka, dok je 10 prijava (15%) zaprimljeno od strane liječnika. Iz navedenog se može zaključiti da je mobilna aplikacija postala posebno popularna među farmaceutima. Međutim, potrebno je istaknuti i značajan udio prijava pacijenata od gotovo trećine prijava zaprimljenih ovim putem, što pokazuje kako se pokretanjem mobilne aplikacije postupak prijave nuspojava dodatno približio pacijentima.

Promatrajući ozbiljnost nuspojava, 23% prijava upućenih putem mobilne aplikacije ispunjavalo je neki od od kriterija ozbiljnosti, a preostalih 77% prijava nije zadovoljavalo nijedan od predmetnih kriterija. Udio ozbiljnih prijava upućenih putem mobilne aplikacije nešto je manji u odnosu na udio u cjelokupnom broju prijava u 2016. godini (32%).

Ukupno je u prijavama zaprimljenim putem mobilne aplikacije identificirano 76 lijekova pod sumnjom, a, gledano prema ATK skupinama, najzastupljenije su bile skupina C (kardiovaskularni sustav) s 20 lijekova, skupina N (živčani sustav) sa 17 lijekova te skupina J (liječenje infekcija) s 13 lijekova. Navedene skupine su se i u ukupnom broju prijava iz 2016. godine nalazile među najčešće prijavljenima.

Prijavljeno je ukupno 140 nuspojava, pri čemu je, promatrano prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC), najviše nuspojava zabilježeno za SOC *Poremećaji živčanog sustava* (31), SOC *Poremećaji probavnog sustava* (25) i SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (18), što je u skladu s podacima o ukupnom broju zaprimljenih nuspojava u 2016. godini.



### 2.3.2. Prijave zaprimljene od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada

U 2016. godini HALMED je započeo suradnju s Centrom za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) na području praćenja otrovanja lijekovima. Kroz navedenu suradnju IMI prosljeđuje HALMED-u prijave koje zaprimi putem pozivnog centra, a tiču se otrovanja odnosno predoziranja lijekovima.

U 2016. godini HALMED-u je IMI ukupno proslijedio 579 prijava.

Od navedenog broja, **293 prijave otrovanja lijekom su sadržavale informaciju o nuspojavi lijeka**, u skladu s čime su obrađene kao prijave sumnje na nuspojave i pohranjene u nacionalnu, europsku i svjetsku bazu nuspojava te su u Izvješću promatrane kao dio ukupnog broja nuspojava zaprimljenih u 2016. godini.

U preostalih 286 prijava koje je IMI proslijedio HALMED-u nije bilo informacije o nuspojavi ili je navedeno kako nije došlo do nuspojave. Prijave koje ne sadrže informaciju o nuspojavi lijeka odnosno u kojima je navedeno kako nije došlo do nuspojave **nisu** uključene u Izvješće. Međutim, navedene prijave također mogu biti važan izvor informacija o sigurnosti primjene lijeka jer se odnose na prijave o primjeni lijeka izvan odobrenih uvjeta primjene, medikacijske pogreške, predoziranja, pogrešnu primjenu, zlouporabu ili profesionalnu izloženost lijeku. Praćenje ovakvih načina primjene lijeka obveza je nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet stoga je HALMED svaku takvu prijavu proslijedio i nositelju odobrenja za lijek za koji je bila prijavljena.

U ovom su poglavlju zajedno su prikazane i analizirane sve prijave zaprimljene od IMI-ja, neovisno o tome sadrže li ili ne prijavljenu nuspojavu.

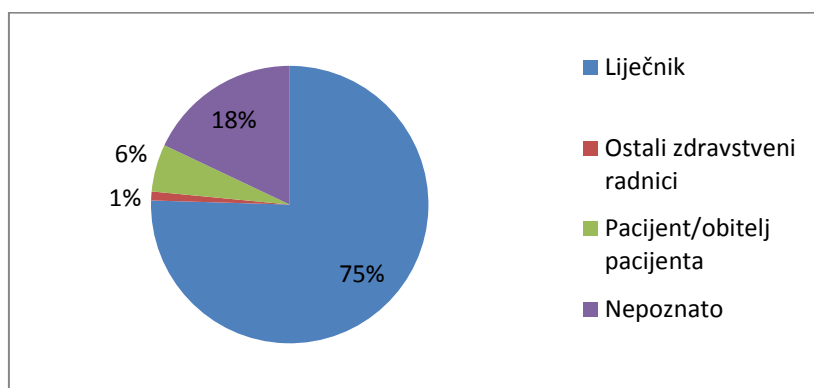
**Tablica 22.** Broj prijava zaprimljenih od IMI-ja u 2016. godini

Ukupan broj prijava IMI-ja	Broj prijava koje sadrže informaciju o nuspojavi	Broj prijava koje ne sadrže prijavljenu nuspojavu
579	293	286

Kada se prijave prosljeđene od IMI-ja promatraju s obzirom na prijavitelja, vidljivo je da je većina prijava, odnosno tri četvrtine, upućena od strane liječnika koji kontaktiraju Centar za kontrolu otrovanja kako bi se savjetovali u slučaju pacijenata kod kojih se sumnja na otrovanje lijekom (Slika 22.). Vidljivo je također da postoji i dio pacijenata koji se izravno obraćaju IMI-ju telefonskim putem.

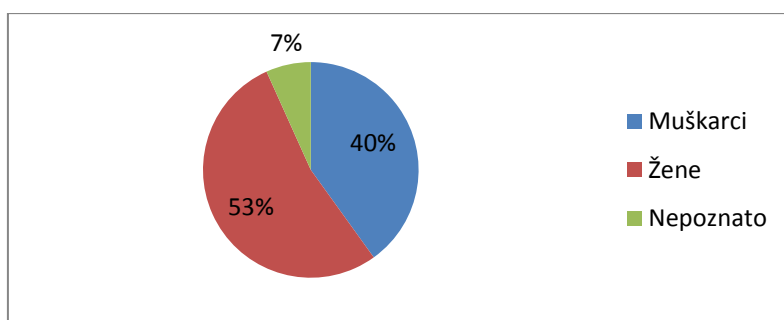


**Slika 22.** Prijave prosljeđene od IMI-ja za 2016. godinu prikazane s obzirom na prijavitelja



Kada se prijave od IMI-ja promatraju prema spolu bolesnika, vidljivo je kako je 40% prijava zaprimljeno za bolesnike muškog spola, što je nešto više u odnosu na 38% bolesnika muškog spola u ukupnom broju prijava nuspojava u 2016. godini. Veći je i udio prijava u kojima spol bolesnika nije bio poznat (7%) (Slika 23.).

**Slika 23.** Prijave prosljeđene od IMI-ja prikazane prema spolu bolesnika



Tablica 23. prikazuje broj i udio prijava IMI-ja u usporedbi s ukupnim brojem nuspojava iz 2016. godine prema dobnim skupinama bolesnika. Vidljivo je da je za mlađe dobne skupine značajno veći udio prijava zaprimljen u prijavama IMI-ja u odnosu na ukupni broj prijava. Primjerice, na dobnu skupinu od 1 do 2 godine odnosilo se 19% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju nuspojava ovaj udio iznosio 2,8%. Također, na dobnu skupinu od 3 do 6 godina odnosilo se 17,4% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju nuspojava udio prijava za ovu dobnu skupinu iznosio 1,9%. Veliki dio navedenih prijava zaprimljenih od IMI-ja za mlađe dobne skupine odnosio se na slučajnu izloženost lijeku, primjerice, na slučajeve u kojima je dijete slučajno progutalo tabletu, te u značajnom broju tih prijava nije došlo do nuspojave.

**Tablica 23.** Broj i udio prijava od IMI-ja prema dobi bolesnika u 2016. godini u usporedbi s ukupnim brojem prijava nuspojava za 2016. godinu

Dob bolesnika	Prijave IMI-ja u 2016.	Udio prijava IMI-ja u 2016. (%)	Prijave nuspojava u 2016.	Udio prijava nuspojava u 2016. (%)
0 - 12 mjeseci	12	2,1	74	2,1
1 do 2 godine	110	19,0	96	2,8
3 do 6 godina	101	17,4	67	1,9
7 do 14 godina	41	7,1	112	3,2
15 do 17 godina	46	7,9	49	1,4
18 do 40 godina	85	14,7	588	16,9
41 do 64 godine	91	15,7	1102	31,6
65 do 74 godine	4	0,7	593	17,0
75 do 84 godine	6	1,0	344	9,9
85 godina i starije	9	1,6	63	1,8
Nepoznata dob	74	12,8	398	11,4
<b>UKUPNO</b>	<b>579</b>	<b>100,0</b>	<b>3486</b>	<b>100,0</b>

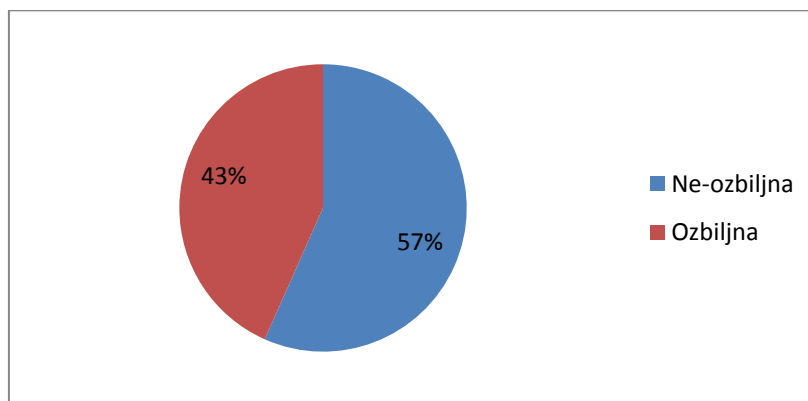
U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 847 lijekova pod sumnjom. Kada se lijekovi promatraju prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji, vidljivo je da najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada skupini N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), na koju otpada 60,6% lijekova. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene te se tako na drugom mjestu nalazi skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) sa 7,9% lijekova, a na trećem mjestu skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 6,7% lijekova. Kao što je vidljivo iz navedenih podataka, prijave IMI-ja pridonijele su tome da je u ukupnom broju prijava nuspojava u 2016. godini skupina lijekova N najzastupljenija prema broju prijava, kao što je spomenuto u dijelu 2.2.1. Izvješća.

**Tablica 24.** Broj lijekova u prijavama od IMI-ja za 2016. godinu prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji

ATK klasifikacija	2016.	% od ukupnog broja
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	44	5,2
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	19	2,2
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	67	7,9
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	16	1,9
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	20	2,4
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	11	1,3
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	37	4,4
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	7	0,8
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	57	6,7
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	513	60,6
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	0	0
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	52	6,1
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	2	0,2
ATK 1. razina V skupina (različito)	2	0,2
<b>UKUPNI BROJ LIJEKOVA</b>	<b>847</b>	<b>100</b>

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosio je 328 (57%), dok je udio prijava koji takve kriterije ispunjavaju iznosio 251 (43%). Udio ozbiljnih prijava veći je u odnosu na ukupni broj nuspojava u 2016. godini, gdje je 32% prijava bilo ozbiljno. Udio ozbiljnih prijava prikazan je na Slici 24.

**Slika 24.** Podjela prijava od IMI-ja za 2016. godinu prema ozbiljnosti



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja za 2016. godinu zabilježeno je ukupno 1526 različitih reakcija. Tablica 25. prikazuje u kojim je organskim sustavima sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) zabilježeno najviše reakcija u 2016. godini. Na prvom mjestu nalazi se SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije* na koje otpada 37,1% reakcija. Navedeni broj je očekivan s obzirom da se radi o prijavama otrovanja lijekovima. Na drugom mjestu se nalazi SOC *Psihijatrijski poremećaji* s 19% reakcija, dok je na trećem mjestu SOC *Poremećaji živčanog sustava* sa 17,8% reakcija.

**Tablica 25.** Reakcije prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u prijavama od IMI-ja za 2016. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija u ukupnom broju (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	3	0,2
II. Srčani poremećaji	27	1,8
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	4	0,3
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	8	0,5
VII. Poremećaji probavnog sustava	55	3,6
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	215	14,1
IX. Poremećaji jetre i žuči	1	0,1
X. Poremećaji imunološkog sustava	2	0,1
XI. Infekcije i infestacije	0	0
XII. Pretrage	25	1,6
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	566	37,1
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	6	0,4
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	4	0,3
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	271	17,8
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	290	19
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	6	0,4
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	1	0,1
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	14	0,9
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	6	0,4
XXV. Socijalne okolnosti	0	0
XXVI. Operativni i medicinski postupci	0	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	22	1,4
<b>UKUPNO</b>	<b>1526</b>	<b>100</b>

### **3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2016. godini**

#### **3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2016. godini**

##### **3.1.1. HALMED prvi put od ulaska u EU pokrenuo arbitražni postupak za ocjenu sigurnosti lijeka**

U studenom 2016. godine HALMED je, prvi put od ulaska u Europsku uniju, pokrenuo arbitražni postupak za ocjenu sigurnosti lijeka. Arbitražni postupak za lijekove pokreće se za značajna i kompleksna pitanja sigurnosti primjene ili omjera koristi i rizika nekog lijeka ili skupine lijekova. Postupak mogu pokrenuti agencije za lijekove država članica EU-a, Europska komisija ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Arbitražni postupak ocjenjuje se na razini povjerenstava koje djeluju pri Europskoj agenciji za lijekove, a koja se sastoje od predstavnika država članica. Cilj provođenja arbitražnih postupaka je postizanje pravovremenog i harmoniziranog ishoda, koji je primjenjiv i obvezujuć u svim državama članicama Europske unije.

Arbitražni postupak koji je HALMED pokrenuo odnosi se na dio lijekova koji se u obliku injekcije primjenjuju u liječenju akutnih alergijskih reakcija, čija je djelatna tvar kortikosteroid metilprednizolon. Postupak je pokrenut na temelju prijave nuspojava iz Hrvatske, u kojima su opisane teške i po život opasne alergijske reakcije nakon primjene lijeka, a koje su se javile u bolesnika koji su ovaj lijek primili u liječenju alergijskih stanja. HALMED je od prijavitelja dobio i dodatne vrijedne informacije o bolesnicima za koje se ustanovilo da su bili alergični na proteine kravljeg mlijeka. Na temelju toga postavljena je sumnja da je alergijska reakcija koja se javila nakon primjene lijeka bila uzrokovana tragovima proteina kravljeg mlijeka koje ovi lijekovi mogu sadržavati jer kao pomoćnu tvar sadrže laktozu (mliječni šećer) proizvedenu iz kravljeg mlijeka. To može imati utjecaja na liječenje akutnih reakcija u malog broja visoko osjetljivih bolesnika alergičnih na ove proteine. U takvim okolnostima, reakciju na lijek može se zamijeniti za pogoršanje izvornog stanja zbog kojeg je lijek primijenjen, što može dovesti do primjene dodatne doze lijeka. Alergija na proteine kravljeg mlijeka zahvaća mali postotak populacije (oko 2 do 50 na 1000 osoba) i ne smije ju se zamijeniti s intolerancijom na laktozu, što je odvojeno stanje i manifestira se prvenstveno probavnim tegobama.

Ocjenu ovog arbitražnog postupka provodi Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) koje je odgovorno za ocjenu sigurnosnih pitanja koja se odnose na lijekove za liječenje ljudi. PRAC će donijeti niz preporuka i definirati rokove za njihovo provođenje s ciljem minimizacije ovog rizika. Objavljivanje preporuka se očekuje sredinom 2017. godine, nakon čega će biti prosljeđene Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) koja će usvojiti konačan stav. CMDh je tijelo koje predstavlja države članice Europske unije te Island, Lihtenštajn i Norvešku, a odgovorno je za osiguravanje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene nacionalnim postupcima širom EU-a. Nakon usvajanja od strane CMDh-a, preporuke će biti pravno obvezujuće te će se provesti u propisanim rokovima.

### **3.1.2. Preporuke za testiranje na hepatitis B prije početka liječenja direktno djelujućim protuvirusnim lijekovima za liječenje hepatitisa C**

Tijekom 2016. godine na razini Europske unije provedena je ocjena direktno djelujućih protuvirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C zbog zabrinutosti u vezi rizika od reaktivacije hepatitisa B.

Direktno djelujući protuvirusni lijekovi (Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax) važni su u liječenju kroničnog hepatitisa C, zarazne bolesti koja zahvaća jetru, a uzrokovana je virusom hepatitisa C.

Ocjenu direktno djelujućih protuvirusnih lijekova za liječenje hepatitisa C proveo je PRAC, koji je ocijenio prijavljene slučajeve povratka prethodno neaktivne infekcije hepatitisom B (reaktivacija) u bolesnika koji su ovim lijekovima liječeni protiv hepatitisa C. U više tisuća liječenih bolesnika do danas je prijavljeno oko 30 slučajeva reaktivacije hepatitisa B.

Smatra se da je reaktivacija hepatitisa B posljedica naglog smanjenja količine virusa hepatitisa C uzrokovanog ovim lijekovima, s obzirom na to da je poznato da virus hepatitisa C suprimira virus hepatitisa B, kao i nedostatka aktivnosti ovih lijekova protiv virusa hepatitisa B.

U sklopu ocjene usvojene su preporuke o potrebi provođenja testiranja na hepatitis B prije početka liječenja hepatitisa C navedenim lijekovima kako bi se smanjio rizik od reaktivacije virusa.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je informirana putem internetskih stranica HALMED-a te su izmijenjeni sažeci opisa svojstava lijeka i upute o lijeku odgovarajućih lijekova kako bi se uvrstile gore navedene informacije.

### **3.1.3. Završena ocjena inhalacijskih kortikosteroida u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti**

Tijekom 2016. godine na razini Europske unije provedena je ocjena od ranije poznatog rizika od pneumonije (upale pluća) povezane s primjenom inhalacijskih kortikosteroida u liječenju kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB).

KOPB je kronična bolest pluća u kojoj dišni putovi i alveole postaju oštećeni ili blokirani, što dovodi do poteškoća u disanju. Kortikosteroidi su široko primjenjivani lijekovi u liječenju KOPB-a, a upala pluća je česta nuspojava ovog liječenja.

Ocjenom na razini EU-a potvrđeno je da su pacijenti koji boluju od KOPB-a i liječe se inhalacijskim kortikosteroidima pod povećanim rizikom od razvoja pneumonije. Pneumonija je česta nuspojava inhalacijskih kortikosteroida što znači da se može javiti u jedne do deset osoba na stotinu bolesnika koji su liječeni ovim lijekovima. Ocjenom nisu utvrđeni uvjerljivi dokazi o postojanju eventualne razlike u ovom riziku između različitih lijekova iz ove skupine.

Koristi primjene inhalacijskih kortikosteroida u liječenju KOPB-a i dalje nadmašuju rizike te ne postoji potreba za promjenom načina primjene ovih lijekova. Bolesnici koji boluju od KOPB-a i njihovi liječnici trebaju biti na oprezu zbog pojave znakova i simptoma pneumonije s obzirom na to da se klinička slika pneumonije podudara s kliničkom slikom pogoršanja (egzacerbacije) KOPB-a.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja javnost je informirana putem internetskih stranica HALMED-a te su izmijenjeni sažeci opisa svojstava lijeka i upute o lijeku odgovarajućih lijekova kako bi se uvrstile gore navedene informacije.

## **3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2016. godini**

### **3.2.1. Hrvatska među prve tri zemlje EU-a koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu nuspojava**

U svibnju 2016. godine HALMED je u rad pustio mobilnu aplikaciju za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova. Mobilna aplikacija namijenjena je pacijentima, zdravstvenim radnicima, njegovateljima i ostalima kako bi mogli putem svojih mobilnih uređaja na jednostavan, pristupačan i izravan način prijavljivati sumnje na nuspojave lijekova i pratiti sve nove informacije vezane uz lijekove.

Aplikacija je dostupna za preuzimanje putem [Apple](#) i [Google](#) trgovina aplikacijama. QR kod putem kojeg je moguće preuzeti aplikaciju dostupan je [ovdje](#).

Korištenjem mobilne aplikacije HALMED želi dodatno osnažiti uključivanje pacijenata i zdravstvenih radnika u praćenje sigurnosti primjene lijekova. Korisnici aplikacije mogu odabrati određene lijekove iz baze lijekova HALMED-a i pratiti sve novosti o njihovoj sigurnoj primjeni. Također, mogu vidjeti prijavljene sumnje na nuspojave za svaki lijek koji ih zanima.

HALMED uvođenjem mobilne aplikacije za prijavu nuspojava ponovno predvodi trendove i primjenu novih informacijskih tehnologija u europskom farmakovigilancijskom sustavu. Naime, nakon što je 2012. godine HALMED prvi u svijetu započeo s korištenjem *on-line* aplikacije Svjetske zdravstvene organizacije za prijavu sumnji na nuspojave od pacijenata, Hrvatska je sada jedna od prve tri zemlje članice Europske unije koje su počele s korištenjem aplikacije za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem pametnih telefona. Hrvatska, Ujedinjeno Kraljevstvo i Nizozemska su prve zemlje EU-a koje su uvele ovakvu aplikaciju te će na temelju stečenih iskustava biti razvijena mobilna aplikacija koja će se moći koristiti i u svim drugim zemljama članicama.

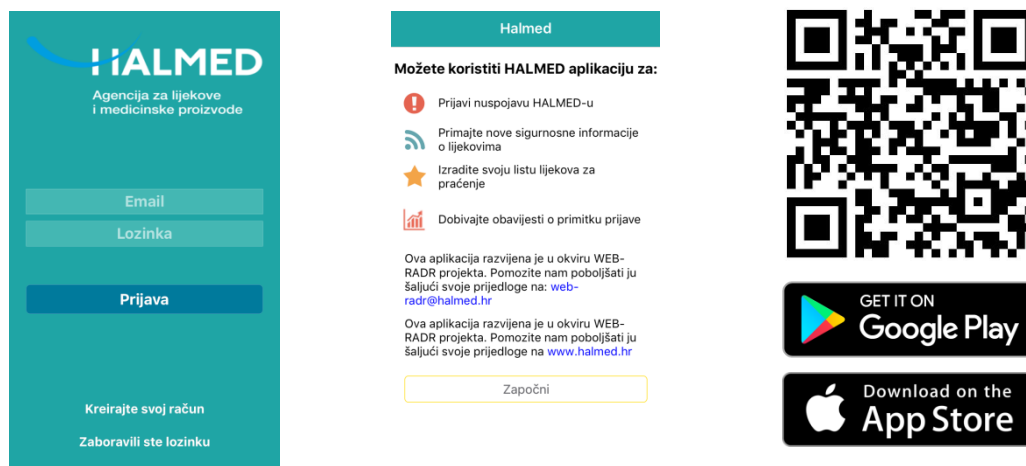
Prije i nakon puštanja aplikacije u rad HALMED je među građanima i zdravstvenim radnicima proveo anketu o njihovim stavovima o mogućnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave i primanja sigurnosnih informacija o lijekovima putem mobilne aplikacije, a rezultati ankete iskorišteni su za unaprjeđenje aplikacije.

Razvoj aplikacije proveden je u sklopu projekta Europske komisije pod nazivom *Innovative Medicines Initiative WEB-RADR (Recognising Adverse Drug Reactions)*, u koji je HALMED aktivno uključen. Riječ je o zajedničkom projektu privatnog i društvenog



partnerstva (IMI projekti) kojem je cilj razviti što lakši i pristupačniji način prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova novim kanalima i društvenim mrežama. HALMED je, uz Europsku agenciju za lijekove (EMA) i Britansku agenciju za lijekove (MHRA), jedina regulatorna agencija uključena u projekt WEB-RADR.

**Slika 25.** Prikaz sučelja mobilne aplikacije i QR kod za preuzimanje



### 3.2.2. Uspješno završen europski projekt SCOPE

U 2016. godini djelatnici HALMED-a uspješno su završili sudjelovanje u projektu Europske komisije pod nazivom SCOPE (*Joint Action on Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe*). Navedeni projekt trajao je tri godine, a cilj mu je bio kroz unapređenje učinkovitosti farmakovigilancijskih sustava dodatno poboljšati sigurnost građana zemalja članica EU-a. Unaprjeđenje učinkovitosti farmakovigilancijskih sustava odnosi se na bolje razumijevanje i razvijanje najbolje prakse spontanog prijavljivanja nuspojava, detekcije sigurnosnih signala te načina provođenja transparentne komunikacije s javnošću u kojoj bi svaki građanin imao pristup svim javnim informacijama vezanima uz pojedini lijek. Budući da je na razini EU-a prepoznato višedesetljetno hrvatsko iskustvo na području praćenja nuspojava, HALMED je u sklopu projekta bio izabran za voditelja radnog paketa 4 *Adverse Drug Reaction Collection*. Ovaj radni paket odnosio se na spontano prijavljivanje nuspojava i bio je jedan od osam radnih paketa cijelog projekta. Radni paket pod vodstvom HALMED-a bio je usmjeren na nacionalne sheme za spontano prijavljivanje nuspojava te mu je cilj bio regulatornim agencijama EU-a omogućiti potpuno razumijevanje dobrih praksi na ovom području, kao i njihovu implementaciju u zemljama članicama. U sklopu radnog paketa HALMED je, zajedno s Britanskom agencijom za lijekove (MHRA) i drugim zemljama sudionicama, distribuirao niz opsežnih anketnih upitnika državama članicama, s ciljem prikupljanja informacija o nacionalnom sustavu postupanja s nuspojavama, informatičkim mogućnostima, implementaciji sustava za zaprimanje prijave sumnji na nuspojave od strane pacijenata, obrascima za prijavljivanje te mehanizmima podizanja svijesti o važnosti prijavljivanja nuspojava. Informacije prikupljene anketnim upitnicima upotrijebljene su kako bi se izradio cijeli niz smjernica, studija slučaja i drugih korisnih alata, koji se odnose na unaprjeđenje informatičkih sustava za prijavljivanje nuspojava, unaprjeđenje kvalitete podataka u bazama prijave sumnji na nuspojave, detekciju duplikata prijave sumnji na nuspojave, medikacijske pogreške koje dovode do nuspojava,



suradnju s udrugama pacijenata s ciljem podizanja svijesti o prijavljivanju sumnji na nuspojava i brojne druge teme.

Svi materijali proizašli iz HALMED-ovog radnog paketa javno su dostupni na [internetskoj stranici SCOPE-a](#).

U sklopu navedenog radnog paketa u listopadu 2016. godine u Londonu je pod vodstvom HALMED-a održana dvodnevna radionica za predstavnike agencija za lijekove zemalja članica Europske unije. Svrha radionice bila je predstaviti rezultate radnog paketa o prijavljivanju nuspojava. Radionici je prisustvovalo približno 100 sudionika, od čega su najveći dio činili farmakovigilancijski stručnjaci iz gotovo svih nacionalnih agencija za lijekove u EU-u. U provedbi radionice aktivno su sudjelovali djelatnici HALMED-a, koji su za farmakovigilancijske predstavnike zemalja članica održali predavanja te moderirali rasprave zajedno s kolegama iz drugih agencija i institucija aktivno uključenih u projekt.

### **3.2.3. HALMED i IMI započeli suradnju na području praćenja predoziranja lijekovima**

U ožujku 2016. godine HALMED je započeo suradnju s Centrom za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI). Suradnja je uspostavljena radi učinkovitijeg praćenja nuspojava lijekova, posebno onih koje su rezultat trovanja, odnosno predoziranja lijekovima. Cilj suradnje je unapređenje sigurnosti primjene lijekova i zaštita javnog zdravlja.

U sklopu suradnje, stručnjaci IMI-ja na redovnoj bazi prosljeđuju informacije o sumnjama na trovanje lijekovima stručnjacima HALMED-a koji prijave koji sadrže informaciju o nuspojavi lijeka obrađuju kao prijave sumnje na nuspojave i pohranjuju u nacionalnu, europsku i svjetsku bazu nuspojava.

Prijave koje ne sadrže informaciju o nuspojavi lijeka odnosno u kojima je navedeno kako nije došlo do nuspojave, također mogu biti važan izvor informacija o sigurnosti primjene lijeka stoga HALMED sve takve prijave prosljeđuje i nositeljima odobrenja za lijekove za koje su prijavljene.

Na temelju informacija koje zaprimi od IMI-ja, HALMED će moći otkriti postoje li čimbenici vezani uz lijek na koje bi se moglo utjecati kako bi se rizik od predoziranja smanjio. Mjere koje HALMED može poduzeti u cilju smanjenja navedenog rizika uključuju, primjerice, izmjenu vrste, veličine i izgleda pakiranja, uvrštavanje upozorenja na pakiranje, izmjene u načinu propisivanja i izdavanja, izmjene u informacijama o lijeku te informiranje i edukaciju liječnika, ljekarnika i bolesnika.

Budući da IMI, koji daje stručnu pomoć u liječenju otrovanja u Republici Hrvatskoj, na godišnjoj razini zaprima značajan broj poziva koji se odnose na trovanja lijekovima te putem novouspostavljene suradnje predmetne prijave prosljeđuje HALMED-u, HALMED i IMI očekuju da će aktivnosti koje će se provoditi u sklopu ove suradnje pridonijeti unapređenju sigurnosti primjene lijekova i zaštiti javnog zdravlja.

### **3.2.4. HALMED započeo s objavljivanjem pisama zdravstvenim radnicima i edukacijskih materijala u rezultatima pretraživanja Baze lijekova**

Posjetiteljima HALMED-ovih internetskih stranica koji koriste Bazu lijekova od travnja 2016. godine su u rezultatima pretraživanja baze dostupna pisma zdravstvenim radnicima, kao i edukacijski materijali za zdravstvene radnike odnosno bolesnike i skrbnike, u okviru pojedinosti o lijekovima za koje su ovi dokumenti objavljeni. Time se građanima olakšava pristup informacijama o rizicima primjene lijekova, što je preduvjet za bolje upravljanje ovim rizicima. Navedeni dokumenti dostupni su u PDF formatu.

U 2016. godini u Bazu lijekova uključena su pisma zdravstvenim radnicima koja su upućena tijekom 2015. i 2016. godine. U rezultatima pretraživanja će se ubuduće prikazivati pisma upućena u tekućoj i prethodnoj kalendarskoj godini. Sva dosad upućena pisma i dalje su dostupna u dijelu Farmakovigilancija - Pisma zdravstvenim radnicima.

U Bazi lijekova objavljuju se edukacijski materijali odobreni od travnja 2016. godine te ih se redovito nadopunjava novoodobrenim materijalima. Edukacijski materijali odobreni prije travnja 2016. godine bit će u Bazu lijekova uneseni naknadno.

### **3.2.5. Održana konferencija „Farmakovigilancija nove generacije”**

U svibnju 2016. godine HALMED je prvi put organizirao konferenciju posvećenu isključivo farmakovigilancijskim pitanjima i pitanjima sigurnosti primjene lijekova. Konferencija je pobudila veliki interes, okupivši 200-tinjak sudionika, a bila je namijenjena predstavnicima nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj (osobito zaposlenima u farmakovigilanciji), zdravstvenim radnicima (liječnicima, ljekarnicima i drugima) te predstavnicima udruga pacijenata, stručnih društava i regulatornih tijela za lijekove.

Tematski je konferencija obuhvatila nove tehnologije u službi farmakovigilancije, dosadašnja iskustva i prakse te novosti u farmakovigilancijskim procesima, a predstavljeni su i brojni projekti i suradnje na području farmakovigilancije u koje je HALMED aktivno uključen. Od projekata i suradnji važno je istaknuti međunarodne projekte SCOPE (*Joint Action on Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe*) i WEB-RADR (*Recognising Adverse Drug Reactions*), a na nacionalnoj razini suradnju s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ), Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje (HZZO) i Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI).

Na konferenciji je HALMED predstavio mobilnu aplikaciju za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova, namijenjenu pacijentima, zdravstvenim radnicima, njegovateljima i ostalima, koja korisnicima omogućuje izravno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova i praćenje novih informacija vezanih uz lijekove. Osim toga, održan je i okrugli stol „Klikni i prijavi“ o prijavljivanju nuspojava i primjeni informacijskih tehnologija u osiguranju sigurnosti primjene lijekova, na kojem su aktivno sudjelovali predstavnici ustanova s kojima HALMED surađuje na području farmakovigilancije.