

Prepoznavanje i prijava nuspojava

Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions

MATEJA CESAREC, MARTINO GRIZELJ, INA NOVAK, ZVJEZDANA REHOROVIĆ

PLIVA Hrvatska d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska

SAŽETAK Hrvatska već više od četrdeset godina ima tradiciju spontanog prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Sustav usmjeren na praćenje sigurnosti lijekova i medicinskih proizvoda te otkrivanje promjena u omjeru koristi i rizika naziva se farmakovigilancijski sustav. Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek uključujući štetne i neželjene učinke koji su posljedica medikacijskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet poput pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka. Prema mehanizmu nastanka, nuspojave možemo podijeliti u pet tipova: nuspojave kao posljedica farmakološkog učinka lijeka, nepredvidive reakcije, reakcije koje traju relativno dulje vrijeme, odgođene reakcije te reakcije povezane s prestankom uzimanja lijeka. Važno je razlikovati nuspojavu od štetnog događaja. Štetni događaj vremenski povezan s uzimanjem lijeka, ali ne mora biti uzročno-posljedično povezan. Neki se štetni događaj smatra nuspojavom ako postoji sumnja da je bio uzrokovan uzimanjem lijeka. Zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s pacijentom/korisnikom lijeka obavezan je o sumnjama na nuspojave lijeka, osobito ozbiljne i neočekivane, pisano izvijestiti Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode, a u slučaju cjepiva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Kako bi prijava bila valjana, potrebno je navesti četiri osnovna podatka. To su podaci o: prijavitelju događaja, pacijentu kod kojeg se dogodila reakcija, lijeku na koji se sumnja da je uzrokovao prijavljenu reakciju te o samoj reakciji koju prijavljujemo. Svaka je prijava nuspojave važna te može pridonijeti sigurnijoj primjeni lijekova, a zdravstveni djelatnici, posebice liječnici i ljekarnici, najčešće su u prilici uočiti te potom prijaviti nuspojavu.

KLJUČNE RIJEČI: nuspojava, lijek, sigurnost pacijenata, CIOMS, zdravstveni djelatnik, lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju

SUMMARY The Croatian tradition of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions (ADRs) is over forty years long. The system that focuses on drug safety (before and after marketing authorisation was granted) and detects changes in their benefit/risk ratio is called pharmacovigilance system. An ADR is every harmful and unintended reaction including adverse and undesirable effects resulting from medication errors and administration of the drug outside of conditions the product was approved for, including drug misuse and abuse. According to their mechanism, ADRs can be divided into 5 types: augmented reactions which result from the pharmacological effect of the drug, bizarre reactions (not expected from the known pharmacological actions of the drug), continuing reactions, delayed reactions and end-of-use reactions associated with the withdrawal of a medicine. It is important to distinguish an ADR from an adverse event. ADRs are those adverse events for which there is a reasonable possibility of a causal relationship with the drug/medicinal product. Healthcare professionals (HCPs), who are in contact with the patient or drug user, are obliged to report any suspected ADR, especially if serious and unexpected. The Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices, and the Croatian Institute for Public Health if vaccines are involved, need to be informed of the report. Specification of minimum criteria is necessary for a valid case report: identifiable reporter, patient, suspect drug, and suspected reaction. Each case report contributes to patient safety and HCPs, particularly doctors and pharmacists, have an opportunity to identify and report ADRs.

KEY WORDS: adverse drug reaction (ADR), therapeutic agent, patient safety, CIOMS, healthcare professional (HCP), Local Safety Officer (LSO)

Uvod

Hrvatska već više od četrdeset godina, preciznije od 1974., organizirano prikuplja spontane prijave sumnji na nuspojave lijekova, što nas svrstava među pionire u njihovu prijavljivanju. Prvi Pravilnik o praćenju nuspojava na lijekove i medicinske proizvode donesen je 1999., a 2003. osnovana je Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Dvije godine potom Agencija je preuzela funkciju praćenja spontanog prijavljivanja nuspojava lijekova te nuspojava u kliničkim ispitivanjima. Osim nuspojava lijekova HALMED od 2005. godine prati i nuspojave medicinskih

proizvoda te cjepiva (1). Broj prijava nuspojava lijekova kontinuirano raste tijekom posljednjih godina, što upućuje na sve veću svijest o prijavljivanju nuspojava. Potrošnja lijekova također raste te se time povećava i vjerojatnost pojave rijetkih nuspojava. Iako većina korisnika glavnine lijekova neće iskusiti neželjena djelovanja, ako do njih dođe, potrebno ih je prijaviti.

Prijavljivanje nuspojava tijekom postmarketinškog praćenja sigurnosti lijekova olakšava se farmakovigilancijskim sustavima nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet te nacionalne agencije za lijekove. Farmakovigilancijski sustav jest

sustav prikupljanja, obrade i razmjene podataka usmjeren na praćenje sigurnosti lijekova koji se istražuju u kliničkim ispitivanjima, lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet te otkrivanje promjena u omjeru koristi i rizika.

Omjer koristi i rizika jest procjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka s obzirom na rizike za zdravlje bolesnika, stanovništvo te neželjenih učinaka na okoliš. Primjerice, za lijek kojim se liječe bolesti koje ugrožavaju život prihvatljiv je veći rizik od nuspojava nego što bi bio za lijek koji se uzima za ublažavanje simptoma prehlade. Ako je dokazana korist lijeka veća ili ako nema terapijske alternative, toleriraju se veći dokazani i potencijalni rizici. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezan je putem sustava farmakovigilancije znanstveno ocijeniti sve podatke vezane za sigurnost primjene lijeka, razmotriti mogućnosti za minimizaciju i sprečavanje rizika te poduzeti odgovarajuće mjere ako je potrebno.

Što je to nuspojava?

Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek uključujući štetne i neželjene učinke koji su posljedica medicinskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, poput primjerice primjene izvan odobrene indikacije, pogrešne uporabe i zlouporabe lijeka. Dakle, nuspojava nije samo reakcija koja nastaje prilikom uzimanja lijeka na propisan način u odobrenoj indikaciji. Reakcije nastale kao posljedica namjernog predoziranja lijekom, pogrešnog propisivanja ili uporabe lijeka izvan odobrene indikacije također se smatraju nuspojavom (2).

Britanska Regulatorna agencija za lijekove i medicinske proizvode (*The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency – MHRA*) razvrstava nuspojave u pet tipova (3):

- tip A: nuspojave koje nastaju kao posljedica farmakološkog učinka lijeka (na primjer, suha usta kod primjene tricikličkih antidepresiva)
- tip B: nepredvidive ili idiosinkratske reakcije (na primjer, osip kod upotrebe antibiotika)
- tip C: reakcije koje traju relativno dulje vrijeme (na primjer, osteonekroza donje čeljusti povezana s upotrebom bisfosfonata)
- tip D: odgođene reakcije koje postaju očite neko vrijeme nakon primjene lijeka. Zbog vremenske odgode otežana je detekcija takvih nuspojava (na primjer, leukopenija se može pojaviti do 6 tjedana nakon doze kemoterapeutika lomustina)
- tip E: reakcije povezane s prestankom uzimanja lijeka (na primjer, nesanica i anksioznost nakon prestanka uzimanja benzodiazepina).

S obzirom na ozbiljnost, nuspojave možemo podijeliti na **ozbiljne i one koje ne zadovoljavaju taj kriterij**. Nuspojava se smatra ozbiljnom ako ispunjava jedan od ovih uvjeta (2).

Nuspojava je dovela do:

- smrti osobe
- stanja opasnog za život
- potrebe bolničkog liječenja ili produljenja već postojećega bolničkog liječenja
- trajnog ili teškog invaliditeta ili nesposobnosti
- razvoja prirodene anomalije ili mane od rođenja
- ostalih medicinski važnih stanja (koja su nalogala hitno liječenje da bi se izbjegli navedeni ishodi).

U prepoznavanju tih ostalih medicinski važnih stanja pomaže Lista ozbiljnih nuspojava koju HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama (4). Nuspojave koje ne ispunjavaju nijedan od gore navedenih kriterija ne moraju se smatrati ozbiljnima.

Nuspojave također možemo podijeliti na **očekivane i neočekivane**. Očekivane nuspojave su one koje su opisane u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics*) ili u Uputi za ispitivača (engl. *Investigator's brochure*) za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima. Za razliku od očekivanih nuspojava, neočekivana je svaka nuspojava koja nije navedena ili čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s informacijama navedenim u spomenutim dokumentima (2, 5). Zdravstveni je djelatnik dužan prijaviti i očekivane i neočekivane nuspojave.

Nuspojava nasuprot štetnom događaju

Važno je razlikovati nuspojavu od štetnog događaja. Štetan je **događaj** svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s njom (5). Da bi se štetni događaj klasificirao kao **nuspojava**, nužno je postojanje sumnje da je on bio uzrokovan uzimanjem lijeka. Na primjer, bolesnik koji već godinama uzima antihipertenzivnu terapiju pao je na nogostupu i slomio ruku. U ovom slučaju prijelom ruke ne mora biti povezan s uzimanjem lijeka, što znači da se radi o štetnom događaju, a ne nužno o nuspojavi. Ovdje je važno napomenuti da katkad u praksi teško možemo razlučiti je li neki događaj nuspojava ili štetni događaj. U gore navedenom primjeru bolesnik je mogao pasti zbog omaglice uzrokovane antihipertenzivnom terapijom. U tim situacijama zdravstveni je djelatnik dužan prijaviti takav događaj jer sukladno Pravilniku o farmakovigilanciji, potrebno je prijaviti svaku sumnju na nuspojavu.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj (RH) mora imenovati lokalnu osobu odgovornu za farmakovigilanciju. Osoba mora imati prebivalište u RH te može biti zaposlenik kompanije ili pravna osoba, mora imati registriranu djelatnost za praćenje nuspojava, odno-

sno poslova farmakovigilancije ili biti u radnom odnosu kod pravne osobe koja u RH ima registriranu djelatnost za praćenje nuspojava, odnosno poslova farmakovigilancije (2).

Ako lokalna odgovorna osoba za farmakovigilanciju nije specijalist kliničke farmakologije, već je doktor medicine, doktor dentalne medicine, magistar farmacije, magistar medicinske biokemije ili doktor veterinarske medicine i nema dokumentirano dvogodišnje radno iskustvo na području farmakovigilancije, mora imati najmanje dvije godine radnog iskustva u struci i dokumentiranu edukaciju iz područja farmakovigilancije.

Odgovorna osoba za farmakovigilanciju mora se kontinuirano stručno usavršavati na području farmakovigilancije i o tome voditi evidenciju. Ako lokalna odgovorna osoba nije doktor medicine, nositelj odobrenja mora imati dostupnog doktora medicine, što treba biti odgovarajuće dokumentirano.

Lokalna odgovorna osoba: _____

- odgovorna je za uspostavljanje i provođenje farmakovigilancijskog sustava nositelja odobrenja u RH
- mora imati pregled nad sigurnosnim profilom i svim sigurnosnim pitanjima lijekova za koje nositelj odobrenja ima odobrenje za stavljanje u promet
- osoba je za kontakt s HALMED-om dostupna 24 sata
- mora biti osoba za kontakt s farmakovigilancijskom inspekcijom u RH.

Lokalna odgovorna osoba mora imati pregled nad farmakovigilancijskim sustavom kako bi osigurala rad raznih dijelova sustava uključujući uspostavljanje i vođenje sustava koji osigurava da se informacije o svim sumnjama na nuspojave koje su se dogodile u RH prikupljaju i ujedinjuju tako da im se potpuno može pristupiti na jednome mjestu u RH. Lokalna odgovorna osoba također priprema, pribavlja i/ili prosljeđuje ove sigurnosne dokumente koji se predaju HALMED-u: Sigurnosno izvješće o pojedinačnom slučaju (engl. *Individual Case Safety Report* – ICSR), Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report* – PSUR), Plan upravljanja rizikom (engl. *Risk Management Plan* – RMP) i pripadajuće dodatne mjere minimizacije rizika, Izvješće o neškodljivosti lijeka u razvoju (engl. *Development Safety Update Report* – DSUR), Komunikaciju prema zdravstvenim radnicima (engl. *Direct healthcare professional communication* – DHPC).

Osim navedenih lokalna odgovorna osoba provodi i ove aktivnosti:

- izvještavanje HALMED-a o novim saznanjima temeljem ocjene sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za njegovo stavljanje u promet u RH
- osiguravanje da na traženje HALMED-a dodatne infor-

macije, nužne za ocjenu omjera koristi i rizika od primjene lijeka, budu potpune i dostavljene bez odgađanja, uključujući podatke o volumenu prodaje ili broju izdanih recepata za odgovarajući lijek

- pružanje podataka HALMED-u o svakoj drugoj informaciji relevantnoj za ocjenu koristi i rizika od primjene pojedinog lijeka uključujući informacije o ispitivanjima primjene lijeka nakon njegova stavljanja u promet
- osiguravanje funkcioniranja farmakovigilancijskog sustava i u svim ostalim dijelovima uključujući kontrolu osiguranja kakvoće, standardne operativne postupke (SOP), baze podataka, ugovorne programe itd. (2).

Kako prepoznati i prijaviti nuspojavu? _____

Prijava sumnje na nuspojave važan je dio procesa praćenja neškodljivosti lijekova te je obveza zdravstvenih radnika. Osim zakonske obveze prijava je nuspojava i moralna obveza zdravstvenog radnika čime se izravno pridonosi sigurnosti primjeni lijekova.

Podaci o mogućim nuspojavama mogu se prikupljati na različite načine, koji se dijele u dvije osnovne kategorije: **spontano prijavljivanje** (dobiveno od pacijenata/korisnika/njegovatelja i sl., ili zdravstvenih radnika) te **poticano prijavljivanje** (aktivno praćenje određene skupine pacijenata i prikupljanje nuspojava tijekom kliničkih studija, putem organiziranih programa potpore za pacijente, putem registara za određene bolesti ili pacijente izložene određenim lijekovima itd.). Iako je spontano prijavljivanje nuspojave samoinicijativno, u RH je definirano Zakonom o lijekovima kao obveza zdravstvenih radnika.

Prema Zakonu o lijekovima, spontana je prijava svaka prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja (pacijenta ili zdravstvenog djelatnika) s mjerodavnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojeg drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka (5).

Zdravstveni radnik koji dolazi u doticaj s pacijentom/korisnikom lijeka, proizvođač lijeka, nositelj odobrenja, nositelj odobrenja za paralelni uvoz, uvoznik te veleprodaja **obvezani** su o sumnjama na nuspojave lijeka, **osobito ozbiljne i neočekivane**, pisano izvijestiti HALMED, a u slučaju cjepiva i Hrvatski zavod za javno zdravstvo (HZJZ). Ako zdravstveni radnik iz objektivnih razloga u slučaju cjepiva ne može prijaviti nuspojavu i HALMED-u i HZJZ-u, smatrat će se da je ispunio obvezu prijavljivanja ako je pisanim putem poslao prijavu nuspojave jednomu od njih. U slučaju grupiranja nuspojave ili teških nuspojave sa smrtnim ishodom cjepiva zdravstveni je radnik obavezan slučaj telefonski prijaviti odmah, a najkasnije 24 sata od saznanja HZJZ-u i Službi za epidemiologiju županijskog Zavoda za javno zdravstvo.

HZJZ u tom slučaju odmah obavještava HALMED, uz naknadnu pisanu obavijest i prosljeđivanje prijave u pisanom obliku najkasnije 24 sata od saznanja. Ozbiljne nuspojave HALMED-u zdravstveni radnik obavezan je prijaviti najkasnije 30 dana od dana saznanja te kasnije prema potrebi i prijavom nastavnih izvješća. Ozbiljne nuspojave koje za posljedicu imaju smrt osobe treba prijaviti HALMED-u bez odgode pisanim putem ili telefonski uz naknadnu pisanu obavijest. Podaci o identitetu prijavitelja su tajni.

Ako zdravstveni radnik sudjeluje u kliničkom ispitivanju u svojstvu ispitivača, obavezan je sve ozbiljne štetne događaje odmah prijaviti naručitelju kliničkog ispitivanja osim onih za koje plan ispitivanja i uputa za ispitivača to ne nalažu. Plan ispitivanja odobrava ovlaštena regulatorna agencija – HALMED i Središnje etičko povjerenstvo (SEP). Osnovna zadaća SEP-a jest štititi prava, sigurnost i dobrobit ispitanika uključenih u klinička ispitivanja te pružiti jamstvo u pogledu te zaštite (6).

Obveza prijave nuspojava i drugih podataka važnih za sigurnosni profil lijeka postoji i u ovim slučajevima:

- uzimanje lijeka/ova tijekom trudnoće ili dojenja
- uzimanje lijeka/ova u djece ili starijih
- predoziranje, zlorporaba, uzimanje lijeka izvan odobrene indikacije (engl. *off-label use*), pogrešne uporabe, medikacijske pogreške ili profesionalne izloženosti
- nedjelotvornosti/neučinkovitosti lijeka.

Vezano uz prijavu uporabe lijekova u trudnoći potrebno je naglasiti da je sama izloženost lijeku tijekom trudnoće dovoljan razlog za prijavu, posebice lijekova koji nemaju odobrenje za primjenu tijekom trudnoće, tj. ona ne mora biti povezana s nuspojavom ili neželjenim ishodom trudnoće (tzv. prospektivna prijava). Međutim, za takve prijave nositelj odobrenja treba tražiti nastavna izvješća od prijavitelja (engl. *follow up*) kako bi se saznao ishod trudnoće. Nositelj odobrenja prijave unosi nuspojave u bazu te ih može iskoristiti za pripremu farmakovigilancijskih dokumenata poput PSUR-a i RMP-a (7). Kliničke studije uglavnom se ne provode na trudnicama, stoga je praćenje i prijavljivanje primjene lijekova tijekom trudnoće vrijedan izvor informacija o tome važnom, a najčešće nedovoljno istraženom aspektu primjene lijekova.

Štetne učinke lijekova katkad je teško predvidjeti i spriječiti. Može se reći da gotovo ne postoji lijek koji nema nuspojava, ali prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije, barem 60% nuspojava može se prevenirati (8). *Primum non nocere* („Prvo ne naštetiti“) već je stoljećima snažan podsjetnik da svaki lijek ili medicinski postupak može štetiti (9). Medikacijskom pogreškom smatra se svaki propust u medikacijskom ciklusu koji je prouzročio ili može prouzročiti oštećenje zdravlja bolesnika (10). Procjenjuje se da u razvijenim zemljama kod svakoga desetog pacijenta tijekom bolničkog liječenja dođe do neke medikacijske pogreške

(11). Pogreške na razini propisivanja, distribucije, pripreme i primjene lijeka najčešći su uzrok neželjenog djelovanja lijeka koji se može spriječiti i znatan je teret za zdravstveni sustav. Prema propisima Europske unije, informacije o medikacijskim pogreškama trebaju se prijavljivati preko nacionalnih farmakovigilancijskih sustava radi jačanja sigurnosti pacijenata (12). Prijavljivanje je osnova za uočavanje ponavljanih obrazaca nepravilnog rukovanja lijekom ili problema u zdravstvenom sustavu.

Kako prijaviti nuspojavu?

Zdravstveni djelatnik može prijaviti nuspojavu putem Obrasca za prijavu nuspojave. Taj je obrazac načinjen prema standardnom obrascu CIOMS-a (*Council for International Organizations of Medical Sciences*) koji se ispunjen može poslati poštom, *mailom* ili telefaksom. Valja napomenuti da je HALMED prvi u svijetu počeo rabiti *on-line* aplikacije za prijavu nuspojava (slika 1.) putem HALMED-ove *web*-stranice. Od svibnja 2016. prijava nuspojava moguća je i putem mobilne aplikacije (dostupno za preuzimanje putem Apple-ovih i Googleovih trgovina aplikacija). Mobilna aplikacija namijenjena je pacijentima, zdravstvenim radnicima, njegovateljima i ostalima kako bi mogli izravno putem svojih mobilnih uređaja prijavljivati sumnje na nuspojave lijekova i pratiti sve nove informacije vezane uz njih (13).

Što je to CIOMS?

Vijeće međunarodnih organizacija za medicinske znanosti (*Council for International Organizations of Medical Sciences* – CIOMS) organizacijsko je tijelo koje su 1949. u Genevi osnovali Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) i Organizacija Ujedinjenih naroda za obrazovanje, znanost i kulturu (engl. *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* – UNESCO). CIOMS kao međunarodna, nevladina, neprofitna organizacija okuplja predstavnike biomedicinske znanstvene zajednice radi razmjene znanja iz područja bioetike, zdravlja, razvoja lijekova i internacionalne nomenklature bolesti (14). CIOMS djeluje u fokusu sigurnosti primjene lijekova od početka 1980-ih putem osnovanih radnih skupina za različite teme koje su objavile smjernice za praktičnu primjenu. Neke od tih smjernica bile su osnova za formiranje smjernica ICH (*International Conference on Harmonisation*). *International Conference on Harmonisation* je projekt koji usklađuje regulatorna tijela Europe, Japana i Sjedinjenih Američkih Država (SAD) te predstavnike proizvođača lijekova tih regija u tumačenju i provedbi tehničkih smjernica i zahtjeva za stavljanje lijekova u promet (2).

Radna skupina CIOMS-I (1986. – 1990.) uvela je novosti u spontano prijavljivanje nuspojava. Skupina je raspravljala o tome što i kako treba prijaviti, a njihov je prijedlog standardiziranoga međunarodnog obrasca (CIOMS-I) za prija-

SLIKA 1. Sučelje za on-line prijavu nuspojava (HALMED)

Primarna prijava

Dobrodošli!


* = Obavezno polje, (?) = Pomoćni tekst za pojašnjenje polja

PRJAVITELJ

Email *

Jezik * Hrvatski ▾

Prijavitelj * (?) ▾



Unesite znakove točno kao što je prikazano na slici *

 [Kliknite](#) ukoliko prihvaćate uvjete korištenja ovog programa

vu Sigurnosnog izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR-a) za ozbiljne neočekivane nuspojave/štetne događaje postao općeprihvaćen radi harmonizacije prikupljanja podataka o sumnji na nuspojave. Hrvatska inačica obrasca CIOMS-I prikazana je na slici 2. Grupa je također predložila rok od 15 dana za prijavu ozbiljnih neočekivanih nuspojava nacionalnim agencijama za lijekove od strane farmaceutske industrije, koji je prihvatila većina zemalja u svijetu (15).

Kako uočiti nuspojavu? _____

Sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje. Zbog izravnog kontakta s pacijentima/korisnicima lijekova zdravstveni djelatnici svakodnevno mogu uočiti nuspojavu i sudjelovati u njezinu spontanom prijavljivanju. Međutim, kako uočiti nuspojave? One mogu biti rezultat farmakološkog učinka lijeka, mogu oponašati simptome druge bolesti te je katkad teško razlikovati nuspojavu od simptoma bolesti. SZO u brošuri namijenjenoj zdravstvenim djelatnicima navodi sedam koraka koji mogu pomoći u prepoznavanju nuspojave (16).

1. Provjeriti je li pacijent doista uzeo propisan lijek u ispravnoj dozi.
2. Provjeriti vremenski slijed: nuspojava je uslijedila nakon uzimanja lijeka.
3. Provjeriti vremenski interval nakon uzimanja lijeka (koliko je vremena nakon uzimanja lijeka došlo do nuspojave).
4. Provjeriti tzv. *dechallenge* i *rechallenge*. Nakon sniženja

doze ili prestanka primjene lijeka nuspojava se smanjila ili se potpuno povukla (*positive dechallenge*), a nakon (nužnog ili slučajnoga) ponovnog uvođenja lijeka nuspojava se opet pojavila (*positive rechallenge*).

5. Razmotriti ostale potencijalne uzroke tog događaja (stanje pacijenta, pogoršanje ili komplikacija osnovne bolesti).

6. Istražiti relevantnu literaturu i kombinirati vlastito iskustvo o lijekovima i njihovim poznatim nuspojavama (jesmo li se već susreli sa sličnim nuspojavama). Kontakt s proizvođačem lijeka može pružiti važne podatke za potvrdu sumnje na nuspojavu.

7. Prijaviti nuspojavu nacionalnoj agenciji za lijekove ili predstavniku nositelja odobrenja (medicinskom predstavniku).

Na što treba posebno posumnjati?

- na neočekivane štetne događaje primijećene tijekom terapije „novim lijekovima“ koji su odnedavno na tržištu (manje od 5 godina)
- na sve ozbiljne štetne događaje koje primijetite tijekom terapije lijekovima koji su dugo na tržištu, a nisu očekivani uz tu terapiju i tipični za tu skupinu bolesnika
- eventualni porast učestalosti već poznatih reakcija
- interakcije među lijekovima, hranom ili dodacima prehrani
- moguće nuspojave u skupinama od posebne važnosti (tijekom uporabe lijeka za vrijeme trudnoće ili dojenja, u pedijatrijskoj i starijoj populaciji, u pacijenata s oštećenjem bubrega ili jetre)

- pojavu reakcija sustezanja nakon prestanka uzimanja lijeka (reakcije sustezanja, glavobolja nakon prestanka uzimanja analgetika, nagla hipertenzija i tahikardija nakon prestanka terapije beta-blokatorima)
- reakcije koje bi mogle biti posljedica predoziranja, zlorabe lijekova ili medikacijske pogreške (depresija disanja i koma nakon predoziranja opioidima, pogoršanje gihta (uloga) zbog uporabe diuretika kao antihipertenziva)
- štetne događaje zbog nedjelotvornosti lijeka ili neispravnosti u kakvoći (kod cjepiva i bioloških lijekova bitno je uvijek prijaviti i serijski broj).

Minimalni kriteriji za prijavu nuspojave _____

Da bi prijava bila valjana, treba zadovoljiti četiri kriterija. To su podaci o:

- prijavitelju nuspojave kojeg je moguće identificirati/kontaktirati
- pacijentu (napomena: puno ime i prezime nije potrebno, već inicijali i osnovni demografski podaci, datum rođenja, dob, dobna skupina, spol)
- lijeku na koji se sumnja da je uzrokovao prijavljenu nuspojavu
- reakciji koju prijavljujemo.

Navedene su informacije nužne kako bi prijava nuspojave bila valjana. Međutim, kvalitetna prijava nuspojave trebala bi sadržavati što detaljnije relevantne informacije o pacijentu (o tjelesnoj težini, bitnim ranijim i trenutačnim bolestima, podatke o drugim lijekovima, biljnim lijekovima i dodacima prehrani te relevantne laboratorijske nalaze); lijeku (doza, put primjene, datumi primjene, proizvođač i broj serije – posebno ako se radi o biološkom lijeku); te samoj reakciji (navesti što više detalja o vremenu od uzimanja lijeka do nastanka nuspojave, *dechallenge*, *rechallenge*). Primjerice, informacija „pacijent muškog spola star 45 godina doživio je kožnu reakciju za vrijeme terapije ibuprofenom“ dovoljna je za prijavu nuspojave. Istodobno, mnogo podataka u ovom slučaju nedostaje da bismo sa sigurnošću mogli utvrditi uzročno-posljedičnu povezanost između lijeka i nuspojave.

Primjer prijave nuspojave _____

Da bismo pobliže objasnili na što sve treba obratiti pozornost prilikom prijave nuspojave, navest ćemo jedan primjer. Pacijent S. L. (59, muškarac) dolazi po svoju terapiju. Osim alopurinola koji uzima u terapiji gihta već dva tjedna pacijent redovito podiže i svoju stalnu terapiju. Terapija za hipertenziju uključuje enalapril u kombinaciji s hidroklotiazidom te bisoprolol. Pacijent ima umjereno oštećenje funkcije bubrega. Nakon što se požalio liječniku da ga bole zglobovi analizom krvi utvrđen je giht i propisan alopurinol u početnoj dozi od 200 mg na dan. Alopurinol je lijek iz-

bora, osobito kod pacijenata s oštećenom funkcijom bubrega ili uratnim kamencima gdje su urikozurici kontraindicirani (17). Nakon dva tjedna pacijent moli ljekarnika da mu preporuči kremu koja bi mu smanjila osip i svrbež koji su se nedavno pojavili. Pacijent navodi da su mu se slični simptomi javili kada je prije nekoliko mjeseci primao amoksicilin. Negira druge alergije na lijekove ili hranu, negira pušenje i konzumaciju alkohola. Ljekarnik izdaje OTC-pripravak uz napomenu da se javi liječniku ako se simptomi ne povuku. Tri tjedna kasnije pacijent dolazi liječniku s generaliziranim osipom i djelomičnom formacijom čvorića te kaže da mu se bol u zglobovima pogoršala. Pacijent je primio oralni antihistaminik i jednokratni intravenski kortikosteroid. Biopsija kože pokazala je kroničnu upalu dermisa i vaskulitis, a krvna pretraga eozinofiliju. Dijagnosticiran je sindrom preosjetljivosti (DRESS) pa je terapija alopurinolom prekinuta. Pacijent se oporavio nakon dva tjedna.

Kako postupiti u navedenom slučaju?

- Pacijent koji se javlja s kožnom reakcijom na dugotrajnoj je terapiji antihipertenzivima te bi zdravstveni djelatnik, u ovom slučaju ljekarnik, mogao posumnjati na nuspojavu izazvanu novouvedenim lijekom.
- Uočiti vremensku povezanost između uvođenja alopurinola u terapiju i nastupanja reakcije. Vremenski je slijed u ovom slučaju logičan.
- Prijaviti sumnju na nuspojavu. Sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje (2).
- Pratiti pacijenta i prijaviti svaku novu važnu informaciju (engl. *follow up*).

Obrazac za prijavu nuspojave sadržava i polje koje treba označiti sumnja li se na interakciju lijekova, medikacijsku pogrešku ili nedjelotvornost lijeka. U ovom slučaju opravdana je sumnja na medikacijsku pogrešku / interakciju. Naime, primjena tiazidnog diuretika može pogoršati giht, a ovisno o stupnju bubrežnog zatajenja postoje preporuke za doziranje alopurinola (18). Također, istodobna primjena s ACE-inhibitorima može povećati rizik od leukopenije, posebice u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (19). Nove informacije (pogoršanje stanja) treba prijaviti kao nastavno izvješće (*follow up*) već postojeće prijave.

Primjer prijave prikazan je na slici 2. Definicije osnovnih pojmova prikazane su na tablici 1.

Zaključak _____

Prepoznavanje i prijava nuspojave veoma su važne i stoga su strogo zakonski regulirana očekivanja od pojedinaca i organizacija uključenih u proces uporabe lijekova i medicinskih proizvoda. O tome koliko prikupljanje i analiza prijave nuspojave pridonose znanju o lijekovima pokazuje stalno i kontinuirano

SLIKA 2. Primjer prijave nuspojave popunjavanjem obrasca CIOMS-I

POSLATI NA:
 AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKE PRODUKTE
 Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb
 Tel: 01/48 84 100, Fax: 01/48 84 110
 E-mail: nuspojave@halmed.hr
 http://www.halmed.hr

Podaci o pacijentu

Podaci o prijavitelju

Podaci o nuspojavi: umjesto datuma može se označiti samo mj/god. Za nuspojavu u tijeku kraj se ne popunjava

OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU LIJEKA zdravstvene radnike

IME I PREZIME PRIJAVITELJA* Mag pharm Ivan Horvat		USTANOVA Ljekarna Zagreb		ADRESA* Zagreb		TELEFON/E-mail 01 234 567	
--	--	-----------------------------	--	-------------------	--	------------------------------	--

I. PODACI O NUSPOJAVI

BOLESNIK	DATUM ROĐENJA			DOB*	TEŽINA ²	SPOL*		POČETAK NUSPOJAVE*			KRAJ NUSPOJAVE			OZNAČITI SAMO AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA:
Inicijali*	dan	mjesec	godina	59		<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> Ž	dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina	
SL								01	07	2015	08	08	2015	

DIJAGNOZA/SINDROM NUSPOJAVE:
Teški sindrom preosjetljivosti
Pogoršanje boli u zglobovima
 OPIS REAKCIJA* (znakovi ili simptomi, uključujući relevantne podatke laboratorijskih testova):
 Osip (egzantem), svrbež, formacija čvorčića
 Biopsija kože: upala dermisa i vaskulitis
 Krvna pretraga: eozinofilija

LJEČENJE NUSPOJAVE:
 Oralni antihistaminik, intravenski kortikosteroid.

OZNAČITI AKO SUMNJATE NA: interakciju lijekova nedjelotvornost lijeka medicinska pogreška

ISHOD NUSPOJAVE*: oporavak bez posljedica oporavak s posljedicama oporavak u tijeku nuspojava u tijeku smrt nepoznato

smrt
 po život opasno stanje
 potrebu za bolničkim liječenjem ili produženje već postojećeg
 trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
 kongenitalnu manu ili prirođenu anomaliju
 medicinski značajno ozbiljno stanje

Označiti razlog ukoliko je nuspojava bila OZBILJNA

¹ navesti sve lijekove koje je majka uzimala za vrijeme trudnoće i datum zadnje menstruacije, ² posebno važno za djecu

II. PODACI O LIJEKOVIMA POD SUMNjom

Br.	LIJEKOVI POD SUMNjom* (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.	alopurinol	NP	200 mg	oralno	hiperuricemija	15	06	2015	21	07	2015
2.											
3.											

NUSPOJAVA JE PRESTALA NAKON PRESTANKA UZIMANJA LIJEKA:
 DA NE NIJE PRIMJENJIVO

NUSPOJAVA SE PONOVRNO JAVILA NAKON PONOVRNE PRIMJENE LIJEKA:
 DA NE NIJE PRIMJENJIVO

Dechallenge **Rechallenge**

Važno naznačiti sve lijekove u terapiji uključujući biljne i homeopatske pripravke te dodatke prehrani

III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Br.	DRUGI LIJEKOVI (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.	enalapril + hidroklorotiazid	NP	10/25mg	oralno	hipertenzija			2010			
2.	bisoprolol	NP	2.5 mg	oralno	hipertenzija			2015			
3.	rosuvastatin	NP	5 mg	oralno	hiperlipidemija			2015			

IV. OSTALI VAŽNI ANAMNESTIČKI PODACI

(druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.)
 Preosjetljivost na amoksicilin, druge alergije negira. Pacijent ima umjereno oštećenje funkcije bubrega.
 Pacijent nije pušač i ne konzumira alkohol.

Ostali podaci koji su važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na lijekove, hranu i sl.

STUPANJ UZROČNO-POSLEDIČNE VEZE NUSPOJAVE I PRIMJENJENOG LIJEKA (PREMA OCJENI PRIJAVITELJA):
 sigurna vjerojatna moguća nije vjerojatna

Događaj vremenski povezan s uzimanjem lijeka, ne može se objasniti bolešću te simptomi nestali nakon prestanka uzimanja lijeka/2

obvezni podaci
 F-0633/3**SU-PHVR-0006

TABLICA 1. Osnovni pojmovi u farmakovigilanciji

Pojam	Definicija
Nuspojava	Svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. To uključuje nuspojave koje nastaju primjenom lijeka uz odobrene uvjete, nuspojave koje nastaju uz primjenu lijeka izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje (engl. <i>overdose</i>), primjenu izvan odobrene indikacije (engl. <i>off-label use</i>), pogrešan način primjene (engl. <i>misuse</i>), zlorabu (engl. <i>abuse</i>) i medikacijske pogreške (engl. <i>medication errors</i>)) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (engl. <i>occupational exposure</i>).
Štetan događaj	Svaki štetni i neželjeni znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka.
Neočekivana nuspojava	Svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima.
Sažetak opisa svojstava lijeka (SPC)	Sažetak stručnih informacija o lijeku odobrenih u postupku davanja odobrenja, namijenjen zdravstvenim radnicima.
Uputa o lijeku	Uputa s informacijama o lijeku za korisnike koja je priložena lijeku.
Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet	Fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Europskoj uniji koja ima odobrenje Agencije za lijekove i medicinske proizvode ili Europske komisije za stavljanje lijeka u promet i odgovorna je za taj postupak.
PSUR	Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka jest izvješće o sigurnosti lijeka koje sadržava sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera rizika i koristi primjene lijeka uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a predaje ga nositelj odobrenja agencijama za lijekove u određenim vremenskim razmacima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
Spontana prijava	Svaka prijava nuspojave dobivena nepoticanom komunikacijom prijavitelja s mjerodavnim tijelom, nositeljem odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili drugom organizacijom u kojoj se opisuje nuspojava kod pacijenta koji prima jedan ili više lijekova i koja ne proizlazi iz ispitivanja ili bilo kojega drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka.
Poticana prijava	Svaka prijava nuspojave dobivena organiziranim prikupljanjem podataka (klinička ispitivanja, ispitivanje lijeka nakon njegova stavljanja u promet, registri, ankete bolesnika i zdravstvenih radnika i sl.). Poticane prijave moraju sadržavati ocjenu uzročno-posljedične veze primjene lijeka i razvoja nuspojave dobivenu od prijavitelja ili nositelja odobrenja.

revidiranje/dopunjavanje Sažetaka opisa svojstava lijekova i Uputa o lijekovima. Saznanja o novim nuspojavama, uvođenje novih kontraindikacija ili upozorenja pri primjeni lijeka te dobivanje novih podataka o učinku lijekova na posebne populacije rezultat su neprestanog praćenja lijeka nakon dobivanja odobrenja za njegovo stavljanje u promet. Iako se za svaki lijek mora dokazati njegova djelotvornost i sigurnost da bi se mogao staviti u promet, u životnom ciklusu lijeka katkad su potrebne i drastičnije mjere te su brojni lijekovi povučeni s tržišta nakon što je zaključeno da je rizik od primjene prevladao korist. Stoga je svaka prijava nuspojave važna, a zdravstveni djelatnici, posebice liječnici i ljekarnici, u idealnoj su prilici uočiti, a potom i prijaviti svaku sumnju na nuspojavu.

LITERATURA

1. HALMED. Farmakovigilancija. 40 godina spontanog prijavljivanja nuspojave u Hrvatskoj. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojave-u-Hrvatskoj/Hrvatski-farmakovigilancijski-sustav-danas/>. Datum pristupa: 6. 7. 2016.
2. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
3. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance

- on adverse drug reactions. Dostupno na: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf. Datum pristupa: 17. 11. 2016.
4. HALMED. Farmakovigilancija. Lista ozbiljnih nuspojava. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>. Datum pristupa: 6. 7. 2016.
 5. Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, br. 76 (NN/76/13, 90/14). Dostupno na: <http://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
 6. HALMED. Središnje etičko povjerenstvo. Dostupno na: http://www.halmed.hr/fdsak3jnFskIKfa/ostale_stranice/Poslovnik_SEP-a.pdf. Datum pristupa: 18. 11. 2016.
 7. European Medicines Agency (EMA) Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf. Datum pristupa: 18. 11. 2016.
 8. World Health Organization 2008, Fact Sheet 293 – Medicines: safety of medicines – adverse drug reactions. Dostupno na: http://www.wiredhealthresources.net/resources/NA/WHO-FS_MedicinesSafetyAdverseReactions.pdf. Datum pristupa: 21. 11. 2016.
 9. Smith CM. Origin and uses of primum non nocere—above all, do no harm! *J Clin Pharmacol* 2005;45:371–7.
 10. Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf* 2006;29:1011–22.
 11. WHO. Reporting and learning systems for medication errors: the role of pharmacovigilance centres. Geneva 2014. Dostupno na: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficiency/emp_mes/en/. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
 12. EMA. Human regulatory. Pharmacovigilance. Medication errors. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000570.jsp. Datum pristupa: 29. 8. 2016.
 13. HALMED. Hrvatska među prve tri zemlje EU-a koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu nuspojava. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Hrvatska-medu-prve-tri-zemlje-EU-a-koje-su-uvele-mobilnu-aplikaciju-za-prijavu-nuspojava/1554>. Datum pristupa: 6. 7. 2016.
 14. CIOMS. About us. Dostupno na: <http://www.cioms.ch/index.php/2012-06-07-19-16-08/about-us>. Datum pristupa: 29. 8. 2016.
 15. Waller P. An introduction to Pharmacovigilance. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010.
 16. WHO. Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action. Geneva 2002. Dostupno na: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67378/1/WHO_EDM_QSM_2002.2.pdf. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
 17. Joint Formulary Committee (2011). British National Formulary. 61st edition. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, str. 692–3.
 18. SPC Enap-HL 20 mg/12,5 mg tablete. Datum revizije: lipanj 2016. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Enap-HL-20-mg125-mg-tablete/12752/>. Datum pristupa: 2. 8. 2016.
 19. SPC Alopurinol Belupo 100 mg tablete. Datum revizije: travanj 2015. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Alopurinol-Belupo-100-mg-tablete/11194/>. Datum pristupa: 2. 8. 2016.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Mateja Cesarec, mag. pharm.
 PLIVA Hrvatska d. o. o.
 Prilaz baruna Filipovića 25
 10000 Zagreb, Hrvatska
 e-mail: Mateja.Cesarec@pliva.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. 9. 2016. / September 15, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

19. 12. 2016. / December 19, 2016.

