



IZVJEŠĆE
AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE (HALMED)
O PRIJAVAMA SUMNJI NA NUSPOJAVE LIJEKOVA U REPUBLICI
HRVATSKOJ U 2019. GODINI

Zagreb, lipanj 2020. godine

Sadržaj

1. Uvod	1
2. Prijave sumnji na nuspojave u 2019. godini	3
2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja	7
2.1.1. Izvori prijava	7
2.1.2. Načini prijavljivanja	11
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 2019. godini	24
2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava.....	26
2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva	26
2.3.2. Prijave zaprimljene od Centra za kontrolu otrovanja Instituta za medicinska istraživanja i medicinu rada	27
3. Pregled sigurnosnih pitanja u 2019. godini	32
3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2019. godini	32
3.1.1. Započela ocjena i preporučene nove mjere za sprječavanje pogrešaka prilikom rukovanja i pripreme za primjenu depo formulacija lijekova s djelatnom tvari leuprorelin.....	32
3.1.2. Preporučeno ograničenje primjene krema s visokim sadržajem estradiola na jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje četiri tjedna.....	33
3.1.3. Preporučene nove mjere za sprječavanje potencijalno fatalnih pogrešaka u doziranju metotreksata za liječenje upalnih bolesti	34
3.1.4. Započela ocjena podataka o povezanosti raka kože i lijeka Picato i donesen zaključak o nepovoljnom odnosu koristi i rizika primjene lijeka Picato	34
3.1.5. Nova kontraindikacija primjene lijeka Xeljanz u bolesnika koji imaju povećani rizik od plućne embolije i nova upozorenja o povećanom riziku od venske tromboembolije i ozbiljnih i smrtonosnih infekcija uz primjenu lijeka Xeljanz	35
3.1.6. Nova kontraindikacija primjene lijeka Gilenya u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju.....	37
3.1.7. Rizici primjene djelatne tvari ondanzetron u prvom tromjesečju trudnoće.....	37
3.1.8. Izmjena formulacije lijeka Euthyrox	38
3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2019. godini	39
3.2.1. HALMED, HZJZ i HFD proveli su kampanju o važnosti cijepljenja u sklopu Europskog tjedna cijepljenja.....	39
3.2.2. HALMED u suradnji s HFD-om proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova	40

1. Uvod

Na temelju Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. [76/13.](#), [90/14.](#) i [100/18.](#)) i pripadajućeg Pravilnika o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. [83/13.](#)) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) 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 **petnaesto (15.)** izvješće o prijavama sumnji na nuspojave zaprimljenima iz Republike Hrvatske koje je izradio HALMED.

Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave u 2019. 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:

- 351 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.

- 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.
- 42 prijave sumnji na nuspojave iz kliničkih ispitivanja u Republici Hrvatskoj, što uključuje i nastavna izvješća o ozbiljnim neočekivanim nuspojavama (SUSAR, engl. *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*). O navedenim nuspojavama HALMED redovito izvještava Središnje etičko povjerenstvo kao tijelo nadležno za davanje mišljenja u postupku davanja odobrenja za klinička i neintervencijska ispitivanja u Hrvatskoj.
- 14 prijava sumnji na nuspojave dodataka prehrani. Sukladno Zakonu o lijekovima, HALMED je nadležan za izvještavanje o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva.

2. Prijave sumnji na nuspojave u 2019. godini

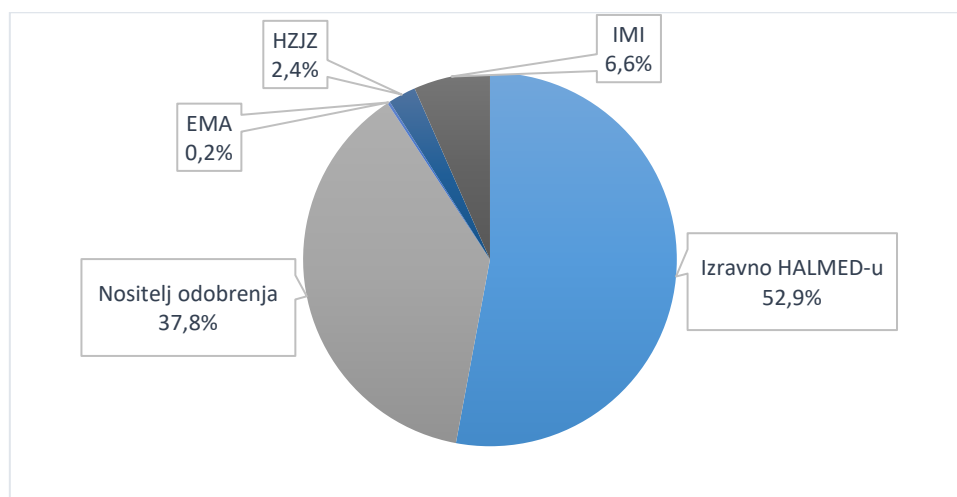
Sukladno odredbama Zakona o lijekovima i Pravilnika o farmakovigilanciji, **nuspojava** je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, pri čemu se nuspojavom smatraju i štetni i neželjeni učinci lijeka koji su posljedica primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, pogrešne uporabe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

Tijekom 2019. godine HALMED je zaprimio ukupno 3904 prijave sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj. Od navedenog broja, 128 prijava proizašlo je iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, dok je 3776 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 2019. godini (3904) sadržavale su ukupno 11.136 prijavljenih nuspojava. Broj nuspojava veći je od broja zaprimljenih prijava jer svaka prijava može sadržavati jednu ili više nuspojava.

U 2019. godini zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno su HALMED-u uputili 2066 prijava sumnji na nuspojave, nositelji odobrenja prosljedili su HALMED-u 1477 prijava, od HZJZ-a su zaprimljene 94 prijave, a od IMI-ja 258 prijava, dok je EMA putem MLM servisa HALMED-u prosljedila 9 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 2019. 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 2019. 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 nuspojava te prijava sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva (Slika 2.).

Tablica 1. Prijave sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva u 2019. godini

Skupina	Lijekovi	Cjepiva	Ukupno
Broj prijava	3595	309	3904

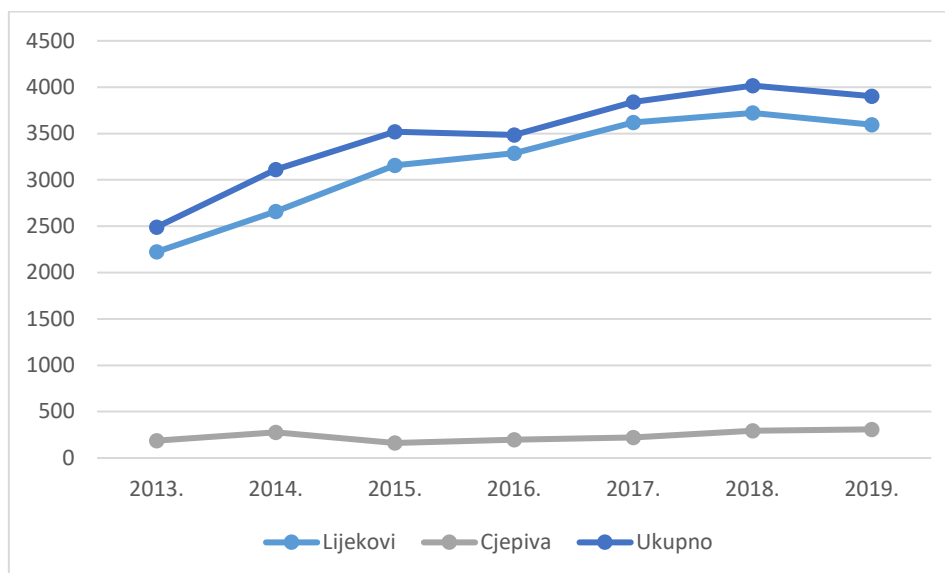
Tablica 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2019. godine

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

Tablica 3. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave na lijekove i cjepiva u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2019. godine

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

Slika 2. Kretanje ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2013. do 2019. godine



Ključni zaključci o prijavama sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini:

- HALMED je u 2019. godini zaprimio ukupno **3904** prijave sumnji na nuspojave lijekova u Republici Hrvatskoj.
- Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini **manji je za 2,8%** u odnosu na 2018. godinu (3904 prijave u 2019. godini u odnosu na 4017 prijava u 2018. godini). Ukupan broj prijava sumnji na nuspojave kontinuirano je na visokoj razini već dugi niz godina, uzimajući u obzir ukupan broj prijava na milijun stanovnika godišnje. Opaženi trend ukazuje na to da su dugogodišnje aktivnosti HALMED-a rezultirale razvojem trajne svijesti o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave.
- Najveći udio prijava zaprimljen je od liječnika (54,2%), kao i prethodnih godina. Slijede ljekarnici s udjelom prijava od 24%, dok se na trećem mjestu nalaze pacijenti/korisnici lijeka s udjelom od 12,7%. Prijave sumnji na nuspojave od pacijenata/korisnika lijeka počele su se zaprimati u 2009. godini te je njihov broj kontinuirano rastao do 2017. godine. Od 2017. godine broj prijava nalazi se na približno jednakoj razini te je u 2019. godini blago viši (2,7%) u odnosu na 2018. godinu.
- Od ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2019. godini, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 37,8% prijava, koje su zaprimili od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Broj prijava zaprimljenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u 2019. godini veći je za 12,5% u odnosu na 2018. godinu.
- Udio prijava koje sadrže nuspojave koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne iznosi 41%, što je niže u odnosu na udio prijava koje sadrže nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija. Udio prijava koje se klasificiraju kao ozbiljne u kontinuiranom je porastu od 2015. godine. 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.
- Broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije) je u 2019. godini porastao za 14,9% u odnosu na 2018. godinu, dok se broj prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih poštom u 2019. godini smanjio za 19,9% u odnosu na 2018. godinu. Ovi podaci ukazuju na nastavak trenda porasta zaprimanja prijava sumnji na nuspojave elektroničkim putem, odnosno trenda pada zaprimanja prijava sumnji na nuspojave putem pošte, što HALMED kontinuirano potiče. 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 2019. godini zaprimio 309 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva u kontinuiranom je porastu od 2015. godine, što govori u prilog većoj osviještenosti zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave ove vrste lijekova. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva su očekivane, odnosno navedene su u odobrenim dokumentima o

lijeku (sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku) i karakteristične su za primjenu cjepiva (primjerice, reakcije na mjestu primjene kao što su crvenilo, oteklina i/ili bol), te iz njih nisu identificirana nova sigurnosna pitanja.

- HALMED je u 2019. godini od IMI-ja zaprimio 609 prijava otrovanja lijekovima. Ukupno 258 prijava sadržavalo je podatak o nuspojavi lijeka, dok 351 prijava nije sadržavala podatak o nuspojavi lijeka ili je u njoj 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 2019. godini. Prijave koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2019. godini, ali su prikazane u dijelu 2.3.2. 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 2019. godini (3904) pridoda broj prijava koje nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja, odnosno 351 prijava otrovanja lijekovima zaprimljena 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 2019. godini iznosi 4266. U 2019. godini bilježi se blagi pad ukupnog broja prijava (3,1%) u odnosu na 2018. godinu.

2.1. Izvori prijava i načini prijavljivanja

2.1.1. Izvori prijava

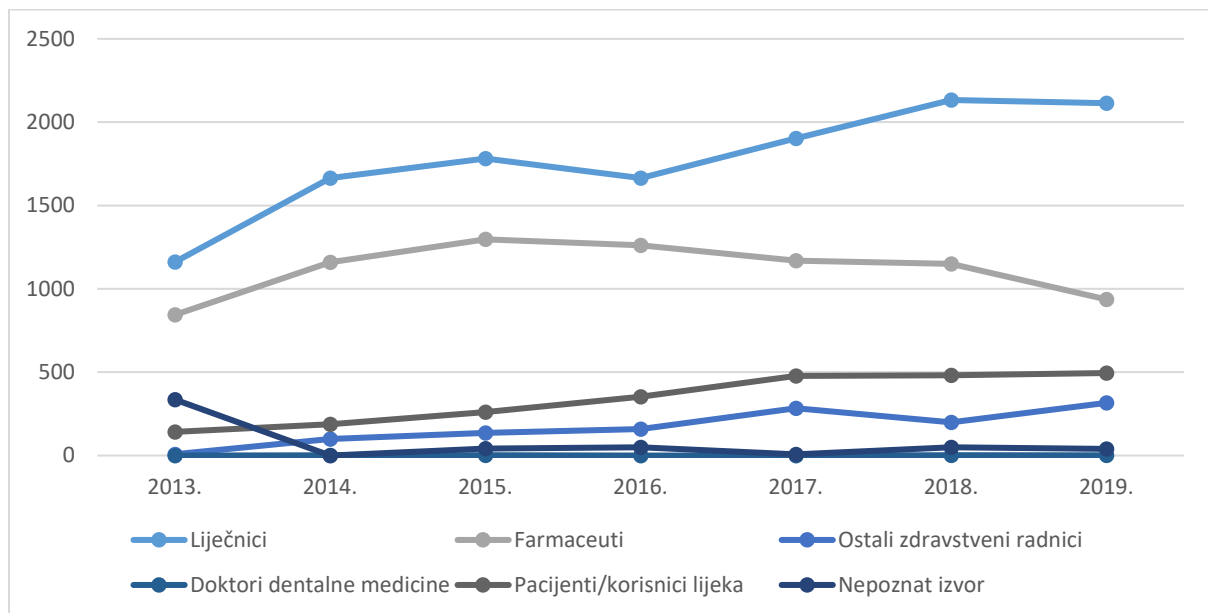
Liječnici su u 2019. godini uputili 2115 prijava sumnji na nuspojave, što čini udio od 54,2% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. Liječnici su i u 2019. godini, kao i prethodnih godina, bili najzastupljenija skupina prijavitelja. U odnosu na 2018. godinu, kada su od ove skupine prijavitelja zaprimljene 2133 prijave (53,1%), broj prijava zaprimljenih od liječnika se smanjio, dok je udio prijava koje su liječnici uputili neznatno porastao.

Broj prijava zaprimljenih od ljekarnika u 2019. godini iznosio je 937, što čini udio od 24% u ukupnom broju zaprimljenih prijava. U odnosu na 2018. godinu, kada je zaprimljeno 1150 (28,6%) prijava, broj i udio prijava zaprimljenih od ljekarnika se smanjio.

U 2019. godini HALMED je izravno te putem nositelja odobrenja zaprimio 495 prijava od pacijenata/korisnika lijeka, što čini udio od 12,7% ukupnog broja zaprimljenih prijava. Broj prijava od pacijenata/korisnika lijeka u 2019. godini ostao je na približno jednakoj razini kao i 2018. godine, kada su od pacijenata/korisnika lijeka zaprimljene 482 prijave.

Slika 3. prikazuje kretanje broja prijava sumnji na nuspojave prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2019. godine. U Tablici 4. prikazani su podaci o zaprimljenim prijavama sumnji na nuspojave prema struci prijavitelja u 2019. godini.

Slika 3. Kretanje broja prijava prema prijaviteljima u razdoblju od 2013. do 2019. godine

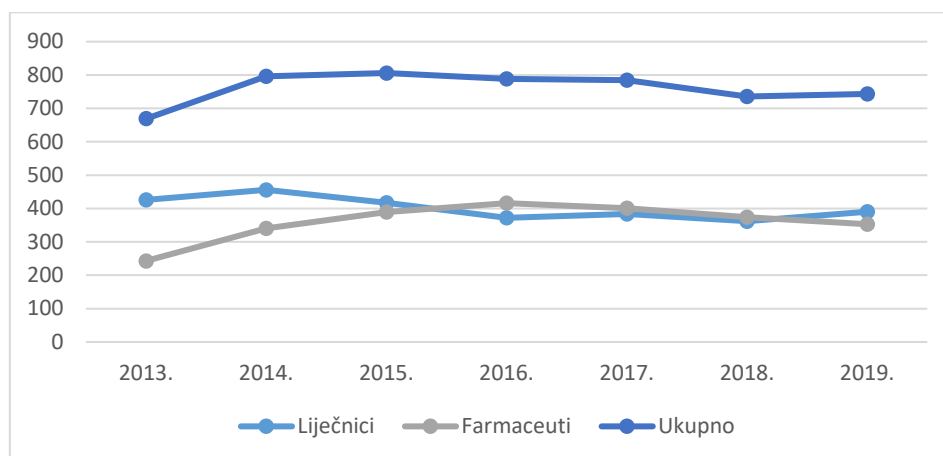


Tablica 4. Prijave sumnji na nuspojave u 2019. godini prema struci prijavitelja

Izvor prijave	Broj prijava
Liječnici	2115
Farmaceuti	937
Doktori dentalne medicine	1
Ostali zdravstveni radnici	316
Nepoznat izvor	40
Pacijenti	495
UKUPNO	3904

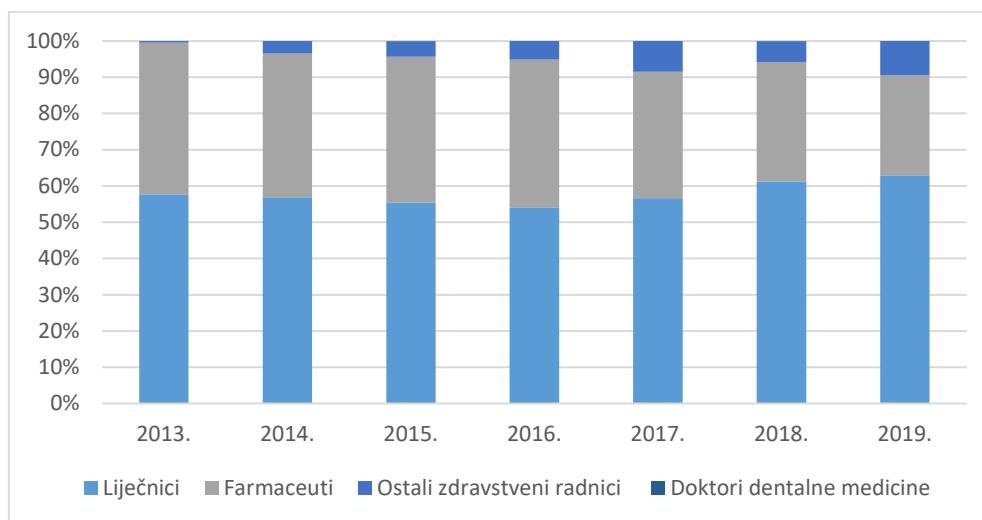
Slika 4. prikazuje kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2019. godine. Iz slike je vidljivo kako je u posljednjih šest godina ukupni broj prijavitelja liječnika i farmaceuta na približno istoj razini. Važno je napomenuti kako se navedeni podaci temelje na prijavama u kojima je bilo moguće identificirati kojoj skupini zdravstvenih radnika pripada prijavitelj te samo na prijavama koje su poslone izravno HALMED-u ili su prosljeđene HALMED-u od HZJZ-a. Zbog zaštite identiteta prijavitelja nositelji odobrenja i IMI nisu dužni dostaviti HALMED-u osobne podatke prijavitelja.

Slika 4. Kretanje broja pojedinačnih prijavitelja - liječnika i farmaceuta u razdoblju od 2013. do 2019. godine



Slika 5. prikazuje udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2019. godine. Najveći broj prijava kontinuirano se u proteklih sedam godina zaprima od liječnika.

Slika 5. Udio prijava prema struci prijavitelja - zdravstvenih radnika u razdoblju od 2013. do 2019. godine



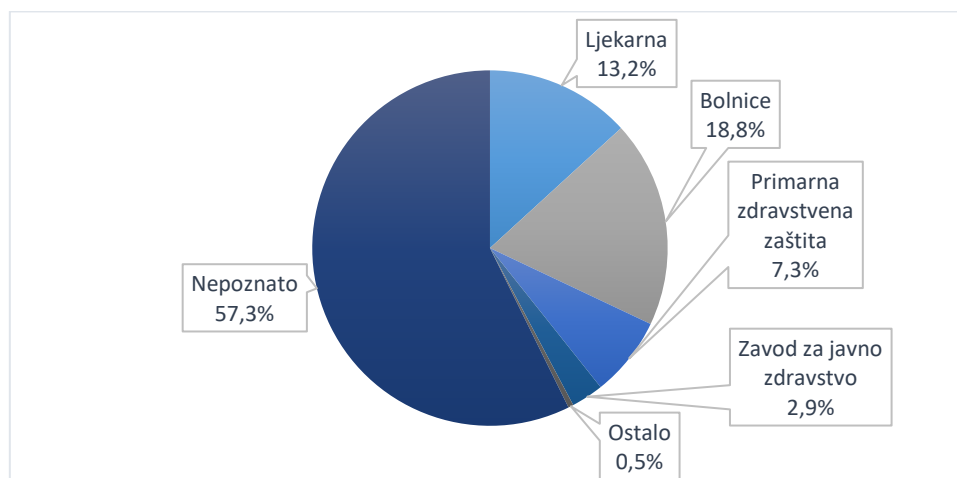
Zdravstveni radnici su u 2019. godini uputili 3369 prijava sumnji na nuspojave. Tablica 5. prikazuje broj prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini prema vrsti zdravstvene ustanove iz koje su upućene.

Tablica 5. Broj prijava sumnji na nuspojave prema zdravstvenim ustanovama u 2019. godini

Zdravstvena ustanova	Broj prijava
Ljekarna	445
Klinička bolnica ili klinički bolnički centar	370
Ordinacija obiteljske medicine	216
Opća bolnica	237
Zavod za javno zdravstvo	99
Specijalna bolnica	27
Pedijatrijska ordinacija	16
Zavod za hitnu medicinu	13
Ostalo*	16
Nepoznato	1930
UKUPNO PRIJAVA	3369

* 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 2019. godini



Slika 6. prikazuje udio pojedinih zdravstvenih ustanova u broju prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih od zdravstvenih radnika u 2019. 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 57,3% ustanova, što je više u odnosu na 2018. godinu kada je taj udio iznosio 43,7%. 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 2019. godini iznosio je 9,11 na 10.000 stanovnika. U Tablici 6. prikazan je broj prijava po pojedinim županijama u 2019. godini.

Tablica 6. Broj prijava po županijama u 2019. godini

Županija	Ukupan broj prijava u 2019. godini
I. Zagrebačka	44
II. Krapinsko-zagorska	23
III. Sisačko-moslavačka	51
IV. Karlovačka	42
V. Varaždinska	44
VI. Koprivničko-križevačka	21
VII. Bjelovarsko-bilogorska	23
VIII. Primorsko-goranska	115
IX. Ličko-senjska	7
X. Virovitičko-podravska	11
XI. Požeško-slavonska	22
XII. Brodsko-posavska	56
XIII. Zadarska	55
XIV. Osječko-baranjska	99
XV. Šibensko-kninska	15
XVI. Vukovarsko-srijemska	22
XVII. Splitsko-dalmatinska	143
XVIII. Istarska	119
XIX. Dubrovačko-neretvanska	60
XX. Međimurska	30
XXI. Grad Zagreb	453
Nepoznato	2449
UKUPNO	3904

HALMED je i u 2019. godini iz svake županije zaprimio barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. Najviše prijava zaprimljeno je, kao i 2018. godine, s područja Grada Zagreba – 453. Splitsko-dalmatinska županija nalazi se na drugom mjestu sa 143 prijave, dok se na trećem mjestu nalazi Istarska županija sa 119 prijava. U kategoriju *Nepoznato* svrstano je 2449 prijava, što čini udio od 62,7%. Ovaj postotak moguće je objasniti činjenicom da nositelji odobrenja i IMI zbog zaštite osobnih podataka nisu dužni prosljediti HALMED-u podatak o adresi prijavitelja.

2.1.2. Načini prijavljivanja

Zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka sumnju na nuspojavu lijeka mogu prijaviti putem *on-line* aplikacije dostupne na internetskoj stranici HALMED-a, 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.

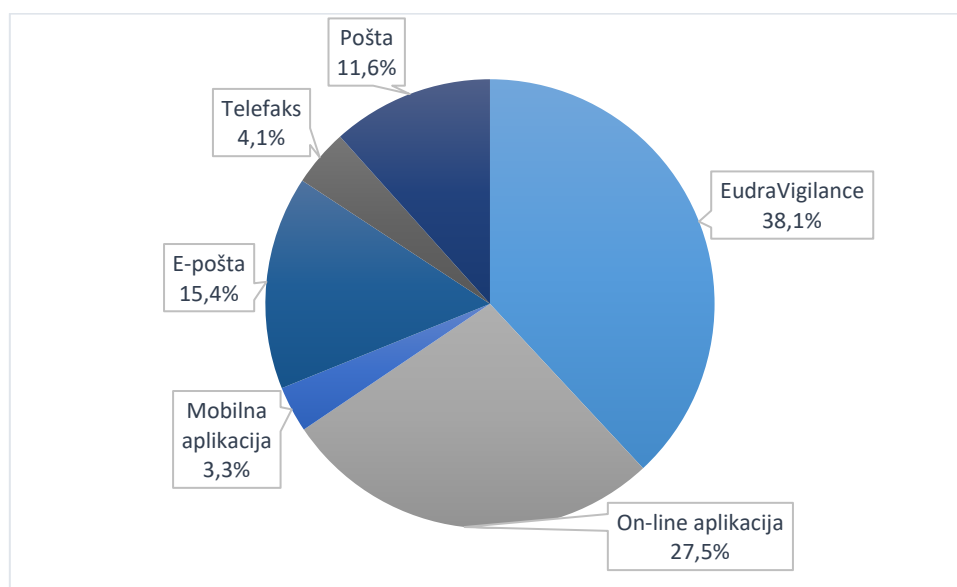
U prikupljanju prijava sumnji na nuspojave sudjeluju i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet koji su sve prijave koje zaprimaju dužni prosljediti HALMED-u elektronički putem baze EudraVigilance. Putem baze EudraVigilance prijave sumnji na nuspojave koje su identificirane u medicinskoj literaturi 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 2019. godini u odnosu na 2018. godinu prema načinu prijavljivanja, dok Slika 7. prikazuje udio prijava u 2019. godini prema načinu prijavljivanja.

Tablica 7. Broj prijava prema načinu prijavljivanja u 2019. godini u odnosu na 2018. godinu

Način prijavljivanja	Broj prijava u 2018.	Broj prijava u 2019.
EudraVigilance	1327	1486
On-line aplikacija	953	1073
Mobilna aplikacija	94	130
E-pošta	865	600
Telefaks	211	161
Pošta	567	454
Ukupno	4017	3904

Slika 7. Udio prijava prema načinu prijavljivanja u 2019. godini



U 2019. godini 1073 prijave zaprimljene su putem *on-line* aplikacije, a 130 prijava putem mobilne aplikacije, što zajedno čini udio od 30,8% u ukupnom broju prijava, odnosno udio od 58,2% u broju prijava zaprimljenih izravno od zdravstvenih radnika i pacijenata/korisnika lijeka. Trend porasta prijava zaprimljenih elektroničkim putem (putem *on-line* aplikacije i mobilne aplikacije) nastavio se i u 2019. godini; broj prijava porastao je za 14,9% (1203 prijave u 2019. godini u odnosu na 1047 prijava u 2018. godini). *On-line* aplikacija namijenjena je prvenstveno pacijentima/korisnicima lijeka, međutim u značajnoj mjeri koriste je i zdravstveni radnici; od 1073 prijave zaprimljene putem *on-line* aplikacije, 932 prijave uputili su zdravstveni radnici, a 141 prijavu pacijenti/korisnici lijeka.

U 2019. godini 454 prijave zaprimljene su poštom, što čini udio od 11,6% u ukupnom broju prijava. Trend smanjenja broja prijava zaprimljenih poštom nastavio se i u 2019. godini; broj prijava smanjen je za 19,9% (454 prijave u 2019. godini u odnosu na 567 prijava u 2018. godini). Od 454 prijave zaprimljene poštom, zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka

izravno su poslali HALMED-u 196 prijava, što čini udio od 9,5% u ukupnom broju prijava koje su zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka izravno poslali HALMED-u.

U 2019. godini nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet prosljedili su HALMED-u 1477 prijava, što čini udio od 37,8% u ukupnom broju prijava. U odnosu na 2018. godinu, kada su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet HALMED-u prosljedili 1313 prijava, zabilježen je porast broja prijava od 12,5%. Dodatno, u 2019. godini od EMA-e je putem MLM servisa zaprimljeno 9 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 2019. godini ukupno zaprimljeno 1486 prijava.

2.2. Karakteristike prijave sumnji na nuspojave

2.2.1. Klasifikacija lijekova

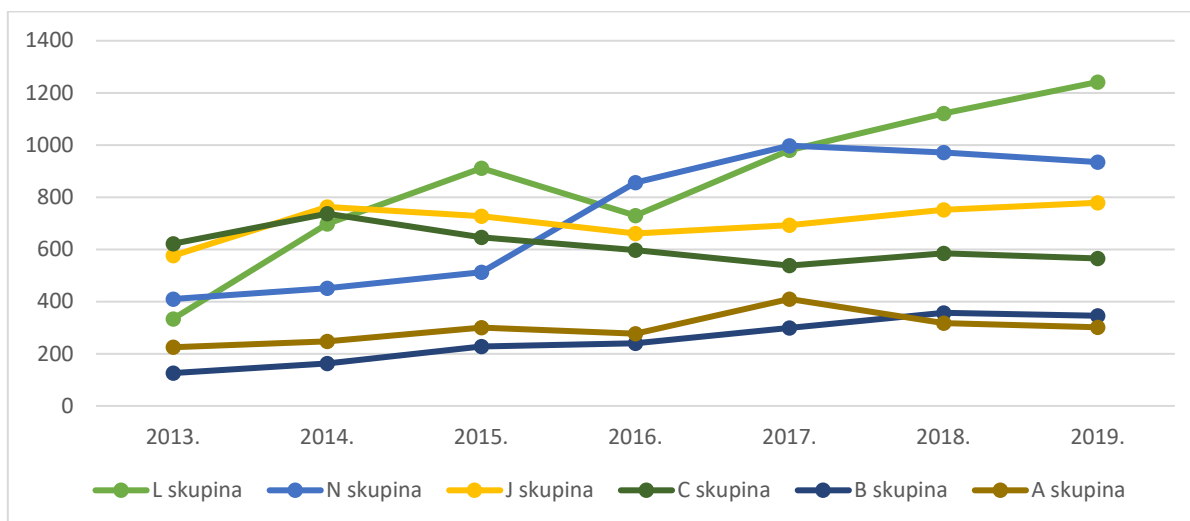
Najzastupljenija skupina prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova u 2019. godini je skupina L (lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori), na drugom mjestu nalazi se skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav), dok se na trećem mjestu nalazi skupina J (lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Navedene skupine bile su najzastupljenije i u protekle dvije godine. Porast skupine N bilježi se od 2016. godine, s početkom zaprimanja prijava od IMI-ja, s obzirom na to da se otrovanja lijekovima najčešće prijavljuju upravo za navedenu skupinu.

Ukupan broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava jer je u jednoj prijavi sumnje na nuspojavu moguće navesti jedan ili više lijekova pod sumnjom, a moguća je i interakcija između dvaju ili više lijekova (Tablica 8.).

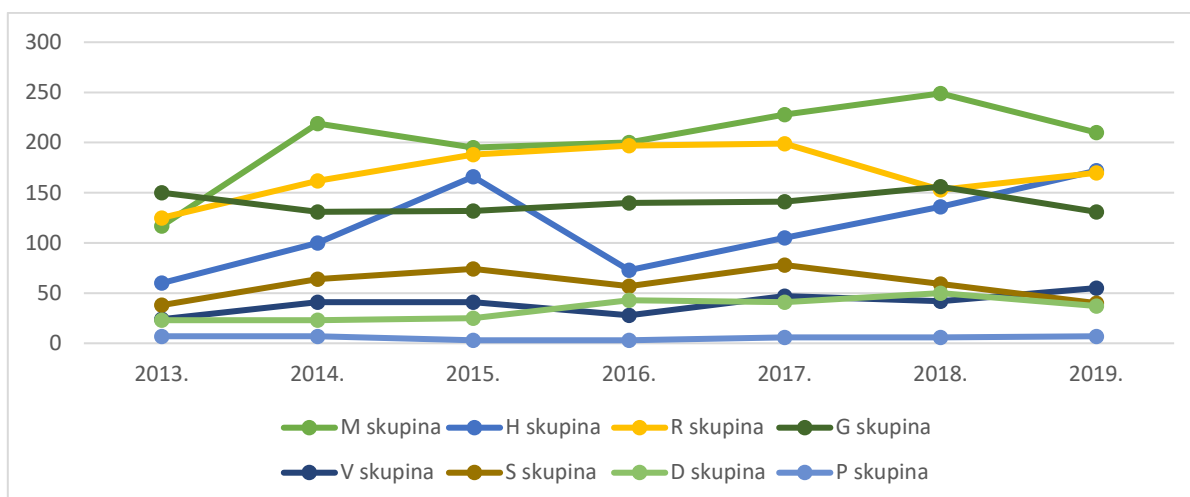
Tablica 8. Broj lijekova za koje je u 2019. godini prijavljena sumnja na nuspojavu prema ATK klasifikaciji

ATK klasifikacija	2019.
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	302
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	346
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	565
ATK 1. razina D skupina (dermatični)	37
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	131
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	172
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	779
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	1242
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	210
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	935
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	7
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	170
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	40
ATK 1. razina V skupina (različito)	55
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	4991

Slika 8. Kretanje broja prijava sumnji na nuspojave za pojedine skupine lijekova prema ATK klasifikaciji u razdoblju od 2013. do 2019. 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 2019. godine za manje zastupljene skupine lijekova



Tablica 9. Broj prijava prema ATK skupinama lijekova i prijaviteljima u 2019. godini

Mjesto po broju prijava	Liječnici		Farmaceuti		Pacijenti/korisnici lijeka	
	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava	Skupina	Broj prijava
1.	L	941	C	248	J	247
2.	N	667	J	188	N	77
3.	J	292	N	136	C	52

U 2019. godini liječnici su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine L, farmaceuti su najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine C, dok su pacijenti/korisnici lijeka najčešće prijavljivali sumnje na nuspojave za lijekove iz ATK skupine J. Ovi podaci jednaki su podacima zabilježenima u 2018. godini. Navedeno je moguće objasniti činjenicom da se lijekovi iz skupine L primjenjuju za liječenje

zloćudnih i autoimunih bolesti, koje zahtijevaju kontinuirano praćenje bolesnika, a većina od tih lijekova primjenjuje se u bolnicama, zbog čega su pacijenti češće u kontaktu s liječnicima koji mogu primijetiti i prijaviti sumnju na nuspojavu. Lijekovi iz skupine C primjenjuju se većinom u liječenju kroničnih, dugotrajnih bolesti, primjerice hipertenzije ili srčanih aritmija, a lijekovi se uglavnom propisuju na ponovljivi recept, zbog čega su pacijenti češće u kontaktu s farmaceutima kojima se mogu požaliti na sumnju na nuspojavu. Lijekovi iz skupine J, u koju spadaju antibiotici i cjepiva, široko se primjenjuju u općoj populaciji, jednokratnom primjenom ili kroz kraće vremensko razdoblje, zbog čega su pacijenti u mogućnosti sami prepoznati i povezati nuspojavu s primijenjenim lijekom/cjepivom te je i prijaviti.

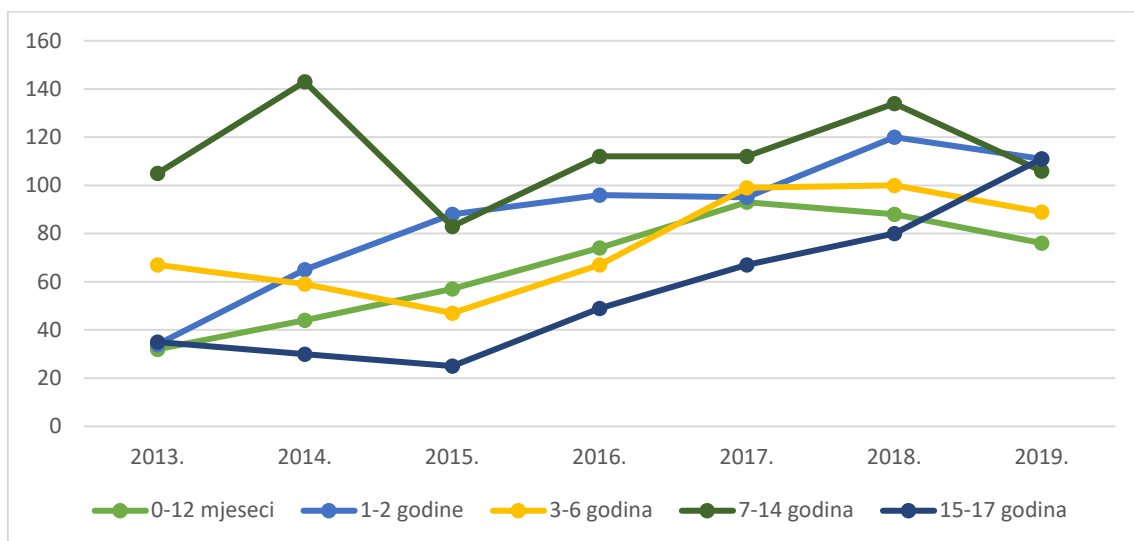
2.2.2. Dob i spol bolesnika

Tablica 10. prikazuje prijave sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom. Raspodjela ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama u skladu je s podacima iz prethodnih godina. Zabilježen je porast broja prijava u dobnj skupini od 15 do 17 godina te dobnj skupini 85 godina i stariji, dok se u preostalim dobnim skupinama broj prijava smanjio zbog manjeg ukupnog broja prijava u 2019. godini u odnosu na 2018. godinu.

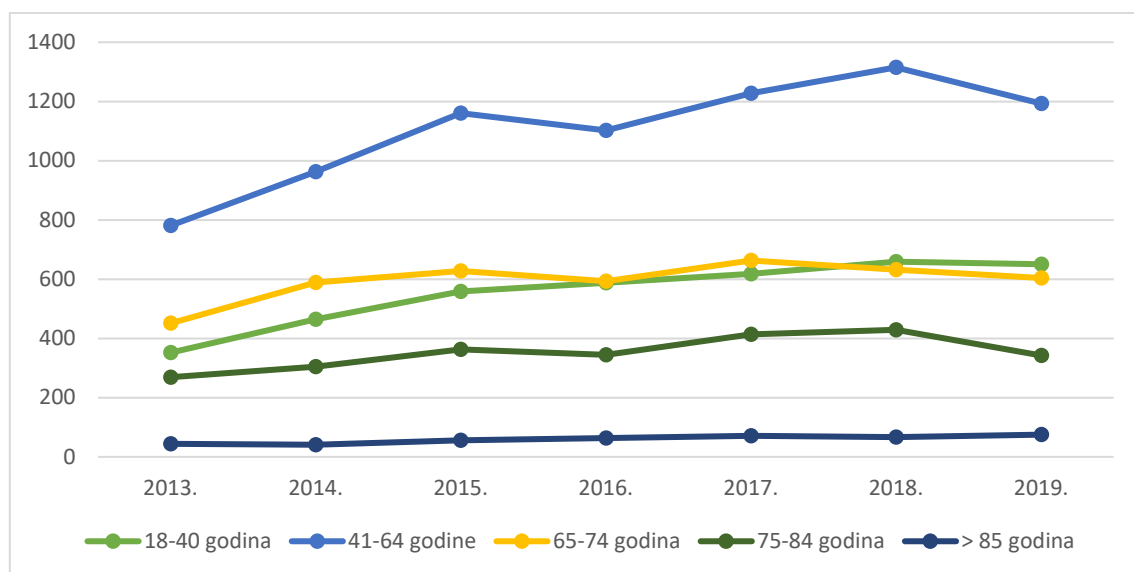
Tablica 10. Pregled prijava sumnji na nuspojave prema dobnim skupinama bolesnika u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom

Dobna skupina	Broj prijava u 2018. godini	Udio prijava (%) u 2018.	Broj prijava u 2019. godini	Udio prijava (%) u 2019.
0 - 12 mjeseci	88	2,2	76	1,9
1 do 2 godine	120	3,0	111	2,8
3 do 6 godina	100	2,5	89	2,3
7 do 14 godina	134	3,3	106	2,7
15 do 17 godina	80	2,0	111	2,8
18 do 40 godina	659	16,4	650	16,6
41 do 64 godine	1315	32,7	1193	30,6
65 do 74 godine	632	15,7	604	15,5
75 do 84 godine	429	10,7	342	8,8
85 godina i starije	67	1,7	75	1,9
Nepoznata dob	393	9,8	547	14,0
UKUPNO	4017	100	3904	100

Slika 10. Pregled kretanja broja prijava za mlađe dobne skupine u razdoblju od 2013. do 2019. godine



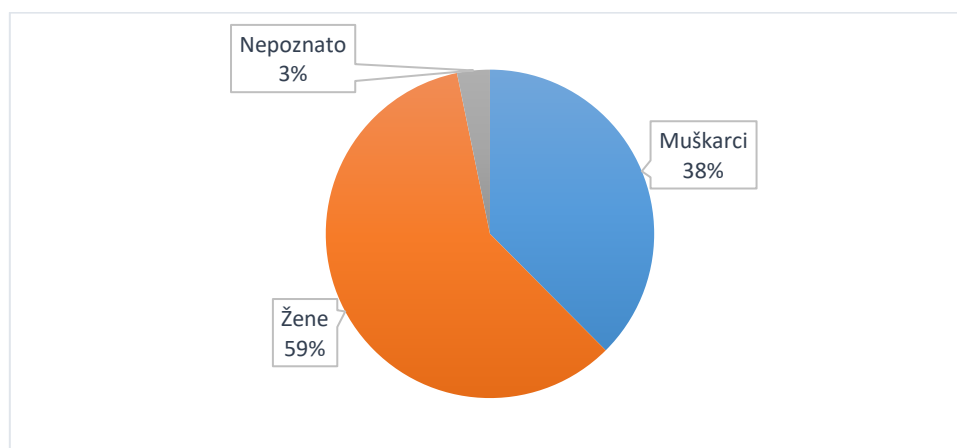
Slika 11. Pregled kretanja broja prijava za osobe u dobi od 18 godina i starije u razdoblju od 2013. do 2019. godine



Tablica 11. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom

Spol	Broj prijava u 2018. godini	Broj prijava u 2019. godini	Udio prijava (%) u 2018. godini	Udio prijava (%) u 2019. godini
Muškarci	1531	1466	38	38
Žene	2377	2312	59	59
Nepoznato	109	126	3	3
UKUPNO	4017	3904	100	100

Slika 12. Prijave sumnji na nuspojave prema spolu bolesnika u 2019. godini



Već petnaestu godinu zaredom veći broj prijava sumnji na nuspojave lijeka zaprimljen je za korisnice lijeka/pacijentice, odnosno osobe ženskog spola (59%). Udio prijava prema spolu u 2019. godini jednak je udjelu prijava prema spolu u 2018. godini.

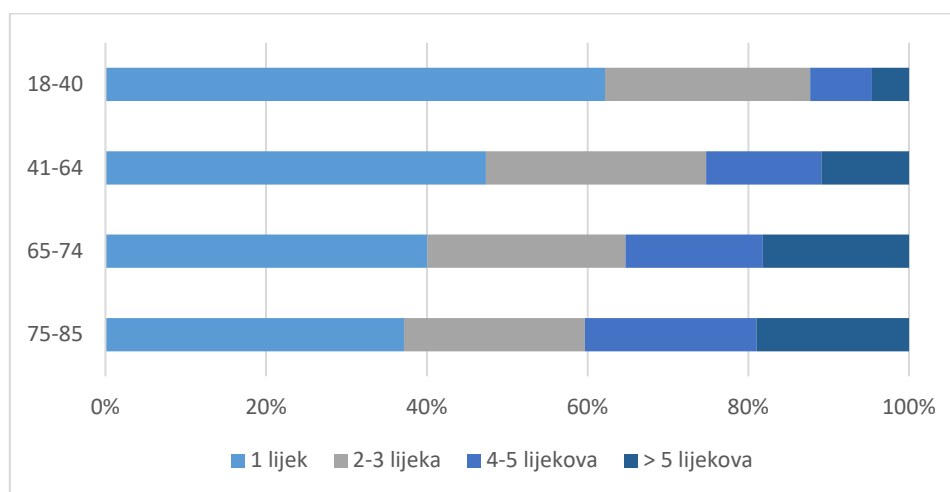
2.2.3. Broj lijekova u istodobnoj primjeni

Promatrajući odnos dobi pacijenata/korisnika lijeka i broja lijekova koje istodobno primjenjuju, u 2019. 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	54	17	3	2	76
1-2 godine	94	11	4	2	111
3-6 godina	72	15	2	0	89
7-14 godina	88	15	1	2	106
15-17 godina	60	40	7	4	111
18-40 godina	404	166	50	30	650
41-64 godine	565	327	171	130	1193
65-74 godina	242	149	103	110	604
75-84 godina	127	77	73	65	342
> 85 godina	24	14	18	19	75
Nepoznato	393	103	32	19	547
UKUPNO	2123	934	464	383	3904

Slika 13. Raspodjela broja prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini prema broju lijekova u istodobnoj primjeni u dobnim skupinama za osobe u dobi od 18 godina i starije



2.2.4. Ozbiljnost nuspojava

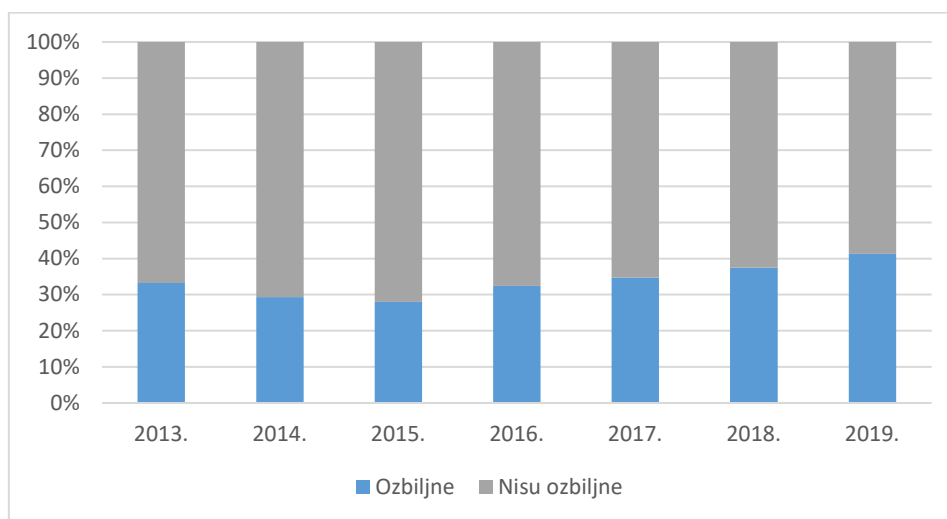
U 2019. godini zaprimljeno je 1612 prijava (41%) koje su ispunjavale najmanje jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. 2292 prijave zaprimljene u 2019. godini (59%) nisu ispunjavale niti jedan od kriterija prema kojima se nuspojava smatra ozbiljnom. Udio ozbiljnih prijava (41%) niži je od udjela prijava koje nisu ozbiljne (59%). Udio ozbiljnih prijava veći je u 2019. godini u odnosu na 2018. godinu, kada je iznosio 37%.

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 2019. godine



U Tablici 13. prikazan je broj prijava ozbiljnih nuspojava prema pojedinim kriterijima ozbiljnosti prijavljenih u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom. Najviše prijava sumnji na nuspojave ocijenjeno je ozbiljnima prema kriteriju medicinski značajna ozbiljna stanja.

Tablica 13. Broj prijava ozbiljnih nuspojava prijavljenih u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom prema kriterijima ozbiljnosti

KRITERIJ	Broj prijava u 2018. godini	Broj prijava u 2019. godini
Smrt	117	115
Ugrožava život	89	102
Hospitalizacija	384	392
Invalidnost	18	17
Prirođena anomalija	0	1
Medicinski značajno ozbiljno stanje	1194	1297
UKUPNO	1802*	1924*

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

U Tablici 14. prikazan je pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2019. godini. U Tablici 15. prikazan je udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2019. godini.

Tablica 14. Pregled prijava prema ozbiljnosti nuspojave i prijaviteljima u 2019. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Ukupan broj prijava iz izvora	2115	937	495	317
Broj i udio ozbiljnih prijava	1099 (52%)	146 (16%)	175 (35%)	185 (58%)
Broj i udio ne-ozbiljnih prijava	1016 (48%)	791 (84%)	320 (65%)	132 (42%)

Tablica 15. Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava prema prijaviteljima u 2019. godini

PRIJAVITELJI	Liječnici	Farmaceuti	Pacijenti/korisnici lijeka	Ostali zdravstveni radnici
Udio u ukupnom broju ozbiljnih prijava	68%	9%	11%	11%

Najveći udio ozbiljnih prijava u 2019. godini zaprimljen je od liječnika i iznosi 68%, što je u skladu s podacima iz 2018. godine. Od farmaceuta, pacijenata/korisnika lijeka i ostalih zdravstvenih radnika u 2019. godini zaprimljen je manji udio ozbiljnih prijava (31%), što je u skladu s podacima iz prethodnih godina. Iz navedenih podataka može se zaključiti da se pacijenti/korisnici lijeka prilikom razvoja ozbiljnih nuspojava češće obraćaju liječnicima, koji potom navedene nuspojave i prijavljuju, dok se prilikom razvoja nuspojava koje ne smatraju ozbiljnim češće obraćaju farmaceutima ili ih osobno prijavljuju.

2.2.5. Tip nuspojava

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

Tablica 16. prikazuje broj i udio prijavljenih nuspojava ovisno o tipu reakcije te ih uspoređuje s podacima iz 2018. godine.

Tablica 16. Broj i udio prijavljenih nuspojava prema tipu reakcije u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom

Tip nuspojava	Broj nuspojava u 2018. godini	Broj nuspojava u 2019. godini	Udio nuspojava (%) u 2018. godini	Udio nuspojava (%) u 2019. godini
Tip A	8350	8593	77,1	77,2
Tip B	2350	2386	21,7	21,4
Tip F	126	157	1,2	1,4
UKUPNO	10826	11136	100	100

Od 11.136 nuspojava prijavljenih u 2019. godini, 77,2% svrstava se u nuspojave tipa A, a 21,4% svrstava se u nuspojave tipa B. Ukupno 1,4% prijavljenih nuspojava odnosi se na sumnje na nedjelotvornost lijeka, odnosno svrstava se u nuspojave tipa F. Podaci o tipu nuspojava u 2019. godini gotovo su jednaki podacima iz 2018. godine.

2.2.6. Ishod nuspojava

U Tablici 17. prikazan je broj nuspojava prema ishodu zaprimljenih u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom. U 2019. godini broj nuspojava bez podataka o ishodu iznosi 4133 te je veći u odnosu na 2018. godinu, kada je taj broj iznosio 4060. 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 4050 nuspojava kao ishod je prijavljen oporavak bez posljedica.

Sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka prijavljena je u 115 prijava. Broj prijava u kojima se sumnja da je smrtni ishod nastao kao posljedica nuspojave lijeka u 2019. godini manji je za 1,7% u odnosu na 2018. godinu. Kao i proteklih godina, u najvećem broju smrtnih slučajeva pacijenti su imali tešku podležuću bolest, primjerice zloćudnu bolest (karcinom), nasljednu metaboličku bolest, srčanu 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.

Analizom podataka o lijekovima za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu sa smrtnim ishodom uočava se da se, jednako kao i 2018. godine, u najvećem broju prijava radi o lijekovima iz ATK skupine L, odnosno lijekovima za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatorima. Značajan broj prijava sumnji na nuspojavu sa smrtnim ishodom odnosi se na lijekove koji se nalaze pod dodatnim praćenjem, odnosno lijekove koje se prati još intenzivnije od ostalih lijekova i za koje su nositelji odobrenja obvezni pojačano prijavljivati sumnje na nuspojave u svim slučajevima. Ta obveza uključuje i sve slučajeve u kojima uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave nije moguće sa sigurnošću u potpunosti isključiti. Lijekovi pod dodatnim praćenjem u značajnom su dijelu inovativni lijekovi namijenjeni liječenju najtežih stanja. Stoga je još jednom važno istaknuti da prisutnost teške podležće bolesti značajno otežava procjenu uzročno-posljedične povezanosti 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.

Tablica 17. Pregled broja nuspojava prema ishodu zaprimljenih u 2019. godini u usporedbi s 2018. godinom

Ishod nuspojave	2018.	2019.
Oporavak bez posljedica	3918	4050
Oporavak s posljedicama	134	108
Oporavak u tijeku	1282	1561
Nuspojava u tijeku	1166	1061
Nepoznato	4060	4133

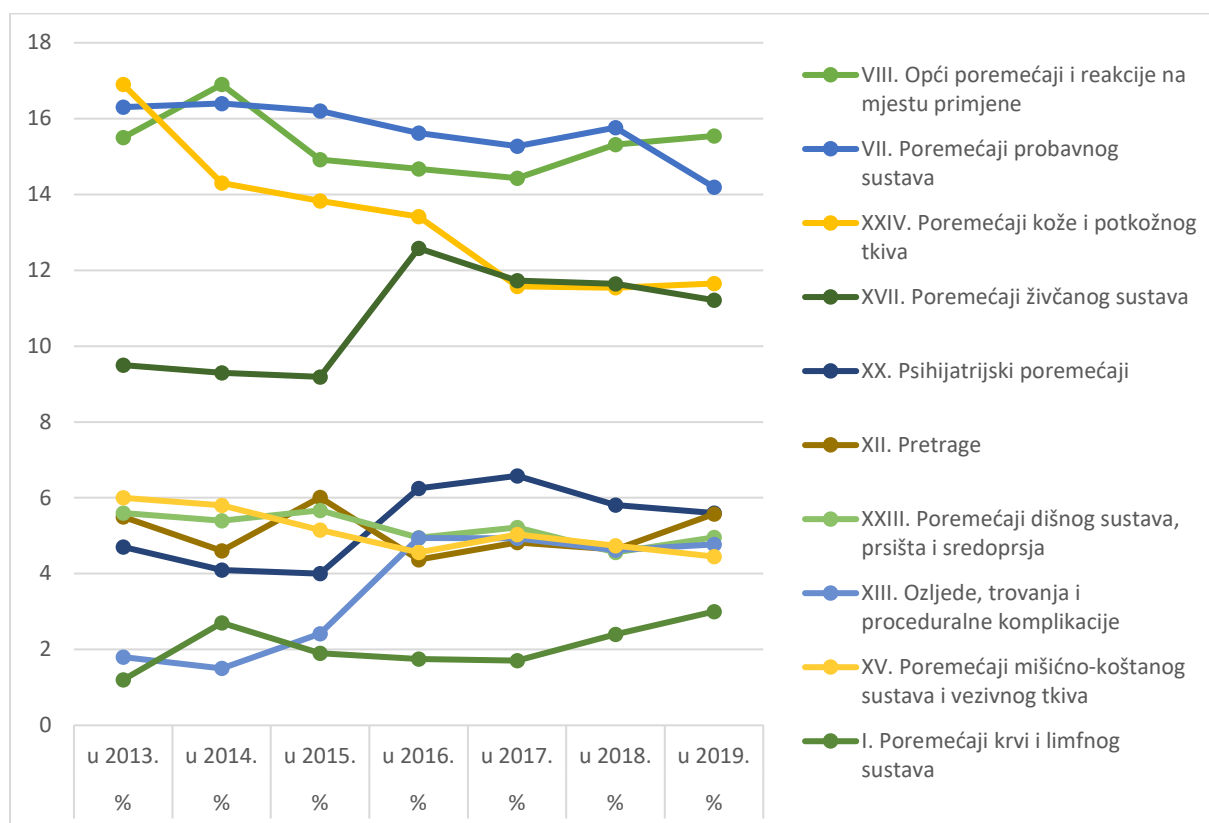
2.2.7. Nuspojave prema organskim sustavima

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 2019. godini zabilježen je za organski sustav (SOC, engl. *System Organ Class*) *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (15,54%), zatim za SOC *Poremećaji probavnog sustava* (14,19%) te za SOC *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (11,65%).

Tablica 18. Nuspojave prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i u 2019. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj nuspojava u 2019. godini	Udio nuspojava (%) u 2019. godini
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	334	3,00
II. Srčani poremećaji	327	2,94
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	10	0,09
IV. Poremećaji uha i labirinta	119	1,07
V. Endokrini poremećaji	40	0,36
VI. Poremećaji oka	261	2,34
VII. Poremećaji probavnog sustava	1580	14,19
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	1730	15,54
IX. Poremećaji jetre i žuči	67	0,60
X. Poremećaji imunološkog sustava	169	1,52
XI. Infekcije i infestacije	318	2,86
XII. Pretrage	620	5,57
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	531	4,77
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	169	1,52
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	496	4,45
XVI. Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	158	1,42
XVII. Poremećaji živčanog sustava	1248	11,21
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	10	0,09
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	19	0,17
XX. Psihijatrijski poremećaji	624	5,60
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	131	1,18
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	120	1,08
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	552	4,96
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	1297	11,65
XXV. Socijalne okolnosti	14	0,13
XXVI. Operativni i medicinski postupci	14	0,13
XXVII. Krvožilni poremećaji	178	1,60
UKUPNO	11136	100

Slika 15. Prikaz kretanja nuspojava iz deset najzastupljenijih organskih sustava u razdoblju od 2013. do 2019. godine



2.2.8. Najčešće prijavljene nuspojave u 2019. godini

U 2019. godini najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina, proljev, somnolencija, osip, crvenilo i glavobolja, što su nuspojave karakteristične za klasične sintetske lijekove. Ovi podaci u skladu su s podacima iz prethodnih godina. Riječ je o nuspojavama koje su prijaviteljima dobro uočljive, jasno vremenski povezane s primjenom lijeka (javljaju se ubrzo nakon početka primjene lijeka, a najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka) te nerijetko značajno smanjuju kvalitetu života pacijenta/korisnika lijeka, iako se regulatorno ne svrstavaju u ozbiljne nuspojave. Među najčešće prijavljenim nuspojavama nalazi se somnolencija (pretjerana pospanost), karakteristična nuspojava lijekova iz skupine N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav), za koje se u posljednjih nekoliko godina zaprima visoki broj prijava.

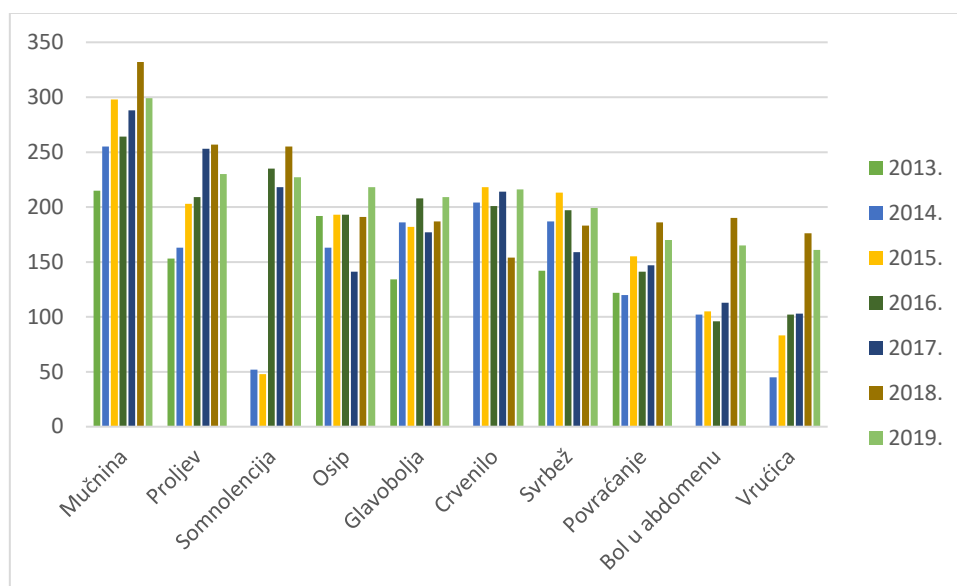
Kao posljedica prijava zaprimljenih od IMI-ja i u 2019. godini se, jednako kao i u razdoblju od 2016. do 2018. godine, među najčešće prijavljenim reakcijama nalaze pokušaj samoubojstva i namjerno predoziranje lijekom. U navedenim slučajevima ne radi se o nuspojavama u užem smislu, odnosno nije riječ o štetnoj i neželjenoj reakciji na primjenu lijeka, već su u pitanju obrasci korištenja, odnosno načini na koje se lijek koristi, stoga ove reakcije nisu prikazane u Tablici 19. Sukladno važećim smjernicama za kodiranje nuspojava (MedDRA *Points to Consider*), navedeni obrasci korištenja lijeka također se kodiraju u polje za nuspojave lijeka u svrhu lakšeg praćenja i identifikacije novih sigurnosnih pitanja. U prijavama zaprimljenim od IMI-ja zabilježeno je 148 slučajeva pokušaja samoubojstva lijekom te 148 namjernih predoziranja jednim ili više lijekova.

U Tablici 19. navedene su nuspojave koje su u 2019. godini prijavljene više od 100 puta. Na Slici 16. grafički je prikazano kretanje deset najčešće prijavljenih nuspojava u 2019. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2019. godine.

Tablica 19. Najčešće prijavljene nuspojave u 2019. godini

Nuspojava	Broj nuspojava u 2019. godini
Mučnina	299
Proljevlje	230
Somnolencija	227
Osip	218
Crvenilo	216
Glavobolja	209
Svrbež	199
Povraćanje	170
Bol u abdomenu	165
Vrućica	161
Umor	136
Slabost	125
Omaglica	121
Otežano disanje	118
Urtikarija	112
Neučinkovitost lijeka	103

Slika 16. Grafički prikaz kretanja 10 najčešće prijavljenih nuspojava u 2019. godini u odnosu na razdoblje od 2013. do 2019. godine.



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

2.3. Karakteristike posebnih skupina prijava

2.3.1. Prijave sumnji na nuspojave cjepiva

HALMED je tijekom 2019. godine zaprimio 309 prijava sumnji na nuspojave cjepiva. Broj prijava sumnji na nuspojave cjepiva u kontinuiranom je porastu od 2015. godine. Prijave HALMED-u šalju zdravstveni radnici, pacijenti/korisnici lijeka, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet te se redovito razmjenjuju informacije o nuspojavama cjepiva s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ). Na mjesečnoj bazi održavaju se sastanci Stručne grupe za nuspojave i sigurnu primjenu cjepiva, koju čine zaposlenici HALMED-a i zaposlenici Službe za epidemiologiju zaraznih bolesti HZJZ-a.

Prijave sumnji na nuspojave cjepiva u 2019. godini najčešće su prijavljivali liječnici (188), dok se na drugom mjestu nalaze pacijenti, roditelji pacijenta ili drugi članovi obitelji pacijenta (100). Manji broj sumnji na nuspojave cjepiva prijavili su farmaceuti (13) i ostali zdravstveni radnici (5), a u tri prijave struka prijavitelja nije bila poznata.

Udio prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od kriterija prema kojima se klasificiraju kao ozbiljne iznosi 45%, dok udio prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od tih kriterija iznosi 55%. Prilikom ocjene ozbiljnosti prijava sumnji na nuspojave cjepiva primjenjuju se isti kriteriji kao i kod nuspojava lijekova, navedeni u dijelu 2.2.4. Izvješća.

Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2019. godini bile su vrućica i povišena tjelesna temperatura, reakcije na mjestu primjene cjepiva poput crvenila, otekline i boli te glavobolja. Podaci o najčešće prijavljenim nuspojavama cjepiva prikazani su u Tablici 20. Navedene nuspojave očekivane su prilikom primjene cjepiva, obično su blažeg karaktera te prolaze kroz nekoliko dana bez potrebe za dodatnim liječenjem ili uz simptomatsko liječenje (primjerice analgeticima i antipireticima i/ili primjenom hladnih obloga).

Tablica 20. Najčešće prijavljene nuspojave cjepiva u 2019. godini

Nuspojava	Broj prijava u 2019. godini
Vrućica i povišena tjelesna temperatura	121
Crvenilo na mjestu primjene	53
Oteklina na mjestu primjene	37
Glavobolja	36
Bol na mjestu primjene	35
Osip	24
Povraćanje	21
Somnolencija	18
Malaksalost	18
Mučnina	16

Udio prijava sumnji na nuspojave cjepiva od pacijenata/korisnika cjepiva u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave od pacijenata/korisnika lijeka (495) iznosi 20% te je viši u usporedbi s 2018. godinom, kada je iznosio 15%. HALMED kontinuirano naglašava da se u prometu u RH nalaze isključivo lijekovi, uključujući i cjepiva, čije koristi višestruko nadmašuju moguće rizike. Sigurnosni profil svih lijekova, uključujući i cjepiva, kontinuirano se prati.

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

Tijekom 2019. 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 2019. godini IMI je HALMED-u proslijedio 609 prijava otrovanja odnosno predoziranja jednim ili više lijekova.

Od navedenog broja, 258 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 2019. godini.

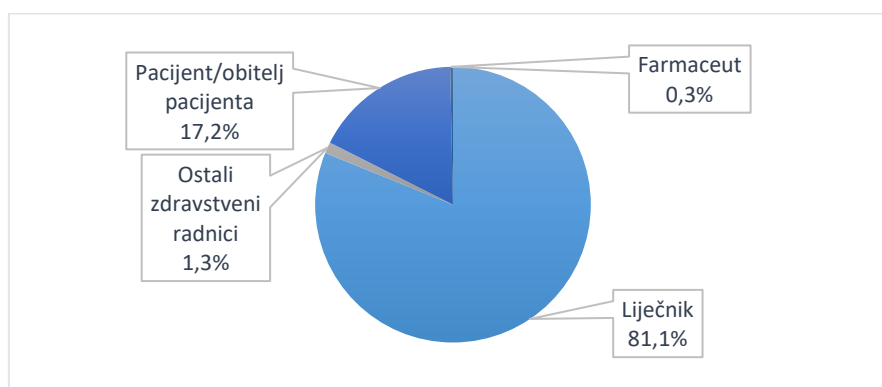
Preostala 351 prijava nije sadržavala podatak o nuspojavi ili je u njoj bilo jasno navedeno da nije došlo do nuspojave. Ove prijave nisu uključene u obradu kao dio ukupnog broja prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih u 2019. godini, ali su prikazane u ovom dijelu Izvješća. U sklopu farmakovigilancijskih 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 21. Broj prijava zaprimljenih od IMI-ja u 2019. godini

Ukupan broj prijava IMI-ja	Broj prijava koje sadrže podatak o nuspojavi lijeka	Broj prijava koje ne sadrže podatak o nuspojavi lijeka
609	258	351

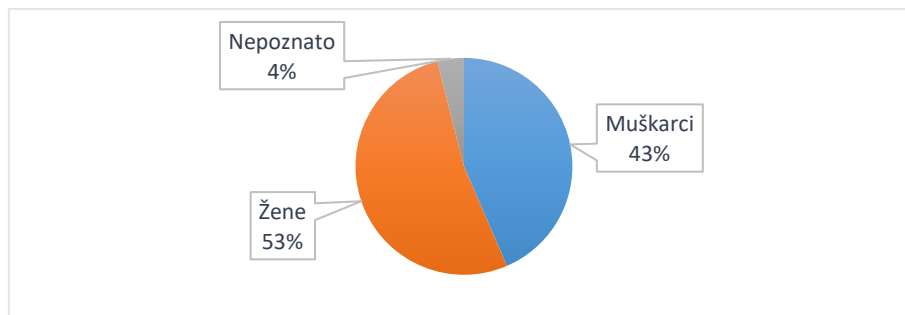
Slika 17. Pregled prijava prosljeđenih od IMI-ja prema skupinama prijavitelja u 2019. godini



Analizom prijava prosljeđenih od IMI-ja prema skupinama prijavitelja uočava se da je više od četiri petine (81,1%) prijava zaprimljeno od liječnika (Slika 17.). Navedeni podatak je očekivan s obzirom na to da 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

(17,2%) 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 18. Pregled prijava proslijeđenih od IMI-ja prema spolu bolesnika u 2019. godini



Kada se prijave zaprimljene od IMI-ja promatraju prema spolu bolesnika, uočava se da je za bolesnike muškog spola zaprimljeno 43% prijava, što je nešto više u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini (38%). Udio prijava koji se odnosi na ženski spol nešto je niži (53%) u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini (59%) (Slika 18.).

Tablica 22. prikazuje broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja u usporedbi s ukupnim brojem i udjelom prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2019. 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 60,6% prijava IMI-ja, dok je u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini za navedenu dobnu skupinu zaprimljeno 12,6% 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 nuspojave, većinom nisu bile ozbiljne. U dobnj skupini 7-14 godina, a osobito u dobnj skupini 15-17 godina veći je broj ozbiljnih prijava, koje se većinom odnose na pokušaj samoubojstva namjernim predoziranjeom jednim ili više lijekova.

Tablica 22. Broj i udio prijava zaprimljenih od IMI-ja prema dobnim skupinama bolesnika u usporedbi s ukupnim brojem i udjelom prijava sumnji na nuspojave lijekova u 2019. godini

Dob bolesnika	Prijave IMI-ja u 2019.	Udio prijava IMI-ja (%) u 2019.	Prijave u 2019.	Udio prijava (%) u 2019.
0 do 12 mjeseci	23	3,8	76	1,9
1 do 2 godine	142	23,3	111	2,8
3 do 6 godina	97	15,9	89	2,3
7 do 14 godina	45	7,4	106	2,7
15 do 17 godina	62	10,2	111	2,8
18 do 40 godina	80	13,1	650	16,6
41 do 64 godine	99	16,3	1193	30,6
65 do 74 godine	15	2,5	604	15,5
75 do 84 godine	6	1,0	342	8,8
85 godina i starije	1	0,2	75	1,9
Nepoznata dob	39	6,4	547	14,0
UKUPNO	609	100	3904	100

U prijavama zaprimljenima od IMI-ja zabilježeno je ukupno 910 lijekova pod sumnjom. Kada se lijekovi promatraju prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji, vidljivo je da najveći broj lijekova za koje su zabilježene prijave pripada skupini N (lijekovi s djelovanjem na živčani sustav) i iznosi 59,5%. Ostale skupine lijekova znatno su manje zastupljene; na drugom mjestu nalazi se skupina C (lijekovi s djelovanjem na kardiovaskularni sustav) s 9,2% lijekova, a na trećem mjestu nalazi se skupina M (lijekovi s djelovanjem na koštano-mišićni sustav) sa 7,4% lijekova. Podaci su u skladu s podacima iz prethodnih godina, od kada se zaprimaju prijave od IMI-ja.

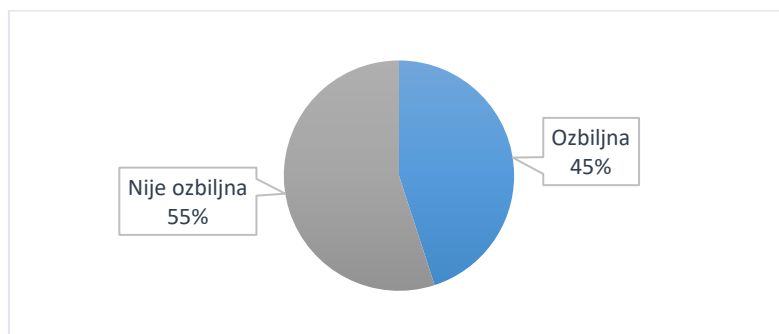
Tablica 23. Pregled lijekova prema ATK klasifikaciji za prijave zaprimljene od IMI-ja u 2019. godini

ATK klasifikacija	2019.	Udio (%) u IMI prijavama
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	50	5,5
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	20	2,2
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	84	9,2
ATK 1. razina D skupina (dermatični)	18	2,0
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustav i spolni hormoni)	11	1,2
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	14	1,5
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	35	3,8
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	4	0,4
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	67	7,4
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	541	59,5
ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	2	0,2
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	59	6,5
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	2	0,2
ATK 1. razina V skupina (različito)	3	0,3
UKUPAN BROJ LIJEKOVA	910	100

Broj prijava koje ne ispunjavaju niti jedan od kriterija prema kojima se prijava smatra ozbiljnom iznosi 335 (55%), dok broj prijava koje ispunjavaju najmanje jedan od tih kriterija

iznosi 274 (45%). Udio ozbiljnih prijava zaprimljenih od IMI-ja veći je u odnosu na udio u ukupnom broju prijava sumnji na nuspojave u 2019. godini (41%). Veći udio ozbiljnih prijava od IMI-ja može se objasniti činjenicom da se svaki pokušaj samoubojstva namjernim predoziranjeom jednim ili više lijekova smatra ozbiljnom prijavom, neovisno o tome je li rezultirao nuspojavom. Udio prijava prema ozbiljnosti prikazan je na Slici 19.

Slika 19. Prijave zaprimljene od IMI-ja u 2019. godini prikazane prema ozbiljnosti



U prijavama zaprimljenima od IMI-ja u 2019. godini zabilježeno je ukupno 1600 različitih reakcija. Tablica 24. prikazuje u kojim je organskim sustavima sukladno MedDRA klasifikaciji organskih sustava (SOC) zabilježeno najviše reakcija. Na prvom mjestu nalazi se SOC *Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije*, za koji je zabilježeno 38,3% 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 20,3% reakcija, dok je na trećem mjestu SOC *Psihijatrijski poremećaji* sa 17,7% reakcija.

Tablica 24. Pregled reakcija prema klasifikaciji organskih sustava prema MedDRA-i za prijave od IMI-ja u 2019. godini

Organski sustav prema MedDRA-i (SOC)	Broj reakcija	Udio reakcija (%) u prijavama IMI-ja
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	1	0,1
II. Srčani poremećaji	25	1,6
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0
IV. Poremećaji uha i labirinta	2	0,1
V. Endokrini poremećaji	0	0
VI. Poremećaji oka	12	0,8
VII. Poremećaji probavnog sustava	59	3,7
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	325	20,3
IX. Poremećaji jetre i žuči	1	0,1
X. Poremećaji imunološkog sustava	1	0,1
XI. Infekcije i infestacije	1	0,1
XII. Pretrage	18	1,1
XIII. Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	613	38,3
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	4	0,3
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	4	0,3
XVI. Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine	0	0
XVII. Poremećaji živčanog sustava	219	13,7
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	0	0
XIX. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom	0	0
XX. Psihijatrijski poremećaji	283	17,7
XXI. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	2	0,1
XXII. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	0	0
XXIII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta	11	0,7
XXIV. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	3	0,2
XXV. Socijalne okolnosti	0	0
XXVI. Operativni i medicinski postupci	0	0
XXVII. Krvožilni poremećaji	16	1,0
UKUPNO	1600	100

Pregledom prijava zaprimljenih od IMI-ja prema tipu nuspojave (opisano u dijelu 2.2.5.), 98% reakcija ubraja se u tip A, a 2% u reakcije tipa B. Navedena raspodjela reakcija istovjetna je raspodjeli u posljednje dvije 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 2019. godini

3.1. Pregled najvažnijih sigurnosnih regulatornih mjera poduzetih u 2019. godini

3.1.1. Započela ocjena i preporučene nove mjere za sprječavanje pogrešaka prilikom rukovanja i pripreme za primjenu depo formulacija lijekova s djelatnom tvari leuprorelin

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) Europske agencije za lijekove (EMA) započelo je u 2019. godini ocjenu depo formulacija lijekova s djelatnom tvari leuprorelin temeljem zaprimljenih prijava pogrešaka prilikom rukovanja i pripreme ovih lijekova.

Depo formulacije lijekova koji sadrže leuprorelin primjenjuju se u liječenju raka prostate, raka dojke i stanja koja zahvaćaju ženski spolni sustav (endometriozna, fibroza maternice, simptomatska miomatoza uterusa, rani pubertet). Primjenjuju se injekcijom pod kožu ili u mišić te postupno otpuštaju djelatnu tvar tijekom razdoblja od jednog do šest mjeseci. U depo formulacije se ubrajaju implantati te prašci i otapala za pripremu otopina ili suspenzija za injekciju.

U Republici Hrvatskoj odobreni su i dostupni sljedeći lijekovi koji sadrže leuprorelin:

- Eligard 7,5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
- Eligard 22,5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
- Eligard 45 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju
- Lerin 5 mg implantat
- Lupron depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Lupron depo 11,25 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju u napunjenoj štrcaljki
- Lutrate depo 3,75 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem
- Lutrate depo 22,5 mg prašak i otapalo za suspenziju za injekciju s produljenim oslobađanjem.

Leuprorelin je dostupan i u injekcijama koje se primjenjuju svaki dan, no ove formulacije lijekova nisu bile uključene u ocjenu zbog toga što nije bilo prijava pogrešaka prilikom rukovanja injekcijama za svakodnevnu primjenu.

PRAC je ocijenio sve dostupne podatke i u 2020. godini preporučio mjere za sprječavanje pogrešaka prilikom rukovanja i pripreme za primjenu depo formulacija lijekova koji sadrže leuprorelin. Pogreške prilikom rukovanja vezane su uz kompleksnost postupka rekonstitucije ovih lijekova, koji uključuje nekoliko koraka kod pojedinih depo formulacija. Prijavljene pogreške tijekom rukovanja i pripreme lijeka za primjenu uključivale su nepravilnu upotrebu štrcaljke ili igle (što je uzrokovalo curenje lijeka iz štrcaljke), neodgovarajuću rekonstituciju i neispravno uštrcavanje implantata, što je uzrokovalo primjenu nedovoljne količine lijeka pojedinim bolesnicima. Navedene pogreške mogu uzrokovati poddoziranje i smanjenje učinkovitosti terapije.

Prema preporukama PRAC-a, depo formulacije lijekova koji sadrže leuprorelin trebaju pripremati i primjenjivati isključivo zdravstveni radnici upoznati sa svim koracima pripreme. Bolesnici ne smiju samostalno pripremati ili primjenjivati navedene lijekove.

PRAC je također donio preporuke za pojedine depo formulacije lijekova koji sadrže leuprorelin. U sažetak opisa svojstava lijeka Eligard koji se koristi u liječenju hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate uvrstit će se nova upozorenja o potrebi striktnog pridržavanja uputa za pripremu i primjenu lijeka te nadzor i praćenje bolesnika u slučaju da dođe do pogreške prilikom rukovanja. Dodatno, nositelj odobrenja lijeka Eligard mora izmijeniti trenutni sustav za primjenu lijeka novim sustavom jednostavnijeg rukovanja i primjene do listopada 2021. godine. PRAC je preporučio izmjenu i pojednostavljenje uputa za rukovanje lijekom Lutrate depo kako bi se olakšalo pridržavanje uputa, a pakiranje lijeka također će se izmijeniti na način da upute za pripremu postanu dostupnije i jednostavnije za pronaći.

Zbog novih preporuka uputit će se pismo zdravstvenim radnicima koji propisuju, izdaju ili primjenjuju ove lijekove, a navedeno pismo također će se objaviti na internetskim stranicama EMA-e i HALMED-a.

3.1.2. Preporučeno ograničenje primjene krema s visokim sadržajem estradiola na jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje četiri tjedna

PRAC je preporučio ograničenje primjene krema s visokim sadržajem estradiola na jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje četiri tjedna. Ova mjera uvela se s ciljem minimiziranja rizika od nuspojava uzrokovanih estradiolom apsorbiranim u krvotok iz krema primijenjenih unutar rodnice za liječenje simptoma vaginalne atrofije u žena koje su u postmenopauzi.

Kreme uključene u ocjenu sadrže 100 mikrograma estradiola po gramu kreme (0,01%) i pripadaju vrsti topikalne hormonske nadomjesne terapije. Ovi lijekovi sadrže ženski hormon estradiol, koji se primjenjuje kako bi se nadomjestio prirodni hormon estradiol, čija količina opada u tijelu žene nakon menopauze. U Republici Hrvatskoj odobren je i dostupan u prometu lijek Linoladiol 0,01% krema za rodnicu, sa sadržajem estradiola od 100 mikrograma po gramu kreme, koji se primjenjuje za liječenje simptoma vaginalne atrofije u žena u postmenopauzi. U državama članicama Europske unije ove kreme u prometu su pod zaštićenim nazivima Linoladiol, Linoladiol N, Linoladiol Estradiol, Estradiol Wolff i Montadiol.

PRAC je ocijenio dostupne podatke o sigurnosti i djelotvornosti krema s visokim sadržajem estradiola, uključujući podatke o količini estradiola u krvi. Podaci su pokazali da su u žena u postmenopauzi koje su koristile ove kreme razine estradiola u krvi bile iznad fiziološke razine u postmenopauzi. PRAC je zaključio da je apsorpcija estradiola u krvotok značajna te da može rezultirati sličnim nuspojavama kao i hormonska nadomjesna terapija (HNT). Nuspojave HNT-a primijenjenog kroz usta ili transdermalno (kao flaster) uključuju vensku tromboemboliju (stvaranje krvnih ugrušaka u venama), moždani udar, hiperplaziju i rak endometrija (rak sluznice maternice), rak jajnika i rak dojke. Dodatno, podaci o sigurnosti dugotrajne primjene krema s visokim sadržajem estradiola su ograničeni. Slijedom navedenog, PRAC je preporučio korištenje ovih krema isključivo za jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje četiri tjedna. Također, kreme s visokim sadržajem estradiola ne smiju se propisivati i primjenjivati s drugim lijekovima za hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT).

Informacije o lijeku ažurirat će se novim preporukama, upozorenje da se lijek smije koristiti isključivo za jednokratno razdoblje liječenja u trajanju od najdulje četiri tjedna nalaziti će se na vanjskom i unutarnjem pakiranju lijeka, a veličina tube bit će ograničena na 25 g kako bi se spriječila uporaba dulja od preporučene.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, a javnost je informirana putem internetskih stranica HALMED-a.

3.1.3. Preporučene nove mjere za sprječavanje potencijalno fatalnih pogrešaka u doziranju metotreksata za liječenje upalnih bolesti

PRAC je preporučio nove mjere kako bi se izbjegle pogreške u doziranju lijekova koji sadrže metotreksat. Metotreksat se za liječenje upalnih stanja primjenjuje jednom tjedno, dok se za liječenje određenih vrsta malignih oboljenja lijek primjenjuje češće i u većim dozama. Zbog pogrešaka su određeni bolesnici nepravilno primali dozu lijeka svaki dan umjesto jednom tjedno, odnosno primili su previše lijeka, što je u određenim slučajevima imalo ozbiljne posljedice, uključujući i smrtne ishode.

PRAC je ocijenio sve dostupne podatke i odredio uvođenje dodatnih mjera kako bi se smanjili rizici pogrešnog doziranja. Nove mjere uključuju ograničenje propisivanja lijeka, uvrštavanje vidljivih upozorenja na pakiranje lijeka i distribuciju edukacijskih materijala zdravstvenim radnicima i bolesnicima. Dodatno, kako bi se olakšalo praćenje pravilne primjene lijeka jednom tjedno, tablete metotreksata bit će dostupne u blister pakiranju umjesto u bočicama i spremnicima za tablete.

PRAC je preporučio sljedeće:

- Lijekove koji sadrže metotreksat trebaju propisivati samo liječnici s iskustvom u njihovoj primjeni.
- Zdravstveni radnici koji propisuju ili izdaju metotreksat za liječenje upalnih bolesti trebaju:
 - dati bolesniku/njegovatelju potpune i jasne upute o doziranju jedanput tjedno
 - pažljivo provjeriti kod svakog novog propisivanja/izdavanja lijeka da bolesnik/njegovatelj razumije kako se lijek mora uzimati jedanput tjedno
 - odlučiti s bolesnikom/njegovateljem kojeg dana u tjednu će bolesnik uzimati metotreksat
 - obavijestiti bolesnika/njegovatelja o znakovima predoziranja i uputiti ih da se odmah obrate liječniku u slučaju sumnje na predoziranje.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, a javnost je informirana putem internetskih stranica HALMED-a.

U navedenom postupku HALMED je zajedno s njemačkim Saveznim institutom za lijekove i medicinske proizvode (BfArM) sudjelovao kao PRAC izvjestitelj.

3.1.4. Započela ocjena podataka o povezanosti raka kože i lijeka Picato i donesen zaključak o nepovoljnom odnosu koristi i rizika primjene lijeka Picato

PRAC je u 2019. godini započeo ocjenu lijeka Picato temeljem rezultata nekoliko studija koje su ukazivale na povećan broj slučajeva karcinoma kože, uključujući karcinom skvamoznih stanica, u bolesnika koji su primjenjivali lijek Picato. Lijek Picato sadržavao je djelatnu tvar ingenol mebutat i bio je dostupan kao gel koji se primjenjuje na kožu zahvaćenu aktiničkom keratozom, kada vanjski sloj kože nije zadebljan ili uzdignut. Aktinička keratoza uzrokovana je prevelikim izlaganjem suncu i može prijeći u invazivni karcinom kože.

Informacije o lijeku sadržavale su upozorenje o jednom tipu karcinoma kože (keratoakantom), a upozorenje se tijekom ocjene ažuriralo kako bi uključile i informacije o sljedećim karcinomima: karcinom bazalnih stanica, Bowenova bolest i karcinom skvamoznih stanica. PRAC je za vrijeme trajanja ocjene preporučio zdravstvenim radnicima da u bolesnika koji su imali ili imaju karcinom kože primjenjuju lijek Picato s oprezom, a bolesnicima koji primjenjuju ovaj lijek da trebaju pratiti pojavu bilo kakvih lezija na koži te odmah obavijestiti svog liječnika ako primijete bilo kakvu neuobičajenu pojavu na koži.

PRAC je proveo ocjenu svih dostupnih podataka o riziku pojave malignih kožnih oboljenja u bolesnika koji su primjenjivali lijek Picato, uključujući studiju koja je uspoređivala lijek Picato s imikvimodom (drugim lijekom za aktiničku keratozu). Rezultati navedene studije pokazali su višu incidenciju malignih kožnih oboljenja, posebice karcinoma pločastih stanica, na dijelovima kože tretiranim lijekom Picato, u odnosu na dijelove kože tretirane imikvimodom. Za vrijeme trajanja ocjene, PRAC je kao mjeru predostrožnosti preporučio obustavu izvršenja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Picato, a Europska komisija (EK) izdala je u siječnju 2020. godine odluku o obustavi izvršenja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Picato, zakonski obvezujuću u svim državama članicama EU-a. Temeljem provedene ocjene, PRAC je u 2020. godini potvrdio da lijek Picato može povećati rizik od pojave malignih kožnih oboljenja te zaključio da rizici primjene ovog lijeka nadmašuju koristi njegove primjene. PRAC je uzeo u obzir i činjenicu da se učinkovitost liječenja lijekom Picato s vremenom smanjuje te da su dostupne druge terapijske opcije za liječenje aktiničke keratoze.

Lijek Picato više nema odobrenje za stavljanje u promet u Europskoj uniji (EU). Odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Europskoj uniji povučeno je u veljači 2020. godine.

Pacijenti koji su primjenjivali lijek Picato trebaju obratiti pažnju na pojavu neuobičajenih promjena na koži, koje se mogu javiti tjednima i mjesecima nakon prestanka primjene lijeka, te potražiti medicinski savjet u slučaju da takve promjene primijete.

3.1.5. Nova kontraindikacija primjene lijeka Xeljanz u bolesnika koji imaju povećani rizik od plućne embolije i nova upozorenja o povećanom riziku od venske tromboembolije i ozbiljnih i smrtonosnih infekcija uz primjenu lijeka Xeljanz

PRAC je u 2019. godini započeo ocjenu koristi i rizika liječenja lijekom Xeljanz u svim odobrenim indikacijama, slijedom rezultata iz kliničkog ispitivanja u bolesnika s reumatoidnim artritismom, starijim od 50 godina i s najmanje jednim dodatnim čimbenikom rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti. Lijek Xeljanz sadrži djelatnu tvar tofacitinib i indiciran je za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa, aktivnog psorijatičnog artritisa te za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog ulceroznog kolitisa, u odraslih bolesnika.

Ispitivanje je pokazalo povećan rizik od plućne embolije pri primjeni tofacitiniba u dozi od 10 mg, dva puta dnevno, u usporedbi s bolesnicima koji su primali inhibitore čimbenika nekroze tumora (inhibitore TNF-a), lijekove koji pomažu smanjiti upalu, zbog čega je uvedena nova kontraindikacija. Primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg, dva puta dnevno, kontraindicirana je u bolesnika na koje se odnosi jedan ili više sljedećih čimbenika:

- primjena kombiniranih hormonskih kontraceptiva ili hormonske nadomjesne terapije
- zatajivanje srca
- prijašnja venska tromboembolija (duboka venska tromboza ili plućna embolija)
- naslijeđeni poremećaj koagulacije krvi
- malignitet
- bolesnici koji prolaze veliki kirurški zahvat.

Dodatni rizični čimbenici koje je potrebno uzeti u obzir pri određivanju bolesnikovog rizika od plućne embolije su dob, pretilost, pušenje i imobilizacija. Bolesnici koji se trenutno liječe dozom od 10 mg, dva puta dnevno, i koji imaju visoki rizik od nastanka plućne embolije trebaju se nastaviti liječiti drugom terapijom. Bolesnike koji primaju tofacitinib, neovisno o indikaciji, potrebno je pratiti zbog znakova i simptoma plućne embolije te ih uputiti da odmah potraže liječničku pomoć ako se spomenuti znakovi i simptomi pojave.

Ispitivanje je dodatno pokazalo povećan rizik od nastanka krvnih ugrušaka u plućima s obje doze lijeka Xeljanz, od 5 mg i 10 mg, dva puta dnevno, u usporedbi s bolesnicima koji su primali inhibitore TNF-a.

Slijedom navedenog, PRAC je zaključio da lijek Xeljanz može povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka u plućima i dubokim venama u bolesnika koji su već od ranije pod visokim rizikom od nastanka krvnih ugrušaka te preporučio da se lijek Xeljanz u tih bolesnika mora primjenjivati s oprezom. Dodatno, doza održavanja od 10 mg, dva puta dnevno, ne smije se primjenjivati u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji su pod povećanim rizikom, osim ako ne postoji odgovarajuće zamjensko liječenje. Zbog povećanog rizika za razvoj infekcija, u bolesnika starijih od 65 godina lijek Xeljanz smije se primjenjivati jedino kada ne postoji druga odgovarajuća terapija.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja u 2020. godini upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, kojim se obavijestilo o sljedećem:

- U bolesnika koji se liječe tofacitinibom opaženi su povećani rizik od ozbiljne venske tromboembolije ovisan o dozi, uključujući slučajeve plućne embolije, od kojih su neki bili fatalni, te povećan rizik od duboke venske tromboze.
- Tofacitinib se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s poznatim čimbenicima rizika za razvoj venske tromboembolije, bez obzira na indikaciju i doziranje.
- Ne preporučuje se primjena tofacitiniba u dozi od 10 mg, dva puta dnevno, za terapiju održavanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom koji imaju poznate čimbenike rizika za razvoj venske tromboembolije, osim ako nije dostupno prikladno zamjensko liječenje.
- Preporučena doza u liječenju reumatoidnog i psorijatičnog artritisa od 5 mg, dva puta dnevno, ne smije se prekoračiti.
- Potrebno je informirati bolesnike o znakovima i simptomima venske tromboembolije prije nego započnu liječenje tofacitinibom i savjetovati ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se tijekom liječenja razviju navedeni simptomi.
- Bolesnici stariji od 65 godina izloženi su dodatnom povećanom riziku od pojave ozbiljnih infekcija i fatalnih ishoda uzrokovanih infekcijama. Stoga se primjena

tofacitiniba u tih bolesnika smije razmotriti samo ako nije dostupno prikladno zamjensko liječenje.

3.1.6. Nova kontraindikacija primjene lijeka Gilenya u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju

U 2019. godini upućeno je pismo zdravstvenim radnicima o novoj kontraindikaciji primjene lijeka Gilenya u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju, zbog rizika od urođenih anomalija u fetusa izloženih lijeku. Lijek Gilenya sadrži djelatnu tvar fingolimod i primjenjuje se u liječenju relapsno-remitirajuće multiple skleroze. Podaci dobiveni nakon stavljanja lijeka u promet ukazali su na to da djeca majki koje su bile izložene fingolimodu tijekom trudnoće imaju dvostruko veći rizik od razvoja urođenih anomalija u usporedbi sa stopom opaženom u općoj populaciji (2-3%).

Najčešće prijavljene velike anomalije su urođena srčana bolest kao što su atrijski i ventrikularni septalni defekt, Fallotova tetralogija, bubrežni poremećaji te mišićno-koštani poremećaji.

Prije početka i za vrijeme liječenja žene reproduktivne dobi zdravstveni radnici moraju osigurati da:

- je bolesnica obaviještena o riziku od štetnih učinaka na fetus povezanih s liječenjem fingolimodom
- je dostupan negativan test na trudnoću prije početka liječenja
- bolesnica upotrebljava učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te još dva mjeseca nakon prekida liječenja
- se liječenje fingolimodom obustavi dva mjeseca prije planiranja trudnoće.

Ako žena tijekom liječenja zatrudni:

- primjena fingolimoda mora se prekinuti
- liječnik mora obavijestiti bolesnicu o riziku od štetnih učinaka lijeka na fetus
- trudnoću je potrebno pažljivo pratiti te obavljati ultrazvučne preglede.

3.1.7. Rizici primjene djelatne tvari ondanzetron u prvom tromjesečju trudnoće

Ondanzetron se koristi za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih primjenom citotoksične kemoterapije i radioterapije te za prevenciju i liječenje postoperativne mučnine i povraćanja u odraslih bolesnika. Ondanzetron nije odobren za liječenje mučnine i povraćanja u trudnoći.

Na temelju iskustva iz epidemioloških ispitivanja u ljudi, postoji sumnja da ondanzetron uzrokuje orofacijalne malformacije ako se primijeni tijekom prvog tromjesečja trudnoće. U jednom kohortnom ispitivanju koje je uključivalo 1,8 milijuna trudnoća, primjena ondanzetrona tijekom prvog tromjesečja bila je povezana s povećanim rizikom od orofacijalnih rascjepa (3 dodatna slučaja na 10000 liječenih žena; prilagođeni relativni rizik 1,24 (95% CI 1,03 -1,48)). Dostupna epidemiološka ispitivanja o srčanim malformacijama pokazuju proturječne rezultate.

Ondanzetron se ne bi trebao primjenjivati tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Žene reproduktivne dobi trebaju razmotriti upotrebu kontracepcije.

Zbog navedenog sigurnosnog pitanja upućeno je pismo zdravstvenim radnicima, a informacije o lijekovima koji sadrže ondanzetron bit će ažurirane novim podacima.

3.1.8. Izmjena formulacije lijeka Euthyrox

Lijek Euthyrox sadrži djelatnu tvar levotiroksinnatrij i primjenjuje se za liječenje hipotireoze (manjka ili izostanka lučenja hormona štitne žlijezde) te u stanjima u kojima je neophodno potisnuti izlučivanje tireotropina, hormona koji stimulira rad štitne žlijezde, poznatijeg kao TSH. Terapijska doza lijeka u pojedinog bolesnika određuje se u skladu sa simptomima i vrijednostima tireotropina.

Od 30. rujna 2019. godine na tržištu Republike Hrvatske dostupna je nova formulacija lijeka Euthyrox tablete. Nova formulacija lijeka ima poboljšanu stabilnost djelatne tvari tijekom cijelog roka valjanosti lijeka te je izmijenjen sastav pomoćnih tvari. Pomoćna tvar laktoza, s poznatim učinkom u bolesnika s nepodnošenjem laktoze, uklonjena je i zamijenjena pomoćnom tvari manitol te je dodana bezvodna limunska kiselina. Djelatna tvar lijeka, levotiroksinnatrij, ostala je ista odnosno nije promijenjena u odnosu na raniju formulaciju lijeka. Način uzimanja lijeka nije promijenjen.

Budući da se radi o lijeku uske terapijske širine, prilikom prelaska na novu formulaciju lijeka može doći do neravnoteže hormona štitne žlijezde, zbog čega se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika, koje uključuje kliničku i laboratorijsku procjenu kako bi se osiguralo da svaki pojedini bolesnik i dalje uzima odgovarajuću dozu. Osobitu je pozornost potrebno posvetiti osjetljivim skupinama (npr. bolesnicima s rakom štitne žlijezde, kardiovaskularnom bolešću, trudnicama, djeci i starijim osobama).

Zbog navedenog je upućeno pismo zdravstvenim radnicima, javnost je informirana putem internetskih stranica HALMED-a te su izdane preporuke za liječnike koji propisuju lijek i za ljekarnike koji izdaju lijek.

Preporuke za liječnike koji propisuju lijek:

- Kliničkom i laboratorijskom obradom potrebno je potvrditi da je dnevna doza koju pojedini bolesnik uzima i dalje odgovarajuća.
- Ako je potrebno, doziranje treba prilagoditi prema kliničkom odgovoru pojedinog bolesnika i laboratorijskim nalazima.
- Liječnici trebaju obratiti pozornost na pravovremenu, jasnu i potpunu informiranost bolesnika.

Preporuke za ljekarnike koji izdaju lijek:

- Bolesnicima je potrebno savjetovati da uzimaju novu formulaciju lijeka Euthyrox na potpuno isti način kao i staru formulaciju.

- Bolesnike je potrebno uputiti da se obrate liječniku zbog neophodnog pažljivog praćenja tijekom prelaska s jedne vrste tableta na drugu.
- Bolesnicima je potrebno savjetovati da ne uzimaju staru formulaciju lijeka Euthyrox nakon što počnu uzimati novu formulaciju.
- Bolesnicima je potrebno dati letak s informacijama te napomenuti da je izgled pakiranja također promijenjen.

Početakom 2020. godine HALMED je zaprimio povećani broj prijava sumnji na nuspojave za novu formulaciju lijeka Euthyrox. Najčešće zabilježene nuspojave odnosile su se na probavne tegobe, uključujući bolove i/ili grčeve u želucu, mučninu, dijareju, povećanje tjelesne težine, glavobolju, omaglicu, nesanicu, umor, opću slabost, osjećaj lupanja srca, aritmije, ubrzane otkucaje srca, povećan krvni tlak te pritisak, stezanje i/ili bol u prsima. Prijave sumnji na nuspojave zaprimljene za novu formulaciju lijeka nisu odudarale od prijava sumnji na nuspojave zaprimljenih za staru formulaciju lijeka.

3.2. Pregled ostalih pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijekova u 2019. godini

3.2.1. HALMED, HZJZ i HFD proveli su kampanju o važnosti cijepljenja u sklopu Europskog tjedna cijepljenja

Svake godine Svjetska zdravstvena organizacija obilježava Europski tjedan cijepljenja kako bi promovirala cijepljenje kao ključnu metodu sprječavanja bolesti i očuvanja života. Europski tjedan cijepljenja održao se od 24. do 30. travnja 2019. godine pod sloganom „Spriječi. Zaštiti. Cijepi.“ („*Prevent. Protect. Immunize.*“). HALMED je u suradnji s Hrvatskim zavodom za javno zdravstvo (HZJZ) i Hrvatskim farmaceutskim društvom (HFD) podržao ovu javnozdravstvenu inicijativu informirajući i educirajući javnost o dobrobitima i važnosti cijepljenja putem društvenih medija.

Kampanjom se ponovno podsjetilo da je cijepljenje osnovno pravo pojedinca na zdravstvenu zaštitu, ali i zajednička odgovornost svakog pojedinca za zaštitu javnog zdravlja.

Kampanjom se dodatno odalo priznanje svim herojima cijepljenja, pojedincima koji na brojne načine pridonose očuvanju ljudskih života cijepljenjem, uključujući:

- Znanstvenike i istraživače, koji su spasili milijune ljudskih života otkrićem i razvojem sigurnih i djelotvornih cjepiva.
- Zdravstvene stručnjake (liječnike, ljekarnike, medicinske sestre, farmaceutske tehničare i druge) koji cijepi ili promiču cijepljenje te pridonose podizanju svijesti kako cjepiva spašavaju ljudske živote.
- Roditelje koji donošenjem odluke o cijepljenju svog djeteta imaju ključnu, životno važnu ulogu u zaštiti kako svoje djece i bližnjih, tako i cijele zajednice.
- Kreatore zdravstvenih politika koji pridonose osiguranju jednake dostupnosti cjepivima svakom pojedincu.
- Sve osobe koje dijele pouzdane, na znanosti i dokazima utemeljene činjenice i informacije o cjepivima.

Važne činjenice koje su se isticale tijekom kampanje:

- Cijepljenje sprječava nastanak određene bolesti, daje doprinos očuvanju života i predstavlja snažan temelj za cjeloživotno zdravlje i blagostanje.
- Cijepljenje protiv zaraznih bolesti ne štiti samo cijepljenu osobu nego i njene bližnje (tzv. kolektivni imunitet ili *herd immunity*).
- Zahvaljujući cijepljenju, incidencija oboljenja od dječje paralize smanjena je za 99%. Zajednički možemo stati na kraj polio virusu!
- Cijepljenje protiv humanog papilomavirusa (HPV) može spriječiti čak 90% slučajeva raka vrata maternice, a ukupno štiti od čak šest vrsta karcinoma uzrokovanih HPV virusom.
- Cjepivo protiv HPV-a uz redovne ginekološke preglede je najučinkovitija metoda za sprječavanje raka vrata maternice!
- Ospice su jedna od najzaraznijih bolesti na svijetu. Necijepljena mala djeca imaju najveći rizik za obolijevanje od ospica i njihovih komplikacija, uključujući smrt.
- Rubeola u trudnica može uzrokovati smrt bebe ili izazvati određene kongenitalne malformacije. Cijepljenje protiv rubeole tijekom djetinjstva štiti osobu tijekom života.
- Cjepivo protiv hepatitisa B ima 95%-tnu učinkovitost protiv infekcija i nastanka kroničnog oboljenja jetre i raka jetre uzrokovanog virusom hepatitisa B.
- Kombinirana cjepiva, kao DTP cjepivo (difterija, tetanus, pertusis), smanjuju broj potrebnih kliničkih posjeta i injekcija, smanjujući moguću nelagodu kod djece.

Tijekom Europskog tjedna cijepljenja, HALMED, HZJZ i HFD isticali su kako su cjepiva opsežno i vrlo strogo regulirana i kontrolirana, čime je osigurana najviša razina zaštite zdravlja pacijenata i javnog zdravlja. Kao jedna od najučinkovitijih i najuspješnijih javnozdravstvenih mjera, cijepljenje je spasilo te nastavlja spašavati više ljudskih života nego bilo koja druga medicinska intervencija u povijesti. Relevantne informacije o cjepivima u Republici Hrvatskoj i sigurnosti njihove primjene, pacijenti i zdravstveni radnici mogu pronaći na [internetskoj stranici HALMED-a](#).

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) već treću godinu zaredom proveo kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Kampanja je provedena putem društvenih mreža HFD-a od 25. do 29. studenog 2019. godine u sklopu Europskog tjedna svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave, s ciljem poticanja prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, a s posebnim naglaskom na nuspojave zabilježene prilikom istodobne primjene većeg broja lijekova. Uz HALMED, u provedbi kampanje sudjelovalo je 57 regulatornih tijela za lijekove iz Europske unije i svijeta.

Polifarmacijom, odnosno istodobnom primjenom većeg broja lijekova u pojedinog pacijenta/korisnika lijeka, povećava se rizik od interakcija između lijekova, kao i interakcija lijekova s hranom i dodacima prehrani, uslijed čega se povećava i mogućnost pojave nuspojava kod pacijenta/korisnika lijeka. Iako je polifarmacija zastupljenija u starijim dobnim skupinama, nuspojave se, uslijed potencijalnih interakcija, mogu javiti u osoba svih dobnih skupina koje istodobno uzimaju veći broj lijekova. To uključuje i osobe s kroničnim stanjima koje dugotrajno

istodobno primjenjuju veći broj lijekova. Istraživanja su pokazala da jedna trećina osoba starijih od 75 godina uzima istodobno najmanje šest lijekova, dok više od milijun osoba uzima istodobno osam ili više lijekova dnevno.

Kampanja je provedena kako bi se pozvali zdravstveni radnici i pacijenti/korisnici lijeka da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka i na taj način aktivno pridonesu praćenju i očuvanju sigurnosti primjene lijeka. Svaka prijava sumnje na nuspojavu pridonosi u procesu prikupljanja podataka koji omogućuju bolje razumijevanje sigurnosnog profila lijeka te propisivanja i uzimanja lijekova na najsigurniji mogući način. Praćenjem nuspojava 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 prijaviti HALMED-u putem mobilne aplikacije HALMED (App Store, Google Play), putem on-line aplikacije dostupne na internetskoj stranici HALMED-a ili slanjem ispunjenog Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu e-poštom, telefaksom ili poštom.

Europski tjedan svjesnosti o važnosti prijave sumnji na nuspojave provodi se u sklopu globalne inicijative koju predvodi Uppsala Monitoring Centre (UMC), suradni centar Svjetske zdravstvene organizacije zadužen za vođenje Svjetske baze nuspojava, u suradnji s Mrežom nacionalnih agencija za lijekove (HMA) i Međunarodnom koalicijom regulatornih tijela za lijekove (ICMRA).