



IZVJEŠĆE
AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)
O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI
HRVATSKOJ U 2022. GODINI

Zagreb, lipanj 2023. godine

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2022. 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 2022. 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

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 **osamnaesto (18.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave u 2022. 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:

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

- 11 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.
- 16 prijava sumnji na nuspojave iz kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj (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 2022. godini

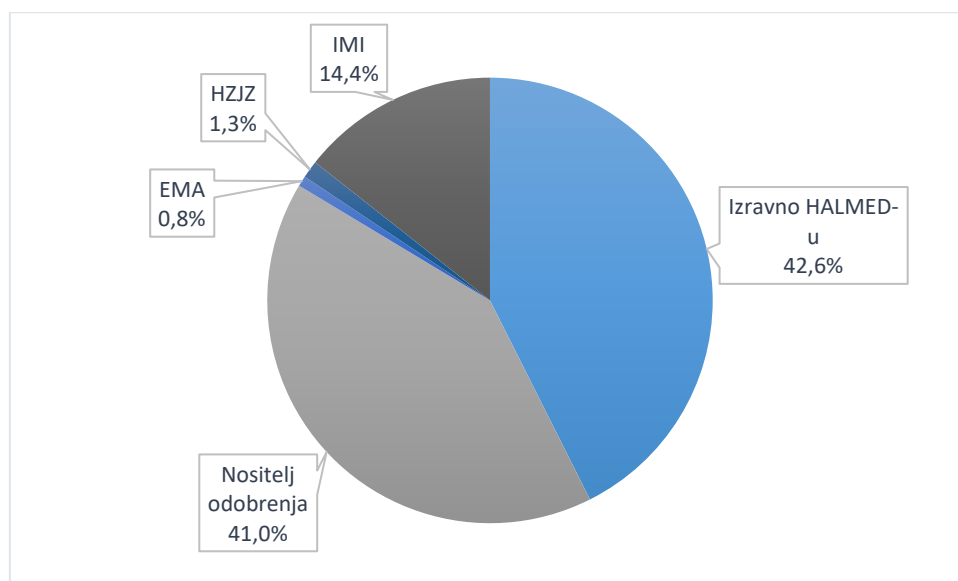
Sukladno odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji, **nuspojava** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, pri čemu se nuspojavom smatraju i štetni i neželjeni učinci lijeka koji su posljedica primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešne uporabe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

Tijekom 2022. godine HALMED je zaprimio ukupno 4485 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 107 prijava proizašlo je iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je 4378 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 proslijeđene 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 2022. godini (4485) sadržavale su ukupno 13391 prijavljenu nuspojavu. Broj nuspojava veći je od broja zaprimljenih prijava jer svaka prijava može sadržavati jednu ili više nuspojava.

U 2022. godini zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno su HALMED-u uputili 1910 prijava sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja prosljedili su HALMED-u 1840 prijava, od HZJZ-a je zaprimljeno 57 prijava, a od IMI-ja 644 prijave, dok je EMA putem MLM servisa HALMED-u prosljedila 34 prijave. 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 2022. 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 2022. 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 2022. godini

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	Ukupno
Broj prijava	3812	673	4485

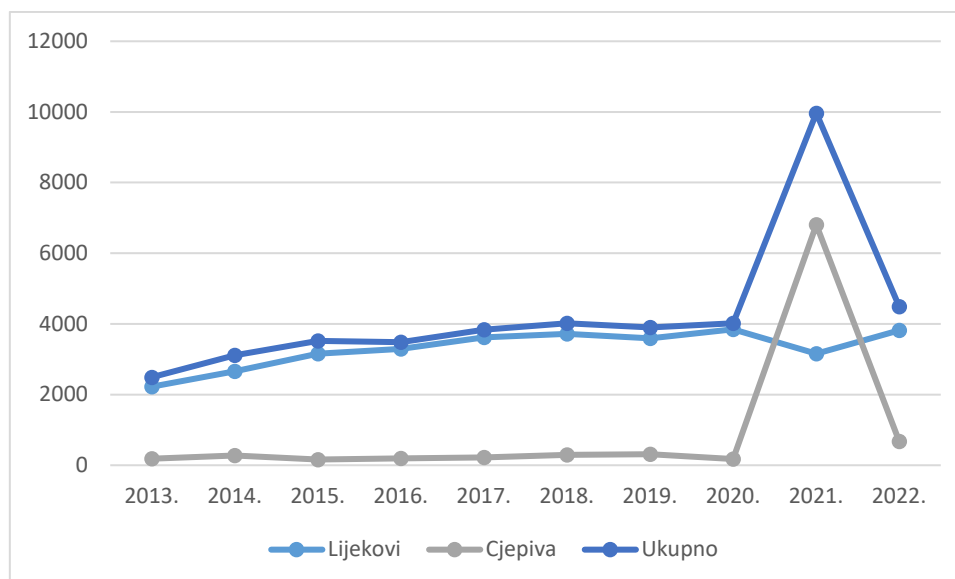
Tablica 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2022. godine

Godina	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.	2022.
Broj prijava	2491	3112	3519	3486	3840	4017	3904	4022	9966	4485

Tablica 3. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2022. godine

Godina	2013.	2014.	2015.	2016.	2017.	2018.	2019.	2020.	2021.	2022.
Lijekovi	2224	2658	3158	3289	3620	3722	3595	3847	3161	3812
Cjepiva	188	276	162	197	220	295	309	175	6805	673

Slika 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2022. godine



Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2022. godini:

- HALMED je u 2022. godini zaprimio ukupno 4485 prijava sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2022. godini **manji je za 55%** u odnosu na 2021. godinu (4485 prijava u 2022. godini u odnosu na 9966 prijava u 2021. godini). Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave značajno je porastao u 2021. godini, što je bio rezultat zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. U 2022. godini broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 značajno se smanjio u odnosu na 2021. godinu, što je rezultiralo i smanjenjem ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini. U odnosu na 2020. godinu, kada su zaprimljene ukupno 4022 prijave sumnji na nuspojave, broj prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini se povećao za 11,5%.
- Najveći udio prijava u 2022. godini zaprimljen je od liječnika (64%), kao i prethodnih godina, nakon čega slijede pacijenti/korisnici lijeka (17%) te ljekarnici (12%).
- Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2022. godini, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 41% prijava, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka.
- Udio prijava koje sadrže nuspojave koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne iznosi 49%, što je podjednako udjelu prijava koje sadrže nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija (51%). Udio prijava koje se klasificiraju kao ozbiljne viši je u odnosu na 2021. godinu, kada je iznosio 32%. Navedeno je bilo rezultat zaprimanja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini, od kojih 76% nisu klasificirane kao ozbiljne. U odnosu na 2020. godinu, kada je udio prijava koje sadrže nuspojave koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne iznosio 44%, podaci se ne razlikuju značajno. 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 unaprjeđenju sigurnosti primjene lijekova.
- Udio prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih elektroničkim putem u 2022. godini iznosi 34,6% u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave, odnosno 81,4% u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka i dalje se pozivaju na prijavljivanje sumnji na nuspojave elektroničkim putem. 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.
- HALMED je u 2022. godini zaprimio 673 prijave sumnji na nuspojave cjepiva. Za cjepiva protiv bolesti COVID-19 zaprimljena je 561 prijava, dok je za ostala cjepiva zaprimljeno 112 prijava. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2022. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene cjepiva poput oticanja, crvenila i boli te slabost. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2022. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, glavobolja,

bol na mjestu primjene cjepiva, slabost i bol u udovima. 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 2022. godini od IMI-ja zaprimio 1318 prijava otrovanja lijekovima. Ukupno 644 prijave sadržavale su podatak o nuspojavi lijeka, dok 674 prijave nisu sadržavale 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 2022. godini. Prijave koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2022. 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 2022. godini (4485) pridoda broj prijava koje nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja, odnosno 674 prijave otrovanja lijekovima zaprimljene od IMI-ja i 11 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 2022. godini iznosi 5170. Ukupan broj prijava u 2022. godini **manji je za 50%** u odnosu na 2021. godinu.

2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

2.1.1. Izvori prijava

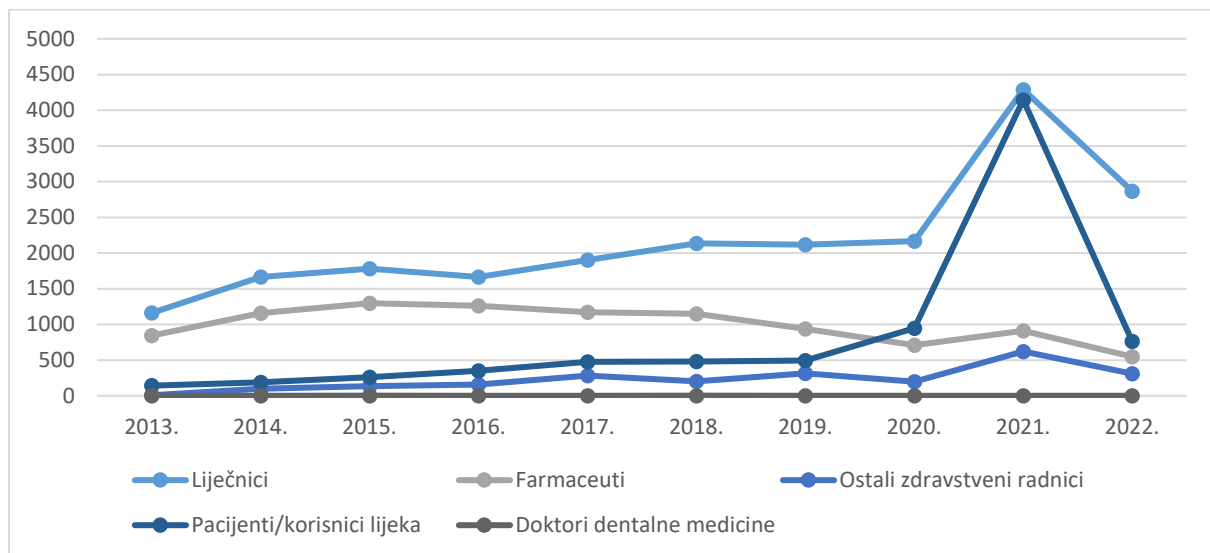
Liječnici su u 2022. godini uputili 2864 prijave sumnji na nuspojave, što čini udio od 64% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. Liječnici su i u 2022. godini, kao i prethodnih godina, bili najzastupljenija skupina prijavitelja. U odnosu na 2021. godinu, kada je zaprimljeno 4289 prijava (43%), broj prijava zaprimljenih od liječnika se smanjio, dok se udio prijava povećao.

Broj prijava zaprimljenih od ljekarnika u 2022. godini iznosio je 547, što čini udio od 12% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2021. godinu, kada je zaprimljeno 909 (9,1%) prijava, broj prijava zaprimljenih od ljekarnika se smanjio, dok se udio prijava povećao.

U 2022. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 762 prijave od pacijenata/korisnika lijeka, što čini udio od 17% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2021. godinu, kada je zaprimljeno 4145 prijava (41,6%), broj i udio prijava zaprimljenih od pacijenata/korisnika lijeka se smanjio.

Slika 3. prikazuje kretanje broja prijava sumnji na nuspojave prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2022. godine. U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema struci prijavitelja u 2022. godini.

Slika 3. Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2022. godine

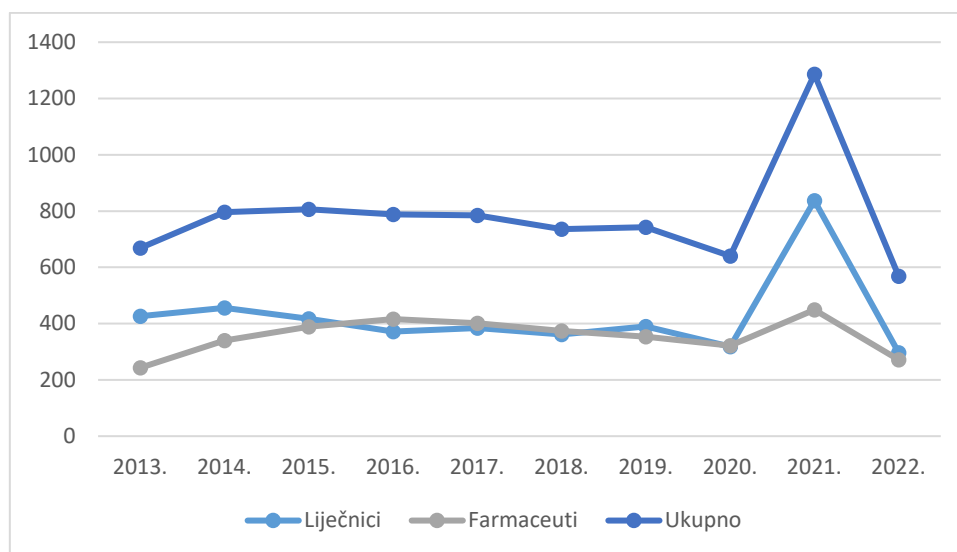


Tablica 4. Prijave sumnji na nuspojave u 2022. godini prema kategoriji prijavitelja

Izvor prijave	Broj prijava
Liječnici	2864
Farmaceuti	547
Ostali zdravstveni radnici	311
Pacijenti	762
Doktor dentalne medicine	1
UKUPNO	4485

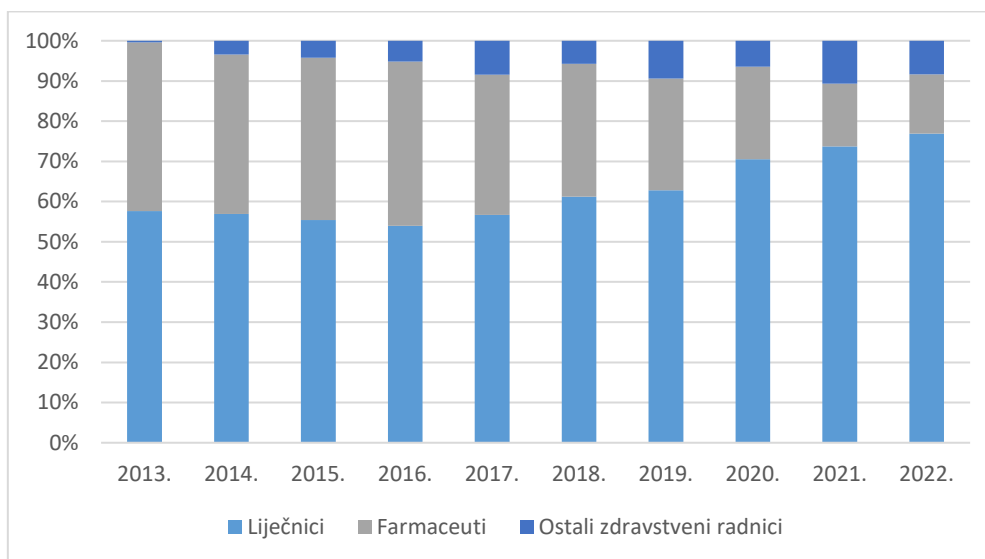
Slika 4. prikazuje kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2022. godine. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje na prijavama u kojima je bilo moguće identificirati kojoj skupini zdravstvenih radnika pripada prijavitelj te samo na prijavama 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 je broj pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u 2022. godini manji u odnosu na 2021. godinu, kada je zaprimljeno više prijava sumnji na nuspojave.

Slika 4. Kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2022. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja – zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2022. godine. Najveći broj prijava kontinuirano se u proteklih deset godina zaprima od liječnika.

Slika 5. Udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2022. godine



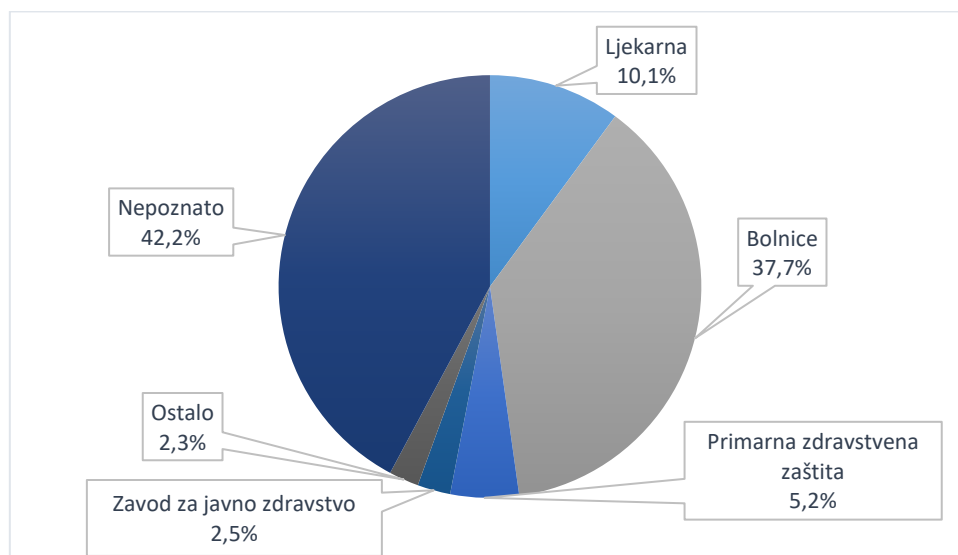
Zdravstveni radnici su u 2022. godini uputili 3723 prijave sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini prema vrsti zdravstvene ustanove iz koje su upućene.

Tablica 5. Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2022. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	376
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	954
Ordinacija obiteljske medicine	187
Opća bolnica	374
Zavod za javno zdravstvo	94
Specijalna bolnica	75
Pedijatrijska ordinacija	4
Zavod za hitnu medicinu	4
Ostalo*	85
Nepoznato	1570
UKUPNO PRIJAVA	3723

* 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 2022. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2022. 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 42,2% ustanova, što je manje u odnosu na 2021. godinu kada je taj udio iznosio 45,7%. Razlog za navedeno moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka nisu dužni proslijediti 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 2022. godini iznosio je 11,6 na 10000 stanovnika. U Tablici 6. prikazan je broj prijava po pojedinim županijama u 2022. godini.

Tablica 6. Broj prijava po županijama u 2022. godini

Županija	Broj prijava u 2022. godini
Bjelovarsko-bilogorska županija	34
Brodsko-posavska županija	47
Dubrovačko-neretvanska županija	43
Grad Zagreb	939
Istarska županija	110
Karlovačka županija	39
Koprivničko-križevačka županija	45
Krapinsko-zagorska županija	31
Ličko-senjska županija	3
Međimurska županija	63
Osječko-baranjska županija	90
Požeško-slavonska županija	4
Primorsko-goranska županija	214
Sisačko-moslavačka županija	43
Splitsko-dalmatinska županija	322
Šibensko-kninska županija	62
Varaždinska županija	39
Virovitičko-podravska županija	16
Vukovarsko-srijemska županija	23
Zadarska županija	44
Zagrebačka županija	31
Nepoznato	2243
Ukupno	4485

HALMED je i u 2022. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2021. godine, s područja Grada Zagreba – 939. Splitsko-dalmatinska županija nalazi se na drugom mjestu s 322 prijave, dok se na trećem mjestu nalazi Primorsko-goranska županija s 214 prijava. U kategoriju *Nepoznato* svrstane su 2243 prijave, što čini udio od 50%. 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 sumnju na nuspojavu lijeka mogu prijaviti i putem HALMED-ovog sustava OPeN.

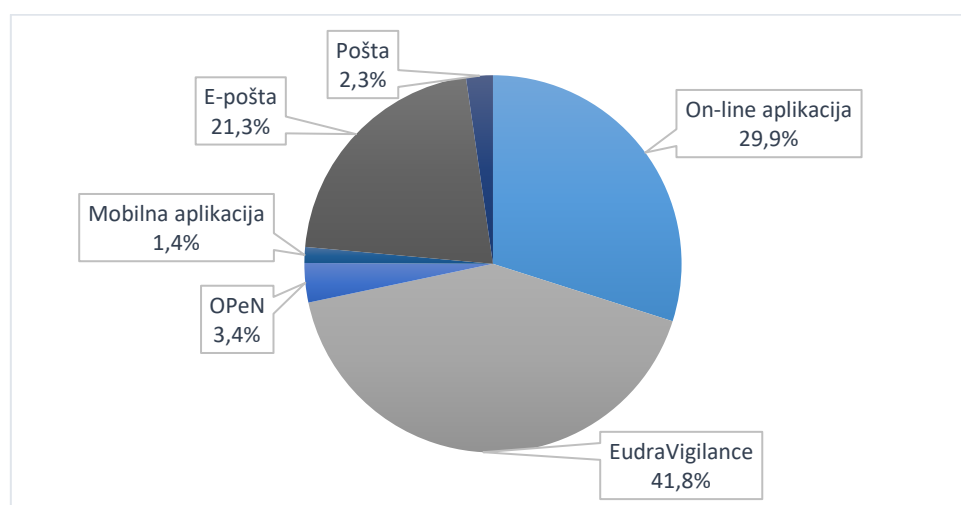
U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprimе dužni proslijediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Putem baze EudraVigilance prijave sumnji na nuspojave koje su identificirane u medicinskoj literaturi 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 2022. godini u odnosu na 2021. godinu prema načinu prijavljivanja, dok Slika 7. prikazuje udio prijava u 2022. godini prema načinu prijavljivanja.

Tablica 7. Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2022. godini u odnosu na 2021. godinu

Način prijavljivanja	Broj prijava u 2021.	Broj prijava u 2022.
<i>On-line</i> aplikacija	5173	1342
EudraVigilance	2050	1874
OPeN	605	151
Mobilna aplikacija	248	61
E-pošta	1780	954
Telefaks	7	0
Pošta	103	103
Ukupno	9966	4485

Slika 7. Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2022. godini



U 2022. godini 1342 prijave zaprimljene su putem *on-line* aplikacije, 151 prijava putem sustava OPeN, a 61 prijava putem mobilne aplikacije, što zajedno čini udio od 34,6% u ukupnom broju prijava, odnosno udio od 81,4% u broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Udio prijava zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije, sustava OPeN i mobilne aplikacije) niži je u odnosu na 2021. godinu, kada je 60,5% ukupnog broja prijava, odnosno 84,2% prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka zaprimljeno elektroničkim putem.

U 2022. godini 103 prijave zaprimljene su poštom, što čini udio od 2,3% u ukupnom broju prijava.

U 2022. godini nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 1840 prijava, što čini udio od 41% u ukupnom broju prijava. U odnosu na 2021. godinu, kada su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u prosljedili 2032 prijave (20,4%), broj prijava se smanjio, a udio prijava se povećao. Dodatno, u 2022. godini od EMA-e su putem MLM servisa zaprimljene 34 prijave 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 su u 2022. godini ukupno zaprimljene 1874 prijave.

2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

2.2.1. Klasifikacija lijekova

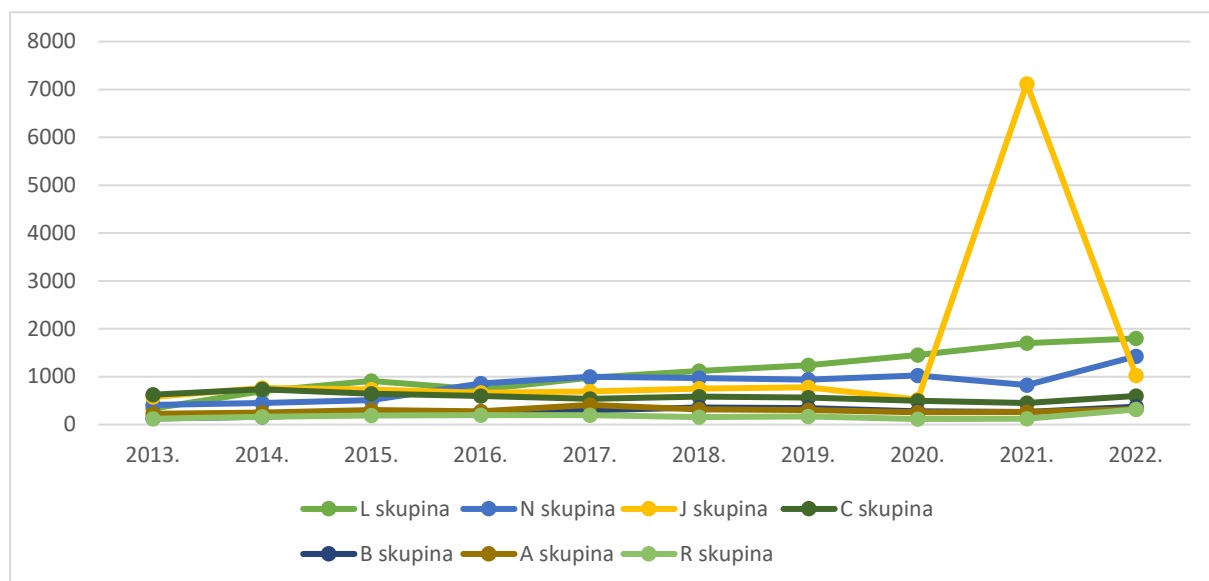
Najzastupljenija skupina prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2022. godini je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), na drugom mjestu nalazi se skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav), dok se na trećem mjestu nalazi skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Skupine L, N i J bile su među najzastupljenijim skupinama i u 2021. godini, kada se skupina J nalazila na prvom mjestu zbog prijave sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19.

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

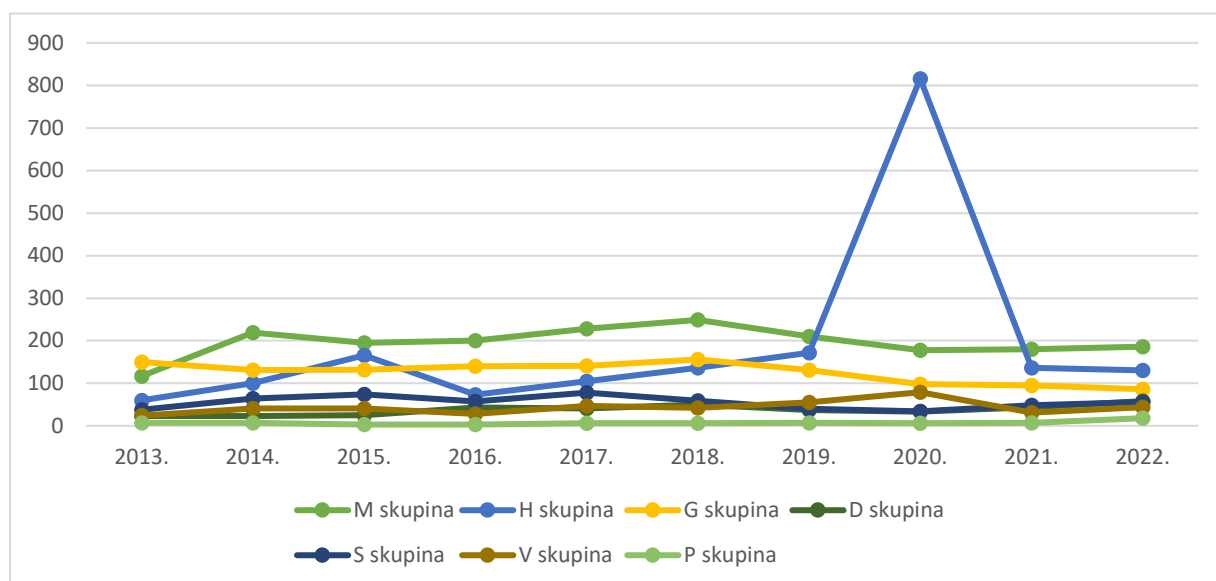
Tablica 8. Broj lijekova za koje je u 2022. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema ATK klasifikaciji

ATK klasifikacija	2022.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	324
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	372
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	599
ATK 1. razina D skupina (dermatični)	58
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	86
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	130
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	1027
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	1799
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	186
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	1426
ATK 1. razina P skupina (parazitarne infekcije)	18
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	316
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	56
ATK 1. razina V skupina (različito)	44
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	6441

Slika 8. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2013. do 2022. 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 2022. godine za manje zastupljene skupine lijekova



Tablica 9. Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2022. godini

Mjesto po broju prijava	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	L	1562	C	69	J	147
2.	N	1108	J	56	N	52
3.	J	763	N	42	A	34

U 2022. godini liječnici su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine L, farmaceuti iz ATK skupine C, dok su pacijenti/korisnici lijeka najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine J. Skupini L pripadaju lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i bolesti imunološkog sustava, skupini C lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti, a skupini J lijekovi za liječenje i prevenciju sustavnih infekcija, uključujući cjepiva.

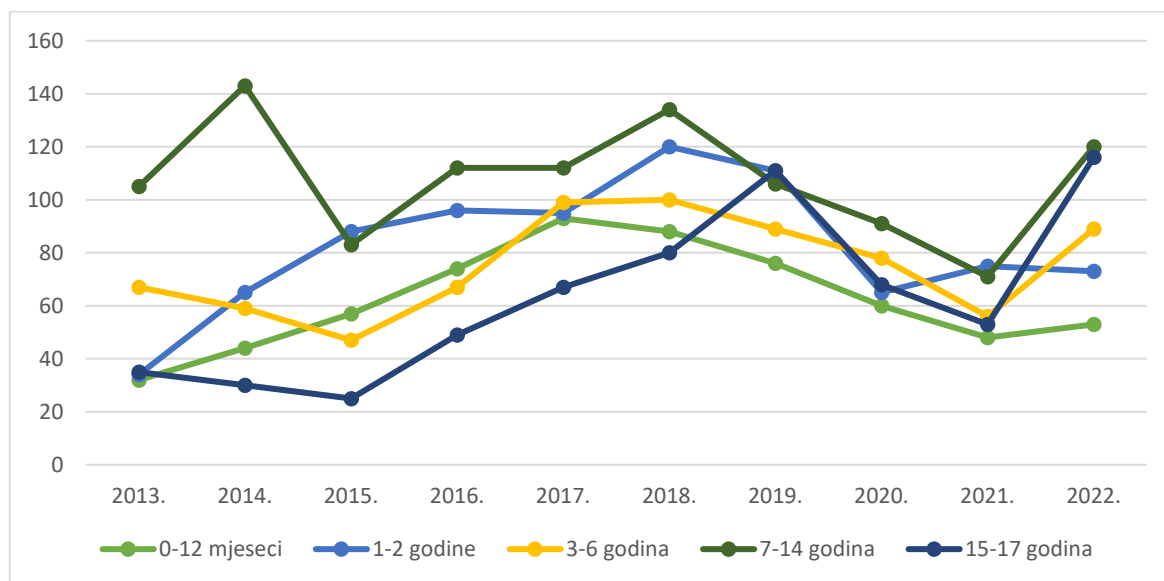
2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom. Udio prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama veći je u pedijatrijskim dobnim skupinama do 17 godina, a manji u dobnim skupinama od 18 do 65 godina u odnosu na prethodnu godinu. Navedeno je rezultat manjeg broja prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 tijekom 2022. godine u odnosu na 2021. godinu.

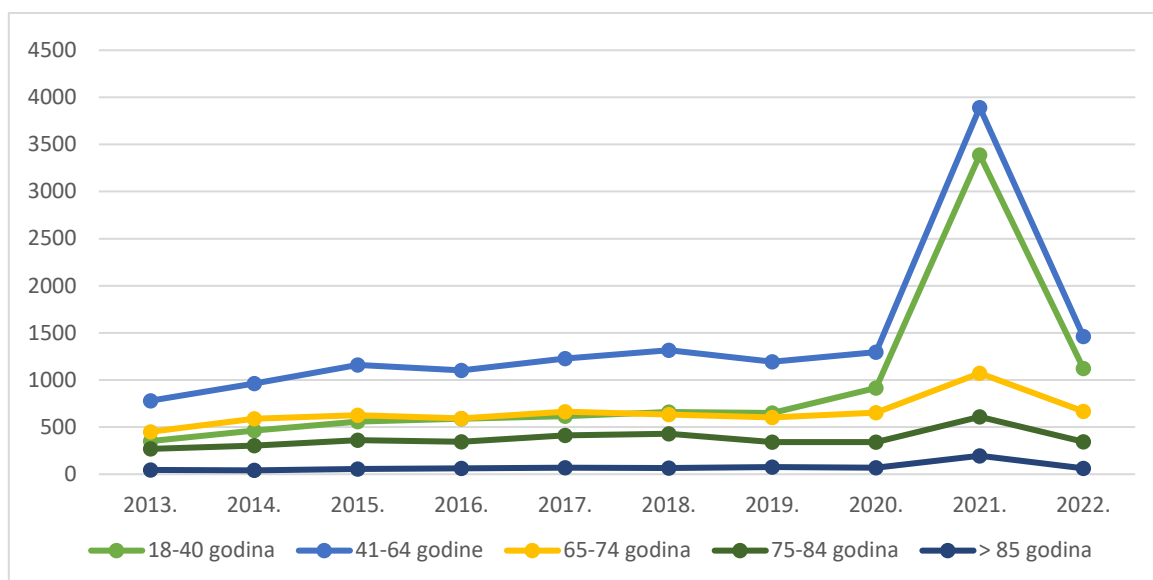
Tablica 10. Pregled prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom

Dobna skupina	Broj prijava u 2021. godini	Udio prijava (%) u 2021.	Broj prijava u 2022. godini	Udio prijava (%) u 2022.
0 - 12 mjeseci	48	0,5	53	1,18
1 do 2 godine	75	0,8	73	1,63
3 do 6 godina	56	0,6	89	1,98
7 do 14 godina	71	0,7	120	2,68
15 do 17 godina	53	0,5	116	2,59
18 do 40 godina	3388	34,0	1123	25,04
41 do 64 godine	3892	39,1	1463	32,62
65 do 74 godine	1072	10,8	669	14,92
75 do 84 godine	609	6,1	345	7,69
85 godina i starije	196	2,0	61	1,36
Nepoznata dob	506	5,1	373	8,32
UKUPNO	9966	100	4485	100

Slika 10. Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2013. do 2022. godine



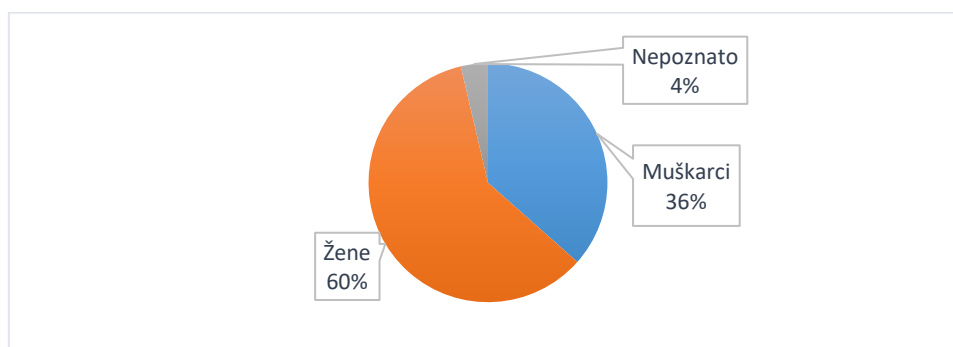
Slika 11. Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2013. do 2022. godine



Tablica 11. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom

Spol	Broj prijava u 2021. godini	Udio prijava (%) u 2021. godini	Broj prijava u 2022. godini	Udio prijava (%) u 2022. godini
Muškarci	3256	33	1639	36
Žene	6595	66	2682	60
Nepoznato	115	1	164	4
UKUPNO	9966	100	4485	100

Slika 12. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2022. godini



Već osamnaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave lijeka zaprimljen je za korisnice lijeka/pacijentice, odnosno osobe ženskog spola (60%).

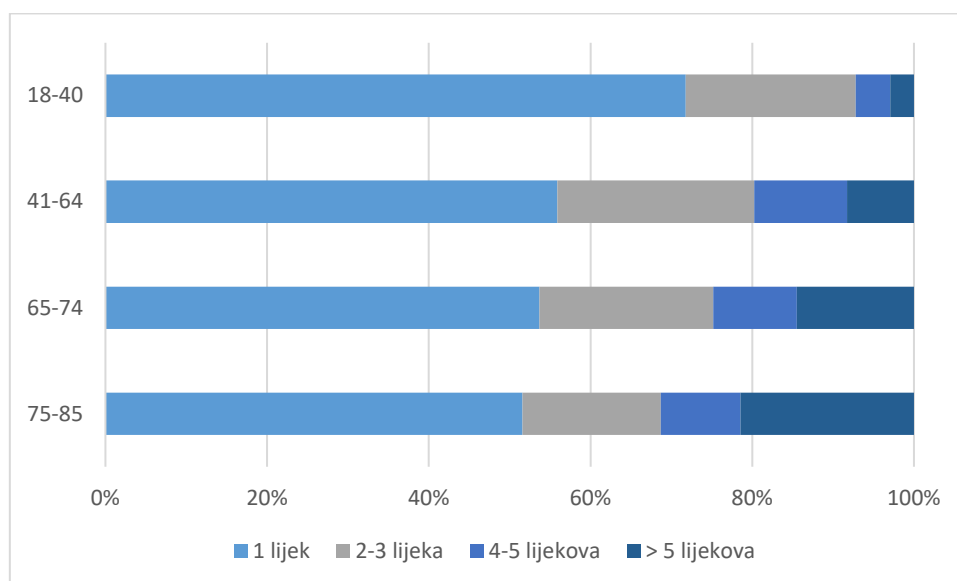
2.2.3. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuju, u 2022. godini, jednako kao i proteklih godina, u mlađih dobnih skupina prevladava primjena jednog lijeka u terapiji odnosno prevenciji bolesti. Nastavlja se trend zaprimanja prijave 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	23	2	0	53
1-2 godine	59	9	4	1	73
3-6 godina	72	11	3	3	89
7-14 godina	80	31	7	2	120
15-17 godina	57	39	14	6	116
18-40 godina	806	236	48	33	1123
41-64 godine	818	356	168	121	1463
65-74 godina	359	144	69	97	669
75-84 godina	178	59	34	74	345
> 85 godina	29	11	6	15	61
Nepoznato	273	69	19	12	373
UKUPNO	2759	988	374	364	4485

Slika 13. Raspodjela broja prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini prema broju lijekova u istodobnoj primjeni u dobnim skupinama za osobe u dobi od 18 godina i starije



2.2.4. Ozbiljnost nuspojava

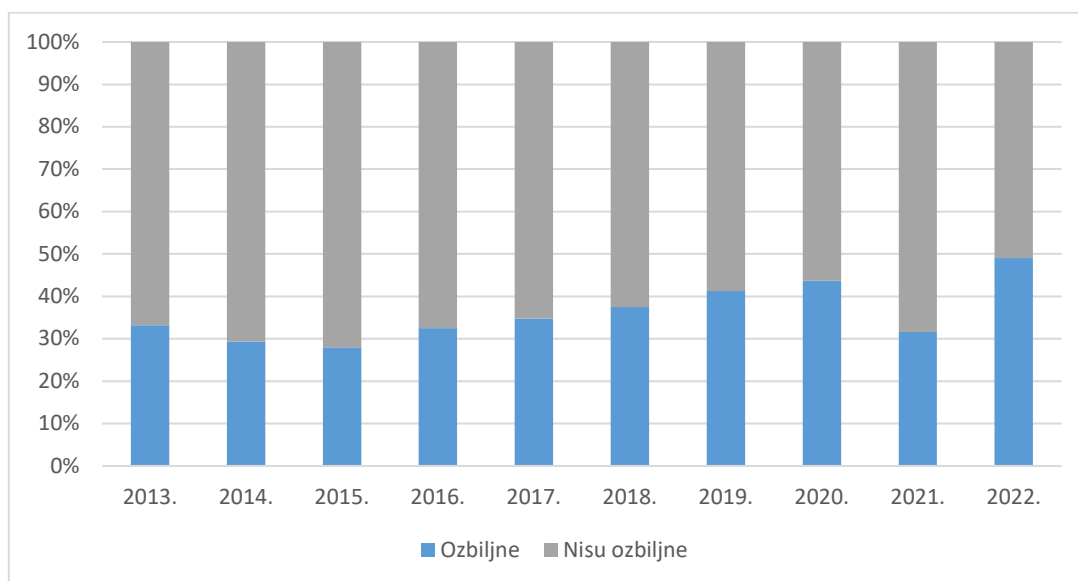
U 2022. godini zaprimljena je 2201 prijava (49%) koja je ispunjavala najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. 2284 prijave zaprimljene u 2022. godini (51%) nisu ispunjavale niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio ozbiljnih prijava u 2022. godini viši je u odnosu na 2021. godinu, kada je iznosio 32%.

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 2022. godine



U Tablici 13. prikazan je broj prijava ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom. Najviše prijava sumnji na nuspojava ocijenjeno je ozbiljnima prema kriteriju medicinski značajna ozbiljna stanja.

Tablica 13. Broj prijava ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ	Broj prijava u 2021. godini	Broj prijava u 2022. godini
Smrt	137	178
Ugrožava život	227	117
Hospitalizacija	726	384
Invalidnost	79	37
Prirodna anomalija	6	4
Medicinski značajno ozbiljno stanje	2541	1896
UKUPNO	3716*	2616*

*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 nuspojava i prijaviteljima u 2022. godini. U Tablici 15. prikazan je udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2022. godini.

Tablica 14. Pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojava i prijaviteljima u 2022. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	2864	547	762	311
Broj i udio ozbiljnih prijava	1709 (60%)	97 (18%)	215 (28%)	180 (58%)

Broj i udio ne-ozbiljnih prijava	1155 (40%)	450 (82%)	547 (72%)	131 (42%)
----------------------------------	------------	-----------	-----------	-----------

Tablica 15. Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2022. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	78%	4%	10%	8%

Najveći udio ozbiljnih prijava u 2022. godini zaprimljen je od liječnika i iznosi 78%, dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti/korisnici lijeka s udjelom od 10%.

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 2022. godini ovisno o tipu reakcije te ih uspoređuje s podacima iz 2021. godine.

Tablica 16. Broj i udio prijavljenih nuspojava prema tipu reakcije u 2022. godini u usporedbi s 2021. godinom

Tip nuspojava	Broj nuspojava u 2021. godini	Udio nuspojava (%) u 2021. godini	Broj nuspojava u 2022. godini	Udio nuspojava (%) u 2022. godini
Tip A	31041	79,9	11021	82,3
Tip B	7227	18,6	2110	15,8
Tip F	564	1,5	260	1,9
UKUPNO	38832	100	13391	100

Od 13391 nuspojave prijavljene u 2022. godini, 82,3% svrstava se u nuspojave tipa A, a 15,8% svrstava se u nuspojave tipa B. Ukupno 1,9% prijavljenih nuspojava odnosi se na sumnje na nedjelotvornost lijeka, odnosno svrstava se u nuspojave tipa F. Podaci o tipu nuspojava u 2022. godini podjednaki su podacima za 2021. godinu.

2.2.6. Ishod nuspojava

U Tablici 17. prikazan je broj nuspojava zaprimljenih u 2022. godini prema ishodu, u usporedbi s 2021. godinom. U 2022. godini broj nuspojava bez podataka o ishodu iznosi 6164 te je manji u odnosu na 2021. godinu, kada je taj broj iznosio 9009. 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 3832 nuspojave kao ishod je prijavljen oporavak bez posljedica.

Tablica 17. Pregled broja nuspojava zaprimljenih u 2022. godini prema ishodu, u usporedbi s 2021. godinom

Ishod nuspojave	2021.	2022.
Oporavak bez posljedica	17486	3832
Oporavak s posljedicama	494	163
Oporavak u tijeku	8360	1866
Nuspojava u tijeku	3093	1055
Nepoznato	9009	6164

Sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka prijavljena je u 178 prijava. Broj prijava u kojima se sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka u 2022. godini veći je u odnosu na 2021. godinu, kada je zaprimljeno 137 prijava sa smrtnih ishodom.

Analizom podataka o lijekovima za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu sa smrtnim ishodom uočava se da se, jednako kao i 2021. godine, u najvećem broju prijava radi o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima.

Kao i proteklih godina, u najvećem broju smrtnih slučajeva pacijenti su imali tešku podležeću 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, odnosno moguće je da je u predmetnim slučajevima do smrtnog ishoda doveo prvenstveno tijek progresije same bolesti, a ne primjena lijeka.

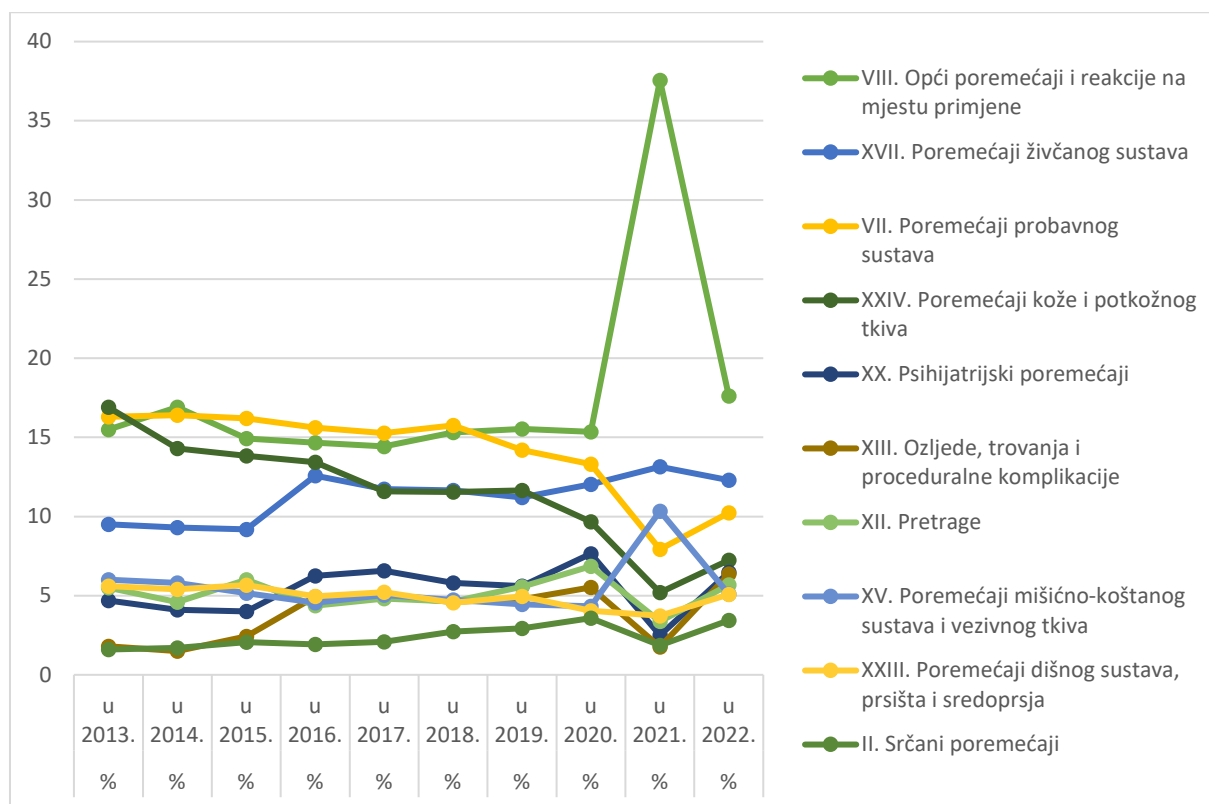
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima

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 2022. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (17,62%), zatim za SOC *Poremećaji živčanog sustava* (12,30%) te za SOC *Poremećaji probavnog sustava* (10,24%).

Tablica 18. Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2022. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava u 2022. godini	Udio nuspojava (%) u 2022. godini
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	371	2,77
II. Srčani poremećaji	460	3,44
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	11	0,08
IV. Poremećaji uha i labirinta	175	1,31
V. Endokrini poremećaji	69	0,52
VI. Poremećaji oka	308	2,30
VII. Poremećaji probavnog sustava	1371	10,24
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	2359	17,62
IX. Poremećaji jetre i žuči	62	0,46
X. Poremećaji imunološkog sustava	110	0,82
XI. Infekcije i infestacije	403	3,01
XII. Pretrage	762	5,69
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	852	6,36
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	164	1,22
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	682	5,09
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	303	2,26
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1647	12,30
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	21	0,16
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	20	0,15
XX. Psihijatrijski poremećaji	868	6,48
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	136	1,02
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	186	1,39
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	679	5,07
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	970	7,24
XXV. Socijalne okolnosti	22	0,16
XXVI. Operativni i medicinski postupci	34	0,25
XXVII. Krvožilni poremećaji	346	2,58
UKUPNO	13391	100

Slika 15. Prikaz kretanja nuspojava iz deset najzastupljenijih organskih sustava u razdoblju od 2013. do 2022. godine

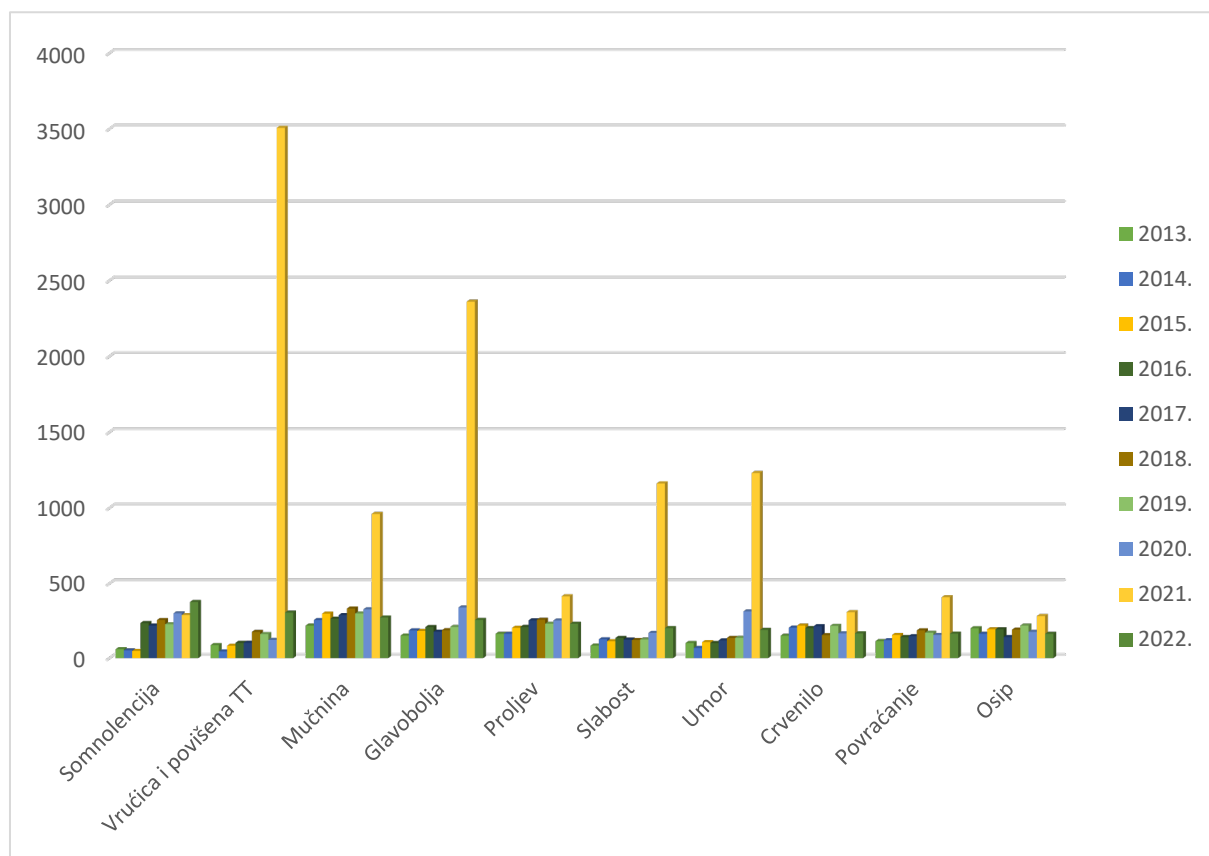


2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2022. godini

U 2022. godini najčešće prijavljene nuspojave bile su pretjerana pospanost (somnolencija), vrućica i povišena tjelesna temperatura, mučnina, glavobolja, proljev, slabost, umor, crvenilo, povraćanje i osip. Radi se o nuspojavama karakterističnima za klasične sintetske lijekove. Ovi podaci slični su podacima o nuspojavama zabilježenima do 2020. godine, a razlikuju se u odnosu na 2021. godinu jer je tada značajan broj prijavi sumnji na nuspojave zaprimljen za cjepiva protiv bolesti COVID-19. Navedene nuspojave obično su blagog karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem ili uz simptomatsko liječenje (primjerice analgeticima i antipireticima).

U Tablici 19. navedeno je deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2022. godini. Na Slici 16. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2022. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2022. godine.

Slika 16. Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2022. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2022. godine.



Tablica 19. Najčešće prijavljene nuspojave u 2022. godini

Nuspojava	Broj nuspojava u 2022. godini
Somnolencija	376
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	305
Mučnina	272
Glavobolja	256
Proljev	230
Slabost	201
Umor	189
Crvenilo	166
Povraćanje	164
Osip	163

2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava

2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva

HALMED je tijekom 2022. godine zaprimio 673 prijave sumnji na nuspojave cjepiva. Od navedenog broja, 561 prijava odnosi se na cjepiva protiv bolesti COVID-19, koje su opisane u dijelu 2.3.2. Izvješća, dok je za ostala cjepiva zaprimljeno 112 prijava. 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 2022. godini (112) niži je u odnosu na 2021. godinu, kada su zaprimljene 192 prijave. Prijave sumnji na nuspojave ostalih cjepiva u 2022. godini najčešće su prijavljivali liječnici (85), dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti, roditelji pacijenta ili drugi članovi obitelji pacijenta (24). Manji broj sumnji na nuspojave cjepiva prijavili su farmaceuti (2) te ostali zdravstveni radnici (1).

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 32%, dok udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija iznosi 68%. 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 2022. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene cjepiva poput oticanja, crvenila i boli, slabost, mučnina, povraćanje, proljev, osip i malaksalost. 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 2022. godini

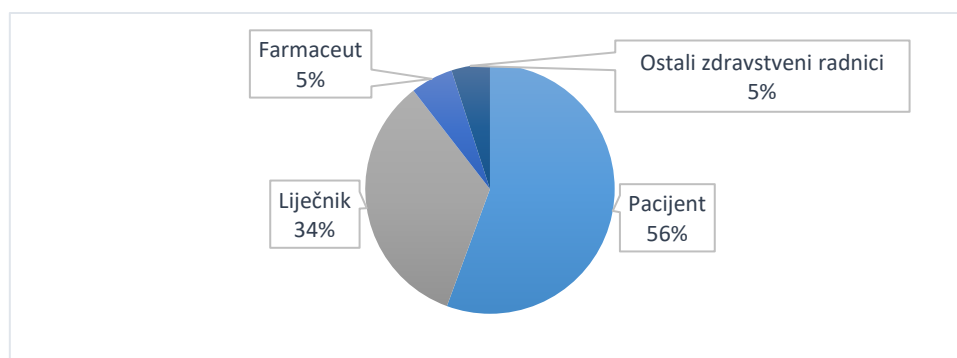
Nuspojava	Broj prijava u 2022. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	41
Oticanje na mjestu primjene	30
Crvenilo na mjestu primjene	16
Bol na mjestu primjene	15
Slabost	11
Mučnina	8
Povraćanje	8
Proljev	6
Osip	6
Malaksalost	6

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

HALMED je tijekom 2022. godine zaprimio 561 prijavu sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19. Izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata zaprimljene su 433 prijave, HZJZ je prosljedio 44 prijave, 83 prijave prosljedili su nositelji odobrenja putem baze EudraVigilance, a 1 prijava je zaprimljena od IMI-ja. 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 2022. godini prijavili su pacijenti ili članovi obitelji pacijenta (312) te liječnici (190). Manji broj prijava prijavili su farmaceuti (31) te ostali zdravstveni radnici (28). Udio prijava prema prijavitelju prikazan je na slici 17.

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



U 2022. godini zaprimljene su 383 prijave sumnji na nuspojave cjepiva Comirnaty (Pfizer/BioNTech), 83 prijave na cjepivo Spikevax (Moderna), 54 prijave na cjepivo Vaxzevria (AstraZeneca), 43 prijave na cjepivo Jcovden (Janssen) te 3 prijave na cjepivo Nuvaxovid (Novavax). Zaprimljena je i 1 prijava sumnje na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u kojoj nije naveden naziv cjepiva niti 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).

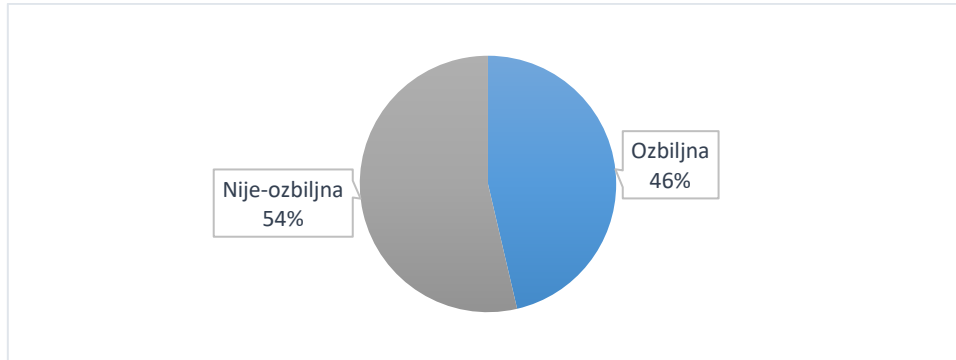
Tablica 21. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 prema cjepivu

Naziv cjepiva	Comirnaty (Pfizer/BioNTech)	Spikevax (Moderna)	Vaxzevria (AstraZeneca)	Jcovden (Janssen)	Nuvaxovid (Novavax)	Nepoznati naziv/proizvođač
Broj prijava	383	83	54	43	3	1

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 46%, dok udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija iznosi 54%. 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 2022. godini

među zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 (46%) nešto je niži od udjela ozbiljnih prijava u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2022. godini (49%). 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 10 slučajeva u 2022. godini. Slijedom provedene ocjene, za 4 prijave uzročno-posljedična povezanost između primjene cjepiva i smrtnog ishoda ocijenjena je kao: *Nije vjerojatna*.

Za 6 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 2 prijave 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 4 prijave 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*.

Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva protiv bolesti COVID-19 u 2022. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, glavobolja, bol na mjestu primjene cjepiva, slabost, bol u udovima, umor, parestezije, bol u mišićima, zimica i bol 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 2022. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2021. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	148
Glavobolja	109
Bol na mjestu primjene cjepiva	76
Slabost	64
Bol u udovima	59
Umor	52
Parestezije	47
Bol u mišićima	44
Zimica	41
Bol u zglobovima	40

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

Tijekom 2022. 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 2022. godini IMI je HALMED-u proslijedio 1318 prijava otrovanja odnosno predoziranja jednim ili više lijekova.

Od navedenog broja, 644 prijave sadržavale su podatak o nuspojavi lijeka. Te su prijave obrađene i prikazane u Izvješću kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2022. godini.

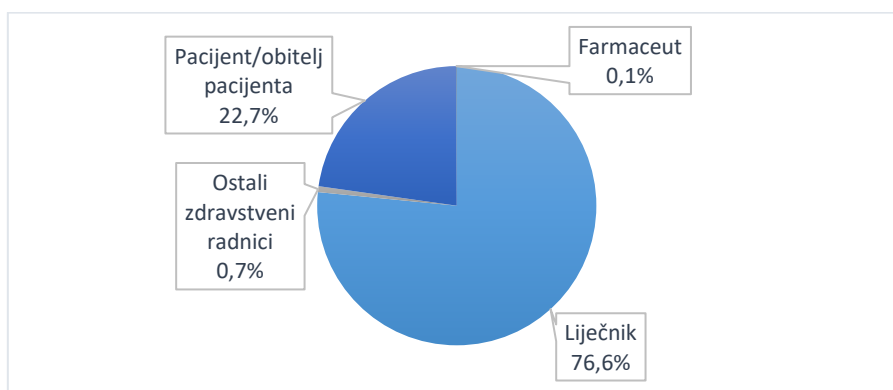
Preostale 674 prijave nisu sadržavale podatak o nuspojavi ili je u njima bilo jasno navedeno da nije došlo do nuspojave. Ove prijave nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2022. godini, ali su prikazane u ovom dijelu Izvješća. U sklopu farmakovigilancijskih 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 2022. godini

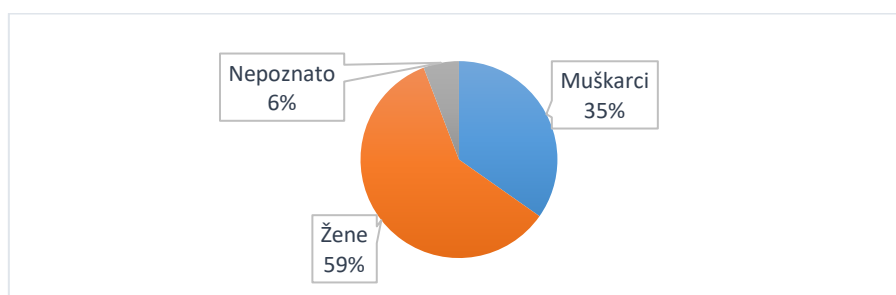
Ukupan broj prijava IMI-ja	Broj prijava koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka	Broj prijava koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka
1318	644	674

Slika 19. Pregled prijava prosljeđenih od IMI-ja prema skupinama prijavitelja u 2022. godini



Oko tri četvrtine (76,6%) 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 (22,7%) 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 2022. godini



Analizom IMI prijava prema spolu bolesnika, uočava se da je za bolesnike muškog spola zaprimljeno 35% prijava, a za bolesnice ženskog spola 59% prijava, što je podjednako podacima u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini (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 2022. godini

Dob bolesnika	Prijave IMI-ja u 2022.	Udio prijava IMI-ja (%) u 2022.	Prijave u 2022.	Udio prijava (%) u 2022.
0 do 12 mjeseci	78	5,9	53	1,18
1 do 2 godine	223	16,9	73	1,63
3 do 6 godina	201	15,3	89	1,98
7 do 14 godina	128	9,7	120	2,68
15 do 17 godina	142	10,8	116	2,59
18 do 40 godina	251	19,0	1123	25,04
41 do 64 godine	224	17,0	1463	32,62
65 do 74 godine	31	2,4	669	14,92
75 do 84 godine	27	2,0	345	7,69
85 godina i starije	10	0,8	61	1,36
Nepoznata dob	3	0,2	373	8,32
UKUPNO	1318	100	4485	100

Tablica 24. prikazuje broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja u usporedbi s ukupnim brojem i udjelom prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2022. 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 58,6% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini za navedenu dobnu skupinu zaprimljeno 10% 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.

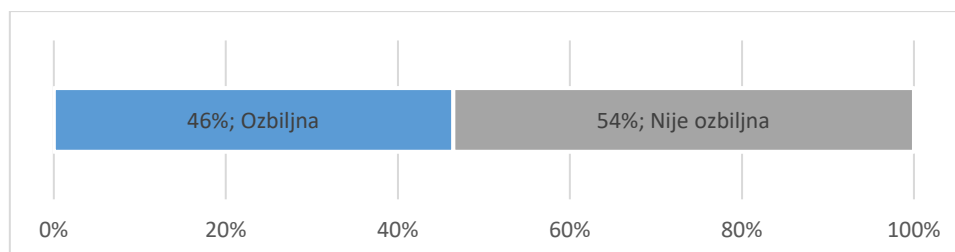
U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 1997 lijekova pod sumnjom. Prema ATK klasifikaciji, najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada skupini N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) i iznosi 59,5%. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene; na drugom mjestu nalazi se skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) s 8,7% lijekova, a na trećem mjestu nalazi se skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 7,9% 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 2022. godini

ATK klasifikacija	2022.	Udio (%) u IMI prijavama
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	111	5,6
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	42	2,1
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	174	8,7
ATK 1. razina D skupina (dermatici)	31	1,6
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	18	0,9
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	38	1,9
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	62	3,1
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	11	0,6
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	157	7,9
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	1189	59,5
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	9	0,5
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	131	6,6
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	11	0,6
ATK 1. razina V skupina (različito)	13	0,7
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	1997	100

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom iznosi 706 (54%), dok broj prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od tih kriterija iznosi 612 (46%). Udio ozbiljnih prijava zaprimljenih od IMI-ja podjednak je udjelu ozbiljnih prijava u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2022. godini (49%). Udio prijava prema ozbiljnosti prikazan je na Slici 21.

Slika 21. Prijave zaprimljene od IMI-ja u 2022. godini prikazane prema ozbiljnosti



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja u 2022. godini zabilježeno je ukupno 3588 različitih reakcija. 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 34,7% 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 *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* s 19,5% reakcija, dok je na trećem mjestu SOC *Psihijatrijski poremećaji* s 19,2% reakcija.

Tablica 26. Pregled reakcija prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i za prijave od IMI-ja u 2022. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija (%) u IMI prijavama
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	6	0,2
II. Srčani poremećaji	70	2,0
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	7	0,2
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	33	0,9
VII. Poremećaji probavnog sustava	149	4,2
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	699	19,5
IX. Poremećaji jetre i žuči	1	0,0
X. Poremećaji imunološkog sustava	2	0,1
XI. Infekcije i infestacije	1	0,0
XII. Pretrage	56	1,6
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	1245	34,7
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	5	0,1
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	4	0,1
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0,0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	504	14,0
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	689	19,2
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	5	0,1
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	0	0
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	31	0,9
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	16	0,4
XXV. Socijalne okolnosti	1	0
XXVI. Operativni i medicinski postupci	1	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	63	1,8
UKUPNO	3588	100

Pregledom prijava zaprimljenih od IMI-ja prema tipu nuspojave (opisano u dijelu 2.2.5. Izvješća), 97% reakcija ubraja se u tip A, a 3% u reakcije tipa B. Navedena raspodjela reakcija jednaka je raspodjeli u posljednjih pet godina 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.