



**IZVJEŠĆE**  
**AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)**  
**O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI**  
**HRVATSKOJ U 2021. GODINI**

Zagreb, lipanj 2022. godine

## Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2021. 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 .....	21
2.2.6. Ishod nuspojava.....	22
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima .....	23
2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2021. godini .....	24
2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava.....	26
2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva .....	26
2.3.2. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19.....	27
2.3.3. Prijave zaprimljene od Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada.....	29
3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2021. godini .....	34
3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2021. godini .....	34
3.1.1. Započela ocjena rizika od meningeoma za lijekove koji sadrže djelatne tvari nomegestrol i klormadinon.....	34
3.1.2. Ograničenje indikacije za lijek Esmya (ulipristalacetat) za liječenje fibroida maternice zbog rizika od teškog oštećenja jetre .....	34
3.1.3. Rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti uz primjenu lijeka Xeljanz (tofacitinib).....	35
3.1.4. Rizik od teških kožnih reakcija uz primjenu lijeka Tecentriq (atezolizumab)...	36
3.1.5. Rizik od intraokularne upale, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, uz primjenu lijeka Beovu (brolucizumab) .....	36
3.1.6. Rizik od sindroma lize tumora u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom uz primjenu lijeka Venclxyto (venetoklaks) .....	37
3.1.7. Rizik od predoziranja lijekom Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator putem respiratorne inhalacije u dojenčadi i male djece .....	37
3.1.8. Ukidanje indikacije za lijek Forxiga (dapagliflozin) u jačini 5 mg za liječenje šećerne bolesti tipa 1 .....	38
3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2021. godini .....	39

3.2.1. Zdravstvenim radnicima omogućeno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem sustava OPeN .....	39
3.2.2. HALMED u suradnji s HFD-om proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova .....	39
3.3. Informacije vezane uz bolest COVID-19 .....	40
3.3.1. EMA odobrila četiri cjepiva protiv bolesti COVID-19 te proširenje indikacije za primjenu dva cjepiva protiv bolesti COVID-19 u djece .....	40
3.3.2. Rizik od tromboze u kombinaciji s trombocitopenijom uz primjenu cjepiva Vaxzevria i Jcovden .....	41
3.3.3. Kontraindikacija primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden u osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja .....	41
3.3.4. Rizik od trombocitopenije (uključujući imunosnu trombocitopeniju) sa ili bez krvarenja uz primjenu cjepiva Vaxzevria.....	42
3.3.5. Rizik od imunosne trombocitopenije i venske tromboembolije uz primjenu cjepiva Jcovden .....	42
3.3.6. Rizik od miokarditisa i perikarditisa uz primjenu mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 Comirnaty i Spikevax.....	43
3.3.7. Guillain-Barreov sindrom uvršten kao vrlo rijetka nuspojava u informacije o lijeku za cjepiva Vaxzevria i Jcovden .....	43
3.3.8. Neintervencijsko ispitivanje o praćenju cjepiva protiv bolesti COVID-19 .....	43
3.3.9. Edukacija „Sigurnost cjepiva protiv bolesti COVID-19“ putem sustava OPeN za zdravstvene radnike .....	44

## 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.](#), [145/21.](#)) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (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 **sedamnaesto (17.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

**Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave u 2021. 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 (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:**

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

- 49 prijava primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, medikacijskih pogrešaka, predoziranja, slučajne izloženosti lijeku i izloženosti lijeku u trudnoći, koje nisu rezultirale nuspojavom.
- 25 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.

## 2. Prijave sumnji na nuspojave u 2021. godini

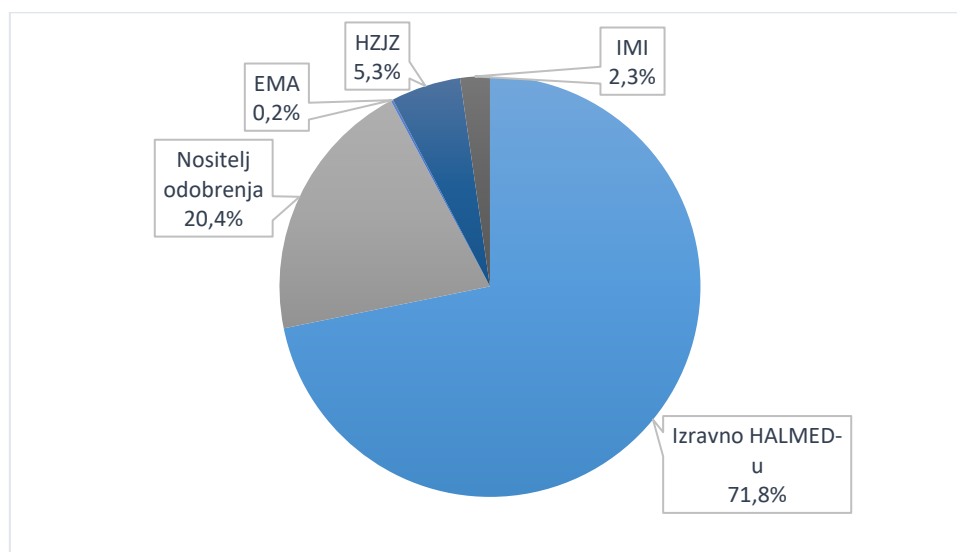
Sukladno odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji, **nuspojava** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, pri čemu se nuspojavom smatraju i štetni i neželjeni učinci lijeka koji su posljedica primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešne uporabe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

Tijekom 2021. godine HALMED je zaprimio ukupno 9966 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 408 prijava proizašlo je iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je 9558 prijava prikupljeno spontanim prijavljivanjem te iz objavljenih literaturnih podataka. Spontane prijave odnose se na prijave zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka koje je HALMED zaprimio izravno odnosno koje su mu prosljeđene od 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 iz literaturnih podataka odnose se na prijave koje HALMED-u temeljem praćenja dostupne medicinske literature prosljeđuju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet i Europska agencija za lijekove (EMA) putem svojeg MLM servisa.

Prijave koje su zaprimljene u 2021. godini (9966) sadržavale su ukupno 38832 prijavljene nuspojave. Broj nuspojava veći je od broja zaprimljenih prijava jer svaka prijava može sadržavati jednu ili više nuspojava.

U 2021. godini zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno su HALMED-u uputili 7156 prijava sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja prosljedili su HALMED-u 2032 prijave, od HZJZ-a su zaprimljene 533 prijave, a od IMI-ja 227 prijava, dok je EMA putem MLM servisa HALMED-u prosljedila 18 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 2021. 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 2013. do 2021. godine (Tablica 2.) te broja prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u Republici Hrvatskoj u istome razdoblju (Tablica 3.). Također, napravljen je i usporedni prikaz ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave te prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva (Slika 2.).

**Tablica 1.** Prijave sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u 2021. godini

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	Ukupno
Broj prijava	3161	6805	9966

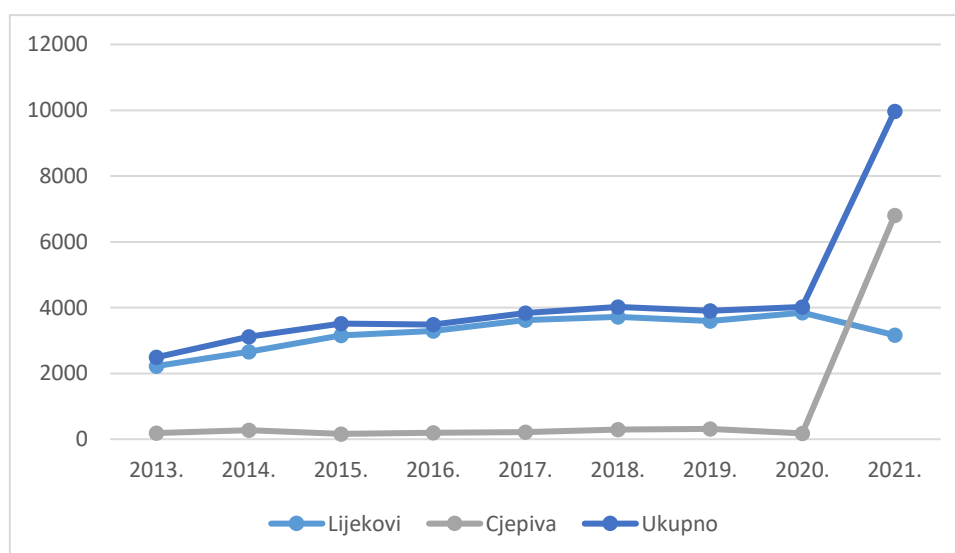
**Tablica 2.** Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2021. godine

Godina	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.
Broj prijava	2491	3112	3519	3486	3840	4017	3904	4022	9966

**Tablica 3.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2021. godine

Godina	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.
Lijekovi	2224	2658	3158	3289	3620	3722	3595	3847	3161
Cjepiva	188	276	162	197	220	295	309	175	6805

**Slika 2.** Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2021. godine



## Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini:

- HALMED je u 2021. godini zaprimio ukupno 9966 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini **veći je za 148%** u odnosu na 2020. godinu (9966 prijava u 2021. godini u odnosu na 4022 prijave u 2020. godini). Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave značajno je porastao u 2021. godini, što je rezultat zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 ne upućuje na pitanja o sigurnosti primjene cjepiva, već je indikator kvalitete samog sustava prijavljivanja sumnji na nuspojave, odnosno visoke osvijestjenosti kako zdravstvenih radnika, tako i samih pacijenata/korisnika lijeka, o potrebi i važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova.
- Najveći udio prijava zaprimljen je od liječnika (43%), kao i prethodnih godina. Slijede pacijenti/korisnici lijeka s udjelom prijava od 41,6% te ljekarnici s udjelom prijava od 9,1%. Iako je apsolutni broj prijava porastao u svim navedenim skupinama prijavitelja, porast broja prijava najveći je u skupini prijava zaprimljenih od pacijenata/korisnika lijeka, što je također rezultat zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19.
- Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2021. godini, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 20,4% prijava, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Broj prijava zaprimljenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u 2021. godini veći je za 29,1% u odnosu na 2020. godinu.
- Udio prijava koje sadrže nuspojave koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne iznosi 32%, što je niži udio u odnosu na udio prijava koje sadrže nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija. Udio prijava koje se klasificiraju kao ozbiljne niži je u odnosu na prethodne godine. Navedeno je rezultat zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 koje nisu klasificirane kao ozbiljne (76%). Nuspojave koje se ne svrstavaju u kategoriju ozbiljnih nuspojava mogu biti teške, a u pojedinim slučajevima i 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 unaprijeđenju sigurnosti primjene lijekova.
- HALMED je u siječnju 2021. godine u rad pustio nadograđenu verziju sustava OPeN, putem kojeg je zdravstvenim radnicima omogućeno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova. U 2021. godini putem sustava OPeN zaprimljeno je 605 prijava, odnosno 6,1% prijava od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2021. godini. Nastavljen je trend zaprimanja većeg broja prijava sumnji na nuspojave elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije, sustava OPeN i mobilne aplikacije). Udio prijava zaprimljenih elektroničkim putem iznosi 60,5% u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini, odnosno 84,2% u broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Prednosti elektroničkog prijavljivanja sumnji na nuspojave uključuju, između ostalog, izravan unos podataka u bazu, čime se smanjuje mogućnost pogreške uzrokovane ljudskim faktorom prilikom ručnog unosa podataka u bazu te kraće vrijeme potrebno za obradu prijava. Dodatno, prijavitelji trebaju utrošiti znatno manje vremena prilikom prijavljivanja sumnji na nuspojave, a postupak prijavljivanja elektroničkim putem je pojednostavljen zbog mogućnosti korištenja unaprijed definiranih opcija u padajućim izbornicima. Stoga se



zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka i dalje pozivaju na prijavljivanje sumnji na nuspojave elektroničkim putem, kao i prethodnih godina.

- HALMED je u 2021. godini zaprimio 6805 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. 6613 prijava zaprimljeno je za cjepiva protiv bolesti COVID-19, dok su za ostala cjepiva zaprimljene 192 prijave. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva podjednake su za cjepiva protiv bolesti COVID-19 i za ostala cjepiva te se odnose na opće simptome poput vrućice i povišene tjelesne temperature, glavobolje, zimice, bolova u mišićima i umora te reakcije na mjestu primjene cjepiva poput boli, oticanja i crvenila. Riječ je o očekivanim nuspojavama cjepiva. Detaljniji podaci o nuspojavama cjepiva prikazani su u dijelovima 2.3.1. i 2.3.2. Izvješća.
- HALMED je u 2021. godini od IMI-ja zaprimio 523 prijave otrovanja lijekovima. Ukupno 227 prijava sadržavalo je podatak o nuspojavi lijeka, dok 296 prijava nije sadržavalo podatak o nuspojavi lijeka ili je u njima bilo jasno navedeno da nije došlo do nuspojave. Prijave koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka obrađene su i prikazane u Izvješću kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave lijekova zaprimljenih u 2021. godini. Prijave koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2021. godini, ali su prikazane u dijelu 2.3.3. Izvješća. U sklopu farmakovigilancijskih aktivnosti HALMED takve prijave također evidentira i ocjenjuje te prosljeđuje nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir da one 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 2021. godini (9966) pridoda broj prijava koje nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja, odnosno 296 prijava otrovanja lijekovima zaprimljenih od IMI-ja i 49 prijava zaprimljenih od nositelja odobrenja i zdravstvenih radnika koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka, ukupan broj prijava koje je HALMED zaprimio i ocijenio u 2021. godini iznosi 10311. Ukupan broj prijava u 2021. godini **veći je za 130%** u odnosu na 2020. godinu.

## 2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

### 2.1.1. Izvori prijava

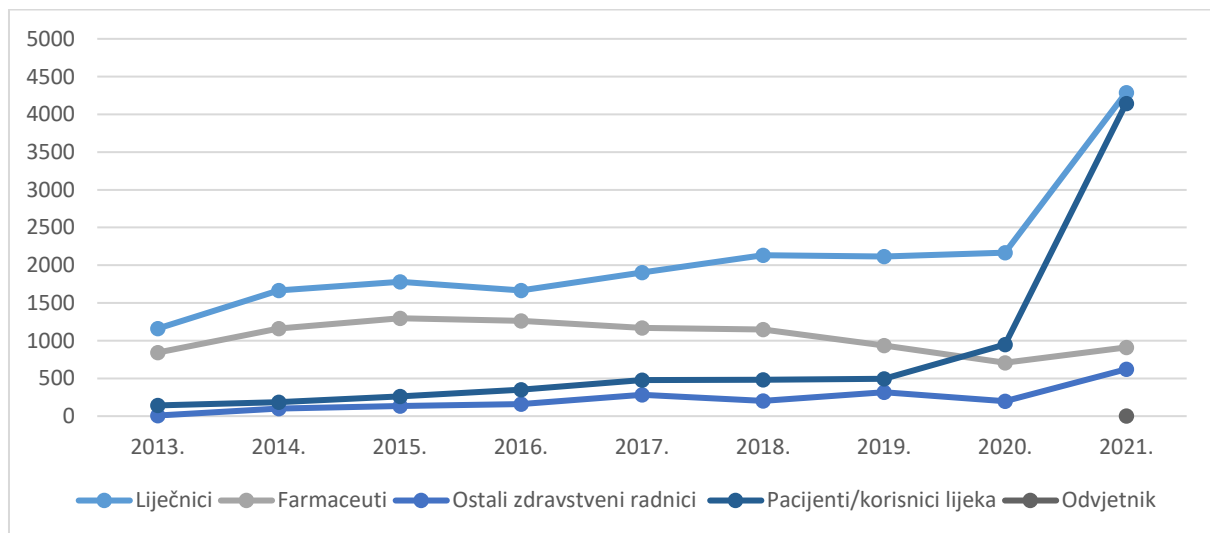
Liječnici su u 2021. godini uputili 4289 prijava sumnji na nuspojave, što čini udio od 43% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. Liječnici su i u 2021. godini, kao i prethodnih godina, bili najzastupljenija skupina prijavitelja. U odnosu na 2020. godinu, kada je zaprimljeno 2168 prijava (53,9%), broj prijava zaprimljenih od liječnika se povećao, dok je udio prijava smanjen.

Broj prijava zaprimljenih od ljekarnika u 2021. godini iznosio je 909, što čini udio od 9,1% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2020. godinu, kada je zaprimljeno 708 (17,6%) prijava, broj prijava zaprimljenih od ljekarnika se povećao, dok je udio prijava smanjen.

U 2021. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 4145 prijava od pacijenata/korisnika lijeka, što čini udio od 41,6% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2020. godinu, kada je zaprimljeno 948 prijava (23,6%), broj prijava zaprimljenih od pacijenata/korisnika lijeka se povećao, i to za 337%, a udio prijava također je povećan.

Slika 3. prikazuje kretanje broja prijava sumnji na nuspojave prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2021. godine. U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema struci prijavitelja u 2021. godini.

**Slika 3.** Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2021. godine

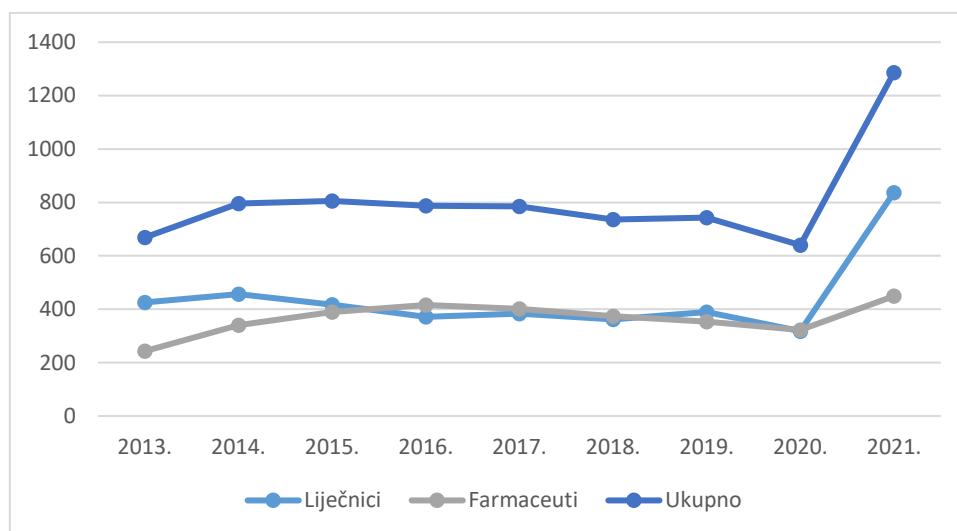


**Tablica 4.** Prijave sumnji na nuspojave u 2021. godini prema kategoriji prijavitelja

Izvor prijave	Broj prijava
Liječnici	4289
Farmaceuti	909
Ostali zdravstveni radnici	621
Pacijenti	4145
Odvjetnik	2
<b>UKUPNO</b>	<b>9966</b>

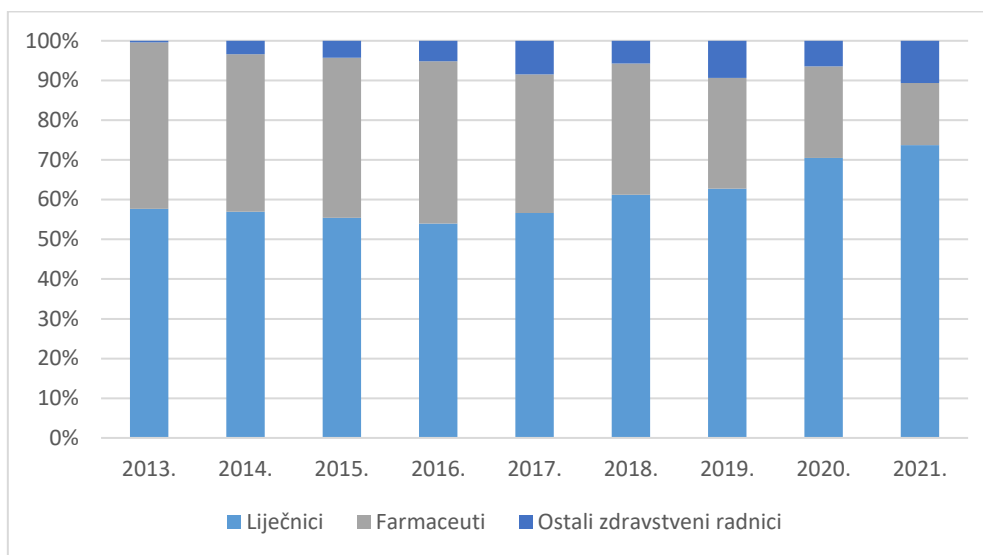
Slika 4. prikazuje kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2021. godine. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje na prijavama u kojima je bilo moguće identificirati kojoj skupini zdravstvenih radnika pripada prijavitelj te samo na prijavama koje su poslone izravno HALMED-u ili su prosljeđene HALMED-u od HZJZ-a. Zbog zaštite identiteta prijavitelja nositelji odobrenja i IMI nisu dužni dostaviti HALMED-u osobne podatke prijavitelja. Iz podataka je vidljivo kako se broj pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u 2021. godini udvostručio u odnosu na 2020. godinu.

**Slika 4.** Kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2021. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja – zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2021. godine. Najveći broj prijava kontinuirano se u proteklih devet godina zaprima od liječnika te je u 2021. godini dodatno porastao.

**Slika 5.** Udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2021. godine



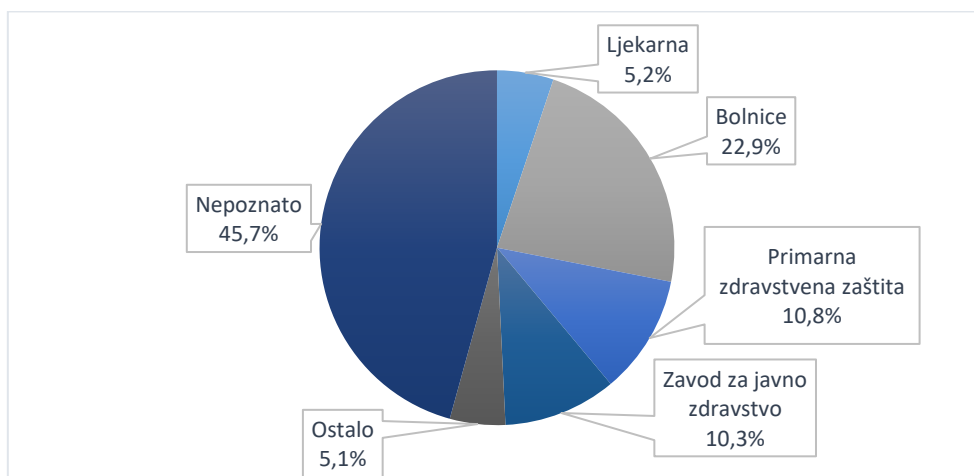
Zdravstveni radnici su u 2021. godini uputili 5819 prijava sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini prema vrsti zdravstvene ustanove iz koje su upućene.

**Tablica 5.** Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2021. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	300
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	804
Ordinacija obiteljske medicine	582
Opća bolnica	430
Zavod za javno zdravstvo	600
Specijalna bolnica	100
Pedijatrijska ordinacija	5
Zavod za hitnu medicinu	44
Ostalo*	294
Nepoznato	2660
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>5819</b>

\* 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 2021. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2021. 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 45,7% ustanova, što je manje u odnosu na 2020. godinu kada je taj udio iznosio 51,5%. Razlog za navedeno moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka nisu dužni prosljediti navedene podatke HALMED-u. Dodatno, prijavitelji također nisu dužni navesti ustanovu iz koje prijavljuju sumnju na nuspojavu jer navedeni podatak ne pripada minimumu kriterija za valjanost prijave.

Prosječan broj prijava za Republiku Hrvatsku u 2021. godini iznosio je 25,6 na 10000 stanovnika. U Tablici 6. prikazan je broj prijava po pojedinim županijama u 2021. godini.

**Tablica 6.** Broj prijava po županijama u 2021. godini

Županija	Broj prijava u 2021. godini
Bjelovarsko-bilogorska županija	65
Brodsko-posavska županija	76
Dubrovačko-neretvanska županija	63
Grad Zagreb	1360
Istarska županija	202
Karlovačka županija	42
Koprivničko-križevačka županija	22
Krapinsko-zagorska županija	123
Ličko-senjska županija	15
Međimurska županija	150
Osječko-baranjska županija	230
Požeško-slavonska županija	29
Primorsko-goranska županija	416
Sisačko-moslavačka županija	83
Splitsko-dalmatinska županija	320
Šibensko-kninska županija	71
Varaždinska županija	146
Virovitičko-podravska županija	38
Vukovarsko-srijemska županija	77
Zadarska županija	70
Zagrebačka županija	85
Nepoznato	6283
<b>Grand Total</b>	<b>9966</b>

HALMED je i u 2021. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2020. godine, s područja Grada Zagreba – 1360. Primorsko-goranska županija nalazi se na drugom mjestu s 416 prijava, dok se na trećem mjestu nalazi Splitsko-dalmatinska županija s 320 prijava. U kategoriju *Nepoznato* svrstane su 6283 prijave, što čini udio od 63%. Ovaj postotak moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka nisu dužni proslijediti HALMED-u podatak o adresi prijavitelja. Dodatno, prijavitelji nisu dužni navesti adresu jer navedeni podatak ne pripada minimumu kriterija za valjanost prijave.

## 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, putem mobilne aplikacije ili putem Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu dostupnog na internetskoj stranici HALMED-a, koji je moguće poslati elektroničkom poštom, telefaksom, poštom ili dostaviti osobno na adresu HALMED-a. Zdravstveni radnici od siječnja 2021. godine sumnju na nuspojavu lijeka mogu prijaviti i putem HALMED-ovog sustava OPeN (detaljnije informacije o sustavu OPeN dostupne su u dijelu 3.2.1. Izvješća).

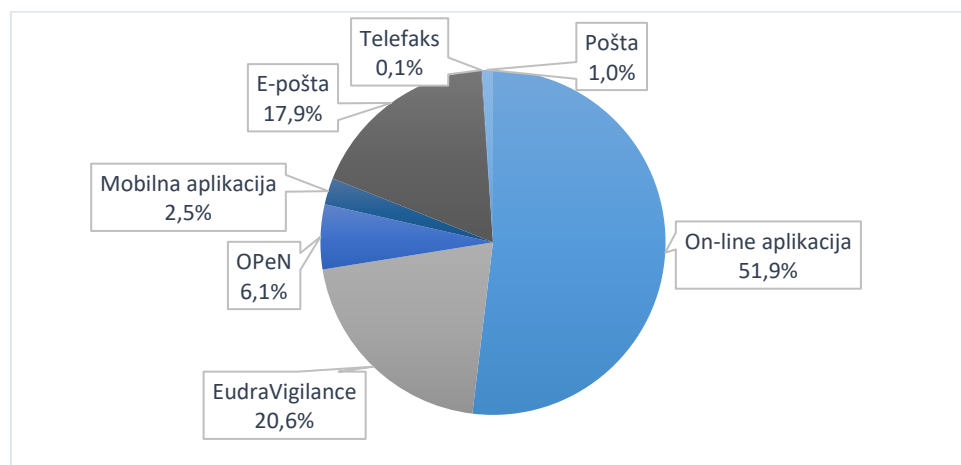
U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprimaju dužni prosljediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Putem baze EudraVigilance prijave sumnji na nuspojave koje su identificirane u medicinskoj literaturi za određene lijekove prosljeđuje i Europska agencija za lijekove, koristeći se svojom uslugom za praćenje medicinske literature za određene lijekove (EMA-in MLM servis).

Tablica 7. prikazuje ukupan broj prijava u 2021. godini u odnosu na 2020. godinu prema načinu prijavljivanja, dok Slika 7. prikazuje udio prijava u 2021. godini prema načinu prijavljivanja.

**Tablica 7.** Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2021. godini u odnosu na 2020. godinu

Način prijavljivanja	Broj prijava u 2020.	Broj prijava u 2021.
<i>On-line</i> aplikacija	1316	5173
EudraVigilance	1593	2050
OPeN	0	605
Mobilna aplikacija	141	248
E-pošta	745	1780
Telefaks	64	7
Pošta	163	103
<b>Ukupno</b>	<b>4022</b>	<b>9966</b>

**Slika 7.** Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2021. godini



U 2021. godini 5173 prijave zaprimljene su putem *on-line* aplikacije, 605 prijava putem sustava OPeN, a 248 prijava putem mobilne aplikacije, što zajedno čini udio od 60,5% u ukupnom broju prijava, odnosno udio od 84,2% u broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Trend porasta prijava zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije, sustava OPeN i mobilne aplikacije) nastavio se i u 2021. godini, u odnosu na 2020. godinu, kada je 36,2% ukupnog broja prijava, odnosno 73,6% prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka bilo zaprimljeno elektroničkim putem.

U 2021. godini 103 prijave zaprimljene su poštom, što čini udio od svega 1% u ukupnom broju prijava te ukazuje na nastavak trenda smanjenja broja prijava zaprimljenih tradicionalnim putem u odnosu na prijavljivanje elektroničkim putem.

Od siječnja 2021. godine zdravstvenim radnicima omogućeno je prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem sustava OPeN. Putem sustava OPeN u 2021. godini zaprimljeno je 605 prijava, što čini udio od 6,1% u ukupnom broju prijava, odnosno 11,8% u ukupnom broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika.

U 2021. godini nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 2032 prijave, što čini udio od 20,4% u ukupnom broju prijava. U odnosu na 2020. godinu, kada su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u prosljedili 1574 prijave, zabilježen je porast broja prijava od 29,1%. Dodatno, u 2021. godini od EMA-e je putem MLM servisa zaprimljeno 18 prijava sumnji na nuspojave, koje su identificirane u medicinskoj literaturi za određene lijekove. Navedene nuspojave od nositelja odobrenja i EMA-e zaprimaju se elektronički putem baze EudraVigilance, putem koje je u 2021. godini ukupno zaprimljeno 2050 prijava.



## 2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

### 2.2.1. Klasifikacija lijekova

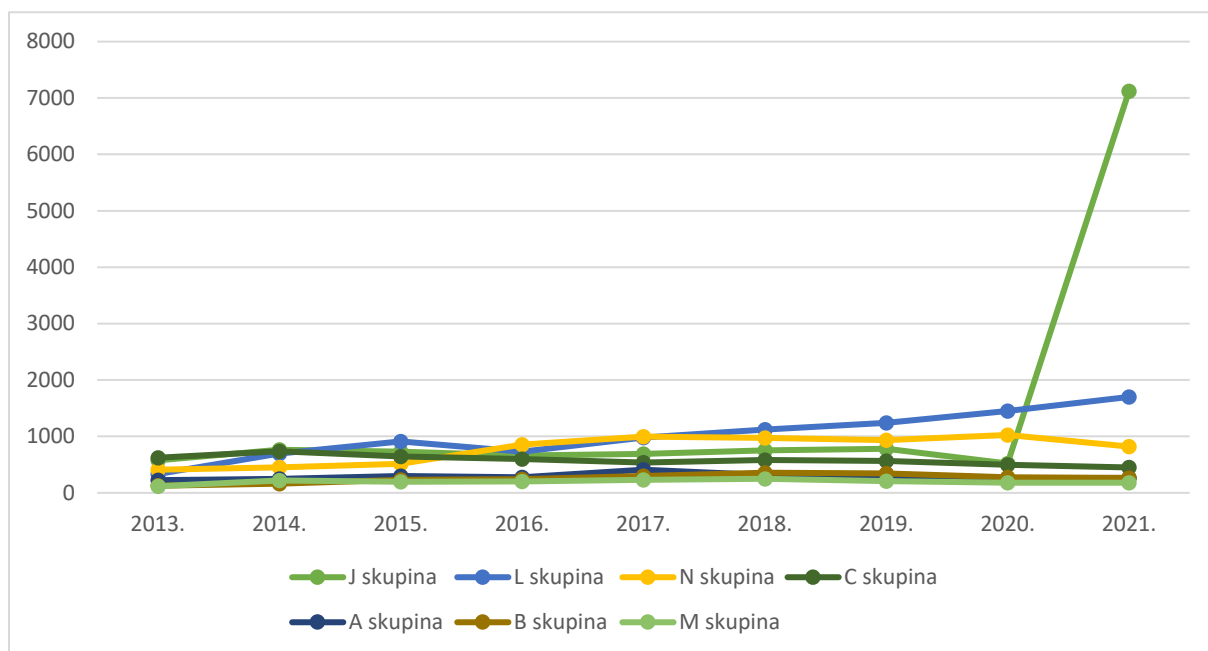
Najzastupljenija skupina prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2021. godini je skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija), na drugom mjestu nalazi se skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), dok se na trećem mjestu nalazi skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav). Skupine L i N bile su među najzastupljenijima i u 2020. godini, dok je u 2021. godini najviše prijava zaprimljeno za lijekove iz skupine J. Skupini J pripadaju lijekovi za liječenje i prevenciju sustavnih infekcija, koji obuhvaćaju i cjepiva, uključujući cjepiva protiv bolesti COVID-19.

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 jedan ili više lijekova pod sumnjom, a moguća je i interakcija između dvaju ili više lijekova (Tablica 8.).

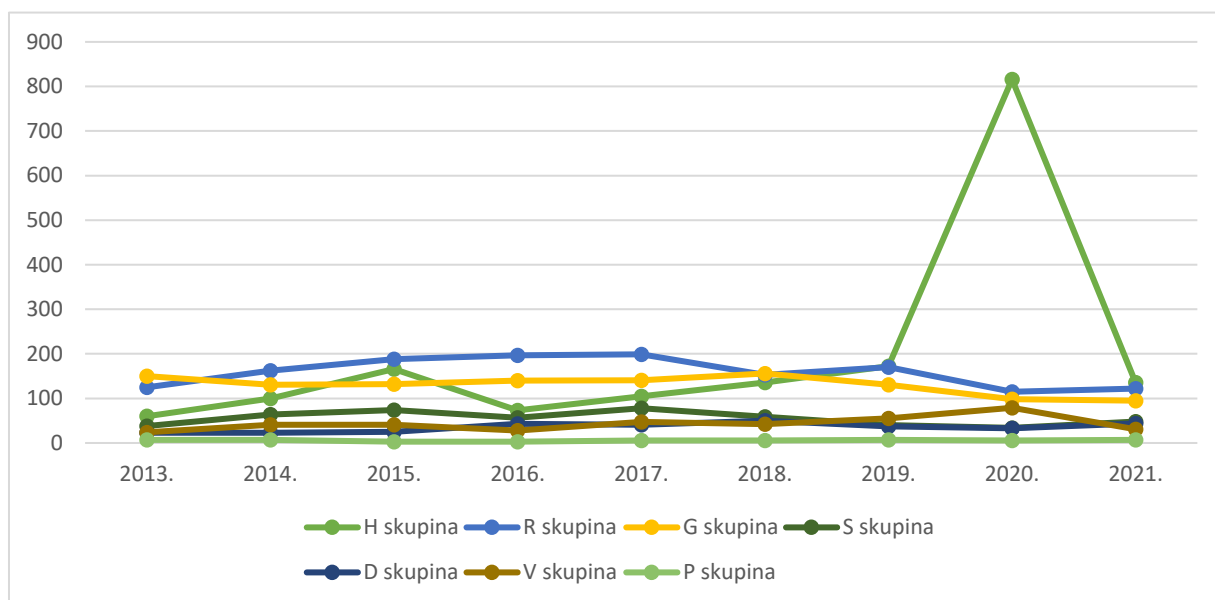
**Tablica 8.** Broj lijekova za koje je u 2021. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema ATK klasifikaciji

ATK klasifikacija	2021.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	266
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	264
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	450
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	44
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	95
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	136
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	7118
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	1700
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	180
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	822
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	7
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	122
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	48
ATK 1. razina V skupina (različito)	31
<b>UKUPAN BROJ LIJEKOVA</b>	<b>11283</b>

**Slika 8.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2013. do 2021. godine za najzastupljenije skupine lijekova



**Slika 9.** Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2013. do 2021. godine za manje zastupljene skupine lijekova



**Tablica 9.** Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2021. godini

Mjesto po broju prijava	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	J	2370	J	528	J	3796
2.	L	1438	C	108	N	68
3.	N	635	N	62	L	52

U 2021. godini liječnici, farmaceuti i pacijenti/korisnici lijeka najčešće su prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine J. Skupini J pripadaju lijekovi za liječenje i prevenciju sustavnih infekcija, koji obuhvaćaju i cjepiva, uključujući cjepiva protiv bolesti COVID-19. Podaci se razlikuju u odnosu na prethodne godine, a rezultat su zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19.

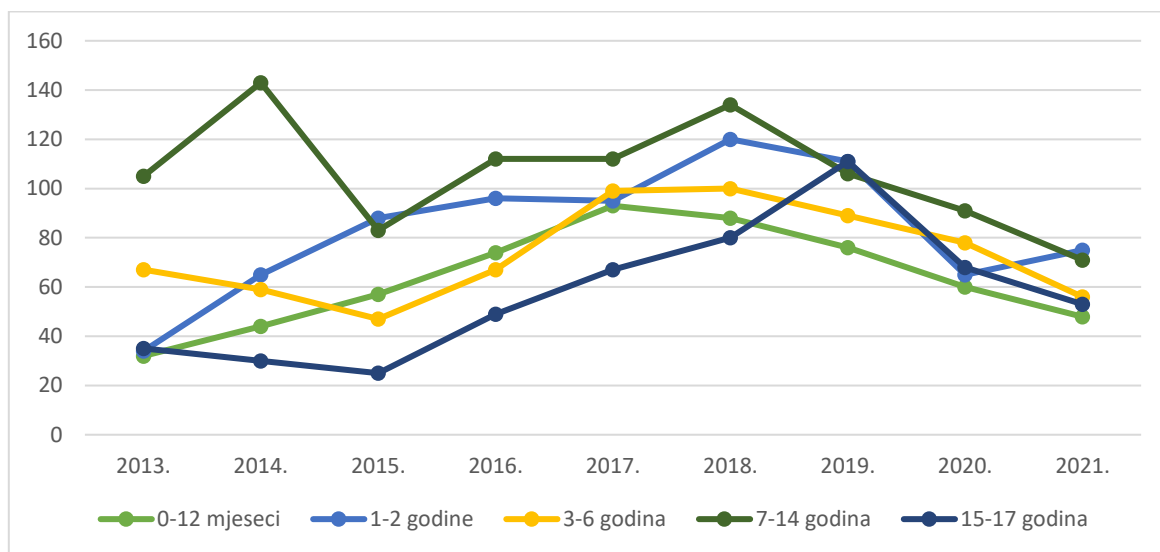
### 2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom. Udio prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama manji je u pedijatrijskim dobnim skupinama do 17 godina, a veći u dobnim skupinama od 18 do 65 godina u odnosu na prethodnu godinu. Navedeno je rezultat intenzivnog zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19.

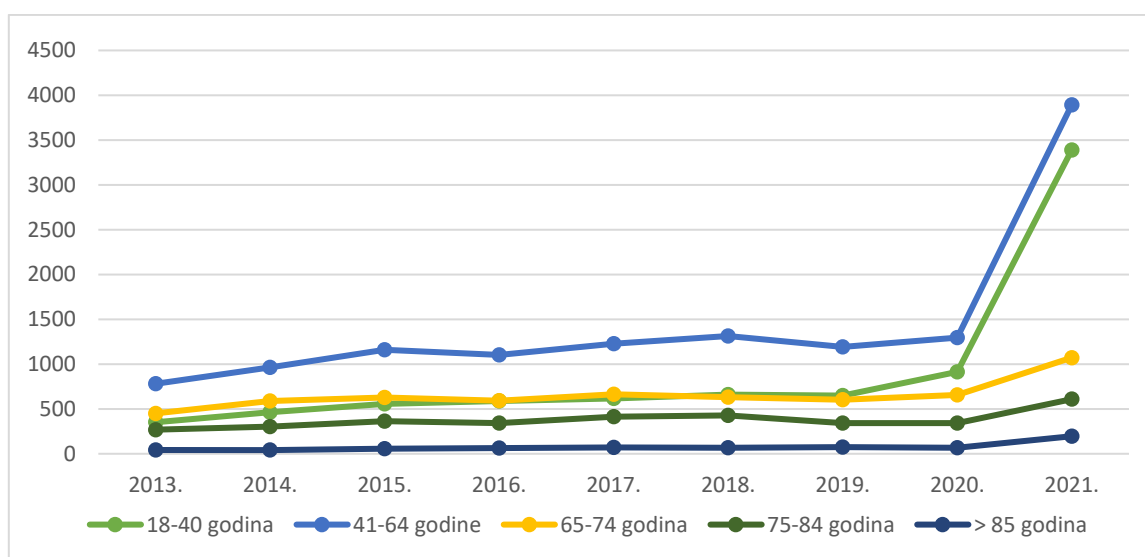
**Tablica 10.** Pregled prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom

Dobna skupina	Broj prijava u 2020. godini	Udio prijava (%) u 2020.	Broj prijava u 2021. godini	Udio prijava (%) u 2021.
0 - 12 mjeseci	60	1,5	48	0,5
1 do 2 godine	64	1,6	75	0,8
3 do 6 godina	78	1,9	56	0,6
7 do 14 godina	91	2,3	71	0,7
15 do 17 godina	68	1,7	53	0,5
18 do 40 godina	914	22,7	3388	34,0
41 do 64 godine	1297	32,2	3892	39,1
65 do 74 godine	653	16,2	1072	10,8
75 do 84 godine	341	8,5	609	6,1
85 godina i starije	69	1,7	196	2,0
Nepoznata dob	387	9,6	506	5,1
<b>UKUPNO</b>	<b>4022</b>	<b>100</b>	<b>9966</b>	<b>100</b>

**Slika 10.** Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2013. do 2021. godine



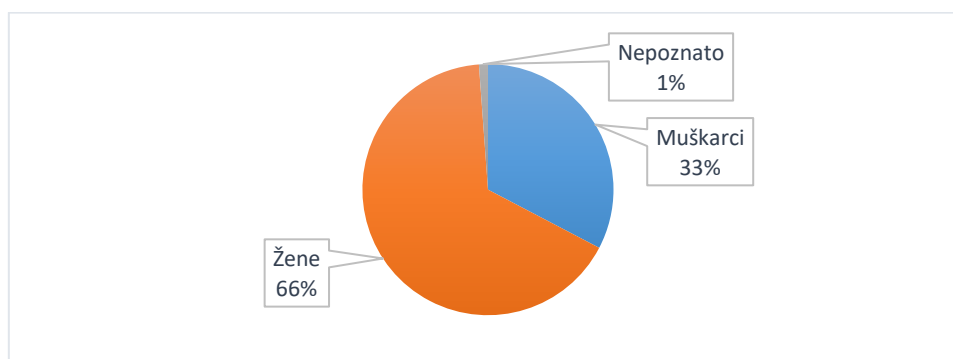
**Slika 11.** Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2013. do 2021. godine



**Tablica 11.** Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom

Spol	Broj prijava u 2020. godini	Udio prijava (%) u 2020. godini	Broj prijava u 2021. godini	Udio prijava (%) u 2021. godini
Muškarci	1363	34	3256	33
Žene	2603	65	6595	66
Nepoznato	56	1	115	1
<b>UKUPNO</b>	<b>4022</b>	<b>100</b>	<b>9966</b>	<b>100</b>

**Slika 12.** Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2021. godini



Već sedamnaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave lijeka zaprimljen je za korisnice lijeka/pacijentice, odnosno osobe ženskog spola (66%). Udio prijava za osobe ženskog spola veći je za 1% u odnosu na 2020. godinu.

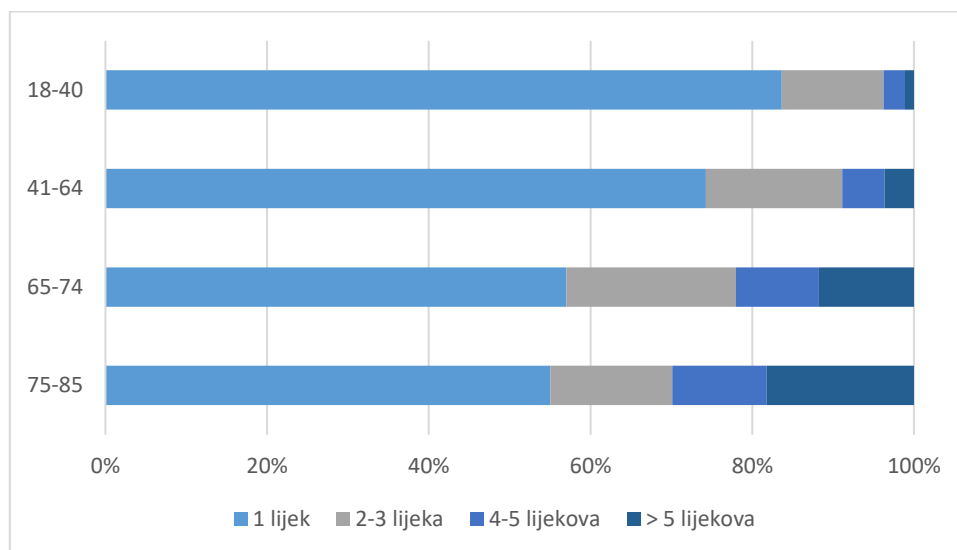
### 2.2.3. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuju, u 2021. godini, jednako kao i proteklih godina, u mlađih dobnih skupina prevladava primjena jednog lijeka u terapiji odnosno prevenciji bolesti. Nastavlja se 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 kod starijih bolesnika potreban poseban oprez prilikom primjene većeg broja lijekova zbog mogućih interakcija 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	28	17	3	0	48
1-2 godine	64	8	3	0	75
3-6 godina	43	12	1	0	56
7-14 godina	50	12	7	2	71
15-17 godina	38	13	2	0	53
18-40 godina	2834	426	91	37	3388
41-64 godine	2891	656	204	141	3892
65-74 godina	611	225	110	126	1072
75-84 godina	335	92	71	111	609
> 85 godina	129	21	22	24	196
Nepoznato	393	67	25	21	506
<b>UKUPNO</b>	<b>7416</b>	<b>1549</b>	<b>539</b>	<b>462</b>	<b>9966</b>

**Slika 13.** Raspodjela broja prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini prema broju lijekova u istodobnoj primjeni u dobnim skupinama za osobe u dobi od 18 godina i starije



#### 2.2.4. Ozbiljnost nuspojava

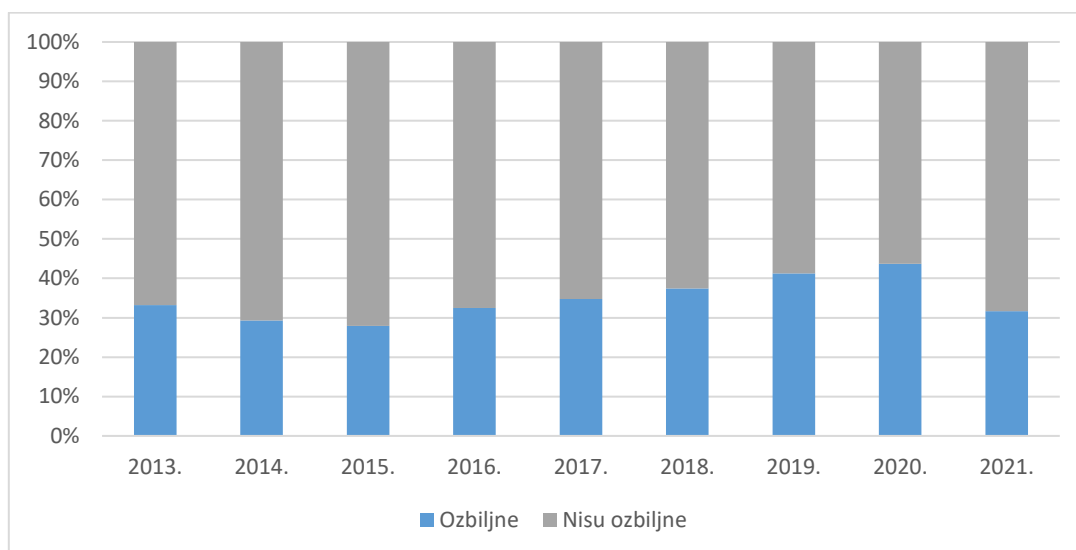
U 2021. godini zaprimljene su 3152 prijave (32%) koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. 6814 prijave zaprimljenih u 2021. godini (68%) nije ispunjavalo niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio ozbiljnih prijava (32%) niži je od udjela prijava koje nisu ozbiljne (68%). Udio ozbiljnih prijava u 2021. godini niži je u odnosu na 2020. godinu, kada je iznosio 44%.

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 2013. do 2021. godine



U Tablici 13. prikazan je broj prijava ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom. Najviše prijava sumnji na nuspojave ocijenjeno je ozbiljnima prema kriteriju medicinski značajna ozbiljna stanja.

**Tablica 13.** Broj prijava ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ	Broj prijava u 2020. godini	Broj prijava u 2021. godini
Smrt	72	137
Ugrožava život	118	227
Hospitalizacija	380	726
Invalidnost	23	79
Prirođena anomalija	1	6
Medicinski značajno ozbiljno stanje	1593	2541
<b>UKUPNO</b>	<b>2187*</b>	<b>3716*</b>

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

U Tablici 14. prikazan je pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2021. godini. U Tablici 15. prikazan je udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2021. godini.

**Tablica 14.** Pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2021. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	4289	909	4145	621
Broj i udio ozbiljnih prijava	1944 (45%)	123 (14%)	899 (22%)	184 (30%)
Broj i udio ne-ozbiljnih prijava	2345 (55%)	786 (86%)	3246 (78%)	437 (70%)

**Tablica 15.** Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2021. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	62%	4%	28%	6%

Najveći udio ozbiljnih prijava u 2021. godini zaprimljen je od liječnika i iznosi 62%, dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti/korisnici lijeka s udjelom od 28%.

### 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 u 2021. godini ovisno o tipu reakcije te ih uspoređuje s podacima iz 2020. godine.

**Tablica 16.** Broj i udio prijavljenih nuspojava prema tipu reakcije u 2021. godini u usporedbi s 2020. godinom

Tip nuspojava	Broj nuspojava u 2020. godini	Udio nuspojava (%) u 2020. godini	Broj nuspojava u 2021. godini	Udio nuspojava (%) u 2021. godini
Tip A	10750	82,4	31041	79,9
Tip B	2110	16,2	7227	18,6
Tip F	181	1,4	564	1,5
<b>UKUPNO</b>	<b>13041</b>	<b>100</b>	<b>38832</b>	<b>100</b>

Od 38832 nuspojave prijavljene u 2021. godini, 79,9% svrstava se u nuspojave tipa A, a 18,6% svrstava se u nuspojave tipa B. Ukupno 1,5% prijavljenih nuspojava odnosi se na sumnje na nedjelotvornost lijeka, odnosno svrstava se u nuspojave tipa F. Podaci o tipu nuspojava u 2021. godini podjednaki su podacima za 2020. godinu.



## 2.2.6. Ishod nuspojava

U Tablici 17. prikazan je broj nuspojava zaprimljenih u 2021. godini prema ishodu, u usporedbi s 2020. godinom. U 2021. godini broj nuspojava bez podataka o ishodu iznosi 9009 te je veći u odnosu na 2020. godinu, kada je taj broj iznosio 5766. 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. Za 17486 nuspojava kao ishod je prijavljen oporavak bez posljedica.

**Tablica 17.** Pregled broja nuspojava zaprimljenih u 2021. godini prema ishodu, u usporedbi s 2020. godinom

Ishod nuspojave	2020.	2021.
Oporavak bez posljedica	3482	17486
Oporavak s posljedicama	167	494
Oporavak u tijeku	1681	8360
Nuspojava u tijeku	1799	3093
Nepoznato	5766	9009

Sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka prijavljena je u 137 prijava. Broj prijava u kojima se sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka u 2021. godini veći je u odnosu na 2020. godinu, kada su zaprimljene 72 prijave sa smrtnih ishodom.

Analizom podataka o lijekovima za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu sa smrtnim ishodom uočava se da se, jednako kao i 2020. godine, u najvećem broju prijava radi o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Na drugom mjestu nalazi se skupina J, odnosno lijekovi za liječenje i prevenciju sustavnih infekcija, koji obuhvaćaju i cjepiva protiv bolesti COVID-19. Detaljnije informacije o prijavama sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 navedene su u dijelu 2.3.2. Izvješća.

Kao i proteklih godina, u najvećem broju smrtnih slučajeva pacijenti su imali tešku podležuću bolest, primjerice zloćudnu bolest (karcinom), nasljednu metaboličku bolest, kardiovaskularnu bolest ili transplantaciju organa. Prisutnost takvih bolesti otežava procjenu uzročno-posljedične povezanosti između primjene lijeka i nuspojave te je teško isključiti utjecaj tijeka progresije same bolesti na smrtni ishod. 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 zdravstveni radnici i 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 u potpunosti isključiti. Lijekovi pod dodatnim praćenjem u značajnom su dijelu inovativni lijekovi namijenjeni liječenju najtežih stanja, a također uključuju cjepiva protiv bolesti COVID-19. Stoga je još jednom važno istaknuti da prisutnost teške podležće bolesti značajno otežava procjenu uzročno-posljedične povezanosti između 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.

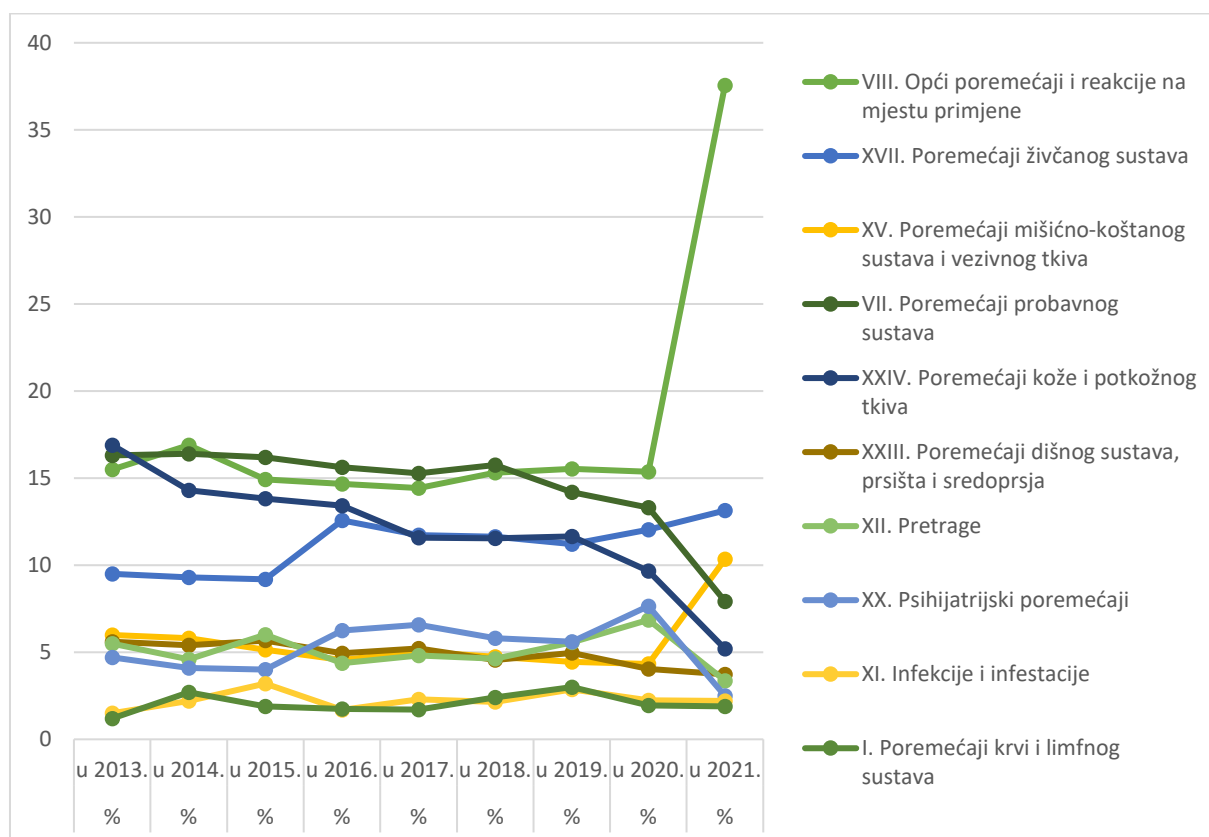
## 2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima

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 2021. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (37,56%), zatim za SOC *Poremećaji živčanog sustava* (13,14%) te za SOC *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva* (10,34%).

**Tablica 18.** Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2021. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava u 2021. godini	Udio nuspojava (%) u 2021. godini
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	739	1,90
II. Srčani poremećaji	721	1,86
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	13	0,03
IV. Poremećaji uha i labirinta	326	0,84
V. Endokrini poremećaji	59	0,15
VI. Poremećaji oka	564	1,45
VII. Poremećaji probavnog sustava	3080	7,93
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	14586	37,56
IX. Poremećaji jetre i žuči	99	0,25
X. Poremećaji imunološkog sustava	173	0,45
XI. Infekcije i infestacije	854	2,20
XII. Pretrage	1310	3,37
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	689	1,77
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	323	0,83
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	4015	10,34
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	221	0,57
XVII. Poremećaji živčanog sustava	5101	13,14
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	31	0,08
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	21	0,05
XX. Psihijatrijski poremećaji	969	2,50
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	235	0,61
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	504	1,30
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	1450	3,73
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	2018	5,20
XXV. Socijalne okolnosti	43	0,11
XXVI. Operativni i medicinski postupci	53	0,14
XXVII. Krvožilni poremećaji	635	1,64
<b>UKUPNO</b>	<b>38832</b>	<b>100</b>

**Slika 15.** Prikaz kretanja nuspojava iz deset najzastupljenijih organskih sustava u razdoblju od 2013. do 2021. godine

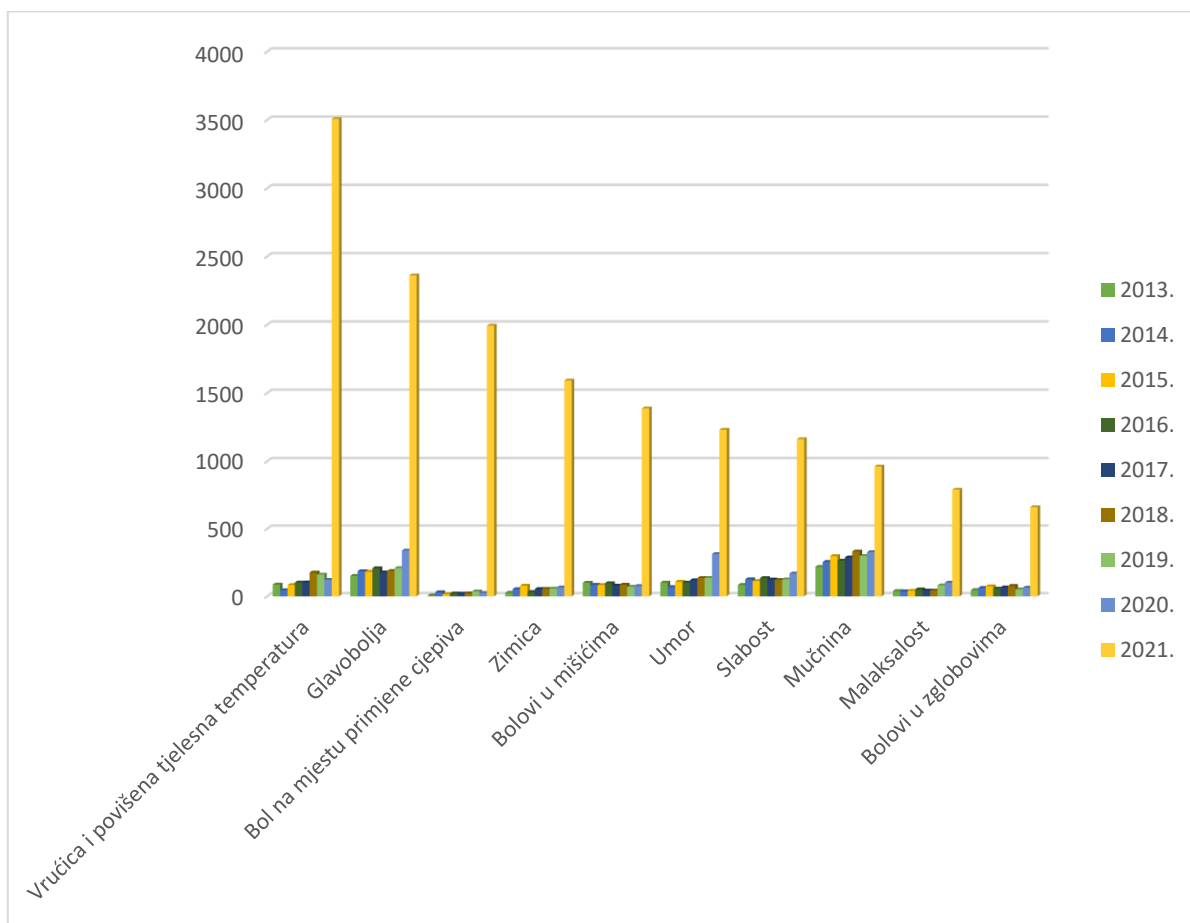


### 2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2021. godini

U 2021. godini najčešće prijavljene nuspojave bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, glavobolja, bol na mjestu primjene cjepiva, zimica, bolovi u mišićima, umor, slabost, mučnina, malaksalost i bolovi u zglobovima. Radi se o nuspojavama karakterističnima za klasične sintetske lijekove te za cjepiva. Ovi podaci razlikuju se u odnosu na prethodne godine jer je tijekom 2021. godine zaprimljen značajan broj prijavi sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Sukladno navedenom, najčešće prijavljene nuspojave karakteristične su nuspojave primjene cjepiva. Navedene nuspojave obično su blagog karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem ili uz simptomatsko liječenje (primjerice analgeticima i antipireticima i/ili primjenom hladnih obloga).

U Tablici 19. navedeno je deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2021. godini. Na Slici 16. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2021. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2021. godine.

**Slika 16.** Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2021. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2021. godine.



**Tablica 19.** Najčešće prijavljene nuspojave u 2021. godini

Nuspojava	Broj nuspojava u 2021. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	3507
Glavobolja	2361
Bol na mjestu primjene cjeviva	1993
Zimica	1591
Bolovi u mišićima	1387
Umor	1231
Slabost	1162
Mučnina	961
Malaksalost	790
Bolovi u zglobovima	660

## 2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava

### 2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva

HALMED je tijekom 2021. godine zaprimio 6805 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. Od navedenog broja, 6613 prijava odnosi se na cjepiva protiv bolesti COVID-19, koje su opisane u dijelu 2.3.2. Izvješća, dok su za ostala cjepiva zaprimljene 192 prijave. Prijave HALMED-u šalju zdravstveni radnici, pacijenti/korisnici lijeka i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se redovito razmjenjuju informacije o nuspojavama cjepiva s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ). Redovito se održavaju sastanci Stručne grupe za nuspojave i sigurnu primjenu cjepiva, koju čine djelatnici HALMED-a i djelatnici Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Broj prijava sumnji na nuspojave ostalih cjepiva u 2021. godini (192) veći je u odnosu na 2020. godinu, kada je zaprimljeno 175 prijava. Prijave sumnji na nuspojave ostalih cjepiva u 2021. godini najčešće su prijavljivali liječnici (96), dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti, roditelji pacijenta ili drugi članovi obitelji pacijenta (68). Manji broj sumnji na nuspojave cjepiva prijavili su farmaceuti (23), ostali zdravstveni radnici (4) te je jedna prijava zaprimljena od odvjetnika.

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 37%, dok udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija iznosi 63%. 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 ostalih cjepiva u 2021. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene cjepiva poput oticanja, crvenila i boli, plač, osip, glavobolja, povraćanje, umor, proljev i smanjeni apetit. Podaci o najčešće prijavljenim nuspojavama cjepiva prikazani su u Tablici 20. Navedene nuspojave očekivane su prilikom primjene cjepiva, obično su blagog karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem ili uz simptomatsko liječenje (primjerice analgeticima i antipireticima i/ili primjenom hladnih obloga).

**Tablica 20.** Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2021. godini

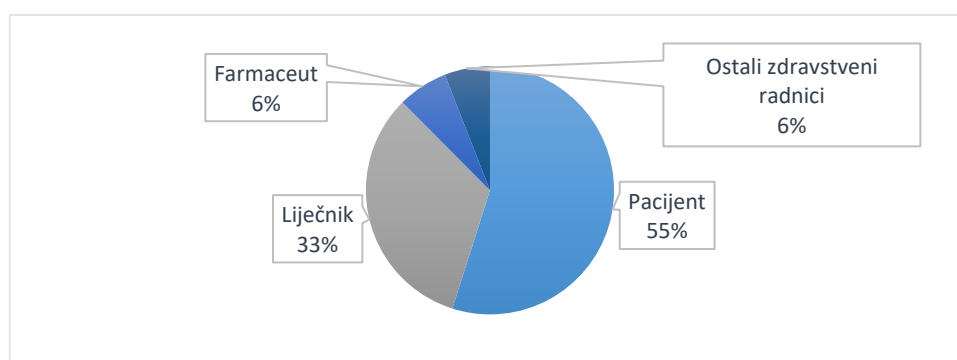
Nuspojava	Broj prijava u 2021. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	64
Oticanje na mjestu primjene	44
Crvenilo na mjestu primjene	32
Bol na mjestu primjene	23
Plač	20
Osip	16
Glavobolja	16
Povraćanje	16
Umor	15
Proljev	14
Smanjeni apetit	14

### 2.3.2. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19

HALMED je tijekom 2021. godine zaprimio 6613 prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata zaprimljeno je 5707 prijava, HZJZ je prosljedio 523 prijave, dok su 383 prijave prosljedili nositelji odobrenja putem baze EudraVigilance. Broj prijava prikazan u Izvješću razlikuje se od broja prijava prikazanog na internetskim stranicama HALMED-a, jer uključuje i prijave sumnji na nuspojave zaprimljene od nositelja odobrenja putem baze EudraVigilance.

Najveći broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini prijavili su pacijenti ili članovi obitelji pacijenta (3631) te liječnici (2158). Manji broj prijava prijavili su farmaceuti (432) te ostali zdravstveni radnici (392). Udio prijava prema prijavitelju prikazan je na slici 17.

**Slika 17.** Udio prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema prijavitelju



U 2021. godini zaprimljeno je 3711 prijava sumnji na nuspojave cjepiva Comirnaty (Pfizer/BioNTech), 1772 prijave na cjepivo Vaxzevria (AstraZeneca), 748 prijava na cjepivo Spikevax (Moderna) te 386 prijava na cjepivo Jcovden (Janssen). Zaprimljeno je i 7 prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u kojima nisu navedeni naziv ili proizvođač cjepiva. Napominjemo da razlike u broju prijava sumnji na nuspojave između pojedinih cjepiva ne upućuju na razlike u sigurnosnom profilu cjepiva. Udjeli broja prijava po broju primijenjenih doza po pojedinom cjepivu izrazito su niski i podjednaki su za sva cjepiva protiv bolesti COVID-19. Broj prijava prema pojedinom cjepivu prikazan je u Tablici 21. Zbroj prijava prema pojedinom cjepivu veći je od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19, jer su u određenom broju prijava prijavitelji prijavili nuspojave na više doza cjepiva u istoj prijavi (primjerice, prva i/ili druga doza jednog proizvođača, a treća doza/booster doza drugog proizvođača).

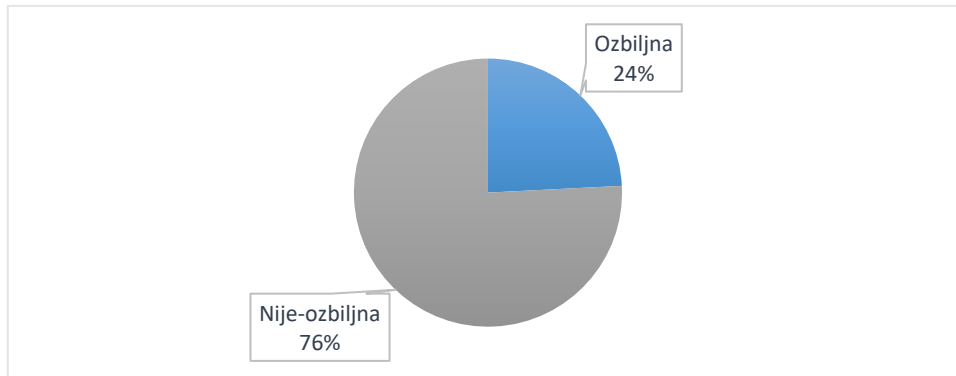
**Tablica 21.** Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema cjepivu

Naziv cjepiva	Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Vaxzevria (AstraZeneca)	Spikevax (Moderna)	Jcovden (Janssen)	Nepoznati naziv/proizvođač
Broj prijava	3711	1772	748	386	7

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 24%, dok udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija iznosi 76%. Prilikom ocjene ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave cjepiva primjenjuju se isti kriteriji kao i kod nuspojave lijekova, navedeni u dijelu 2.2.4. Izvješća. Udio ozbiljnih prijava Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini

među zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 (24%) manji je od udjela ozbiljnih prijava u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2021. godini (32%). Udio prijava prema ozbiljnosti prikazan je na Slici 18.

**Slika 18.** Udio prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema ozbiljnosti



Sumnja da je smrtni ishod nastupio kao nuspojava cjepiva protiv bolesti COVID-19 zaprimljena je u 49 slučajeva u 2021. godini. Slijedom provedene ocjene, za jednu prijavu uzročno-posljedična povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ocijenjena je kao: *Vjerojatna*, za jednu prijavu uzročno-posljedična povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ocijenjena je kao: *Moguća*, dok je za 15 prijava uzročno-posljedična povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ocijenjena kao: *Nije vjerojatna*.

Za 32 prijave uzročno-posljedičnu povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda u trenutku zaključenja podataka za izradu Izvješća nije bilo moguće ocijeniti iz dostupnih podataka. Za sve navedene prijave zatražena je dodatna medicinska dokumentacija, koja nije dostavljena uz inicijalnu prijavu, a nužna je za provođenje ocjene:

- Za 20 prijava u trenutku zaključenja podataka za izradu Izvješća nije zaprimljena zatražena medicinska dokumentacija, zbog čega nije moguće ocijeniti uzročno-posljedičnu povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda. U slučaju zaprimanja medicinske dokumentacije, provest će se ocjena uzročno-posljedične povezanosti između primjene cjepiva i smrtnog ishoda.
- Za 12 prijava dostavljena medicinska dokumentacija nije bila dostatna za ocjenu uzročno-posljedične povezanosti između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ili je zaprimljen odgovor da medicinska dokumentacija nije dostupna, stoga je uzročno-posljedična povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ocijenjena kao: *Nije moguće ocijeniti*.

Dodatno, u 2021. godini zaprimljeno je 8 prijava neželjenih događaja sa smrtnim ishodom na cjepiva protiv bolesti COVID-19, koji su isključivo vremenski povezani s razdobljem cijepjenja, no nisu uzročno-posljedično povezani s primjenom cjepiva.

Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, glavobolja, bol na mjestu primjene cjepiva, zimica, bolovi u mišićima, umor, slabost, malaksalost, mučnina i bolovi u zglobovima. Podaci o najčešće prijavljenim nuspojavama cjepiva prikazani su u Tablici 22. Navedene nuspojave očekivane su prilikom primjene cjepiva protiv bolesti COVID-19, obično su blagog karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem ili uz simptomatsko liječenje (primjerice analgeticima i antipireticima i/ili primjenom hladnih obloga).

**Tablica 22.** Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2021. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	3327
Glavobolja	2229
Bol na mjestu primjene cjepiva	1970
Zimica	1541
Bolovi u mišićima	1327
Umor	1088
Slabost	1030
Malaksalost	732
Mučnina	724
Bolovi u zglobovima	601

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

Tijekom 2021. 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 2021. godini IMI je HALMED-u proslijedio 523 prijave otrovanja odnosno predoziranja jednim ili više lijekova.

Od navedenog broja, 227 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 2021. godini.

Preostalih 296 prijava nije sadržavalo podatak o nuspojavi ili je u njima bilo jasno navedeno da nije došlo do nuspojave. Ove prijave nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2021. godini, ali su prikazane u ovom dijelu Izvješća. U sklopu farmakovigilancijskih aktivnosti HALMED takve prijave također evidentira i ocjenjuje te prosljeđuje nositeljima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir da one 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.

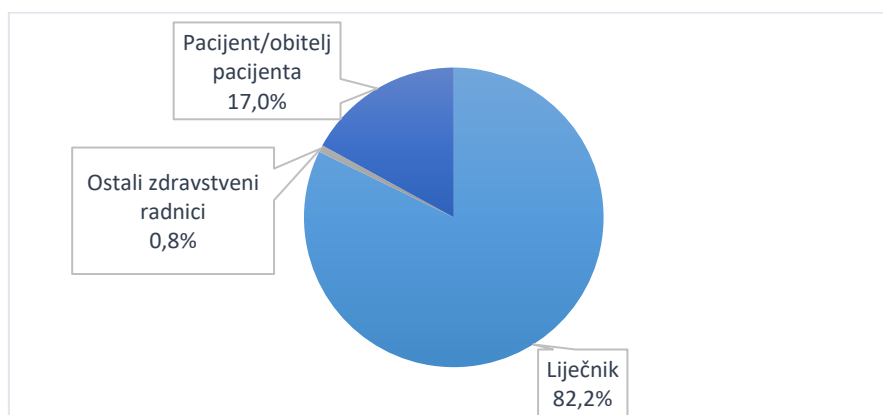
U ovom dijelu su prikazane i obrađene sve prijave zaprimljene od IMI-ja, neovisno o tome sadrže li podatak o nuspojavi lijeka.

**Tablica 23.** Broj prijava zaprimljenih od IMI-ja u 2021. godini

Ukupan broj prijava IMI-ja	Broj prijava koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka	Broj prijava koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka
523	227	296

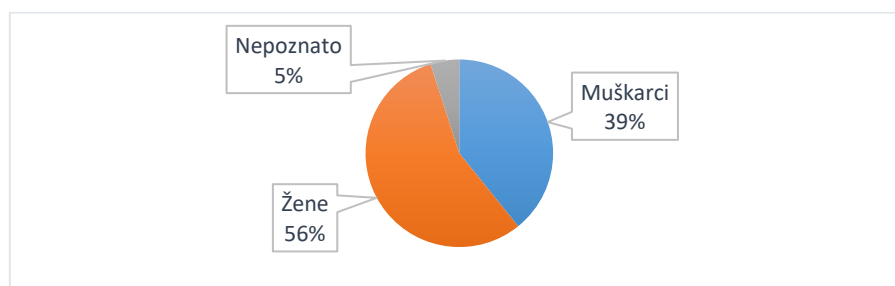


**Slika 19.** Pregled prijava prosljeđenih od IMI-ja prema skupinama prijavitelja u 2021. godini



Više od tri četvrtine (82,2%) prijava zaprimljeno je od liječnika (Slika 19.). Navedeni podatak je očekivan jer IMI pruža stručne informacije liječnicima te savjetuje o postupcima liječenja otrovanja lijekovima. Rana konzultacija s Centrom za kontrolu otrovanja IMI-ja omogućuje racionalnije korištenje zdravstvenih usluga i sprječava nepotrebne medicinske postupke koji mogu biti neugodni ili u pojedinim slučajevima rizični za pacijenta. Dio prijava (17%) zaprimljen je od pacijenata/obitelji pacijenata koji su se izravno obratili IMI-ju tražeći savjet o postupcima koje je potrebno poduzeti te su se većinom odnosili na slučajnu izloženost lijeku.

**Slika 20.** Pregled prijava prosljeđenih od IMI-ja prema spolu bolesnika u 2021. godini



Analizom IMI prijava prema spolu bolesnika, uočava se da je za bolesnike muškog spola zaprimljeno 39% prijava, što je nešto više u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini (33%). Udio prijava koji se odnosi na ženski spol niži je (56%) u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini (67%) (Slika 20.).

**Tablica 24.** Broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja prema dobnim skupinama bolesnika u usporedbi s ukupnim brojem i udjelom prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini

Dob bolesnika	Prijave IMI-ja u 2021.	Udio prijava IMI-ja (%) u 2021.	Prijave u 2021.	Udio prijava (%) u 2021.
0 do 12 mjeseci	27	5,2	48	0,5
1 do 2 godine	79	15,1	75	0,8
3 do 6 godina	81	15,5	56	0,6
7 do 14 godina	33	6,3	71	0,7
15 do 17 godina	48	9,2	53	0,5
18 do 40 godina	114	21,8	3388	34,0
41 do 64 godine	105	20,1	3892	39,1
65 do 74 godine	12	2,3	1072	10,8
75 do 84 godine	8	1,5	609	6,1
85 godina i starije	5	1,0	196	2,0
Nepoznata dob	11	2,1	506	5,1
<b>UKUPNO</b>	<b>523</b>	<b>100</b>	<b>9966</b>	<b>100</b>

Tablica 24. prikazuje broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja u usporedbi s ukupnim brojem i udjelom prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini prema dobnim skupinama bolesnika. Kao i prethodnih godina, 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 51% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini za navedenu dobnu skupinu zaprimljeno 3% prijava. Značajni 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 došlo do nuspojava, većinom nisu bile ozbiljne. U dobnoj skupini 7-14 godina, a osobito u dobnoj skupini 15-17 godina veći je broj ozbiljnih prijava, koje se većinom odnose na pokušaj samoubojstva namjernim predoziranjeom jednim ili više lijekova.

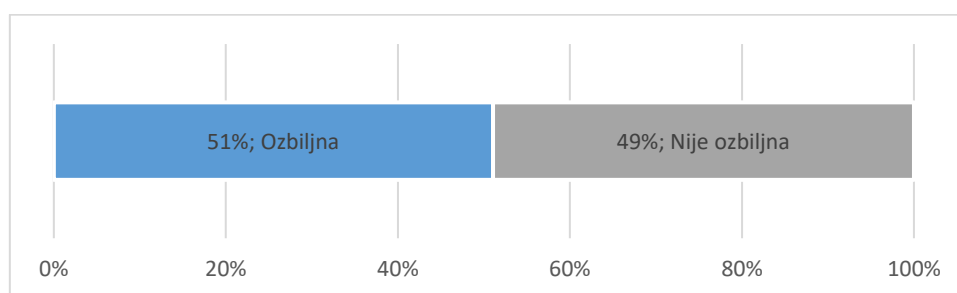
U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 839 lijekova pod sumnjom. Prema ATK klasifikaciji, najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada skupini N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) i iznosi 63,2%. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene; na drugom mjestu nalazi se skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) sa 7,4% lijekova, a na trećem mjestu nalazi se skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 7,3% lijekova. Podaci su u skladu s podacima iz prethodnih godina, od kada se zaprimaju prijave od IMI-ja.

**Tablica 25.** Pregled lijekova prema ATK klasifikaciji za prijave zaprimljene od IMI-ja u 2021. godini

ATK klasifikacija	2021.	Udio (%) u IMI prijavama
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	53	6,3
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	17	2,0
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	62	7,4
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	7	0,8
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	14	1,7
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	17	2,0
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	20	2,4
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	2	0,2
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	61	7,3
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	530	63,2
ATK 1. razina P skupina (parazitarne infekcije)	3	0,4
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	46	5,5
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	3	0,4
ATK 1. razina V skupina (različito)	4	0,5
<b>UKUPAN BROJ LIJEKOVA</b>	<b>839</b>	<b>100</b>

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 256 (49%), dok broj prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od tih kriterija iznosi 267 (51%). Udio ozbiljnih prijava zaprimljenih od IMI-ja veći je u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2021. godini (32%). 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 21.

**Slika 21.** Prijave zaprimljene od IMI-ja u 2021. godini prikazane prema ozbiljnosti



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja u 2021. godini zabilježene su ukupno 1432 različite reakcije. Tablica 26. 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 36,1% 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 20,3% reakcija, dok je na trećem mjestu SOC *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* s 18,4% reakcija.

**Tablica 26.** Pregled reakcija prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i za prijave od IMI-ja u 2021. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija (%) u IMI prijavama
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	2	0,1
II. Srčani poremećaji	30	2,1
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	1	0,1
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	15	1,0
VII. Poremećaji probavnog sustava	45	3,1
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	263	18,4
IX. Poremećaji jetre i žuči	1	0,1
X. Poremećaji imunološkog sustava	0	0
XI. Infekcije i infestacije	3	0,2
XII. Pretrage	19	1,3
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	517	36,1
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	7	0,5
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	1	0,1
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	193	13,5
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	290	20,3
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	1	0,1
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	1	0,1
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	15	1,0
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	5	0,3
XXV. Socijalne okolnosti	1	0,1
XXVI. Operativni i medicinski postupci	0	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	22	1,5
<b>UKUPNO</b>	<b>1432</b>	<b>100</b>

Pregledom prijava zaprimljenih od IMI-ja prema tipu nuspojave (opisano u dijelu 2.2.5. Izvješća), 98% reakcija ubraja se u tip A, a 2% u reakcije tipa B. Navedena raspodjela reakcija istovjetna je raspodjeli u posljednje četiri godine te je očekivana s obzirom na to da se radi o prijavama otrovanja i predoziranja jednim ili više lijekova, u kojima su izraženi prekomjerni farmakološki učinci lijekova.

### **3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2021. godini**

#### **3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2021. godini**

##### **3.1.1. Započela ocjena rizika od meningeoma za lijekove koji sadrže djelatne tvari nomegestrol i klormadinon**

Europska agencija za lijekove (EMA) započela je ocjenu rizika od meningeoma za lijekove koji sadrže djelatne tvari nomegestrol i klormadinon. Meningeom je tumor ovojnica koji prekrivaju mozak i leđnu moždinu, koji obično nije zloćudan i ne smatra se karcinomom, ali zbog svog položaja u i oko područja mozga i leđne moždine može u rijetkim slučajevima uzrokovati ozbiljne probleme. Slučajevi meningeoma zabilježeni su u žena koje primjenjuju lijekove koji sadrže nomegestrol ili klormadinon te su upozorenja već uvrštena u edukacijske materijale za propisivače za određene lijekove. Međutim, edukacijski materijali za propisivače i bolesnike mogu se razlikovati u pojedinim državama članicama Europske Unije (EU).

Podaci iz dva ispitivanja koja su provedena u Francuskoj upućuju na to da rizik od meningeoma raste s povećanjem doze i trajanjem liječenja te može biti veći u žena koje uzimaju nomegestrol ili klormadinon tijekom više godina. Ispitivanja su također pokazala da je, nakon što su žene prestale uzimati nomegestrol ili klormadinon godinu dana ili više, rizik od razvoja navedenih tumora smanjen i usporediv s rizikom u osoba koje nikada nisu primjenjivale ove lijekove. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) EMA-e ocijenit će sve dostupne podatke i donijeti preporuke treba li izmijeniti odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže nomegestrol i klormadinon na području EU-a. Predstavnicima Republike Hrvatske suizvjestitelji su u ovom postupku.

Lijekovi s djelatnim tvarima nomegestrol i klormadinon mogu se primjenjivati zasebno ili u kombinaciji s drugim djelatnim tvarima, a namijenjeni su liječenju ginekoloških poremećaja poput amenoreje (izostanak menstruacije) i drugih menstrualnih poremećaja, krvarenja iz maternice, endometrioze (stanje u kojem tkivo slično sluznici maternice raste na drugim mjestima u tijelu), preosjetljivosti u dojka, kao hormonska nadomjesna terapija ili kontracepcija (zaštita od začeća).

U Europskoj uniji centraliziranim postupkom s djelatnom tvari nomegestrolacetat odobren je lijek Zoely, a u Republici Hrvatskoj nacionalnim postupkom s djelatnom tvari klormadinonacetat u kombinaciji s djelatnom tvari etinilestradiol odobreni su lijekovi Belara i Estal.

##### **3.1.2. Ograničenje indikacije za lijek Esmya (ulipristalacetat) za liječenje fibroida maternice zbog rizika od teškog oštećenja jetre**

Europska agencija za lijekove (EMA) je u 2018. godini ocijenila da postoji rizik za pojavu rijetkog, ali ozbiljnog oštećenja funkcije jetre prilikom primjene lijekova koji sadrže ulipristalacetat jačine 5 mg za liječenje fibroida maternice. Stoga su uvedene dodatne mjere minimizacije rizika koje su uključivale ograničenje primjene i izdavanje preporuka za provođenje redovitih pretraga funkcije jetre prije, tijekom i nakon liječenja.

PRAC je u 2020. godini započeo novu ocjenu navedenog rizika, temeljem dodatnog slučaja oštećenja funkcije jetre koji je doveo do transplantacije jetre te je preporučio prestanak Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini

uzimanja lijekova koji sadrže ulipristalacetat u jačini 5 mg u liječenju fibroida maternice tijekom ocjene.

Slijedom provedene ocjene, PRAC je zaključio da je, uz prethodne mjere, indikaciju ulipristalacetata jačine 5 mg potrebno dodatno ograničiti. Rizik ozbiljnog oštećenja jetre ne opravdava primjenu lijeka za liječenje simptoma fibroida maternice prije operativnog zahvata. Primjena ulipristalacetata jačine 5 mg može se razmotriti isključivo za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida maternice u žena koje nisu u menopauzi, kada embolizacija ili kirurški zahvat nisu prikladni ili nisu uspjeli.

Liječnici trebaju bolesnicama u potpunosti objasniti rizike ulipristalacetata jačine 5 mg, posebice rizik od oštećenja jetre, koje u rijetkim slučajevima može dovesti do transplantacije jetre. Bolesnice također treba obavijestiti o mogućim znakovima i simptomima oštećenja jetre, kao i o tome da u slučaju pojave takvih simptoma moraju odmah prekinuti liječenje i obratiti se svom liječniku.

Zbog ograničenja indikacije upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a i ažurirane su informacije o lijeku.

### **3.1.3. Rizik od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih bolesti uz primjenu lijeka Xeljanz (tofacitinib)**

Lijek Xeljanz sadrži djelatnu tvar tofacitinib i indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, aktivnog psorijatičnog artritisa, aktivnog ankilozantnog spondilitisa te za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa, u odraslih bolesnika, koji nisu imali odgovarajući odgovor na liječenje ili nisu podnosili drugu terapiju.

EMA je u 2021. godini ocijenila podatke iz završenog kliničkog ispitivanja lijeka Xeljanz, koje se provodilo u bolesnika s reumatoidnim artritismom, u dobi 50 ili više godina s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika. U provedenom ispitivanju zabilježena je povećana incidencija infarkta miokarda u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s bolesnicima liječenima inhibitorima faktora tumorske nekroze alfa (TNF- $\alpha$ ). Ispitivanje je ujedno ukazalo na povećanu incidenciju malignih bolesti kod primjene tofacitiniba, osobito raka pluća i limfoma, izuzimajući nemelanomski rak kože, u usporedbi s inhibitorima TNF- $\alpha$ .

Tofacitinib se smije primjenjivati u bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači, bolesnika s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti isključivo u slučajevima kada nije dostupno odgovarajuće zamjensko liječenje. Liječnici koji propisuju lijek trebaju upozoriti bolesnike na rizike povezane s primjenom lijeka Xeljanz, koji uključuju infarkt miokarda, rak pluća i limfom.

Zbog navedenog rizika upućena su pisma zdravstvenim radnicima, nakon provedene ocjene preliminarnih podataka iz kliničkog ispitivanja i nakon provedene ocjene podataka iz završenog kliničkog ispitivanja, a javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a.

### **3.1.4. Rizik od teških kožnih reakcija uz primjenu lijeka Tecentriq (atezolizumab)**

Lijek Tecentriq sadrži djelatnu tvar atezolizumab i primjenjuje se u liječenju urotelnog karcinoma, karcinoma pluća nemalih stanica, karcinoma pluća malih stanica, karcinoma dojke i hepatocelularnog karcinoma.

U bolesnika liječenih lijekom Tecentriq zabilježene su teške kožne reakcije (engl. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs), uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN). Teške kožne reakcije heterogena su skupina imunološki uzrokovanih kožnih erupcija izazvanih lijekom. Iako rijetki, ovakvi događaji mogu dovesti i do smrtnog ishoda, a prvenstveno obuhvaćaju akutnu generaliziranu egzantematoznu pustulozu (AGEP), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i osip izazvan lijekom praćen eozinofilijom i sustavnim simptomima (engl. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, DRESS).

Bolesnike je tijekom liječenja lijekom Tecentriq potrebno nadzirati zbog moguće sumnje na teške kožne reakcije. U slučaju sumnje na tešku kožnu reakciju, potrebno je odgoditi primjenu lijeka Tecentriq, a bolesnike uputiti specijalistu za liječenje teških kožnih reakcija radi dijagnoze i liječenja. U slučaju potvrđenog SJS-a ili TEN-a, kao i u slučaju bilo kojeg osipa 4. stupnja / teške kožne reakcije, liječenje lijekom Tecentriq mora se trajno prekinuti. Također, preporučuje se oprez pri razmatranju primjene lijeka Tecentriq u bolesnika koji u anamnezi imaju tešku ili po život opasnu kožnu reakciju tijekom liječenja drugim imunostimulacijskim lijekovima protiv karcinoma.

Zbog navedenog rizika upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a i ažurirane su informacije o lijeku.

### **3.1.5. Rizik od intraokularne upale, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, uz primjenu lijeka Beovu (brolucizumab)**

Beovu (brolucizumab) je humanizirano monoklonsko protutijelo indicirano za liječenje neovaskularne (vlažne) senilne makularne degeneracije (nAMD, engl. *neovascular (wet) Age-related Macular Degeneration*) te za liječenje oštećenja vida uzrokovanog dijabetičkim makularnim edemom (DME). Lijek je namijenjen za intravitrealnu primjenu.

Nakon prve intravitrealne injekcije lijeka Beovu, ali i u bilo kojem trenutku liječenja, zabilježeni su slučajevi intraokularne upale, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju. Vaskulitis mrežnice i mrežnična vaskularna okluzija imunološki su posredovani poremećaji. Slučajevi su češće bili zabilježeni u ranijoj fazi liječenja, a više je slučajeva bilo zabilježeno u bolesnika koji su razvili protutijela na brolucizumab tijekom liječenja. Ženski spol predstavlja dodatni čimbenik rizika.

U bolesnika u kojih se razvije intraokularna upala, uključujući vaskulitis mrežnice i/ili mrežničnu vaskularnu okluziju, potrebno je prekinuti liječenje lijekom Beovu te odmah liječiti bolesnike. Također, bolesnike je potrebno uputiti kako prepoznati rane znakove i simptome intraokularne upale, vaskulitisa mrežnice i mrežnične vaskularne okluzije te savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako posumnjaju na navedene nuspojave.

Bolesnici s intraokularnom upalom i/ili mrežničnom vaskularnom okluzijom u anamnezi tijekom godine dana prije početka liječenja lijekom Beovu pod rizikom su od razvoja vaskulitisa mrežnice i/ili mrežnične vaskularne okluzije te ih je potrebno pažljivo pratiti.

Zbog navedenog rizika upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a i ažurirane su informacije o lijeku.

### **3.1.6. Rizik od sindroma lize tumora u bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom uz primjenu lijeka Venclxyto (venetoklaks)**

Lijek Venclxyto sadrži djelatnu tvar venetoklaks i primjenjuje se u liječenju kronične limfocitne leukemije u odraslih bolesnika. Sindrom lize tumora (engl. *Tumor Lysis Syndrome*, TLS) očekivana je nuspojava lijeka Venclxyto. Primjena lijeka Venclxyto predstavlja rizik od razvoja TLS-a na početku primjene i tijekom faze titracije doze u svih bolesnika s kroničnom limfocitnom leukemijom.

Slučajevi TLS-a sa smrtnim ishodom zabilježeni su i u bolesnika koji su primali najniže doze venetoklaksa primijenjene u rasporedu titracije doze. Stoga su u informacije o lijeku uvrštene ažurirane preporuke, kako bi se naglasio značaj strogog pridržavanja mjera minimizacije rizika od nastanka TLS-a za sve bolesnike s kroničnom limfocitnom leukemijom, bez obzira na poznate čimbenike rizika za razvoj TLS-a.

Svi bolesnici trebaju se striktno pridržavati titracija doze i mjera minimizacije rizika od nastanka TLS-a, prema informacijama navedenima u dokumentima o lijeku. Liječnici hematolozi trebaju svakom bolesniku kojem je lijek propisan uručiti Karticu za bolesnike, u kojoj su navedene najvažnije sigurnosne informacije o TLS-u i postupanju u slučaju ako se TLS razvije.

Zbog navedenog rizika upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a i ažurirane su informacije o lijeku.

### **3.1.7. Rizik od predoziranja lijekom Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator putem respiratorne inhalacije u dojenčadi i male djece**

HALMED je u razdoblju od 1. siječnja 2019. godine do 30. studenog 2020. godine od Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada (CKO IMI) zaprimio ukupno 14 prijava slučajeva u kojima je u dojenčadi ili male djece putem respiratorne inhalacije pogreškom primijenjena doza lijekova koji sadrže djelatnu tvar salbutamol veća od propisane.

U Republici Hrvatskoj je s djelatnom tvari salbutamol u obliku otopine za atomizator odobren lijek Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator. Salbutamol Pliva 5 mg/ml otopina za atomizator primjenjuje se kao bronhodilatator za olakšanje reverzibilnog bronhospazma u svim oblicima bronhalne astme. Lijek se primjenjuje isključivo putem respiratorne inhalacije, a u pedijatrijskoj populaciji primjenjuje se razrijeđen sa sterilnom fiziološkom otopinom do ukupnog volumena od 2 ml ili 2,5 ml. Lijek je odobren u pakiranju od 10 ml otopine u bočici s umetkom za kapanje, u kutiji.



Predoziranja su prijavljena u dojenčadi i male djece u dobi od 6 mjeseci do 8 godina. U 11 prijava zabilježeno je predoziranje dozom 10 puta većom od propisane (npr. umjesto doze od 0,2 ml primijenjena je doza od 2 ml, umjesto doze od 0,3 ml primijenjena je doza od 3 ml).

U 8 prijava prijavljene sumnje na nuspojave odnosile su se na povećanje broja otkucaja srca odnosno tahikardiju. Prijavljene su vrijednosti pulsa od 140 do 170 otkucaja u minuti. U 4 prijave prijavljene sumnje na nuspojave odnosile su se na tremor (nevoljno drhtanje). U preostalim prijavama prijavljene sumnje na nuspojave odnosile su se na drhtavicu, agitaciju (uznemirenost), povraćanje, mučninu, bol u abdomenu, somnolenciju (izrazitu pospanost), problem sa usnivanjem i strah. U 3 prijave nisu zabilježene sumnje na nuspojave lijeka.

HALMED je pozvao liječnike i ljekarnike da s roditeljima ili skrbnicima koji će djetetu primjenjivati lijek potvrde točnu dozu lijeka koju je potrebno primijeniti kako bi se izbjeglo predoziranje lijekom:

- Liječnici prilikom propisivanja lijeka uvijek na receptu trebaju navesti propisano doziranje lijeka te dodatno provjeriti je li osoba koja će lijek primjenjivati razumjela propisano doziranje.
- Ljekarnici prilikom izdavanja lijeka uvijek trebaju navesti propisano doziranje lijeka na kutiji te dodatno provjeriti je li osoba koja će lijek primjenjivati razumjela propisano doziranje.
- Ako je doziranje propisano u mililitrima otopine, a lijek će se primjenjivati u kapima, liječnici i ljekarnici trebaju preračunati propisanu dozu lijeka iz mililitara u broj kapi te istu navesti na receptu i kutiji lijeka, kako bi se spriječile pogreške u preračunavanju od strane roditelja ili skrbnika koji će djetetu primjenjivati lijek.
- Ako je doziranje propisano u mililitrima otopine, a lijek će se primjenjivati u mililitrima, ljekarnici trebaju uz lijek izdati odgovarajuću špricu, graduiranu na 0,1 ml, te dodatno naglasiti kako se radi o vrlo malim dozama lijeka koje je potrebno primijeniti (npr. 0,3 ml otopine, a ne 3 ml otopine).

Roditelji koji djetetu primjenjuju lijek trebaju potražiti savjet liječnika ili ljekarnika u slučaju nejasnoća ili pitanja vezanih uz dozu lijeka koju je potrebno primijeniti, kao i u slučaju sumnje na nuspojavu lijeka, uključujući i nuspojave koje su posljedica predoziranja lijekom. U situacijama kada nuspojava ugrožava život, potrebno je odmah potražiti hitnu liječničku pomoć.

Zbog navedenog rizika javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a, a ljekarnici su dodatno obaviješteni putem stručne komore.

### **3.1.8. Ukidanje indikacije za lijek Forxiga (dapagliflozin) u jačini 5 mg za liječenje šećerne bolesti tipa 1**

Lijek Forxiga (dapagliflozin) u jačini 5 mg od 25. listopada 2021. godine više nije odobren za liječenje šećerne bolesti tipa 1 te se više ne smije koristiti u bolesnika sa šećernom bolesti tipa 1. Indikaciju lijeka odlučio je ukinuti nositelj odobrenja.

Dijabetička ketoacidoza očekivana je nuspojava lijeka dapagliflozin, koja je u ispitivanjima u liječenju šećerne bolesti tipa 1 zabilježena s čestom učestalošću (može se javiti u manje od 1 na 10 osoba koje primjenjuju lijek). Kako bi se smanjio rizik od razvoja dijabetičke ketoacidoze uz primjenu dapagliflozina u liječenju šećerne bolesti tipa 1 primjenjivale su se mjere minimizacije rizika, koje se ukidanjem indikacije više neće primjenjivati.

Prekid liječenja dapagliflozinom u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 mora provesti ili nadzirati liječnik specijalist za liječenje šećerne bolesti. Nakon prestanka liječenja dapagliflozinom preporučuje se učestalo praćenje razine glukoze u krvi. Dozu inzulina treba pažljivo povećavati kako bi se minimizirao rizik od hipoglikemije.

Navedena izmjena ne utječe na ostale indikacije za primjenu dapagliflozina u jačini 5 mg i 10 mg. Dapagliflozin je i dalje odobren u liječenju šećerne bolesti tipa 2, u liječenju simptomatskog kroničnog zatajenja srca sa smanjenom ejskijskom frakcijom te u liječenju kronične bubrežne bolesti.

Zbog ukidanja indikacije upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, javnost je obaviještena putem internetskih stranica HALMED-a i ažurirane su informacije o lijeku.

## **3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2021. godini**

### **3.2.1. Zdravstvenim radnicima omogućeno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova putem sustava OPeN**

Od siječnja 2021. godine HALMED je u rad pustio nadograđenu verziju sustava OPeN, putem kojeg zdravstveni radnici mogu prijaviti sumnje na nuspojave lijekova. Zdravstvenim radnicima se na ovaj način pojednostavljuje postupak prijavljivanja sumnji na nuspojave, unaprjeđuje se kvaliteta prijava te se istodobno ubrzava njihova administrativna obrada pri HALMED-u, što pridonosi jačanju i unaprjeđenju sustava praćenja sigurnosti primjene lijekova u Republici Hrvatskoj.

Nadogradnja sustava OPeN, kojom se zdravstvenim radnicima pruža dodatni način prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, dio je kontinuiranih napora HALMED-a i ulaganja u daljnji razvoj sustava praćenja sigurnosti primjene lijekova u Republici Hrvatskoj. Uvođenjem novih tehnoloških rješenja za prijavljivanje sumnji na nuspojave HALMED želi dodatno osnažiti učinkoviti sustav farmakovigilancije te potaknuti uključivanje zdravstvenih radnika u praćenje sigurnosti primjene lijekova, omogućujući im jednostavno i izravno prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova, u skladu s njihovom stručnom i zakonskom obvezom.

Zaprimljene prijave sumnji na nuspojave dragocjen su izvor informacija te se koriste pri kontinuiranoj ocjeni sigurnosti primjene lijekova. Praćenjem sigurnosti primjene lijekova i nakon njihova stavljanja na tržište, HALMED štiti javno zdravlje omogućujući pacijentima sigurne, djelotvorne i kvalitetne lijekove te osiguravajući zdravstvenim radnicima dostupnost najnovijih podataka o njihovoj primjeni.

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

HALMED je u suradnji s Hrvatskim farmaceutskim društvom (HFD) petu godinu zaredom proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Kampanja je provedena putem društvenih mreža HFD-a od 1. do 7. studenog 2021. godine, u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijava sumnji na nuspojave, koji je ove godine bio Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2021. godini

usmjeren na sigurnost primjene cjepiva. Cilj kampanje je ukazati na važnost prijavljivanja svake sumnje na nuspojavu cjepiva i drugih lijekova, čime pacijenti i zdravstveni radnici pridonose njihovoj sigurnijoj primjeni. U provedbi kampanje popraćene kao [#MedSafetyWeek](#) uz HALMED su sudjelovala regulatorna tijela i drugi dionici iz 64 države Europske unije i svijeta.

Cjepiva su najbolji način zaštite pojedinaca od zaraznih bolesti i već su spasila milijune života. Kao i kod svih drugih lijekova, i uz primjenu cjepiva mogu se pojaviti nuspojave. Svaka nova prijava sumnje na nuspojavu pomaže u procesu prikupljanja podataka koji omogućuju bolje razumijevanje sigurnosnog profila cjepiva te njihovu primjenu na najsigurniji mogući način. Ova kampanja provedena je u trenutku kada su se u fokusu nalazila cjepiva protiv bolesti COVID-19, no istovremeno služi kao podsjetnik na potrebu za prijavljivanjem sumnji na nuspojave i uz primjenu svih drugih cjepiva i lijekova.

U sklopu kampanje zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka pozvani su da prijave svaku sumnju na nuspojavu i na taj način aktivno pridonose praćenju i očuvanju sigurnosti primjene cjepiva i drugih lijekova. Praćenjem nuspojave pacijentima/korisnicima lijeka u Republici Hrvatskoj kontinuirano se osiguravaju kvalitetni i sigurni lijekovi te se izravno pridonosi zaštiti javnoga zdravlja, kao i zdravlja svakog pojedinog pacijenta/korisnika lijeka.

Sumnju na nuspojavu lijeka moguće je elektronički prijaviti HALMED-u putem [on-line aplikacije](#) dostupne na internetskoj stranici HALMED-a ili putem [mobilne aplikacije HALMED](#) (App Store, Google Play), a zdravstveni radnici sumnju na nuspojavu lijeka također mogu prijaviti i putem sustava [OPeN](#).

### **3.3. Informacije vezane uz bolest COVID-19**

#### **3.3.1. EMA odobrila četiri cjepiva protiv bolesti COVID-19 te proširenje indikacije za primjenu dva cjepiva protiv bolesti COVID-19 u djece**

U 2021. godini Povjerenstvo za humane lijekove (CHMP) EMA-e provelo je temeljitu znanstveno-stručnu ocjenu četiri cjepiva protiv bolesti COVID-19, te je jednoglasno zaključilo da podaci o cjepivima potvrđuju njihovu djelotvornost, sigurnost i kakvoću:

- Cjepivo proizvođača Moderna Biotech Spain, S.L., sadašnjeg naziva Spikevax (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Moderna)
- Cjepivo proizvođača AstraZeneca, sadašnjeg naziva Vaxzevria (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine AstraZeneca)
- Cjepivo proizvođača Janssen Vaccines & Prevention BV, sadašnjeg naziva Jcovden (ranijeg naziva COVID-19 Vaccine Janssen)
- Cjepivo proizvođača Novavax, sadašnjeg naziva Nuvaxovid

Nakon što je EMA preporučila davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje u promet cjepiva Spikevax, Vaxzevria, Jcovden i Nuvaxovid, Europska komisija (EK) je istoga dana donijela Provedbenu odluku o davanju uvjetnog odobrenja za stavljanje predmetnih cjepiva protiv bolesti COVID-19 u promet:

- Cjepivo Spikevax odobreno je dana 6. siječnja 2021. godine
- Cjepivo Vaxzevria odobreno je dana 29. siječnja 2021. godine
- Cjepivo Jcovden odobreno je dana 11. ožujka 2021. godine

- Cjepivo Nuvaxovid odobreno je dana 20. prosinca 2021. godine

Ova odobrenja važeća su u svim državama članicama EU-a i zemljama Europskog gospodarskog prostora, uključujući i Republiku Hrvatsku.

CHMP je u 2021. godini preporučio proširenje indikacije za primjenu cjepiva Comirnaty, proizvođača BioNTech i Pfizer, u djece u dobi između 12 i 15 godina te u djece u dobi između 5 i 11 godina, kao i proširenje indikacije za primjenu cjepiva Spikevax u djece u dobi između 12 i 17 godina. Cjepivo Comirnaty od ranije je odobreno za prevenciju bolesti COVID-19 u odraslih osoba i adolescenata u dobi od 16 i više godina, dok je cjepivo Spikevax od ranije odobreno za prevenciju bolesti COVID-19 u osoba u dobi od 18 i više godina.

### **3.3.2. Rizik od tromboze u kombinaciji s trombocitopenijom uz primjenu cjepiva Vaxzevria i Jcovden**

U 2021. godini upućena su tri pisma zdravstvenim radnicima o riziku od tromboze u kombinaciji s trombocitopenijom (engl. *Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS*) uz primjenu cjepiva Vaxzevria i jedno pismo zdravstvenim radnicima o navedenom riziku uz primjenu cjepiva Jcovden. Kombinacija tromboze s trombocitopenijom, u nekim slučajevima praćena krvarenjem, vrlo je rijetko zabilježena nakon primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden. Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome tromboembolije i/ili trombocitopenije, a cijepljene osobe trebaju uputiti da odmah potraže liječničku pomoć u slučaju razvoja simptoma kao što su nedostatak zraka, bol u prsima, oticanje nogu i perzistentna bol u abdomenu nakon cijepljenja. Također, sve osobe u kojih se nakon cijepljenja pojave neurološki simptomi, uključujući teške ili perzistentne glavobolje i zamućen vid te modrice na koži (petehije) udaljene od mjesta primjene cjepiva, moraju odmah zatražiti liječničku pomoć.

Cjepivo Vaxzevria je kontraindicirano u osoba u kojih se, nakon što su primile prvu dozu ovog cjepiva, razvio sindrom tromboze s trombocitopenijom. Cjepivo Jcovden je kontraindicirano u osoba u kojih je potvrđen sindrom tromboze s trombocitopenijom u anamnezi nakon cijepljenja bilo kojim cjepivom protiv bolesti COVID-19.

Sindrom tromboze s trombocitopenijom zahtijeva specijalističko kliničko liječenje. Kako bi dijagnosticirali i liječili ovo stanje, zdravstveni radnici trebaju se voditi odobrenim smjernicama i/ili konzultirati liječnike specijaliste (primjerice hematologe, specijaliste za koagulaciju). U osoba u kojih je dijagnosticirana trombocitopenija unutar tri tjedna nakon primjene cjepiva potrebno je provjeriti postoje li znakovi tromboze. Također, u osoba u kojih se unutar tri tjedna nakon primjene cjepiva pojavi tromboza potrebno je provjeriti razinu trombocita, odnosno znakove trombocitopenije.

### **3.3.3. Kontraindikacija primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden u osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja**

U 2021. godini poslana su pisma zdravstvenim radnicima o kontraindikaciji primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden u osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja (engl. *Capillary Leak Syndrome, CLS*). Sindrom kapilarnog curenja je rijetki poremećaj karakteriziran nekontroliranim upalnim odgovorom, disfunkcijom endotela i curenjem tekućine iz kapilara u intersticij te hipotenzijom, hemokonzentracijom i hipoalbuminemijom. U bolesnika se mogu javiti brzo oticanje ruku i nogu, nagli porast tjelesne mase i osjećaj nesvjestice zbog niskog krvnog tlaka. Bolesnici s akutnom epizodom sindroma kapilarnog

curenja nakon primjene cjepiva zahtijevaju hitno prepoznavanje i liječenje, a uobičajeno je potrebna intenzivna potporna terapija.

Sindrom kapilarnog curenja zabilježen je nakon primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden u vrlo malom broju slučajeva. U pojedinim slučajevima osobe su imale sindrom kapilarnog curenja u anamnezi. PRAC je proveo opsežnu ocjenu prijavljenih slučajeva, od kojih su neki slučajevi, nažalost, imali smrtni ishod. Slijedom provedene ocjene, kontraindicirana je primjena cjepiva Vaxzevria i Jcovden u osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja.

### **3.3.4. Rizik od trombocitopenije (uključujući imunosnu trombocitopeniju) sa ili bez krvarenja uz primjenu cjepiva Vaxzevria**

U 2021. godini poslano je pismo zdravstvenim radnicima o riziku od trombocitopenije (uključujući imunosnu trombocitopeniju) sa ili bez krvarenja uz primjenu cjepiva Vaxzevria. Slučajevi trombocitopenije, uključujući imunosnu trombocitopeniju (engl. *Immune thrombocytopenia*, ITP) zabilježeni su nakon primjene cjepiva Vaxzevria, obično unutar prva četiri tjedna od primjene cjepiva. Vrlo su rijetko slučajevi trombocitopenije bili praćeni vrlo niskim razinama trombocita ( $< 20 \times 10^9/L$ ) i/ili su bili povezani s krvarenjem, a neki od slučajeva javili su se u osoba koje su imunosnu trombocitopeniju imale u anamnezi. Nažalost, u pojedinim slučajevima nastupio je smrtni ishod.

U osoba koje imaju trombocitopenične poremećaje, poput imunosne trombocitopenije, u anamnezi, potrebno je razmotriti rizik od razvoja niskih razina trombocita prije primjene cjepiva te se preporučuje pratiti broj trombocita nakon primjene cjepiva. Osobe koje su primile cjepivo trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome ovih poremećaja, poput spontanog krvarenja te nastanka modrica ili petehija.

### **3.3.5. Rizik od imunosne trombocitopenije i venske tromboembolije uz primjenu cjepiva Jcovden**

U 2021. godini poslano je pismo zdravstvenim radnicima o riziku od imunosne trombocitopenije i venske tromboembolije uz primjenu cjepiva Jcovden. Slučajevi imunosne trombocitopenije zabilježeni su nakon primjene cjepiva Jcovden, obično unutar prva četiri tjedna od primjene cjepiva. Vrlo su rijetko slučajevi trombocitopenije bili praćeni vrlo niskim razinama trombocita ( $< 20 \times 10^9/L$ ) i/ili su bili povezani s krvarenjem, a neki od slučajeva javili su se u osoba koje su imunosnu trombocitopeniju imale u anamnezi. Nažalost, u pojedinim slučajevima nastupio je smrtni ishod.

U osoba koje imaju trombocitopenične poremećaje, poput imunosne trombocitopenije, u anamnezi, potrebno je razmotriti rizik od razvoja niskih razina trombocita prije primjene cjepiva te se preporučuje pratiti broj trombocita nakon primjene cjepiva. Osobe koje su primile cjepivo trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome ovih poremećaja, poput spontanog krvarenja te nastanka modrica ili petehija.

Slučajevi venske tromboembolije rijetko su zabilježeni nakon primjene cjepiva Jcovden. Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome venske tromboembolije, a cijepljene osobe trebaju uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako nakon cijepljenja primijete simptome poput nedostatka zraka, boli u prsnom košu, boli u nozi, oticanja noge ili perzistentne boli u abdomenu. U osoba s čimbenicima rizika za razvoj tromboembolije potrebno je razmotriti rizik od nastanka venske tromboembolije.

U osoba u kojih je dijagnosticirana trombocitopenija unutar tri tjedna nakon primjene cjepiva potrebno je provjeriti postoje li znakovi tromboze. Također, u osoba u kojih se unutar tri tjedna nakon primjene cjepiva pojavi tromboza potrebno je provjeriti razinu trombocita, odnosno znakove trombocitopenije. Navedeno je potrebno provesti kako bi se ocijenila potencijalna dijagnoza sindroma tromboze praćene trombocitopenijom.

### **3.3.6. Rizik od miokarditisa i perikarditisa uz primjenu mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 Comirnaty i Spikevax**

U 2021. godini poslano je pismo zdravstvenim radnicima o riziku od miokarditisa i perikarditisa uz primjenu mRNA cjepiva protiv bolesti COVID-19 Comirnaty i Spikevax. Slučajevi miokarditisa i perikarditisa zabilježeni su vrlo rijetko nakon primjene ovih cjepiva. Najčešće su se javili unutar 14 dana nakon cijepljenja, češće nakon primjene druge doze cjepiva te u mlađih odraslih muškaraca.

Zdravstveni radnici trebaju obratiti pozornost na znakove i simptome miokarditisa i perikarditisa, a cijepljene osobe trebaju uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako osjete neki od simptoma ovih poremećaja, kao što su bol u prsnom košu, nedostatak zraka ili lupanje srca (palpitacije).

### **3.3.7. Guillain-Barreov sindrom uvršten kao vrlo rijetka nuspojava u informacije o lijeku za cjepiva Vaxzevria i Jcovden**

Slučajevi Guillain-Barreovog sindroma (GBS) zabilježeni su vrlo rijetko nakon primjene cjepiva Vaxzevria i Jcovden. GBS je rijedak neurološki poremećaj u kojem imunološki sustav oštećuje živčane stanice vlastitog organizma što može dovesti do nastanka boli, utrnulosti i mišićne slabosti ili, u najtežim slučajevima, do paralize. U većine osoba, čak i u najtežim slučajevima, zabilježen je potpuni oporavak, dok neke osobe mogu i dalje osjetiti određenu razinu slabosti.

Zdravstveni radnici trebaju biti svjesni znakova i simptoma GBS-a, kako bi omogućili pacijentima što raniju dijagnozu, odgovarajuću medicinsku skrb i liječenje. Osobe koje su se cijepile treba upozoriti da odmah potraže liječničku pomoć ako primijete neki od simptoma GBS-a, kao što su dvoslike ili smetnje u kretanjama oka, smetnje pri gutanju, govoru ili žvakanju, poteškoće s koordinacijom pokreta i nestabilnost, smetnje pri hodanju, trnce u šakama i stopalima, slabost u rukama i nogama, prsištu ili licu te poteškoće s kontrolom mokraćnog mjehura i funkcije crijeva.

GBS je uvršten u informacije o lijeku za cjepiva Vaxzevria i Jcovden, kao vrlo rijetka nuspojava u dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i dijelu 4. upute o lijeku, a u dijelu 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka i dijelu 2. upute o lijeku navedeno je dodatno upozorenje.

### **3.3.8. Neintervencijsko ispitivanje o praćenju cjepiva protiv bolesti COVID-19**

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) uključena je u neintervencijsko ispitivanje pod nazivom *Prospektivno praćenje sigurnosti cjepiva protiv bolesti COVID-19 u Europi na temelju ishoda koje su prijavile cijepljene osobe*, koje se provodi na razini Europske unije u sklopu projekta *vACCine covid-19 monitoring readinESS*

(ACCESS). Riječ je o prospektivnom intenzivnom praćenju cjepiva protiv bolesti COVID-19 koje će omogućiti prikupljanje podataka o cjepivima, uključujući podatke o nuspojavama nakon cijepljenja, njihovom tijeku i ishodu, težini i ozbiljnosti te potencijalnim čimbenicima rizika, izravno od cijepljenih osoba u gotovo stvarnom vremenu.

U Republici Hrvatskoj u ispitivanje su se od veljače 2021. godine mogli uključiti zdravstveni radnici, a od travnja 2021. godine sve zainteresirane osobe, najkasnije šest dana nakon primitka prve ili treće doze cjepiva, neovisno o cjepivu koje su primile.

Ispitivanje se provodi putem upitnika dostupnih putem informacijskog sustava HALMED-a pod nazivom OPeN, u sklopu kojeg je moguće i elektroničko prijavljivanje sumnji na nuspojave.

Prikupljanje podataka o cjepivima protiv bolesti COVID-19 nakon stavljanja u promet od iznimne je važnosti za kontinuirano praćenje njihovih sigurnosnih profila. Iako su prije davanja odobrenja ova cjepiva temeljito ispitana, u klinička ispitivanja provedena u svrhu davanja odobrenja uključen je ograničen broj ispitanika te nisu obuhvaćene posebne skupine kao što su bolesnici s visokorizičnim popratnim bolestima ili trudnice. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima korišten je ograničen broj serija samog cjepiva. Stoga je, uz spontano prijavljivanje sumnji na nuspojave, za prikupljanje podataka o sigurnosti primjene cjepiva iznimno važno njihovo intenzivno i organizirano praćenje, između ostaloga i kroz neintervencijska ispitivanja.

### **3.3.9. Edukacija „Sigurnost cjepiva protiv bolesti COVID-19“ putem sustava OPeN za zdravstvene radnike**

HALMED je organizirao virtualnu edukaciju pod nazivom „Sigurnost cjepiva protiv bolesti COVID-19“, koja je namijenjena zdravstvenim radnicima i bila je dostupna u razdoblju od 6. rujna 2021. godine do 6. ožujka 2022. godine putem edukacijskog modula OPeKOM unutar sustava OPeN. Edukacija se sastoji od najvažnijih sigurnosnih informacija o cjepivima protiv bolesti COVID-19.