

# Doprinos novoga farmakovigilancijskoga zakonodavstva EU-a u zaštiti zdravlja

---

Mihalić, Maša

Professional thesis / Završni specijalistički

2016

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:313894>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-29**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET**

**Maša Mihalić**

**DOPRINOS NOVOGA FARMAKOVIGILANCIJSKOGA ZAKONODAVSTVA EU-a**

**U ZAŠTITI ZDRAVLJA**

**Specijalistički rad**

**Zagreb, 2015.**

Poslijediplomski specijalistički studij Kliničke farmacije

Mentor rada: doc. dr. sc. Srećko Marušić, dr. med

Specijalistički rad obranjen je dana 24.03.2015. na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu u

Zagrebu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. dr.sc. Vesna Bačić-Vrca

2. doc. dr. sc. Srećko Marušić

3. dr.sc. Lidija Bach Rojecky

Rad ima 62 lista

## **PREDGOVOR**

Specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Srećka Marušića, dr. med.

Iskreno se zahvaljujem svome mentoru doc. dr. sc. Srećku Marušiću, dr. med na pomoći i uloženom vremenu pri izradi ovog specijalističkog rada.

Zahvaljujem mom Ivanu i cijeloj obitelji na podršci tijekom specijalističkog studija.

## **SAŽETAK**

### **Cilj istraživanja:**

Cilj ovog rada bio je istražiti doseg današnje farmakovigilancije, odnosno utjecaj nove farmakovigilancijske legislative Europske unije na praćenja sigurnosnog profila lijeka, a ponajviše njezin doprinos zaštiti zdravlja pacijenta. Također, cilj rada je bio na temelju prikupljenih podataka opisati farmakovigilancijske aktivnosti koje su dio nove farmakovigilancijske legislative.

### **Materijali i metode:**

Kao materijal za izradu ovog teorijskog rada poslužit će znanstveni članci koji daju pregled razvoja farmakovigilancije i trendova u današnjoj farmakovigilanciji. Za procjenu koristi i rizika primjene lijeka te praćenje sigurnosnog profila lijeka primjenjuju se razne farmakovigilancijske aktivnosti koje se u Europskoj uniji provode u skladu sa smjericama dobre farmakovigilancijske prakse. U radu je prikazan pregled farmakovigilancijskih aktivnosti koje su propisane novom EU farmakovigilancijskom legislativom.

### **Rezultati:**

U radu su opisane slijedeće farmakovigilancijske aktivnosti: praćenje sigurnosnih signala, provođenje sustava dodatnog praćenja lijekova, provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet, sustav upravljanja rizicima, komuniciranje o sigurnosti primjene lijekova, prijavljivanje nuspojava od strane pacijenta, provođenje arbitražnih postupaka.

**Zaključak:**

Na temelju proučenog novog zakonodavstva Europske unije, utvrđuje se da je doseg današnje farmakovigilancije značajno unaprijeđen te da se sigurnosni profil lijeka prati više nego ikad do sad. U prilog tomu ide sve veći broj farmakovigilancijskih aktivnosti, za koje su razvijene jasno definirane smjernice. Na kraju se može zaključiti da je danas područje lijekova strogo kontrolirano i da je cilj nove farmakovigilancijske legislative da se još više smanje rizici lijekova i poveća njihova učinkovitost.

## **SUMMARY**

### **Objectives:**

The aim of this study was to investigate the scope of the present pharmacovigilance and the impact of the new pharmacovigilance legislation of the European Union in drugs safety profile monitoring, especially its contribution to the protection of patients health. Also, the aim of the study is based on collected data to describe pharmacovigilance activities that are part of the new pharmacovigilance legislation.

### **Material and Methods:**

The preparation of this theoretical study is based on scientific articles that provide an overview of the development of pharmacovigilance and trends in today's pharmacovigilance. In European Union the various pharmacovigilance activities carried out in accordance with the guidelines on good pharmacovigilance practices are used for the evaluation of the benefit risk balance of the drugs and monitoring of their safety profile. This study presents an overview of pharmacovigilance activities introduced with the new EU pharmacovigilance legislation.

### **Results:**

The study describes the following pharmacovigilance activities: signal management, additional monitoring, post-authorisation safety study, the risk management system, safety communication, reporting of adverse reactions by the patient and referrals.

### **Conclusions:**

Based on new pharmacovigilance legislation in European Union, it is determined that the scope of the present pharmacovigilance is significantly improved and that the safety profile of the drug is monitored more than ever. To support this, there are a number of

pharmacovigilance activities with appropriate guidelines. Finally, it can be concluded that today drugs are strictly controlled and that the aim of the new pharmacovigilance legislation is to further reduce the risks of the drugs and increase their efficacy.



## SADRŽAJ

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....	1
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	4
3. MATERIJALI I METODE .....	5
4. REZULTATI I RASPRAVA .....	6
4.1. Postupanje sa signalom .....	6
4.1.1. Izvori podataka i detekcija signala .....	8
4.1.2. Validacija signala .....	10
4.1.3. Analiza signala i raspoređivanje po važnosti .....	11
4.1.4. Procjena signala i preporuke za akciju .....	12
4.1.5. Signali obrađeni od 2012. godini .....	13
4.2. Lijekovi podvrgnuti dodatnom praćenju .....	19
4.2.1. Kategorije lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju .....	20
4.2.2. Lista lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju .....	21
4.3. Komuniciranje o sigurnosti primjene lijekova .....	29
4.3.1. Načini komuniciranja o sigurnosti primjene lijekova .....	31
4.4. Sustav upravljanja rizicima .....	32
4.4.1. Načela upravljanja rizikom .....	34
4.4.2. Plan upravljanja rizikom (RMP) .....	35
4.4.3. Sažetak plana upravljanja rizikom .....	37
4.4.4. Mjere minimizacije rizika- sigurnosna komunikacija (DHPC), edukacijski materijali .....	39
4.5. Isitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS) .....	41
4.6. Prijavljivanje nuspojava od strane pacijenata .....	48
4.7. Provođenje arbitražnih postupaka .....	49

5. ZAKLJUČAK .....	53
6. LITERATURA.....	55
7. ŽIVOTOPIS .....	61

## 1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Interes za razvojem farmakovigilancije seže još u davnu 1848. godinu kad je petnaestogodišnji dječak Hannah Greener iz Winlatona umro nakon rutinske opće anestezije. Zbog zabrinutosti javnosti i liječnika oko sigurnosti anestezije Lancet je uspostavio komisiju koja je uključivala liječnike iz Engleske i koje se pozvalo da prijavljuju slučajeve smrti izazvane anestezijom (1).

Ključni događaj u razvoju farmakovigilancije dogodio se 1961. godine kad je australijski ginekolog William McBride prijavio povećanje fetalnih malformacija od 20 % i pojavljivanje do tada rijetke malformacije, nazvane fokomelija, povezane sa primjenom hipnotika talidomida tijekom trudnoće (2).

Stvaranje Međunarodnog društva farmakoepidemiologa (ISPE, *International Society for Pharmacoepidemiology*) 1984. godine i Europskog društva za farmakovigilanciju (EOSP, *European Society of Pharmacovigilance*), kasnije Međunarodno društvo za farmakovigilanciju (ISoP, *International Society of Pharmacovigilance*) 1992. godine označilo je uvođenje farmakovigilancije u istraživački i znanstveni svijet, i sve veću integraciju u kliničku praksu. Pojavili su se stručni medicinski časopisi, a brojne zemlje su uspostavile aktivne sustave nadzora kao nadopuna konvencionalnim metodama praćenja lijeka. Farmakovigilancijske aktivnosti su se također razvile kao regulatorne aktivnosti. Početkom 1980. godine, u uskoj suradnji sa Svjetskom zdravstvenom organizacijom (WHO, *World Health Organization*), Vijeće međunarodnih organizacija za medicinske znanosti (CIOMS, *Council for International Organizations of Medical Sciences*) pokrenulo je svoj program razvoja i uporabe lijeka. Vijeće je također organiziralo forum za kreatore odluka, farmaceutske proizvođače, vladine dužnosnike i znanstvenike kako bi napravili preporuke vezane uz komunikaciju sigurnosnih informacija između regulatora i farmaceutske industrije.

Prihvatanje mnogih preporuka CIOMS-a od strane Međunarodne konferencije za harmonizaciju (ICH, *International Conference on Harmonisation*), imalo je devedesetih godina prošlog stoljeća značajan utjecaj na međunarodnu regulativu lijekova (3).

1999. Ronald i suradnici su objavili da je farmakovigilancija više od spontanog prijavljivanja nuspojava i da postoji potreba za razvojem dobre farmakovigilancijske prakse koja će osigurati da se podaci prikupljaju i upotrebljavaju na pravi način i sa pravom svrhom (4).

Tijekom godina prevalencija nuspojava lijekova se povećala i u mnogim zemljama se one svrstavaju među najvećim uzrokom mortaliteta (5).

Nova farmakovigilancijska legislativa koja je donesena u srpnju 2012. godine, bila je najveća promjena u regulativi humanih lijekova Europske unije (EU, *European Union*) od 1995. godine. Razvoj nove farmakovigilancijske legislative počiva na činjenici da u EU godišnje umire oko 197 000 ljudi od posljedica nuspojava lijekova. Iz tog je razloga 2005. godine Europska komisija započela pregled Europskog sustava za sigurnosno praćenje lijekova sponzoriranjem neovisne studije, kao i javnih konzultacija tijekom 2006. i 2007. godine. Proces je rezultirao prihvatanjem nove Uredbe (6) i Direktive (7) od strane Europskog parlamenta i Europskog vijeća u prosincu 2010. godine i time donio značajne promjene u sustavu sigurnosnog praćenja lijekova na području EU. Legislativa je bila popraćena implementacijom regulative (8) koju je objavila Europska komisija u lipnju 2012. godine dajući detalje vezane uz operacijske procese nove legislative. U listopadu 2012. godine slijede nove promjene farmakovigilancijske legislative uslijed povlačenja lijeka Mediator (benfluorex). Promjena je imala namjeru još više ojačati zaštitu zdravlja pacijenata na način da omogući promptno uočavanje i procjenu sigurnosnog problema (9, 10). Postavljeni su glavni ciljevi nove farmakovigilancijske legislative:

- promocija i zaštita javnog zdravlja koja se postiže smanjenjem tereta kojeg prouzrokuju nuspojave, te racionalna primjena lijekova,
- jasne obveze svih koji provode farmakovigilanciju,
- donošenje čvrstih i brzih odluka vezanih uz sigurnosna pitanja,
- povezivanje zdravstvenih radnika i pacijenta sa sustavom praćenja sigurnosnog profila lijeka,
- osigurati da je farmakovigilancija znanstveno potkrijepljena sa integracijom koristi i rizika,
- provođenje farmakovigilancije proporcionalno riziku, odnosno da su zahtjevi za farmakovigilancijom veći za lijekove sa većim rizikom,
- veća proaktivnost u planiranju
- povećana transparentnost u cijelom procesu tako da se dobije bolja komunikacija.

Da bi se osiguralo lakše provođenje farmakovigilancije u skladu sa danom legislativom dostupne su smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (11).

Kumar, 2013. je objavio da se farmakovigilancija značajno razvila i da će se nastaviti razvijati kao odgovor na nove izazove koje se pred nju postavljaju (12).

## 2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Za svaki registrirani lijek postoji regulatorna obveza praćenja njegovog sigurnosnog profila prema propisanom zakonodavstvu (13). Farmakovigilancija podrazumijeva širi pojam od praćenja nuspojava, te se u svrhu praćenja sigurnosnog profila lijeka provode brojne farmakovigilancijske aktivnosti prema smjernicama Europske agencije za lijekove (EMA, *European Medicines Agency*).

Cilj ovog rada bio je istražiti doseg današnje farmakovigilancije, odnosno utjecaj nove EU farmakovigilancijske legislative na praćenje sigurnosnog profila lijeka, a ponajviše njezin doprinos zaštiti zdravlja pacijenta. Također, cilj rada je bio na temelju prikupljenih podataka opisati farmakovigilancijske aktivnosti koje su dio nove farmakovigilancijske legislative. Naime, provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti osigurava bolje poznavanje sigurnosnog profila lijeka, te prema tome regulatorna tijela i nositelji odobrenja mogu odgovarajućim mjerama voditi brigu da rizik lijeka ne prevagne njegovu korist primjene.

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

Kao materijal za izradu ovog teorijskog rada poslužit će znanstveni članci koji daju pregled razvoja farmakovigilancije, te trendova u današnjoj farmakovigilanciji. Za procjenu koristi i rizika primjene lijeka te praćenje sigurnosnog profila lijeka primjenjuju se razne farmakovigilancijske aktivnosti koje se u EU provode u skladu sa smjericama dobre farmakovigilancijske prakse. U radu je prikazan pregled farmakovigilancijskih aktivnosti koje su propisane novom EU farmakovigilancijskom legislativom. Nova legislativa uvodi praćenje sigurnosnih signala, te je u radu opisan način detekcije i upravljanje signalima. Tablično su prikazani svi sigurnosni signali koji se trenutno prate za lijekove u EU. Također nova legislativa uvodi provođenje sustava dodatnog praćenja lijekova, te su u radu tablično prikazani svi lijekovi koji se dodatno prate u EU. Nadalje u radu su opisane i slijedeće farmakovigilancijske aktivnosti koje su donesene novom legislativom: provođenje ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet, sustav upravljanja rizicima, komuniciranje o sigurnosti primjene lijekova, prijavljivanje nuspojava od strane pacijenta, te provođenje arbitražnih postupaka.

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

U ovom radu pregledane su relevante smjernice dobre farmakovigilancijske prakse izdane od strane EMA-e u okviru nove farmakovigilancijske legislative. Proučene su farmakovigilancijske aktivnosti na koje se danas posebno stavlja naglasak odnosno koje su potrebne za praćenja sigurnosnog profila lijeka. Nadalje, proučeni su postupci, principi i svrha pojedinih farmakovigilancijski aktivnosti nove legislative.

### **4.1. Postupanje sa signalom**

Prema izvještaju CIOMS radne grupe VIII pod nazivom Praktični aspekti detekcije signala u farmakovigilanciji iz 2010. godine, signal se definira kao informacija koja proizlazi iz jednog ili više izvora (uključujući opservaciju i eksperiment) koja sugerira novu potencijalnu povezanost ili novi aspekt već poznate povezanosti između intervencije i događaja ili više srodnih događaja, bilo štetnih ili korisnih za koje se procjenjuje da postoji vjerojatnost koja opravdava provjereno djelovanje.

Sigurnosni signal zapravo predstavlja informaciju o novom ili poznatom štetnom događaju koji je potencijalno uzrokovala primjena lijeka i temeljem kojeg se pokreće dodatna istraga koja će potvrditi da je lijek uzrokovao prijavljeni štetni događaj (14). Štetni događaj može biti i simptom druge bolesti ili uzrokovan drugim lijekom u primjeni pacijenta. Procjena sigurnosnih signala nužna je kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična povezanost između prijavljenog štetnog događaja i primijenjenog lijeka.

U EU se proces postupanja sa signalom odnosi na sve sudionike koji su uključeni u praćenje sigurnosnog profila lijeka, odnosno pacijenti, zdravstveni radnici, nositelji odobrenja, regulatorna tijela, znanstveni odbori i tijela koje donose odluke (kao što su regulatorna tijela država članica EU i Europska komisija).



Proces postupanja sa signalom uključuje niz aktivnosti koje se provode kako bi se odredilo da li se radi o novom riziku povezanom sa aktivnom supstancijom ili lijekom ili se poznati rizik promijenio. Proces postupanja sa signalom treba uključivati sve korake od inicijalne detekcije signala preko validacije i potvrde, analize i raspoređivanje po važnosti, te procjene signala i preporuke za daljnje akcije, kao i praćenje poduzetih koraka i primjena preporuka (15).

Ocjena sigurnosnih signala od strane Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) uvedena je novom farmakovigilancijskom legislativom na području EU. U sklopu procesa postupanja sa signalom u EU, PRAC provodi analizu, raspoređivanje po važnosti te ocjenu signala, nakon čega daje svoje preporuke, koje se mogu odnositi na bilo koji lijek odobren za stavljanje u promet u EU. Za lijekove odobrene centraliziranim postupkom za davanje odobrenja za stavljanje u promet lijeka preporuke PRAC-a se prosljeđuju na razmatranje Povjerenstvu za humane lijekove (CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*), koje usvaja konačno mišljenje EMA-e. U slučaju kad je riječ o nacionalno odobrenim lijekovima, preporuke PRAC-a se prosljeđuju Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh, *Heads of Medicines Agencies*). CHMP i CMDh mogu donijeti odluku koje nositelji odobrenja, lijekova čiji se signal prati, trebaju primijeniti. Odluke se tiču provođenja dodatne evaluacije podataka vezane uz signal koji se prati, predaje *ad-hoc* Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR, *Periodic Safety Update Report*) sa uvrštenim podacima o signalu koji se prati, provođenje Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS, *Post-Authorisation Safety Study*) prema odobrenom protokolu i predaja rezultata studije, zatim predaja Plana upravljanja rizikom (RMP, *Risk Management Plan*) i ažuriranje RMP sa novim informacijama o riziku, poduzimanje bilo kojih traženih

mjera koje će osigurati sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka, stavljanje lijeka na listu lijekova koji su pod dodatnim praćenjem te izmjena, suspenzija, povlačenje ili obustava odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

#### **4.1.1. Izvori podataka i detekcija signala**

Razni su izvori za detektiranje novih signala. Oni potencijalno uključuju sve znanstvene informacije koje se tiču primjene lijeka odnosno kvalitetu, ne-kliničke, kliničke, farmakovigilancijske i farmakoepidemiološke podatke. Specifične izvore signala predstavljaju sustavi za spontano prijavljivanje nuspojava, aktivni sustavi nadzora, neintervencijske studije, klinička ispitivanja, znanstvena literatura i drugi izvori podataka (15).

Signali mogu proizaći iz širokog kruga različitih tipova studija, uključujući nekliničke, intervencijske i neintervencijske studije, te sustavnih pregleda i meta-analiza. Intervencijska ispitivanja i opservacijske studije mogu biti tako dizajnirane da regrutiraju i prate određenu populaciju ispitanika koji mogu iskusiti nuspojavu. Pregled prikupljenih podataka i statistička analiza može pokazati povećani rizik od nuspojava koje će kasnije biti istražene kao signal.

Signali koji su proizašli iz spontanijh prijava mogu se detektirati praćenjem Sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju (ICSR, *Individual Case Safety Report*), baza podataka nuspojava, članaka iz znanstvene literature ili pregleda informacija dobivenih od nositelja odobrenja u sklopu regulatornih procedura (npr. varijacije, obnove, post-autorizacijske obveze, PSUR, RMP ili druge aktivnosti povezane sa praćenjem koristi i rizika primjene lijeka).

Spontane prijave nuspojava mogu također biti prijavljene toksikološkim centrima, servisima za teratološke informacije, programima za nadzor cjepiva, sustavima za prijavljivanje postavljenih od nositelja odobrenja. Spontane prijave nuspojava mogu se prikupljati i preko

drugih struktura i organiziranih shema prikupljanja podataka koje omogućuju pacijentima i zdravstvenim radnicima da prijave nuspojave povezane sa primjenom lijeka.

ICSR-i predstavljaju najvrijedniji izvor za detekciju signala. Ponekad je dovoljno samo jedno sigurnosno izvješće sa ozbiljnom nuspojavom (npr. slučaj toksične epidermalne nekrolize ili aplastične anemije) koje će generirati signal i dovesti do poduzimanja budućih akcija. U ovu svrhu treba se uzeti u obzir broj slučaja (nakon isključivanja duplikata), demografija pacijenata (uključujući dob i spol), lijek pod sumnjom (uključujući primijenjenu dozu i formulaciju), nuspojava (uključujući znakove i simptome), vremenska povezanost, te klinički ishod povezan sa nastavkom primijene lijeka ili sa prestankom njegova uzimanja.

Detekcija signala je danas sve više bazirana na periodičkom praćenju velike baze podataka kao što je to EudraVigilance baza, središnja baza nuspojave u EU (15).

Periodika praćenja može varirati s obzirom na aktivnu supstanciju ili lijek, njegovu indikaciju i poznate potencijalne ili identificirane rizike, te potrebe za dodatnim praćenjem. Pojedine aktivne supstancije ili lijekovi mogu imati povećanu frekvenciju praćenja, ovisno o prikupljenim podacima vezanim uz rizik njihovog sigurnosnog profila. Frekvencija pregledavanja podataka u EudraVigilance bazi nuspojave je najmanje jednom mjesečno. Međutim, frekvencija može biti češća. Tako je za lijekove koji su pod dodatnim praćenje ona svaka dva tjedna.

Detekcija signala treba uvijek uključivati kliničko mišljenje i odgovarajući ICSR-ovi trebaju se individualno pregledati obzirom na njihovu kliničku relevantnost.

Općenito kod detekcije signala se primjenjuje metoda prepoznavanja, koja može varirati ovisno o tipu lijeka. Primjerice cjepiva zahtijevaju drugu metodologiju detekcije.

Bez obzira na metodu detekcije signala, trebaju se primjenjivati isti principi, odnosno:

- Metoda koja se koristi treba biti prikladna za prikupljene podatke, npr. primjena kompleksnih statističkih alata može biti neprikladno za manju bazu podataka
- Trebaju se uzeti u obzir svi prikladni izvori
- Treba biti uspostavljen sustav detekcije signala koji osigurava kvalitetu navedene aktivnosti
- Potrebna je stručna osoba za procjenu pregledanih podataka

#### **4.1.2. Validacija signala**

Proces validacije signala je potreban kako bi se provjerilo da dostupna dokumentacija sadrži dovoljno dokaza koji demonstriraju postojanje nove potencijalne povezanosti ili novi aspekt poznate povezanosti i stoga opravdava daljnju analizu.

Kod validacije signala treba se uzeti u obzir klinička relevantnost, uključujući snagu dokaza (npr. broj slučajeva, izloženost, vremensku povezanost, moguć mehanizam, *de/re-challenge*, alternativna objašnjenja), ozbiljnost i težinu reakcije, te njezini ishodi, zatim da li se reakcija pojavljuje po prvi put, radi li se o lijek-lijek interakciji, te pojavnosti reakcije u posebnoj skupini populacije. Kod validacije signala također treba uzeti u obzir opseg u kojoj je informacija već uključena u Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC, *Summary of Product Characteristics*) ili u Uputu o lijeku (PIL, *Patient Information Leaflet*), te da li je povezanost već bila procijenjena kroz PSUR ili RMP ili je bila predmet diskusije znanstvenih udruženja ili regulatornih procedura (15).

Kod validacije signala treba uzeti u obzir i druge relevantne izvore informacija koje daju više podataka o istoj povezanosti, kao na primjer slični slučajevi iz literature, eksperimentalni nalazi ili biološki mehanizmi ili pregledavanje velikih baza podataka (npr. EudraVigilance

kad je signal inicijalno pronađen iz podataka od nacionalnih baza podataka ili baza podataka od kompanije).

U principu se validiraju samo novi signali za koje nema prijašnjih spoznaja. Međutim, iz već poznate povezanosti može se također podići signal ako postoji jasna frekvencija prijavljivanja, trajanje, ozbiljnost ili promjena u odnosu na prijašnji ishod (npr. novi fatalni slučajevi) što sugerira novu informaciju koja nije uključena u SmPC-u ili nije ranije procijenjena od regulatornog tijela.

Signal koji nije validiran bilo bi prikladno pratiti kao potencijalni signal dok se ne prikupi dovoljno dokaza da ga se potvrdi kao signal.

#### **4.1.3. Analiza signala i raspoređivanje po važnosti**

Ključni element u procesu upravljanja signalom je promptno identificirati validirane signale sa značajnim utjecajem na javno zdravlje ili one koji mogu značajno utjecati na sigurnosni profil lijeka u liječenih pacijenata. Ti signali zahtijevaju nužnu pozornost i trebaju se rasporediti po važnosti bez odlaganja. Proces raspoređivanja po važnosti uključuje:

- Utjecaj na pacijente ovisno o ozbiljnosti, reverzibilnosti, potencijala za prevenciju i klinički ishod povezanosti;
- Posljedice prekida terapije na tijek bolesti i mogućnost drugih terapijskih izbora;
- Snaga dokaza koja upućuje na povezanost, npr. biološka vjerojatnost, veći broj prijavljenih slučajeva u kratkom periodu, disproporcionalnost u prijavljivanju i brzi porast disproporcionalnosti u prijavljivanju kroz neko vrijeme i identificiranje signala u različitim uvjetima (npr. opća praksa ili bolnica), izvori podataka ili zemlja;
- Klinički kontekst;

- Utjecaj na javno zdravlje, uključujući raspon potrošnje lijeka u općoj populaciji i u posebnim skupinama (npr. trudnice, djeca ili starije osobe), primjena izvan odobrene indikacije (npr. *off-label* primjena ili zloupotreba). Utjecaj na javno zdravlje može uključivati procjenu broja pacijenta koji mogu biti zahvaćeni nuspojavom i taj broj može se razmotriti u odnosu na veličinu opće populacije, populacije sa određenom bolešću i populacije koja se liječi;
- Povećana frekvencija ili ozbiljnost poznate nuspojave
- Nova nuspojava koja se javlja na primjer kratko nakon stavljanja novog lijeka u promet
- Ako je odobrenje nove aktivne supstancije za stavljanje lijeka u promet još pod evaluacijom

U određenim okolnostima prioritet se može također dati signalima za lijekove koji su od izuzetnog medijskog interesa kako bi se javnosti i zdravstvenim radnicima komunicirao rezultat što prije moguće (15).

#### **4.1.4. Procjena signala i preporuke za akciju**

Procjena signala podrazumijeva daljnju evaluaciju validiranih signala kako bi se ustanovila potreba za dodatnim prikupljanjem podataka ili za provođenje regulatornih akcija. Procjena se radi na osnovu farmakoloških, nekliničkih i kliničkih podataka, te informacija iz drugih izvora. Procjena se temelji i na informacijama sadržanim u dosjeu lijeka, zatim literaturnim člancima, spontanijama, ekspertnim mišljenjima, te informacijama koje se dobiju od nositelja odobrenja i regulatornih tijela. Za informacije dobivene iz različitih izvora, treba uzeti u obzir jačinu dokaza i ograničenja svakog izvora.

Signali se trebaju procijeniti na široj razini, npr. na razini organskih sustava ili terapijske klase.

Prikupljanje informacija iz različitih izvora zahtjeva određeno vrijeme. Za nove signale vezane uz ozbiljne i teške nuspojave, mjere minimizacije rizika ili prevencije potencijalnog rizika mogu se poduzeti na bilo kojoj od razina upravljanja signalom.

Procjena signala rezultira preporukama kojima se zahtjeva poduzimanje budućih akcija ili se odredi da u danom trenutku ne treba poduzimati akcije.

Preporuke za akcije mogu uključivati zahtjev za:

- Povlačenje lijeka sa tržišta
- Dostavljanje dodatnih informacija o lijeku od strane nositelja odobrenja
- Periodičko praćenje signala, na primjer kroz PSUR
- Dodatna istraga ili mjere minimizacije rizika
- Izmjena informacija o lijeku (SmPC i PIL)
- Provođenje PASS studije

#### **4.1.5. Signali obrađeni od 2012. godini**

Svaki mjesec PRAC analizira, raspoređuje po važnosti i evaluira sigurnosne signale lijekova koji su registrirani u EU. Njihova procjena može uključivati različite preporuke, a jedna od njih može biti izmjena informacija o lijeku (SmPC i PIL). Nakon svakog zasjedanja PRAC-a, te zasjedanja CHMP/CMDh lista signala se ažurira. U tablici 1. su navedeni svi signali koji su objavljeni od 2012. godine (16). Neki od navedenih signala se još uvijek procjenjuju, odnosno još uvijek su pod procjenom PRAC-a.

**Tablica 1. Signali razmatrani od 2012. godine**

AKTIVNA SUPSTANCIJA	PROMATRANI SIGNAL
Abatacept	Angioedem
Adalimumab	Dermatomiozitis
	Glioblastom i druge neoplazme mozga
	Sindrom imunosnog oporavka
	Propuštena doza zbog neispravnosti napunjene brizgalice
	Kožni čirevi
Aflibercept	Sljepilo
Pripravci koji djeluju na renin-angiotenzinski sustav	Učinkovitost i sigurnost dualne blokade renin-angiotenzinskog sustava: meta-analiza randomiziranih studija (signal iz literature)
Agomelatin	Angioedem
	EKG QT prolongacija
Amiodaron	Karcinogenost
Terapija deprivacije androgena	Prolongacija QT intervala zbog dugotrajne primjene
Inhalacijski antikolinergični lijekovi: ipratropij, ipratropij/salbutamol, tiotropij bromid	Povećana učestalost infarkta miokarda i moždanog udara u bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti (KOPB)- iz literature
Aripiprazol	Diplopija
	Hipotiroidizam
	Serotoninski sindrom
Atazanavir	Angioedem
	Hemolitička anemija
Azitromicin	Potencijalni fatalni srčani slučajevi
Basiliksimab	Kardiovaskularna nestabilnost sa smrtnim ishodom uslijed <i>off-label</i> primjene kod transplantacije srca
Bevacizumab	Anafilaktični šok
Bisfosfonati: alendronat, risedronat, alendronat/kolekalciferol; Stroncij ranelat	Poremećaj srčanih zalistaka
Boceprevir, indinavir	Interakcije između inhibitora proteaze i kvetiapina
Brentuksimab vedotin	Intersticijska plućna bolest, plućno alveolarno krvarenje i plućna toksičnost
Buprenorfin, transdermalni flasteri	Depigmentacija kože
Bupropion	Pancitopenija
Kabazitaksel	Medikacijska pogreška potencijalno dovodi do neodgovarajuće doze
Blokatori kalcijevih kanala	Rizik od raka dojke
Kapecitabin	Akutno zatajenje bubrega
	Konvulzije



Kapsaicin	Teške opekline
Cefepim	Konvulzije
	Reakcija na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom
Cefuroksim za intrakameralnu primjenu	Upala oka i makularni edem
Cetuksimab	Sindrom otpuštanja citokina
	Porast fatalnih štetnih događaja u bolesnika s naprednim solidnim tumorima
Klorheksidin	Kemijske ozljede, uključujući opekline koje nastaju uslijed dezinfekcije kože nedonošćadi
Klorokin, hidroksiklorokin	Hipoglikemija
Cinacalcet	Fatalni slučaj sa ozbiljnom hipokalcemijom u pedijatrijskoj kliničkoj studiji
	QT prolongacija/ventrikularne aritmije
Klaritromicin	Kardiovaskularni događaji
Klindamicin	Interakcije s varfarinom koje dovode do povećanja INR-a
Klopidogrel	Stečena hemofilija A
	Ukrižena reaktivnost između klopidogrel i tiklopidina među bolesnicima s poznatom alergijskom i/ili hematološkom reakcijom na neku od ovih lijekova
	Eozinofilna pneumonija
Kodein	Fatalna ili po život opasna toksičnost lijeka u CYP2D6 ultra-brzih metabolizatora
Denosumab	Vaskulitis
Deksmedetomidin	Infantilni apnoični napadaj
Docetaksel	Ozbiljne i teške interakcije lijeka involvirane s CYP3A4 (sok od grejpfruta i dronedaron)
	Trombotična mikroangiopatija
Domperidon	Kardiotoksičnost
Doksiciklin	Foto-oniholiza
Duloksetin	Porast serotoninskog sindroma zbog potencijalne interakcije s aripirazolom
	Interakcije s linezolidom koje dovode do serotoninskog sindroma
	Vaskulitis
Efavirenz	Interakcije s <i>Ginkgo biloba</i>
Emtricitabin, efavirenz, tenofovir	Interakcije s <i>Ginkgo biloba</i>
Enzalutamid	Mialgija
Erlotinib	Palmar-plantar eritrodisestezija sindrom
	Pankreatitis
	Vaskulitis
Etanercept	Dermatomiozitis

	Glioblastom i druge neoplazme mozga
Eksenatid	Apces i celulitis na mjestu primjene injekcije
Eksenatid / Liraglutid	Gastrointestinalna stenoza i opstrukcija Kolecistitis and kolelitijaze
Fentanil, transdermalni flaster	Slučajno izlaganje
Filgrastim, Pegfilgrastim	Sindrom kapilarnog curenja i sindrom otpuštanja citokina
Fingolimod	Hemofagocitni sindrom Spontani pobačaj i anembrijska trudnoća
<u>Fluorokinoloni</u> ciprofloksacin, enoksacin, flumekin, lomefloksacin, levofloksacin, moksifloksacin, norfloksacin, ofloksacin, pefloksacin, prulifloksacin, rufloksacin	Odvajanje retine
Flutikason fuorat	Gljivična infekcija usne šupljine i gornjih dišnih puteva
Fondaparinuks	Trombocitopenija inducirana heparinom
Gabapentin	Hipoglikemija
Glikopironij bromid	Angioedem
Goserelin	Dugotrajno crvenilo i hiperhidroza
Hormonalni kontraceptivi: norelgestromin / etinilestradiol; etonogestrel; etonogestrel and etinilestradiol; drospirenon i etinilestradiol	Rizik od arterijske tromboze, tromboze moždanog udara i infarkta miokarda
Otopine humanog albumina	Povećani rizik od smrti u bolesnika s teškom traumom mozga i kod bolesnika s opeklinama
Cjepivo za humani papilomavirus [tipovi 16, 18]	Kompleksni regionalni bolni sindrom povezan s procesom vakcinacije Primarno / prerano zatajenje jajnika
Cjepivo za humani papilomavirus [tipovi 6, 11, 16, 18]	Bronhospazam u bolesnika sa ili bez astme Kompleksni regionalni bolni sindrom povezan s procesom vakcinacije Sindrom posturalne ortostatske tahikardije Primarno / prerano zatajenje jajnika
Hidroksietilni škrob (supstituenti krvne plazme)	Povećan rizik od smrtnosti u odnosu na Ringerov acetat u teškoj sepsi
Imatinib	Smanjena procjenjena glomerularna filtracija
Infliksimumab	Dermatomiozitis Glioblastom i druge neoplazme mozga Sindrom imunosnog oporavka
Cjepiva za influencu	Opsežno oticanje udova
Interferon beta 1a, interferon beta 1b	Trombocitna mikroangiopatija
Ipilimumab	Anafilaktična reakcija

	Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije
Ivabradin	Kardiovaskularni rizik
Lamotrigin	Reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom
Lansoprazol	Hemolitička anemija
Leflunomid	Reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom
	Miozitis
Lenograstim	Sindrom kapilarnog curenja
Leuprorelin, suspenzija za injekcije	Medikacijska pogreška – pogrešna tehnika u postupku primjene lijeka
Levetiracetam	Hiponatremija i neprimjerena sekrecija antidiuretskog hormona
Levonorgestrel-medicinski proizvod s intrauterinim otpuštanjem	Rizik od perforacije uterusa
Lopinavir/ritonavir, kvetiapin	Znatna sedacija zbog interakcija između lopinavir/ritonavir-a i kvetiapina
Meflokin	Moguće trajne neurološke (vestibularne) nuspojave
Mirabegron	Retencija urina
Mirtazapin	Pankreatitis
Mikofenolat mofetil	Bronhiektazija i hipogamaglobulinemija
Nikardipin	Akutni edem pluća kod <i>off-label</i> primjene tijekom trudnoće
	Trombocitopenija
Nomegestrol acetat / estradiol	Duboka venska tromboza
Olmesartan	Povećan rizik od fatalnih kardiovaskularnih događaja u bolesnika s dijabetesom tipa 2 i povećanim kardiovaskularnim rizikom
Orlistat	Inhibicija karboksilesteraze-2 iz <i>in vitro</i> studija
	Farmakokinetičke interakcije lijeka (tijekom apsorpcije) sa vrlo učinkovitom terapijom antiretrovirusnog liječenja (ARL) koja dovodi do smanjene učinkovitosti ARL
Cjepivo protiv pandemije gripe (H1N1)v	Narkolepsija
Cjepiva za H1N1 i sezonsko trivalentno cjepivo protiv gripe	Pregled zadnji dokaza za Guillain-Barré sindrom
Panitumumab	Porast fatalnih štetnih događaja u bolesnika s naprednim solidnim tumorima – publikacije iz kliničkih ispitivanja
Paracetamol	Izloženost lijeku tijekom trudnoće

	Stevens-Johnson sindrom izazvan lijekom, toksična epidermalna nekroliza i akutna generalizirana egzantematoza pustuloza
Pazopanib	Odvajanje retine i oštećenje retine
Kvetiapin	Moguća zloupotreba lijeka
	Suicidalnost u bolesnika sa velikim depresivnim poremećajem
Regorafenib	Hipersenzitivnost, Reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskom reakcijom
Rivaroksaban	Spontana ruptura slezene/hemoragija
Roksitromicin	Poremećaj sluha
	Sekundarna rabdomioliza kao posljedica interakcija statina
Sertralin	Zaostajanje rasta u djece i adolescenata
<u>Kratko djelujući beta agonisti</u> : heksoprenalin - fenoterol - ritodrin - salbutamol -terbutalin	Kardiovaskularni događaji u majka nakon primjene tokolize
Sildenafil	Povećani rizik od nastanka melanoma
Simvastatin	Rizik od miopatije i rabdomiolize povezan sa visokim dozama
Sitagliptin	Rabdomioliza
Sitagliptin, Sitagliptin/metformin, Inhibitori angiotenzin-konvertirajućeg enzima (ACE, <i>Angiotensin-converting Enzyme</i> )	Angioedem zbog interakcije između sitagliptin i ACE inhibitora
Formulacije koje sadrže natrij kao što su šumeći, disperzibilni i topljivi lijekovi	Kardiovaskularni događaji
Somatropin	Konvulzije
Stroncij ranelat	Poremećaj oka
Sugamadeks	Bradikardija i zastoj srca
	Respiratorni simptomi koji nisu vezani za reakcije preosjetljivosti
Sunitinib	Kolecistitis
Tacrolimus; febuksostat	Potencijalne lijek-lijek interakcije između sistemskog takrolimusa i febuksostata
Tamsulosin	Sindrom suhih usta
Tapentadol	Suicidne ideje
Temozolomid	Diabetes insipidus
	Zatajenje jetre
Tenofovir disoproksil fumarate; diklofenak	Akutna ozljeda bubrega uzrokovana istovremenom primjenom tenofovir disoproksil fumarata i diklofenaka
Tenofovir disoproksil fumarat; efavirenz, emtricitabin, tenofovir disoproksil fumarat; emtricitabin, rilpivirin, tenofovir disoproksil fumarat; elvitegravir, kobicistat, emtricitabin, tenofovir disoproksil fumarat; emtricitabin, tenofovir disoproksil fumarat; nesteroidni	Akutna ozljeda bubrega uzrokovana istovremenom primjenom s NSAID

protuupalni lijekovi (NSAID, <i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug</i> )	
Teriparatid	Anafilaktični šok
Testosteron	Nove publikacije koje sugeriraju kardiovaskularne događaje
Talidomid	Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije
Tiokolhikosid	Potencijalna genotoksičnost
Tiopental	Hipokalemija i povratna hiperkalemija
Tikagrelor	Interakcija sa sokom od grejpfruta
Tiotropij bromid	Anafilaktička reakcija
	Povećana smrtnost zbog kardiovaskularnih bolesti i smrtnost bilo kojeg uzroka
	Povećana smrtnost zbog kardiovaskularnih bolesti i smrtnost bilo kojeg uzroka
Tolvaptan	Dehidracija
	Ozbiljne ozlijede jetre u bolesnika sa policističnom bolešću jetre zbog uzimanja visokih doza tolvaptana
Tramadol	Hipoglikemija
Trazodon	Posturalna hipotenzija i somnelencija pri visokim inicijalnim dozama
Triamkinolon acetonid	Postmenopauzalna hemoragija
Ustekinumab	Eksfolijativni dermatitis
Valproat i srodne supstancije	Toksičnost mitohondrija
Valproat	Neurorazvojni učinci uslijed in utero izloženosti
Vareniclin	Napadaji
Vemurafenib	Pankreatitis
	Zatajenje bubrega
Vildagliptin; Vildagliptin, metformin	Intersticijska bolest pluća
	Rabdomioliza
Vitamin K antagonisti: varfarin, fenprokumon	Interakcija sa Goji bobicama ( <i>Lycium barbarum</i> )
Zolpidem	Smanjena budnost slijedećeg jutra, uključujući umanjenu sposobnost za vožnju

#### 4.2. Lijekovi podvrgnuti dodatnom praćenju

Svi su lijekovi registrirani na osnovu činjenice da je korist primjene veća od potencijalnog rizika. Da bi se došlo do ovog zaključka i dobilo odobrenje za stavljanje lijeka u promet, uzimaju se u obzir rezultati kliničkih ispitivanja i laboratorijskih testiranja koja su provedena

tijekom razvojne faze lijeka. Na taj način se osigurava siguran pristup liječenju bez izlaganja neprihvatljivim nuspojavama. Međutim, neke manje česte nuspojave lijeka mogu se uočiti samo nakon što veći broj osoba duže vrijeme koristi lijek. Naime, korist i rizik primjene lijeka može biti istražena u kliničkim ispitivanjima u uvjetima koji se razlikuju od onih u svakodnevnoj praksi. Klinička ispitivanja obično uključuju ograničeni broj bolesnika tijekom definiranog vremenskog razdoblja u kontroliranim uvjetima. U svakodnevnoj medicinskoj praksi veća i raznolikija skupina bolesnika koristit će lijek. Ti bolesnici mogu imati druge bolesti i mogu uzimati druge lijekove. Stoga se lijek nakon stavljanja u promet i primjene u široj populaciji treba kontinuirano pratiti.

Nositelji odobrenja i regulatorna tijela kontinuirano prate lijekove kako bi dobili informacije o koristi i rizicima koji mogu utjecati na sigurnosni profil lijeka. Za određene lijekove je povećana potreba za prikupljanjem podataka kako bi se osiguralo da se svi novi sigurnosni rizici promptno identificiraju i odmah poduzmu primjerene mjere za minimizaciju rizika.

Kako bi se pojačalo praćenje određenih lijekova i potaknulo spontano prijavljivanje nuspojava vezanih uz primjenu tih lijekova, nova EU farmakovigilancijska legislativa je uvela koncept dodatnog praćenja lijekova (17).

Koncept dodatnog praćenja izvorno proizlazi iz potrebe za povećanjem prijavljivanja nuspojava za novo registrirane lijekove kojima sigurnosni profil nije u potpunosti poznat ili za lijekove sa novim sigurnosnim rizikom koji nije u potpunosti opisan. Glavni cilj je prikupiti dodatne informacije u što kraćem vremenu kako bi se razjasnio rizik primjene u kliničkoj praksi i time omogućiti sigurna i učinkovita primjena lijeka.

#### **4.2.1. Kategorije lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju**

Status dodatnog praćenja se može dodijeliti lijeku u trenutku dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili u nekim slučajevima se to može dogoditi u kasnijoj fazi životnog

ciklusa lijeka kad se identificira određeni sigurnosni rizik koji može utjecati na sigurnosni profil lijeka (17).

Status dodatnog praćenja je osobito važan kod dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove koji sadrže nove aktivne supstancije ili za biološke lijekove, koji su ujedno i prioritet za farmakovigilanciju. Regulatorna tijela mogu također zahtijevati status dodatnog praćenja za lijekove koji su predmet posebnih obveza (npr. provođenje PASS studije ili ograničenja s obzirom na sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka). Tablica 2. prikazuje kategorije lijekova koji imaju obvezu dodatnog praćenja u EU.

**Tablica 2. Kategorije lijekova podvrgnute dodatnom praćenju**

Obveza dodatnog praćenja	Lijekovi koji sadrže novu djelatnu tvar koja je odobrena u EU nakon 1. siječnja 2011. godine
	Biološki lijekovi, poput cjepiva ili lijekova iz ljudske plazme (krvi), odobreni nakon 1. siječnja 2011. godine (svi biološki lijekovi, uključujući bioslične lijekove)
	Lijekovi za koje je nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet obavezan provesti PASS, primjerice kako bi se osiguralo više podataka o dugoročnoj primjeni lijeka ili o rijetkim nuspojavama koje su uočene tijekom kliničkih ispitivanja
	Lijekovi koji su dobili uvjetno odobrenje za stavljanje u promet (u slučaju kada nositelj odobrenja mora dostaviti više podataka o lijeku) ili su odobreni pod iznimnim okolnostima (kada postoje specifični razlozi zašto proizvođač ne može osigurati iscrpne podatke o lijeku)

Drugi lijekovi također mogu biti podvrgnuti dodatnom praćenju na zahtjev Europske komisije ili regulatornog tijela nadležnog za lijekove pojedine države članice EU-a u suradnji sa PRAC-om

#### 4.2.2. Lista lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju

EMA je objavila prvi put listu lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju u travnju 2013. godine. Svaki mjesec PRAC pregledava listu, te se lista ažurira mjesečno, nakon svakog zasjedanja PRAC-a.

Lijekovi koji sadrže nove aktivne supstancije i biološki lijekovi koji su odobreni nakon 1.siječnja 2011. godine inicijalno se stavljaju na listu kroz period od pet godina ili sve dok PRAC ne odluči ukloniti ga s navedenog popisa.

Dobivanje statusa dodatnog praćenja vrijedi i za lijekove koji su registrirani prije uspostavljanja nove farmakovigilancijske legislative. Naime, lijek se može staviti na popis kada je odobren po prvi put ili bilo kad tijekom njegovog životnog ciklusa.

Ukoliko se tijekom životnog ciklusa lijeka pojave novi uvjeti, lijek koji je prije bio maknut sa liste lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju, može biti ponovo dodan na listu.

Tablica 3. prikazuje lijekove koji su trenutno podvrgnuti dodatnom praćenju, razlog uključivanja u listu, te datum kad je prvi lijek koji sadrži navedenu aktivnu supstanciju uključen na listu (18).

**Tablica 3. Supstancije lijekova koje su trenutno uključene u listu Lijekova pod dodatnim praćenjem**

AKTIVNA SUPSTANCIJA	RAZLOG UKLJUČIVANJA U LISTU	DATUM UKLJUČIVANJA NA LISTU
A/H5N1 cjepivo protiv pandemije gripe	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Abirateron	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Aklidinij bromid	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Afatinib	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Aflibercept	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Agalzidaze alfa	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013



Albiglutid	Nova aktivna supstancija	Travanj 2014
Alemtuzumab	Novi biološki lijek	Listopad 2013
Alipogene tiparovec	Nova aktivna supstancija, Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Alogliptin	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Alogliptin/metformin	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Alogliptin/pioglitazon	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Amifampridin	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Anagrelid	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Anti-trombin alpha	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Apiksaban	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Autologne mononuklearne stanice periferne krvi aktivirani sa PAP-GM-CSF (Sipuleucel-T)	Nova aktivna supstancija, PASS	Listopad 2013
Avanafil	Nova aktivna supstancija	Kolovoz 2013
Aksitinib	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Azilsartan medoksomil	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Bedakvilin	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Ožujak 2014
Belatacept	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Belimumab	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Boceprevir	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Bosutinib	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Brentuksimab vedotin	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Bromfenak	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
c1 inhibitor, humani	PASS	Travanj 2013
Kabazitaksel	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Kabozantinib	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Svibanj 2014
Kanagliflozin	Nova aktivna supstancija	Prosinac 2013
Kanagliflozin / metformin hidroklorid	Nova aktivna supstancija	Svibanj 2014
Kanakinumab	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Katridekagog	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Ceftarolin fosamil	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Klormadinon Etinilestradiol, Klormadinon Acetat Etinilestradiol	PASS	Lipanj 2014

Količna kiselina	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Listopad 2013
Cilostazol	PASS	Rujan 2013
Klevidipin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Klofarabin	Autoriziran pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Kobicistat	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Kolestilan	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Kolagenaza Clostridium histolyticum	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Koncentrat proteolitičkih enzima obogaćen bromelainom	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Copper (64Cu) klorid	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Crizotinib	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Ciproteron acetat i Etinilestradiol	PASS	Kolovoz 2013
Dabrafenib	Nova aktivna supstancija	Rujan 2013
Dapagliflozin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Dapagliflozin/metformin	Nova aktivna supstancija	Veljača 2014
Decitabin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Deferasiroks	PASS	Travanj 2013
Defibrotid	Novi biološki lijek, odobreno pod iznimnim okolnostima	Studeni 2013
Delamanid	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Svibanj 2014
Denosumab	Novi biološki lijek	Travanj 2013
Dihidroartemisinin / piperakvin fosfat	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Difteria, tetanus, pertussis (bezstanične komponente), hepatitis B (rDNA), poliomielitis (neaktivni) i Haemophilus influenzae tipe B konjugirano cjepivo (apsorbirano)	Novi biološki lijek	Srpanj 2013
Dolutegravir	Nova aktivna supstancija	Veljača 2014
Domperidon	PASS	Srpanj 2014
Elosulfaza alfa	Nova aktivna supstancija, PASS	Lipanj 2014
Elvitegravir	Nova aktivna supstancija	Prosinac 2013
Elvitegravir / kobicistat / emtricitabine / tenofovir disoprosil	Nova aktivna supstancija	Srpanj 2013
Empagliflozin	Nova aktivna supstancija	Lipanj 2014
Emtricitabine / rilpivirin / tenofovir disoprosil	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Enzalutamid	Nova aktivna supstancija	Kolovoz 2013

Eptotermin alfa	PASS	Srpanj 2013
Eribulin mesilat	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Everolimus	Uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Fampridin	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Željezo karboksimaltoza, željezo dekstran, natrij željezo glukonat, željezo isomaltosid, željezo saharoza	PASS	Siječanj 2014
Ferumoksiteol	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Fidaksomicin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Filgrastim	Novi biološki lijek	Studeni 2013
Fingolimod hidroklorid	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Florbetapir [18F]	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Flupirtin	PASS	Veljača 2014
Flutikason furoat/vilanterol trifenat	Nova aktivna supstancija, PASS	Prosinac 2013
Folitropin alfa	Novi biološki lijek	Studeni 2013
Gadoversetamid	PASS	Travanj 2013
Galsulfas	Odobreno pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Gasiloks	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Glikopironij bromid	PASS	Travanj 2013
Histamin dihidroklorid	Odobreno pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Humani koagulacijski faktor VIII / humani von Willebrand faktor	Novi biološki lijek	Listopad 2013
Human fibrinogen / human trombin	Novi biološki lijek	Studeni 2013
Human normalni imunoglobulin	Novi biološki lijek	Rujan 2013
Hidroksietilni škrob	PASS	Siječanj 2014
Idursulfas	Odobreno pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Indacaterol/glikopironij bromid	PASS	Listopad 2013
Infliksimumab	Novi biološki lijek	Listopad 2013
Cjepivo influence (H1N1)v A/California/7/2009 (H1N1)v kao soja (x-179a)	PASS	Travanj 2013
Cjepivo influence (intranazalni, žive oslabljene)	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Virus gripe inaktiviran virusnom podjelom	Novi biološki lijek	Travanj 2013
Ingenol mebutat	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Inzulin degludek	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Inzulin degludek/inzulin aspart	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Ipilimumab	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013

Ivakaftor	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Lapatinib	Uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Laronidas	Odobreno pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Lenalidomid	PASS	Lipanj 2014
Levonorgestrel	PASS	Studeni 2013
Linaclotid	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Linagliptin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Linagliptin/metformin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Lipegfilgrastim	Nova aktivna supstancija, PASS	Rujan 2013
Lisdeksamfetamin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Liksisenatid	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Lomitapid	Nova aktivna supstancija, odobren pod iznimnim okolnostima	Rujan 2013
Lurasidon	Nova aktivna supstancija	Travanj 2014
Macitentan	Nova aktivna supstancija	Veljača 2014
Autologne kulture hondrocita opisane primjenjenim matriksom	Nova aktivna supstancija	Kolovoz 2013
Mecasermin	Odobreni pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Meningokokna grupa A, C, W 135 i Y konjugirano cjepivo	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Meningokokna grupa -B cjepivo (rDNA, komponentno, absorbirano)	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Mirabegron	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Modificirano cjepivo Ankara virus – Bavarian Nordic (MVA-BN) živi virus	Nova aktivna supstancija, odobren pod iznimnim okolnostima	Rujan 2013
Nalmefen	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Natalizumab	PASS	Travanj 2013
Nelarabin	odobren pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Nomegestrol/Estradiol	PASS	Siječanj 2014
Ocriplasmin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Ofatumumab	Uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Okstetraciklin, nistatin	PASS	June 2014
Panitumumab	Uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Pasireotide	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Peglotikaze	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Perampanel	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013

Pertuzumab	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Pirfenidon	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Piksantron	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Pomalidomid	Nova aktivna supstancija, PASS	Rujan 2013
Ponatinib	Nova aktivna supstancija	Kolovoz 2013
Radij Ra 223 diklorid	Nova aktivna supstancija	Prosinac 2013
Regorafenib	Nova aktivna supstancija	Rujan 2013
Retigabin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Rilpivirin	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Riociguat	Nova aktivna supstancija	Travanj 2014
Rivaroksaban	PASS	Srpanj 2013
Roflumilast	PASS	Lipanj 2013
Ruksolitinib	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Siltuksimab	Nova aktivna supstancija	Lipanj 2014
Simeprevir	Nova aktivna supstancija	Lipanj 2014
Sofosbuvir	Nova aktivna supstancija	Veljača 2014
Somatropin	Novi biološki lijek	Rujan 2013
Stroncij ranelat	PASS	Kolovoz 2013
Sulfat bezvodni, magnezij sulfat heptahidrat, kalij sulfat	PASS	Lipanj 2014
Tafamidis	Nova aktivna supstancija, odobren pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Teduglutide	Nova aktivna supstancija, PASS	Travanj 2013
Tegafur / gimeracil / oteracil	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Teicoplanin	PASS	Veljača 2014
Telaprevir	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Telavancin	PASS	Svibanj 2014
Teriflunomid	Nova aktivna supstancija	Listopad 2013
Tiokolhikozid	PASS	Siječanj 2014
Tigeciklin	PASS	Travanj 2013
Tokofersolan d-alpha tokoferil polietilen glikol sukcinat	Odobren pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Trabectedin	Odobren pod iznimnim okolnostima	Travanj 2013
Trastuzumab emtansin	Nova aktivna supstancija	Prosinac 2013
Trimetazidin	PASS	Studeni 2013
Turoctocog alfa	Nova aktivna supstancija	Prosinac 2013
Umeklidinij bromid	Nova aktivna supstancija	Svibanj 2014

Umeklidinij bromid / vilanterol trifenatat	Nova aktivna supstancija, PASS	Lipanj 2014
Vandetanib	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Travanj 2013
Vareniclin	PASS	Travanj 2013
Vedolizumab	Nova aktivna supstancija	Lipanj 2014
Vemurafenib	Nova aktivna supstancija	Travanj 2013
Vismodegib	Nova aktivna supstancija, uvjetno odobrenje	Kolovoz 2013
Vortiooksetin	Nova aktivna supstancija	Veljača 2014

#### 4.2.3. Označavanje lijekova podvrgnuti dodatnom praćenju

U EU je uveden novi postupak označavanja lijekova koji se nalaze pod dodatnim praćenjem. Lijekovi pod dodatnim praćenjem u svojem SmPC-u i PIL-u imaju istaknuti simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta i kratku rečenicu koja objašnjava što simbol znači. To omogućuje zdravstveni radnicima i pacijentima brzu i jednostavnu identifikaciju spomenutih lijekova.

Slika 1. Prikazuje simbol kojim se označavaju lijekovi koji su podvrgnuti dodatnom praćenju, te rečenicu koja je uključena uz simbol.

Crni trokut će se koristiti u svim državama članicama EU kako bi se identificirali lijekovi pod dodatnim praćenjem. Taj simbol pojavit će se u SmPC-u i u PIL-u lijekova na koje se odnose od jeseni 2013. godine te neće biti istaknuti na vanjskom pakiranju ili označavanju lijekova (17).

▼ “Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem.”

#### Slika 1. Označavanje lijekova koji su podvrgnuti dodatnom praćenju

Ako je lijek označen crnim trokutom, to znači da ga se prati intenzivnije od ostalih lijekova koji su u prometu u EU. O tim lijekovima je dostupno manje informacija nego o drugim

lijekovima, bilo zato što su novi na tržištu ili zato što postoje ograničeni podaci o njegovoj dugoročnoj primjeni. Crni trokut ne znači da lijek nije siguran za primjenu već je njegova namjena aktivno potaknuti zdravstvene radnike i pacijente da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka označenog ovim simbolom.

Na ovaj način i sami pacijenti mogu prijaviti nuspojavu ispunjavanjem obrasca za prijavu koji se nalazi na mrežnim stranicama regulatornog tijela čija je adresa dana u uputama za pacijenta. Pacijent može prijaviti nuspojavu kad god misli da ima problem tijekom korištenja lijeka.

#### **4.3. Komuniciranje o sigurnosti primjene lijekova**

Sigurnosna komunikacija je široki pojam koji pokriva različite tipove informacija o lijekovima, uključujući informacije koje su zakonom propisane i sadržane u SmPC-u i PIL-u, te sažetcima Europskog javnog izvješća (EPAR, *European Public Assessment Reports*) dostupnih na mrežnim stanicama EMA-e. Međutim, prilikom komuniciranja o sigurnosti primjene lijekova te prema smjernici dobre farmakovigilancijske prakse (19) naglasak je u komunikaciji novih sigurnosnih informacija, odnosno novih informacija vezanih uz od prije znan rizik ili skroz nepoznat rizik lijeka koji ima ili može imati utjecaj na sigurnosni profil lijeka i uvjete njegove primjene. Također, smjernicom je propisano da komunicirana poruka bude relevantna, jasna, točna, dosljedna, te usmjerena prema pravoj publici koja shodno tome poduzima određene mjere.

Primarna ciljna publika za primanje novih sigurnosnih informacija izdanih od strane regulatornog tijela i nositelja odobrenja su pacijenti i zdravstveni radnici koji koriste, odnosno propisuju, izdaju, administriraju ili uzimaju lijekove. Zdravstveni radnici igraju važnu ulogu, te

se učinkovitom sigurnosnom komunikacijom omogućuje da zdravstveni radnici daju jasne i korisne informacije svojim pacijentima i time postižu sigurnost pacijenta i povjerenje u regulatorni sustav. Medij kao sustav javnog informiranja također može imati ulogu u komunikaciji o sigurnosti primjene lijeka. Način na koji se sigurnosna informacija komunicira putem medija može utjecati na javnu percepciju, stoga je važno da medij primi informaciju direktno od nadležnog tijela uz informacije koje primi iz drugih izvora (npr. nositelj odobrenja).

Sigurnosna komunikacija ima cilj: pružiti informaciju utemeljenu na dokazima o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijeka; gdje je potrebno olakšati promjene zdravstvenim radnicima; mijenjati stavove, odluke i ponašanja vezanih za primjenu lijeka; podržati ponašanje za smanjenje rizika; te olakšati racionalnu primjenu lijekova putem objavljenih odluka.

Jedno od načela sigurnosne komunikacije je da se informacije o riziku prezentiraju u kontekstu koristi lijeka i da se uključe dostupne i relevantne informacije o ozbiljnosti, jačini, učestalosti, faktorima rizika, vremenu nastupanja, reverzibilnosti potencijalnih nuspojava i očekivano vrijeme oporavka. Sigurnosna komunikacija treba ujedno dati informacije o nejasnoćama vezanim za sigurnosno pitanje.

Prema novoj farmakovigilancijskoj legislativi, sigurnosna komunikacija trebala bi biti dio procjene rizika i treba se uzeti u obzir tijekom procesa upravljanja rizikom.

Iskustva su do sada pokazala potrebu za koordiniranjem sigurnosne komunikacije unutar regulatorne mreže EU. U slučaju novog rizika očekuje se veliki interes javnosti te je stoga važno da se duž EU pravovremeno pruži jasna i dosljedna poruka. To se postiže adekvatnom koordinacijom i kooperativnošću između različitih sudionika uključenih u sigurnosnu komunikaciju, kao što su nadležna tijela, ostala javna tijela i nositelji odobrenja.



#### **4.3.1. Načini komuniciranja o sigurnosti primjene lijekova**

Načini komunikacije su tijekom vremena postali brojniji, omogućujući publici više informacija nego što je to prije bilo moguće.

##### Pismo zdravstvenim radnicima (*Direct healthcare professional communication (DHPC)*)

DHPC predstavlja direktnu dostavu sigurnosne informacije zdravstvenom radniku od strane nositelja odobrenja ili nadležnog tijela, kako bi ih se informiralo o potrebi za poduzimanjem određenih mjera ili prilagodbe njihove prakse vezano uz lijek. DHPC nije odgovor na upit zdravstvenog radnika, niti je riječ o edukacijskim materijalima koji se koriste kao rutinske mjere minimizacije rizika. Priprema DHPC-a podrazumijeva kooperativnost između nositelja odobrenja i nadležnog tijela. Nadležno tijelo odobrava sadržaj pisma i plan komunikacije prije slanja pisma. DHPC također može biti jedan od dodatnih mjera minimizacije rizika. DHPC se šalje u situacijama gdje je potrebna trenutna akcija ili promjena trenutne prakse vezane uz određeni lijek. DHPC se stoga šalje u slučaju suspenzije, povlačenja ili ukidanja odobrenja zbog sigurnosnih razloga, zatim kod bitne promjene u primjeni lijeka zbog restrikcija u indikaciji, nove kontraindikacije ili promjene u preporučenom doziranju zbog sigurnosnog razloga ili kod restrikcija u dostupnosti ili povlačenja lijeka sa potencijalno štetnim učinkom po zdravlje pacijenata. DHPC se može slati i u drugim situacijama kao primjerice kad postoji novo veliko upozorenje ili oprez za primjenu lijeka u informacijama o lijeku (SmPC i PIL), kod postojanja novih podataka vezanih uz nepoznati rizik ili kod promjene učestalosti/ozbiljnosti poznatog rizika, zatim kod spoznaje da lijek nije učinkovit kao što se smatralo, kod novih preporuka za preveniranje ili liječenje nuspojava ili za izbjegavanje zlouporabe ili medikacijske pogreške s lijekom (19).

### Dokumenti na laičkom jeziku

Dokumenti na laičkom jeziku pomažu pacijentima ili ostaloj javnosti da shvate znanstvene dokaze i regulatorne mjere vezane za sigurnosno pitanje. Dokumenti na laičkom jeziku sadrže preporuke nadležnog tijela i savjet za minimizaciju rizika za pacijente i zdravstvene radnike vezane uz određeni rizik (19).

### Komunikacija putem tiska

Nadležna tijela ili nositelji odobrenja mogu poslati u tisak informacije o sigurnosnim pitanjima kako bi se zahvatila šira publika. Uz takve objave uvijek idu i refernce nadležnog tijela za bilo koju regulatornu mjeru (19).

### Mrežne stranice

Nositelji odobrenja i nadležna tijela mogu na svojim mrežnim stranicama objavljivati važne sigurnosne informacije koje su dostupne javnosti. Nositelji odobrenja i nadležna tijela vode računa o točnosti informacija i njihovom ažuriranju. Nova farmakovigilancijska legislativa predviđa kreiranje EU medicinskog web portala koji će sadržavati informacije o svim lijekovima odobrenih u EU i biti će dostupan svim stanovnicima EU. Dok se portal ne uspostavi, mrežna stranice EMA-e će imati tu ulogu (19).

## **4.4. Sustav upravljanja rizicima**

Omjer koristi i rizika lijeka procjenjuje se u trenutku registracije lijeka, te on mora biti pozitivan za specifičnu indikaciju ciljane populacije kako bi se lijek mogao registrirati. U trenutku registracije neće se identificirati svi rizici lijeka i mnogi rizici povezani sa primjenom lijeka biti će otkriveni i opisani tek nakon registracije.

Lijekovi mogu imati višestruke rizike i individualni rizici mogu varirati ovisno o ozbiljnosti, utjecaju na pojedinog pacijenta i javno zdravlje.

Planiranje potrebnih farmakovigilancijskih aktivnosti da bi se opisao sigurnosni profil lijeka poboljšati će se ako se u većoj mjeri temelji na specifičnim pitanjima proizašlim iz pre-autorizacijskih i post-autorizacijskih podataka i farmakoloških načela. Svrha identificiranja i opisivanja rizika je da se omogući minimizacija rizika odnosno njihovo smanjivanje kad god je to moguće.

Prilikom razmatranja kako procijeniti omjer koristi i rizika, rizik je potrebno shvatiti u kontekstu koristi. U trenutku registracije lijeka prilikom procjene omjera koristi i rizika, pretpostavka je da se koristi i rizici primjene lijeka odnose na cijelu ciljanu populaciju. Međutim, kod pojedine skupine pacijenata rizik može biti veći nego za cijelu ciljanu populaciju, ili u njih korist primjene lijeka neće biti zadovoljavajuća. Osim toga, postavke kliničkih ispitivanja ne obuhvaćaju učinkovitost lijeka kao onu iz svakodnevne kliničke prakse, tako da se omjer koristi i rizika primjene lijeka procjenjen u trenutku registracije neizbježno mijenja post-autorizacijski.

Kod upravljanja rizicima postoje tri razine koje su međusobno povezane i ponavljajuće:

1. opis sigurnosnog profila lijeka uključujući ono što je poznato i nepoznato,
2. planiranje farmakovigilancijskih aktivnosti da bi se opisali rizici i identificirali novi rizici, te općenito povećalo znanje o sigurnosnom profilu lijeka,
3. planiranje i implementacija minimizacije rizika i procjena učinkovitosti ovih aktivnosti.

Upravljanje rizikom je globalna aktivnost. Zbog razlika u indikacijama i zdravstvenim susatvima, ciljana populacija će biti različita diljem svijeta i aktivnosti vezane uz minimizaciju rizika biti će potrebno prilagoditi sustavu zemlje ili regije. Pored toga, na primjer razlike u prevalenciji bolesti i ozbiljnosti, također mogu dovesti da korisnost lijeka

varira između regija. Stoga lijekovi mogu imati različite verzije sustava upravljanja rizikom ovisno o regiji iako će osnovni elementi biti zajednički. Na primjer, većina sigurnosnih podataka biti će jednaka bez obzira gdje se lijek koristi, ali epidemiologija bolesti će varirati između npr. Afrike i Europe.

#### **4.4.1. Načela upravljanja rizikom**

Cilj upravljanja rizikom je osigurati da korist primjene određenog lijeka prevlada rizik do najveće moguće granice za pojedinog pacijenta kao i za cjelokupnu populaciju. To se može postići bilo povećavanjem koristi ili smanjenjem rizika.

Upravljanje rizicima je primjenjivo za lijek u bilo kojem trenutku njegova životnog ciklusa, a sam ciklus upravljanja rizikom je prikazan na slici 2. (20). Postupci i odgovornosti svakog koraka ciklusa razlikovati će se ovisno o učesnicima, odnosno radi li se o nositelju odobrenju, regulatornom tijelu, zdravstvenom radniku ili pacijentu.

Nositelji odobrenja i nadležna tijela koja ih reguliraju direktno su involvirani u sustav upravljanja rizikom.

Sustav upravljanja rizikom je skup farmakovigilancijskih aktivnosti i mjera usmjeren na identificiranje, karakterizaciju, prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom, uključujući ocjenu učinkovitosti tih aktivnosti i mjera koje se opisuju u RMP-u.

Cilj sustava upravljanja rizicima je osigurati da korist primjene lijeka bude veća od rizika za pacijenta ili ciljanu populaciju. Iako se to može postići kroz povećanje koristi ili smanjenjem rizika, upravljanje rizikom je primarno usmjereno na redukciju rizika. Međutim, treba razmotriti i svaku priliku za povećanjem koristi, pri čemu je bitno jasno definirati karakteristike onih pacijenata koji bi imali najveću vjerojatnost da im provedene mjere koriste.

Mjere minimizacije rizika predstavljaju javnozdravstvenu intervenciju koja ima namjeru prevenirati ili smanjiti vjerojatnost pojavljivanja nuspojave povezane s izloženošću lijeku ili smanjiti njenu ozbiljnost ukoliko se pojavi.



**Slika 2. Ciklus upravljanja rizikom**

#### **4.4.2. RMP**

Detaljan opis sustava upravljanja rizicima dan je u RMP-u. RMP treba slijediti strukturu kako je propisano smjernicom dobre farmakovigilancijske prakse (21). RMP je dinamičan, zasebni dokument koji se kontinuirano mijenja i ažurira kroz životni ciklus lijeka kad god su dostupne nove informacije, odnosno svaki put kad se mijenja sustav upravljanja rizicima. RMP se posebno mijenja kao rezultat dobivanja nove informacije koja može značajno promijeniti

odnos koristi i rizika lijeka ili kao rezultat dosezanja važnog farmakovigilancijskog ili rizik minimizacijskog koraka.

Plan upravljanja rizikom za pojedini lijek treba sadržavati slijedeće elemente koji:

- identificiraju i opisuju sigurnosni profil spomenutog lijeka
- indiciraju kako će se dalje opisati sigurnosni profil lijeka
- dokumentiraju mjere za prevenciju ili minimizaciju rizika povezanog s lijekom uključujući procjenu učinkovitosti tih poduzetih mjera
- dokumentiraju post-autorizacijske obveze koje su postavljene kao uvjet za registraciju lijeka
- opisuju što je poznato i nepoznato o sigurnosnom profilu lijeka
- indiciraju nivo vjerojatnosti za učinkovitost lijeka viđenoj u kliničkim ispitivanjima kad će se lijek primjenjivati u široj populaciji svakodnevne medicinske prakse i dokumentiraju potrebu za studijom učinkovitosti
- uključuju opis kako će učinkovitost mjera minimizacija rizika biti procjenjene

U RMP-u sadržana su sva sigurnosna pitanja lijeka, odnosno idetificirani rizici, potencialni rizici, te informacije koje nedostaju (21). U identificirane rizike se ubrajaju neželjeni događaji za koje postoje adekvatni dokazi povezanosti sa lijekom (14). Primjer identificiranog rizika su nuspojave koje su navedene u nekliničkim ispitivanjima i potvrđene kliničkim podacima, zatim nuspojave koje su razmatrane u dobro dizajniranim kliničkim ispitivanima ili epidemiološkim studijama u kojima veličina razlike u usporedbi sa komparatornom grupom ili parametrom od značaja sugerira uzročnu povezanost, te nuspojave predložene velikim brojem dobro dokumentiranih spontanijh prijavi gdje je uzročna povezanost čvrsto suportirana vremenskom povezanošću i biološkom vjerojatnošću, kao što su anafilaktične reakcije ili reakcije na mjestu primjene. U potencialne rizike se ubrajaju neželjeni događaji za koje se

sumnja da su povezani sa primjenom lijeka, odnosno gdje uzročna povezanost nije još potvrđena (14). Primjer potencijalnog rizika su toksikološki nalazi iz nekliničkih studija koji nisu opaženi ili dokazani u kliničkim studijama, zatim štetni događaji posmatrani u kliničkim ispitivanjima ili epidemiološkim studijama u kojima veličina razlike u usporedbi sa komparatornom grupom ili parametrom od značaja sugerira sumnju o uzročnoj povezanosti, ali nema dovoljno dokaza o uzročnu povezanost, potom signali proizašli iz sustava spontanih prijava nuspojava, te događaje za koje se zna da su povezani sa drugim djelatnim tvarima iste klase lijekova ili za koje se može očekivati da će se pojaviti na osnovu svojstava lijeka. Informacije koje nedostaju bi bile informacije vezane uz sigurnost lijeka koje nisu dostupne u trenutku predaje RMP-a i koje predstavljaju ograničenja u sigurnosnim podacima s obzirom na predviđanja sigurnosnog profila lijeka stavljenog na tržište (14). Primjer informacija koje nedostaju uključuju populacije koje nisu ispitivane kao na primjer trudnice ili pacijenti sa teškom renalnom insuficijencijom ili primjena izvan odobrene indikacije.

#### **4.4.3. Sažetak RMP-a**

Među zahtjevima novog europskog farmakovigilancijskog zakonodavstva nalazi se i objava sažetaka RMP-a lijekova.

Sažetak RMP-a predstavlja informacije o lijeku namijenjene javnosti, stoga je napisan laičkim jezikom kako bi bio svima razumljiv (21). Sažetak RMP-a sadrži informacije koje su navedene u cijelom RMP-u lijeka, a uključuje slijedeće:

- Sažeti pregled epidemiologije bolesti, odnosno uzrok bolesti, učestalost pojavljivanja i zahvaćenu populaciju
- Sažetak koristi primjene lijeka u terapiji bolesti, s obzirom na glavne studije provedene u svrhu dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

- Opis nepoznanica vezanih uz korist primjene lijeka u terapiji bolesti (populacijske grupe koje nisu bile uključene u ispitivanja)
- Sažetak važnih rizika lijeka i kako njima rukovoditi
- Informacije koje trenutno nisu poznate o lijeku i zahtijevaju prikupljanje (npr. podaci o dugotrajnoj primjeni lijeka)
- Dodatne mjere koje osiguravaju sigurnu primjene lijeka
- Popis planiranih studija koje će dati više informacija o sigurnosti i koristi primjene lijeka
- Ukoliko je primjenjivo, objašnjenje o svakom ažuriranju RMP-a

Informacije za pacijenta kako sigurno uzimati lijek dane su u PIL-u, u kojem su navedene sve nuspojave lijeka i koji se prilaže u kutijici uz lijek. Iako su mnoge od ovih nuspojava uključene u Sažetak RMP-a, neke nuspojave nisu značajne i neće trebati posebne mjere za upravljanjem, stoga neće biti potrebe za njihovim navođenjem u Sažetku RMP-a.

Sažetci RMP-a objavljuju se za čitatelje koji žele znati više o tome kako upravljati rizicima lijeka.

EMA je započela u veljači 2014. godine sa objavom Sažetaka RMP-a. Agencija inicijalno objavljuje Sažetke RMP-a za nove lijekove registrirane centraliziranim postupkom, a očekuje se da će se Sažetci RMP-a ažurirati prilikom svake značajne promjene u RMP-u kad se proces u potpunosti razvije. U kasnijoj fazi Agencija planira izrađivati Sažetke RMP-a za lijekove koji su ranije registrirani. Prvi objavljeni Sažetak RMP-a bio je za lijek Neuraceq (22).



#### **4.4.4. Mjere minimizacije rizika- sigurnosna komunikacija (DHPC), edukacijski materijali**

Mjere minimizacije rizika su javno zdravstvene intervencije koje se provode u svrhu sprečavanja ili smanjenja pojavnosti nuspojava povezane sa izloženošću lijeku, ili u slučaju nastanka nuspojava, služe za smanjivanje njihove ozbiljnosti te utjecaja na pacijenta (14).

Planiranje i implementiranje mjera minimizacije rizika i procjena njihove učinkovitosti ključni su elementi upravljanja rizikom.

Mjere minimizacije rizika mogu se sastojati od rutinskih mjera minimizacije rizika ili dodatnih mjera minimizacije rizika. Rutinske mjere minimizacije rizika su primjenjive za sve lijekove i uključuju primjenu slijedeći alata: SmPC, PIL, označivanje, veličina i dizajn pakiranja, način izdavanja lijeka.

Većina sigurnosnih pitanja prikladno su zahvaćena rutinskim mjerama minimizacije rizika. Međutim, za pojedine rizike rutinske mjere minimizacije rizika nisu dovoljne i potrebne su dodatne mjere minimizacije rizika. Dodatne mjere minimizacije rizika uvode se kod pojedinih lijekova čija primjena nosi specifične rizike i čiji je omjer koristi i rizika pozitivan samo uz primjenu dodatnih mjera.

Doprinos nositelja odobrenja, pacijenata i zdravstvenih radnika je potreban za njihovo uspješno implementiranje.

Trenutno je dostupno nekoliko različitih alata za dodatne mjere minimizacije rizika, a njihov izbor ovisi o prirodni sigurnosnih pitanja u kontekstu sigurnosnog profila lijeka, potrebi za terapijom navedenog lijeka, ciljanoj populaciji i potrebnim kliničkim mjerama za minimizaciju rizika. Ove mjere mogu biti regulatorna ograničenja u primjeni lijeka ili edukativni materijali.

U smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (23, 24) navode se slijedeći alati kao dodatne mjere minimizacije rizika:

#### Edukacijski programi

Edukacijski materijal (primjerice knjižica, brošura ili opis) čiji je cilj poboljšati razumijevanje određenog rizika i metoda za smanjivanje njegove učestalosti ili ozbiljnosti, može biti namijenjen zdravstvenom radniku ili korisniku lijeka (bolesnik, skrbnik, roditelj, partner) kojem će pružiti informacije o potrebi i namjeni dodatnih mjera opreza. Ukoliko su mjere minimizacije namijenjene bolesnicima, materijale će dobiti putem liječnika ili ljekarnika. Njima se želi povećati svjesnost pacijenata i njihovih skrbnika o svakom znaku i simptomu relevantnom za rano prepoznavanje specifičnih nuspojava i time stvoriti potrebu za dodatnim mjerama minimizacije rizika.

#### Program za kontrolu pristupa

Program za kontrolu pristupa se sastoji od intervencija koje zahtijevaju kontrolirati pristup lijeku iznad razine kontrole osigurane rutinskim mjerama minimizacije rizika. Kontrola pristupa kao alat treba se razmotriti za minimizaciju ozbiljnih rizika lijeka sa jasno dokazanim koristima primjene koje neće biti dostupne bez dodatnih mjera minimizacije rizika. Primjeri zahtjeva koji moraju biti ispunjeni (zasebno ili u kombinaciji) da bi se lijek mogao propisati, izdati i/ili koristiti u programu za kontrolu pristupa su slijedeći: posebni testovi i/ili pregledi pacijenta da bi se osigurala usklađenost sa strogo definiranim kliničkim kriterijima; preskripcija, izdavanje i /ili dokumentiranje da je pacijent podigao lijek i razumio informacije o ozbiljnosti rizika lijeka; određene procedure za sistematično praćenje pacijenata kroz upis u posebne sustave prikupljanja podataka kao na primjer registri; dostupnost lijeka na način da ga izdaje farmaceut koji je registriran i odobren za izdavanje lijeka. Kao alat za kontrolu pristupa mogu se koristiti i zahtjevi za testiranjem i praćenjem pacijenta na poseban način.

Primjer ovog načina bilo bi praćenje zdravstvenog stanja pacijenta, laboratorijskih vrijednosti ili drugih karakteristika (npr. EKG), prije i/ili za vrijeme liječenja, na primjer testovi jetrene funkcije, krvni testovi, test trudnoće.

#### Druge mjere minimizacije rizika

U druge mjere minimizacije rizika ubrajaju se program prevencije trudnoće, te DHPC.

Program prevencije trudnoće se provodi za lijekove sa poznatim ili potencijalno teratogenim djelovanjem. Ovakav program kombinira edukacijske alate kako bi se kontrolirao pristup lijeku. Na primjer, primjena smjernica koje ističu potrebu primjene jedne ili više metoda kontracepcije, informacija koliko dugo treba izbjegavati trudnoću nakon prestanka terapije. Također, može se koristiti kontrola pristupa na način da se prije propisivanja i izdavanja lijeka trudnoća potvrdi testom za trudnoću.

DHPC podrazumijeva direktnu komunikaciju od strane nositelja odobrenja ili regulatornog tijela prema liječniku kako bih ih se informiralo o važnim informacijama, odnosno da ih se informira o poduzimanju određenih koraka ili da prilagode način liječenja kako bi se umanjili rizici ili smanjio teret izazvan nuspojavama.

#### **4.5. Isitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (PASS)**

PASS je svako ispitivanje koje se provodi radi identificiranja, opisivanja i određivanja rizika za sigurnost primjene lijeka, potvrde sigurnosnog profila lijeka ili mjerenja učinkovitosti mjera upravljanja rizikom (14).

U EU EMA ili Nacionalna agencija može, vezano uz određeni rizik lijeka, inicirati provođenje PASS studije. PASS se može provoditi tijekom evaluacije inicijalne aplikacije za registraciju lijeka ili tijekom faze nakon registracije. Ukoliko se sigurnosno pitanje veže uz

više od jednog lijeka, EMA ili Nacionalna agencija može, slijedeći konzultacije PRAC-a, potaknuti nositelje dobrenja za provođenjem zajedničke studije. Zajednička studija također može biti potrebna kod nedostatnog broja pacijenta (rijetke bolesti) ili kod rijetkih nuspojava. Ispitivanje lijeka nakon stavljanja u promet treba se klasificira kao PASS kad glavni cilj studije uključuje slijedeće:

- Određivanje potencijalnih ili identificiranih rizika, na primjer opisivanje razine incidencije, procjena razlike u odnosu na populaciju koja nije izložena lijeku ili one koja je izložena drugom lijeku ili drugoj klasi lijekova.
- Evaluacija rizika lijeka korištenog u pacijenata za koje postoje ograničene informacije o riziku primjene ili su takve informacije nepoznate (na primjer trudnice, posebne grupe pacijenata, pacijenti sa renalnom ili hepatičkom insuficijencijom)
- Evaluacija rizika primjene lijeka nakon njegove dugotrajne primjene
- Dobivanje podataka o izostanku rizika
- Ocjenu korisnosti lijeka koja daje dodatna znanja o sigurnosti primjene lijeka (na primjer indikacija, doziranje, komedikacija, medikacijska pogreška)
- Mjerenje učinkovitosti mjera minimizacije rizika

Provođenje PASS studija može biti nametnuto ili volonterski. Nositelji odobrenja su obavezni provesti nametnuti PASS. To se odnosi na studije koje su posebna obveza za dobivanje odobrenja pod iznimnim okolnostima i ostale studije koje zahtjeva PRAC. PRAC je odgovoran za procjenu nametnutih studija. Volonterski PASS sponzorira ili provodi nositelj odobrenja na vlastitu inicijativu. Volonterski PASS uključuje provođenje ne-nametnute studije koje zahtjeva sustav upravljanja rizicima (25).

Prije početka ispitivanja svaka studija mora imati napisani protokol studije kojeg razvijaju stručnjaci sa primjerenim znanstvenim obrazovanjem i iskustvom. Nositelj odobrenja ima

odgovornost za izradu i predaju protokola studije Nacionalnoj agenciji ili PRAC-u ukoliko je PRAC uključen u nadzor nad provođenjem studije. Protokol studije treba slijediti format i sadržaj kako je propisano smjernicom dobre farmakovigilancijske prakse (25). Prije početka ispitivanja nositelj odobrenja treba unijeti protokol studije u EU elektronski registar post-autorizacijskih studija (EU PAS Register, *EU Post-Authorisation Study Register*) dostupan na mrežnoj stranici EMA-e. Unošenjem informacija o studiji u EU PAS Registar olakšava se razmjena farmakovigilancijskih podataka između EMA-e, država članica i nositelja odobrenja. Studija može započeti jedino kad je izdano odobrenje od strane Nacionalne agencije ili PRAC-a. Nakon završetka studije nositelj odobrenja treba predati finalni izvještaj, uključujući sažetak za objavu u javnosti, Nacionalnoj agenciji ili PRAC-u u roku ne duljem od 12 mjeseci od završetka studije. Nositelj odobrenja će evaluirati utjecaj rezultata ispitivanja na odobrenje lijeka, te ukoliko je potrebno predat će na Nacionalnu agenciju ili EMA-u zahtjev za izmjenom odobrenja. Nakon pregleda finalnog izvješća ispitivanja, PRAC može preporučiti izmjenu, suspenziju ili povlačenje odobrenja lijeka.

PASS može biti kliničko ispitivanje ili neintervencijsko ispitivanje. Ukoliko je PASS kliničko ispitivanje, tada treba slijediti odredbu (26) i smjernicu (27). Neintervencijsko ispitivanje je definirano prema metodološkom pristupu, a ne prema znanstvenim ciljevima. Neintervencijsko ispitivanje uključuje pregled baza podataka ili zapisa gdje su se svi slučajevi od interesa već dogodili (istraživanje parova, presječna studija, kohortno istraživanje). Neintervencijsko ispitivanje može također uključivati ispitivanja sa primarnim sakupljanjem podataka (na primjer prospektivne obzervacijske studije i registri u kojima su sakupljeni podaci dobiveni iz rutinske kliničke prakse).

Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet može imati različit dizajn ovisno o ciljevima istraživanja. Glavni tipovi studija su slijedeći:

## **Aktivno ispitivanje nadzora**

Za razliku od pasivnog nadzora, ispitivanje aktivnog nadzora traži da se u potpunosti utvrdi broj štetnih događaja u određenoj populaciji pomoću kontinuiranog organiziranog procesa. Općenito je lakše dobiti opsežne podatke od individualnih izvješća štetnih događaja kroz ispitivanje aktivnog nadzora nego kroz sustav pasivnog prijavljivanja (25). Primjer ispitivanja aktivnog nadzora je praćenje pacijenta na terapiji određenim lijekom kroz sustav upravljanja rizikom.

- Programi intenzivnog praćenja

Intenzivno paćenje predstavlja uspoređivanje zapisa u određenim područjima kao na primjer u bolničkim odjelima. Intenzivno praćenje može se postići pregledom medicinskih zapisa ili intervjuiranjem pacijenata i/ili liječnika odnosno ljekarnika u uzorku određenog područja kako bi se osigurala potpunost i točnost prijavljenih štetnih događaja. Izabrana područja mogu dati informacije o posebnim skupinama populacije koja inače ne bi bila dostupna tijekom sustava pasivnog spontanog prijavljivanja. Intenzivno praćenje je najučinkovitije za lijekove koji se većinom koriste u institucijama kao što su bolnice, starački domovi ili centri za hemodijalizu zbog veće frekvencije uzimanja određenih lijekova.

- Praćenje propisivanja

Kod praćenja propisivanja pacijenti se mogu identificirati kroz elektroničke podatke ili putem automatskih tvrdnji zdravstvenog osiguranja. Informacije o ishodu se mogu dobiti iz upitnika za praćenje koji se šalje liječniku koji je propisao lijek ili pacijentu u unaprijed određenim intervalima. U upitnik za praćenje mogu biti uključene informacije o demografiji pacijenta, indikaciji za liječenje, trajanju terapije (uključujući datum početka), doziranje, klinički događaji i razlozi za prekidanjem terapije.

- Registri

Registar je organizirani sustav koji koristi observacijske metode sakupljanja istovrsnih podataka specifičnih ishoda u populaciji sa određenom bolešću, stanjem ili izloženošću. Registar se može koristiti kao izvor podataka unutar kojeg se može provesti istraživanje. Općenito je unošenje u registar definirano bilo dijagnozom bolesti (registri bolesti) ili propisivanjem lijeka (registri izloženosti). Registri bolesti kao što su registri diskrazije krvi, ozbiljnih kožnih reakcija ili kongenitalnih malformacija mogu pomoći u prikupljanju podataka vezanih uz izloženost i druge faktore povezane sa kliničkim stanjem. Registri bolesti se mogu također koristiti kao osnova za studije slučajeva. Registri izloženosti daju podatke o populaciji izložene određenom lijeku kako bi se odredilo ima li taj lijek posebni utjecaj na tu skupinu pacijenata. Primjer je registar pacijenata sa reumatoidnim artritisom izloženih biološkoj terapiji ili izloženost trudnica određenom lijeku. Kroz određeno vrijeme pacijenti se mogu pratiti i uključiti u kohortno ispitivanje da bi se prikupili podaci o štetnim događajima. Jednostavno kohortno ispitivanje može izmjeriti incidenciju, ali bez komparacijske grupe ne može evaluirati postoji li povezanost između izloženosti i ishoda. Registri ovakvog tipa mogu biti korisni za ispitivanje sigurnosti orfan lijekova u određenoj indikaciji.

### Observacijske studije

Tradicionalne epidemiološke metode su ključne komponente u evaluaciji štetnih događaja. Postoje brojne observacijske studije koje su korisne za validiranje signala proizašlih iz spontanijih prijava, programa aktivnog nadzora ili serija slučajeva. Jedne od glavnih su slijedeće:

- Presječna studija (cross-sectional)

Presječnu studiju čini prikupljanje podataka o pacijentima u određenom vremenu bez obzira na izloženost ili status bolesti. Ovakve studije se primarno koriste za prikupljanje podataka za istraživanja ili ekološke analize. Nedostaci ovakve vrste opservacijskog ispitivanja je nemogućnost direktnog utvrđivanja vremenske povezanosti između izloženosti i ishoda.

Najveća korist ovih studija je kod ispitivanja prevalencije bolesti u jednom vremenskom periodu ili za ispitivanja trendova tijekom vremena.

- istraživanje parova (case-control)

U case-control studijama identificiraju se slučajevi bolesti ili događaja te pacijenti bez bolesti ili određenog događaja u trenutku selekcije, koji se tada selektiraju u kontrolnu skupinu. Status izloženosti se uspoređuje primjenom omjera, koji predstavlja procjenu relativnog rizika bolesti među izloženima u odnosu na neizložene. Pacijenti se mogu identificirati iz postojećih baza podataka ili primjenom prikuljenih podataka posebno za potrebe studije. Ukoliko se traže sigurnosni podaci za posebne grupe populacije, slučajevi i kontrole se mogu stratificirati prema određenoj populaciji, odnosno stariji, djeca, trudnice, itd. Velike postojeće baze podataka bazirane na podacima o populaciji su korisne za dobivanje potrebne izloženosti i medicinskih ishoda u relativno kratkom vremenu. Case-control studije su posebno korisne kad je cilj istražiti povezanost između lijeka i jedne specifične rijetke nuspojave, kao i utvrditi rizične faktore za nastanak nuspojave. Faktori rizika mogu uključivati uvjete kao što su renalna ili hepatička insuficijencija, koji mogu promijeniti povezanost između izloženosti lijeka i nuspojave. Pod posebnim uvjetima, case-control studije mogu dati apsolutnu stopu incidencije događaja.

- kohortno istraživanje

U kohortnoj studiji se tijekom vremena prati pojavnost određenog rizika u rizičnoj populaciji. Informacija o izloženosti je poznata za svakog pacijenta kroz period njegovog praćenja. Tako tijekom jednog perioda praćenja pacijent može biti izložen, a tijekom drugog perioda praćenja se može desiti da nije bilo izloženosti pacijenta lijeku. S obzirom da je poznata izloženost tijekom vremena praćenja, može se izračunati stopa incidencije. Kohortno istraživanje je korisno kad postoji potreba da se pored relativnog rizika od štetnog događaja sazna i stopa



incidencije štetnog događaja. U kohortnom istraživanju se također mogu, korištenjem istog izvora podataka, istražiti višestruki štetni događaji. Međutim, kod istraživanja rijetkih ishoda ili kod izloženošću lijekovima za rijetke bolesti može biti teško prikupiti dovoljan broj pacijenata za ovakvu vrstu ispitivanja.

### **Klinička ispitivanja**

U slučaju otkrivanja značajnog rizika tijekom kliničkih ispitivanja prije odobrenja, potrebno je provesti dodatno kliničko ispitivanje da bi se procjenio mehanizam djelovanja nuspojave. U pojedinim slučajevima se provode farmakodinamičke i farmakokinetičke studije kako bi se odredilo utječu li upute za doziranje na povećani rizik nastanka nuspojave. Testiranje gentike može također dati podatke o grupi pacijenata koji mogu imati povećani rizik od nuspojave. Osim toga, na osnovu farmakoloških svojstava i očekivane primjene lijeka u općoj praksi, može se zahtijevati provođenje posebnih studija da bi se istražile lijek-lijek interakcije i interakcije lijek-hrana. Također, pojedine populacijske skupine kao što su stariji, djeca ili pacijenti sa poremećajem rada jetre ili bubrega nisu uključeni u klinička ispitivanja prije odobrenja, pa je provođenje dodatnih kliničkih ispitivanja nakon odobrenja od koristi kako bi se u potpunosti opisali potencijalni rizici ili neočekivane koristi lijeka (25).

### Ispitivanje iskoristivosti lijeka (*Drug utilisation studies-DUS*)

DUS opisuje kako se lijek tijekom rutinske kliničke prakse propisuje i koristi u širokoj populaciji, uključujući starije pacijente, djecu, trudnice ili pacijente sa renalnom ili hepatičkom disfunkcijom, koji su često isključeni iz randomiziranih kliničkih ispitivanja. Stratifikacija prema dobi, spolu, konkomitantnoj terapiji i drugim karakteristikama omogućuju potpuno opisivanje liječenih pacijenata, uključujući distribuciju tih faktora koji mogu utjecati na kliničke, socialne i ekonomske ishode. DUS se koristi za opisivanje utjecaja regulatornih mjera i pozornosti media vezan uz primjenu lijeka, kao i za razvoj procjene ekonomskog

tereta izazvanog nuspojavama. DUS se može koristiti za ispitivanje povezanosti između preporučene i primjenjene kliničke prakse. Ove studije mogu pomoći u praćenju primjene lijeka u svakodnevnoj medicinskoj praksi i praćenju medikacijskih pogrešaka i za određivanje potencijalne mogućnosti zloupotrebe lijeka.

#### **4.6. Prijavljivanje nuspojava od strane pacijenata**

Novim farmakovigilancijskim zakonodavstvom uvedeno je u svim državama članica EU da i sami pacijenti mogu prijaviti nuspojavu direktno nadležnim tijelima. U tu je svrhu EMA objavila na svojim internet stranicama brošuru kojom potiče pacijente da prijave nuspojave. Brošura objašnjava kako pacijenti mogu prijaviti nuspojavu. Ove prijave nuspojava pomažu u prikupljanju više informacija o lijekovima koji su na tržištu. Naime, u stvarnoj kliničkoj praksi, gdje velike i raznolikije grupe pacijenata koriste lijekove, opažaju se manje česte nuspojave.

Općenito, nuspojave mogu prijaviti pacijenti i drugi korisnici lijeka, te zdravstveni radnici. U ovim prijavama se radi o sumnji na nuspojavu, te nužno ne mora biti riječ o nuspojavi. Naime, nuspojave mogu biti uzrokovane drugim uzrokom i ne moraju biti povezane s primjenom lijeka.

Nacionalne agencije za lijekove ili farmaceutske kompanije koje dobivaju odobrenje za određene lijekove obavezne su slati te prijave nuspojava elektronskim putem u EudraVigilance bazu podataka nuspojava prijavljenih za lijekove odobrene u Europskom ekonomskom području (EEA, *European Economic Area*).

Spontane prijave nuspojava daju regulatornim tijelima važne informacije koje se koriste za praćenje sigurnosnog profila lijeka. Kroz životni ciklus lijeka, nadležna tijela analiziraju sve

prijave zajedno sa ostalim dostupnim podacima lijeka kako bi utvrdili da je korist primjene lijeka veća od njegovog rizika te da bi optimizirali njegovu sigurnu i učinkovitu primjenu.

Od listopada 2014. godine stanovnici EU mogu dobiti informacije o nuspojavama za 1700 aktivnih supstancija lijekova odobrenih u EU putem mrežne stranice kojom upravlja EMA (28).

Mrežna stranica je pokrenuta 2012. godine te je tada sadržavala informacije o nuspojavama prijavljene samo za lijekove odobrene centraliziranim postupkom. Njezina ekspanzija danas dozvoljava javnosti da također pristupi i relevantnim informacijama lijekova odobrenih nacionalnim postupkom u Europskoj uniji.

Podaci koji su vidljivi javnosti putem mrežne stranice dolaze direktno iz EudraVigilance baze podataka. Svaka prijava dostupna na javnoj mrežnoj stranici vuče također ukupni broj individualnih prijava nuspojava prijavljenih u EudraVigilance bazu nuspojava. Prikupljeni podaci se mogu pregledati po dobnoj skupini, spolu, tipu nuspojave i ishodu.

Nakon što je uvedena nova farmakovigilancijska legislativa u srpnju 2012. godine broj nuspojava prijavljenih direktno od pacijenata nadležnim tijelima ili farmaceutskim kompanijama unutar EEA se znatno povećao. U dvije godine od provođenja legislative, u EudraVigilance bazu je prijavljeno 35,600 prijava od pacijenta, dok je u godini prije legislative prijavljeno 21,600. To je dodatak prijavama prijavljenih od strane zdravstvenih radnika.

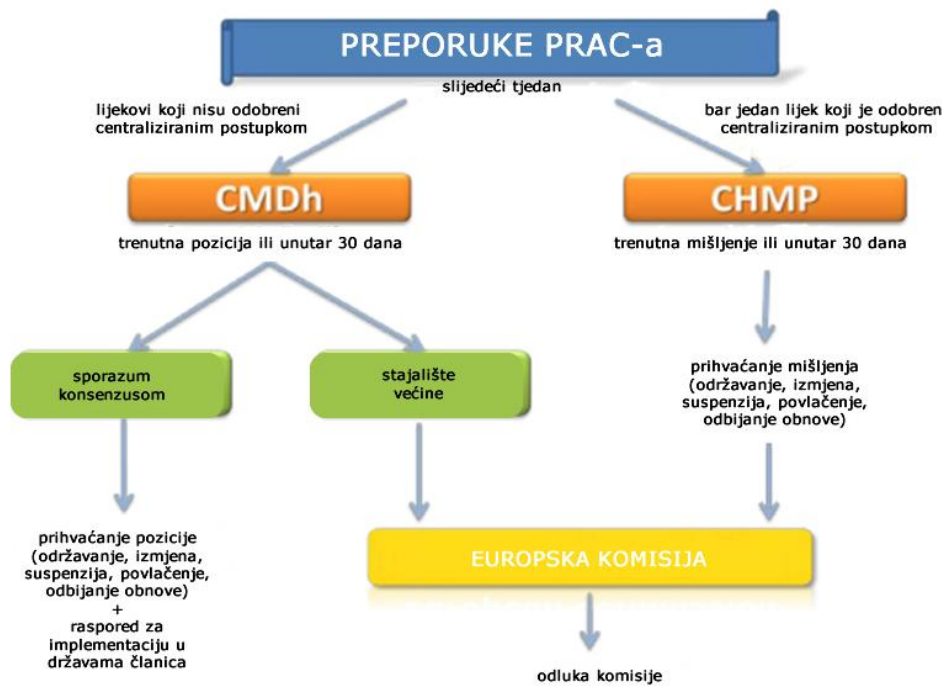
#### **4.7. Provođenje arbitražnih postupaka**

Arbitražni postupak (eng. referral) je procedura koja se koristi za rješavanje pitanja vezanih uz sigurnost primjene lijeka ili klase lijekova.

Kod arbitražnog postupka EMA provodi znanstvenu procjenu određenog lijeka ili klase lijekova registriranih u EU kako bi donijela odluku i uskladila „poziciju“ lijeka u cijeloj EU.

Postoji veliki broj razloga za pokretanjem arbitražnog postupka, od brige po pitanju sigurnosti klase lijekova do nesuglasica među državama članica oko primjene lijeka.

PRAC donosi preporuke za arbitražne postupke vezane uz sigurnost, koje zatim prosljeđuje CHMP-u (za lijekove odobrene centraliziranim postupkom), ili CMDh-u (za lijekove odobrene nacionalnim postupkom) na donošenje finalne odluke kao je prikazano na slici 3. (29). Sve druge arbitražne postupke za humane lijekove procjenjuje samo CHMP.



**Slika 3. Tijela koja sudjeluju u procjeni tijekom arbitražnog postupka**

Arbitražni postupak može započeti Europska komisija, bilo koja država članica ili kompanija koja prodaje lijek. Po ishodu arbitražnog postupka EMA daje preporuke za poduzimanje

određenih mjera koje se nakon donesene odluke Europske komisije moraju implementirati u svim državama članica. Postoji više vrste arbitražnih postupaka vezanih uz sigurnost kako je prikazano u tablici 4.

**Tablica 4. Vrste arbitražnih postupaka vezanih uz sigurnost**

<b>Sigurnosna pitanja</b>	
<b>Arbitražni postupak 107i</b>	Ova vrsta postupka se pokreće kad država članica ili Europska komisija smatra da je nužna hitna akcija zbog pitanja sigurnosti. Situacije koje spadaju pod ovaj postupak uključuju razmatranje suspenzije, ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zabranu opskrbe lijekom, velike izmjene odobrenja kao što su ukidanje indikacije, smanjenje preporučene doze ili nove kontraindikacije. Postupak se također primjenjuje u slučaju sigurnosnih problema s klasom lijekova.
<b>Sigurnosna pitanja, pitanja kvalitete, proizvodnje ili učinkovitosti</b>	
<b>Arbitražni postupak 20</b>	Ova vrsta postupka se pokreće za lijekove koji su registrirani centraliziranim postupkom u slučaju pitanja proizvodnje i sigurnosti.
<b>Arbitražni postupak 31</b>	Ova vrsta postupka se pokreće kad postoji zabrinutost u vezi kvalitete, sigurnosti i učinkovitosti lijeka ili klase lijekova.
<b>Pitanja vezana uz lijekove za pedijatrijsku populaciju</b>	
<b>Arbitražni postupak 29 pedijatrija</b>	Ovu vrstu postupka može pokrenuti nositelj odobrenja prilikom podnošenja zahtjeva za novu indikaciju, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene u djece.
<b>Usklađivanje, postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak</b>	
<b>Arbitražni postupak 13</b>	Ova vrsta postupka se pokreće za lijekove registrirane postupkom međusobnog priznavanja ili decentraliziranim postupkom kad postoji neslaganje među državama članica vezano za izmjene (tip II).
<b>Arbitražni postupak 29(4)</b>	Ova vrsta postupka se pokreće kad postoji neslaganje među državama članica u vezi lijekova koji se procjenjuju tijekom postupka međusobnog priznavanja ili decentraliziranog postupka s obzirom na potencijalni ozbiljan rizik za javno zdravlje.
<b>Arbitražni postupak 30</b>	Ova vrsta postupka se pokreće kad su države članice tijekom godina donijele različite odluke za pojedine lijekove (npr. različite indikacije, kontraindikacije ili doziranje), te postoji potreba za usklađivanjem u cijeloj EU.

Od stupanja na snagu nove farmakovigilancijske legislative, inicirano je ukupno 28 arbitražnih postupaka vezanih uz sigurnost primjene lijeka. Radilo se o arbitražnim postupcima 20, 31 i 107i.

Tako je primjerice jedan od arbitražnih postupaka pokrenutih tijekom 2013. godine bio arbitražni postupak 31 za lijekove koji utječu na renin-angiotenski sustav (RAS). Arbitražni postupak je ishodio ograničenjem u kombiniranoj primjeni lijekova koji utječu na RAS, te uvođenjem nove kontraindikacije i upozorenja za lijekove koji sadrže aliskiren (30).

## 5. ZAKLJUČAK

Na temelju proučenog novog zakonodavstva Europske unije, utvrđuje se da je doseg današnje farmakovigilancije značajno unaprijeđen te da se sigurnosni profil lijeka prati više nego ikad do sad. U prilog tomu ide sve veći broj farmakovigilancijskih aktivnosti za koje su razvijene jasno definirane smjernice. Pojedine od tih smjernica su još u izradi, što pokazuje da je farmakovigilancija živa znanstvena disciplina koja se stalno razvija. Europska agencija za lijekove i razna tijela pri Agenciji razvile su brojne alate koje olakšavaju dostupnost i razmjenu farmakovigilancijskih podataka.

Jedan od zaključaka je da je današnja farmakovigilancija dobro organizirana. Involvirani su svi od nositelja odobrenja, zdravstvenih djelatnika, regulatornih tijela država članica, Europske agencije za lijekove, njezinih tijela, Europske komisije do samih pacijenata. Točno se znaju zadaci svakog navedenog i od svih se očekuje proaktivni pristup kako bi se rizici lijeka minimizirali.

Uveden je novi pristup u praćenju lijekova kroz označavanje lijekova koji su pod dodatnim praćenjem čime se nastoji skrenuti pozornost zdravstvenim radnicima i pacijentima koliko je važno prijaviti nuspojave lijeka. Omogućeno je da i sami pacijenti mogu doprinjeti praćenju sigurnosnog profila lijeka i otkrivanju signala izravnim prijavljivanjem nuspojava, a također regulatori su se pobrinuli da su pacijentima dostupne informacije o lijeku u formi lako razumljivih dokumenata.

Utvrđeno je jednako tako da je komuniciranje sigurnosnih informacija prema pacijentima i zdravstvenim radnicima neophodno za postizanje ciljeva farmakovigilancije u svrhu promoviranja racionalne, sigurne i učinkovite primjene lijekova, preveniranja posljedica nuspojava i zaštite pacijenata i javnog zdravlja.

U okviru sustava upravljanja rizikom, za lijekove se provode post-autorizacijske studije kako bi se utvrdio omjer koristi i rizika lijeka ili izmjerila učinkovitost mjera minimizacije rizika. Na kraju se može zaključiti da je danas područje lijekova strogo kontrolirano i da je cilj nove farmakovigilancijske legislative da se još više smanje rizici lijekova i poveća njihova učinkovitost.



## 6. LITERATURA

1. Report of the Lancet Commission Appointed to Investigate the Subject of the Administration of Chloroform and other Anaesthetics from Clinical Standpoint. *Lancet* 1893; 141: 629-638.
2. McBride WG. Thalidomide and Congenital Abnormalities. *Lancet* 1961; 278: 1358.
3. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of Medicinal Products. Switzerland: World Health Organization; 2002.
4. Meyboom RHB, Egberts ACG, Gribnau FWJ, Hekster YA. Pharmacovigilance in Perspective. *Drug Safety* 1999; 21: 429-447
5. Dave VS. Current Trends in Pharmacovigilance. *J. Pharmacovigilance* 2013;1(2). e104.doi:10.4172/2329-6887.1000e104
6. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. Official Journal L - 348, 31/12/2010
7. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010. Official Journal L - 348, 31/12/2010
8. Commission implementing regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012. Official Journal L – 159, 20/6/2012
9. Regulation (EU) No 1027/2012 of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012. Official Journal L - 316, 14/11/2012
10. Directive 2012/26/EU of the European Parliament and of the Council of 25 October 2012. Official Journal L - 299, 27/10/2012
11. Guideline on good pharmacovigilance practices. European Medicines Agency, 2010.
12. Kumar V. Challenges and Future Consideration for Pharmacovigilance. *J. Pharmacovigilance*, 2013;1(1)1-3.e104.doi:10.4172/2329-6887.1000102

13. Erceg D. Važnost praćenja nuspojava lijekova. *MEDICUS* 2002; 11(1): 19-26
14. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Annex I – Definitions*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/876333/2011, 15<sup>th</sup> April 2014.  
Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> ( 20/11/2014)
15. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module IX - Signal management*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/82661/2011, 22<sup>nd</sup> June 2012. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)
16. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. PRAC recommendations on signals. London: European Medicines Agency; 2014. EMA/PRAC/734095/2014. 19 December 2014. Adopted at the PRAC meeting of 1-4 December 2014: Signali razmatrani od 2012. godine, str.14 .  
Dostupno na:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/PRAC\\_recommendation\\_on\\_signal/2014/12/WC500179563.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/PRAC_recommendation_on_signal/2014/12/WC500179563.pdf) (20/09/2014)
17. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module X - Additional monitoring*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/169546/2012, 19<sup>th</sup> April 2013. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)
18. Inspections & Human Medicines Pharmaco-vigilance. List of medicines under additional monitoring. London: European Medicines Agency; 2014: EMA/245297/2013. 17 December 2014. Adopted at the PRAC meeting of 1-4 December 2014: Supstancije lijekova koje su trenutno uključene u listu Lijekova pod dodatnim praćenjem, str. 23

Dostupno na:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf)

19. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XV - Safety communication*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/118465/2012, 22<sup>nd</sup> January 2013. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)

20. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V on risk management system. London: European Medicines Agency; 2014.(EMA)/213031/2014: The risk management cycle, str. 9.

Dostupno na:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2012/06/WC500129134.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf) (15/12/2014)

21. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module V - Risk management systems*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/838713/2011, 15<sup>th</sup> April 2014. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)

22. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. European Medicines Agency publishes first summary of a risk-management plan for a medicine. Internet Document: 11 Mar 2014. Dostupno na <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?>

23. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module XVI Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/204715/2012, 6<sup>th</sup> June 2013. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)

24. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). Practical approaches to risk minimization for medicinal products: report of CIOMS Working Group IX. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2014.
25. European Medicines Agencies and Heads of Medicines Agencies. *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII - Post-authorisation safety studies*. European Medicines Agency and Heads of Medicines Agencies. Report number: EMA/813938/2011, 19<sup>th</sup> April 2013. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/09/2014)
26. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal L-121, 01/05/2001
27. Information from European Union institutions, bodies, offices and agencies. European Commission. Communication from the Commission — Detailed guidance on the request to the competent authorities for authorisation of a clinical trial on a medicinal product for human use, the notification of substantial amendments and the declaration of the end of the trial (CT-1). Official Journal C-82, 30/03/2010
28. European Medicines Agency. European database of suspected adverse drug reaction reports. European Medicines Agency. URL: <http://www.adrreports.eu> (20/12/2014)
29. Questions & answers on practical implementation of Article 31 Pharmacovigilance Referral. London: European Medicines Agency; 2014. (EMA) /33617/2014 Rev. 1: The overall process including timelines for adoption of an opinion/postion/agreement, str.16.

Dostupno na:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2014/01/WC500159826.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2014/01/WC500159826.pdf) (15/12/2014)

30. European Medicines Agencies. Restriction of combined use of medicines affecting the renin-angiotensin system (RAS). European Medicines Agencies. Report number: EMA/554928/2014, 9 September 2014. Dostupno na: <http://www.ema.europa.eu> (15/11/2014)

## **KRATICE**

ACE, *Angiotensin-converting Enzyme*- Angiotenzin-konvertirajući enzim

CHMP, *Committee for Medicinal Products for Human Use*- Povjerenstvu za humane lijekove

CIOMS, *Council for International Organizations of Medical Sciences*- Vijeće međunarodnih organizacija za medicinske znanosti

CMDh, *Heads of Medicines Agencies*- Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove

DHPC, *Direct healthcare professional communication*- Pismo zdravstvenim radnicima

DUS, *Drug utilisation study*- Ispitivanje iskoristivosti lijeka

EEA, *European Economic Area*- Europsko ekonomsko područje

EMA, *European Medicines Agency*- Europska agencija za lijekove

EOSP, *European Society of Pharmacovigilance*- Europsko društvo za farmakovigilanciju

EU, *European Union*- Europska unija

EPAR, *European Public Assessment Reports*- Sažetak Europskog javnog izvješća

ICH, *International Conference on Harmonisation*- Međunarodna konferencija za harmonizaciju

ICSR, *Individual Case Safety Report*- Sigurnosnih izvješća o pojedinačnom slučaju

ISoP, *International Society of Pharmacovigilance*- Međunarodno društvo za farmakovigilanciju

ISPE, *International Society for Pharmacoepidemiology*- Međunarodno društvo farmakoepidemiologa

NSAID, *Non-steroidal anti-inflammatory drug*- Nesteroidni protuupalni lijek

PASS, *Post-Authorisation Safety Study*- Ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PIL, *Patient Information Leaflet*- Uputu o lijeku

PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*- Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije

PSUR, *Periodic Safety Update Report*- Periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka

RAS- Renin-angiotenski sustav

RMP, *Risk Management Plan*- Plana upravljanja rizikom

SmPC, *Summary of Product Characteristics*- Sažetak opisa svojstava lijeka

WHO, *World Health Organization*- Svjetska zdravstvena organizacija