



**RE PUBLIKA HRVATSKA
AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE**

**IZVJEŠĆE
AGENCIJE ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE
O PRIJAVAMA NUSPOJAVA LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ
ZA 2008. GODINU**

Srpanj, 2009.

SADRŽAJ

Uvod	3
1. Ukupan broj prijava	3
2. Prijave nuspojava lijekova i cjepiva	6
2.1. Izvori prijava	7
2.2. Karakteristike prijava nuspojava lijekova i cjepiva	10
2.2.1. Klasifikacija lijekova	10
2.2.2. Dob i spol bolesnika	10
2.2.3. Vrste nuspojava	11
2.2.4. Broj lijekova u istovremenoj primjeni	12
2.2.5. Ozbiljnost nuspojave	13
2.2.6. Ishod nuspojave	14
2.2.7. Stupanj povezanosti nuspojave i lijeka	15
2.2.8. Nuspojave po organskim sustavima	16

Uvod

Na temelju Zakona o lijekovima („Narodne novine“, broj 71/07. i broj 45/09.), Zakona o medicinskim proizvodima („Narodne novine“ broj 67/08.) i pripadajućeg Pravilnika o praćenju nuspojava nad lijekovima i medicinskim proizvodima („Narodne novine“, broj 29/05.) Agencija za lijekove i medicinske proizvode (u daljnjem tekstu Agencija) prati nuspojave zabilježene u Republici Hrvatskoj koje su zdravstveni radnici obvezni prijavljivati. Agencija prati nuspojave lijekova iz prometa i nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima.

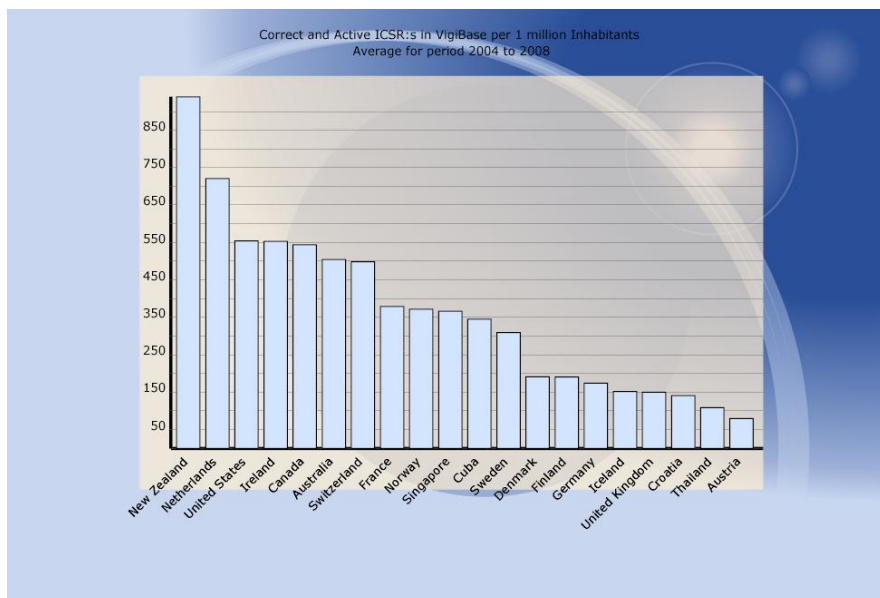
Ovo je **četvrto (4.)** izvješće o prijavama nuspojava zaprimljenim iz Republike Hrvatske koje je izradila Agencija.

1. Ukupan broj prijava

Tijekom 2008. godine Agencija je zaprimila ukupno **1680** prijava nuspojava u odnosu na 1403 prijave u 2007. godini (Tablica 1.). Radi se o značajnom porastu ukupnog broja prijava od gotovo 20% u odnosu na proteklu godinu. Porast je posebno izražen u dijelu spontanog prijavljivanja gdje je ostvaren rast od 47% u odnosu na 2007. godinu. Na području hemovigilancije zabilježen je nešto manji broj prijava u odnosu na broj iz 2007. godine kao i neznatno veći broj sumnji na ozbiljne neočekivane nuspojave (SUSAR-a) iz kliničkih ispitivanja koje se provode u Republici Hrvatskoj (33 u odnosu na 27 iz 2007. godine).

Treba istaknuti da je u 2008. godini prikupljeno najviše prijava nuspojava od 1974. godine kada se u našoj zemlji započelo sa spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika. Posebno smo ponosni na činjenicu da se, zahvaljujući zajedničkim naporima Agencije i svih zdravstvenih radnika koji redovito prijavljuju sumnje na nuspojave, Republika Hrvatska, po kvaliteti i broju prijava nuspojava izraženo na milijun stanovnika, nalazi na visokom 18. mjestu između stotinjak zemalja koje sudjeluju u programu praćenja sigurnosti lijekova Svjetske zdravstvene organizacije, odnosno konkretno od 96 zemalja članica programa, Hrvatska se nalazi u 20 najaktivnijih zemalja prema broju prijava nuspojava. To je za dva mjesta bolje nego u 2006. godini kada je Hrvatska zauzela odlično 20. mjesto (vidi i Sliku 1. preuzetu iz izvješća Uppsala Monitoring Centre (UMC) – centra za praćenje nuspojava Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za period 2004. - 2008.)

Slika 1.



Broj prijavljenih nuspojava u hemovigilanciji razmjerno je stabilan zadnjih 10-tak godina jer se radi o intenzivnom programu prijavljivanja što znači da je obuhvaćeno više od 90% svih post-transfuzijskih reakcija.

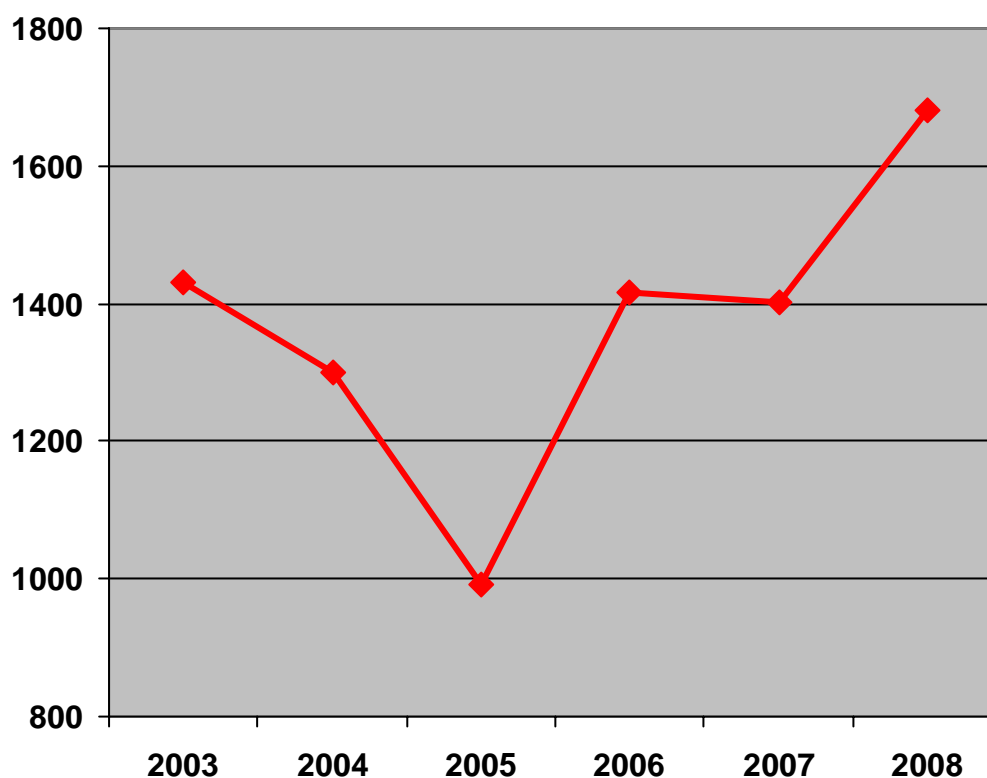
Tablica 1.

Kretanje ukupnog broja prijava nuspojava u Republici Hrvatskoj u posljednjih šest godina

Godina	2003.	2004.	2005.	2006.	2007.	2008.
Broj prijava nuspojava	1431	1300	993	1415	1403	1680

Slika 2.

Kretanje broja prijava nuspojava u Republici Hrvatskoj u posljednjih šest godina



Ukupan broj prijava nuspojava u 2008. godini čini **zbroj**:

- spontanih prijava nuspojava lijekova zaprimljenih u Agenciji:
 - spontane prijave nuspojava izravno prijavljene Agenciji od strane zdravstvenih radnika

- nuspojave prosljeđene od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet koje su zaprimili od zdravstvenih radnika,
- prijava nuspojava na cjepiva koje zaprima Hrvatski zavod za javno zdravstvo i prosljeđuje Agenciji,
- prijava nuspojava cjepiva koje je Agencija izravno primila od zdravstvenih radnika i nositelja odobrenja,
- prijava nuspojava dodataka prehrani
- prijava nuspojava izazvanih medicinskim proizvodima,
- ukupnog broja *sumnji na ozbiljne neočekivane nuspojave* (SUSAR-a) iz kliničkih ispitivanja koje se provode u Republici Hrvatskoj,
- prijave iz područja hemovigilancije koju vodi Hrvatski zavod za transfuzijsku medicinu putem Registra transfuzijskih reakcija (intenzivno praćenje nuspojava krvi i krvnih pripravaka).

Broj prijava iz svake od ovih skupina prikazan je u tablici 2.

Tablica 2.

Prijave nuspojave po skupinama proizvoda

Skupine	Lijekovi (+cjepiva)	Dodaci prehrani	Medicinski proizvodi	Hemovigilancija	SUSAR*	UKUPNO
Broj prijava	1265	0	0	382	33	1680

* *sumnja na ozbiljnu neočekivanu nuspojavu iz kliničkih ispitivanja koje se provode u Republici Hrvatskoj*

U 2008. godini Agencija je nastavila održavati radionice za zdravstvene radnike putem kojih ih educira o njihovoj ulozi u farmakovigilancijskom sustavu u Republici Hrvatskoj. Održano je ukupno **9 radionica** (3 manje u odnosu na 2007. godinu) na kojima je sudjelovalo **30** liječnika, **54** farmaceuta i **4** medicinske sestre što čini ukupno **88 polaznika**. Radionice su u 2008. godini održane u Zagrebu i Koprivnici. Svaki polaznik je dobio brošuru s predavanjima, obrasce za prijavljivanje nuspojave i obrazac za prijavljivanje neispravnosti u kakvoći lijeka. U svrhu trajne edukacije, liječnicima se radionica boduje s 4 boda od strane Hrvatske liječničke komore, ljekarnicima s 3 boda od strane Hrvatske ljekarničke komore, te medicinskim sestrama sa 6 bodova od strane Hrvatske komore medicinskih sestara. Od rujna 2005. do kraja 2008. godine Agencija je održala ukupno 70 radionica iz područja farmakovigilancije koje je pohađalo i uspješno završilo više od 1200 zdravstvenih radnika.

2. Prijave nuspojava lijekova i cjepiva (1265 prijava)

Kao uvod u daljnju analizu prijava nuspojava iz 2008. godine, nužno je prikazati ukupnu sliku sigurnosti primjene lijekova na području Republike Hrvatske tijekom prošle godine pri čemu je potrebno izdvojiti sljedeće:

1) Početkom 2008. godine, programom spontanog praćenja nuspojava (prijave nuspojava iz prometa) Agencija je zabilježila pojedinačne slučajeve simptomatskog horizontalnog prijenosa cjepnog soja parotitisa nakon cijepjenja Cjepivom protiv morbila, rubele i parotitisa (MRP cjepivo) proizvođača Imunološkog zavoda d.d. Zbog toga je Agencija, u skladu s novim saznanjima, temeljem zaključaka Stručne skupine za nuspojave cjepiva Agencije i Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ-a) izrazila zabrinutost zbog sigurnosnog profila navedenog cjepiva. Kako bi osigurala potrebnu ravnotežu između rizika i koristi primjene predmetnog cjepiva, Agencija je od Imunološkog zavoda kao nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj zatražila izmjenu informacija o cjepivu (Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa koja se prilaže lijeku). U izmijenjenim informacijama o cjepivu navodi se do tada nepoznata nuspojava jedne od tri komponente MRP cjepiva (cjepnog soja parotitisa) i s tim u vezi dodatne mjere opreza koje treba poduzeti kako bi se izbjegla navedena nuspojava.

Očekivano, informacija o novoj nuspojavi predmetnog cjepiva je senzibilizirala dio prijavitelja koji su prepoznali ovu nuspojavu što je dovelo do većeg broja prijava za nuspojavu simptomatskog horizontalnog prijenosa cjepnog soja virusa parotitisa.

2) Cjepivo Pediacel nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet Medoka d.o.o. (proizvođača Sanofi Pasteur S.A., Francuska) uvršteno je kao novo cjepivo u Program obaveznog cijepjenja u travnju 2008. godine. Program obaveznog cijepjenja koji se u Hrvatskoj provodi više desetaka godina jest program s izvrsnim rezultatima u redukciji pobola od pojedinih zaraznih bolesti. Provodi se putem mreže pedijatrijskih i ordinacija školske medicine. Svi zdravstveni radnici su dužni prema važećem Zakonu o lijekovima, Pravilniku o praćenju nuspojava nad lijekovima i medicinskim proizvodima i Pravilniku o načinu provođenja imunizacije, seroprofilakse i kemoprofilakse protiv zaraznih bolesti, u što kraćem roku, prijaviti sve nuspojave cjepiva koje zamijete.

Prilikom davanja odobrenja za stavljanje ovog cjepiva u promet, Agencija nije tražila dodatne mjere intenzivirane farmakovigilancije. No, kako je riječ o novom cjepivu, koje je uvršteno u Program obaveznog cijepjenja, s kojim naši cjepitelji do sada nisu imali iskustva Služba za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (HZJZ) poslala je županijskim zavodima za epidemiologiju 16. travnja 2008. dopis u kojem ih poziva na dodatnu pozornost i slanje mjesečnih zbirnih izvješća o broju djece cijepjene predmetnim cjepivom i broju eventualno zamijećenih nuspojava.

Na temelju dostupnih podataka, zaključeno je da je reaktogenost cjepiva Pediacel u okviru očekivane i do sada potvrđene u svijetu. Zamijećeni povećani broj prijava nuspojava se može pripisati činjenici da je riječ o novom cjepivu na hrvatskom tržištu odnosno pojačano prijavljivanje može biti vezano uz navedeni napatuk Službe za epidemiologiju HZJZ-a. Podaci dobiveni analizom prijava nuspojava se podudaraju s intenziviranim prikupljanjem nuspojava iz postmarketiniških studija o neškodljivosti lijeka te se pretpostavlja da je prijavljeno više od 90% svih zapaženih nuspojava, dok se u spontanom programu prosječno prijavljuje oko 10% svih zapaženih nuspojava.

3) Agencija za lijekove i medicinske proizvode razmatrala je sigurnosni profil oralnog kontraceptiva Yasmin nositelja odobrenja Bayer d.o.o. te provela izvanrednu laboratorijsku provjeru kakvoće lijeka. Ispitivanje je pokazalo da kakvoća lijeka odgovara svim zahtjevima koji su prihvaćeni prilikom davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (registracije lijeka). Utvrđeno je da nema novih spoznaja koje bi mijenjale sigurnosnu sliku lijeka, odnosno njegovu kakvoću, sigurnost i djelotvornost te da korist od primjene lijeka premašuje njegov rizik. Analizom prijavljenih nuspojava iz Republike Hrvatske pronađeno je da je većina pacijentica, kod kojih su se razvile nuspojave, imala rizične faktore zbog kojih se lijek ne bi smio uzimati. Stoga je Agencija u svrhu pravilne uporabe lijeka i smanjenja rizika od neželjenih učinaka lijeka Yasmin, kao i svih ostalih oralnih kontraceptiva, uputila dodatno upozorenje kojim se pacijentice upućuju na strogo pridržavanje navoda u Uputi o lijeku, a liječnike – propisivače te ljekarnike na pridržavanje navoda u Sažetku opisa svojstava lijeka i načina izdavanja lijeka.

U daljnjem tekstu analizirane su prijave nuspojava lijekova prikupljene *spontanim* praćenjem nuspojava od strane zdravstvenih radnika te prijave nuspojava na cjepiva, dakle izuzete su prijave nuspojave iz područja hemovigilancije i kliničkih ispitivanja.

Ključni zaključci razmatranja dobivenih podataka su sljedeći:

- Broj spontanijh prijava je u porastu za 47% u odnosu na 2007. godinu (1265 prijava prema 856 iz 2007.).
- Najveći broj prijavljivača u 2008. čine liječnici specijalisti. Jedan od razloga je veliki broj prijava koje je Agencija zaprimila od pedijataru - cjepitelja vezano za cjepivo Pediacel.
- Broj prijava od strane ljekarnika nastavio se smanjivati i u 2008. iznosio je oko 7% svih prijava u odnosu na prošlogodišnjih 15%.
- Broj prijava dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ostao je gotovo isti kao u 2007. godini i iznosi oko 13%.
- Broj prijava iz bolničkih ustanova u apsolutnom i relativnom broju blago je porastao.
- Po prvi puta većina prijava sumnji na nuspojave lijekova odnosi se na one koje označavamo kao ozbiljne nuspojave.

2.1. Izvori prijava

Teme koje su dominirale područjem farmakovigilancije odrazile su se i na strukturu prijavitelja: liječnici specijalisti, ukupno gledajući, činili su najveći dio prijavitelja u 2008. Među njima, najviše puta su se u toj ulozi našli, očekivano, pedijatri (445 što čini 35% svih prijava). Liječnici bez specijalizacije, koji su prošle godine činili najveći dio prijavitelja (54%), ove godine su na drugom mjestu s 382 prijava (oko 25%). Ljekarnici su se u 2008. godini u ulozi prijavitelja pojavili 93 puta što čini oko 7% svih prijava nuspojava na lijekove, nastavljajući trend pada iz 2007. godine.

Najveći broj prijava Agencija zaprima izravno od samih zdravstvenih radnika - prijavljivača (506 prijava), a otprilike podjednak broj prijava (498) stiže posredstvom HZJZ-a koji s epidemiološkog stajališta zajedno s Agencijom prati sigurnost primjene cjepiva koja se nalaze u prometu u Republici Hrvatskoj.

Tijekom 2008. godine Agencija je zaprimila ukupno 168 prijava od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet što čini 13% ukupnog broja prijava i u relativnom odnosu je neznatno manje nego prethodne godine, dok je uistinu došlo do povećanja u apsolutnom broju prijava.

Nažalost, ovo je četvrto izvješće u kojem ne bilježimo niti jednu prijavu od strane stomatologa.

Tablica 3.

Izvori prijava nuspojava lijekova i cjepiva

Izvor prijave	Broj prijava
Liječnik (bez specijalizacije)	382
Farmaceuti	93
Psihijatar	30
Internist (nesp.)	28
Dermatovenerolog	9
Pedijatar	445
Infektolog	24
Ginekolog	11
Specijalist obiteljske medicine	51
Neurolog	6
Epidemiolog	31
Specijalist školske medicine	87
Reumatolog	5
Onkolog	4
Kardiolog	2
Endokrinolog	4
Gastroenterolog	3
Klinički farmakolog	3
Anesteziolog	2
Patolog	1
Specijalist medicine rada	1
Specijalisti ukupno	748
Ostali	2
Stomatolozi	0
Nepoznato	40
UKUPNO PRIJAVA	1265

Pojačane mjere (edukacija, radionice) senzibilizacije prijavitelja iz bolničkih ustanova polučile su prve rezultate pa je Agencija tijekom 2008. godine zabilježila blagi porast apsolutnog i relativnog broja prijava u odnosu na 2007. godinu (Tablica 4.). Nuspojave iz bolničkih ustanova su od posebnog značaja jer obično produžuju hospitalizaciju ili dovode do hospitalizacije pa time spadaju u kategoriju ozbiljnih nuspojava.

Tablica 4.

Izvori prijava nuspojava lijekova i cjepiva prema ustanovama

Ustanova	Broj prijava
Ordinacije obiteljske medicine	330
Ljekarne	89
Klinički bolnički centar ili Klinička bolnica	97
Psihijatrijska ordinacija	18
Opće bolnice	47
Internistička ordinacija	5
Hrvatski zavod za javno zdravstvo	7
Županijski zavodi za javno zdravstvo	82
Pedijatrijska ordinacija	380
Ginekološka ordinacija	9
Specijalna bolnica	45
Ordinacija školske medicine	47
Nositelj odobrenja	62
Stomatološka ordinacija	0
Ostalo	7
Nepoznato	40
UKUPNO PRIJAVA	1265

Agencija je i u 2008. godini iz svake županije zaprimila barem jednu prijavu sumnje na nuspojavu. U čak 17 županija zabilježen je trend porasta broja prijava u odnosu na 2007. godinu. Najviše prijava pristiglo je iz područja Grada Zagreba - 332, zatim slijede Primorsko-goranska županija s 134 prijave, Splitsko-dalmatinska s 99 te Osječko-baranjska županija s 94 prijave. Najmanje prijava stiže iz Ličko-senjske županije te iz Bjelovarsko-bilogorske, Virovitičko-podravске i Požeško-slavonske županije.

Prosječan broj prijava izražen na 10 000 stanovnika za cijelu Republiku Hrvatsku značajno je porastao u odnosu na 2007. godinu i iznosi 2,85 prijava (u 2007. iznosio je 1,5 prijava). Prema broju prijava na 10 000 stanovnika u vrhu odskaču Primorsko-goranska županija, grad Zagreb, Vukovarsko-srijemska te Zadarska županija.

Na temelju ovih podataka Agencija će i dalje planirati održavanje Radionica o ulozi zdravstvenih radnika u farmakovigilancijskom sustavu Republike Hrvatske.

Tablica 5.

Izvori prijava nuspojava lijekova i cjepiva prema županijama (u zagradama su navedeni podaci iz 2007. godine)

Županija	Broj prijava	Broj prijava na 10 000 stanovnika
I. Zagrebačka	82 (26)	2,6 (0,8)
II. Krapinsko-zagorska	29 (23)	2 (1,6)
III. Sisačko-moslavačka	10 (16)	0,5 (0,9)
IV. Karlovačka	14 (8)	1 (0,6)
V. Varaždinska	27 (19)	1,5 (1,0)
VI. Koprivničko-križevačka	37 (61)	3,1 (4,9)
VII. Bjelovarsko-bilogorska	5 (3)	0,4 (0,2)

VIII. Primorsko-goranska	134 (69)	4,5 (2,3)
IX. Ličko-senjska	1 (1)	0,2 (0,2)
X. Virovitičko-podravska	4 (3)	0,4 (0,3)
XI. Požeško-slavonska	4 (3)	0,5 (0,35)
XII. Brodsko-posavska	68 (42)	3,8 (2,4)
XIII. Zadarska	63 (27)	4 (1,7)
XIV. Osječko-baranjska	94 (83)	2,8 (2,5)
XV. Šibensko-kninska	38 (5)	3,45 (0,4)
XVI. Vukovarsko-srijemska	85 (20)	4,25 (1,0)
XVII. Splitsko-dalmatinska	99 (52)	2,15 (1,1)
XVIII. Istarska	34 (58)	1,7 (2,8)
XIX. Dubrovačko-neretvanska	42 (26)	3,5 (2,1)
XX. Međimurska	22 (18)	1,8 (1,5)
Grad Zagreb	332 (293)	4,25 (3,7)
UKUPNO PRIJAVA	1224* (856)	

* za 41 prijavu nema podataka o tome iz koje je županije prijavitelj

2.2. Karakteristike prijava nuspojava lijekova i cjepiva

2.2.1. Klasifikacija lijekova

Kao i u prethodnoj godini, najviše prijava nuspojava zabilježeno je za lijekove iz skupine J (Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija). Najveći dio prijava unutar skupine J čine prijave za nuspojave cjepiva, a koja su i prošle godine dominirala nad drugim lijekovima. Kao i u prethodnom izvješću, na drugom mjestu su lijekovi iz skupine C (lijekovi za kardiovaskularni sustav) za koje je prijavljeno 145 sumnji na nuspojavu. Na trećem mjestu javljaju se lijekovi iz skupine živčanog sustava gdje vodeće mjesto zauzimaju antipsihotici. Ukupan broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu veći je od ukupnog broja prijava, jer se u jednoj prijavi mogu naznačiti sumnje na nuspojave više lijekova. (Tablica 6.).

Tablica 6.

Apsolutni broj lijekova za koje je prijavljena sumnja na nuspojave prema Anatomsko-Terapijsko-Kemijskoj (ATK) klasifikaciji (usporedba s 2007. godinom)

ATK klasifikacija	Broj prijava	
	2008	2007
ATK 1. razina A skupina (probavni sustav)	56	54
ATK 1. razina B skupina (učinak na krv)	17	20
ATK 1. razina C skupina (kardiovaskularni sustav)	145	187
ATK 1. razina D skupina (dermatični)	4	4
ATK 1. razina G skupina (urogenitalni sustavi spolni hormoni)	38	36
ATK 1. razina H skupina (sustavni hormonski lijekovi)	5	2
ATK 1. razina J skupina (liječenje sustavnih infekcija)	775	394
ATK 1. razina L skupina (citostatici)	57	33
ATK 1. razina M skupina (koštano-mišićni sustav)	34	35
ATK 1. razina N skupina (živčani sustav)	122	137

ATK 1. razina P skupina (parazitne infekcije)	1	2
ATK 1. razina R skupina (respiratorni sustav)	30	23
ATK 1. razina S skupina (pripravci za osjetila)	8	9
ATK 1. razina V skupina (različito)	3	14
UKUPNO LJEKOVA	1295	950

2.2.2. Dob i spol bolesnika

Kao i u protekloj godini značajan broj nuspojava zabilježen je kod dječje dobne skupine, a u više od 90% slučajeva radi se o nuspojavama cjepiva. Nastavlja se uočeni trend porasta prijave nuspojava u dobnoj skupini od 41 do 64 godine (Tablica 7.).

Tablica 7.

Prijave nuspojava i cjepiva prema dobi bolesnika

Dob bolesnika	Broj prijava
Do 12 mjeseci	131
1 do 2 godine	295
3 do 6 godina	112
7 do 14 godina	104
15 do 18 godina	13
18 do 40 godina	119
41 do 64 godine	237
65 do 75 godina	141
75 do 85 godina	71
Više od 85 godina	8
Neupisano	34
UKUPNO	1265

Tablica 8.

Prijave nuspojava i cjepiva prema spolu bolesnika (usporedba s podacima iz 2007. godine)

Spol	Broj prijava	% ukupnog broja prijava u 2008. godini	% ukupnog broja prijava u 2007.
Muškarci	591	46,7	44,0
Žene	661	52,3	54,0
Nepoznato	13	1,0	2,0
UKUPNO	1265	100	100

2.2.3. Vrste nuspojava

Nuspojave se osnovno dijele na nuspojave tipa A (posljedica pretjeranog farmakološkog učinka) i nuspojave tipa B u koje spadaju imunoalergijske reakcije, pseudoalergijske reakcije, metabolička intolerancija i idiosinkrazije. Od ukupno 1265 prijava, u 395 slučajeva (132 muškarca i 251 žena) možemo govoriti o reakcijama tipa B. To čini 33,4% svih prijava, što je nešto veća pojavnost od one koja se navodi u literaturnim podacima (oko 25%), a gotovo identično je zabilježeno i u podacima iz 2007. godine.

Dok se u uzorku iz 2007. pokazala gotovo ravnomjerna raspodjela nuspojava tipa B po spolu: 52% - 46% u korist žena, u uzorku iz 2008. raspodjela je u skladu s literaturnim podacima (oko 65% nuspojava tipa B nastaje kod žena). Kod 3% prijava spol nije bio poznat (Tablica 10.).

U nekoliko slučajeva prijava nuspojava tipa F (sumnja na nedjelotvornost lijeka), uslijedila je regulatorna akcija provjere kakvoće proizvoda na koji je takva nuspojava prijavljena.

Tablica 9.

Vrste prijavljenih nuspojava

Vrsta nuspojava	Broj nuspojava	%
Tip A	1801	81,4
Tip B	395	17,8
Tip F	16	0,8
UKUPNO	2212	100

Tablica 10.

Spol i reakcija tipa B

Spol	Broj prijava reakcija tipa B	%
Muškarci	132	33,4
Žene	251	63,5
Nepoznato	12	3,1
UKUPNO	395	100

Tablica 11.

Lijek/cjepivo i vrsta nuspojava

Vrsta nuspojava	Lijek	Cjepivo	UKUPNO
Tip A	959	842	1801
Tip B	299	96	395
Tip F	11	5	16
UKUPNO	1269	943	2212

2.2.4. Broj lijekova u istovremenoj primjeni

U izvješću o nuspojavama lijekova za 2006. godinu uočeno je kako 20% bolesnika srednje životne dobi uzima 4 ili više lijekova istovremeno. Taj trend se nastavio i u 2007. godini, a navedeni udio se u 2008. godini povećao na 26%. Uzimanje više lijekova istovremeno eksponencijalno povećava mogućnost interakcije između brojnih lijekova, a time i pojave nuspojava koja su posljedica interakcija (Tablica 12. i Slika 3.).

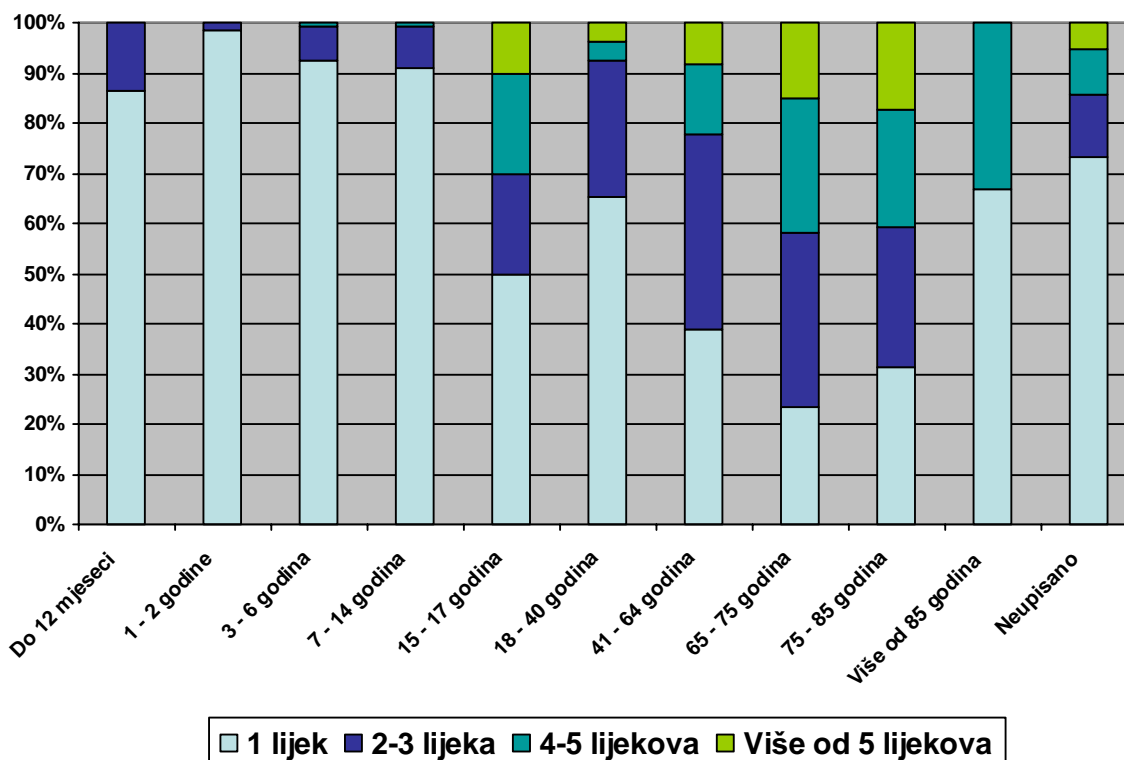
Tablica 12.

Dob bolesnika i broj lijekova koje bolesnik istovremeno primjenjuje

Dob	1 lijek	2-3 lijeka	4-5 lijekova	> 5 lijekova	UKUPNO
Do 12 mjeseci	71	12			83
1-2 godine	352	5	1		357
3-6 godina	115	8	1		124
7-14 godina	107	9	1		117
15-17 godina	5	2	2	1	10
18-40 godina	87	37	5	5	134
41-64 godine	90	90	32	18	230
65-75 godina	28	42	33	18	121
75-85 godina	20	18	15	11	64
> 85 godina	2		1		3
Neupisano	42	7	5	3	57
UKUPNO	919	230	96	56	1265

Slika 3.

Dob bolesnika i udio lijekova po bolesniku



2.2.5. Ozbiljnost nuspojave

U 2008. godini po prvi puta broj prijava za ozbiljne nuspojave premašuje broj prijava koje ne ispunjavaju neki od kriterija ozbiljnosti. Razloga ima nekoliko:

- od početka 2008. godine Agencija, u analizi nuspojava, primjenjuje nove smjernice EMEA-e koje su u skladu sa smjericama Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vezano za ocjenu ozbiljnosti nuspojava koje spadaju pod MedDRA organski sustav (SOC) *Infekcije i infestacije*. Prema navedenim smjericama nuspojave parotitisa zabilježene kod cjepiva svrstane su u kategoriju ozbiljnih nuspojava što je pridonijelo povećanom apsolutnom broju ozbiljnih nuspojava za 2008. godinu za razliku od ranijih godina,
- velik broj prijava lokalnih otekuća vezanih za primjenu cjepiva Pediacel zadovoljavao je kriterije ozbiljnosti prema preporukama Brighton Collaboration Organization (Smjernice Svjetske zdravstvene organizacije za ocjenu nuspojava cjepiva),
- nekoliko neintervencijskih postmarketinških studija (PMS) koje su provedene kod teško bolesnih pacijenata dovelo je do povećanja apsolutnog broja prijava sumnji na nuspojave sa smrtnim ishodom. Nakon analize ovih prijava, u najvećem broju navedenih slučajeva ocijenjeno je da smrtni ishod „nije vjerojatno povezan s uzimanjem lijeka“.

Oko 51 posto (50,7%) prijavljenih nuspojava ispunjava kriterije ozbiljne nuspojave (Tablica 13.). Ovaj porast u odnosu na 2007. godinu se može objasniti manjim brojem prijava

od ljekarnika koji zamjećuju uglavnom lakše nuspojave uz jednak udio prijava bolničkih liječnika (koji je i dalje nedovoljno velik) u ukupnom broju prijava.

Kao što se može vidjeti iz tablice 13., apsolutni broj prijava smrtnih slučajeva kao sumnji na nuspojavu određenog lijeka je porastao u odnosu na 2007. godinu. No, udio smrtnih slučajeva u ukupnom broju prijava ostao je isti kao i u 2007. godini.

Tablica 13.

Ozbiljnost prijavljenih nuspojava u 2008. (uz usporedbu s 2007. godinom)

Ozbiljnost nuspojave	Apsolutni broj prijava u 2008.	% u 2008.	% u 2007.
Ozbiljne	641	50,7	26,0
Ostale	624	49,3	74,0
UKUPNO	1265	100	100

Tablica 14.

Ozbiljne nuspojave (zadovoljeni kriteriji) prijavljene u 2008. godini – po ICH smjernici E2A u usporedbi s udjelom u 2007. godini

KRITERIJ	Apsolutni broj prijava u 2008.	% u 2008	% u 2007.
Smrt	26	4	4
Hospitalizacija	132	20,2	41
Invalidnost	0	0	0
Ugrožava život	33	5,1	14
Prirođena anomalija	0	0	0
Medicinski značajno ozbiljno stanje	461	70,7	37
UKUPNO	652*	100	100

* neke nuspojave ispunjavaju nekoliko kriterija ozbiljnosti pa je ukupan zbroj u tablici 14. veći od ukupno broja prijava ozbiljnih nuspojava

2.2.6. Ishod nuspojave

- U 2008. godini nastavljen je trend porasta broja prijava nuspojava kao i broja prijava sumnji na nuspojavu sa smrtnim ishodom. Ipak, relativni udio nuspojava s najtežim ishodom ostaje isti kroz godine. U najvećem broju slučajeva, pacijenti se potpuno oporave od nuspojave (u 54% slučajeva), što je za oko 6 posto manje nego prošle godine. Nažalost, Agencija još uvijek zaprima velik broj prijava u kojima nije jasno naveden ishod nuspojave što još jednom ukazuje na važnost i nužnost izrade boljeg obrasca za prijavu nuspojave s posebnim prostorom za označavanje njezinog ishoda (Tablica 15.).

Nekoliko neintervencijskih postmarketinških studija (PMS) koje su provedene kod teško bolesnih pacijenata, a kod kojih je obvezno prijaviti svaku sumnju na nuspojavu, dovelo je do povećanja apsolutnog broja prijava sumnji na smrtni ishod nuspojave lijeka.

Nakon analize ovih prijava, u najvećem broju navedenih slučajeva ocijenjeno je da smrtni ishod „nije vjerojatno povezan s uzimanjem lijeka“.

Tablica 15.

Ishod nuspojava lijekova i cjepiva prijavljenih u 2008. godini

Ishod nuspojave	Broj prijava	Postotak (%)
Oporavak bez posljedica	688	54,2
Oporavak s posljedicama	4	0,3
Smrt	26	2
U tijeku	252	20
Nepoznato	295	23,5
UKUPNO	1265	100

2.2.7. Stupanj povezanosti nuspojave i lijeka

Za ocjenu povezanosti upotrijebljena je Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije koja je modificirana procjena povezanosti prema Karch-Lasagnu. Kao što je vidljivo iz podataka danih u tablici 16., najveći dio prijava koji je pristigao u Agenciju nije imao ocjenu povezanosti primjene lijeka i nuspojave. Razlog tome vjerojatno leži u dizajnu obrazaca kako onog HZJZ-a tako i obrasca Agencije koji ne upućuju dovoljno jasno prijavitelja da dade svoju ocjenu ove povezanosti. Kao i u prošlom izvješću, u ocjeni Agencije dominira „vjerojatna“ povezanost primjene lijeka i nuspojave što znači da je u najvećem broju slučajeva postojao podatak o nestanku nuspojave nakon prekida davanja lijeka (pozitivan dechallenge), bez podataka o ponovnoj pojavi nuspojave kod ponovnog davanja lijeka (negativan rechallenge), što je kriterij za sigurnu povezanost.

Tablica 16.

Povezanost primjene lijeka i nuspojave prema ocjeni prijavitelja i Agencije

Povezanost lijeka i nuspojave	Prijavitelj	Agencija
Sigurna	85	55
Vjerojatna	114	874
Moguća	49	204
Nije vjerojatna	2	29
Nije moguće klasificirati	4	1
Nedostaje procjena	1011	/
UKUPNO	1265	1265

2.2.8. Nuspojave po organskim sustavima

Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava (MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities). U 2008. godini zabilježene su velike promjene u poretku za organske sustave (SOC) za koje se dominantno prijavljuje razvoj nuspojava: najveći broj nuspojava zabilježen je kod SOC-a *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene* (27,7%), *Infekcije i infestacije* su na drugom mjestu (14,7%), zatim slijede *Poremećaji probavnog sustava* (12,7%), *Poremećaji kože i potkožnog tkiva* (10,8%) te *Poremećaji živčanog sustava* (8%). Razlog ovim promjenama u odnosu na ranije godine leži u relativno velikom broju prijava vezanih za lokalne reakcije nakon primjene peterovalentnog cjepiva (Pediacele) koje je uvedeno u Program obaveznog cijepljenja prošle godine kao i zbog velikog broja prijava nuspojave parotitisa nakon cijepljenja cjepivom protiv morbila, rubele i parotitisa. Agencija nije zaprimila niti jednu prijavu za SOC-eve *Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji* te *Operativni i medicinski postupci*. Za SOC-eve *Dobročudne, zločudne i nespecificirane novotvorine*, *Socijalne okolnosti* i *Endokrini poremećaji* Agencija je zaprimila po jednu prijavu, a za SOC *Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje* tek dvije prijave (Tablica 17.).

Podaci ukazuju na to da je potreban daljnji edukacijski rad Agencije prema zdravstvenim radnicima kako bi se prijavile sve sumnje na nuspojave iz područja genetskih poremećaja i malformacija jer su ti podaci od iznimnog značenja za sigurnost primjene lijekova u trudnoći.

Tablica 17.

Nuspojave po MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava

Organski sustav (SOC)	Broj nuspojava u 2008.	% u 2008.	% u 2007.
I. Poremećaji krvi i limfnog sustava	39	1,8	1,7
II. Srčani poremećaji	32	1,4	1,5
III. Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji	0	0	0,2
IV. Poremećaji uha i labirinta	22	1,0	1,2
V. Endokrini poremećaji	1	0,1	0,2
VI. Poremećaji oka	59	2,7	2,7
VII. Poremećaji probavnog sustava	281	12,7	19,1
VIII. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	613	27,7	17,2
IX. Poremećaji jetre i žuči	11	0,5	0,3
X. Poremećaji imunološkog sustava	24	1,1	1,8
XI. Infekcije i infestacije	326	14,7	5,8
XII. Pretrage	79	3,6	3,2
XIII. Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	8	0,4	0
XIV. Poremećaji metabolizma i prehrane	16	0,7	1,3
XV. Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	60	2,7	3,5
XVI. Dobročudne, zločudne i nespecificirane novotvorine	1	0,1	0,3
XVII. Poremećaji živčanog sustava	178	8	10
XVIII. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje	2	0,1	0,3
XIX. Psihijatrijski poremećaji	66	3	3,5
XX. Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	22	1	0,9

XXI. Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	14	0,6	1,3
XXII. Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	82	3,7	4,4
XXIII. Poremećaji kože i potkožnog tkiva	240	10,8	18,5
XXIV. Socijalne okolnosti	1	0,1	0,1
XXV. Operativni i medicinski postupci	0	0	0
XXVI. Krvožilni poremećaji	35	1,6	0,9
UKUPNO	2212	100	100