



IZVJEŠĆE
AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)
O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI
HRVATSKOJ U 2018. GODINI

Zagreb, lipanj 2019. godine

Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2018. godini	3
2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja	7
2.1.1. Izvori prijava	7
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 nuspojava	19
2.2.5. Tip nuspojava	22
2.2.6. Ishod nuspojava.....	23
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima	24
2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2018. godini	25
2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava.....	27
2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva	27
2.3.2. Prijave zaprimljene od strane Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada.....	28
3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2018. godini	33
3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2018. godini.....	33
3.1.1. Preporučeno ograničenje primjene kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika.....	33
3.1.2. Nove mjere za jačanje postojećih restrikcija u primjeni otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES)	34
3.1.3. Sigurnost primjene lijekova koji sadrže hidroklorotiazid	34
3.1.4. Rizik od teratogenosti i mogući razvoj neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin).....	36
3.1.5. Nova ograničenja primjene lijeka Depakine Chrono (natrijev valproat) i uspostava programa prevencije trudnoće	36
3.1.6. Rizik od predoziranja oralnom otopinom i sirupom Convulex (natrijev valproat) u dojenčadi i djece.....	37
3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2018. godini	38
3.2.1. HALMED u suradnji s HFD-om proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova	38
3.2.2. HALMED u suradnji s HFD-om promicao važnost cijepljenja u sklopu Europskog tjedna cijepljenja	38

1. Uvod

Na temelju Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. [76/13.](#), [90/14.](#) i [100/18.](#)) 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, članova obitelji pacijenta/korisnika lijeka ili zakonskih zastupnika/skrbnika (u daljnjem tekstu: pacijent/korisnik lijeka). HALMED prati nuspojave lijekova iz prometa i nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima.

Ovo je **četnaesto (14.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave u 2018. 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 i pacijenti/korisnici cjepiva
 - prijave sumnji na nuspojave cjepiva koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka te ih prosljedili HALMED-u
 - 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 (u daljnjem tekstu: IMI)
- prijave sumnji na nuspojave lijekova iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja koje su HALMED-u prosljedili nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

U ukupan broj prijava sumnji na nuspojave koje su detaljno obrađene u Izvješću nisu uključene sljedeće prijave:

- 382 prijave otrovanja jednim ili više lijekova ili slučajne izloženosti lijeku koje je HALMED zaprimio od IMI-ja, a koje nisu sadržavale podatak o nuspojavi lijeka.

- 4 prijave primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešne uporabe lijeka, zlouporabe lijeka, predoziranja, medikacijskih pogrešaka i profesionalne izloženosti lijeku koje nisu rezultirale nuspojavom.
- 74 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.
- 16 prijava sumnji na nuspojave dodataka prehrani. Sukladno Zakonu o lijekovima, HALMED je nadležan za izvještavanje o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva.

2. Prijave sumnji na nuspojave u 2018. godini

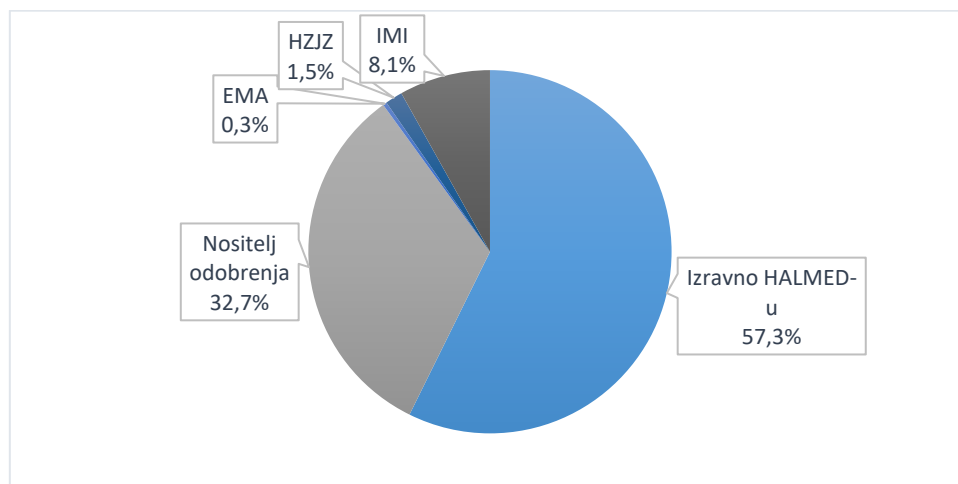
Sukladno odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji, **nuspojava** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, pri čemu se nuspojavom smatraju i štetni i neželjeni učinci lijeka koji su posljedica primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešne uporabe lijeka, zlorporabe lijeka, predoziranja, medikacijskih pogrešaka i profesionalne izloženosti lijeku.

Tijekom 2018. godine HALMED je zaprimio ukupno 4017 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 111 prijava prikupljeno je iz objavljenih literaturnih podataka o nuspojavama zabilježenima u RH, 98 prijava proizašlo je iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je spontanijem prijavljivanjem prikupljeno 3808 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).

Prijave koje su zaprimljene u 2018. godini (4017) sadržavale su ukupno 10 826 prijavljenih nuspojava. Broj nuspojava veći je od broja zaprimljenih prijava jer svaka prijava može sadržavati jednu ili više nuspojava.

U 2018. godini zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno su HALMED-u uputili 2302 prijave sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja prosljedili su HALMED-u 1313 prijava, EMA je putem MLM servisa prosljedila 14 prijava, od HZJZ-a su zaprimljene 62 prijave, dok je od IMI-ja zaprimljeno 326 prijava. Udio prijava prema pošiljatelju prikazan je na Slici 1.

Slika 1. Udio prijava prema pošiljatelju



U nastavku je prikazan ukupan broj prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2018. 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 2018. 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 2018. godini

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	UKUPNO
Broj prijava	3722	295	4017

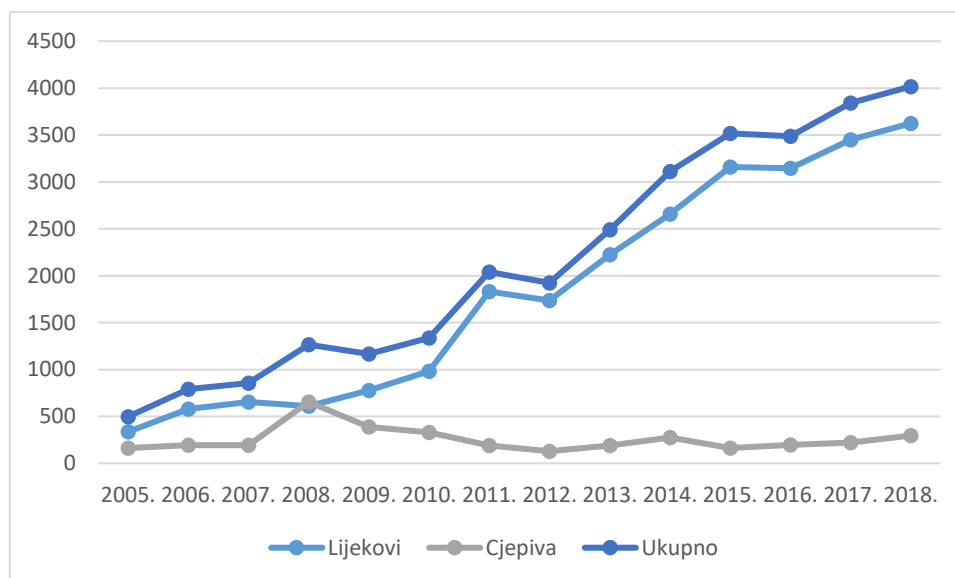
Tablica 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih četrnaest godina (2005. - 2018.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Broj prijava	498	790	856	1265	1165	1338	2040	1923	2491	3112	3519	3486	3840	4017

Tablica 3. Kretanje broja spontanijh prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u posljednjih četrnaest godina (2005. - 2018.)

Godina	2005.	2006.	2007.	2008.	2009.	2010.	2011.	2012.	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.
Lijekovi	336	579	655	611	776	983	1831	1737	2223	2658	3158	3146	3448	3624
Cjepiva	162	194	192	654	389	331	191	129	189	276	162	197	220	295

Slika 2. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u posljednjih četrnaest godina (2005. - 2018.)



Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini:

- HALMED je u 2018. godini zaprimio ukupno **4017** prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini **veći je za 4,6%** u odnosu na 2017. godinu (4017 prijava u 2018. godini u odnosu na 3840 prijava u 2017. godini).
- Najveći udio prijava zaprimljen je od liječnika (53,1%), kao i prethodnih godina. Slijede ljekarnici s udjelom prijava od 28,6%. S početkom prijavljivanja sumnji na nuspojave od pacijenata/korisnika lijeka u 2009. godini, broj zaprimljenih prijava kontinuirano je rastao kroz protekle godine te je u 2017. godini ostvario porast od 35,5% u odnosu na 2016. godinu. U odnosu na 2017. godinu, broj prijava zaprimljenih od pacijenata/korisnika lijeka u 2018. godini neznatno je veći (1%).
- Nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 32,7% ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. U odnosu na broj prijava koje su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili HALMED-u u 2017. godini, u 2018. godini ostvaren je porast od 14,9%.
- Udio prijava koje sadrže nuspojave koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju ozbiljnima niži je od udjela prijava koje sadrže nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija i iznosi 37%. Udio prijava koje se klasificiraju kao ozbiljne u kontinuiranom je porastu od 2015. godine. Nuspojave koje se ne svrstavaju u kategoriju ozbiljnih nuspojava ne znače nužno da nisu teške, uzimajući u obzir da mogu negativno utjecati na obavljanje svakodnevnih aktivnosti te posljedično smanjiti kvalitetu života pacijenta/korisnika lijeka. Njihovim prijavljivanjem također se pridonosi boljem razumijevanju utjecaja nuspojava na kvalitetu života pacijenata/korisnika lijeka te unaprjeđenju sigurnosti primjene lijekova.
- Broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije) u 2018. godini porastao je za 16,3% u odnosu na 2017. godinu. Broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih poštom u 2018. godini pao je za 25,5% u odnosu na 2017. godinu. Uzimajući u obzir činjenicu da obrada prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih ne-elektroničkim putem zahtijeva značajno više utrošenog vremena i resursa te činjenicu da je broj prijava sumnji na nuspojave već godinama u kontinuiranom porastu, cilj je HALMED-a potaknuti prijavljivanje sumnji na nuspojave elektroničkim putem. Stoga se zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka pozivaju na korištenje *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije za prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova.
- U sklopu zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijekova, HALMED je u 2018. godini zaprimio 295 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva u kontinuiranom je porastu od 2015. godine, što govori u prilog većoj osviještenosti zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave. Najčešće su prijavljene očekivane i karakteristične nuspojave cjepiva, iz kojih nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.
- HALMED je u 2018. godini od IMI-ja zaprimio 708 prijava otrovanja lijekovima. Od navedenih prijava, 326 prijava sadržavalo je podatak o nuspojavi lijeka, dok preostale 382 prijave nisu sadržavale podatak o nuspojavi lijeka. Prijave koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka obrađene su i prikazane u Izvješću kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova zaprimljenih u 2018. godini. Prijave koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2018. godini, ali su prikazane u dijelu 2.3.2.

Izvješća. HALMED u sklopu farmakovigilancijskih aktivnosti takve prijave evidentira i ocjenjuje te prosljeđuje nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir da one također predstavljaju važan izvor podataka u praćenju cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka. Takve prijave najčešće sadrže podatke o primjeni lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešnoj uporabi lijeka, zlouporabi lijeka, predoziranju, medikacijskim pogreškama i profesionalnoj izloženosti lijeku.

- Kada se broju prijava sumnji na nuspojave lijekova zaprimljenih u 2018. godini (4017) pridodaju podaci koji nisu uključeni u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave, odnosno 382 prijave otrovanja lijekovima koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka zaprimljene od IMI-ja te četiri prijave koje ne sadrže podatak o nuspojavi prijavljene od zdravstvenih radnika, ukupan broj prijava koje je HALMED zaprimio i obradio u 2018. godini iznosi 4403, što je za 4,7% više nego u 2017. godini.

2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

2.1.1. Izvori prijava

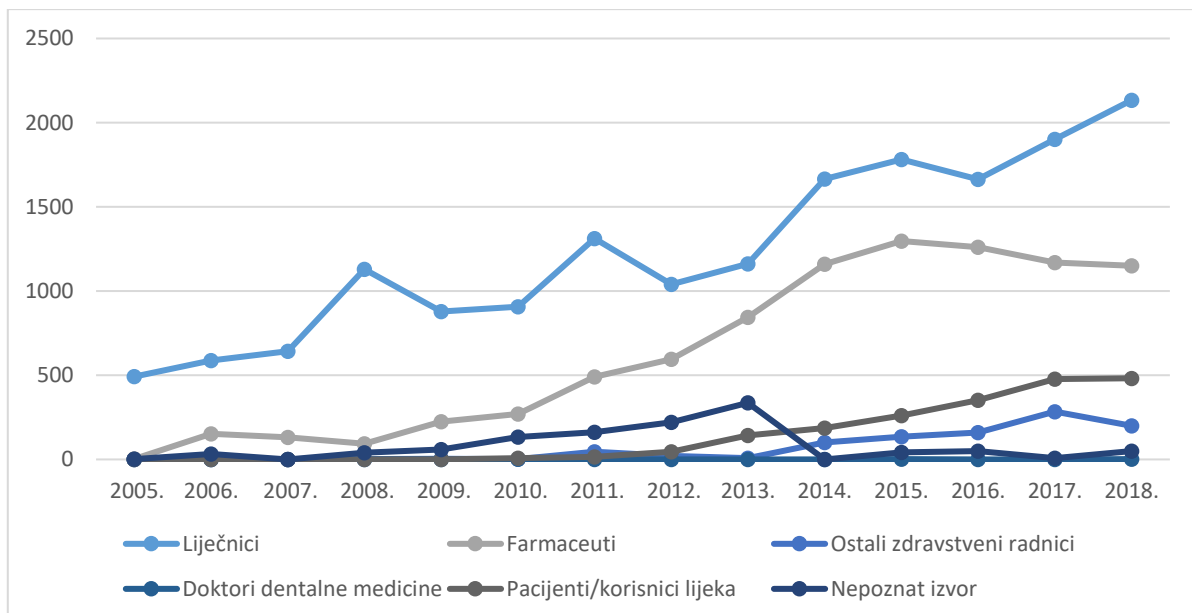
Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave koje je HALMED zaprimio u 2018. godini, 2133 prijave uputili su liječnici, što čini udio od 53,1% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. Liječnici su i u 2018. godini, kao i prethodnih godina, bili najzastupljenija skupina prijavitelja. U odnosu na 2017. godinu, kada su od ove skupine prijavitelja zaprimljene 1902 prijave (49,5%), broj i udio prijava zaprimljenih od strane liječnika je porastao.

Broj prijava od ljekarnika u 2018. godini iznosi 1150, što čini udio od 28,6% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2017. godinu, kada je zaprimljeno 1170 (30,5%) prijava, broj i udio prijava zaprimljenih od strane ljekarnika nešto je niži.

U 2018. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 482 prijave od pacijenata/korisnika lijeka, što čini udio od 12% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Od 482 prijave, pacijenti/korisnici lijeka HALMED-u su izravno uputili 314 prijave, dok su putem nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet uputili 168 prijave. Broj prijava od pacijenata/korisnika lijeka u 2018. godini ostao je na podjednakoj razini kao i 2017. godine, kada je od pacijenata/korisnika lijeka zaprimljeno 477 prijava.

Slika 3. prikazuje kretanje broja prijava sumnji na nuspojave prema izvorima prijava u razdoblju od 2005. do 2018. godine. U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema izvorima prijava u 2018. godini. Najzastupljenije skupine prijavitelja - zdravstvenih radnika prikazane su prema struci prijavitelja.

Slika 3. Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2005. do 2018. godine

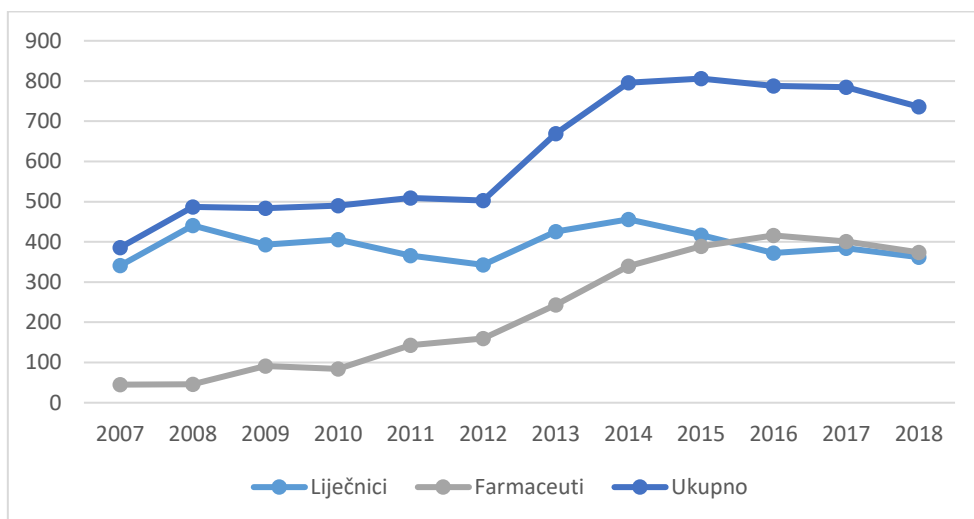


Tablica 4. Izvori prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini prema struci prijavitelja

Izvor prijave	Broj prijava
Liječnici (bez specijalizacije ili specijalizacija nije navedena)	1796
Liječnici specijalisti (ukupno)	337
Pedijatar	88
Opća i obiteljska medicina	39
Psihijatar	37
Školska medicina	32
Neurolog	30
Epidemiolog	28
Transfuziolog	14
Fizijatar	12
Internist	11
Imunolog	10
Dermatolog	6
Radioterapija	6
Kirurg	3
Onkolog	3
Hematolog	3
Radiolog	3
Gastroenterolog	3
Pulmolog	2
Infektolog	2
Anesteziolog	1
Urolog	1
Kardiolog	1
Ginekolog	1
Endokrinolog	1
Farmaceuti	1150
Doktori dentalne medicine	2
Ostali zdravstveni radnici	200
Nepoznat izvor	50
Pacijenti	482
UKUPNO	4017

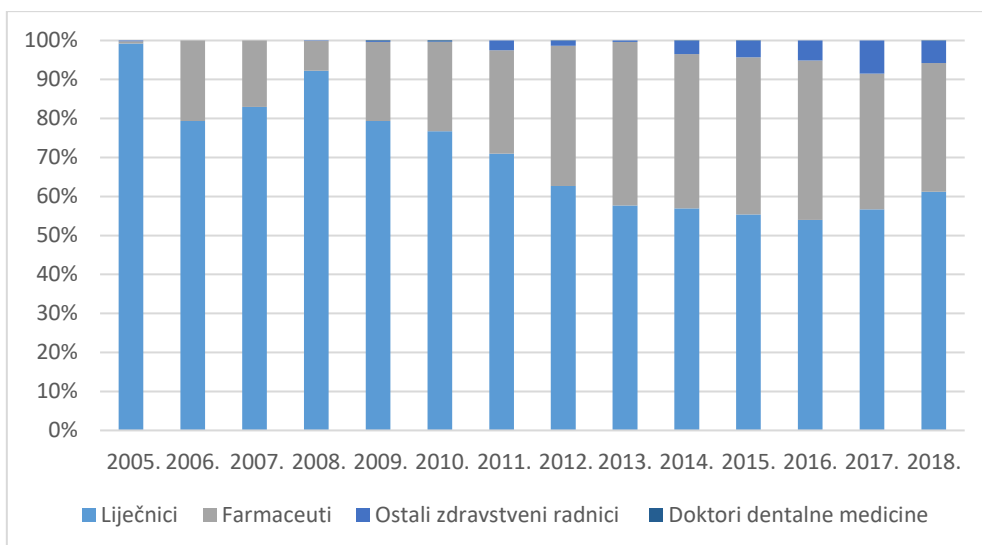
Slika 4. prikazuje kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2018. godine. Iz slike je vidljivo kako je u posljednjih pet godina ukupni broj prijavitelja liječnika i farmaceuta na približno istoj razini. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje 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 ne dostavljaju HALMED-u osobne podatke prijavitelja.

Slika 4. Kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2007. do 2018. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2005. do 2018. godine. Dugi niz godina najveći broj prijava zaprima se od liječnika.

Slika 5. Udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2005. do 2018. godine



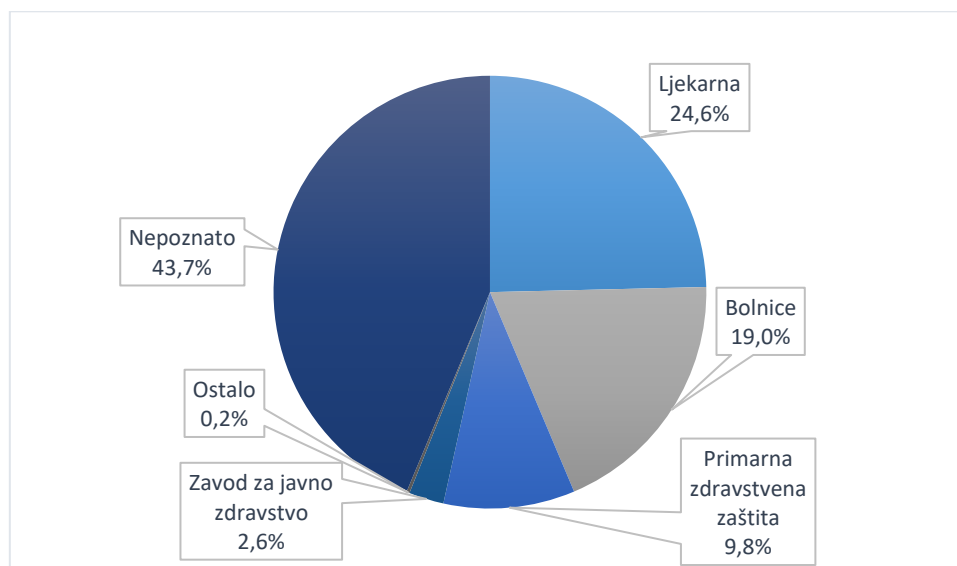
Zdravstveni radnici su u 2018. godini uputili 3485 prijava sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini prema vrsti zdravstvene ustanove iz koje su upućene.

Tablica 5. Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2018. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	858
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	384
Ordinacija obiteljske medicine	263
Opća bolnica	228
Zavod za javno zdravstvo	91
Specijalna bolnica	51
Pedijatrijska ordinacija	48
Zavod za hitnu medicinu	31
Ostalo*	8
Nepoznato	1523
UKUPNO PRIJAVA	3485

* 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 2018. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2018. godini. Kategorijom *Primarna zdravstvena zaštita* obuhvaćene su prijave zaprimljene iz ordinacija obiteljske 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 43,7% ustanova, što je nešto više u odnosu na 2017. godinu kada je taj udio iznosio 38,1%. Razlog za navedeno moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka ne prosljeđuju navedene podatke HALMED-u. Dodatno, prijavitelji također nisu dužni navesti ustanovu iz koje prijavljuju sumnju na nuspojavu, s obzirom na to da navedeni podatak ne pripada minimumu kriterija za valjanost prijave.

Prosječan broj prijava za Republiku Hrvatsku u 2018. godini iznosio je 9,37 na 10.000 stanovnika. U Tablici 6. prikazan je broj prijava po pojedinim županijama u 2018. godini.

Tablica 6. Broj prijava po županijama u 2018. godini

Županija	Ukupan broj prijava u 2018. godini
I. Zagrebačka	76
II. Krapinsko-zagorska	25
III. Sisačko-moslavačka	79
IV. Karlovačka	45
V. Varaždinska	35
VI. Koprivničko-križevačka	27
VII. Bjelovarsko-bilogorska	18
VIII. Primorsko-goranska	164
IX. Ličko-senjska	24
X. Virovitičko-podravska	8
XI. Požeško-slavonska	22
XII. Brodsko-posavska	25
XIII. Zadarska	73
XIV. Osječko-baranjska	149
XV. Šibensko-kninska	18
XVI. Vukovarsko-srijemska	64
XVII. Splitsko-dalmatinska	181
XVIII. Istarska	195
XIX. Dubrovačko-neretvanska	63
XX. Međimurska	31
XXI. Grad Zagreb	565
Nepoznato	2130
UKUPNO	4017

HALMED je i u 2018. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2017. godine, s područja Grada Zagreba – 565. Istarska županija nalazi se na drugom mjestu sa 195 prijava, dok se na trećem mjestu nalazi Splitsko-dalmatinska županija sa 181 prijavom. U kategoriju *Nepoznato* svrstano je 2130 prijava, što čini udio od 53%. Ovaj postotak moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka ne prosljeđuju HALMED-u podatak o adresi prijavitelja.

2.1.2. Načini prijavljivanja

Zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka sumnju na nuspojavu lijeka mogu prijaviti putem *on-line* aplikacije dostupne na internetskoj stranici HALMED-a, mobilne aplikacije ili Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu koji je moguće poslati elektroničkom poštom, telefaksom, poštom ili dostaviti osobno na adresu HALMED-a.

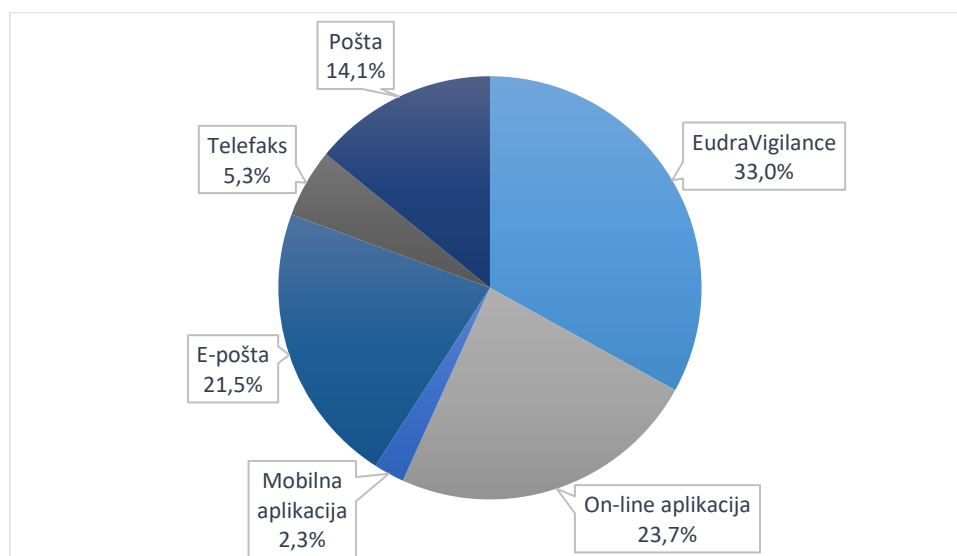
U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprimaju dužni prosljediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Putem baze EudraVigilance prijave sumnji na nuspojave koje su identificirane u medicinskoj literaturi 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. prikazuje ukupan broj prijava u 2018. godini u odnosu na 2017. godinu prema načinu prijavljivanja, dok Slika 7. prikazuje udio prijava u 2018. godini prema načinu prijavljivanja.

Tablica 7. Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2018. godini u odnosu na 2017. godinu

Način prijavljivanja	Broj prijava u 2017.	Broj prijava u 2018.
EudraVigilance	1168	1327
<i>On-line</i> aplikacija	825	953
Mobilna aplikacija	75	94
E-pošta	850	865
Telefaks	161	211
Pošta	761	567
Ukupno	3840	4017

Slika 7. Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2018. godini



U 2018. godini 953 prijave zaprimljene su putem *on-line* aplikacije, a 94 prijave putem mobilne aplikacije, što zajedno čini udio od 26,1% u ukupnom broju prijava, odnosno udio od 45,5% u broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika

lijeka. Trend porasta prijava zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije) nastavlja se i u 2018. godini; broj prijava porastao je za 16,3% (1047 prijava u 2018. godini u odnosu na 900 prijava u 2017. godini). *On-line* aplikacija namijenjena je prvenstveno pacijentima/korisnicima lijeka, međutim, u značajnoj mjeri koriste je i zdravstveni radnici; od 953 prijave zaprimljene putem *on-line* aplikacije, 822 prijave uputili su zdravstveni radnici, a 131 prijavu pacijenti/korisnici lijeka. Navedeni podaci potvrđuju opravdanost projekta OPeN, koji HALMED trenutačno provodi s ciljem uvođenja sustava za *on-line* prijavu sumnji na nuspojave namijenjenog zdravstvenim radnicima. 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 prijavljivati sumnje na nuspojave i pratiti poslana prijave. Faza obrade prijava sumnji na nuspojave od strane djelatnika HALMED-a započela je u listopadu 2018. godine. 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 2018. godini 567 prijava zaprimljeno je poštom, što čini udio od 14,1% u ukupnom broju prijava. Trend opadanja prijava zaprimljenih poštom nastavlja se i u 2018. godini; broj prijava pao je za 25,5% (567 prijava u 2018. godini u odnosu na 761 prijavu u 2017. godini). Od 567 prijava zaprimljenih poštom, zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno su poslali HALMED-u 241 prijavu, što čini udio od 10,5% u ukupnom broju prijava zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka izravno poslanih HALMED-u.

Obrada prijava zaprimljenih elektroničkim putem zahtijeva manje utrošenog vremena i resursa, što značajno pridonosi učinkovitosti sustava praćenja sigurnosti primjene lijekova. Također, primjenom *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije pojednostavljuje se postupak prijavljivanja i racionalizira vrijeme koje je potrebno uložiti prilikom prijave sumnje na nuspojavu. HALMED stoga i dalje poziva zdravstvene radnike na korištenje *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije, do završetka razvoja projekta OPeN za *on-line* prijavu sumnji na nuspojave namijenjenog zdravstvenim radnicima.

U 2018. godini 1313 prijava prosljeđeno je HALMED-u od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što čini udio od 32,7% u ukupnom broju prijava. U odnosu na 2017. godinu, zabilježen je porast broja prijava od 14,9% (1313 prijava u 2018. godini u odnosu na 1143 prijave u 2017. godini). Dodatno, u 2018. godini od EMA-e je zaprimljeno 14 prijava sumnji na nuspojave, koje su 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 1327 prijava u 2018. godini.

2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

2.2.1. Klasifikacija lijekova

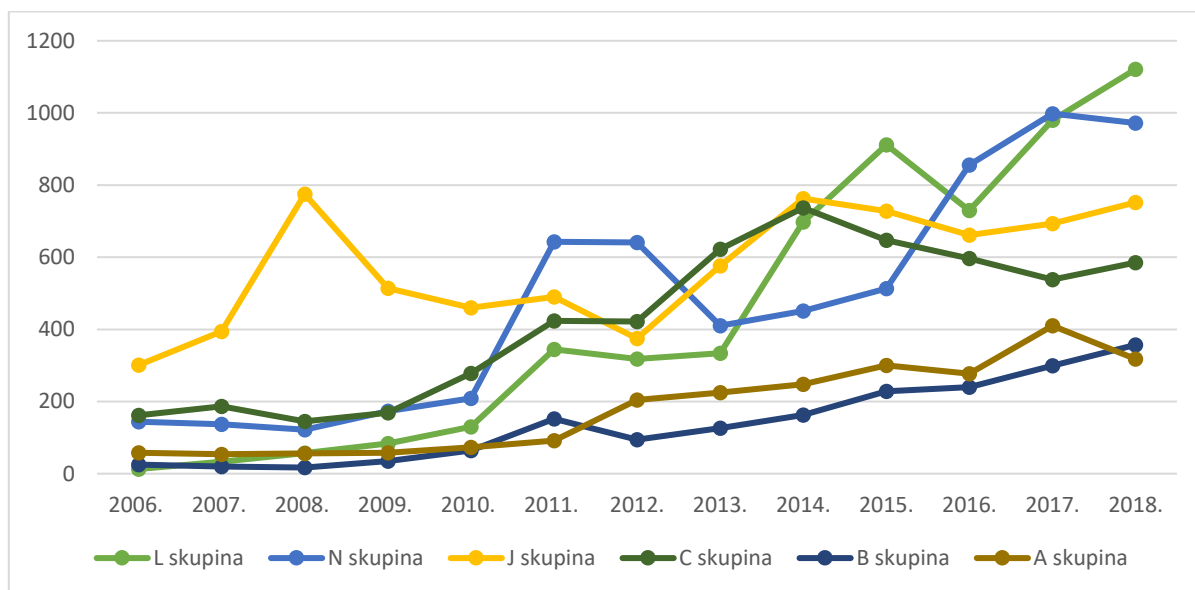
Najzastupljenija skupina prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2018. godini je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), na drugom mjestu nalazi se skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav), dok se na trećem mjestu nalazi skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Navedene skupine bile su najzastupljenije i u 2017. godini. Porast skupine N bilježi se od 2016. godine, s početkom zaprimanja prijava od IMI-ja, s obzirom na to da se otrovanja lijekovima najčešće prijavljuju upravo za navedenu skupinu.

Ukupan broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava 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.).

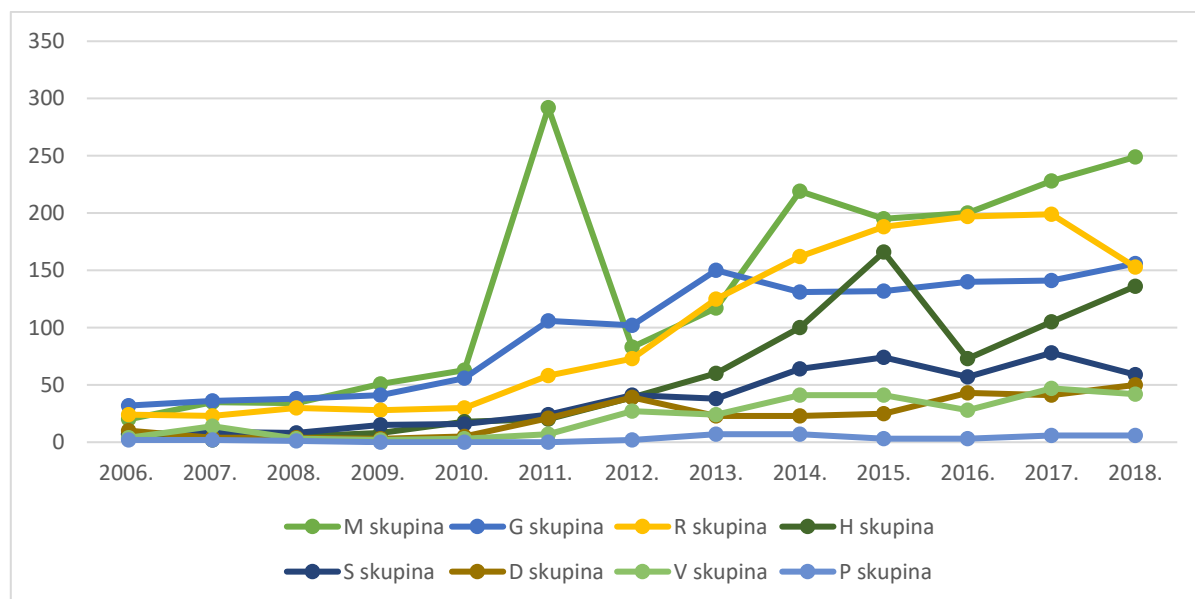
Tablica 8. Broj lijekova za koje je u 2018. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema ATK klasifikaciji

ATK klasifikacija	2018.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	318
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	357
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	585
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	50
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	156
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	136
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	752
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	1121
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	249
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	972
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	6
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	153
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	59
ATK 1. razina V skupina (različito)	42
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	4956

Slika 8. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2018. godine za najzastupljenije skupine lijekova



Slika 9. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2006. do 2018. godine za manje zastupljene skupine lijekova



Tablica 9. Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2018. godini

Mjesto po broju prijava	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	L	947	C	310	J	140
2.	N	650	J	205	A	57
3.	J	374	N	171	N	55

U 2018. godini liječnici su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine L, farmaceuti su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine C, dok su pacijenti/korisnici lijeka najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine J. Ovi podaci jednaki su podacima zabilježenima 2016. godine, dok se za 2017. godinu podatak razlikuje samo za liječnike, koji su tada najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz skupine N.

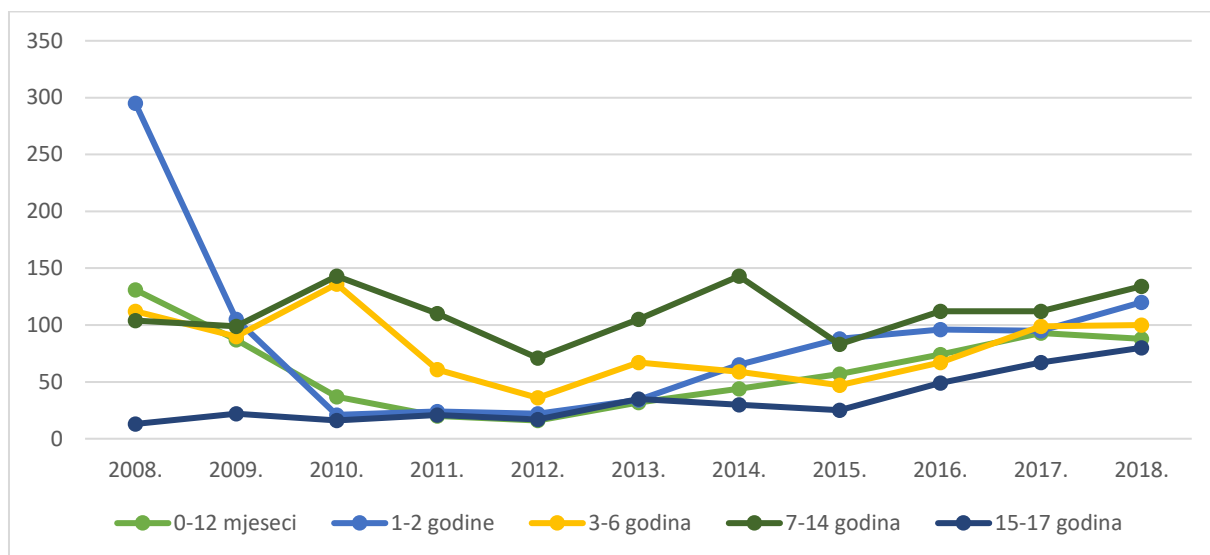
2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom. Broj prijava porastao je u gotovo svakoj dobnj skupini, što je u skladu s povećanjem ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini u odnosu na 2017. godinu.

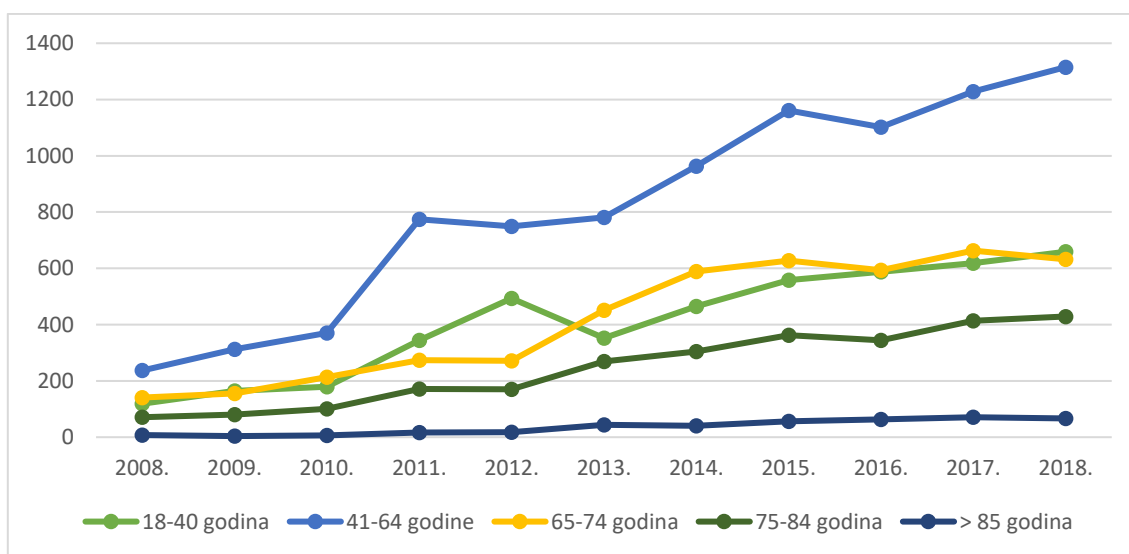
Tablica 10. Pregled prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom

Dobna skupina	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2018. godini
0 - 12 mjeseci	93	88
1 do 2 godine	95	120
3 do 6 godina	99	100
7 do 14 godina	112	134
15 do 17 godina	67	80
18 do 40 godina	618	659
41 do 64 godine	1228	1315
65 do 74 godine	663	632
75 do 84 godine	414	429
85 godina i starije	71	67
Nepoznata dob	380	393
UKUPNO	3840	4017

Slika 10. Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2008. do 2018. godine



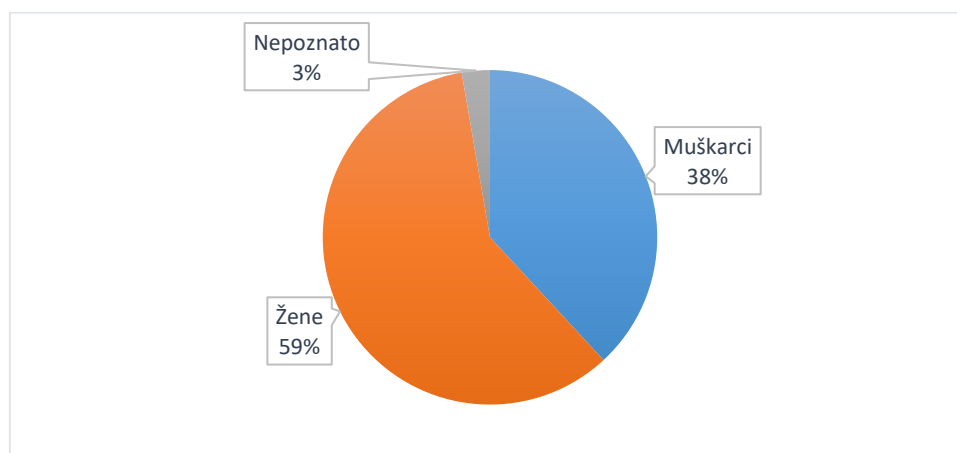
Slika 11. Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2008. do 2018. godine



Tablica 11. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom

Spol	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2018. godini	Udio prijava (%) u 2017. godini	Udio prijava (%) u 2018. godini
Muškarci	1463	1531	38	38
Žene	2283	2377	60	59
Nepoznato	94	109	2	3
UKUPNO	3840	4017	100	100

Slika 12. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2018. godini



Već četrnaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave lijeka zaprimljen je za korisnike lijeka/pacijente ženskog spola (59%).

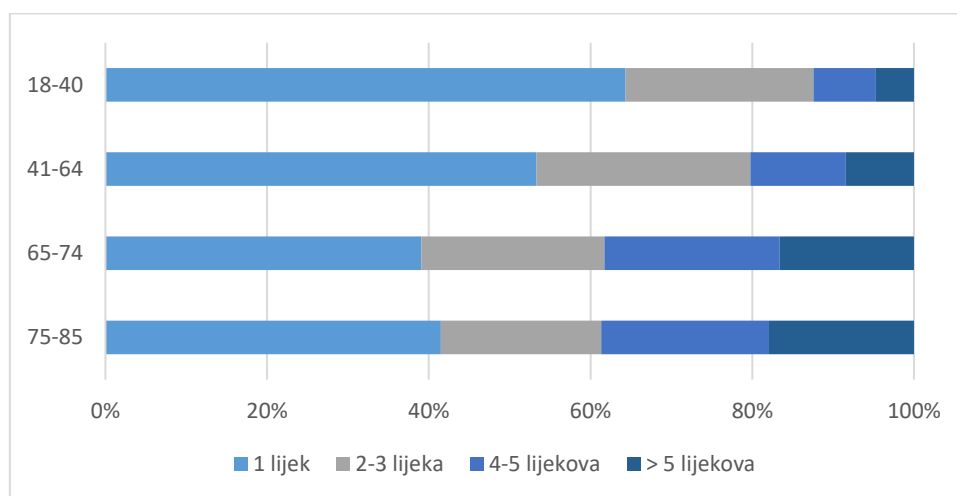
2.2.3. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuju, u 2018. 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 zaprimanja prijava sumnji na nuspojave s većim brojem istodobno primijenjenih lijekova u odraslim i posebice starijim dobnim skupinama, što prikazuje Tablica 12. Navedeni podaci ukazuju na problem polifarmacije (istodobnog korištenja većeg broja lijekova) koji raste s dobi bolesnika te postaje izraženiji u starijih bolesnika, što prikazuje Slika 13. Stoga je posebice kod starijih bolesnika potrebno obratiti pažnju na moguće interakcije lijekova, koje ujedno mogu biti i uzrok nuspojava.

Tablica 12. 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	76	9	2	1	88
1-2 godine	108	10	1	1	120
3-6 godina	92	6	2	0	100
7-14 godina	102	26	4	2	134
15-17 godina	57	19	3	1	80
18-40 godina	424	153	51	31	659
41-64 godine	701	348	155	111	1315
65-74 godina	247	143	137	105	632
75-84 godina	178	85	89	77	429
> 85 godina	29	7	15	16	67
Nepoznato	302	62	20	9	393
UKUPNO	2316	868	479	354	4017

Slika 13. Raspodjela broja prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini prema broju lijekova u istodobnoj primjeni u dobnim skupinama za osobe u dobi od 18 godina i starije



2.2.4. Ozbiljnost nuspojava

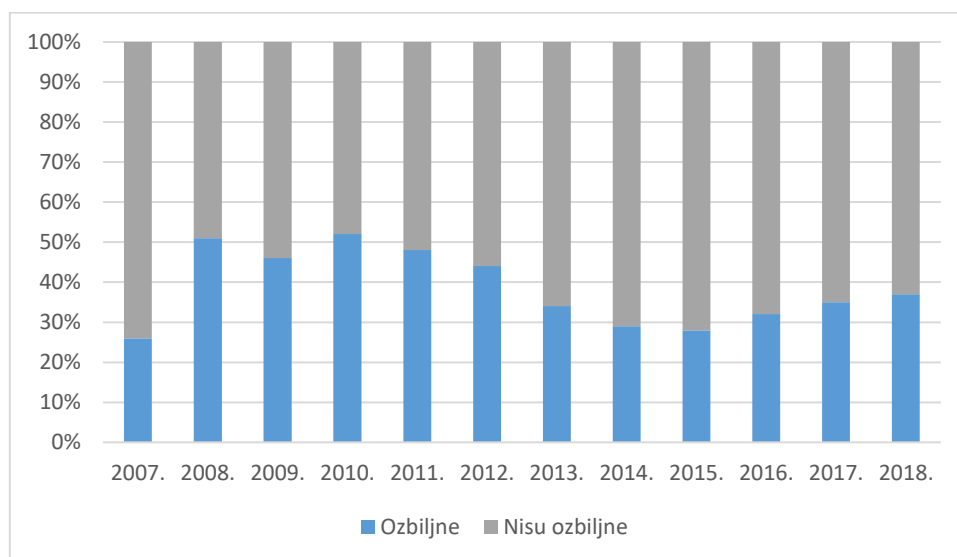
U 2018. godini zaprimljeno je 1505 prijava (37%) koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. 2512 prijava zaprimljenih u 2018. godini (63%) nije ispunjavalo niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio ozbiljnih prijava (37%) niži je od udjela prijava koje nisu ozbiljne (63%). U 2018. godini udio ozbiljnih prijava nešto je veći u odnosu na 2017. godinu, kada je iznosio 35%.

Nuspojave koje zadovoljavaju najmanje jedan od sljedećih kriterija smatraju se 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 prirođene anomalije ili mane od rođenja kod novorođenčeta čija je majka uzimala lijek tijekom trudnoće
- ako se radi o medicinski značajnom ozbiljnom stanju.

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 14. Kretanje udjela prijava prema ozbiljnosti u razdoblju od 2007. do 2018. godine



U Tablici 13. prikazan je broj prijava ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom.

Tablica 13. Broj prijava ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ	Broj prijava u 2017. godini	Broj prijava u 2018. godini
Smrt	78	117
Ugrožava život	112	89
Hospitalizacija	364	384
Invalidnost	22	18
Prirođena anomalija	1	0
Medicinski značajno ozbiljno stanje	1034	1194
UKUPNO	1611*	1802*

*pojedine prijave ispunjavaju više od jednog kriterija ozbiljnosti pa je ukupan broj u tablici veći od ukupnog broja prijava ozbiljnih nuspojava

U Tablici 14. prikazan je pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2018. godini. U Tablici 15. prikazan je udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2018. godini.

Tablica 14. Pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2018. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	2133	1150	482	202
Broj i udio ozbiljnih prijava	1050 (49%)	192 (17%)	129 (27%)	102 (50%)
Broj i udio ne-ozbiljnih prijava	1083 (51%)	958 (83%)	353 (73%)	100 (50%)

Tablica 15. Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2018. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	70%	13%	9%	7%

Najveći udio ozbiljnih prijava u 2018. godini zaprimljen je od liječnika i iznosi 70%, jednako kao u 2017. godini. Od farmaceuta, pacijenata/korisnika lijeka i ostalih zdravstvenih radnika u 2018. godini zaprimljen je tek manji udio ozbiljnih prijava, što je u skladu s podacima iz prethodnih godina. Navedeni podaci mogu ukazivati na zaključak da se pacijenti/korisnici lijeka prilikom razvoja ozbiljnih nuspojava češće obraćaju liječnicima, a prilikom razvoja nuspojava koje ne smatraju ozbiljnima češće obraćaju farmaceutima ili ih osobno prijavljuju.

2.2.5. Tip nuspojava

Nuspojave se prema mehanizmu nastanka osnovno dijele na nuspojave tipa A, koje su posljedica pretjeranog farmakološkog učinka lijeka, odnosno povezane su s dozom i učestalosti primjene lijeka, i nuspojave tipa B, koje uključuju imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metaboličku intoleranciju i reakcije idiosinkrazije. Sumnje na nedjelotvornost lijeka svrstavaju se u tip F nuspojava.

Tablica 16. prikazuje broj i udio prijavljenih nuspojava ovisno o tipu reakcije te ih uspoređuje s podacima iz 2017. godine.

Tablica 16. Broj i udio prijavljenih nuspojava prema tipu reakcije u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom

Tip nuspojava	Broj nuspojava u 2017. godini	Broj nuspojava u 2018. godini	Udio nuspojava (%) u 2017. godini	Udio nuspojava (%) u 2018. godini
Tip A	7922	8350	76,6	77,1
Tip B	2290	2350	22,2	21,7
Tip F	126	126	1,2	1,2
UKUPNO	10338	10826	100	100

Od 10826 nuspojava prijavljenih u 2018. godini, 77,1% svrstava se u nuspojave tipa A, a 21,7% svrstava se u nuspojave tipa B. 1,2% prijavljenih nuspojava odnosi se na sumnje na nedjelotvornost lijeka, odnosno svrstava se u nuspojave tipa F. Podaci o tipu nuspojave u 2018. godini gotovo su jednaki podacima iz 2017. godine.

2.2.6. Ishod nuspojava

U Tablici 17. prikazan je broj nuspojava prema ishodu zaprimljenih u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom. U 2018. godini broj nuspojava bez podataka o ishodu iznosi 4060, te je veći od podataka iz 2017. godine, kada je taj broj iznosio 3799. Veći broj prijava u kojima ishod nuspojave nije poznat bilježi se od 2016. godine, s početkom zaprimanja prijava od IMI-ja. Djelatnici IMI-ja pozive/prijave najčešće zaprimaju ili u tijeku prijevoza ili u trenutku zaprimanja bolesnika u zdravstvenu ustanovu, kada ishod nuspojave nije moguće znati. U 3918 nuspojava kao ishod je prijavljen oporavak bez posljedica.

Sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka prijavljena je u 117 prijava. Kao i proteklih godina, u najvećem broju smrtnih slučajeva pacijenti su imali tešku podležću bolest, primjerice zloćudnu bolest (karcinom), nasljednu metaboličku bolest, srčanu bolest ili transplantaciju organa. Prisutnost takvih bolesti otežava procjenu uzročno-posljedične povezanosti primjene lijeka i nuspojave te je teško isključiti utjecaj tijeka progresije same bolesti na smrtni ishod.

Analizom podataka o lijekovima za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu sa smrtnim ishodom uočava se kako se u najvećem broju prijava radi o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Značajan broj prijava sumnji na nuspojavu sa smrtnim ishodom odnosi se na lijekove koji se nalaze pod dodatnim praćenjem, odnosno lijekove koje se prati još intenzivnije od ostalih lijekova i za koje su nositelji odobrenja obvezni pojačano prijavljivati sumnje na nuspojave u svim slučajevima. Ta obveza uključuje i sve slučajeve u kojima uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave nije moguće sa sigurnošću isključiti u potpunosti. Lijekovi pod dodatnim praćenjem u značajnom su dijelu inovativni lijekovi namijenjeni liječenju najtežih stanja. Stoga je još jednom važno istaknuti da prisutnost teške podležće bolesti značajno otežava procjenu uzročno-posljedične povezanosti primjene lijeka i nuspojave te je moguće da je u predmetnim slučajevima do smrtnog ishoda doveo prvenstveno tijek progresije same bolesti a ne primjena lijeka.

Tablica 17. Pregled broja nuspojava prema ishodu zaprimljenih u 2018. godini u usporedbi s 2017. godinom

Ishod nuspojave	2017.	2018.
Oporavak bez posljedica	4012	3918
Oporavak s posljedicama	180	134
Oporavak u tijeku	1076	1282
Nuspojava u tijeku	1111	1166
Nepoznato	3799	4060

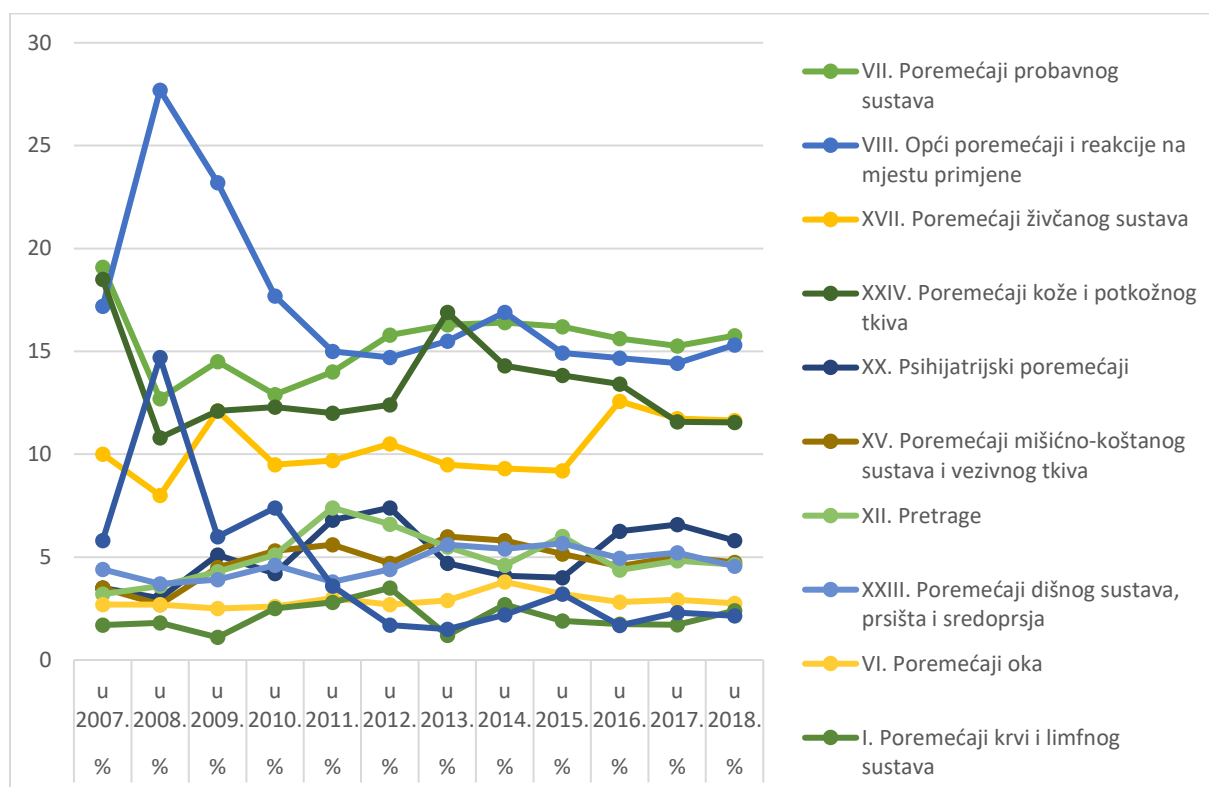
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima

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 udio nuspojava u 2018. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Poremećaji probavnog sustava* (15,76%), zatim za SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (15,32%) te za SOC *Poremećaji živčanog sustava* (11,64%). Navedeni podaci u skladu su s podacima iz prethodnih godina, kada se također najviše nuspojava prijavljivalo za predmetne organske sustave.

Tablica 18. Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2018. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava u 2018. godini	Udio nuspojava (%) u 2018. godini
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	260	2,40
II. Srčani poremećaji	296	2,73
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	2	0,02
IV. Poremećaji uha i labirinta	106	0,98
V. Endokrini poremećaji	19	0,18
VI. Poremećaji oka	299	2,76
VII. Poremećaji probavnog sustava	1706	15,76
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	1659	15,32
IX. Poremećaji jetre i žuči	73	0,67
X. Poremećaji imunološkog sustava	107	0,99
XI. Infekcije i infestacije	233	2,15
XII. Pretrage	502	4,64
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	500	4,62
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	155	1,43
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	513	4,74
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	156	1,44
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1260	11,64
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	24	0,22
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	13	0,12
XX. Psihijatrijski poremećaji	629	5,81
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	175	1,62
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	142	1,31
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	494	4,56
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1249	11,54
XXV. Socijalne okolnosti	7	0,06
XXVI. Operativni i medicinski postupci	23	0,21
XXVII. Krvožilni poremećaji	224	2,07
UKUPNO	10826	100,00

Slika 15. Prikaz kretanja nuspojava iz deset najzastupljenijih organskih sustava u razdoblju od 2007. do 2018. godine



2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2018. godini

U 2018. godini najčešće su prijavljene nuspojave mučnina, proljev, somnolencija, osip, bol u abdomenu i glavobolja, što su nuspojave karakteristične za klasične sintetske lijekove. Ovi podaci u skladu su 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 se regulatorno ne svrstavaju u ozbiljne nuspojave. Među najčešće prijavljenim nuspojavama nalazi se somnolencija (pretjerana pospanost), karakteristična nuspojava lijekova iz skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), za koje se u posljednjih nekoliko godina zaprima visoki broj prijava.

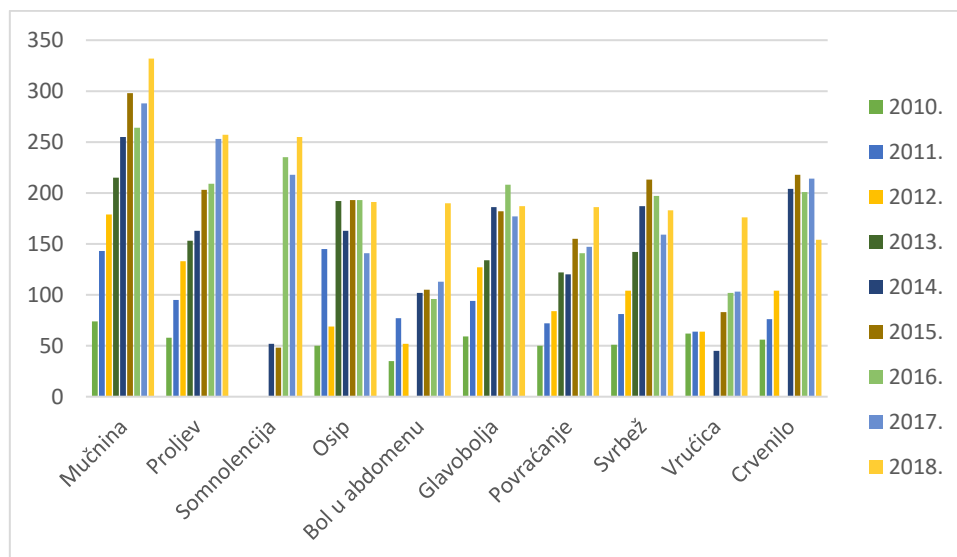
Kao posljedica prijava zaprimljenih od IMI-ja, i u 2018. godini se, jednako kao i u 2016. i 2017. godini, među najčešće prijavljenim reakcijama nalaze pokušaj samoubojstva i namjerno predoziranje lijekom. U navedenim slučajevima ne radi se o nuspojavama u užem smislu, odnosno nije riječ o štetnoj i neželjenoj 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 smjernicama za kodiranje nuspojava (*MedDRA Points to Consider*), navedeni obrasci korištenja lijeka također se kodiraju u polje za nuspojave lijeka u svrhu lakšeg praćenja i identifikacije novih sigurnosnih pitanja. U prijavama zaprimljenim od IMI-ja zabilježeno je 216 slučajeva pokušaja samoubojstva lijekom, od čega je u 158 slučajeva prijavljeno kako je pokušaj izvršen namjernim predoziranjem jednim ili više lijekova.

U Tablici 19. navedene su nuspojave koje su u 2018. godini prijavljene više od 100 puta. Također, na Slici 16. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2018. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2018. godine.

Tablica 19. Najčešće prijavljene nuspojave u 2018. godini

Nuspojava	Broj nuspojava u 2018. godini
Mučnina	332
Proljev	257
Somnolencija	255
Osip	191
Bol u abdomenu	190
Glavobolja	187
Povraćanje	186
Svrbež	183
Vrućica	176
Crvenilo	154
Omaglica	136
Umor	135
Slabost	121
Otežano disanje	120
Urtikarija	116
Neučinkovitost lijeka	107
Kašalj	105

Slika 16. Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2018. godini u odnosu na razdoblje od 2010. do 2018. godine.



*podaci nisu prikazani za godine u kojima se navedene nuspojave nisu nalazile među najčešće prijavljenima

2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava

2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva

HALMED je tijekom 2018. godine zaprimio 295 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva u kontinuiranom je porastu od 2015. godine. Prijave HALMED-u šalju zdravstveni radnici, pacijenti/korisnici lijeka, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se redovito razmjenjuju informacije o nuspojavama cjepiva s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ). Na mjesečnoj bazi održavaju se sastanci Stručne grupe za nuspojave i sigurnu primjenu cjepiva, koju čine zaposlenici HALMED-a i zaposlenici Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Prijave sumnji na nuspojave cjepiva u 2018. godini najčešće su prijavljivali liječnici (208), dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti, roditelji pacijenta ili drugi članovi obitelji pacijenta (70). Manji broj sumnji na nuspojave cjepiva prijavili su farmaceuti (11) i ostali zdravstveni radnici (5), a u jednoj prijavi struka prijavitelja nije bila poznata.

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju ozbiljnima (37%) i prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija (63%) isti je kao i udio u svim prijavama sumnji na nuspojave u 2018. godini. Prilikom ocjene ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave cjepiva primjenjuju se isti kriteriji kao i kod nuspojava lijekova, navedeni u dijelu 2.2.4. Izvješća.

Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2018. godini su vrućica i povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene cjepiva poput otekline i crvenila te plač. Podaci o najčešće prijavljenim nuspojavama cjepiva prikazani su u Tablici 20. Navedene nuspojave očekivane su prilikom primjene cjepiva, obično su blažeg karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem.

Tablica 20. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2018. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2018. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	126
Otekline na mjestu primjene	51
Crvenilo na mjestu primjene	39
Plač	31
Glavobolja	23
Bol na mjestu primjene	22
Mučnina	21
Osip	19
Urtikarija	17
Povraćanje	17

Udio prijava sumnji na nuspojave cjepiva od pacijenata/korisnika cjepiva u ukupnom udjelu prijava sumnji na nuspojave od pacijenata/korisnika lijeka (482) iznosi 15%. U usporedbi s 2017. godinom, kada je 19% prijava od pacijenata/korisnika lijeka bilo upućeno za cjepiva, u 2018. godini udio je nešto niži. HALMED kontinuirano naglašava da se u prometu u RH nalaze samo lijekovi, uključujući i cjepiva, čije koristi višestruko nadmašuju moguće rizike te se sigurnosni profil cjepiva, kao i svih lijekova, kontinuirano prati.

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

Tijekom 2018. godine nastavljena je suradnja s Centrom za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) u sklopu koje IMI prosljeđuje prijave otrovanja lijekovima HALMED-u. U 2018. godini HALMED-u je proslijeđeno 708 prijava otrovanja odnosno predoziranja jednim ili više lijekova.

Od navedenog broja, **326 prijava sadržavalo je podatak o nuspojavi lijeka**. Te su prijave obrađene i prikazane u Izvješću kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2018. godini.

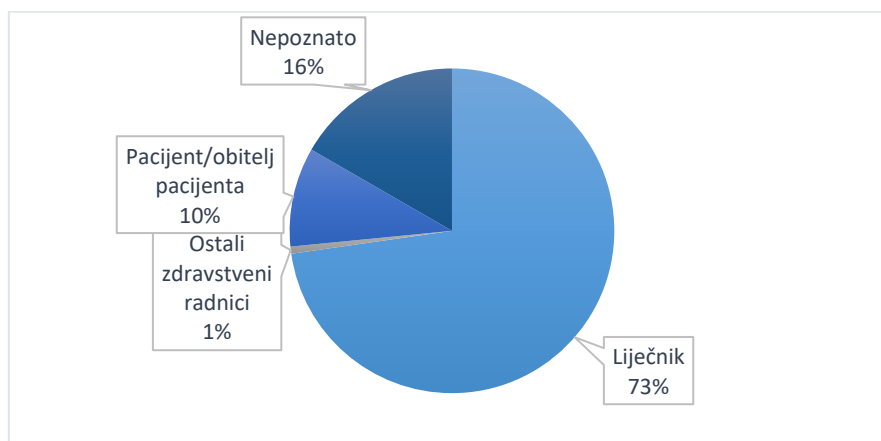
Preostale 382 prijave ili nisu sadržavale podatak o nuspojavi ili je u njima jasno navedeno kako do nuspojave nije došlo. Ove prijave nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2018. godini, ali su prikazane u ovom dijelu Izvješća. HALMED u sklopu farmakovigilancijskih aktivnosti takve prijave evidentira i ocjenjuje te prosljeđuje nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, s obzirom na to da one također predstavljaju važan izvor podataka u praćenju cjelokupnog sigurnosnog profila lijeka. Takve prijave najčešće sadrže podatke o primjeni lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešnoj uporabi lijeka, zlouporabi lijeka, predoziranju, medikacijskim pogreškama i profesionalnoj izloženosti lijeku.

U ovom su dijelu prikazane i obrađene sve prijave zaprimljene od IMI-ja, neovisno o tome sadrže li podatak o nuspojavi lijeka.

Tablica 21. Broj prijava zaprimljenih od IMI-ja u 2018. godini

Ukupan broj IMI prijava	Broj prijava koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka	Broj prijava koje ne sadrže podatak o nuspojavi
708	326	382

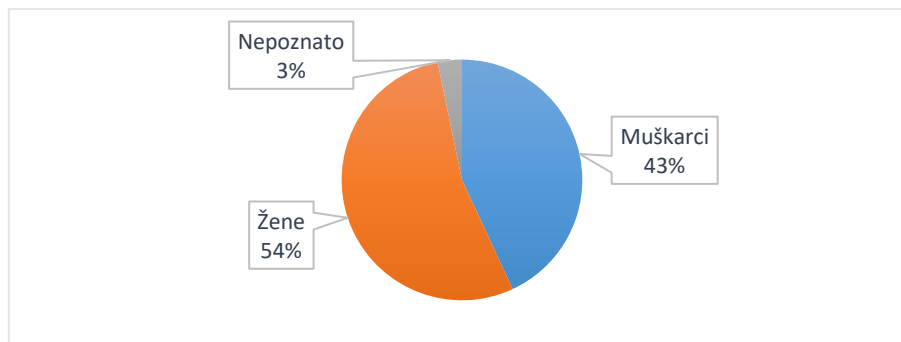
Slika 17. Pregled prijava proslijeđenih od IMI-ja prema prijaviteljima u 2018. godini



Analizom prijava proslijeđenih od IMI-ja prema prijavitelju, uočava se da je gotovo tri četvrtine (73%) prijava zaprimljeno od strane liječnika (Slika 17.). Navedeni podatak je očekivan s obzirom na to da IMI pruža stručne informacije liječnicima te savjetuje o postupcima

liječenja otrovanja lijekovima. Dio prijava (10%) zaprimljen je od pacijenata/obitelji pacijenata koji se izravno obraćaju IMI-ju tražeći uputu o postupanju i većinom se odnose na slučajnu izloženost lijeku.

Slika 18. Pregled prijava proslijeđenih od IMI-ja prema spolu bolesnika u 2018. godini



Ako se prijave zaprimljene od IMI-ja promatraju prema spolu bolesnika, vidljivo je kako je 43% prijava zaprimljeno za bolesnike muškog spola, što je nešto više u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini (38%). Udio prijava u kojima spol bolesnika nije bio poznat podjednak je udjelu u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave (3%) (Slika 18.).

Tablica 22. prikazuje broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja u usporedbi s ukupnim brojem prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini prema dobnim skupinama bolesnika. Kao i prethodne dvije godine, značajno veći udio prijava zaprimljenih od IMI-ja odnosi se na mlađe dobne skupine. Za pedijatrijsku skupinu bolesnika (bolesnici mlađi od 18 godina) zaprimljeno je 58% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini za navedenu dobnu skupinu zaprimljeno 13% prijava. Značajan dio navedenih prijava u dobnim skupinama do sedam godina odnosi se na slučajnu izloženost lijeku, primjerice slučajevi kada je dijete slučajno progutalo lijek, što najčešće nije rezultiralo nuspojavom. Ako je u takvim slučajevima do nuspojave došlo, većinom nisu bile ozbiljne. U dobnj skupini 7-14 godina, a osobito u dobnj skupini 15-17 godina veći je broj ozbiljnih prijava, koje se većinom odnose na pokušaj samoubojstva namjernim predoziranjeom jednim ili više lijekova.

Tablica 22. Broj i udio prijava od zaprimljenih od IMI-ja prema dobnim skupinama bolesnika u usporedbi s ukupnim brojem prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2018. godini

Dob bolesnika	IMI prijave u 2018.	Udio IMI prijava (%) u 2018.	Prijave u 2018.	Udio prijava (%) u 2018.
0 - 12 mjeseci	34	4,8	88	2,2
1 do 2 godine	137	19,4	120	3,0
3 do 6 godina	95	13,4	100	2,5
7 do 14 godina	57	8,1	134	3,3
15 do 17 godina	89	12,6	80	2,0
18 do 40 godina	107	15,1	659	16,4
41 do 64 godine	118	16,7	1315	32,7
65 do 74 godine	17	2,4	632	15,7
75 do 84 godine	14	2,0	429	10,7
85 godina i starije	6	0,8	67	1,7
Nepoznata dob	34	4,8	393	9,8
UKUPNO	708	100,0	4017	100,0

U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 969 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) i iznosi 59%. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene; na drugom mjestu nalazi se skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) s 8,5% lijekova, a na trećem mjestu skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 7,9% lijekova. Podaci su u skladu s 2017. godinom kada se za navedene ATK skupine također bilježilo najviše prijave.

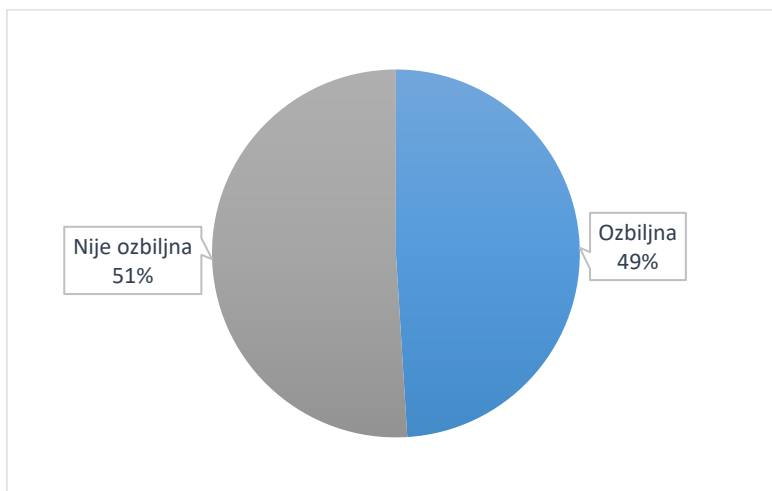
Tablica 23. Pregled lijekova prema ATK klasifikaciji za prijave zaprimljene od IMI-ja u 2018. godini

ATK klasifikacija	2018.	Udio (%) u IMI prijavama
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	61	6,3
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	13	1,3
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	82	8,5
ATK 1. razina D skupina (dermatiči)	15	1,5
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	6	0,6
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	13	1,3
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	38	3,9
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	3	0,3
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	77	7,9
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	575	59,3
ATK 1. razina P skupina (parazitarne infekcije)	2	0,2
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	75	7,7
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	4	0,4
ATK 1. razina V skupina (različito)	5	0,5
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	969	100,0

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se prijava smatra ozbiljnom iznosi 361 (51%), dok broj prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od tih kriterija iznosi 347 (49%). Udio ozbiljnih prijava od IMI-ja veći je u odnosu na udio u ukupnom broju

prijava sumnji na nuspojave u 2018. godini (37%). Veći udio ozbiljnih prijava od IMI-ja može se objasniti činjenicom da se svaki pokušaj samoubojstva namjernim predoziranjeom jednim ili više lijekova smatra ozbiljnom prijavom, neovisno o tome je li rezultirao nuspojavom. Udio prijava prema ozbiljnosti prikazan je na Slici 19.

Slika 19. Udio prijava od IMI-ja prema ozbiljnosti u 2018. godinu



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja u 2018. godini zabilježene su ukupno 1683 različite reakcije. Tablica 24. prikazuje u kojim je organskim sustavima sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) zabilježeno najviše reakcija. Na prvom mjestu nalazi se SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*, za koji je zabilježeno 31,1% reakcija. Navedeni udio je očekivan s obzirom na to da se radi o prijavama otrovanja jednim ili više lijekova. Na drugom mjestu nalazi se SOC *Psihijatrijski poremećaji* s 22,1% reakcija, dok je na trećem mjestu SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* s 20% reakcija.

Tablica 24. Pregled reakcija prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i za prijave od IMI-ja u 2018. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija (%) u IMI prijavama
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	1	0,1
II. Srčani poremećaji	44	2,6
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	3	0,2
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	19	1,1
VII. Poremećaji probavnog sustava	59	3,5
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	336	20,0
IX. Poremećaji jetre i žuči	0	0
X. Poremećaji imunološkog sustava	0	0
XI. Infekcije i infestacije	0	0
XII. Pretrage	24	1,4
XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	524	31,1
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	3	0,2
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	3	0,2
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	256	15,2
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	372	22,1
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	2	0,1
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	0	0
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	12	0,7
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	4	0,2
XXV. Socijalne okolnosti	0	0
XXVI. Operativni i medicinski postupci	0	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	21	1,2
UKUPNO	1683	100

Pregledom prijava zaprimljenih od IMI-ja prema tipu nuspojave (opisano u dijelu 2.2.5.), 98% reakcija ubraja se u tip A, a preostalih 2% u tip B reakcije. Navedena raspodjela reakcija istovjetna je prošlogodišnjoj te je očekivana, jer se radi o prijavama otrovanja i predoziranja jednim ili više lijekova, u kojima su izraženi prekomjerni farmakološki učinci lijekova.

3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2018. godini

3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2018. godini

3.1.1. Preporučeno ograničenje primjene kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) preporučilo je ograničenje primjene kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika (koji se primjenjuju kroz usta, injekcijom ili inhalacijom) nakon provedene ocjene slučajeva dugotrajnih i onesposobljavajućih nuspojava, koje prvenstveno zahvaćaju mišiće, zglobove i živčani sustav, vrlo rijetko prijavljenih uz primjenu ovih lijekova. Ocjena je obuhvatila i informacije iznesene od strane pacijenata, zdravstvenih radnika i stručnjaka na javnoj raspravi o primjeni kinolonskih i fluorokinolonskih antibiotika u lipnju 2018. godine.

Temeljem provedene ocjene navedenih nuspojava, PRAC je preporučio da se neki lijekovi, uključujući sve koji sadrže kinolonski antibiotik povuku iz prometa, budući da su odobreni samo za liječenje infekcija koje se više ne bi trebale liječiti ovom skupinom antibiotika. Ovom preporukom obuhvaćeni su kinoloni cinoksacin, nalidiksatna kiselina i pipemidatna kiselina te fluorokinolon flumekin. Navedeni lijekovi nisu odobreni za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj.

PRAC je preporučio da se preostali fluorokinolonski antibiotici ne smiju koristiti za:

- liječenje infekcija koje nisu teške ili koje mogu proći i bez liječenja (poput infekcija grla)
- prevenciju putničke dijareje ili ponavljajućih infekcija donjeg mokraćnog sustava (infekcije koje dosežu mokraćni mjehur)
- liječenje bolesnika koji su prethodno imali ozbiljne nuspojave povezane s kinolonskim ili fluorokinolonskim antibiotikom
- liječenje blagih ili umjerenih teških infekcija, osim ako nije moguće primijeniti druge antibiotike preporučene za liječenje tih infekcija

Preostali fluorokinolonski antibiotici trebaju se primjenjivati s oprezom u starijih osoba, osoba s poremećajem funkcije bubrega, osoba s transplantiranim organom ili u onih na terapiji sistemskim kortikosteroidom. Ovi bolesnici su pod povećanim rizikom od nastanka ozljede tetive uzrokovane kinolonskim i fluorokinolonskim antibioticima.

PRAC je također preporučio da zdravstveni radnici savjetuju bolesnike da prekinu primjenu fluorokinolonskog antibiotika pri prvom znaku nuspojave koja zahvaća mišiće, tetive ili kosti (poput upaljene i ozlijeđene tetive, mišićne boli i slabosti, boli u kostima ili otekline) ili živčani sustav (poput osjećaja igli i trnaca, umora, depresije, konfuzije, suicidalnih misli, poremećaja spavanja, problema s vidom i sluhom, promijenjenog osjeta okusa i mirisa).

Kinoloni i fluorokinoloni su skupina antibiotika širokog spektra koji djeluju protiv Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija.

Ocijenom su obuhvaćene sljedeće djelatne tvari: ciprofloksacin, flumequin, levofloksacin, lomefloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, pefloksacin, prulifloksacin i rufloksacin (fluorokinolonski antibiotici); cinoksacin, nalidiksatna kiselina i pipemidatna kiselina (kinolonski antibiotici).

3.1.2. Nove mjere za jačanje postojećih restrikcija u primjeni otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES)

U 2018. godini upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o novim mjerama za jačanje postojećih restrikcija u primjeni otopina za infuziju koje sadrže hidroksietil škrob (HES), koje se odnosi na lijekove Tetraspan 60 mg/ml otopina za infuziju, Tetraspan 100 mg/ml otopina za infuziju, Volulyte 6% otopina za infuziju i Voluven 6% otopina za infuziju, zbog povećanog rizika od poremećaja funkcije bubrega i mortaliteta u bolesnika sa sepsom ili u kritičnom stanju.

Unatoč restrikcijama uvedenim 2013. godine, ispitivanja primjene lijeka (engl. *drug utilisation studies*) pokazala su kako su se otopine za infuziju koje sadrže HES nastavile primjenjivati u bolesnika s kontraindikacijama, uključujući bolesnike sa sepsom, oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnike u kritičnom stanju. Takva kontraindicirana primjena povezana je s rizikom od ozbiljnih oštećenja, uključujući povećanu mogućnost fatalnih ishoda. Dodatno, podaci pokazuju kako se ne poštuje u potpunosti niti restrikcija indikacije.

Otopine za infuziju koje sadrže HES bit će pod programom kontroliranog pristupa koji će biti implementiran od strane nositelja odobrenja za stavljanje ovih lijekova u promet. Predmetni lijekovi isporučivat će se samo ovlaštenim bolnicama/centrima. Za dobivanje ovlaštenja bit će potrebno da zdravstveni radnici koji će propisivati ili primjenjivati ove lijekove prođu obaveznu obuku o njihovoj sigurnoj i djelotvornoj primjeni.

Otopine za infuziju koje sadrže HES smiju se primjenjivati samo za liječenje hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi kada se primjena samih kristaloida ne smatra dovoljnom i ne smiju se primjenjivati u bolesnika sa sepsom, oštećenjem funkcije bubrega ili bolesnika u kritičnom stanju.

3.1.3. Sigurnost primjene lijekova koji sadrže hidroklorotiazid

U 2018. godini javnosti su predočeni rezultati farmakoepidemioloških ispitivanja provedenih u Danskoj koja ukazuju na malo povećani rizik od pojave nemelanomskog raka kože pri izlaganju visokim kumulativnim dozama hidroklorotiazida u odnosu na učestalost pojave ovog raka kože kod osoba koje ne primjenjuju ove lijekove, zbog čega je upućeno pismo zdravstvenim radnicima.

Uočeni rizik odnosi se isključivo na nemelanomski rak kože koji se značajno razlikuje od melanomskog raka prema ishodu i ozbiljnosti. Nemelanomski rak kože ima odlične ishode i vrlo se uspješno liječi; najčešće kirurškim odstranjivanjem lezija ili drugim lokalnim liječenjem (npr. krioterapija) ili topikalnom terapijom izravno na kožnu leziju. Pritom je važno naglasiti da je kod pacijenata koji uzimaju hidroklorotiazid kroz dulje vremensko razdoblje rizik od razvoja nemelanomskog raka kože i dalje malen.

Lijekovi koji sadrže hidroklorotiazid široko se primjenjuju za liječenje hipertenzije, kao i za liječenje kardiogenog, hepatogenog ili nefrogenog edema ili kronične insuficijencije srca.

Izloženost UV zrakama (kronična, kumulativna izloženost suncu) i svijetli fototip kože (svijetla put, svijetla kosa i oči, sklonost nastanku opekotinama od sunca) su najvažniji rizični čimbenici u etiologiji raka kože. Od ranije je poznato da hidroklorotiazid može povećati osjetljivost kože na UV zračenje (tzv. fotosenzitivnost), što može biti uzrok malog povećanja rizika od nastanka promjena na koži.

Nakon provedene ocjene ovog sigurnosnog signala, Europska agencija za lijekove je zaključila da korist primjene hidroklorotiazida i dalje nadilazi moguće rizike vezane uz njihovu primjenu.

Prilikom upućivanja pisma, a u svrhu minimizacije rizika, HALMED je izdao sljedeće preporuke pacijentima i zdravstvenim radnicima:

Preporuke za pacijente:

- Pacijenti trebaju nastaviti s primjenom propisane terapije. Samoinicijativno prekidanje liječenja može ozbiljno naštetiti pacijentima. U slučaju bilo kakvih pitanja o terapiji, pacijenti se trebaju obratiti svom liječniku.
- Savjetujemo pacijente da redovito provjeravaju kožu zbog mogućeg nastanka bilo kakvih novih lezija ili promjena na već postojećima. O svakoj sumnjivoj kožnoj leziji potrebno je odmah obavijestiti liječnika.
- Savjetujemo pacijente da ograniče izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te da se prikladno zaštite prilikom izlaganja kako bi se minimizirao opći rizik od raka kože.
- Pacijenti koji su već preboljeli rak kože trebaju pri sljedećem pregledu o tome obavijestiti svog liječnika.

Preporuke za zdravstvene radnike:

- Pacijente koji uzimaju lijekove koji sadrže hidroklorotiazid treba obavijestiti o riziku od nemelanomskog raka kože i savjetovati ih da redovito provjeravaju kožu zbog mogućeg nastanka bilo kakvih novih lezija ili promjena na već postojećima te da o svakoj sumnjivoj kožnoj leziji odmah obavijeste svog liječnika.
- Sumnjive kožne lezije moraju se odmah pregledati, potencijalno uključujući histološku pretragu uzorka biopsije.
- Pacijente treba savjetovati da ograniče izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zrakama te da se prikladno zaštite prilikom izlaganja kako bi se minimizirao opći rizik od raka kože.
- Primjenu lijekova koji sadrže hidroklorotiazid može biti potrebno razmotriti u bolesnika koji su već preboljeli rak kože.

3.1.4. Rizik od teratogenosti i mogući razvoj neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin)

U 2018. godini upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o riziku od teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin).

U pismu su istaknute sljedeće ključne poruke o teratogenosti lijekova iz skupine retinoida:

- Oralni retinoidi su vrlo teratogeni i ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće.
- Oralni retinoidi acitretin, alitretinoin i izotretinoin moraju se primjenjivati u skladu s uvjetima programa za prevenciju trudnoće kod svih žena reproduktivne dobi.
- Razgovarajte sa ženama o rizicima liječenja oralnim lijekovima koji sadrže retinoide prije nego što propišete acitretin, alitretinoin i izotretinoin, služeći se revidiranim i pojednostavljenim edukacijskim materijalima.
- Topikalni retinoidi iz predostrožnosti su također kontraindicirani u trudnica i žena koje planiraju trudnoću.

U pismu su istaknute sljedeće ključne poruke vezano uz neuropsihijatrijske poremećaje povezane s lijekovima iz skupine retinoida:

- U bolesnika liječenih oralnim retinoidima rijetko su prijavljeni slučajevi depresije, pogoršanja depresije, anksioznosti i promjena raspoloženja.
- Upozorite bolesnike koji uzimaju oralne retinoide da može doći do promjena raspoloženja i/ili ponašanja te da oni i članovi njihove obitelji obrate pozornost na takve promjene i obrate se liječniku ako do njih dođe.
- Nadzirite sve bolesnike koji se liječe oralnim retinoidima zbog znakova i simptoma depresije te ih uputite na odgovarajuće liječenje, ako je potrebno. Poseban oprez potreban je u bolesnika s depresijom u anamnezi.

3.1.5. Nova ograničenja primjene lijeka Depakine Chrono (natrijev valproat) i uspostava programa prevencije trudnoće

U 2018. godini upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o novim ograničenjima primjene lijeka Depakine Chrono (natrijev valproat) i uspostavi programa prevencije trudnoće, nastavno na zaključke arbitražnog postupka.

Zdravstvenim radnicima je skrenuta pozornost na sljedeće:

- Valproat se ne smije primjenjivati u djevojaka i žena reproduktivne dobi osim ako su drugi oblici liječenja neučinkoviti ili ih bolesnice ne podnose.
- Djeca izložena valproatu *in utero* su pod povećanim rizikom od ozbiljnih razvojnih poremećaja (u do 30-40% slučajeva) i urođenih malformacija (u približno 10% slučajeva).
- U trudnoći i u žena reproduktivne dobi uvode se novе kontraindikacije:

Kod epilepsije:

- valproat je kontraindiciran u trudnoći osim ako ne postoji drugo odgovarajuće liječenje
- valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće

Kod bipolarnog poremećaja:

- valproat je kontraindiciran u trudnoći
- valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće
- Moguće je da će u žena reproduktivne dobi koje trenutno primjenjuju valproat biti potrebna ponovna procjena liječenja kako bi se utvrdilo jesu li ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (opisani u cjelovitom tekstu pisma i informacijama o lijeku).

3.1.6. Rizik od predoziranja oralnom otopinom i sirupom Convulex (natrijev valproat) u dojenčadi i djece

Kroz formalnu suradnju uspostavljenu 2016. godine, Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada (IMI) HALMED-u prosljeđuje podatke o sumnjama na trovanje lijekovima zaprimljene putem poziva upućenih Centru za kontrolu otrovanja IMI-ja. HALMED je tijekom 2016. i 2017. godine od IMI-ja zaprimio ukupno deset prijava slučajeva u kojima je u dojenčadi ili djece greškom primijenjena doza lijekova Convulex 300 mg/ml oralna otopina ili Convulex 50 mg/ml sirup (natrijev valproat) koja je bila veća od propisane. Navedeni lijekovi primjenjuju se u liječenju epilepsije.

U pet prijava nisu zabilježene sumnje na nuspojave lijeka, dok su u pet slučajeva prijavljene sumnje na nuspojave lijeka koje su obuhvaćale povraćanje, pospanost, sedaciju, letargiju, povećan apetit i povećanje tjelesne mase. Od navedenih pet slučajeva u kojima je zabilježena sumnja na nuspojavu, u tri slučaja roditelji su greškom primijenili dozu koja je bila deseterostruko viša od propisane, u četvrtom je do pogrešnog doziranja došlo prilikom prelaska s doze od 50 mg/ml na dozu od 300 mg/ml, dok u posljednjem slučaju u prijavi nije navedeno koja je bila propisana doza.

HALMED je zbog navedenih slučajeva pozvao liječnike i ljekarnike da s roditeljima ili skrbnicima koji će djetetu davati lijek potvrde točnu dozu lijeka koju je potrebno primijeniti kako bi se izbjeglo predoziranje.

Također su liječnici pozvani da uvijek na receptu navedu propisano doziranje, kako bi se prilikom izdavanja lijeka mogla provesti provjera sa osobom koja će davati lijek.

Roditelji djece liječene ovim lijekovima trebaju potražiti savjet liječnika u slučaju nejasnoća ili zabrinutosti oko doze lijeka koju je potrebno primijeniti, kao i u slučaju sumnje na nuspojavu lijeka, uključujući i nuspojave koje su posljedica predoziranja lijekovima. Roditelje se također podsjeća da ne smiju djetetu prestati davati lijek bez savjetovanja s liječnikom. U situacijama kada nuspojava ugrožava život, potrebno je odmah potražiti hitnu liječničku pomoć.

3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2018. godini

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

HALMED je u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom (HFD), u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave (19. - 23. studenog 2018. godina), proveo kampanju putem društvenih mreža s ciljem poticanja prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, s posebnim naglaskom na nuspojave zabilježene u dojenčadi i djece te tijekom trudnoće i dojenja. Zajedno s HALMED-om, u provedbi kampanje sudjelovala su 32 regulatorna tijela za lijekove iz Europske unije i svijeta.

Kampanja je provedena kako bi se još jednom pozvali zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka, kao i roditelji, skrbnici i trudnice, da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka i na taj način aktivno pridonesu praćenju i očuvanju sigurnosti primjene lijeka. Svaka prijava pomaže u procesu prikupljanja podataka koji omogućuju bolje razumijevanje sigurnosnog profila lijeka te propisivanje i uzimanje lijekova na najsigurniji mogući način. Praćenjem nuspojava pacijentima u Republici Hrvatskoj neprekidno se osiguravaju kvalitetni i sigurni lijekovi te se izravno pridonosi zaštiti javnoga zdravlja, kao i zdravlja svakog pojedinog pacijenta koji lijek primjenjuje.

Sumnja na nuspojavu lijeka može se prijaviti HALMED-u putem mobilne aplikacije HALMED (App Store, Google Play), putem *on-line* aplikacije dostupne na internetskoj stranici HALMED-a ili slanjem ispunjenog Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu e-poštom, telefaksom ili poštom.

Europski tjedan svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave uspostavljen je u sklopu EU projekta *Strengthening Collaboration for Operating Pharmacovigilance in Europe (SCOPE) Joint Action*.

3.2.2. HALMED u suradnji s HFD-om promicao važnost cijepljenja u sklopu Europskog tjedna cijepljenja

U okviru Europskog tjedna cijepljenja, koji se održao od 23. do 29. travnja 2018. godine pod sloganom „Spriječi. Zaštiti. Cijepi.“ („*Prevent. Protect. Immunize.*“), HALMED je u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom (HFD) putem društvenih medija informirao i educirao javnost o dobrobitima i važnosti cijepljenja.

Tijekom Europskog tjedna cijepljenja, HALMED i HFD su isticali kako su cjepiva opsežno i vrlo strogo regulirana i kontrolirana, čime je osigurana najviša razina zaštite zdravlja pacijenata i javnog zdravlja. Kao jedna od najučinkovitijih i najuspješnijih javnozdravstvenih mjera, cijepljenje je spasilo te nastavlja spašavati više ljudskih života nego bilo koja druga medicinska intervencija u povijesti.

Zahvaljujući cijepljenju, neke su vrlo opasne bolesti, poput velikih boginja, iskorijenjene. Neke se bolesti, kao što je dječja paraliza, nalaze pred iskorjenjivanjem, dok su brojne druge zarazne bolesti – kao što su neonatalni tetanus, tuberkulozni meningitis, ospice, rubeola, difterija i druge – stavljene pod nadzor. Prema procjenama Svjetske zdravstvene

organizacije, svake se godine cijepljenjem sprječava 2-3 milijuna novih smrtnih slučajeva uzrokovanih navedenim bolestima.

U posljednje vrijeme zbog pada procijepljenosti u Europi dolazi do ponovne pojave pojedinih bolesti koje je moguće spriječiti cijepljenjem. Prema podacima Europskog centra za sprečavanje i kontrolu bolesti (ECDC), broj oboljelih od ospica u Europskoj uniji u 2017. godini više se nego utrostručio u odnosu na 2016. godinu, pri čemu 86% oboljelih nije bilo cijepljeno. Ovaj i drugi primjeri ukazuju na veliku važnost široke javne rasprave, kao i kontinuirane edukacije stanovništva o ulozi, mjestu i nepobitnoj dobrobiti cijepljenja u zaštiti zdravlja. Relevantne informacije o cjepivima u Republici Hrvatskoj i sigurnosti njihove primjene, pacijenti i zdravstveni radnici mogu pronaći na [internetskoj stranici HALMED-a](#).