



IZVJEŠĆE
AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)
O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI
HRVATSKOJ ZA 2017. GODINU

Zagreb, kolovoz 2018. godine

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2017. godini.....	3
2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja	6
2.1.1. Izvori prijava.....	6
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. Broj lijekova u istodobnoj primjeni	18
2.2.4. Ozbiljnost nuspojave.....	21
2.2.5. Tip nuspojava.....	23
2.2.6. Ishod nuspojave	25
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima.....	26
2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2017. godini.....	28
2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava	30
2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva.....	30
2.3.2. Prijave zaprimljene od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada.....	31
3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2017. godini	36
3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2017. godini	36
3.1.1. Preporučena suspenzija lijekova s prilagođenim i produženim oslobađanjem koji sadrže paracetamol	36
3.1.2. Preporučena suspenzija i ograničenje primjene za određena gadolinijska kontrastna sredstva.....	37
3.1.3. Provedena javna rasprava u sklopu arbitražnog postupka o primjeni lijekova koji sadrže valproat.....	38
3.1.4. Završen arbitražni postupak za lijekove koji sadrže metilprednizolon.....	40
3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2017. godini	41
3.2.1. Održana konferencija „Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka“	41
3.2.2. HALMED u suradnji HFD-om proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.....	41
3.2.3. U organizaciji HALMED-a održana edukacija „Praćenje sigurnosti primjene lijekova“	42
3.2.4. Europska agencija za lijekove završila prelazak na novi sustav EudraVigilance	42

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 **trinaesto (13.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

Ukupni broj prijava sumnji na nuspojave u 2017. 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 koje HALMED-u prosljeđuju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili Europska agencija za lijekove (EMA) putem svoje usluge za praćenje medicinske literature za određene lijekove (MLM - *medical literature monitoring* servis)
- 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 koje su HALMED-u prosljedili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

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

- 366 prijava otrovanja ili slučajne izloženosti lijeku koje je HALMED zaprimio od Centra za kontrolu otrovanja IMI-ja a koje nisu sadržavale informaciju o nuspojavi.
- 70 prijava 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.
- 21 prijava sumnje na nuspojavu dodataka prehrani te dvije prijave sumnje 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 proslijeđene nadležnim tijelima za praćenje sigurnosti njihove primjene.

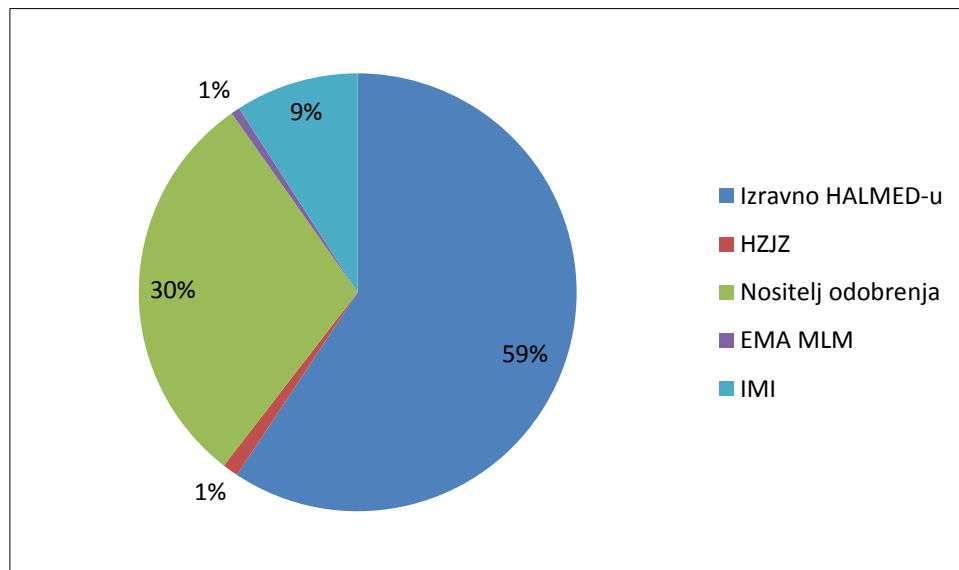
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2017. godini

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 2017. godine HALMED je zaprimio ukupno **3840** prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 124 prijave prikupljene su iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama zabilježenima u RH, 172 prijave proizašle su iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok su spontanijem prijavljivanjem nuspojave prikupljene 3544 prijave 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 2017. godini pacijenti/korisnici lijeka/zakonski zastupnici i zdravstveni radnici izravno su HALMED-u uputili 2277 prijava sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja prosljeđili su HALMED-u 1143 prijave, EMA je prosljeđila 25 prijava putem MLM servisa, od strane HZJZ-a zaprimljeno je 45 prijava, dok je od strane IMI-ja zaprimljeno 350 prijava. Udio prijava s obzirom na pošiljatelja prikazan je na Slici 1.

Slika 1. Udio prijava prema pošiljatelju



U nastavku je prikazan ukupni broj prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2017. 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 2017. godine (Tablica 2.) te broja spontanijem prijavi sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u Republici Hrvatskoj u istome razdoblju (Tablica 3.). Također, pripremljen je i usporedni prikaz ukupnog broja prijavi sumnji na nuspojave te prijavi sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva (Slika 2.).

Tablica 1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u 2017. godini

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	UKUPNO
Broj prijava	3620	220	3840

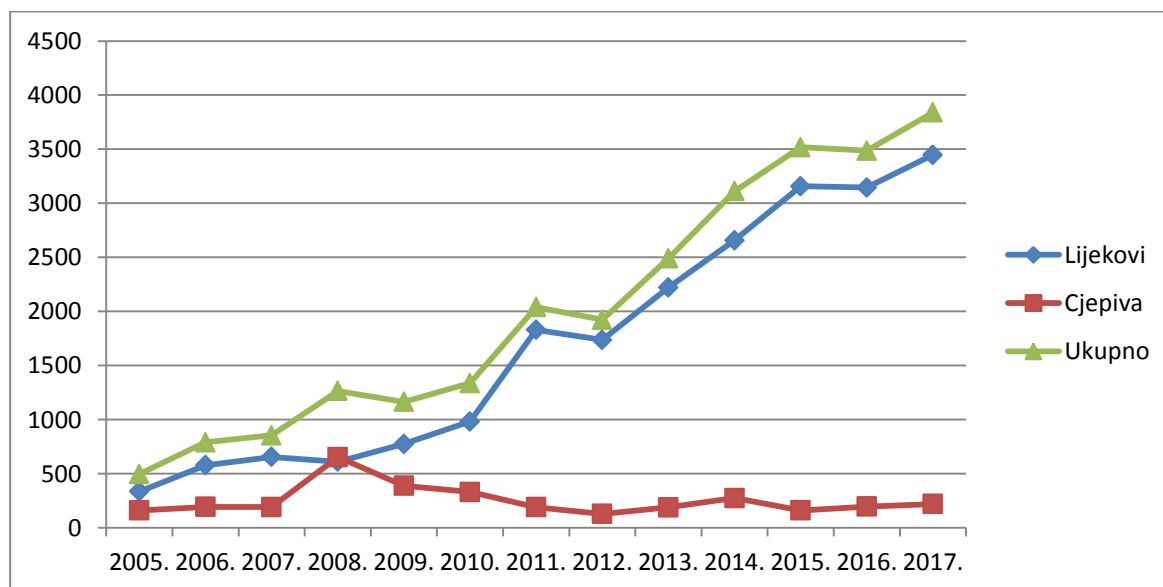
Tablica 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih trinaest godina (2005. – 2017.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.
Broj prijava	498	790	856	1265	1165	1338	2040	1923	2491	3112	3519	3486	3840

Tablica 3. Kretanje broja spontanijh prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u posljednjih trinaest godina (2005. – 2017.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.
Lijekovi	336	579	655	611	776	983	1831	1737	2223	2658	3158	3146	3448
Cjepiva	162	194	192	654	389	331	191	129	189	276	162	197	220

Slika 2. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih trinaest godina (2005. – 2017.)



Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2017. godini:

- HALMED je u 2017. godini zaprimio ukupno **3840** prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupni broj prijava sumnji na nuspojave lijekova bio je za **10% veći** u odnosu na 2016. godinu (3840 prijava u 2017. godini u odnosu na 3486 prijava u 2016. godini).
- Kao i prethodnih godina, ponovno je najveći udio prijava zaprimljen od strane liječnika (49,5%), dok se na drugom mjestu nalaze ljekarnici s udjelom od 30,5% prijava. Udio prijava od pacijenata/korisnika lijeka iznosi je 12,4%, dok broj prijava iznosi 477. Od uvođenja mogućnosti prijavljivanja sumnji na nuspojavu izravno od strane pacijenata/korisnika lijeka u 2009. godini, broj tako zaprimljenih prijava kontinuirano raste te je u 2017. godini ostvario porast od 35,5% u odnosu na 2016. godinu kada su bile zaprimljene 352 prijave.
- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u su u 2017. godini prosljedili 30% ukupnog broja prijava, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka, što je veće u odnosu na 2016. godinu, kada je taj udio iznosio 26%.
- Udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom (65%) bio je veći od udjela prijava koji takve kriterije ispunjavaju (35%). 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 veći u 2017. godini (35%) u odnosu na 2016. godinu, kada je iznosio 32%.
- HALMED od svibnja 2016. godine ima mogućnost prijavljivanja sumnje na nuspojavu lijeka putem aplikacije za mobilne uređaje s Android i iOS operativnim sustavom. Aplikaciju je HALMED uveo tijekom provođenja projekta Europske komisije WEB-RADR koji je završio u rujnu 2017. godine. HALMED je aplikaciju nastavio koristiti i nakon završetka projekta te je tim putem u 2017. godini ukupno zaprimljeno 75 prijava, od kojih je 25% bilo od strane pacijenata/korisnika lijeka.
- Udio prijava zaprimljen elektroničkim putem, bilo od strane nositelja odobrenja putem EudraVigilance baze ili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka putem *on-line* aplikacije za prijavu nuspojave nastavio je rasti u 2017. godini. Međutim, i dalje se značajan udio prijava zaprima putem obrasca za prijavljivanje sumnji na nuspojave koji se HALMED-u dostavlja poštom, telefaksom ili e-poštom (46%). Taj udio je nešto niži u odnosu na 2016. godinu kada je iznosio 51%.
Budući da obrada prijava nuspojave zaprimljenih neelektroničkim putem zahtijeva veći utrošak resursa, a uzevši u obzir rastući broj prijava sumnji na nuspojave u proteklim godinama, cilj je sve više prijava zaprimati u elektroničkom obliku. Dodatno unaprjeđenje na ovom području očekuje se uvođenjem *on-line* sustava za prijavu sumnji na nuspojave od strane zdravstvenih radnika koji se razvija u sklopu projekta OPeN. Do završetka razvoja tog sustava, zdravstveni radnici se pozivaju da koriste trenutačno dostupnu *on-line* aplikaciju ili mobilnu aplikaciju za prijavljivanje sumnji na nuspojave.
- HALMED od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) zaprima prijave otrovanja lijekovima. IMI je HALMED-u prosljedio ukupno 716 prijava otrovanja lijekovima, od čega je 350 prijava sadržavalo informaciju o nuspojavi, dok u preostalih 366 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 366 prijava otrovanja lijekovima zaprimljenih od strane IMI-ja koje ne sadrže informaciju o nuspojavi, ukupan broj prijava koje je HALMED zaprimio i obradio u 2017. godini iznosi 4206, što je za približno 11% više nego u 2016. godini kada su zaprimljene 3772 prijave.

2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

2.1.1. Izvori prijava

Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2017. godini, 1902 prijave uputili su liječnici, što čini udio od 49,5% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. Liječnici su i u 2017. godini, kao i prethodnih godina, najzastupljenija skupina prijavitelja nuspojave. U odnosu na 2016. godinu kada su zaprimljene 1664 prijave (47,7%), broj i udio prijava zaprimljenih od strane liječnika blago je porastao.

Broj prijava od strane ljekarnika u 2017. godini iznosi 1170, što čini udio od 30,5% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Udio prijava zaprimljenih od strane ljekarnika nešto je niži u odnosu na 2016. godinu, kada je 36,2% prijava zaprimljeno od strane ljekarnika.

U 2017. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 477 prijava od pacijenata/korisnika lijeka ili njihovih zakonskih zastupnika, što čini udio od 12,2% ukupnog broja zaprimljenih prijava (Tablica 4.). Od 477 prijava, pacijenti/korisnici lijeka HALMED-u su izravno uputili 305 prijava, dok su putem nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet uputili 172 prijave. Broj prijava od pacijenata/korisnika lijeka u 2017. godini, kao i prethodnih godina, ostvario je **porast od 35,5%** u odnosu na 2016. godinu, kada su 352 prijave zaprimljene od strane pacijenata/korisnika lijeka.

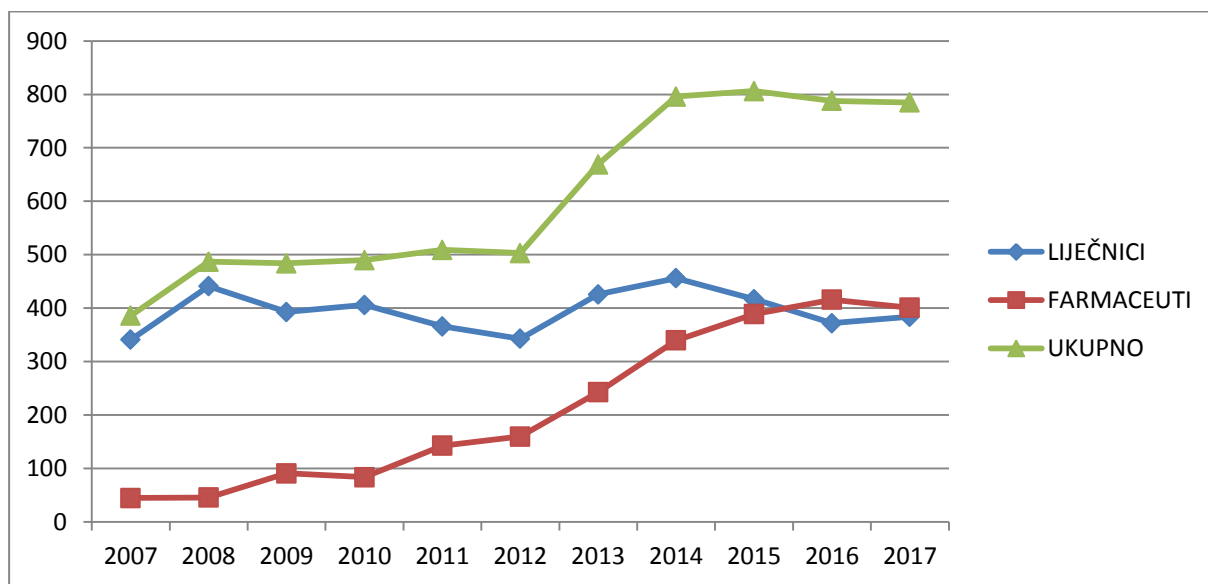
U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema izvorima prijava u 2017. godini. Najzastupljenije skupine prijavitelja – zdravstvenih radnika prikazane su prema struci prijavitelja.

Tablica 4. Izvori prijave sumnji na nuspojave u 2017. godini prema struci prijavitelja

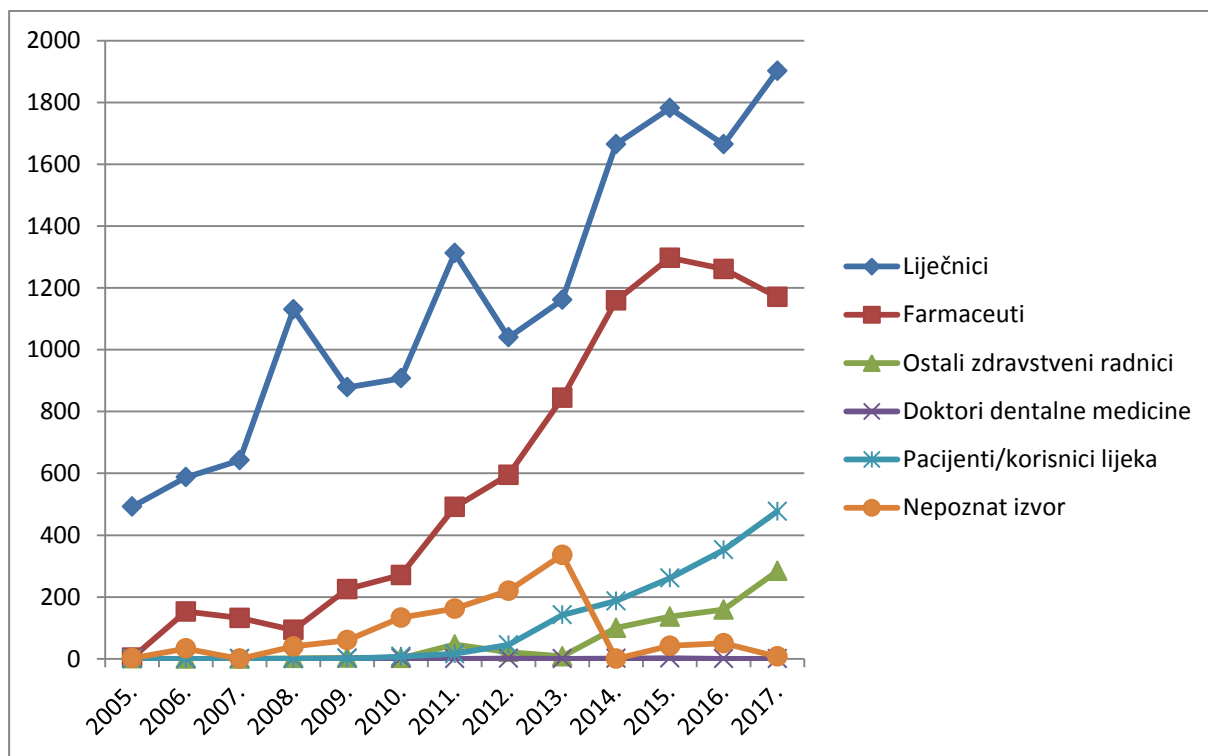
Izvor prijave	Broj prijava
Liječnici (bez specijalizacije ili specijalizacija nije navedena)	1582
Liječnici specijalisti (ukupno)	320
Opća i obiteljska medicina	76
Psijijatar	47
Pedijatar	40
Neurolog	30
Školska medicina	22
Radiolog	15
Epidemiolog	15
Internist	12
Infektolog	10
Transfuziolog	8
Pulmolog	8
Dermatovenerolog	7
Hematolog	6
Nefrolog	5
Fizijatar	4
Ginekolog	4
Gastroenterolog	3
Anesteziolog	2
Otorinolaringolog	1
Reumatolog	1
Kardiolog	1
Onkolog	1
Nuklearna medicina	1
Medicina rada	1
Farmaceuti	1170
Ostali zdravstveni radnici	284
Nepoznat izvor	7
Pacijenti	477
UKUPNO	3840

Slika 3. prikazuje kretanje broja pojedinačnih prijavitelja – liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2017. godine. Iz slike je vidljivo kako se u posljednje četiri godine ukupni broj prijavitelja liječnika i farmaceuta kreće oko iste razine. Broj prijavitelja liječnika neznatno je porastao, dok se broj prijavitelja farmaceuta neznatno smanjio. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje na prijavama u kojima je bilo moguće identificirati kojoj skupini zdravstvenih radnika pripada prijavitelj te samo na prijavama koje su poslone izravno HALMED-u ili su prosljeđene od strane HZJZ-a. Zbog zaštite identiteta prijavitelja nositelji odobrenja i IMI nisu dužni dostavljati osobne podatke o prijaviteljima.

Slika 3. Kretanje broja pojedinačnih prijavitelja – liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2017. godine

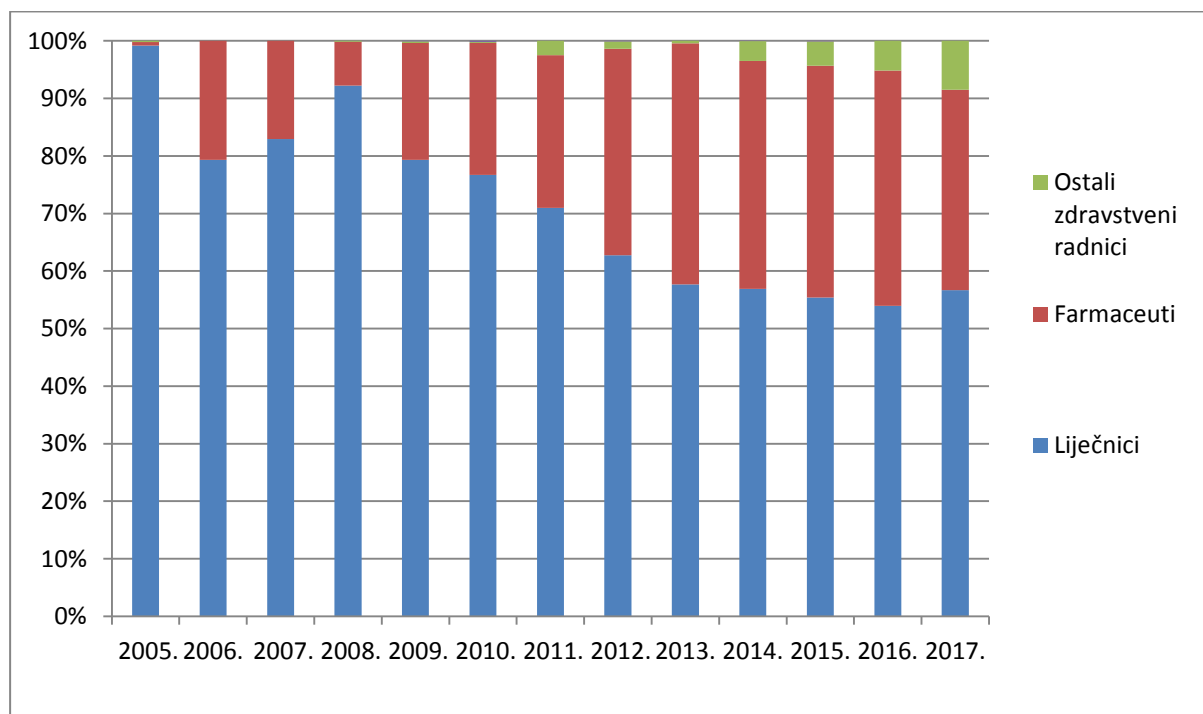


Slika 4. Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2005. do 2017. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja – zdravstvenih radnika u razdoblju od 2005. do 2017. godine. Kao što je prethodno 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 2017. godine



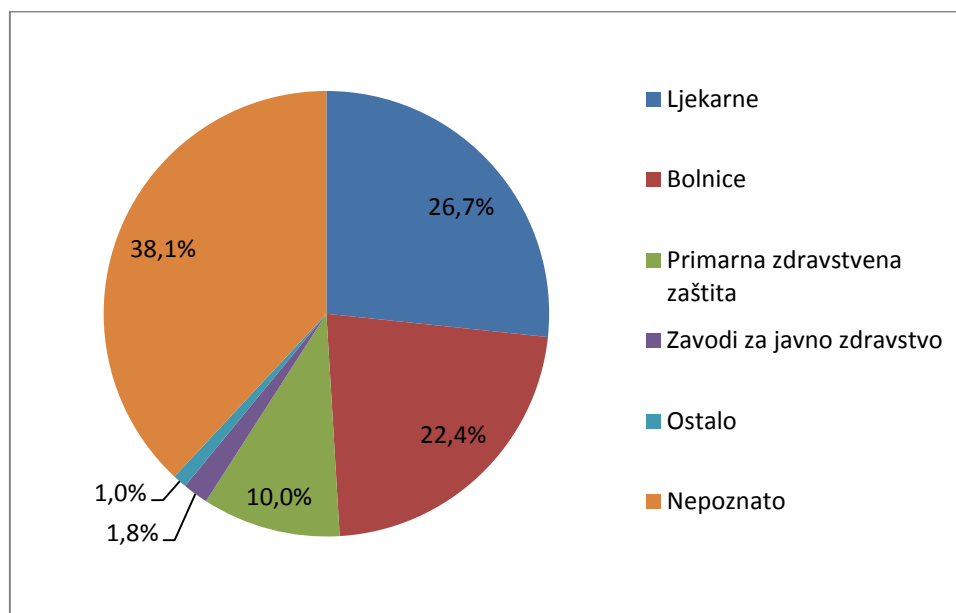
Zdravstveni radnici su u 2017. godini uputili 3356 prijava sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2017. godini prema zdravstvenim ustanovama iz kojih su upućene.

Tablica 5. Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2017. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	895
Ordinacija obiteljske medicine	264
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	396
Opća bolnica	254
Zavod za javno zdravstvo	62
Zavod za hitnu medicinu	52
Pedijatrijska ordinacija	21
Specijalna bolnica	101
Ostalo*	34
Nepoznato	1277
UKUPNO PRIJAVA	3356

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

Slika 6. Udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave od zdravstvenih radnika u 2017. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2017. godini. Kategorijom *Primarna zdravstvena zaštita* obuhvaćene su prijave zaprimljene iz ordinacija obiteljske i školske medicine, pedijatrijskih ordinacija te zavoda za hitnu medicinu. 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 sudjeluju u sustavu prijavljivanja sumnji na nuspojave cjepiva, te ljekarne. U prijavama nije identificirano 38,1% ustanova, što je nešto više u odnosu na 2016. godinu kada je taj udio iznosio 36%. Razlog za navedeno je moguće potražiti u činjenici da nositelji odobrenja zbog zaštite osobnih podataka prijavitelja ne prosljeđuju predmetne informacije HALMED-u.

Broj prijava iz bolničkih ustanova u 2017. godini iznosio je 751 (Tablica 5.), a udio u ukupnom broju prijava 22,4% (Slika 6.). Budući da za otprilike 1277 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 i u 2017. godini je zabilježio porast u odnosu na prethodnu 2016. godinu, kada je taj udio iznosio 19,8%.

HALMED je i u 2017. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2016. godine, s područja Grada Zagreba – 707. Splitsko-dalmatinska županija nalazi se na drugom mjestu sa 198 prijava, dok se na trećem mjestu nalazi Sisačko-moslavačka županija sa 160 prijava.

Tablica 6. Broj prijava po županijama u 2017. godini

Županija	Ukupni broj prijava u 2017. godini
I. Zagrebačka	71
II. Krapinsko-zagorska	55
III. Sisačko-moslavačka	161
IV. Karlovačka	58
V. Varaždinska	29
VI. Koprivničko-križevačka	31
VII. Bjelovarsko-bilogorska	32
VIII. Primorsko-goranska	151
IX. Ličko-senjska	18
X. Virovitičko-podravska	11
XI. Požeško-slavonska	13
XII. Brodsko-posavska	48
XIII. Zadarska	68
XIV. Osječko-baranjska	140
XV. Šibensko-kninska	31
XVI. Vukovarsko-srijemska	51
XVII. Splitsko-dalmatinska	198
XVIII. Istarska	122
XIX. Dubrovačko-neretvanska	60
XX. Međimurska	42
XXI. Grad Zagreb	707
Nepoznato	1743
UKUPNO	3840

Prosječni broj prijava za Republiku Hrvatsku u 2017. godini iznosio je 8,96 prijava na 10.000 stanovnika. Veliki broj prijava nalazi se u kategoriji *Nepoznato* s obzirom na to da nositelji odobrenja prilikom prosljeđivanja prijave HALMED-u, zbog zaštite identiteta prijavitelja, nisu dužni navesti njegove osobne podatke uključujući i adresu. Također prilikom zaprimanja prijava putem *on-line* sustava ponekad nije moguće imati informaciju o točnoj adresi prijavitelja. Prijašnjih godina podaci o županijama prikazivani su ovisno o sjedištu pošiljatelja. Stoga je najveći dio prijava koje su prosljedili nositelji odobrenja bio prikazan kao zaprimljen s područja Grada Zagreba jer se sjedište gotovo svih nositelja odobrenja nalazi na navedenom području.

2.1.2. Načini prijavljivanja

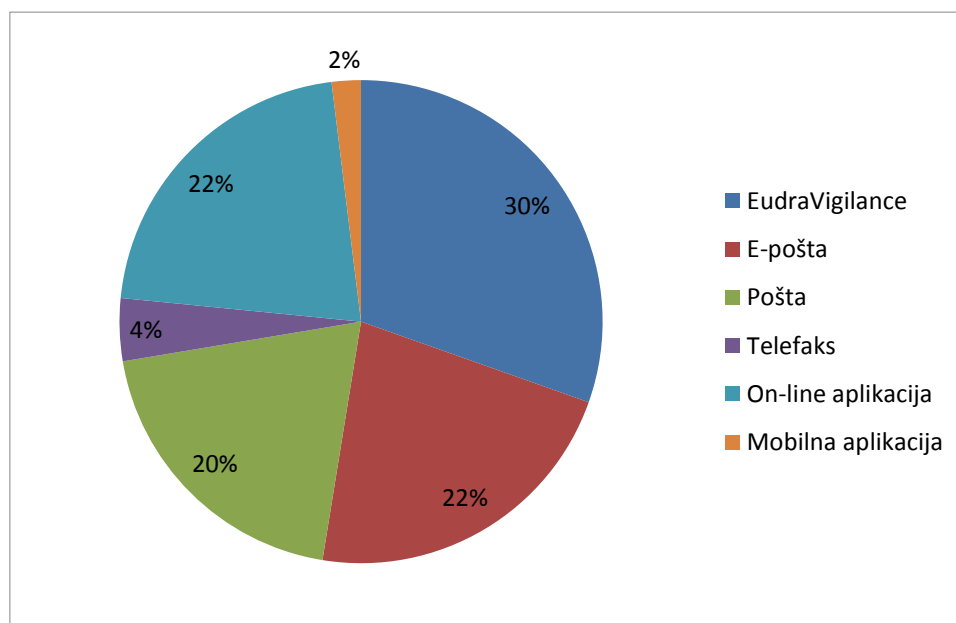
Sumnju na nuspojavu u 2017. godini bilo je moguće prijaviti slanjem ispunjenog obrasca HALMED-u poštom ili telefaksom, putem e-pošte, korištenjem *on-line* aplikacije dostupne na internetskim stranicama HALMED-a te putem aplikacije za mobilne uređaje. U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprime dužni proslijediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Putem baze EudraVigilance prijave sumnji na nuspojavu koje su identificirane u medicinskoj literaturi za određene lijekove prosljeđuje i Europska agencija za lijekove, koristeći se svojom uslugom za praćenje medicinske literature za određene lijekove (EMA MLM servis).

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

Tablica 7. Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2017. godini

Način prijavljivanja	Broj prijava
EudraVigilance	1168
E-pošta	850
Pošta	761
Telefaks	161
<i>On-line</i> aplikacija	825
Mobilna aplikacija	75
Ukupno	3840

Slika 7. Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2017. godini



Ukupno 1143 prijave HALMED-u su prosljeđene od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je činilo 30% ukupnog broja prijava zaprimljenih u 2017. godini. U odnosu na 2016. godinu, kada su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u prosljedili 923 prijave, zabilježen je porast broja prijava od 24%. Pored navedenog broja, od strane EMA-e zaprimljeno je dodatnih 25 prijava sumnji na nuspojavu, koje se odnose na sumnje na nuspojavu identificirane u medicinskoj literaturi za određene lijekove. Navedene nuspojave od strane nositelja odobrenja i EMA-e zaprimaju se elektronički putem baze EudraVigilance, putem koje je ukupno zaprimljeno 1168 prijava u 2017. godini. Usluga za praćenje medicinske literature za određene lijekove od strane EMA-e (EMA MLM servis) u funkciji je od rujna 2015. godine, međutim prethodnih godina prijave zaprimljene na taj način su zbog načina dostave – putem baze EudraVigilance – prikazivane zajedno s prijavama od nositelja odobrenja.

Tijekom 2017. godine putem [on-line aplikacije za prijavu nuspojava](#) dostupne na internetskim stranicama HALMED-a zaprimljeno je 825 prijava. Time se trend rasta prijava zaprimljenih tim putem nastavio u 2017. godini, s obzirom na to da je 2016. godine na taj način zaprimljeno 695 prijava. Iako je navedena aplikacija namijenjena prvenstveno pacijentima/korisnicima lijeka, u značajnoj je mjeri koriste i zdravstveni radnici; od 825 prijava zaprimljenih putem *on-line* aplikacije, 701 prijavu uputili su zdravstveni radnici, a 124 pacijenti/korisnici lijeka, članovi obitelji pacijenata/korisnika lijeka ili zakonski zastupnici/skrbnici. Navedeni podaci potvrđuju opravdanost projekta OPeN, koji je HALMED provodio i u 2017. godini, a čiji cilj je uvođenje sustava za *on-line* prijavu sumnje na nuspojavu za zdravstvene radnike. 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 informatičkog okruženja koje će omogućiti izravno slanje prijava sumnji na nuspojave iz informatičkih sustava liječnika primarne zdravstvene zaštite, bolničkih informatičkih sustava i ljekarni.

U 2017. godini nastavio se daljnji trend pada prijava sumnji na nuspojave koje se zaprimaju slanjem ispunjenog obrasca putem pošte, telefaksa ili e-pošte. U 2017. godini na ovaj način je zaprimljeno 46% prijava, dok je 2016. godine udio prijava zaprimljen ovim putem iznosio 51%. Navedeni udio i dalje čini značajan broj prijava koje HALMED zaprima. HALMED potiče rast broja prijava zaprimljenih u elektroničkom obliku, s obzirom na to da se navedene prijave brže obrađuju i zahtijevaju manje resursa, što pridonosi učinkovitosti sustava praćenja sigurnosti lijekova. Istovremeno, primjenom *on-line* i mobilne aplikacije pojednostavljuje se sam postupak prijave i racionalizira vrijeme koje je potrebno uložiti prilikom prijave sumnje na nuspojavu. Stoga, 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 sustava OPeN za *on-line* prijavu sumnji na nuspojave namijenjenog zdravstvenim radnicima.

2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

2.2.1. Klasifikacija lijekova

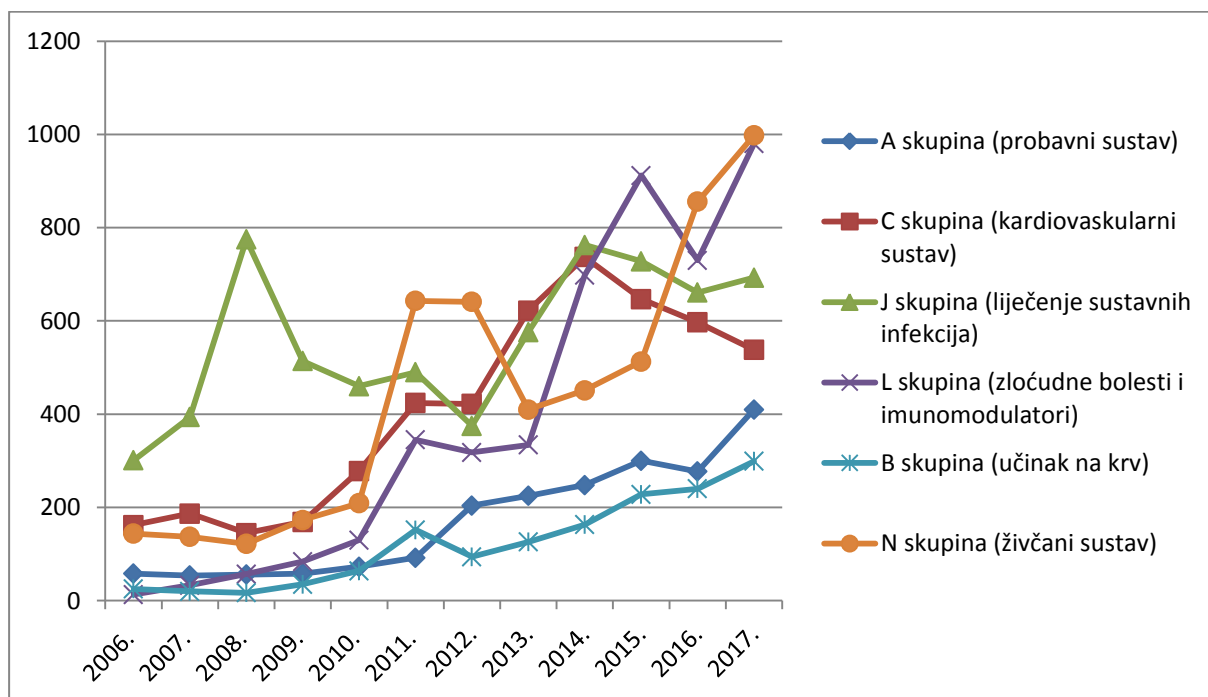
Najzastupljenija skupina prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2017. godini bila je skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav). Na drugom mjestu bila je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), dok je na trećem mjestu bila skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija), koja se već dugi niz godina nalazi među najprijavljivijim skupinama (Tablica 8.). Navedeni podaci su u skladu s podacima iz 2016. godine kada su navedene tri skupne lijekova također bile među najprijavljivijima. Skupina N se i prošle godine svrstala na prvo mjesto, što se može vidjeti na Slici 8., a može se objasniti zaprimanjem prijave sumnji na nuspojave lijekova od strane IMI-ja, gdje se otrovanja lijekom najčešće prijavljuju upravo za navedenu skupinu lijekova.

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 ili se dva ili više lijekova mogu nalaziti u interakciji (Tablica 8.).

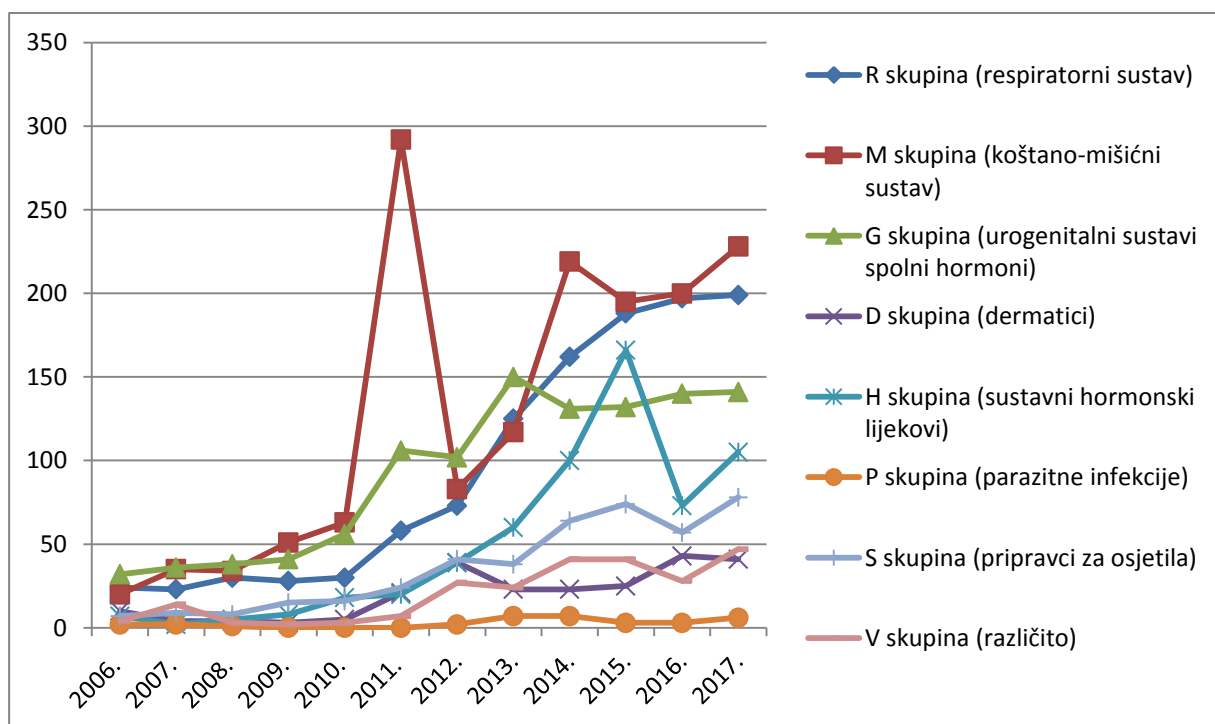
Tablica 8. Broj lijekova za koje je u 2017. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji

ATK klasifikacija	2017.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	410
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	299
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	538
ATK 1. razina D skupina (dermatični)	41
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	141
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	105
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	693
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	980
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	228
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	998
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	6
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	199
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	78
ATK 1. razina V skupina (različito)	47
UKUPNI BROJ LIJEKOVA	4763

Slika 8. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2017. godine za najzastupljenije skupine lijekova



Slika 9. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2017. godine za manje zastupljene skupine lijekova



Tablica 9. Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2017. godini

Mjesto po broju prijava prema ATK skupinama	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	N	720	C	310	J	156
2.	L	701	J	200	R	60
3.	J	286	A	146	N	59

Liječnici najčešće prijavljuju nuspojave za lijekove iz ATK skupine 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 su slični podacima zabilježenima prethodnih godina kada su navedene ATK skupina bile podjednako raspoređene među prijaviteljima.

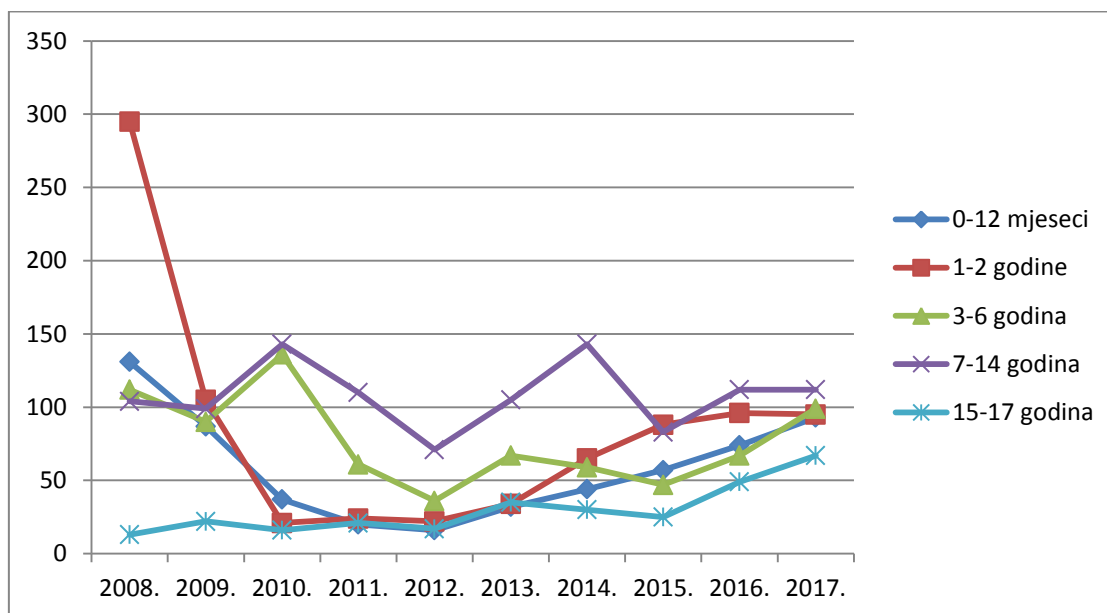
2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobi bolesnika u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom. Broj prijava porastao je u gotovo svakoj dobnoj skupini što je u skladu s povećanjem ukupnog broja prijava sumnji na nuspojavu u odnosu na 2016. godinu. Od 2016. godine bilježi se veći broj prijava u mlađim dobnim skupinama zbog zaprimanja nuspojave od strane IMI-ja.

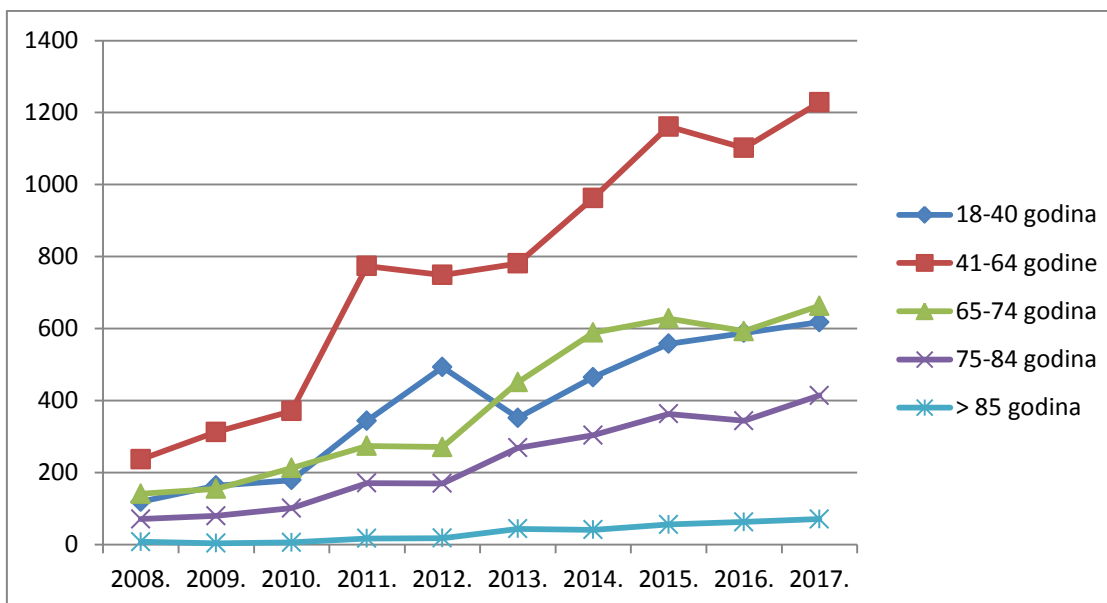
Tablica 10. Prijave sumnji na nuspojave prema dobi bolesnika u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom

Dob bolesnika	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2016. godini
0 - 12 mjeseci	93	74
1 do 2 godine	95	96
3 do 6 godina	99	67
7 do 14 godina	112	112
15 do 17 godina	67	49
18 do 40 godina	618	588
41 do 64 godine	1228	1102
65 do 74 godine	663	593
75 do 84 godine	414	344
85 godina i starije	71	63
Nepoznata dob	380	398
UKUPNO	3840	3486

Slika 10. Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2008. do 2017. godine



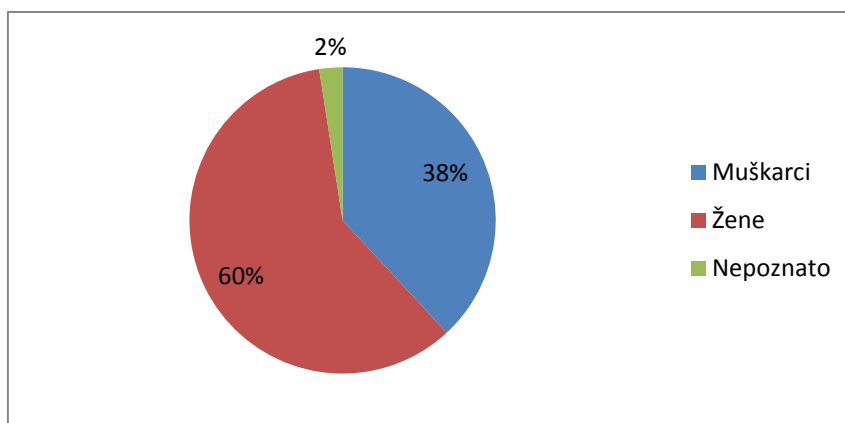
Slika 11. Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2008. do 2017. godine



Tablica 11. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom

Spol	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2016. godini	% u 2017. godini	% u 2016. godini
Muškarci	1463	1312	38	38
Žene	2283	2108	60	60
Nepoznato	94	66	2	2
UKUPNO	3840	3486	100	100

Slika 12. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2016. godini



Statistika koju HALMED vodi za prijave sumnji na nuspojave pokazuje kako je već trinaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljen za pacijente/korisnike lijeka ženskog spola (60%).

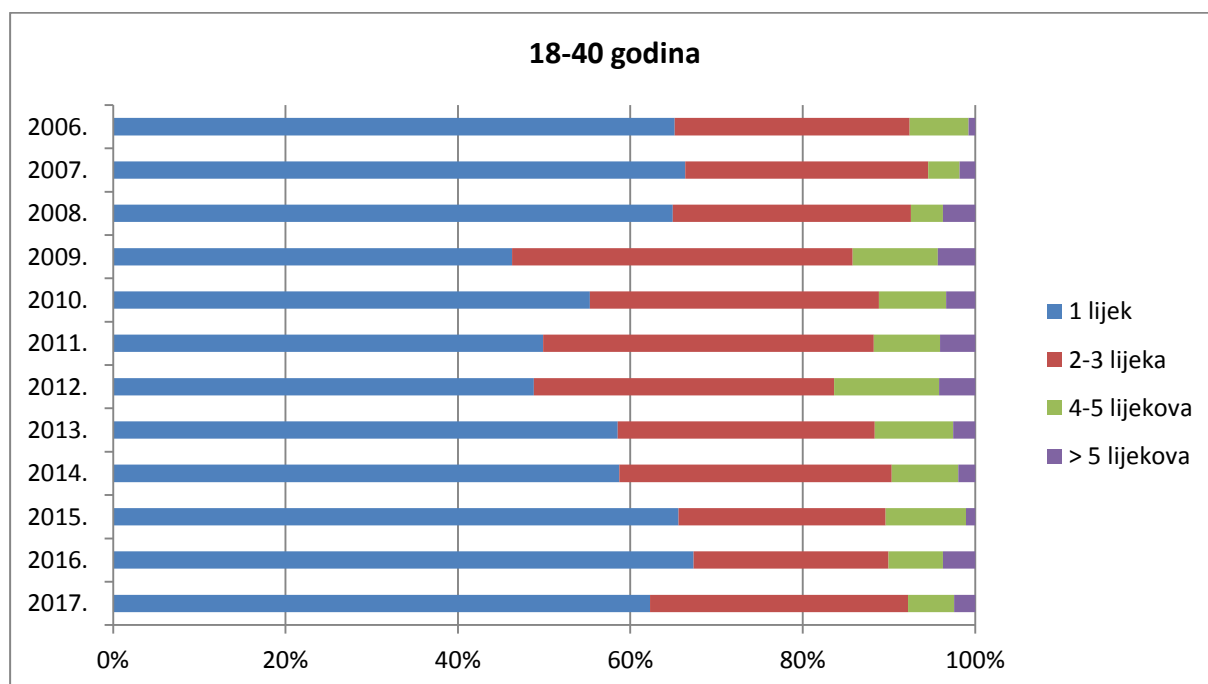
2.2.3. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuje, u 2017. 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 prijave primjene većeg broja istodobno primijenjenih lijekova u odraslim i posebice starijim dobnim skupinama, kao što se može vidjeti u Tablici 13. Navedeni podaci ukazuju na problem polifarmacije (istodobnog korištenja većeg broja lijekova) koji raste s dobi bolesnika te postaje izraženiji u starijih bolesnika, kao što se može vidjeti na Slikama 13. do 16. Stoga je kod starijih bolesnika češće potrebno obratiti pažnju na moguće interakcije lijekova koje mogu biti i uzrok razvoja nuspojava.

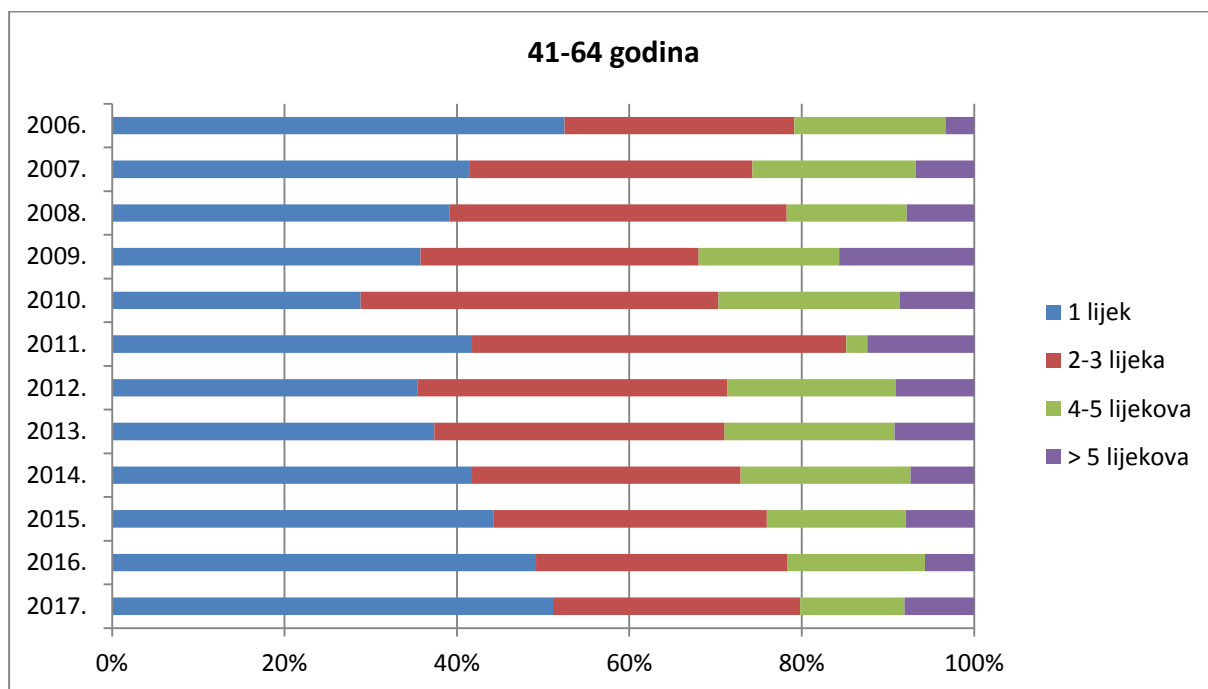
Tablica 13. Broj lijekova koje pacijent/korisnik lijeka istodobno primjenjuje prema dobnim skupinama

Dob	1 lijek	2-3 lijeka	4-5 lijekova	> 5 lijekova	UKUPNO
0-12 mjeseci	80	12	0	1	93
1-2 godine	86	9	0	0	95
3-6 godina	78	16	2	3	99
7-14 godina	92	18	1	1	112
15-17 godina	41	22	4	0	67
18-40 godina	385	185	33	15	618
41-64 godine	628	352	149	99	1228
65-74 godina	260	149	153	101	663
75-84 godina	126	87	115	86	414
> 85 godina	28	12	16	15	71
Nepoznato	242	79	27	32	380
UKUPNO	2046	941	500	353	3840

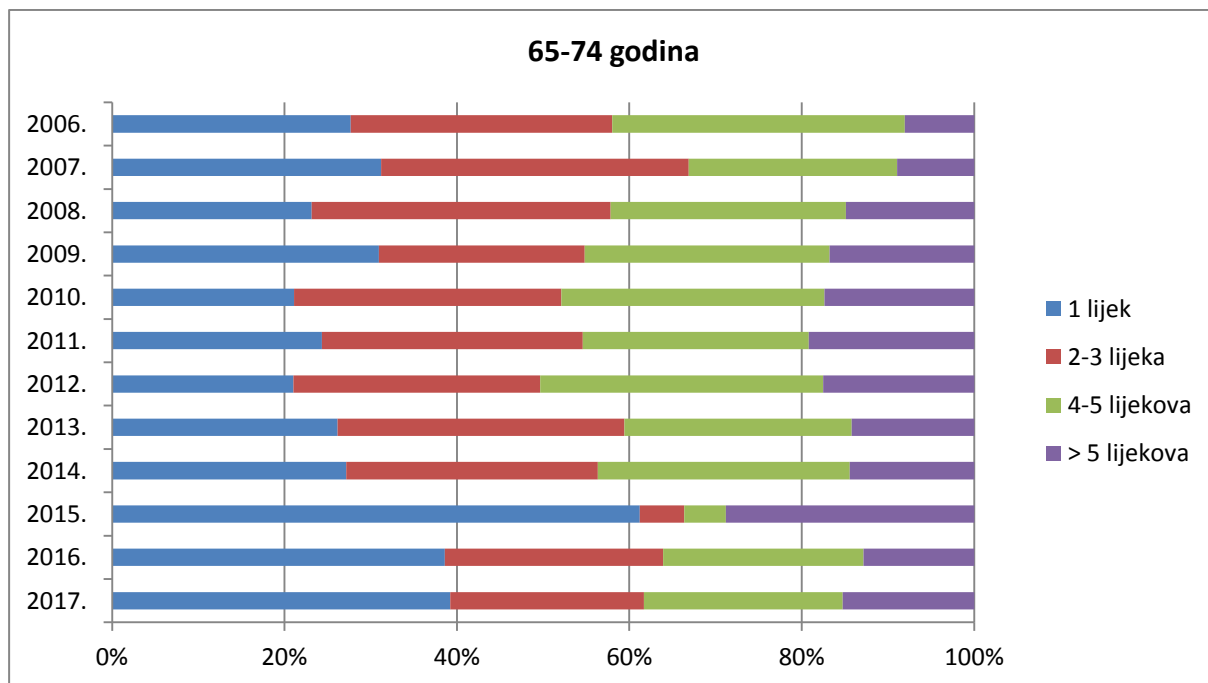
Slika 13. Raspodjela broja prijava prema broju lijekova u istovremenoj primjeni u dobnj skupini 18-40 godina za razdoblje od 2006. do 2017. godine



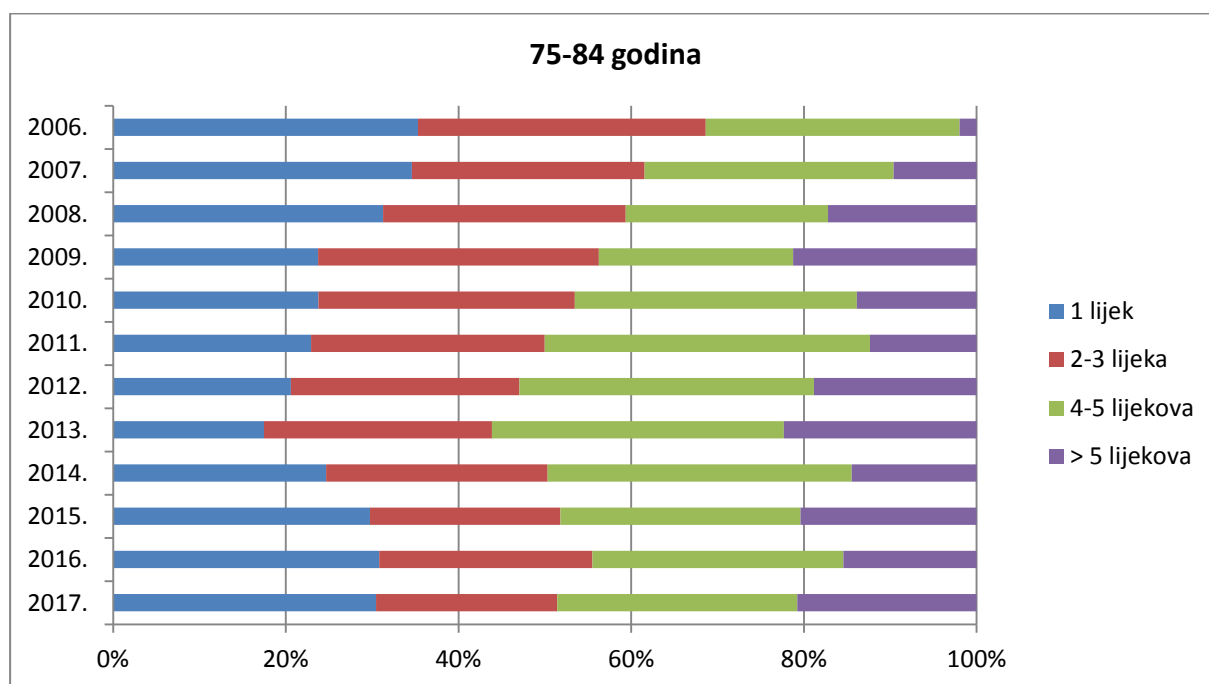
Slika 14. Raspodjela broja prijava prema broju lijekova u istovremenoj primjeni u dobnoj skupini 41-64 godina za razdoblje od 2006. do 2017. godine



Slika 15. Raspodjela broja prijava prema broju lijekova u istovremenoj primjeni u dobnoj skupini 65-74 godina za razdoblje od 2006. do 2017. godine



Slika 16. Raspodjela broja prijava prema broju lijekova u istovremenoj primjeni u dobnoj skupini 75-84 godina za razdoblje od 2006. do 2017. godine



2.2.4. Ozbiljnost nuspojave

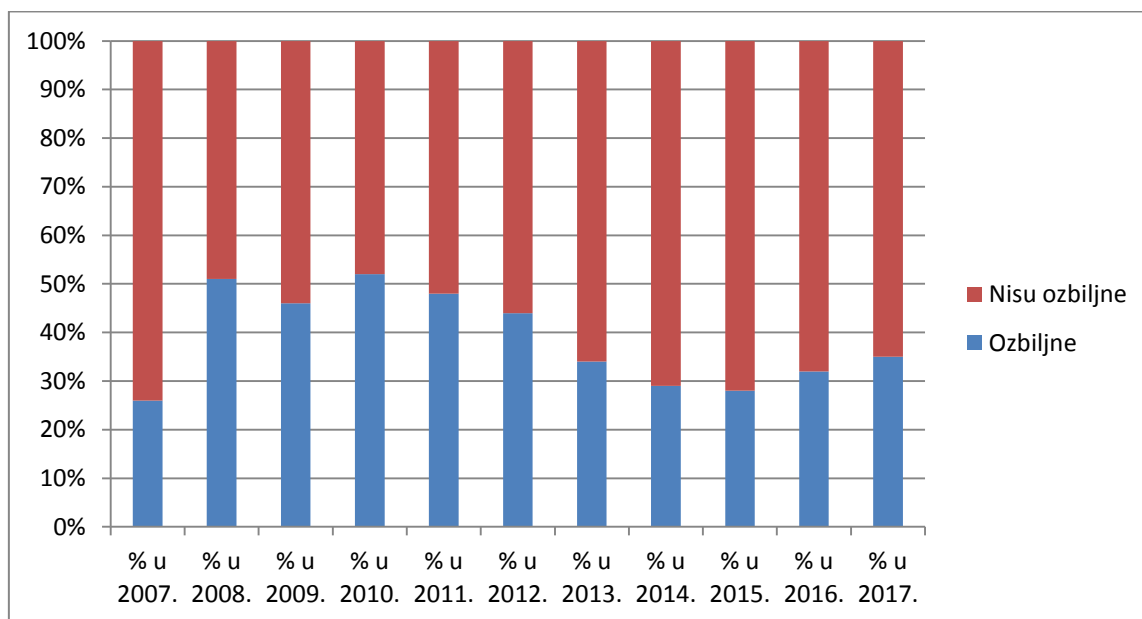
Broj ukupno prijavljenih nuspojava u svim prijavama zaprimljenim u 2017. godini iznosi 10 338. U 2017. godini zaprimljeno je 1335 prijava koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio prijava koje nisu ozbiljne (65%) veći je od udjela ozbiljnih prijava (35%). Broj ozbiljnih prijava blago je porastao u odnosu na 2016. godinu, kada je udio ozbiljnih prijava iznosio 32%, dok 68% prijava nisu bile ozbiljne.

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 ozbiljnih nuspojava, odnosno IME listi (engl. *Important Medical Events List*) objavljenoj na internetskim stranicama HALMED-a. Ove nuspojave svrstavaju se u kategoriju medicinski značajnih ozbiljnih stanja.

Slika 17. Kretanje udjela prijava prema ozbiljnosti u razdoblju od 2007. do 2016. godine



U Tablici 14. prikazan je broj ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom.

Tablica 14. Broj prijava ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2016. godini
Smrt	78	78
Hospitalizacija	364	444
Invalidnost	22	15
Ugrožava život	112	95
Prirođena anomalija	1	1
Medicinski značajno ozbiljno stanje	1034	850
UKUPNO	1611*	1483

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

Iz Tablice 15. i Tablice 16. vidljivo je da je najveći broj ozbiljnih prijava zaprimljen od strane liječnika, dok farmaceuti i pacijenti/korisnici lijeka značajno više prijavljuju ne-ozbiljne nuspojave.

Tablica 15. Pregled ozbiljnih prijava prema tipu prijavitelja u 2017. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	1902	1170	477	284
Broj i udio ozbiljnih prijava	931 (49%)	163 (14%)	115 (24%)	159 (44%)
Broj i udio ne-ozbiljnih prijava	971 (51%)	1007 (86%)	362 (76%)	125 (56%)

Tablica 16. Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2017. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	70%	12%	9%	9%

2.2.5. Tip nuspojava

Nuspojave se prema mehanizmu nastanka temeljno 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. Dodatno, u tip F nuspojava svrstavaju se sumnje na nedjelotvornost lijeka.

U 2017. godini od 10338 prijavljenih nuspojava, 76,6% se svrstava u nuspojave tipa A dok se 22,2% nuspojava svrstava u tip B. Sumnja na nedjelotvornost lijeka, odnosno nuspojave tipa F, odnosi se na 1,2% ukupno prijavljenih nuspojava.

Tablica 12. Tip prijavljenih nuspojava u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom

Vrsta nuspojava	Broj nuspojava u 2017. godini	Broj nuspojava u 2016. godini	% nuspojava u 2017. godini	% nuspojava u 2016. godini
Tip A	7922	6929	76,6	74,0
Tip B	2290	2235	22,2	23,9
Tip F	126	194	1,2	2,1
UKUPNO	10338	9358	100	100

2.2.6. Ishod nuspojave

U Tablici 17. prikazan je prema ishodu broj i udio nuspojava zaprimljenih u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom. U 2017. godini porastao je udio prijave koje nemaju podatak o ishodu nuspojave te iznosi 37% u odnosu na 32%, koliko je iznosio u 2017. godini. Veći broj prijave u kojima ishod nuspojave nije bio poznat bilježi se od početka zaprimanja prijave 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 su broju smrtnih slučajeva pacijenti imali tešku podležeću bolest, primjerice neku zloćudnu bolest (karcinom), nasljednu metaboličku bolest, srčanu bolest ili transplantirani organ. Prisutnost takvih bolesti otežava procjenu povezanosti primjene lijeka i nastupa nuspojave te je teško isključiti utjecaj prirodnog tijeka progresije same bolesti na smrtni ishod.

Kada se promatraju lijekovi za koje je zabilježena sumnja na nuspojavu sa smrtnim ishodom, u najvećem broju slučajeva radilo se o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatora. Značajan broj prijave sumnji na nuspojavu sa smrtnim ishodom se kao i prethodnih godina može protumačiti provođenjem postmarketinških neintervencijskih ispitivanja s lijekovima iz navedene ATK skupine, te je zbog toga praćenje sigurnosti njihove primjene bilo pojačano.

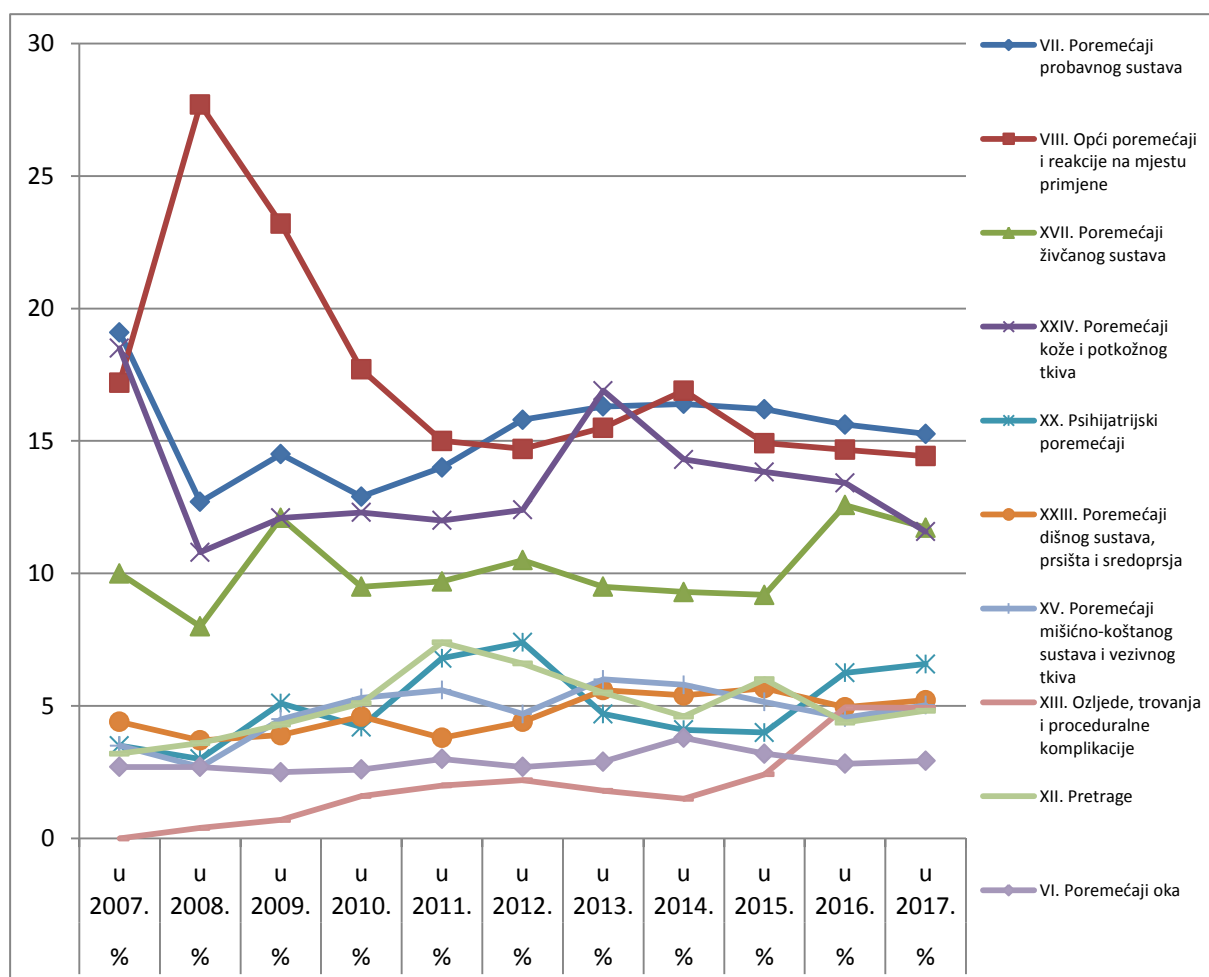
Tablica 17. Broj i udio nuspojave prema ishodu zaprimljenih u 2017. godini u usporedbi s 2016. godinom

Ishod nuspojave	2017.	2016.	% 2017.	% 2016.
Oporavak bez posljedica	4012	4019	39	44
Oporavak s posljedicama	180	121	2	1
Oporavak u tijeku	1076	951	11	10
Nuspojava u tijeku	1111	1059	11	12
Nepoznato	3799	3059	37	33

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 2017. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Poremećaji probavnog sustava* (15,27%), zatim za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (14,43%) te za SOC *Poremećaji živčanog sustava* (11,73%). Navedeno je u skladu s podacima iz prethodnih godina kada su nuspojave navedenih organskih sustava također bile među najprijavljivijima.

Slika 18. Prikaz kretanja nuspojava iz 10 najzastupljenijih organskih sustava prema podacima iz 2017. godine u razdoblju od 2007. do 2017. godine



Tablica 18. Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2017. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava u 2017. godini	Udio nuspojava u 2017. godini (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	177	1,71
II. Srčani poremećaji	215	2,08
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	5	0,05
IV. Poremećaji uha i labirinta	99	0,96
V. Endokrini poremećaji	18	0,17
VI. Poremećaji oka	303	2,93
VII. Poremećaji probavnog sustava	1579	15,27
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	1492	14,43
IX. Poremećaji jetre i žuči	38	0,37
X. Poremećaji imunološkog sustava	122	1,18
XI. Infekcije i infestacije	238	2,30
XII. Pretrage	498	4,82
XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	510	4,93
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	211	2,04
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	520	5,03
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	189	1,83
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1213	11,73
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	12	0,12
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	19	0,18
XX. Psihijatrijski poremećaji	680	6,58
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	107	1,04
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	137	1,33
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	540	5,22
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1197	11,58
XXV. Socijalne okolnosti	15	0,15
XXVI. Operativni i medicinski postupci	8	0,08
XXVII. Krvožilni poremećaji	196	1,90
UKUPNO	10338	100,00

Zanimljivo je promotriti za koje organske sustave najviše prijava stiže od strane liječnika, farmaceuta i pacijenata/korisnika lijeka (Tablica 19.).

Liječnici su u 2017. 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 VII. *Poremećaji probavnog sustava*.

Farmaceuti su u 2017. 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 VIII. *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene*.

Pacijenti/korisnici lijeka su, kao i liječnici, u 2017. 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.

Tablica 19. Ukupni broj prijava klasificiranih prema organskim sustavima (SOC) prema prijaviteljima u 2017. godini

Mjesto po broju prijava po SOC-u	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti	
	SOC	Broj nuspojava	SOC	Broj nuspojava	SOC	Broj nuspojava
1.	VIII	746	VII	572	VIII	321
2.	XVII	673	XXIV	455	VII	294
3.	VII	666	VIII	301	XVII	236

2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2017. godini

U 2017. 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.

Od 2016. godine se među najprijavljivijim nuspojavama bilježi i somnolencija (pretjerana pospanost). 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.

Jednako kao i 2016. godine, kao posljedica prijava zaprimljenih od IMI-ja, među najprijavljivijim reakcijama su se 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

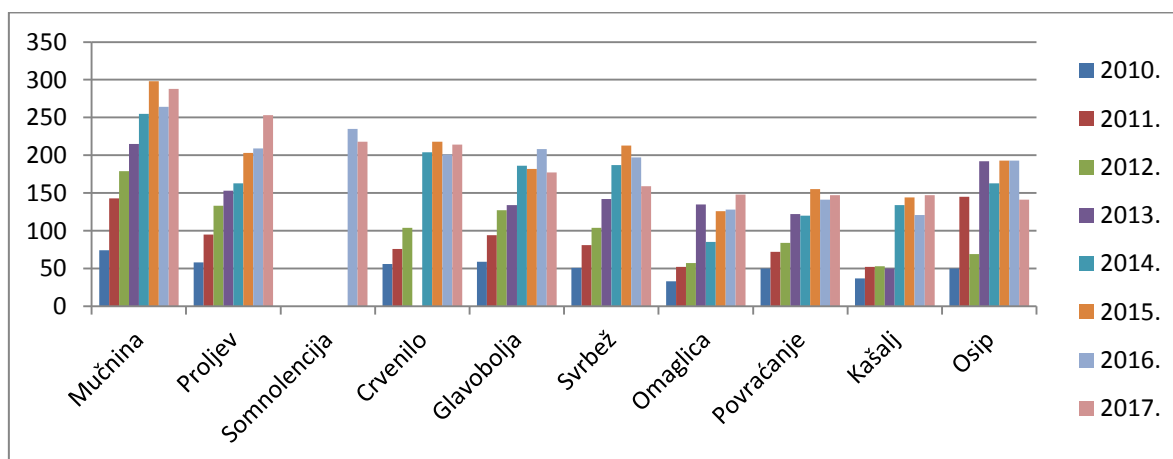
koje se lijek koristi stoga ove reakcije nisu prikazane u Tablici 20. Sukladno važećim smjericama za kodiranje nuspojava (MedDRA *Points to Consider*), navedeni obrasci korištenja lijeka se također unose u polje za unos nuspojava lijeka u svrhu lakšeg praćenja i identifikacije novih sigurnosnih pitanja. U navedenim prijavama koje je zaprimio IMI zabilježeno je ukupno 189 slučajeva pokušaja samoubojstva lijekom, od čega je u 151 slučaju prijavljeno kako je pokušaj izvršen namjernim predoziranje lijekom.

U Tablici 20. navedene su nuspojave koje su u 2017. godini prijavljene više od 100 puta. Također, na Slici 19. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2017. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2017. godine.

Tablica 20. Najčešće prijavljene nuspojave u 2017. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2017. godini
Mučnina	288
Proljevi	253
Somnolencija	218
Crvenilo	214
Glavobolja	177
Svrbež	159
Omaglica	148
Povraćanje	147
Kašalj	147
Osip	141
Urtikarija	129
Slabost	124
Umor	119
Otežano disanje	118
Bol u trbuhu	113
Vrućica	103

Slika 19. Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2017. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2017. 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 sumnji na nuspojave cjepiva

HALMED je tijekom 2017. godine zaprimio ukupno 220 prijava sumnji na nuspojavu cjepiva. Prijave HALMED-u šalju zdravstveni radnici, pacijenti/korisnici lijekova, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se razmjenjuju informacije o nuspojavama cjepiva s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ) na redovitim mjesečnim sastancima.

Prijave sumnji na nuspojave cjepiva u 2017. godini najčešće su prijavljivali liječnici (121), dok su se na drugom mjestu nalazili pacijenti, roditelji pacijenta ili drugi članovi obitelji pacijenta (91). Ostali zdravstveni radnici (5) i farmaceuti (3) su prijavili samo manji broj nuspojava cjepiva.

S obzirom na ozbiljnost prijava sumnji na nuspojave cjepiva, zastupljenost ozbiljnih (35%) i prijava koje ne ispunjavaju kriterij ozbiljnosti (65%) bila je podjednaka kao i među svim nuspojavama iz 2017. godine. Potrebno je naglasiti da se za ocjenu ozbiljnosti nuspojava cjepiva primjenjuju isti kriteriji kao i kod ostalih nuspojava, navedenih u dijelu 2.2.5. ovog Izvješća, s tim da se dodatno u kategoriju medicinski značajno ozbiljno stanje svrstava i svaka opsežnija reakcija (većeg promjera) na mjestu primjene cjepiva koja, u slučaju nuspojave lijeka ne bi nužno bila svrstana u tu kategoriju.

Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2017. godini, kao što je navedeno u Tablici 21., bile su povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene poput crvenila ili otekline te plač. Radi se o očekivanim nuspojavama cjepiva koje su u većini slučajeva blage naravi i prolaze bez potrebnih dodatnih mjera liječenja. Navedene nuspojave međutim mogu izazvati zabrinutost u roditelja, stoga je potrebno dodatno raditi na edukaciji roditelja o važnosti cijepljenja i njegovim sigurnosnim aspektima.

Tablica 21. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2017. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2017. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	86
Crvenilo na mjestu primjene	40
Plač	38
Oteklina na mjestu primjene	38
Smanjeni apetit	24
Osip	19
Urtikarija	18
Slabost	17
Glavobolja	17

Prilikom analize prijava sumnji na nuspojave cjepiva, uočeno je da je udio prijava sumnji na nuspojave cjepiva zaprimljen od strane pacijenata u odnosu na ukupan broj prijava koje su uputili pacijenti (477) iznosi 19%, što može govoriti u prilog rastućoj zabrinutosti

pacijenata i nezdravstvenih djelatnika oko sigurnosti cjepiva. S obzirom na to da su koristi cijepljenja na smanjenje oboljenja od zaraznih bolesti dokazane brojnim studijama, smatramo kako je potrebno usmjeriti dodatne napore kako bi se šira javnost educirala o koristima cijepljenja, rizicima cijepljenja te činjenici da koristi primjene cjepiva višestruko nadmašuju moguće rizike.

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

Tijekom 2017. godine nastavljeni su suradnja i razmjena podataka s Centrom za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) na području praćenja otrovanja lijekovima. U 2017. godini HALMED-u je IMI ukupno proslijedio 716 prijava koje se tiču otrovanja odnosno predoziranja lijekovima.

Od navedenog broja, **350 prijava otrovanja lijekom sadržavalo je 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 2017. godini.

U preostalih 366 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.

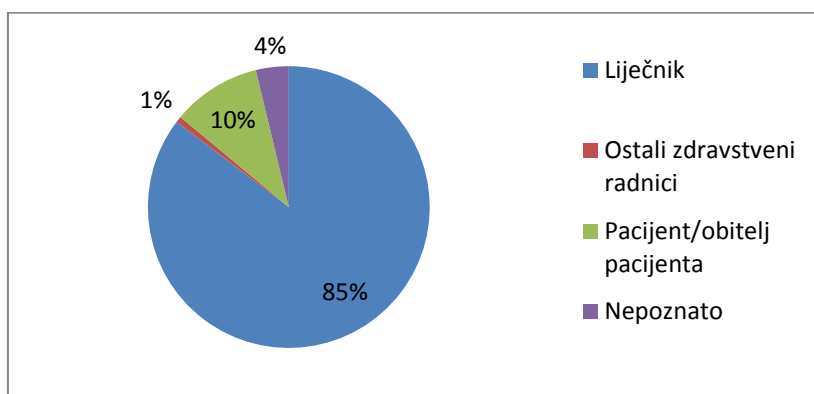
U ovom su poglavlju zajedno prikazane i analizirane sve prijave zaprimljene od IMI-ja, neovisno o tome sadrže li ili ne sadrže prijavljenu nuspojavu.

Tablica 22. Broj prijava zaprimljenih od IMI-ja u 2017. godini

Ukupan broj prijava IMI-ja	Broj prijava koje sadrže informaciju o nuspojavi	Broj prijava koje ne sadrže prijavljenu nuspojavu
716	350	366

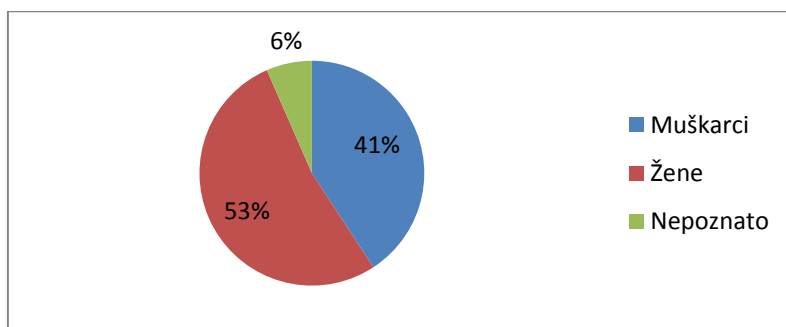
Kada se prijave proslijeđene od IMI-ja promatraju s obzirom na prijavitelja, vidljivo je da je velika većina prijava, preko 80%, upućena od strane liječnika koji kontaktiraju Centar za kontrolu otrovanja kako bi se savjetovali u slučaju pacijenata kod kojih se sumnja na otrovanje lijekom (Slika 20.). Vidljivo je također da postoji i dio pacijenata koji se izravno obraćaju IMI-ju telefonskim putem.

Slika 20. Prijave prosljeđene od IMI-ja za 2017. godinu prikazane s obzirom na prijavitelja



Kada se prijave od IMI-ja promatraju prema spolu bolesnika, vidljivo je kako je 41% prijava zaprimljen za bolesnike muškog spola, što je nešto više u odnosu na 38% bolesnika muškog spola u ukupnom broju prijava nuspojava u 2017. godini. Veći je i udio prijava u kojima spol bolesnika nije bio poznat (6%) (Slika 21.).

Slika 21. 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 2017. 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 20,4% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju nuspojava ovaj udio iznosio 2,5%. Također, na dobnu skupinu od 3 do 6 godina odnosilo se 17,3% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju nuspojava udio prijava za ovu dobnu skupinu iznosio 2,6%. 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. U slučaju i kada je došlo do nuspojave, većinom se radilo o ne-ozbiljnim nuspojavama.

Tablica 23. Broj i udio prijava od IMI-ja prema dobi bolesnika u 2017. godini u usporedbi s ukupnim brojem prijava nuspojava za 2017. godinu

Dob bolesnika	Prijave IMI-ja u 2017.	Udio prijava IMI-ja u 2017. (%)	Prijave nuspojava u 2017.	Udio prijava nuspojava u 2017. (%)
0 - 12 mjeseci	30	4,2%	93	2,4%
1 do 2 godine	146	20,4%	95	2,5%
3 do 6 godina	124	17,3%	99	2,6%
7 do 14 godina	56	7,8%	112	2,9%
15 do 17 godina	74	10,3%	67	1,7%
18 do 40 godina	107	14,9%	618	16,1%
41 do 64 godine	105	14,7%	1228	32,0%
65 do 74 godine	13	1,8%	663	17,3%
75 do 84 godine	9	1,3%	414	10,8%
85 godina i starije	5	0,7%	71	1,8%
Nepoznata dob	47	6,6%	380	9,9%
UKUPNO	716	100,0%	3840	100,0%

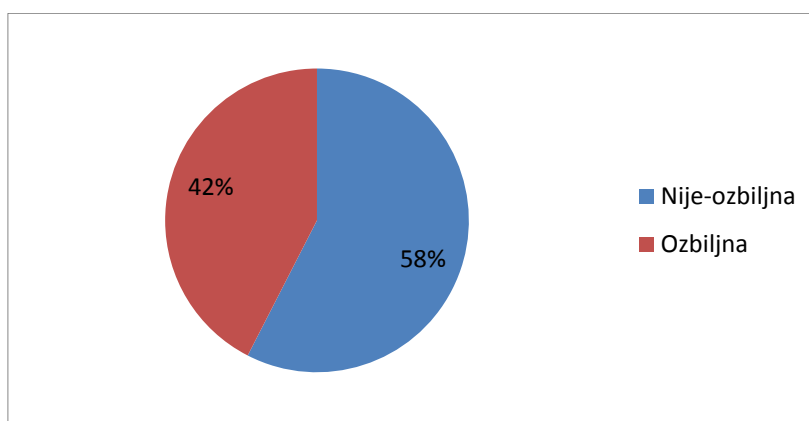
U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 1068 lijekova pod sumnjom. Kada se lijekovi promatraju prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji, vidljivo je da najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada skupini N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), na koju se odnosi 60% lijekova. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene te se tako na drugom mjestu nalazi skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) sa 9,4% lijekova, a na trećem mjestu skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 7,1% lijekova. Ovi su podaci u skladu s podacima od IMI-ja iz 2016. godine kada su navedene tri skupine lijekova također bile najprijavljivije.

Tablica 24. Broj lijekova u prijavama od IMI-ja za 2017. godinu prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji

ATK klasifikacija	2017.	% od ukupnog broja
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	62	5,8%
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	23	2,2%
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	100	9,4%
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	16	1,5%
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	19	1,8%
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	17	1,6%
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	27	2,5%
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	7	0,7%
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	76	7,1%
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	641	60,0%
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	2	0,2%
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	70	6,6%
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	6	0,6%
ATK 1. razina V skupina (različito)	2	0,2%
UKUPNI BROJ LIJEKOVA	1068	100,0%

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosio je 412 (58%), dok je udio prijava koji takve kriterije ispunjavaju iznosio 304 (42%). Udio ozbiljnih prijava veći je u odnosu na ukupni broj nuspojava u 2017. godini, gdje je 35% prijava bilo ozbiljno. Udio ozbiljnih prijava prikazan je na Slici 22.

Slika 22. Podjela prijava od IMI-ja za 2017. godinu prema ozbiljnosti



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja za 2017. godinu zabilježene su ukupno 1802 različite reakcije. Tablica 25. prikazuje u kojim je organskim sustavima sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) zabilježeno najviše reakcija u 2017. godini. Na prvom mjestu nalazi se SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*, na koji otpada 37,7% reakcija. Navedeni broj je očekivan s obzirom na to da se radi o prijavama otrovanja lijekovima. Na drugom mjestu nalazi se SOC *Psihijatrijski poremećaji* s 18,1% reakcija, dok

je na trećem mjestu SOC *Poremećaji živčanog sustava* sa 17,5% reakcija. Podaci su u skladu s 2016. godinom, kad su reakcije iz navedenih SOC-ova također bile najprijavljivnije.

Tablica 25. Reakcije prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u prijavama od IMI-ja za 2017. godinu

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija u ukupnom broju (%)
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	1	0,1
II. Srčani poremećaji	31	1,7
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	3	0,2
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	18	1
VII. Poremećaji probavnog sustava	62	3,4
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	316	17,5
IX. Poremećaji jetre i žuči	2	0,1
X. Poremećaji imunološkog sustava	0	0
XI. Infekcije i infestacije	20	0
XII. Pretrage	20	1,1
XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	680	37,7
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	5	0,3
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	5	0,3
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	285	15,8
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	326	18,1
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	6	0,3
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	0	0
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	11	0,6
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	11	0,6
XXV. Socijalne okolnosti	1	0,1
XXVI. Operativni i medicinski postupci	0	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	19	1,1
UKUPNO	1802	100

Kada se reakcije zabilježene u prijavama od IMI-ja promatraju s obzirom na tip nuspojave, opisan u dijelu 2.3.3., gotovo 98% ih se ubraja u reakcije tipa A, dok su preostalih 2% reakcije tipa B. Navedena raspodjela reakcija je očekivana s obzirom na to da se radi o prijavama otrovanja i predoziranja lijekom gdje najčešće dolazi do prekomjernog farmakološkog učinka lijeka.

3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2017. godini

3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2017. godini

3.1.1. Preporučena suspenzija lijekova s prilagođenim i produženim oslobađanjem koji sadrže paracetamol

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) u rujnu 2017. godine je završilo ocjenu koristi i rizika lijekova s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol. PRAC je preporučio suspenziju odobrenja za stavljanje u promet ovih lijekova, zbog rizika koji za bolesnike predstavlja kompleksan način na koji ovi lijekovi nakon predoziranja oslobađaju paracetamol u organizmu.

Ocjena je potom bila ponovljena u prosincu 2017. godine temeljem zahtjeva dva nositelja odobrenja lijekova s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem koji sadrže paracetamol, međutim PRAC je potvrdio svoju prethodnu preporuku.

Ocjena ovih lijekova započeta je na zahtjev švedske agencije za lijekove, koja je nakon davanja odobrenja za stavljanje u promet uočila probleme u zbrinjavanju predoziranja ovim lijekovima. PRAC je ocijenio objavljene studije i prijave slučajeva predoziranja ovim lijekovima, konzultirao stručnjake u zbrinjavanju trovanja i ocijenio na koji način se predoziranje paracetamolom zbrinjava u EU-u i drugim dijelovima svijeta.

Iskustvo je pokazalo da kod predoziranja, osobito visokim dozama, zbog načina na koji se paracetamol u oblicima s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem oslobađa u tijelu, uobičajeni postupci liječenja razvijeni za lijekove u kojima se paracetamol oslobađa trenutačno nisu primjereni. Ako liječnici ne znaju da se predoziranje dogodilo s lijekovima s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem, to utječe na donošenje odluke o tome kada i koliko dugo treba davati antidot, pri čemu nedostatna primjena antidota može dovesti do teškog oštećenja jetre i smrti.

U lijekova s prilagođenim ili produljenim oslobađanjem koji uz paracetamol sadrže i analgetik tramadol ovo može dodatno biti komplicirano dodatnim učincima predoziranja tramadolom. U mnogim slučajevima može biti nepoznato je li do predoziranja paracetamolom došlo zbog lijekova s trenutnim ili prilagođenim/produljenim oslobađanjem, što otežava donošenje odluke o potrebnom zbrinjavanju.

U Republici Hrvatskoj nema odobrenih lijekova koji su obuhvaćeni ovim postupkom. Svi lijekovi odobreni u RH koji sadrže kombinaciju paracetamola i tramadola nemaju prilagođeno ili produljeno oslobađanje stoga nisu bili obuhvaćeni ovim postupkom te se na njih ne odnose zaključci ovog arbitražnog postupka.

3.1.2. Preporučena suspenzija i ograničenje primjene za određena gadolinijska kontrastna sredstva

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) preporučilo je suspenziju odobrenja za stavljanje u promet četiriju linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava na temelju dokaza da se male količine gadolinija koje ovi lijekovi sadrže nakupljaju u mozgu.

Preporuka za suspenziju odnosi se na intravenske injekcije gadobenatne kiseline, gadodiamida, gadopentetatne kiseline i gadoversetamida, koji se bolesnicima daju kako bi se poboljšao prikaz prigodom snimanja tijela magnetskom rezonancijom (MR).

Ocijenom PRAC-a utvrđeni su uvjerljivi dokazi o nakupljanju gadolinija u mozgu, koji potječu iz ispitivanja u kojima je izravno mjereno gadolinij u moždanom tkivu na snimkama MR-om, na kojima su područja pojačanog signala bila vidljiva više mjeseci nakon primjene posljednje injekcije gadolinijskog kontrastnog sredstva.

Slijedom navedene ocjene, Europska komisija je 23. studenog 2017. donijela Provedbenu odluku koja se odnosi na gadolinijska kontrastna sredstva. U skladu s predmetnom Odlukom Komisije, na razini Europske unije provedena je obustava izvršenja odobrenja za stavljanje u promet linearnih gadolinijskih kontrastnih sredstava za intravensku primjenu koja sadrže gadodiamid, gadopentetatnu kiselinu i gadoversetamid. Slijedom obustave, za predmetne lijekove koji su dostupni u prometu u Republici Hrvatskoj provedeno je povlačenje do razine bolničkih ljekarni.

Obustava i povlačenje (za lijekove koji su bili stavljeni u promet) se odnosi na navedene lijekove koji sadrže linearna gadolinijska kontrastna sredstva:

- Omniscan 287 mg/ml otopina za injekciju i Omniscan 287 mg/ml otopina za injekciju (napunjene štrcaljke) (gadodiamid),
- Magnevist 0,5 mmol/ml otopina za injekciju (gadopentetatna kiselina)
- Optimark (gadoversetamid).

Sljedeća linearna gadolinijska kontrastna sredstva ostaju odobrena, uz ograničenje indikacije i korištenje najniže doze koja pojačava signal dostatno za postavljanje dijagnoze i samo onda kada snimanje bez kontrasta nije primjereno:

- Primovist 0,25 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (gadoksetatna kiselina),
- MultiHance 0,5 mmol/ml otopina za injekciju (gadobenatna kiselina).

Preporuka PRAC-a za suspenziju se ne odnosi na makrociklička gadolinijska kontrastna sredstva, međutim trebaju se primjenjivati u najnižoj dozi koja pojačava signal dostatno za postavljanje dijagnoze i samo onda kada snimanje bez kontrasta nije primjereno:

- Gadovist 1,0 mmol/ml otopina za injekciju i Gadovist 1,0 mmol/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki/ulošku (gadobutrol),
- Dotagraf 0,5 mmol/ml otopina za injekciju i Dotagraf LV 0,5 mmol/ml otopina za injekciju (gadoteratna kiselina) i
- Dotarem 0,5 mmol/ml, otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i Dotarem 0,5 mmol/ml, otopina za injekciju u staklenoj bočici (gadoteratna kiselina).

3.1.3. Provedena javna rasprava u sklopu arbitražnog postupka o primjeni lijekova koji sadrže valproat

Pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) je 9. ožujka 2017. godine započela nova ocjena lijekova koji sadrže valproat u liječenju žena i djevojaka koje su trudne ili su generativne dobi.

U okviru prethodne ocjene, provedene 2014. godine, usvojene su mjere koje se odnose na postrožena upozorenja i ograničenja primjene valproata u žena i djevojaka, zbog rizika od urođenih anomalija i problema u razvoju u djece koja su valproatu bila izložena u maternici tijekom trudnoće majke. Međutim, zbog zabrinutosti da mjere minimizacije rizika koje su na snazi diljem Europske unije nisu dovoljno učinkovite, Francuska agencija za zdravstvenu sigurnost proizvoda za zdravstvo (ANSM) zatražila je da se na razini EU-a provede ocjena učinkovitosti tih mjera i razmotri je li potrebno provođenje daljnjih aktivnosti za smanjenje rizika u trudnica i žena generativne dobi.

Kao dio postupka nove ocjene sigurnosti primjene valproata u liječenju žena i djevojaka koje su trudne ili su generativne dobi, na svojoj sjednici u rujnu 2017. godine, Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) održalo je svoju prvu javnu raspravu. Pritom su predstavnici bolesnika, liječnika, ljekarnika i akademske zajednice podijelili svoja iskustva u primjeni lijekova koji sadrže valproat. Javnom raspravom omogućeno je predstavljanje različitih perspektiva u vezi primjene lijekova koji sadrže valproat te iznošenje vrijednih informacija za ishod arbitražnog postupka. Osim toga, izlaganja sudionika rasprave pridonijela su definiranju stvarnih problema u sprečavanju rizika izloženosti lijeku tijekom trudnoće te njihovih mogućih rješenja. Također, održavanjem javne rasprave povećana je transparentnost i razumijevanje regulatornih postupaka na području sigurnosti lijekova.

Ovi lijekovi odobreni su nacionalnim postupcima u državama članicama Europske unije (EU) i bili su predmetom ranije ocjene na razini EU-a. U Republici Hrvatskoj valproat je odobren u liječenju epilepsije i bipolarnog poremećaja.

Slijedom provedene ocjene, u veljači 2018. PRAC je donio zaključak kako unatoč prethodno provedenim mjerama, bolesnice još uvijek ne zaprimaju pravodobno odgovarajuće informacije. Nove mjere stoga pojačavaju prethodno provedene restrikcije primjene valproata i zahtjeve za informiranje bolesnica o riziku.

Nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže valproat morat će provesti dodatne studije radi utvrđivanja prirode i težine ovih rizika, dugotrajnih posljedica iz pogođenih trudnoća i radi praćenja primjene valproata.

Lijekovi koji sadrže valproat primjenjuju se u liječenju epilepsije i bipolarnog poremećaja, a u nekim državama članicama EU-a i za sprječavanje migrene. Poznato je da valproat ako se uzima u trudnoći može u djece uzrokovati urođene anomalije i poteškoće u razvoju.

Iako su prethodno poduzete mjere kako bi se bolesnice bolje informirale o rizicima i spriječila primjena valproata u djevojaka i žena osim u slučaju nepostojanja druge opcije, dokazi upućuju na to da ove informacije ne dopiru do bolesnica.

Lijekovi koji sadrže valproat su sada kontraindicirani, odnosno ne smiju se koristiti u djevojaka i žena koje mogu zatrudnjeti, osim ako uvjeti posebnog programa prevencije trudnoće nisu ispunjeni. Ovi uvjeti uključuju: ocjenu potencijalne mogućnosti da bolesnica, korisnica lijeka ostane trudna, provođenje testa na trudnoću prije početka liječenja i tijekom liječenja po potrebi, savjetovanje o rizicima primjene valproata i potrebi korištenja učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja, godišnju procjenu liječenja od strane specijalista, ispunjavanje novog specifičnog obrasca procjene rizika koji propisivač zajedno s bolesnicom treba proći u sklopu godišnje procjene kako bi se potvrdilo da su sve potrebne informacije pružene i shvaćene.

Liječenje valproatom ne treba započinjati, osim ako druge opcije liječenja nisu dostupne, ni u pre-pubertetskih djevojčica. Valproat je kontraindiciran u trudnoći te druge opcije liječenja trebaju biti razmotrene u žena koje planiraju trudnoću, uključujući savjetovanje sa specijalistom. Međutim, postoji mali broj žena s epilepsijom za koje ne postoje druge opcije liječenja te kojima stoga treba biti pruženi odgovarajuća podrška i savjetovanje.

Bit će izmijenjene informacije o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka za zdravstvene radnike i uputa o lijeku za bolesnike) kako bi se u njih uvrstili ovi novi uvjeti primjene, kao i pakiranje lijeka što će uključiti uvrštavanje vizualnog upozorenja u obliku posebno označenog teksta koji može biti popraćen drugim elementima, poput simbola. Odgovarajuće detalje vizualnog upozorenja odobrit će tijela nadležna za lijekove u pojedinim zemljama članicama u skladu s nacionalnim specifičnostima.

Edukacijski materijali u obliku vodiča za bolesnike i zdravstvene radnike također će biti izmijenjeni. Dodatno, na vanjskom pakiranju lijeka bit će pričvršćena Kartica za bolesnika kroz čiji će sadržaj ljekarnici prilikom izdavanja lijeka proći zajedno s bolesnicima.

Izrazito je važno da bolesnici rasprave bilo kakvu zabrinutost oko njihovog liječenja sa zdravstvenim radnikom. Djevojke i žene kojima je propisan valproat ne smiju prekinuti primjenu lijeka bez prethodne konzultacije sa svojim liječnikom radi opasnosti od neželjenih posljedica po njih ili nerođeno dijete.

Zdravstveni radnici će zaprimiti dodatne informacije tijekom postupka provedbe navedenih preporuka.

Navedene mjere temelje se na ocjeni dostupne znanstvene literature, uključujući studije o načinu primjene lijekova te kliničkih i laboratorijskih dokaza o učinku ovih lijekova. Tijekom ocjene PRAC je također konzultirao velik broj zdravstvenih radnika i bolesnika, uključujući žene, korisnice lijekova i njihovu djecu koja su pogođena učincima primjene valproata tijekom trudnoće, uzeo je u obzir pismene intervencije, održao sastanke sa stručnjacima, kao i sa svim sudionicima procesa liječenja (zdravstvenim radnicima, udrugama bolesnika, bolesnicima i njihovim obiteljima).

3.1.4. Završen arbitražni postupak za lijekove koji sadrže metilprednizolon

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) završilo je arbitražni postupak za lijekove čija je djelatna tvar metilprednizolon a koji se primjenjuju u obliku injekcije te kao pomoćnu tvar sadrže laktozu (mliječni šećer). Zbog načina proizvodnje laktoze, ovi lijekovi mogu sadržavati tragove proteina (bjelančevina) kravljeg mlijeka, zbog čega je PRAC preporučio da se od sada ne smiju primjenjivati u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko ili u kojih se sumnja na tu alergiju. Osim toga, PRAC je preporučio da se u bolesnika koji ove lijekove prime u liječenju alergijskih stanja liječenje mora prekinuti ako se nakon njegove primjene simptomi alergije pogoršaju ili ako se pojave novi simptomi. Nadalje, navedeni lijekovi bit će reformulirani na način da ubuduće neće sadržavati laktozu, čime će se ovaj rizik za bolesnike alergične na kravlje mlijeko u potpunosti ukloniti.

Navedene preporuke uslijedile su nakon ocjene u kojoj je ustanovljeno da laktoza, koja se proizvodi iz kravljeg mlijeka, može sadržavati proteine kravljeg mlijeka. Ovi proteini mogu uzrokovati alergijsku reakciju ako se lijek primijeni u bolesnika koji je alergičan na kravlje mlijeko. To je osobito važno u onih bolesnika koji lijek primaju u liječenju alergijskih stanja, a inače su alergični na kravlje mlijeko jer su oni, upravo zbog pobuđenosti imunološkog sustava u sklopu trenutne alergije zbog koje se liječe, podložniji razvoju dodatne alergijske reakcije na proteine kravljeg mlijeka iz lijeka. U takvim je situacijama teško prepoznati da se radi o dodatnoj alergijskoj reakciji na proteine kravljeg mlijeka iz lijeka, a ne o pogoršanju početnog alergijskog stanja zbog kojeg je lijek primijenjen. To može dovesti do primjene dodatnih doza lijeka, zbog čega se bolesnikovo stanje može dodatno pogoršati.

Alergija na proteine kravljeg mlijeka zahvaća mali postotak populacije (do 30 na 1000 osoba) i ne smije je se zamijeniti s intolerancijom na laktozu, što je odvojeno stanje.

PRAC je zaključio da je najučinkovitiji način da se ovaj rizik u potpunosti ukloni taj da kao pomoćnu tvar više ne sadrže laktozu pa se u njima neće više niti moći naći tragovi proteina kravljeg mlijeka. PRAC je stoga od nositelja odobrenja ovih lijekova zatražio da do sredine 2019. godine predaju zahtjev za izmjenu formulacije lijeka bez laktoze. Lijekovi bez laktoze bit će stavljeni u promet nakon što izmjenu formulacije odobre nacionalne agencije za lijekove država članica Europske unije.

U međuvremenu, informacije o lijeku (sažetak opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku) bit će ažurirane, kako bi se uvrstile informacije da se metilprednizoloni koji sadrže laktozu a primjenjuju se u obliku injekcije ne smiju davati u bolesnika alergičnih na proteine kravljeg mlijeka. O navedenom će liječnici biti informirani pisanim putem. Dodatno će na vanjskom i unutarnjem pakiranju lijeka biti jasno naznačeno da se lijek ne smije primjenjivati u bolesnika alergičnih na kravlje mlijeko.

Pakiranja lijeka koja su proizvedena prije nego što ove izmjene sažetka, upute i označivanja stupe na snagu sadrže laktozu te stoga potencijalno i tragove proteina kravljeg mlijeka, a nemaju navedena upozorenja, ali u popisu pomoćnih tvari imaju navedenu laktozu. Takva pakiranja ostat će u prometu kako bi se osigurala opskrba tržišta ovim esencijalnim lijekovima, koji se, osim u liječenju alergijskih stanja, koriste i u liječenju niza teških stanja.

Ta stanja, između ostalog, uključuju: edem (oteklinu) mozga, upalu pluća zbog aspiracije želučanog sadržaja i autoimune bolesti kao što su ulcerozni kolitis, Chronova bolest i multipla skleroza.

U Republici Hrvatskoj ovom ocjenom je obuhvaćen jedino lijek Solu-Medrol 40 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju. Druge jačine ovog lijeka ne sadrže laktozu te stoga ne mogu sadržavati tragove proteina kravljeg mlijeka, stoga nisu obuhvaćene ovom ocjenom. Također, svi drugi metilprednizoloni za primjenu u obliku injekcije odobreni u Republici Hrvatskoj ne sadrže laktozu i nisu obuhvaćeni ovom ocjenom.

Ocjena lijekova koji sadrže laktozu iz kravljeg mlijeka a primjenjuju se u obliku injekcije za liječenje akutnih alergijskih reakcija, započela je u studenom 2016. godine na zahtjev Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), prema čl. 31. Direktive 2001/83/EZ. Ovo je prvi arbitražni postupak koji je HALMED pokrenuo od ulaska u Europsku uniju, temeljem prijave sumnji na nuspojave lijekova koje su se dogodile u Republici Hrvatskoj.

3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2017. godini

3.2.1. Održana konferencija „Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka“

U prosincu 2017. godine u Zagrebu je u organizaciji HALMED-a održana regulatorna i farmakovigilancijska konferencija „Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka“. Konferencija je organizirana u svrhu informiranja svih dionika na području lijekova o novostima na području odobravanja i praćenja sigurnosti primjene lijekova. Konferencijom su obuhvaćene brojne stručne teme kao što su arbitražni postupci, ishod ocjene PSUSA-e i sigurnosnog signala, nacrt (*mock-up*) pakiranja lijeka, novi načini prikupljanja informacija o sigurnosti primjene lijekova, farmakovigilancijski EU projekti, opskrba tržišta lijekovima, krivotvoreni lijekovi, sigurnosne oznake na lijekovima i IT novosti na području lijekova.

Ovom stručnom skupu prisustvovalo je oko dvjesto pedeset sudionika; zdravstvenih radnika, liječnika, ljekarnika, predstavnika hrvatskih javnozdravstvenih tijela i farmaceutske industrije, pacijenata te regulatornih tijela za lijekove iz regije.

3.2.2. HALMED u suradnji HFD-om proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova

HALMED je u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom (HFD) proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Kampanja se provodila putem društvenih mreža u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave, koji se održao od 20. do 24. studenog 2017. godine te je bio usmjeren na poticanje prijavljivanja sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova.

Iako su lijekovi koji su odobreni za stavljanje u promet sigurni za primjenu i odgovarajuće kakvoće, nuspojave se mogu pojaviti, čak i uz primjenu lijekova koji se izdaju bez recepta. Stoga je HALMED putem navedene kampanje pozvao zdravstvene radnike i pacijente da prijavljuju svaku sumnju na nuspojavu lijeka i na taj način aktivno pridonesu praćenju i očuvanju sigurnosti primjene lijeka.

3.2.3. U organizaciji HALMED-a održana edukacija „Praćenje sigurnosti primjene lijekova“

U sklopu produljenja projekta Europske komisije *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe – SCOPE*, u organizaciji HALMED-a je 25. travnja 2017. godine u Zagrebu održana edukacija pod nazivom „Praćenje sigurnosti primjene lijekova“. Edukacija je bila namijenjena predstavnicima udruga pacijenata i studenata biomedicinskih fakulteta, a okupila je oko 50 sudionika. Kroz predavanja, rasprave, radionicu i okrugli stol sudionici su imali priliku informirati se o postupku i koristima prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova te o značaju uloge pacijenata i studenata biomedicinskih fakulteta kao budućih zdravstvenih radnika u praćenju sigurnosti primjene lijekova. Cilj edukacije bio je unaprijediti postojeću suradnju s predstavnicima udruga i potaknuti njihovu aktivnu ulogu u pridonnošenju unapređenju sigurnosti primjene lijekova. Sudionici su zaključili kako je proaktivna dvosmjerna komunikacija udruga pacijenata i HALMED-a kvalitetan model suradnje koji će pomoći u racionalnoj i sigurnoj primjeni lijekova te postizanju željenih ishoda liječenja.

Navedena edukacija bila je posljednja aktivnost HALMED-a u okviru projekta SCOPE koji je nakon završetka u listopadu 2016. godine dodatno produljen za šest mjeseci kako bi se širi krug ljudi educirao o ishodima samog projekta. HALMED je u navedeni projekt bio aktivno uključen te je imenovan voditeljem radnog paketa koji se odnosio na spontano prijavljivanje nuspojava a čiji cilj je bio regulatornim agencijama EU-a omogućiti potpuno razumijevanje dobrih praksi na ovom području, kao i njihovu implementaciju u zemljama članicama.

3.2.4. Europska agencija za lijekove završila prelazak na novi sustav EudraVigilance

Nova verzija EudraVigilance sustava stupila je na snagu 22. studenog 2017. godine u svrhu omogućivanja boljeg praćenja sigurnosti primjene lijekova te pojednostavljivanja obveze prijavljivanja u bazu za nacionalna regulatorna tijela za lijekove i nositelje odobrenja. EudraVigilance je baza za prikupljanje sumnji na nuspojave lijekova koji su odobreni ili koji se istražuju u kliničkim ispitivanjima u Europskom gospodarskom prostoru (EGP). S obzirom na uspostavljanje funkcionalnog sustava prijavljivanja nuspojava u EudraVigilance, sukladno stavku 4. članka 151. Zakona o lijekovima, od 22. studenog 2017. godine nositelji odobrenja više ne moraju prijavljivati nuspojave HALMED-u elektroničkim putem. U skladu s trenutačno važećom smjernicom *Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse event/reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use ('CT-3')*, pravila vezana uz prijavljivanje SUSAR-a iz kliničkih ispitivanja nakon 22. studenog 2017. godine ostaju jednaka - SUSAR-i se prijavljuju elektronički kroz EudraVigilance u modul za klinička ispitivanja i HALMED-u.