

# Slučajevi sumnji na primjenu izvan odobrenja (Off-label primjena) u djece prijavljeni Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

---

Šnajcer, Nikolina

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:940299>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom](#).

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-12**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Nikolina Šnajcer

**Slučajevi sumnji na primjenu izvan odobrenja  
(Off-label primjena) u djece prijavljeni Agenciji  
za lijekove i medicinske proizvode**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Klinička farmacija s farmakoterapijom Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ive Mucalo i nasl. doc. dr. sc. Nikice Mirošević Skvrce.

*Zahvaljujem se svojim mentoricama izv. prof. dr. sc. Ivi Mucalo i nasl. doc. dr. sc. Nikici Mirošević Skvrce na prenesenom znanju, stručnom vodstvu, trudu i strpljenju prilikom izrade i pisanja diplomskog rada.*

# SADRŽAJ:

<b>1. UVOD</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1. PEDIJATRIJSKA POPULACIJA</b> .....	<b>1</b>
1.1.1. POSEBITOSTI U FARMAKOKINETICI I FARMAKODINAMICI .....	1
<b>1.2. PROBLEMATIKA PRIMJENE LIJEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI</b> .....	<b>3</b>
1.2.1. NEDOSTATAK KLINIČKIH ISPITIVANJA NA DJECI .....	4
1.2.2. NOVA PEDIJATRIJSKA REGULATIVA .....	5
<b>1.3. OFF-LABEL PRIMJENA LIJEKOVA</b> .....	<b>7</b>
1.3.1. DEFINICIJA TERMINA .....	7
1.3.2. POZITIVNI I NEGATIVNI ASPEKTI OFF-LABEL PRIMJENE LIJEKOVA .....	9
1.3.3. OFF-LABEL PRIMJENA LIJEKOVA U DJECE .....	11
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME</b> .....	<b>14</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE</b> .....	<b>15</b>
3.1. DIZAJN.....	15
3.2. IZVOR PODATAKA .....	15
3.3. ANALIZA PODATAKA .....	16
<b>4. REZULTATI</b> .....	<b>18</b>
4.1. RAZDOBLJE ZA KOJE SU PREUZETE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA IZ SVJETSKE BAZE-VIGIBASE .....	18
4.2. DOB I SPOL PACIJENATA ZA KOJE SU ZAPRIMLJENE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA.....	19
4.3. PRIJAVITELJI SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA.....	20
4.4. ATK KLASIFIKACIJA LIJEKOVA I DJELATNIH TVARI POD SUMNJOM ZA KOJE SU ZAPRIMLJENE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA .....	20
4.5. PRIJAVLJENE SUMNJE NA NUSPOJAVE OFF-LABEL PRIMJENOM LIJEKOVA .....	23
4.6. OZBILJNOST PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE OFF-LABEL PRIMJENOM LIJEKOVA	24
<b>5. RASPRAVA</b> .....	<b>26</b>
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	<b>32</b>
<b>7. POPIS KRATICA</b> .....	<b>33</b>
<b>8. LITERATURA</b> .....	<b>34</b>
<b>9. SAŽETAK/SUMMARY</b> .....	<b>43</b>

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

# 1. UVOD

## 1.1. PEDIJATRIJSKA POPULACIJA

U Europskoj uniji pedijatrijska populacija je podijeljena u različite podskupine, a obuhvaća djecu starosti od 0 do 18 godina. Prema Europskoj komisiji, trenutna podjela obuhvaća sljedeće skupine (ICH-E11, 2001 i (2014/C 338/01)):

- Prijevremeno rođena novorođenčad (nedonošče): od dana rođenja do očekivanog datuma poroda plus 27 dana;
- Novorođenčad rođena u terminu: od dana rođenja plus 27 dana;
- Dojenčad (ili mala djeca): od 1. mjeseca (28 dana) do 23. mjeseca;
- Djeca: od 2. godine do 11. godina;
- Adolescenti: od 12. godina do 18. godine starosti.

Organizam djece brzo sazrijeva te je stupanj razvijenosti različit u pojedinoj dobnoj skupini i razlikuje se od onih u odraslih. Posljedično, lijekovi koji se primjenjuju u djece različitih dobnih skupina imaju različite puteve apsorpcije, distribucije, metabolizma i eliminacije, te se razlikuju od onih u odraslih (GVP, 2016). Unatoč razlikama, te zbog oskudnih podataka o farmakokinetici i farmakodinamici, djeci se često propisuju lijekovi prema saznanjima koja su proizašla iz istraživanja lijekova na odraslima. U povijesti je takav pristup doveo do velikih katastrofa. Neke od njih su sindrom sive bebe, kernikterus i fokomelija. Navedene katastrofe i broje druge koje su se događale u povijesti bile su poticaj za razvoj pedijatrijske farmakokinetike (Nahata i Taketomo, 2020).

### 1.1.1. POSEBITOSTI U FARMAKOKINETICI I FARMAKODINAMICI

Apsorpcija, distribucija, metabolizam i eliminacija mnogih lijekova različiti su u nedonoščadi, novorođenčadi i starije djece.

Najčešći putevi primjene lijeka su gastrointestinalni, transdermalni, intramuskularni i rektalni put primjene. Promjene u apsorpciji putem gastrointestinalnog trakta najviše se zapažaju u novorođenčad, dojenčad i rano djetinjstvo. Tome doprinosi različito lučenje želučane kiseline i vrijeme pražnjenja želuca (WHO, 2007). pH želuca je nakon rođenja neutralan, a u dobi od 3 godine doseže kapacitet stvaranja želučane kiseline odraslih (Fernandez i sur., 2011). Iz tog

razloga se kiseli lijekovi (npr. ampicilin, amoksicilin, eritromicin) novorođenčadi daju u nižim dozama po kilogramu tjelesne težine (Strolin i sur., 2005), dok se lijekovi koji su slabe kiseline (npr. fenitoin i fenobarbiton) daju se u višim dozama kako bi se postigle iste terapijske koncentracije (Strolin i Baltes, 2003).

Povećana hidratacija kože u novorođenčadi dovodi do pojačane transdermalne apsorpcije, razlog tomu je tanak i nerazvijen ožnjeli sloj kože (Stratum corneum). Omjer površine tijela i tjelesne težine je veći nego u starije djece i odraslih. Sve to povećava rizik od toksičnih učinaka lijeka nakon topikalne primjene (npr. kortikosteroidi) (Nahata i Taketomo, 2020).

Intramuskularna apsorpcija u novorođenčadi je dosta nepredvidiva, bolna te je rizik od komplikacija povećan (Hünseler, 2005). Ovisi o dobi, relativnoj mišićnoj masi, protoku krvi kroz mišiće koji varira prvih 2-3 tjedna života. Zatim, o mišićnim kontrakcijama koje su u nedonoščadi smanjene u usporedbi sa starijom djecom i odraslima (Strolin i Baltes, 2003; Nahata i Taketomo, 2020). Intramuskularna primjena se iz ovih razloga rijetko koristi u novorođenčad, osim ako nije nužno (Nahata i Taketomo, 2020).

Rektalna primjena je koristan put primjene kod male djece koja ne mogu uzeti lijek na usta, u stanjima kada nisu pri svijesti ili povraćaju. Prikladan je i za hitne slučajeve kada intravenski pristup nije dostupan (Fernandez i sur., 2011). Rektalna apsorpcija ne mijenja se značajno sazrijevanjem. Lokalni pH u odraslih je približno neutralan, dok je u djece uglavnom alkaln (Bartelink i sur., 2006).

Nakon apsorpcije, lijek se raspodjeljuje u različite odjeljke u organizmu. Distribucija lijeka u organizmu ovisi o fizikalno-kemijskim svojstvima lijeka koja su stalna i fiziološkim čimbenicima pacijenta koja često variraju (Nahata i Taketomo, 2020). Udio ukupne vode u novorođenčadi iznosi 75-87% što je puno više nego u odrasloj dobi kada iznosi 55-60% (Friis-Hansen, 1971). S druge strane, udio masnog tkiva je značajno manji u novorođenčadi nego u dojenčadi i starije djece (Morselli, 1976). Kako bi postigli iste terapijske koncentracije lijeka u plazmi djece i odraslih po kilogramu tjelesne težine, potrebno je prilagoditi dozu lijeka ovisno o koeficijentu raspodjele lijeka (Nahata i Taketomo, 2020). Količina proteina plazme i broj veznih mjesta na proteinima u novorođenčadi je značajno manji nego u starije djece i odraslih (Strolin i Baltes, 2003). Zatim, krvno moždana barijera još uvijek nije dovoljno razvijena u novorođenčadi pa lijekovi lakše dopijevaju u središnji živčani sustav i dovode do toksičnosti (Fernandez i sur., 2011).

Jetra je najvažniji organ za metabolizam lijekova. Njezina uloga je da molekulu lijeka prevede u vodu topljive i netoksične metabolite (McLeod i sur., 1992). Metabolizam lijekova sporiji je kod novorođenčadi nego u starije djece i odraslih. Razlog tomu je nedovoljna razvijenost ili

odsutnost enzimskih sustava odgovornih za metabolizam lijekova te smanjen protok krvi kroz jetru (Anderson i Lynn, 2009). Enzimi koji sudjeluju u metaboličkim reakcijama faze I (oksidaze, reduktaze, hidrolaze) i faze II (sulfottransferaza i glukoronoziltransferaza) sazrijevaju različitom brzinom što može rezultirati višim ili nižim koncentracijama lijeka u plazmi djece od onih u odraslih (McLeod i sur., 1992).

Eliminacija je važan korak u uklanjanju lijeka i metabolita iz tijela. Lijekovi i njihovi metaboliti eliminiraju se putem žuči ili bubrega. Postoji značajna razlika u eliminaciji lijekova i njihovih metabolita među novorođenčadi, dojenčadi i starije djece. U prvih nekoliko dana života novorođenčadi razvijenosti glomerularne filtracije, tubularne sekrecije i tubularne reapsorpcije je niže nego u starije djece i odraslih, a potrebno je do godinu dana da se u potpunosti razviju što može značajno promijeniti klirens lijekova u plazmi koji se primarno eliminiraju putem bubrega te je potrebna prilagodba doze (Nahata i Taketomo, 2020). pH urina male djece je niži nego u odraslih (Alcorn i sur., 2002). Sniženi pH može utjecati na tubularnu reapsorpciju lijekova koji su slabe kiseline ili slabe baze te dovesti do razlike u eliminaciji lijeka putem bubrega (Garza i sur., 2021).

Podaci o farmakodinamskim posebitostima lijekova u djece, odnosno djelovanju lijeka i njegovoj toksičnosti u organizmu, puno su oskudniji u odnosu na podatke o farmakokinetičkim posebitostima. Kao što su enzimi koji sudjeluju u metabolizmu lijekova podvrgnuti razvojnim procesima, tako su zasigurno i receptori, transporter i kanali za koje se lijek veže i preko kojih ostvaruju svoj učinak podvrgnuti sazrijevanju (WHO, 2007). Postoji nekoliko kliničkih relevantnih podataka o farmakodinamskim razlikama. Na primjer, opioidni receptori u meduli oblongati i ponsu se ranije razvijaju nego u drugim dijelovima mozga. U meduli oblongati i ponsu nalaze se respiratorni i kardiovaskularni centri, pa tako primjena opioidnih analgetika u novorođenčadi povezuje s povećanim rizikom od respiratorne depresije i bradikardije (Freye, 1996; Olkkola i sur., 1988).

## **1.2. PROBLEMATIKA PRIMJENE LIJEKOVA U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI**

Godine 1968., Harry Shirkey, pedijatar i pedijatrijski farmakolog, je prvi put upotrijebio pojam „terapijska siročad“ kritizirajući time nedostatak raspoloživih informacija o sigurnosti primjene i upotrebe lijekova u pedijatrijskoj populaciji (Christensen i Chesney, 2003). Veliki broj lijekova koji se koriste u pedijatrijskoj populaciji nisu prošli kroz adekvatne kliničke studije na djeci zbog čega je sigurnost i efikasnost tih lijekova za djecu nedostatna (Kimland i Odlind, 2012). Kad lijek postane dostupan na tržištu za odrasle, može se upotrijebiti i u djece na način

koji nije propisan u uputama o lijeku što je uobičajena prakse posljednjih nekoliko desetljeća. Takav pristup je paradoksalan i nije u skladu s Konvencijom UN-a o pravima djeteta. Djeci ne nudi istu kvalitetu, djelotvornost i sigurnost lijekova kao odraslima (Gupta i Sachdev, 2003).

### **1.2.1. NEDOSTATAK KLINIČKIH ISPITIVANJA NA DJECI**

Svaki lijek da bi došao na tržište mora proći kroz pretklinička i klinička ispitivanja. Ispitivanja se rade na ograničenom broju ljudi i ograničenog su trajanja. U većini slučajeva isključuju visokorizičnu populaciju kao što su djeca. Zbog ograničenog trajanja imaju statistički ograničenu moć otkrivanja rijetkih i potencijalno ozbiljnih nuspojava (GVP, 2016). Nakon što su završena klinička ispitivanja i kada je dokazana sigurnost, djelotvornost i kvaliteta lijeka formiraju se precizno definirane upute za lijek u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics*, SPC) i Upute za pacijenta (engl. *Patient Information Leaflets*, PIL) (Zakon o lijekovima, 2013). Na web stranicama Hrvatske agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) mogu se naći oba dokumenta ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). U SPC za mnoge lijekove je navedeno da lijek nije indiciran za liječenje djece do 18. godine života zbog nedostatka dokaza o sigurnosti i djelotvornosti što je direktna posljedica nedostatka kliničkih ispitivanja na djeci (Matanović, 2017).

Jedan od glavnih razloga zašto se klinička ispitivanja izbjegavaju provoditi na djeci su etičke prirode. Godine 1947. donesen je Nürnberški kodeks kao posljedica provođenja nehumanih eksperimentiranja u nacističkim logorima. Kodeksom je doneseno da se za svako sudjelovanje u istraživanju zahtjeva informirani pristanak (Shuster, 1997). Ovaj kodeks odnosio se na odraslu populaciju, dok pitanja za djecu nisu bila razriješena.

Dok se u prošlosti smatralo da nije etično provoditi klinička ispitivanja na djeci, s druge strane danas se smatra da nije etično liječiti djecu s lijekovima kod kojih nije dokazana sigurnost i djelotvornost primjene u djece, što je zapravo čest slučaj zbog nedovoljno lijekova koji su ispitani na djeci (Matanović, 2017). Drugi razlog neprovođenja kliničkih studija na djeci je visoka cijena ispitivanja s obzirom na veličinu tržišta koja bi taj lijek koristila. Većinom je tržište malo, a cijena studija visoka (Cohen, 1999). Također, veliki je problem pronaći adekvatnu grupu pacijenta koja bi sudjelovala u ispitivanja, potrebno ih je podijeliti u pet skupina ovisno o dobi, nedonoščad, novorođenčad, dojenčad, djeca i adolescenti. Zatim, postoje rijetke bolesti za koje je teško pronaći dovoljan broj pacijenata za sudjelovanje u istraživanju. Kako je tijekom ispitivanja potrebno često raditi testove koji zahtijevaju invazivne metode poput krvnih pretraga, djeci to može biti neugodno i neprihvatljivo (WHO, 2007). Na



kraju, mala ispitivanja koja nemaju dovoljno ispitanika rijetko su od kliničkog značaja jer nemaju dovoljnu snagu za otkrivanje malih ili umjerenih učinaka liječenja (Smyth, 2001).

### **1.2.2. NOVA PEDIJATRIJSKA REGULATIVA**

Promjene se počinju događati tek nakon što se dogodi nekoliko velikih katastrofa. Tako su se prije postavljanja nove regulative za klinička ispitivanja na djeci dogodile nezapamćene pogreške koje su ujedno bile i poticaj za promjenu (Avorn, 2008). Prva katastrofa koja je dovela do promjena, dogodila se početkom prošlog stoljeća, a dovela je do smrti 107 osoba, od kojih je najviše bilo djece. Došlo je do zatajenja bubrega uslijed primjene toksične tvari dietilenglikola u tekućoj formulaciji lijeka, eliksir sulfonamida, koja se uglavnom koristila kod djece (Geiger, 1937). Nakon ovog događaja Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) uvela je obavezu provjeravanja netoksičnosti lijeka prije stavljanja na tržište ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)). Drugi takav katastrofalni događaj dogodio se 50-tih godina prošlog stoljeća kada se više od 10 000 djece rodilo s nerazvijenim ekstremitetima zbog primjene talidomida tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Talidomid se koristio kao antiemetik, a kasnije se dokazalo da je teratogen (McBride, 1961).

Zbog strogih etičkih zahtjeva postavljenih 60-tih godina prošlog stoljeća, klinička ispitivanja na djeci praktički nisu bila moguća, sve do početka 2007. godine kada je u Europskoj uniji na snagu stupila Uredba o pedijatrijskim lijekovima. Cilj uredbe je: „osigurati da lijekovi za primjenu u djece budu visokokvalitetni, etički istraženi i na odgovarajući način odobreni te da poboljšaju dostupnost informacija o uporabi lijekova za djecu“ ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Budući da je u prošlosti malo lijekova bilo dostupno za djecu u dobi od 0 do 18 godina, ovom uredbom će se njihova dostupnost olakšati i djeca se neće izlagati nepotrebnim ispitivanjima. Sva istraživanja kojima će djeca podleći biti će etički visoke kvalitete, lijekovi će se redovito istraživati, razvijati i odobravati kako bi zadovoljili terapijske potrebe djece. Informacije o primjeni lijekova postati će dostupnije i problem o nedostatku dovoljnog broja lijekova za djecu će se riješiti (Marjolein i sur., 2019). Osim toga, odobrenja lijekova za djecu neće usporiti ili odgoditi odobrenja lijekova za odrasle ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Dio uredbe je i Plan pedijatrijskog istraživanja (engl. *Paediatric Investigation Plan*, PIP). PIP moraju dostaviti farmaceutske tvrtke Europskoj agenciji za lijekove rano za vrijeme razvoja lijeka, prije nego što se podnese zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, odnosno tijekom faze I ispitivanja farmakokinetike lijeka, sve s ciljem da se ne bi usporila registracija lijekova u odraslih. PIP se mora dostaviti za svaki novi lijek, za postojeći lijek koji

se već nalazi na tržištu, ali mu se želi dodati nova indikacija, farmaceutski oblik ili promijeniti način primjene lijeka. Ne mora se dostaviti za generičke lijekove, biološke lijekove koji su slični referentnom biološkom lijeku, za homeopatske lijekove, tradicionalne biljne lijekove odobre pojednostavljenim postupkom registracije, te za lijekove koji su odobreni postupkom dobro utvrđene medicinske primjene. PIP mora sadržavati plan svih kliničkih ispitivanja koja se planiraju provesti za određeni lijek i to za svaku pedijatrijsku podskupinu posebno koju je od njih potrebno proučiti. Treba sadržavati plan o njihovom vremenskom trajanju i opis korištenih metoda i mjera za prikaz kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti lijeka. Isto tako, u slučaju potrebe za prilagodbom formulacije lijeka, kako bi lijek bio prihvatljiviji, jednostavniji, djelotvorniji i manje štetan za određenu pedijatrijsku podskupinu, trebaju biti navedene mjere koje će se u tom trenutku koristiti. Postoje izuzeća kada za određene lijekove ili skupine lijekova nije potrebno predavati PIP prilikom predavanja zahtjeva za davanje odobrenja za stavljanje lijekova u promet. Ova izuzeća odnose se na lijekove za koje se dokaže da bi bili nedjelotvorni ili štetni za dio ili cijelu pedijatrijsku populaciju. Zatim, ako je lijek indiciran za bolesti koje se pojavljuju samo u odrasloj populaciji (npr. Alzheimerova demencija ili benigna hiperplazija prostate) i ako ispitivani lijek ne predstavlja značajnu terapijsku korist u odnosu na već postojeće lijekove koji se trenutno koriste u liječenju pedijatrijskih bolesnika. Osim izuzeća, postoje i odgode koje se mogu tražiti. Odgoda početka ili završetka nekih ili svih propisanih mjera navedenih u PIP. Odgoda se odobrava ako je utemeljena na znanstvenim ili tehničkim razlozima ili razlozima u vezi zdravlja ljudi. Primjer jednog od razloga kada se odgoda može odobriti jest kada se utvrdi da se određena ispitivanja mogu provesti na odraslim, prije nego što počinje ispitivanje na pedijatrijskoj populaciji. Drugi primjer kada se odgoda može provesti jest kada ispitivanja na djeci traju dulje nego na odraslima. Kad su se zadovoljile sve mjere predviđene PIP-om, sve skupa se dostavlja Odboru za stavljanje lijeka u promet. Ako se odobri zahtjev za stavljanje lijeka na tržište za pedijatrijsku indikaciju ili ako se za već postojeći lijek na tržištu proširi indikacija na sve ili na određenu pedijatrijsku podskupinu, podnositelja zahtjeva se obvezuje da će odobreni lijek dugoročno pratiti, njegovu djelotvornost na pedijatrijskoj populaciji i nuspojave koje bi se mogle pojaviti (UREDBA (EZ) br. 1901/2006).

Kako bi se ubrzao razvoj lijekova za djecu i kako bi se poduzećima olakšalo prepoznavanje za poslovni rast putem razvoja lijekova ili skupna lijekova za potrebne indikacije kod djece, Odbor za pedijatrijske lijekove (engl. *Pediatric Committee*, PDCO) sastavlja popis lijekova i terapijskih potreba koje je zajedno s Komisijom i državama članica prepoznao kao nedostatak, odnosno potrebu na razvojem i ispitivanjem (UREDBA (EZ) br. 1901/2006).

Paediatric Use Marketing Authorisation (PUMA) je posebno odobrenje za stavljanje lijekova u promet koje se može dodijeliti za lijekove koji su odobreni isključivo za pedijatrijsku populaciju. Cilj PUMA je potaknuti da se postojeći lijekovi, koji su već na tržištu, ali su odobreni samo za odrasle, istražuju za liječenje na djeci. Prema tome, farmaceutske tvrtke u skladu s člankom 30. Uredbe (EZ) br. 1901/2006, mogu podnijet zahtjev za stavljanje lijekova u promet koji su odobreni isključivo za pedijatrijsku populaciju. Odnosi se na lijekove kojima je istekla patentna zaštita, ali se tijekom kliničkih studija naknadno dokazalo da je lijek siguran i učinkovit za primjenu u djece ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

Primjer lijekova koji su odobreni na ovaj način su vigabatrin, antiepileptik prvi puta odobren prije trideset godina za liječenje epilepsije u odraslih. Prije nekoliko godina dobio je odobrenje za liječenje teških i rezistentnih oblika epilepsije u dojenčadi i djece od 1 mjeseca do 7 godina, u obliku granula za oralnu otopinu ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Zatim, melatonin za liječenje nesаницe u djece dobi od 2 godine s poremećajem iz autističnog spektra i Smith-Magenisovim sindromom dostupan u obliku malih tableta ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Propranolol koji se 60-tih godina prošlog stoljeća koristio u liječenju kardiovaskularnih bolesti, dobio je odobrenje za liječenje infantilnih proliferirajućih hemangioma u obliku oralne otopine ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).

### **1.3. OFF-LABEL PRIMJENA LIJEKOVA**

#### **1.3.1. DEFINICIJA TERMINA**

Off-label primjena je „upotreba lijeka za neodobrenu indikaciju ili u neodobrenoj dobnoj skupini, dozi ili načinu primjene“ što znači da se lijek koristi za onu indikaciju koja nije navedena u SPC, odnosno nije u skladu s uvjetima i odredbama za stavljanje u promet ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). Off-label primjena je dio medicinske prakse i ponekad je to jedina opcija koja se pruža pacijentu za liječenje. U tablici 1. navedene su vrste off-label primjene i primjeri.

**Tablica 1. Vrste i primjeri off-label primjene lijekova** (preuzeto i prilagođeno prema Aronson i Ferner, (2017) uz dopuštenje izdavača).

Kategorija	Primjeri
Vrste off-label primjene u kojima lijek nije odobren za predviđenu indikaciju.	
Lijek sa određenom djelatnom tvari nije odobren za određenu indikaciju, dok lijek sa istom djelatnom tvari, ali od drugog proizvođača i u drugoj formulaciji je odobren.	Propranolol Sandoz s djelatnom tvari propranolol nije odobren za liječenje infantilnih hemangioma, dok Hemangiol s istom djelatnom tvari propranolol je odobren.
Lijek nije odobren za određenu indikaciju, ali drugi lijekovi koji pripadaju istoj farmakološkoj skupini, za koje se pretpostavlja da su učinkovitiji, su odobreni.	Odobrene formulacije bisoprolola ne uključuju liječenje migrena među njihovim odobrenim indikacijama, ali odobrene formulacije propranolola, koji pripada istoj farmakološkoj skupini, uključuju.
Lijek nije odobren za predviđenu indikacija, te niti jedan drugi lijek iz iste farmakološke skupine nije odobren za predviđenu indikaciju.	Streptomycin se koristi za liječenje infekcije s Mycobacterium tuberculosis, ali nije odobren za tu indikaciju; kao ni drugi aminoglikozidni antibiotici nisu odobreni za liječenje infekcija s M. tuberculosis.
Lijek je odobren za određenu indikaciju te se koristi i u slučajevima gdje se indikacija pretpostavlja, ali nije poznata.	Primjena ampicilina, indiciran je za liječenje širokog spektra bakterijskih infekcija uzrokovane organizmima osjetljivim na ampicilin, te se koristi za liječenje infekcija čiji uzrok nije poznat ili kada uzročnici nisu osjetljivi na ampicilin.

Vrste off-label primjene u kojima je lijek odobren za namjeravanu indikaciju, ali ne i u drugim aspektima, npr. dobi, dozi ili učestalosti primjene.	
Neodobrena dobna skupinu.	Kada je lijek odobren za određenu indikaciju u odraslih, ali ne i u djece.
Neodobren režim doziranja.	Korištenje oralne kontracepcije u dvostruko većoj dozi od preporučene kako bi se spriječilo smanjenje učinkovitost zbog interakcije lijek-lijek.
Neodobren put primjene.	Intravensko davanje bevacizumaba za senilnu makularnu degeneraciju.
Izostavljanje lijeka iz terapije iako je u Sažetku opisa svojstava lijeka naveden da se koristi u kombinaciji s drugim lijekom.	Primjena infliksimaba bez metotreksata kod reumatoidnog artritisa u bolesnika koji ne podnosi metotreksat.
Izostavljanje praćenja koje nalaže Sažetak opisa svojstava lijeka.	Nemogućnost praćenja koncentracije natrija u serumu bolesnika koji uzimaju male doze diuretike za hipertenziju, uzimajući u obzir dokaze da nema terapijske korist od toga.

### 1.3.2. POZITIVNI I NEGATIVNI ASPEKTI OFF-LABEL PRIMJENE LIJEKOVA

Off-label primjena lijekova je primjena od značajne koristi u medicini još od davnina, te se koristi i danas. Široko je rasprostranjena među skupinama pacijenata koji su rjeđe uključeni u klinička ispitivanja kao što su pedijatrijski pacijenti i trudnice. Koristi se i u terapiji rijetkih bolesti, terminalno i životno ugrožavajućim stanjima (npr. karcinom, AIDS), kod onkoloških i psihijatrijskih pacijenata. Zbog ograničenog broja lijekova, za pojedine skupine pacijenta, koji su odobreni od strane regulatornih tijela, off-label primjena je jedina alternativa za kojom liječnici mogu poseći (Drogovoz i sur., 2021). Osim nedostatak kliničkih ispitivanja, problem se javlja i u nedostatku prikladnih formulacija. Na primjer, lijek nije prikladnog okusa, ili ne

postoji oralna otopina već samo tablete ili kapsule koje sadrže neprikladnu dozu lijeka (Schirm i sur., 2003).

Međutim, pokazalo se da off-label primjena može dovesti do neočekivano pozitivnih rezultata i novih spoznaja. Primjer su beta blokatori odobreni za liječenje hipertenzije, koji su se također pokazali kao vrlo dobri u liječenju srčanih zatajenja te su se dugi niz godina primjenjivali off-label za navedenu indikaciju, prije nego što su službeno odobreni (Gota i Divatia, 2015). Drugi primjer je minoksidil koji je primarno odobren za liječenje hipertenzije, dugi niz godina se koristio off-label kao topikalni pripravak za liječenje svi vrsta alopecija. Kasnije se pokazao kao učinkovit u liječenju androgene alopecije te je FDA odobrila androgenu alopeciju kao novu indikaciju za minoksidil (Stoehr i sur., 2019). Odobreni lijekovi, tijekom kliničkih studija se ne ispituju za sve indikacije i doze, pa tako off-label primjena za indikaciju koja nije navedena u SPC, ali je slična onoj odobrenoj, može dovesti do pozitivnih ishoda. Anesteziolozi često prilagođavaju doze mišićnih relaksansa i anestetika, ovisno o stanju i odgovoru pacijenta, što ponekad rezultira primjenom drugačije doze nego što je navedeno u SPC (Patil i sur., 2015; White, 2002). Off-label primjenom mogu biti otkrivena nova farmakološka svojstva odobrenog lijeka, ali i nuspojave (Shojaei i Salari, 2020). Isto tako, može dati nove nade onkološkim bolesnicima kod kojih su se sve terapijske mogućnosti iscrpile. Lijek koji je odobren za jednu vrstu tumora, može se koristiti off-label i za neku drugu vrstu kada nema drugih terapijskih opcija (Howland, 2012). Postoje bolesti za koje još uvijek nema lijeka, bilo da se radi o rijetkim bolestima ili novim zaraznim bolestima. U takvim situacijama off-label primjena je jedina opcija.

Off-label primjena može biti od velike koristi tako dugo dok se lijek dobro podnosi, učinkovit je i siguran (Drogovoz i sur., 2021). Međutim, to nije uvijek slučaj. Off-label primjenom lijeka pacijent se svjesno uvodi u povećan rizik od pojave medikacijskih pogrešaka i razvoja nuspojava, budući da takvi lijekovi nisu podržani istom razinom pretkliničkih i kliničkih dokaza kao što su to odobreni lijekovi od strane regulatornih tijela u korištenoj indikaciji (Tuleu i Breitzkreutz, 2013). Svaka off-label primjena lijeka, bilo da se radi o propisivanju lijeka za dob koja nije indicirana, drugačijem vremenu doziranja, duljini trajanja terapije, kombiniranoj primjeni lijekova koja prethodno nije ispitana i proučena, može značajno utjecati na djelotvornost i sigurnost lijekova, interakcija, te dovesti do opasnih posljedica (Drogovoz i sur., 2021). Primjer off-label primjene s lošim ishodom bila je terapija poznata pod nazivom Fen-Phen. Radilo se o kombiniranom pripravku anoreksika, fenfluramin hidroklorida i fentermin hidroklorida, koji su se koristili u terapiji pretilosti duže vrijeme od propisanog. Iako su od strane FDA fenfluramin hidroklorid i fentermin hidroklorid, odobreni kao pojedinačni pripravci

koji se koriste kroz kraće vremensko razdoblje. Kombinacija i dulje vremensko korištenje dovela je do neočekivane i po život opasne nuspojave, oštećenje srčanih zaliha. Fen-Phen je nakon ove spoznaje povučen s tržišta (Connolly i sur., 1997; CDC, 1997).

Budući da off-label propisivanje lijekova sa sobom nosi određene rizike, liječnici bi toga trebali biti svjesni te ih iz tog razloga propisivati samo u nužnih situacijama, odnosno kada korist nadvladava rizik (Drogovoz i sur., 2021).

### **1.3.3. OFF-LABEL PRIMJENA LIJEKOVA U DJECE**

Pedijatrijska populacija je u prošlosti redovito bila isključena iz kliničkih ispitivanja što je imalo za posljedicu nedovoljan broj odobrenih lijekova u djece. Iako se to novim regulativama pokušalo promijeniti, i dalje je visoki postotak off-label upotrebe lijekova u djece. Studije pokazuju kako se 60-70% lijekova u pedijatriji koristi bez odobrenja od strane regulatornih tijela, a najveći postotak je u jedinicama intenzivnog liječenja gdje se propisuje i do 90% off-label. (Neubert i sur., 2004). Zbog nedostatka kliničkih ispitivanja na pedijatrijskoj populaciji, lijekovi koji se koriste u djece su obično odobreni samo kod odraslih, a djeci se daju u manjim dozama, ovisno o njihovoj tjelesnoj težini i godinama te u promijenjenim formulacijama. Ne postoje podaci o učinkovitosti, doziranju, primjeni i nuspojavama tako primijenjenih lijekova u djece (Drogovoz i sur., 2021).

Skupina lijekova koja se najviše propisuje off-label u djece su lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi za liječenje sustavnih infekcija i lijekovi za liječenje respiratornih infekcija (Saiyed i sur., 2014; Hoon i sur., 2019) dok su prema kategoriji off-label primjene, doza (lijeak propisan u višoj ili nižoj dozi) i dob (lijeak propisan za dob izvan odobrene granice) najčešći tipovi off-label primjene propisivane u djece (Ekins-Daukes i sur., 2004; Helms i sur., 2005).

Budući da se pedijatrijska populacija farmakokinetički i farmakodinamski razlikuje od odraslih, lijekovi za odrasle ne mogu se tako jednostavno davati u manjim dozama jer je rizik od pojave nuspojava puno veći. Ovu tvrdnu potvrdila je studija koja se radila na više od 10 000 pedijatrijskih bolesnika. Otkriveno je da su se nuspojave pojavile u 12,4% ispitanika koji su primili off-label lijek, dok je učestalost nuspojava kod bolesnika koji su primili indicirani lijek bila 6,3% (Bellis i sur., 2013).

Lokalna primjena lijekova kod djece također može dovesti do nuspojave. Djeca imaju manju tjelesnu masu, a veću površinu preko koje se topikalno primijenjen lijek može apsorbirati, te je njihova koža tanja od odrasle (Bavdekar i Gogtay, 2005). Iz tog razloga treba biti oprezan i kod lokalne primjene lijekova koji nisu odobreni u djece.

Bilo da se lijekovi primjenjuju izvan odobrenja ili kako je odobreno, uvijek mogu biti praćeni nuspojavama, budući da su to ksenobiotici u našem organizmu (Drogovoz i sur., 2021).

Kako bi lijek bio učinkovit i siguran, mora se primijeniti u prikladnoj formulaciji, na prikladno mjesto, u prikladnoj količini i intervalu. Neprikladna formulacija može biti veliki problem kod off-label primjene lijekova u djece. Lijekovi koji su odobreni od strane regulatornih tijela, ovisno o njihovoj indikaciji i ovisno o tome kojim pacijentima su namijenjeni, farmaceutska industrija izrađuje najprikladniju formulaciju. Budući da su lijekovi koji se primjenjuju kod djece najčešće indicirani za odraslu populaciju, nalaze se u obliku tableta ili kapsula te mogu biti neugodnog okusa. Takav farmaceutski oblik nije prikladan za djecu mlađe životne dobi pa liječnici moraju prilagoditi oblik. Studija provedena u Nizozemskoj utvrdila povezanost nedostatka prikladnih formulacija s nedostatkom lijekova odobrenih u pedijatrijskoj populaciji (Schirm i sur., 2003). Iz tog razloga, liječnici i farmaceuti često moraju prilagođavati farmaceutski oblik što za sobom nosi rizik od smanjene djelotvornosti, mogućnost predoziranja, povećanog rizika od nuspojava, smanjene stabilnosti i roka valjanosti pripravka (Christensen i sur., 1999).

Kako bi se pedijatrijskoj populaciji osiguralo pravo na učinkovitu, sigurnu i kvalitetnu terapiju, klinička ispitivanja su nužna. U prošlosti je cilj bio zaštititi djecu od kliničkih ispitivanja jer se iz etičkih razloga djeca nisu mogla izlagati molekulama, čija sigurnost i učinkovitost nije potvrđena. Ovakav pristup doveo je do još veće katastrofe, odnosno sve više djece se liječilo lijekovima za koje ne postoje nikakvi podaci o sigurnosti i učinkovitosti u pedijatrijskoj populaciji, niti su takvi lijekovi praćeni. Nisu se prijavljivali podaci o nuspojavama niti su liječnici prijavljivali korištenje određenog lijeka izvan odobrenja (off-label) (Bavdekar i Gogtay, 2005). Kako bi se to promijenilo, 2007. godine je u Europskoj uniji donesena nova regulativa vezana uz klinička ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji te su se različitim poticajima farmaceutske industrije motivirala da uključe i djecu u klinička ispitivanja kako bi se indikacija lijekova mogla proširiti i na najranjiviju skupinu (UREDBA (EZ) br. 1901/2006). Zbog etičkih i sigurnosnih razloga, djeca se u klinička ispitivanja uključuju kada ona postignu treću fazu ispitivanja na odraslima. Odnosno kada postoji dovoljno dokaza o sigurnosti, učinkovitosti i farmakokinetici lijeka (Gill i Kurz, 2003). Kako bi se zaštitila najranjivija skupina, prvo se u klinička ispitivanja uključuju starija djeca, a tek onda mlađa (WHO, 2011). U slučaju lijekova za bolesti koje se javljaju isključivo u pedijatrijskoj populaciji, djeca se mogu ranije uključiti u klinička ispitivanja. Ipak, početna sigurnost lijeka treba biti ispitana na odraslima (Bavdekar, 2013).



Off-label primjena je rastući i nužan aspekt moderne medicine. Iz tog razloga pedijatri bi trebali svoja iskustva o djelotvornosti i sigurnosti lijekova koje su koristili off-label podijeliti sa drugim liječnicima što bi ubrzalo i povećalo prikupljanje podataka o lijekovima primijenjenih u djece (Jain i sur., 2008). Ključno je prikupljanje podataka o off-label primjeni, bila ona uspješna ili neuspješna, te o nuspojavama koje su se javile kod takve primjene. Off-label upotreba lijeka u djece je uobičajena praksa u cijelom svijetu unatoč povećanoj svijesti o rizicima koje donosi.

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Off-label primjena lijekova danas je široko rasprostranjena u pedijatrijskoj populaciji. Glavni razlog je nedostatak kliničkih studija provedenih na djeci što dovodi do ograničene pedijatrijske dokumentacije za mnogobrojne odobrene lijekove. Nekoliko studija pokazalo je povezanost off-label primjene lijekova u djece sa povećanom učestalosti nuspojava (Turner i sur., 1999; Horen i sur., 2002; Jonville-Bera i sur., 2005; Aagaard i Hansen, 2011). Jedini način za identifikaciju štetnih učinaka lijekova primijenjenih off-label je prijavljivanje tako primijenjenih lijekova te spontano prijavljivanje nuspojava koje su nastale njihovom primjenom. Iako je poznato da je takav način nedostatan i nepovoljan, potrebno ga je poticati (Alvarez i sur., 1998; Bäckström i sur., 2004).

Kako bi se povećalo praćenje lijekova, a samim time i sigurnost lijekova 2001. godine Europsko parlamentarno vijeće izdalo je Direktivu 2001/83/EZ o obaveznom prijavljivanju sumnji na nuspojave lijekova i cjepiva od strane zdravstvenih djelatnika, proizvođača lijekova, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelja odobrenja za paralelni uvoz, uvoznike i veleprodaje. Nuspojava se definirala kao svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u ispravnoj indikaciji i u uobičajenoj dozi bilo u terapijsku, profilaktičku ili dijagnostičku svrhu (Edwards i Aronson, 2000). Stara definicija nije uključivala nuspojave nastale primjenom lijekova izvan odobrenja. Povećanjem svijesti o nuspojavama kod primjene lijekova izvan odobrenja, 2012. godine objavljena je nova Europska legislativa o farmakovigilaciji kojom se proširila definicija nuspojave. Prema novoj definiciji nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek, što uključuje nuspojave koje nastaju primjenom lijeka uz odobrene uvjete, nuspojave koje nastaju primjenom lijekova izvan odobrenih uvjeta, uključujući predoziranje (engl. overdose), primjenu izvan odobrene indikacije (engl. off-label use), pogrešan način primjene (engl. misuse), zloupotrebu (engl. abuse), i medikacijske pogreške (engl. medication errors), te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (engl. occupational exposure) (Pravilnik o farmakovigilaciji, 2013). U Republici Hrvatskoj (RH), obavezna prijava sumnji na nuspojave lijekova je definirana Zakonom o lijekovima 76/13.,90/14 i Pravilnikom o farmakovigilaciji 83/13., a sve s ciljem da se sagleda omjer koristi i rizika primjene određenog lijeka u određenoj populaciji ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Cilj ovog diplomskog rada je opisati slučajeve sumnji na off-label primjenu lijeka spontano prijavljene HALMED-u u djece i adolescenata u razdoblju do 31.12.2021. godine. Slučajevi off-label primjene lijekova mogu, ali i ne moraju dovesti do nuspojava.

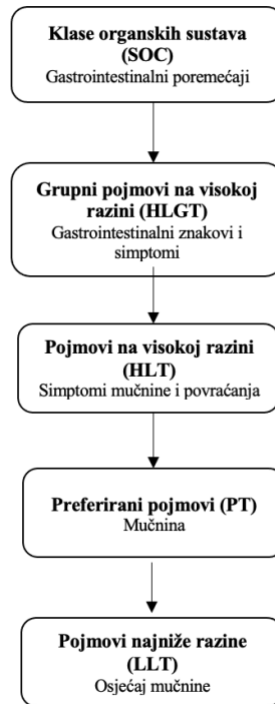
### **3. MATERIJALI I METODE**

#### **3.1. DIZAJN**

U ovom diplomskom radu uključene su sve prijave koje su prijavljene HALMED-u u razdoblju do 31.12.2021. za mlađe od 18 godina, a koje prema medicinskom rječniku za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) pripadaju High Level Term (HLT): Off-label uses. U analizi podataka korištena je deskriptivna metoda. Računalni program koji se koristio je Microsoft Excel (dio programskog paketa Microsoft Office 2007., Microsoft Corporation One Microsoft Way Redmond, WA, SAD). Podaci su prikazani kao cijeli brojevi i postoci. Analizirani podaci nisu sadržavali osobne podatke pacijenata prema kojim bi se mogli identificirati.

#### **3.2. IZVOR PODATAKA**

Za praćenje sigurnosti lijekova na tržištu, zdravstveni djelatnici i pacijenti spontano prijavljuju sumnje na nuspojave regulatornom tijelu HALMED-u. HALMED zaprimljene nuspojave uvodi u nacionalnu bazu nuspojava Vigiflow. Nakon što se zaprimljene nuspojave obrade u nacionalnoj bazi, šalju se u svjetsku bazu VigiBase i Europsku bazu EudraVigilance nuspojava ([www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)). Radi učinkovite i točne analize, nuspojave se prije unošenja u VigiFlow bazu kodiraju prema odgovarajućim pojmovima MedDRA kojeg koriste farmaceutske kompanije, regulatorna tijela i kliničke istraživačke organizacije za razmjenu informacija. MedDRA se klasificira u pet logičnih razina raspoređenih od vrlo općih do vrlo specifičnih. Pojam najniže razine (engl. *Lowest Level Terms*, LLT) je najspecifičnija razina i sadrži više od 80 000 pojmova. Svaki LLT povezan je sa samo jednim Preferiranim pojmom (engl. *Preferred Terms*, PT), to može biti simptom, dijagnoza, terapijska indikacija, medicinski zahvat ili obilježje obiteljske anamneze. Srodni PT su grupirani zajedno u Pojmove na visokoj razini (engl. *High Level Terms*, HLT) na temelju anatomije, fiziologije, patologije, etiologije ili funkcije. HLT srodne anatomije, fiziologije, patologije, etiologije i funkcije su povezani u Grupne pojmove na visokoj razini (engl. *High Level Group Terms*, HLGT). HLGT se grupiraju u Klase organskih sustava (engl. *System Organ Classes*, SOC) prema etiologiji (npr. infekcija), mjestu manifestacije (npr. gastrointestinalni poremećaj) ili svrsi (npr. medicinski zahvat) ([www.meddra.org](http://www.meddra.org)). (Slika 1.)



**Slika 1. MedDRA hijerarhija** (preuzeto i prilagođeno s [www.meddra.org](http://www.meddra.org), pristupljeno: 28.4.2022.)

### 3.3. ANALIZA PODATAKA

Baza nuspojava HALMED-a pretražena je koristeći standardnu pretragu *Standardised MedDRA Query* (SMQ): Off-label use u MedDRA. Identificirani su slučajevi u kojima je prijavljena sumnja na primjenu izvan odobrenja u osoba mlađih od 18 godina, zaprimljeni zaključno s 31.12.2021. godine. Primarno su analizirane prijave koje pripadaju HLT: Off-label uses prema MedDRA. Off-label slučajevi u pedijatrijskoj populaciji analizirani su prema dobi i spolu pacijenta, prema vrsti prijavitelja off-label primjene, djelatnoj tvari, prema ATK klasifikaciji lijekova (tablica 2.), PT klasifikaciji MedDRA i prema ozbiljnosti nuspojava. Djelatne tvari za koje su zaprimljene prijave, analizirane su na temelju dviju kategorija. Djelatna tvar pod sumnjom (engl. Suspected drug), tvar koja se koristila izvan odobrenja, odnosno za koju je prijava zaprimljena i djelatna tvar u istovremenoj primjeni (engl. Concomitant drug), djelatna tvar u istodobnoj primjeni koja se primjenjivala istovremeno s djelatnom tvari pod sumnjom. Nuspojave su kategorizirane u dvije skupine: „ozbiljne“ i „neozbiljne“. Ozbiljnom nuspojavom se smatra svaka nuspojava koja uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega

bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013). HALMED redovito objavljuje listu ozbiljnih nuspojava prema IME (engl. *Importan medical event*). Popis se koristi za pretraživanje baze i za analize, a temelji se na PT razini kodiranja prema MedDRA. (www.halmed.hr). Sažetak opisa svojstava lijekova (SPC) i Uputa o lijeku (PIL) su korišteni kao referentni dokumenti u određivanju povezanosti nuspojava s off-label primljenom lijekova u pedijatrijskoj populaciji.

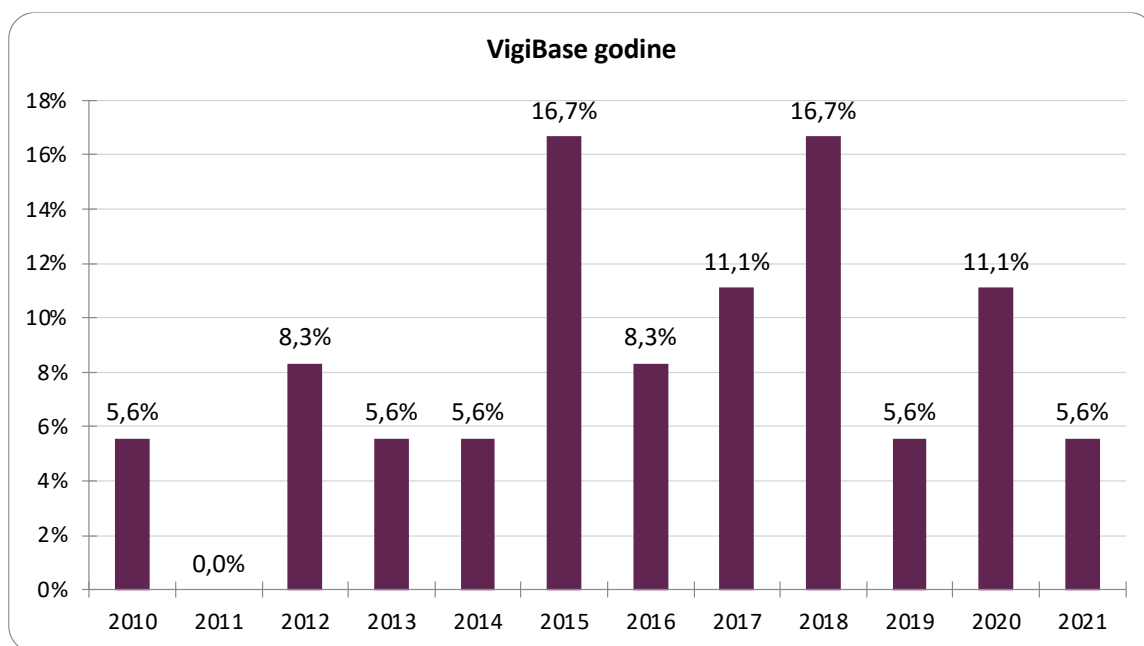
**Tablica 2. Anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO).**

ATK klasifikacija lijeka	
A	Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari
B	Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe
C	Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav
D	Lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici
G	Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni
H	Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona
J	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija
L	Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
M	Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav
N	Lijekovi koji djeluju na živčani sustav
P	Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima
R	Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav
S	Lijekovi koji djeluju na osjetila
V	Različito

## 4. REZULTATI

### 4.1. RAZDOBLJE ZA KOJE SU PREUZETE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA IZ SVJETSKJE BAZE-VIGIBASE

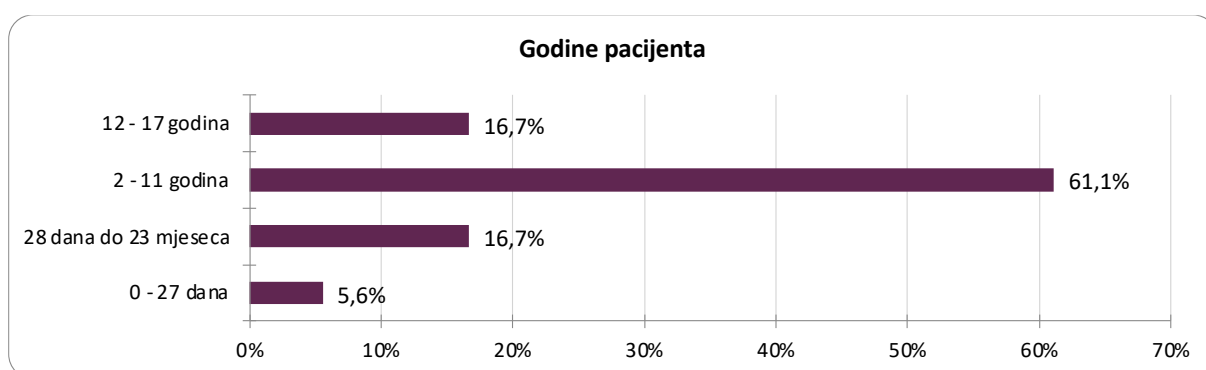
U svjetskoj bazi prijava sumnji na nuspojave lijekova VigiBase izdvojena su sva Sigurnosna izvješća o pojedinačnim slučajevima (engl. Individual Case Safety Report, ICSR) koja pripadaju off-label primjeni od strane regulatornih tijela. Podaci su preuzeti s VigiLyze aplikacije za razdoblje do 31.12.2021. godine. Razmatrane su samo prijave zaprimljene s područja RH. Ukupno je preuzeto 36 ICSR. Prve prijave sumnji na off-label primjenu lijekova u pedijatrijskoj populaciji zaprimljene su 2010. godine kada je prijavljeno dva slučaja, što iznosi 5,6% od ukupnog broja zaprimljenih prijava. Godine 2011. nije zaprimljena niti jedna prijava (0,0%), dok je 2015. i 2018. godine zaprimljeno najviše prijava, točnije šest prijava 2015. i šest prijava 2018.godine (16,7%). (Slika 2.)



**Slika 2. Prikaz razdoblja u kojem su zaprimljene prijave sumnji na off-label primjenu lijekova u pedijatrijskoj populaciji.**

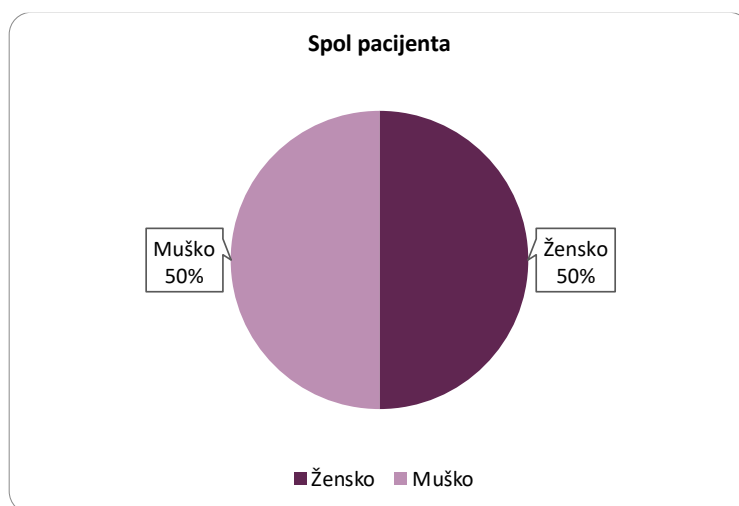
#### 4.2. DOB I SPOL PACIJENATA ZA KOJE SU ZAPRIMLJENE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA

Razmatrane su prijave za pacijente mlađe od 18 godina. Najviše prijava je zaprimljeno za djecu starosti od 2 do 11 godina (61,1%), nakon njih slijede prijave za dojenčad, od 28 dana do 23 mjeseca starosti i adolescente od 12 do 17 godina starosti, gdje je bio podjednak broj prijava (16,7%). Najmanje prijava sumnji na off-label primjenu lijekova je zaprimljeno za novorođenčad, od 0 do 27 dana starosti (5,6%). (Slika 3.)



**Slika 3. Udio prijava sumnji na off-label primjenu prema dobi pacijenta za pedijatrijsku populaciju.**

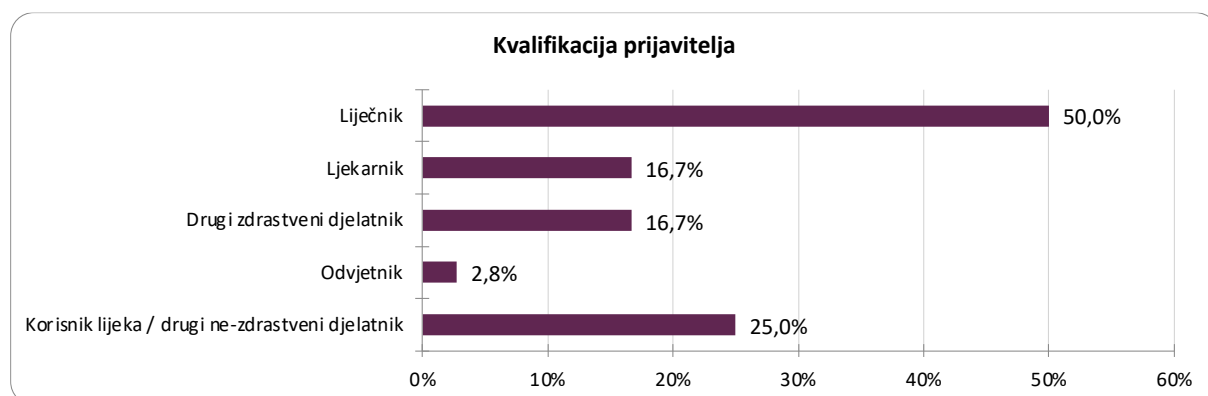
Udio prijava s obzirom na spol bila je podjednaka u muškom i ženskom spolu. Za ženski spol je bilo 18 prijava (50%), isto toliko i za muški spol (50%). (Slika 4.)



**Slika 4. Udio prijava sumnji na off-label primjenu lijekova u odnosu na spol pacijenata.**

### 4.3. PRIJAVITELJI SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA

Prijavitelji sumnji na off-label primjenu lijekova su u većini slučajeva bili zdravstveni djelatnici, od čega su liječnici prijavili 18 sumnji na off-label primjenu, što čini udio od 50%. Ljekarnici su prijavili 6 sumnji na off-label primjenu što čini 16,7%, isto toliko su prijavili i drugi zdravstveni djelatnici. Sami pacijenti su prijavili 9 sumnja na off-label primjenu (25,0%) dok je odvjetnik prijavio jednu prijavu što čini 2,8% od ukupnih prijava. (Slika 5.)

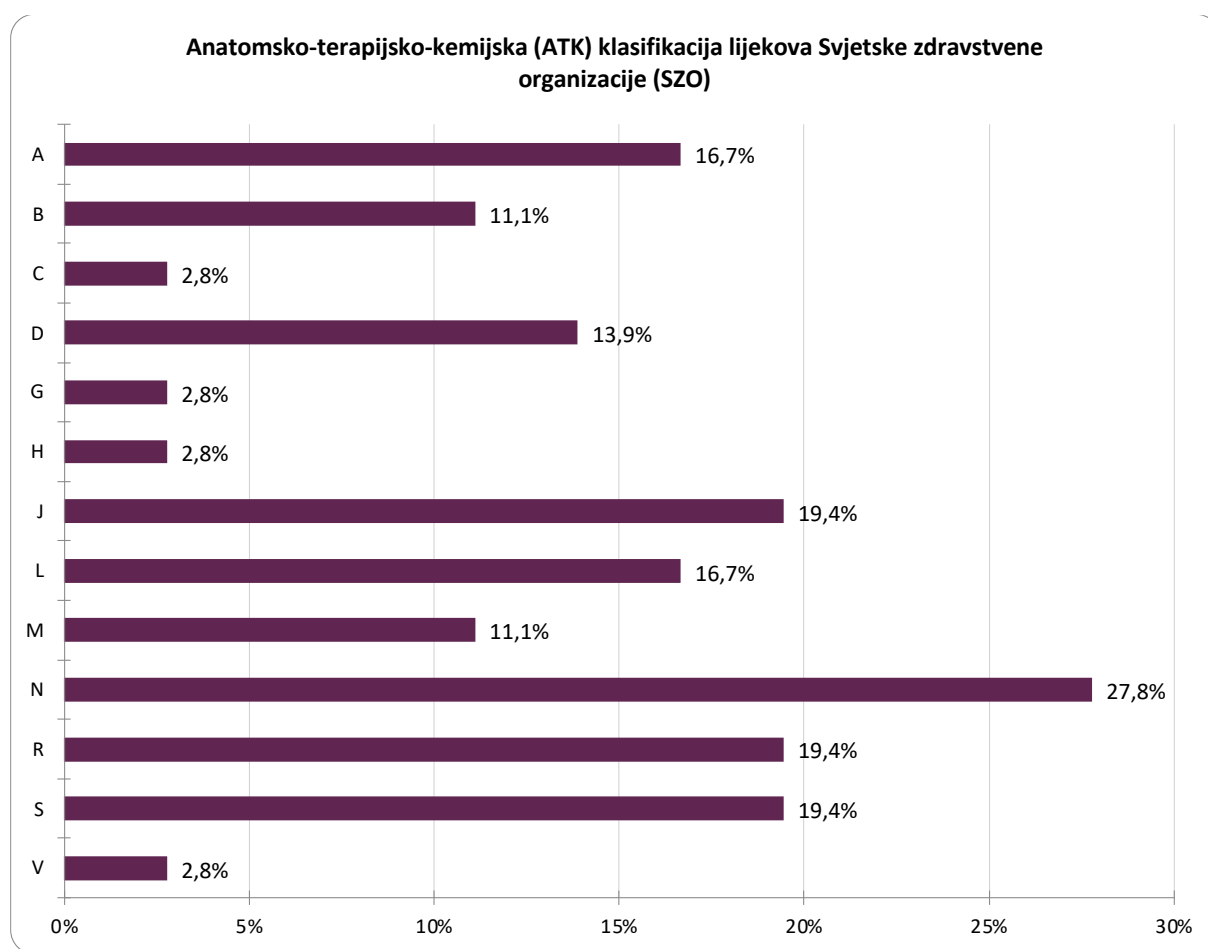


Slika 5. Udio i kvalifikacija prijavitelja sumnji na off-label primjenu lijekova.

### 4.4. ATK KLASIFIKACIJA LIJEKOVA I DJELATNIH TVARI POD SUMNjom ZA KOJE SU ZAPRIMLJENE PRIJAVE SUMNJI NA OFF-LABEL PRIMJENU LIJEKOVA

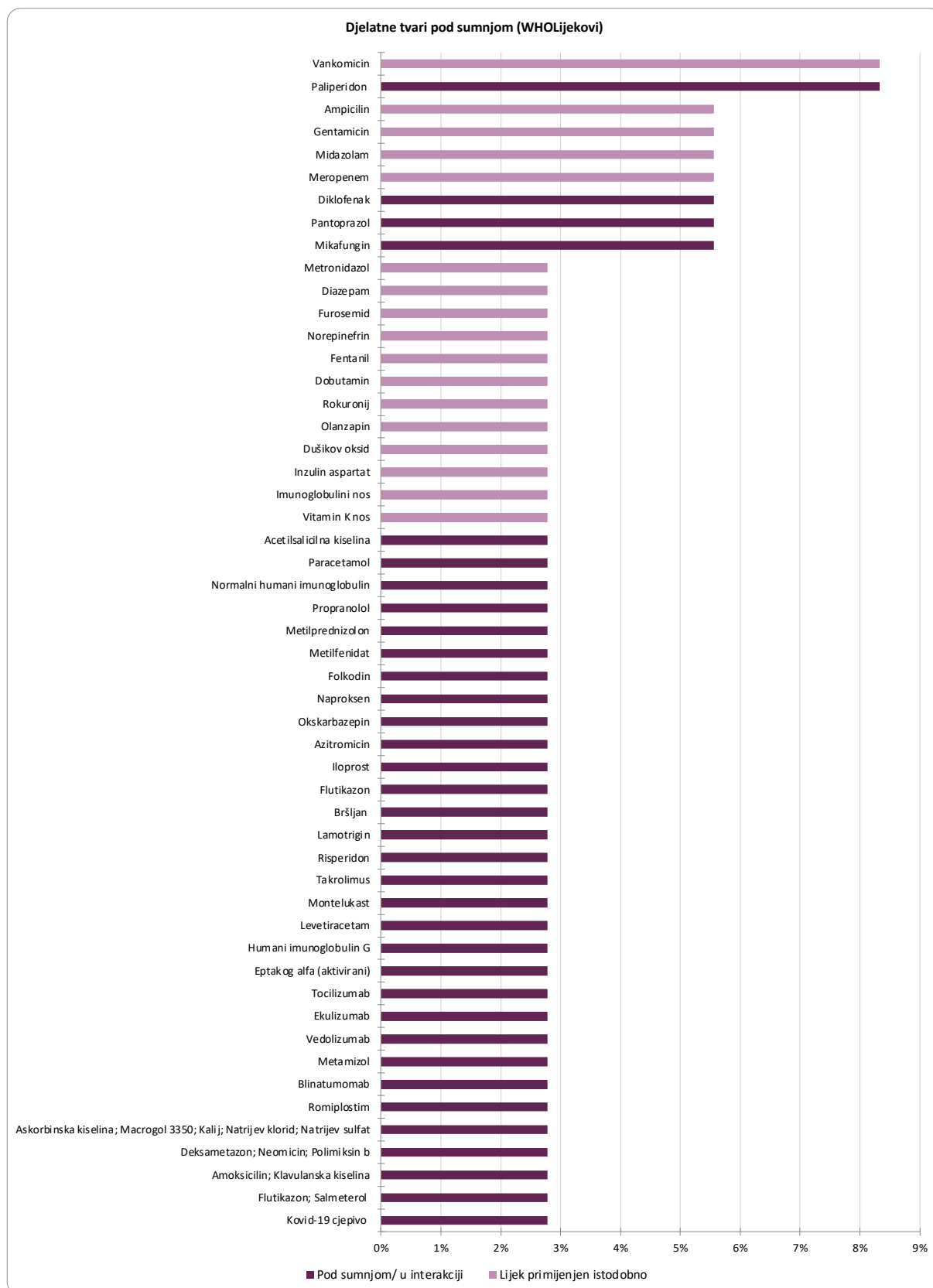
Prema ATK klasifikaciji lijekova, lijekovi za koje su najčešće zaprimljene prijave sumnji na off-label primjenu pripadaju skupini lijekova s djelovanjem na živčani sustav 27,8% (ATK skupina N). Drugi po učestalosti bili su lijekovi s djelovanjem na sustavne infekcije (ATK skupina J), lijekovi s djelovanjem na respiratorni sustav (ATK skupina R) i lijekovi s djelovanjem na osjetila (ATK skupina S) 16,7%. Najmanje prijava bilo je za skupine lijekova s djelovanjem na kardiovaskularni sustav (ATK skupina C), lijekove s djelovanjem na urogenitalni sustav i spolni hormoni (ATK skupina G), lijekove s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim izlučivanjem (izuzev spolnih hormona) (ATK skupina H), i različito (ATK skupina V) 2,8%. (Slika 6.)





**Slika 6. Udio lijekova primijenjenih off-label s obzirom na ATK klasifikaciju lijekova.**

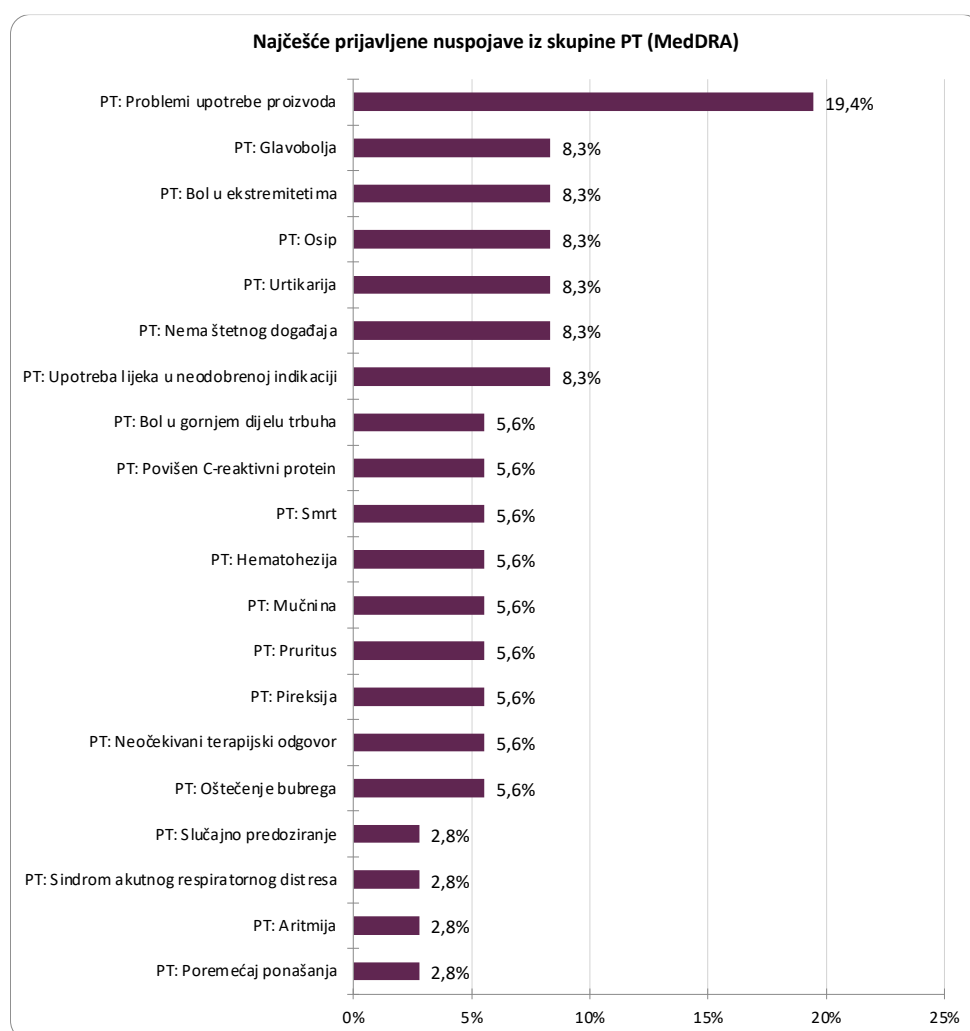
Najzastupljenije djelatne tvari u prijavama gledajući samo djelatne tvari pod sumnjom su paliperidon, diklofenak, pantoprazol i mikafungin. Paliperidon je najviše prijavljivana djelatna tvar pod sumnjom, a zabilježen je u tri ICRS što čini 8,3% od ukupno prijavljenih lijekova pod sumnjom. U ni jednom od slučajeva nije zabilježen kao lijek koji je istodobno primjenjivan sa sumnjivim lijekom. Diklofenak, pantoprazol i mikafungin su prijavljeni u dva ICRS svaki, što čini udio od 5,6% za svaki lijek. Navedeni lijekovi također nisu ni u jednom slučaju zabilježeni kao lijekovi u istodobnoj primjeni. Kao lijekovi u istodobnoj primjeni, odnosno lijekovi koji su se primjenjivali istovremeno s drugim lijekom koji je prijavljen kao lijek pod sumnjom, najviše su zabilježeni vankomicin, ampicilin, gentamicin, midazolam i meropenem. Vankomicin je bio najzastupljeniji lijek u istodobnoj primjeni, zabilježen je u tri prijave što čini 8,3%. Ampicilin, gentamicin, midazolam i meropenem su zabilježeni u dvije prijave svaki, što čini udio od 5,6% za svaki od navedenih lijekova. (Slika 7.)



**Slika 7. Prijavljene djelatne tvari pod sumnjom / u interakciji te lijekovi primijenjeni istodobno sa sumnjivim lijekom u off-label primjeni.**

#### 4.5. PRIJAVLJENE SUMNJE NA NUSPOJAVE OFF-LABEL PRIMJENOM LIJEKOVA

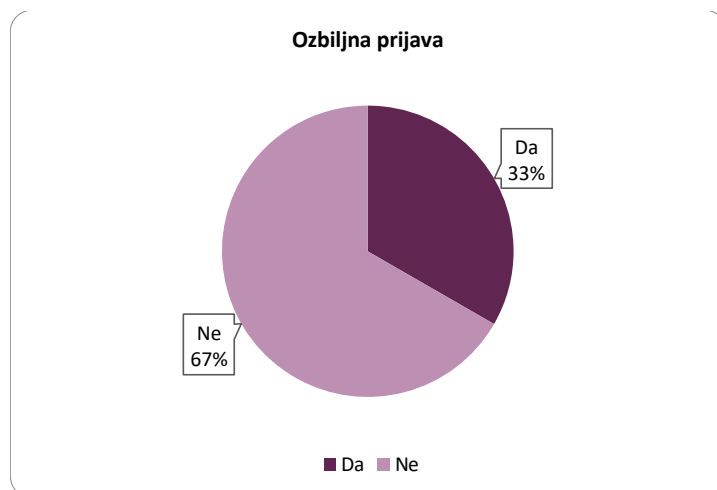
Od ukupno zaprimljenih 36 ICSR sumnji na off-label primjenu, u 33 (91,7%) slučajeva došlo je do razvoja nuspojava na primijenjene lijekove, a u tri (8,7%) slučajeva se nije javila reakcija na lijek. Najzastupljenije nuspojave koje su prijavljene prema PT za lijekove primijenjene off-label u pedijatrijskoj populaciji su problemi s upotrebom proizvoda. Od 36 ICSR, u sedam slučajeva (19,4%) javio se problem s upotrebom proizvoda. Drugi po učestalosti su glavobolja, bol u ekstremitetima, osip i urtikarija koji su se javili u tri slučaja (8,3%). Najmanje prijavljenih nuspojava iz PT su prijave o slučajnom predoziranju, sindromu akutnog respiratornog distresa, aritmiji i poremećaju ponašanja. Za svaku od navedenih nuspojava zabilježen je samo jedan slučaj (2,8%). (Slika 8.) U jednom ICSR moglo je biti prijavljeno više nuspojava.



**Slika 8. Sumnje na nuspojavu prouzročene off-label primjenom lijekova u pedijatrijskoj populaciji.**

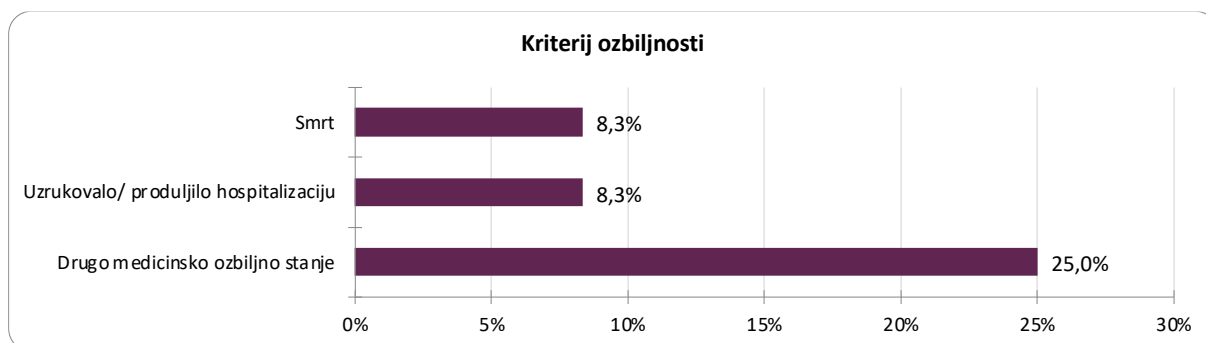
#### 4.6. OZBILJNOST PRIJAVLJENIH SUMNJI NA NUSPOJAVE OFF-LABEL PRIMJENOM LIJEKOVA

Off-label primjenom lijekova može i ne mora doći do nuspojava. Nuspojave su analizirane kroz dvije kategorije, ozbiljne i neozbiljne. Od ukupno prijavljenih sumnji na nuspojave, identificirano je 12 (33%) ozbiljnih nuspojava te 24 (66,7%) nuspojava koje se ne ubrajaju u ozbiljne. (Slika 9.)

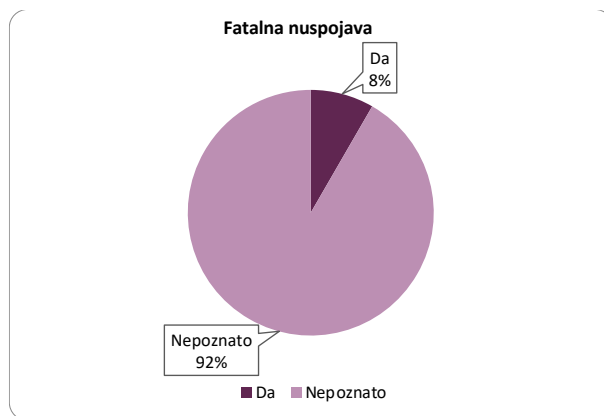


Slika 9. Udio nuspojava koje ubrajamo u ozbiljne i neozbiljne.

Prema kriteriju ozbiljnosti, smrt, produljena hospitalizacija i druga ozbiljna medicinska stanja se ubrajaju u ozbiljne nuspojave. Od 12 ozbiljnih nuspojava, u devet slučajeva došlo je do ozbiljnih medicinskih stanja (25%), od čega su tri (8,3%) dovela do produljene hospitalizacije, a u tri (8,3%) slučajeva je došlo do smrti. (Slika 10 i 11.)



Slika 10. Udio nuspojava prema kriteriju ozbiljnosti.



**Slika 11. Udio nuspojava s fatalnim ishodom od ukupno zaprimljenih prijava.**

## 5. RASPRAVA

Veliki broj lijekova koji se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji koriste se u drugačijoj indikaciji, dozi, formulaciji, putu primjene i dobnoj skupini od onog što su odobrila nadležna tijela u pojedinoj državi, a kasnije ih uvrstila u SPC i PIL. Takve primjene lijekova su off-label primjene te su česti slučaj u pedijatrijskoj populaciji, a razlog tomu je nedovoljan broj odobrenih lijekova za populaciju od 0 do 18 godina. Prema nedavnom izvješću Europske unije provedena je studija na djeci u različitim bolnicama država Europske unije o propisivanju lijekova. Istraživanjem je utvrđeno da je od ukupnog broja propisanih lijekova, u prosjeku 33% lijekova bilo primijenjeno off-label (Weda i sur., 2017). Pregledom literature, Allen i sur. (2018) i Balan i sur. (2018) su dokazali isto.

U ovom diplomskom radu opisani su svi slučajevi koje je HALMED zaprimio o sumnji na off-label primjenu lijekova za populaciju od 0 do 18 godina. Sveukupno je zaprimljeno 36 ICRS zaključno do 31.12.2021. godine. Prve prijave su zaprimljene 2010. godine. Godine 2011. nije zaprimljena niti jedna prijava, a u razdoblju od 2012. do 2021. godine broj prijava se povećao, iako ne značajno, uz povremenu stagnaciju. Povećan broj prijava od 2012. godine moguće je povezati s proširenjem definicije nuspojava novom Europskom legislativom o farmakovigilanciji iz 2012. godine. Nova definicija nuspojava uključuje i svaku štetnu i neželjenu reakciju na lijek koji je primijenjen izvan uvjeta odobrenja (Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013).

Budući da u RH nema zabilježenih prijava sumnji na off-label primjenu lijekova u pedijatrijskoj populaciji prije 2010. godine, s obzirom na opisane slučajeve ne može se donijeti zaključak kakav je utjecaj imala nova Pedijatrijska uredba iz 2007. godine na području RH. Novom Pedijatrijskom uredbom cilj je bio povećati sigurnost, dostupnost i učinkovitost lijekova namijenjenih djeci sve s ciljem poboljšanja zdravlja djece (UREDBA (EZ) br. 1901/2006). Primjenom nove regulative, očekivano je bilo da će se off-label primjena u pedijatrijskoj populaciji smanjiti. Međutim, nove regulative nisu bile dovoljne za poboljšanje upotrebe lijekova u djece. Utvrđeno je da su stope off-label propisivanja lijekova u djece slične, ako ne i povećane tijekom protekla dva desetljeća, unatoč svim naporima da se one smanje i da se sigurnost primjene lijekova u djece poveća (Balan, 2018).

Prijavitelji sumnji na off-label primjenu lijekova su u većini slučajeva bili zdravstveni djelatnici. Najviše prijava je zaprimljeno od strane liječnika. Broj prijava ljekarnika i drugih zdravstvenih djelatnika bio je značajno manji. Razlog tomu može biti off-label propisivanje lijekova uglavnom u bolničkim uvjetima. Pregledom literature utvrđeno je kako je rizik od

pojave nuspojava tri puta veći u djece koja su primila off-label lijek za vrijeme bolničkog liječenja (Clavenna i Bonati, 2009). Osim zdravstvenih djelatnika, sami korisnici lijeka ili njihovi skrbnici mogu prijaviti sumnje na nuspojave upotrebom lijeka izvan odobrenih uvjeta. Od ukupno zaprimljenih prijava, deset ih je bilo od nezdravstvenih djelatnika, što ukazuje na premalu svijest pacijenata o važnosti prijavljivanju sumnji na nuspojave, te bi se takva trebala poticati.

Najveći broj prijava sumnji na off-label primjenu lijekova odnosio se na pacijente u dobi od 2 do 11 godina, što čini 61,1% od ukupnog broja prijava. Drugi po zastupljenosti u broju prijava su dojenčad i adolescenti. Najmanje prijava bilo je za off-label upotrebu lijekova u novorođenčadi, odnosno 5,6 % od ukupnog broja prijava. Taj podatak nije u skladu s postojećim istraživanjima koja pokazuju kako je postotak off-label propisivanja lijekova najveći u jedincima intenzivne njege za novorođenčad pa sve do 2 godine života (Saiyed i sur., 2014; Carnovale i sur., 2013). Razlog tomu je nedostatan broj lijekova koji su klinički ispitani i indicirani za navedenu populaciju te nedostatak specifičnih smjernica za doziranje i upotrebu. Varijacije provedenog i postojećih istraživanja mogu se objasniti činjenicom da se najčešće bolesti, trend propisivanja i dostupnost lijekova razlikuju u različitim zemljama. Drugi razlog može biti trend smanjivanja pedijatrijske podskupine novorođenčadi zbog manje živorođene djece kroz posljednjih desetljeća u RH (Akrap, 2019), što čini pedijatrijsku podskupinu novorođenčadi brojačano najmanje zastupljenom u RH od svih pedijatrijskih podskupina ([www.popis2021.hr](http://www.popis2021.hr)) Također, liječnicima je možda potrebno duže vrijeme za prepoznavanje potrebe za off-label primjenom kod pacijenta u tako ranim razdobljima života, budući da je zbog manjeg broja novorođenčadi, off-label primjena u toj dobnoj skupini manje učestala.

Razlike u broju prijava s obzirom na spol nije bilo, što znači da su muška i ženska djeca podjednako bila izložena off-label primjeni lijekova.

Prema ATK klasifikaciji lijekova, lijekovi koji djeluju na živčani sustav (ATK skupina N), lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (ATK skupina J), lijekovi za liječenje respiratornih infekcija (ATK skupina R) i lijekovi s djelovanjem na osjetila (ATK skupina S) su najzastupljeniji u prijavama sumnji na off-label primjenu lijekova, što je u skladu s dosadašnjim provedenim studijama izvan RH. Razlog tomu je što se lijekovi iz navedenih skupina najviše propisuju pedijatrijskoj populaciji. Ovaj podatak potvrđuju nam i druge studije (Saiyed i sur., 2014; Hoon i sur., 2019). Lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, a koji se u djece najviše koriste izvan odobrenih uvjeta su lijekovi za liječenje epilepsije (Novak i sur., 2005). Drugi po učestalosti su antimigrenici i lijekovi za liječenje poremećaja ponašanja (Bhatt i sur., 2014). Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija, najčešće antibiotici, pedijatrijskoj populaciji se vrlo

često propisuju u pogrešnim dozama, a razlog tomu je potreba za izračunavanjem prikladne doze s obzirom na tjelesnu težinu i dob djeteta te potreba za prilagodbom formulacije (Ekins-Daukes i sur., 2003). Respiratorni lijekovi se često koriste u djece za liječenje astme, infekcije gornjih i donjih dišnih puteva, rinitisa i sinusitisa, a često nisu dostupni u prikladnim formulacijama za dojenčad i malu djecu zbog čega dolazi do pogrešaka i nuspojava ('t Jong i sur., 2004).

Paliperidon je lijek za koji je zaprimljeno najviše prijava. Spada u skupinu antipsihotika te je indiciran za liječenje shizofrenije u adolescenata starijih od 15 godina ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Osim u liječenju shizofrenije, liječnici ga često koriste off-label za liječenje bipolarnog poremećaja raspoloženja, poremećaja ponašanja, poremećaja autističnog spektra i Touretteovog sindroma (Naguy i sur., 2019). Pregledom literature uočeno je da upotreba paliperidona u adolescenata, u 50% slučajeva dovodi do razvoja nuspojava, a najčešće su povećanje tjelesne težine, ekstrapiramidalni simptomi i hiperprolaktinemija (Yektas i sur., 2018). Slično, De Cos Milas i suradnici (2015) su opisali svoje kliničko iskustvo s paliperidonom u adolescenata. Paliperidon su koristili u liječenju adolescenata starosti između 15 i 17 godina. Dijagnoze su bile autizam, granični poremećaj ličnosti, shizotipni poremećaj osobnosti i shizofrenija. Nuspojave koje su se javile nisu zahtijevale prekid terapije i u svim slučajevima su se simptomi poboljšali.

Drugi po incidenciji prijava lijekova propisanih u off-label režimu u RH bili su diklofenak, pantoprazol i mikafungin.

Diklofenak je nesteroidni protuupalni lijek indiciran u djece starije od 2 godine u liječenju akutne bolni, postoperativne boli, boli vezane uz upalne infekcije uha, nosa ili grla te u liječenju juvenilnog idiopatskog artritisa, te kao takav postoji jedino u obliku supozitorija ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Na tržištu ne postoji licencirana oralna formulacija za pedijatrijsku populaciju. Oralno liječenje diklofenakom u djece je off-label liječenje, budući da zahtjeva modifikaciju formulacije indicirane za odrasle. Modifikacija formulacije povećava rizik od pogrešaka, te ujedno i od razvoja nuspojava (Christensen i sur., 1999). Studija provedena na pedijatrijskoj populaciji pokazuje kako su nuspojave koje se su javile u djece primjenom diklofenaka, slične nuspojavama koje se javljaju u odraslih, najčešće su to bol u trbuhu, proljev, vrtoglavica i kožni osipi (Standing i sur., 2009).

Pantoprazol je inhibitor protonske pumpe (IPP). Odobren je za liječenje i prevenciju gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) i refluksnog ezofagitisa u dobi iznad 12 godina ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Omeprazol koji pripada istoj farmakološkoj skupini IPP, jedini je odobren za liječenje GERB-a i refluksnog ezofagitisa u djece iznad 1 godine starosti, međutim dostupan je samo u obliku kapsula što zahtjeva prilagodbu formulacije, odnosno primjenu izvan



odobrenja ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Svaka upotreba IPP u djece mlađe od 1 godine je off-label upotreba budući da ne postoji ni jedan lijek koji je odobren za tu dobnu skupinu. Postoji dosljedna količina kliničkih dokaza o primjeni IPP u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 12 godina, ali i dalje se smatraju primjenom izvan odobrenja. Budući da postoje dosljedne količine kliničkih dokaza o primjeni IPP u djece, dodatna ispitivanja mogla bi omogućiti proširenje indikacije (Tafari i sur., 2008).

Mikafungin je antimikotik odobren za liječenje invazivne kandidijaze i u profilaksi infekcije kandidom u bolesnika na alogenoj transplantaciji matičnih hematopoetskih stanica ili u bolesnika kod kojih se očekuje neutropenija, te se primjenjuje intravenski. Odobren je za sve dobne skupine, uključujući i djecu mlađu od 4 mjeseca ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)). Kandidijaza u novorođenčadi može rezultirati ozbiljnim stanjima poput meningoencefalitisa zbog nedovoljno razvijene krvno-moždane barijere, što značajno povećava rizik od lošeg neurorazvoja i smrti. Međutim, rizik se s godinama smanjio poboljšanjem antifungalne terapije (Fisher, 2014). Za mikafungin, do 2016. godine, u SPC su bile propisane doze 2-4 mg/kg/dne za liječenje invazivne kandidijaze u novorođenčadi. Budući da propisane doze nisu bile dovoljno učinkovite, u praksi su se propisivale doze izvan uvjeta odobrenja, 4-10 mg/kg/dne u djece mlađe od 4 mjeseca ([www.medicines.org.uk](http://www.medicines.org.uk)). Ažuriranjem SPC 2016. godine, Europska agencija za lijekove povisila je raspon preporučene doze mikafungina na 4-10 mg/kg/dne u novorođenčad ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)).

Ostali lijekovi koji su prijavljeni pripadaju u najviše propisivane lijekove izvan odobrenja (off-label) prema drugim provedenim studijama (Shanshal i Hussain, 2021).

Primjena off-label lijekova u djece vodi do povećane učestalosti i težine nuspojava na lijekove. Prijašnje studije (Schirm i sur., 2004; Jonville-Bera i sur., 2005; Aagaard i Hansen, 2011) potvrdile su navedenu tvrdnju, te dokazale kako su stope nuspojava off-label primjenom lijekova bile veće u usporedbi s lijekovima koji su primijenjeni u odobrenim uvjetima. Navedene tvrdnje slažu se sa provedenim istraživanjem. Od ukupno 36 zaprimljenih prijava sumnji na off-label primjenu lijekova, u 33 (91,7%) slučajeva došlo je do razvoja nuspojava na primijenjene lijekove, a u tri (8,7%) slučajeva se nije javila reakcija na lijek. Zaprimljene nuspojave svrstane su u PT grupu prema MedDRA, a najviše ih je zaprimljeno kao problem s korištenjem proizvoda (19,4%). Razlog tomu je nedostatak informacija u SPC za pedijatrijsku populaciju.

Ostale najčešće prijavljene nuspojave kao što su glavobolja, bol u ekstremitetima, osip i urtikarija pripadaju ujedno u najčešće prijavljivane nuspojave u djece (Dubrall i sur., 2021).

Ozbiljne nuspojave u koje se ubrajaju smrt, stanja opasna po život, potreba za hospitalizacijom ili produljenje hospitalizacije, trajni ili teški invaliditet, razvoj prirođenih anomalija i ostala medicinska važna stanja koja su nalagala hitno liječenje, dogodila su se u 12 slučajeva (33,3%), od čega su tri završila fatalnim ishodom, smrću. Nešto drugačije rezultate, sa pojavnošću ozbiljnih nuspojava, u prosjeku, od 26% pokazuju i druge provedene studije na djeci (Vieira i sur., 2020) (Aagaard i sur., 2010). Pedijatrijska populacija je posebno podložna pojavi ozbiljnih nuspojava zbog nedovoljnog broja podataka o sigurnosti lijekova i čestog korištenja off-label lijekova (Elzagallaai i sur., 2017). Smanjenjem off-label upotrebe lijekova vjerojatno bi pozitivno utjecalo na smanjenje pojavnosti ozbiljnih nuspojava.

Iz sustavnog pregleda literature, neke studije pokazuju kako je glavni razlog off-label propisivanja lijekova dob i indikacija (Magalhães i sur., 2015), dok su druge studije utvrdile da je različit put primjene bio glavni razlog (Teigen i sur., 2017; Lindell-Osuagwu i sur., 2014). Pedijatrijskom uredbom iz 2007.godine potaknulo se povećanje broja kliničkih ispitivanja na djeci kako bi novi lijekovi sadržavali podatke o učinkovitosti i sigurnosti za djecu. Formulacije brojnih postojećih lijekova kao i novih prilagođavaju se pedijatrijskoj populaciji. Potiče se ažuriranje podataka u SPC lijeka provođenjem pedijatrijskih studija na starim lijekovima (Kimland i sur., 2007). Međutim, to je dugotrajan proces te će se vjerojatno brojni stari lijekovi i dalje nastaviti koristiti izvan odobrenih indikacija, budući da ne postoji pravni pritisak i ograničeni financijski poticaji za izvođenje kliničkih studija na djeci (Kimland i sur., 2012).

Provedeno istraživanje ima nekoliko ograničenja. Riječ je o retrospektivno observacijskom tipu istraživanja što ne omogućava praćenje slučajeva u cijelosti te je nemoguće u potpunosti utvrditi koje su okolnosti dovele do razvoja nuspojava off-label primjenom lijekova. Nije prikupljeno dovoljno podataka koji bi ocjenjivaču olakšali analizu slučaja, a razlog tomu je obrazac za prijavu nuspojava koji ne daje dovoljno informacija o off-label primjeni lijekova što je potrebno za dobru analizu i donošenje ocjene. Glavno ograničenje odnosi se na nedovoljno prijavljivanje nuspojava koje je svojstveno spontanom prijavljivanju. U RH je sveukupno zaprimljeno 36 ICSR sumnji na off-label primjenu lijekova što je vrlo malo te otežava statističku obradu podataka. U drugim zemljama broj ICSR je znatno veći (Allen i sur., 2018). Međutim, manji broj spontano prijavljenih ICSR, ne znači i ujedno manju učestalost off-label primjene lijekova. Broj i kvaliteta prijavljenih slučajeva je u korelaciji sa razvijenošću farmakovigilancijskog (PV) sustava u promatranj zemlji. Stoga, manji broj prijavljenih ICSR znači da je slabije razvijen PV sustav prijavljivanja i praćenja nuspojava. Visoka stopa off-label propisivanja lijekova mogla biti posljedica neusklađenosti pedijatrijske dokumentacije s postojećim literaturnim dokazima, što utječe na praksu liječnika u propisivanja. Također, manja

je razvijena svijest o važnosti prijavljivanja off-label upotrebe lijekova i nuspojava koje nastaju primjenom istih. Iz dobivenih podataka jasno je da je u RH nedostatna svijest o off-label primjeni lijekova te važnost njihovog prijavljivanja od strane liječnika, ljekarnika i samog korisnika lijeka ili skrbnika. Iako je problem prijavljivanja off-label primjene lijeka djelomično riješen promjenom definicije nuspojava koja uključuje i nuspojave nastale primjenom lijekova izvan odobrenih uvjeta, iz dobivenih rezultata pokazalo se da promjena definicije nije dovoljna. Propisivanje lijekova za pedijatrijsku populaciju nije jednostavan zadatak (AlAzmi i sur., 2021). Kada se radi o off-label propisivanju lijekova, liječnik bi se trebao voditi najboljim postojećim dokazima, procijeniti korist i rizik primjene lijeka. Procjena koristi i rizika smatra se pozitivnom ako postojeći klinički podaci ukazuju na povoljan ishod, dok su rizici u prihvatljivim granicama. Ako liječnik procijeni da rizik nadmašuje korist, odnosno postojeći dokazi upućuju na to da je off-label primjena lijeka neučinkovita ili nesigurna, takav lijek se ne bi trebao koristiti. Kako bi procjena koristi i rizika bila moguća potrebno je dokumentirati i objaviti sve off-label primjene. Zatim bi ti podaci trebali postati javno dostupni, na primjer u znanstvenim publikacijama. Na taj način bi svi liječnici imali uvid te bi se podaci mogli koristiti kao izvorna izvješća o slučajevima ili kao dio smjernica za liječenje (van der Zanden i sur., 2021).

Kako bi se liječnici, ljekarnici i drugi zdravstveni djelatnici potaknuli na prijavljivanje off-label upotrebe lijekova, bila ona uspješna ili neuspješna potrebno je povećati svijest o važnosti dijeljenja informacija o primjeni lijeka u različitoj dozi, indikaciji, dobi i formulaciji. Također, potrebno je potaknuti liječnike na strukturirano prikupljanje podataka o učinkovitosti i sigurnosti off-label upotrebe lijekova. Jedan od načina kako se to može postići je promjena obrazaca za prijavu nuspojava, budući da su postojeći obrasci ograničeni te ne omogućavaju prikupljanje svih potrebnih podataka za nuspojave nastale off-label primjenom lijekova. Drugi način je u sklopu Povjerenstva za lijekove koje bi moglo novu objavljenu literaturu o off-label primjeni lijekova sakupljati i obrađivati te prikupljene podatke prenositi liječnicima koji propisuju lijekove.

Edukacijom zdravstvenih djelatnika i pacijenata podigla bi se svijest o važnosti prijavljivanja. Samo takvim usmjerenim i koordiniranim djelovanjem osiguralo bi se ostvarivanje prava djece na sigurne, isplative i kvalitetne lijekove.

## 6. ZAKLJUČAK

Pedijatrijska populacija je najranjivija skupina sa najmanje odobrenih lijekova za primjenu u pedijatrijskoj populaciji. Svojim farmakokinetским i farmakodinamskim karakteristikama razlikuju se od odraslih. S obzirom na mali broj lijekova odobrenih za djecu, liječnici često propisuju lijekove odobrene za odrasle, a da pritom ne postoje studije o njihovoj sigurnosti i učinkovitosti za pedijatrijsku dob. Primjena lijekova u različitoj indikaciji, dobi, putu primjene i dozi od onih koje su propisane u SPC povećava rizik od razvoj nuspojava.

U ovom diplomskom radu prikazan je pregled prijavljenih slučajeva sumnji na off-label primjenu lijekova HALMED-u u pedijatrijskoj populaciji za razdoblje do 31.12.2021. godine. Sveukupno je zaprimljeno 36 prijava od čega je u 33 prijave došlo do razvoja nuspojava. Pregledom literature, uočen je značajno manji broj prijava sumnji na off-label primjenu lijekova u RH u odnosu na druge države gdje je taj broj značajno veći. Ovim radom uočena je potreba za unapređenjem farmakovigilancijskog sustava te potreba za edukacijom zdravstvenih djelatnika i pacijenata o prijavljivanju korištenja off-label lijekova te nuspojava koje nastaju primjenom istih.

Off-label primjena lijekova je stvarnost koja neće uskoro nestati. Razvojem pristupa utemeljenog na dokazima i strategije za prevenciju nuspojava nastalih off-label primjenom lijekova može se njihova upotreba učiniti sigurnijom i učinkovitijom.

## 7. POPIS KRATICA

<b>Kratika</b>	<b>Značenje</b>
<b>ATK</b>	Anatomsko-terapijsko-kemijska
<b>FDA</b>	Američka agencija za hranu i lijekove (engl. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>GERB</b>	Gastroezofagealna refluksna bolest
<b>HALMED</b>	Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode
<b>HLGT</b>	Grupni pojmovi na visokoj razini (engl. <i>High Level Group Terms</i> )
<b>HLT</b>	Pojmovi na visokoj razini (engl. <i>High Level Terms</i> )
<b>ICSR</b>	Sigurnosna izvješća o pojedinačnim slučajevima (engl. <i>Individual Case Safety Report</i> )
<b>IME</b>	Lista ozbiljnih nuspojava (engl. <i>Important medical event</i> )
<b>IPP</b>	Inhibitor protonске pumpe
<b>LLT</b>	Pojam najniže razine (engl. <i>Lowest Level Terms</i> )
<b>MedDRA</b>	Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
<b>PDCO</b>	Odbor za pedijatrijske lijekove (engl. <i>Pediatric Committee</i> )
<b>PIL</b>	Upute za pacijenta (engl. <i>Patient Information Leaflets</i> )
<b>PIP</b>	Plan pedijatrijskog istraživanja (engl. <i>Paediatric Investigation Plan</i> )
<b>PT</b>	Preferirani pojam (engl. <i>Preferred Terms, PT</i> )
<b>PUMA</b>	Paediatric Use Marketing Authorisation
<b>PV</b>	Farmakovigilancija
<b>RH</b>	Republika Hrvatska
<b>SMQ</b>	Standardna MedDRA pretraga (engl. <i>Standardised MedDRA Query</i> )
<b>SOC</b>	Klase organskih sustava (engl. <i>System Organ Classes</i> )
<b>SPC</b>	Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. <i>Summary of Product Characteristics</i> )

## 8. LITERATURA

't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Strickerf BH. Unlicensed and off-label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J*, 2004;23(2):310-313.

Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2010;70(4):481-491.

Aagaard L, Hansen EH. Prescribing of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reactions. *Br J Clin Pharmacol*, 2011;71:751-757.

Akrap A. Stanovništvo u Hrvatskoj: čimbenici silaznih trendova, 2019.  
<https://hrcak.srce.hr/file/323813> Pristupljeno: 22.06.2022.

AlAzmi A, Alasmari Z, Yousef C, Alenazi A, AlOtaibi M, AlSaedi H, AlShaikh A, AlObathani A, Ahmed O, Goronfolah L, Alahmari M. Off-Label Drug Use in Pediatric Out-Patient Care: A Multi-Center Observational Study. *Hosp Pharm*, 2021;56(6):690-696.

Alcorn J, McNamara PJ. Ontogeny of hepatic and renal systemic clearance pathways in infants: part II. *Clin Pharmacokinet*, 2002;41(13):1077-1094.

Allen HC, Garbe MC, Lees J, Aziz N, Chaaban H, Miller JL, Johnson P, DeLeon S. Off-Label Medication use in Children, More Common than We Think: A Systematic Review of the Literature. *J Okla State Med Assoc*, 2018;111(8):776-783.

Alvarez-Requejo A, Carvajal A, Bégau B, Moride Y, Vega T, Arias LH. Under-reporting of adverse drug reactions. Estimate based on a spontaneous reporting scheme and a sentinel system. *Eur J Clin Pharmacol*, 1998;54(6):483-488.

Anderson GD, Lynn AM. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. *Pharmacotherapy*, 2009;29(6):680-690.

Aronson JK, Ferner RE. Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology. *Br J Clin Pharmacol*, 2017;83(12):2615-2625.

Avorn J. The Role of Therapeutic Agents in Modern Medicine, B: Drug Risks, U: Drug benefits and risks - clinical pharmacology. Van Boxtel CJ, Santoso B, Ralph Edwards I, urednici, Amsterdam, Netherlands, 2nd edition, 2008.

Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R. Under-reporting of serious adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004;13(7):483-487.

Balan S, Hassali MAA, Mak VSL. Two decades of off-label prescribing in children: a literature review. *World J Pediatr*, 2018;14(6):528-540.

Bartelink IH, Rademaker CM, Schobben AF, van den Anker JN. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. *Clin Pharmacokinet*, 2006;45(11):1077-1097.

Bavdekar SB, Gogtay NJ. Unlicensed and off-label drug use in children. *J Postgrad Med*, 2005;51:249-252.

Bavdekar SB. Pediatric clinical trials. *Perspect Clin Res*, 2013;4(1):89-99.

Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, Bird KA, Duncan JC, Peak M, Turner MA, Smyth RL, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med*, 2013;11:238.

Bhatt KM, Malhotra SD, Patel KP, Patel VJ. Drug utilization in pediatric neurology outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm*, 2014;5(3):68-73.

Carnovale C, Conti V, Perrone V, Antoniazzi S, Pozzi M, Merlino L, Venegoni M, Clementi E, Radice S. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Lombardy and implications for therapeutic approaches. *Eur J Pediatr*, 2013;172(12):1679-1685.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cardiac valvulopathy associated with exposure to fenfluramine or dexfenfluramine: U.S. Department of Health and Human Services interim public health recommendations. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1997;46(45):1061-1066.

Christensen ML, Chesney RW. Has the “therapeutic orphan” finally been adopted? *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2003;8(3):175-176.

Christensen ML, Helms RA, Chesney RW. Is pediatric labeling really necessary?. *Pediatrics*, 1999;104(3 Pt 2):593-597.

Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: a review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child*, 2009;94(9):724-728.

Cohen SN. The Pediatric Pharmacology Research Unit (PPRU) Network and its role in meeting pediatric labeling needs. *Pediatrics*, 1999;104(3 Pt 2): 644–645.

Communication from the Commission: Guideline on the format and content of applications for agreement or modification of a paediatric investigation plan and requests for waivers or deferrals and concerning the operation of the compliance check and on criteria for assessing significant studies (2014/C 338/01). [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0927\(01\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52014XC0927(01)&from=EN) Pristupljeno: 20.06.2022.

Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, Hensrud DD, Edwards BS, Edwards WD, Schaff HV. Valvular heart disease associated with fenfluramine phentermine. *N Engl J Med*, 1997;337(9):581-588.

De Cos Milas A, Moreno MG, Lobera MJG, Cano BP, Chinchurreta de Lora NE, J Carballedae JM, Gonzálezfet SMB. Paliperidone in Adolescents: Clinical Experience. *Eur Psychiatry*, 2015;30(S:1):28–31

Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001. o zakoniku Zajednice o lijekovima za humanu primjenu. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=LV> Pristupljeno: 04.04.2022.

Drogovoz S, Kalko K, Tsyvunin V, Horoshko V, Levkov A, Verholias O, Zhurenko D. Positive and negative aspects of the off-label drug use. *PharmacologyOnline*, 2021, 2, 1179-1185.

Dubrall D, Leitzen S, Toni I, Stingl J, Schulz M, Schmid M, Neubert A, Sachs B. Descriptive analysis of adverse drug reaction reports in children and adolescents from Germany: frequently reported reactions and suspected drugs. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2021;22(1):56.

Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management. *Lancet*, 2000; 356(9237):1255-1259.

Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2004;60(5):349-353.

Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 2003;56(1):92-95.

Elzagallaai AA, Greff M, Rieder MJ. Adverse Drug Reactions in Children: The Double-Edged Sword of Therapeutics. *Clin Pharmacol Ther*, 2017;101(6):725-735.

European Commission, Directorate-General for Health and Food Safety. Marjolein, W, Lisman J, Hoebert J, i sur. Study on off-label use of medicinal products in the European Union : report. *Publications Office*, 2019.

Farmakovigilancija. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/> Pristupljeno: 03.04.2022.

Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics*, 2011;3(1):53-72.

Fisher BT, Ross RK, Localio AR, Prasad PA, Zaoutis TE. Decreasing rates of invasive candidiasis in pediatric hospitals across the United States. *Clin Infect Dis*, 2014; 58:74–77.

Freye E. Development of sensory information processing--the ontogenesis of opioid binding sites in nociceptive afferents and their significance in the clinical setting. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*, 1996;109:98-101.

Friis-Hansen B. Body composition during growth. In vivo measurements and biochemical data correlated to differential anatomical growth. *Pediatrics*, 1971;47(1):264+.

Garza AZ, Park SB, Kocz R. Drug Elimination. U: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls, 2021.



Geiger JC. Concerning Elixir of Sulfanilamide. *Cal West Med*, 1937; 47(5):353.

Gill D, Kurz R. Practical and Ethical Issues in Pediatric Clinical Trials. *Appl Clin Trials*, 2003;12:41-44.

Gota V, Divatia JV. Off-label use of drugs: An evil or a necessity?. *Indian J Anaesth*, 2015;59:767-768.

Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), 2016.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-product-population-specific-considerations-iv_en-0.pdf)  
Pristupljeno: 02.03.2022.

Gupta P, Sachdev HP. Safety of oral use of nimesulide in children: systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr*. 2003;40(6):518-531.

Helms PJ, Ekins Daukes S, Taylor MW, Simpson CR, McLay JS. Utility of routinely acquired primary care data for paediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*, 2005;59(6):684-690.

Hemangioli. Propranolol. European Medicines Agency.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/hemangioli> Pristupljeno: 26.03.2022.

Hoon D, Taylor MT, Kapadia P, Gerhard T, Strom BL, Horton DB. Trends in Off-Label Drug Use in Ambulatory Settings: 2006-2015. *Pediatrics*, 2019;144(4):e20190896.

Horen B, Montastruc JL, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. *Br J Clin Pharmacol*, 2002;54(6):665-670.

Howland RH. Off-label medication use. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*, 2012;50(9):11-13.

Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/> Pristupljeno: 22.03.2022.

Hünseler C, Roth B, Pothmann R, Reinhold P. Intramuskuläre Injektionen im Kindesalter Notwendiges Übel oder vermeidbare Körperverletzung? [Intramuscular injections in children]. *Schmerz*, 2005;19(2):140-143.

ICH Topic E 11 Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population. European Medicines Agency, 2001. Dostupno na:

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf)  
Pristupljeno: 02.03.2022.

Jain SS, Bavdekar SB, Gogtay NJ, Sadawarte PA. Off-label drug use in children. *Indian J Pediatr*, 2008;75(11):1133-1136.

Jonville-Bera AP, Bera F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005;61:231–236.

Kigabeq. Vigabatrin. European Medicines Agency.  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kigabeq> Pristupljeno: 26.03.2022.

Kimland E, Bergman U, Lindemalm S, Böttiger Y. Drug related problems and off-label drug treatment in children as seen at a drug information centre. *Eur J Pediatr*, 2007;166(6):527-532.

Kimland E, Odland V. Off-label drug use in pediatric patients. *Clin Pharmacol Ther*, 2012;91(5):796-801.

Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*, 2014;39(2):144-153.

Magalhães J, Rodrigues AT, Roque F, Figueiras A, Falcão A, Herdeiro MT. Use of off-label and unlicensed drugs in hospitalised paediatric patients: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015;71(1):1-13.

Matanović SM. Regulatorni aspekti i klinička istraživanja u pedijatriji. *Paediatr Croat*, 2017; 61(Supl 1): 174-177.

McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1961;2:1358.

McLeod HL, Relling MV, Crom WR, Silverstein K, Groom S, Rodman JH, Rivera GK, Crist WM, Evans WE. Disposition of antineoplastic agents in the very young child. *Br J Cancer Suppl*, 1992;18:S23-29.

Medical Dictionary for Regulatory Activities. Dostupno na: [www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy](http://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy). Pristupljeno: 28.04.2022.

Mikafungin Teva 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju. Sažetak opisa svojstava lijeka. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode.  
<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Mikafungin-Teva-50-mg-prasak-za-koncentrat-za-otopinu-za-infuziju/15649/> Pristupljeno: 20.05.2022.

Mikafungin. Sažetak opisa svojstava lijekova. European Medicines Agency.  
<https://www.medicines.org.uk/emc/product/6315/smpc> Pristupljeno: 20.05.2022.

Milestones in U.S. Food and Drug Law. U.S. Food and Drug Administration.  
<https://www.fda.gov/about-fda/fda-history/milestones-us-food-and-drug-law> Pristupljeno: 28.03.2022.

Morselli PL. Clinical pharmacokinetics in neonates. *Clin Pharmacokinet*, 1976;1(2):81-98.

Naguy A, Adel T, Almazeedi I. Paliperidone Use in Child Psychiatry: Evidence or Diffidence?. *Pharmacology*, 2019;104(1-2):67-70.

Nahata MC, Taketomo C. Pediatrics: General Topics in Pediatric Pharmacotherapy. U: *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*, 11e. DiPiro JT, Yee GC, Posey L, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V, urednici, Mc Graw-Hill, 2020. Poglavlje e19.

Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The impact of unlicensed and off-Label drug use on adverse drug reactions in paediatric patients. *Drug-Safety*, 2004;27(13):1059-1067

Novak PH, Ekins-Daukes S, Simpson CR, Milne RM, Helms P, McLay JS. Acute drug prescribing to children on chronic antiepilepsy therapy and the potential for adverse drug interactions in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 2005;59(6):712-717.

Obveza prijavljivanja sumnji na nuspojave. Farmakovigilancija. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Obveza-prijavljivanja-sumnji-na-nuspojave/> Pristupljeno: 25.04.2022.

Off-Label Use. European Medicines Agency. [https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use#:~:text=Use%20of%20a%20medicine%20for,dosage%2C%20or%20route%20of%20ad](https://www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use#:~:text=Use%20of%20a%20medicine%20for,dosage%2C%20or%20route%20of%20administration.) ministration. Pristupljeno: 27.03.2022.

Olkkola KT, Maunuksela EL, Korpela R, Rosenberg PH. Kinetics and dynamics of postoperative intravenous morphine in children. *Clin Pharmacol Ther*, 1988;44(2):128-136.

Ortalox 20mg želučanootporne kapsule. Sažetak opisa svojstava lijeka. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ortalox-20-mg-zelucanootporne-kapsule/13746/> Pristupljeno: 20.05.2022.

Paediatric clinical trials guidance for assessors, 2011. World Health Organization. <https://www.who.int/publications/m/item/paediatric-clinical-trials-guidance-for-assessors> Pristupljeno: 30.3.2022.

Paediatric Regulation. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/paediatric-medicines/paediatric-regulation> Pristupljeno: 20.03.2022.

Paediatric-use marketing authorisations. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/paediatric-medicines/paediatric-use-marketing-authorisations> Pristupljeno: 22.03.2022.

Pantoprazol Alkaloid 20 mg želučanootporne tablete. Sažetak opisa svojstava lijeka. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Pantoprazol-Alkaloid-20-mg-zelucanootporne-tablete/13338/> Pristupljeno: 20.05.2022.

Parnido 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem. Sažetak opisa svojstava lijeka. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Parnido-3-mg-tablete-s-produljenim-oslobadanjem/14594/> Pristupljeno: 20.05.2022.

Patil AE, Shetty YC, Gajbhiye SV, Salgaonkar SV. Drug utilisation and off label use of medications in anaesthesia in surgical wards of a teaching hospital. *Indian J Anaesth*, 2015;59(11):721-727.

Popis'21, 2021. <https://popis2021.hr/> Pristupljeno: 22.06.2021.

Pravilnik o farmakovigilanciji. Narodne novine. 2013 Jul 1;NN 83/2013(1797). [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html) Pristupljeno: 20.04.2022.

Saiyed MM, Lalwani T, Rana D. Off-label medicine use in pediatric inpatients: a prospective observational study at a tertiary care hospital in India. *Int J Pediatr*, 2014;2014:415815.

Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LT. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr*, 2003;92(12):1486-1489.

Schirm E, Tobi H, van Puijenbroek EP, Monster-Simons MH, de Jong-van den Berg LT. Reported adverse drug reactions and their determinants in Dutch children outside the hospital. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004;13:159–165.

Shanshal AM, Hussain SA. Off-label Prescribing Practice in Pediatric Settings: Pros and Cons. *SRP*, 2021;12(1):1267-1275.

Shojaei A, Salari P. COVID-19 and off label use of drugs: an ethical viewpoint. *Daru*, 2020;28(2):789-793.

Shuster E. Fifty years later: the significance of the Nuremburg Code. *N Engl J Med*, 1997; 337(20):1436–1440.

Slenyto. Melatonin. European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/slenyto> Pristupljeno: 26.03.2022.

Smyth RL. Research with children. Paediatric practice needs better evidence—gained in collaboration with parents and children. *BMJ*, 2001; 322(7299) 1377–1378.

Standing JF, Ooi K, Keady S, Howard RF, Savage I, Wong IC. Prospective observational study of adverse drug reactions to diclofenac in children. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68(2):243-251.

Stoehr JR, Choi JN, Colavincenzo M, Vanderweil S. Off-Label Use of Topical Minoxidil in Alopecia: A Review. *Am J Clin Dermatol*, 2019;20(2):237-250.

Strolin Benedetti M, Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003;17(3):281-299.

Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes EL. Differences in absorption, distribution, metabolism and excretion of xenobiotics between the paediatric and adult populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2005;1(3):447-471.

Tafari G, Trotta F, Leufkens HGM, Martini N, Saggiocca L, Traversa G. Off-label use of medicines in children: can available evidence avoid useless paediatric trials?. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 2008;65(2):209-216.

Teigen A, Wang S, Truong BT, Bjerknes K. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J Pharm Pharmacol*, 2017;69(4):432-438.

Tuleu C, Breitzkreutz J. Educational paper: formulation-related issues in pediatric clinical pharmacology. *Eur J Pediatr*, 2013;172(6):717–720.

Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr*, 1999;88(9):965-968.

Uppsala Monitoring Centre. Vigibase. [www.who-umc.org/vigibase/](http://www.who-umc.org/vigibase/). Pristupljeno: 25.04.2022.

Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i Vijeća od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT> Pristupljeno: 25.03.2022.

van der Zanden TM, Mooij MG, Vet NJ, Neubert A, Rascher W, Lagler FB, Male C, Grytli H, Halvorsen T, de Hoog M, de Wildt SN. Benefit-Risk Assessment of Off-Label Drug Use in Children: The Bravo Framework. *Clin Pharmacol Ther*, 2021;110(4):952-965.

Vieira JML, de Matos GC, da Silva FAB, Bracken LE, Peak M, Lima EDC. Serious Adverse Drug Reactions and Safety Signals in Children: A Nationwide Database Study. *Front Pharmacol*, 2020;11:964.

Voltaren 12,5 mg čepići. Sažetak opisa svojstava lijeka. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Voltaren-125-mg-cepici/14005/> Pristupljeno: 20.05.2022.

Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S, Langedijk L, Lisman J, van Dijk L. Study on the off-label use of medicinal products in the European Union, 2017. [https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report\\_OFF\\_LABEL\\_Nivel-RIVM-EPHA.pdf](https://www.nivel.nl/sites/default/files/bestanden/Report_OFF_LABEL_Nivel-RIVM-EPHA.pdf) Pristupljeno: 05.05.2022.

White PF. Need information on “off label” uses of anesthetic drugs? Just ask the pharmaceutical representative! *Anesth Analg*, 2002;95(6):1474-1475.

World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. Geneva, World Health Organization, 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43697> Pristupljeno: 05.03.2022.

Yektas C, Pasebeyoglu B, Mutlu C, Erdoğan A. The prescribing pattern of paliperidone in a pediatric population. *Psychiatr Clin Psych*, 2018;2(28):156–162.

Zakon o lijekovima. Narodne novine. 2013 Jun 21;NN 76/2013(1522). [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html) Pristupljeno: 30.04.2022.

## 9. SAŽETAK/SUMMARY

### SAŽETAK

Cilj ovog diplomskog rada je opisati slučajeve sumnji na off-label primjenu lijeka spontano prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u pedijatrijskoj populaciji u razdoblju do 31.12.2021. godine.

Identificirani su slučajevi u kojima je prijavljena sumnja na off-label primjenu lijeka u osoba mlađih od 18 godina, zaprimljeni zaključno s 31.12.2021. godine. Primarno su analizirane prijave sumnji na nuspojave koje pripadaju High Level Term: Off-label use prema MedDRA. Prijave su analizirane prema dobi i spolu pacijenta, vrsti prijavitelja, djelatnoj tvari, ATK klasifikaciji lijekova, PT klasifikaciji MedDRA i prema ozbiljnosti nuspojava. Ukupno je zaprimljeno 36 prijava sumnji na off-label primjenu lijekova za pacijente mlađe od 18 godina. Najviše prijava je zaprimljeno za djecu starosti od 2 do 11 godina. Najmanje prijava je zaprimljeno za novorođenčad, od 0 do 27 dana starosti. Prema ATK klasifikaciji lijekova, najčešće su bili uključeni lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi s djelovanjem na sustavne infekcije, lijekovi s djelovanjem na respiratorni sustav i lijekovi s djelovanjem na osjetila. Najzastupljenije djelatne tvari pod sumnjom bile su paliperidon, diklofenak, pantoprazol i mikafungin. Od ukupno 36 zaprimljenih prijava, u tri slučaja se nisu razvile nuspojave na primijenjen lijek, u 21 slučaju su se javile nuspojave koje ubrajamo u neozbiljne, a u 12 slučajeva došlo je do razvoja ozbiljnih nuspojava od čega je u tri slučaja došlo do smrti. Ovim radom uočena je potreba za unapređenjem farmakovigilancijskog sustava te potreba za edukacijom zdravstvenih djelatnika i pacijenata o prijavljivanju korištenja lijekova izvan odobrenih uvjeta te nuspojava koje nastaju primjenom istih.

## **SUMMARY**

This thesis aims to describe cases of suspected off-label use of drugs spontaneously reported to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices in the pediatric population in the period until the end of 2021 (December 31st).

By the end of the same year, there have been identified cases of reporting the suspicion of off-label use of the drug by patients younger than 18 years old. Primary analyses were made for the reports of suspected adverse reactions belonging to High-Level Term: Off-label uses according to MedDRA. Reports were investigated according to the age and sex of the patient, the reporter qualification, the active ingredients, the ATK classification of drugs, the PT classification of MedDRA, and the severity of side effects. A total of 36 reports of suspected off-label use of drugs by patients younger than 18 years old were received. Most applications were received for children between 2 and 11 years old. The lowest number of applications was received for newborns, from 0 to 27 days of age. According to the ATK classification of drugs, drugs with effects on the nervous system, drugs with effects on systemic infections, drugs with effects on the respiratory system, and drugs with effects on the senses were the ones that were the most often included. The most commonly suspected active ingredients were paliperidone, diclofenac, pantoprazole, and micafungin. Out of a total of 36 received reports, there were 3 cases with no side effects developed, 21 cases with side effects we consider to be frivolous, and 12 cases with severe side effects developed (including 3 cases in which death occurred).

This thesis identified the need for improvements in the pharmacovigilance system and the need to educate healthcare professionals and patients about reporting the off-label drug use and the side effects that arise from using them.



# Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

## Slučajevi sumnji na primjenu izvan odobrenja (Off-label primjena) u djece prijavljeni Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

Nikolina Šnajcer

### SAŽETAK

Cilj ovog diplomskog rada je opisati slučajeve sumnji na off-label primjenu lijeka spontano prijavljene Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode u pedijatrijskoj populaciji u razdoblju do 31.12.2021. godine. Identificirani su slučajevi u kojima je prijavljena sumnja na off-label primjenu lijeka u osoba mlađih od 18 godina, zaprimljeni zaključno s 31.12.2021. godine. Primarno su analizirane prijave sumnji na nuspojave koje pripadaju High Level Term: Off-label use prema MedDRA. Prijave su analizirane prema dobi i spolu pacijenta, vrsti prijavitelja, djelatnoj tvari, ATK klasifikaciji lijekova, PT klasifikaciji MedDRA i prema ozbiljnosti nuspojava. Ukupno je zaprimljeno 36 prijava sumnji na off-label primjenu lijekova za pacijente mlađe od 18 godina. Najviše prijava je zaprimljeno za djecu starosti od 2 do 11 godina. Najmanje prijava je zaprimljeno za novorođenčad, od 0 do 27 dana starosti. Prema ATK klasifikaciji lijekova, najčešće su bili uključeni lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, lijekovi s djelovanjem na sustavne infekcije, lijekovi s djelovanjem na respiratorni sustav i lijekovi s djelovanjem na osjetila. Najzastupljenije djelatne tvari pod sumnjom bile su paliperidon, diklofenak, pantoprazol i mikafungin. Od ukupno 36 zaprimljenih prijava, u tri slučaja se nisu razvile nuspojave na primijenjen lijek, u 21 slučaju su se javile nuspojave koje ubrajamo u neozbiljne, a u 12 slučajeva došlo je do razvoja ozbiljnih nuspojava od čega je u tri slučaja došlo do smrti. Ovim radom uočena je potreba za unapređenjem farmakovigilancijskog sustava te potreba za edukacijom zdravstvenih djelatnika i pacijenata o prijavljivanju korištenja lijekova izvan odobrenih uvjeta te nuspojava koje nastaju primjenom istih.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 32 stranice, 11 grafičkih prikaza, 2 tablice i 111 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: primjena izvan odobrenja, pedijatrijska populacija, propisivanje

Mentor: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *naslovni docent, Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju; HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Iva Mucalo**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*  
**Dr. sc. Nikica Mirošević Skvrce**, *naslovni docent, Glavni koordinator za nova sigurnosna pitanja u Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju; HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode*  
**Dr. sc. Jasna Jablan**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: srpanj 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### Cases of suspected off-label use in children reported to the Agency for Medicinal Products and Medical Devices

Nikolina Šnajcer

#### SUMMARY

This thesis aims to describe cases of suspected off-label use of drugs spontaneously reported to the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices in the pediatric population in the period until the end of 2021 (December 31st). By the end of the same year, there have been identified cases of reporting the suspicion of off-label use of the drug by patients younger than 18 years old. Primary analyses were made for the reports of suspected adverse reactions belonging to High-Level Term: Off-label uses according to MedDRA. Reports were investigated according to the age and sex of the patient, the reporter qualification, the active ingredients, the ATK classification of drugs, the PT classification of MedDRA, and the severity of side effects. A total of 36 reports of suspected off-label use of drugs by patients younger than 18 years old were received. Most applications were received for children between 2 and 11 years old. The lowest number of applications was received for newborns, from 0 to 27 days of age. According to the ATK classification of drugs, drugs with effects on the nervous system, drugs with effects on systemic infections, drugs with effects on the respiratory system, and drugs with effects on the senses were the ones that were the most often included. The most commonly suspected active ingredients were paliperidone, diclofenac, pantoprazole, and micafungin. Out of a total of 36 received reports, there were 3 cases with no side effects developed, 21 cases with side effects we consider to be frivolous, and 12 cases with severe side effects developed (including 3 cases in which death occurred). This thesis identified the need for improvements in the pharmacovigilance system and the need to educate healthcare professionals and patients about reporting the off-label drug use and the side effects that arise from using them.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 32 pages, 11 figures, 2 tables and 111 references. Original is in Croatian language.

Keywords: off-label use, pediatric population, prescribing

Mentor: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.** Title Assistant Professor, Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.** Title Assistant Professor, Head Advisor for Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy; HALMED – Agency for Medicinal Products and Medical Devices Croatia  
**Jasna Jablan, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: July 2022.