

# Nuspojave lijekova u pedijatrijskoj populaciji prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske proizvode

---

**De Lai, Eleonora**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:605285>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

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



Eleonora De Lai

**Nuspojave lijekova u pedijatrijskoj populaciji  
prijavljene Agenciji za lijekove i medicinske  
proizvode**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

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

## POPIS KRATICA

ADR – neželjeni događaj lijeka (eng. *Adverse Drug Reaction*)

ATK – anatomsko-terapijsko-kemijski

CKO – Centar za otrovanja

CL – klirens

EMA – Europska agencija za lijekove (eng. *European Medicines Agency*)

EV – EudraVigilance

FDA – Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Agency*)

GFR – glomerularna filtracija

GPG – Vodič za dobru praksu (eng. *Good Practice Guide*)

HALMED – Agencija za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (eng. *Agency for Medicinal Products and Medical Devices*)

HIC – zemlje s visokim dohotkom (eng. *high-income country*)

ICSR – sigurnost pojedinačnih slučajeva (eng. *individual case safety reports*)

IME – ozbiljne prijave (eng. *Important medical events*)

IMROH – Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada (eng. *Institute for Medical Research and Occupational Health*)

MedDRA – Medicinski riječnik za regulatorne aktivnosti (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology*)

PD – farmakodinamika

PK – farmakokinetika

SmPC/SPC – Sažetak opisa svojstava lijeka

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (eng. *World Health Organization*)

WHO PIDM - Program Svjetske zdravstvene organizacije za međunarodno praćenje lijekova (eng. *WHO Programme for International Drug Monitoring*)

# Sadržaj

1. UVOD.....	1
1.1. Problemi vezani uz farmakoterapiju pedijatrijske populacije .....	1
1.2. Farmakokinetika i farmakodinamika pedijatrijske populacije .....	2
1.3. Primjena lijekova kod pedijatrijske populacije .....	4
1.4. Nuspojave.....	5
1.4.1. Nuspojave nastale izvan uvjeta odobrenja.....	6
1.4.2. Nuspojave kod pedijatrijske populacije .....	9
1.5. Prijavljivanje nuspojava lijekova kod pedijatrijske populacije.....	11
2. OBRAZLOŽENJE TEME.....	13
3. MATERIJALI I METODE.....	14
4. REZULTATI I RASPRAVA.....	16
4.1. Rezultati .....	16
4.1.1. Opći demografski i klinički podaci.....	16
4.1.2. Vrsta prijavitelja i vrijeme prijave nuspojava.....	17
4.1.3. Vrsta, ozbiljnost zaprimljenih nuspojava i njihove posljedice .....	19
4.1.4. Lijekovi koji su doveli do nuspojave .....	23
4.2. Rasprava.....	26
5. ZAKLJUČCI .....	30
6. LITERATURA .....	31
7. SAŽETAK/SUMMARY .....	36
7.1. Sažetak .....	36
7.2. Summary .....	37
Temeljna dokumentacijska kartica .....	1

# 1. UVOD

## 1.1. Problemi vezani uz farmakoterapiju pedijatrijske populacije

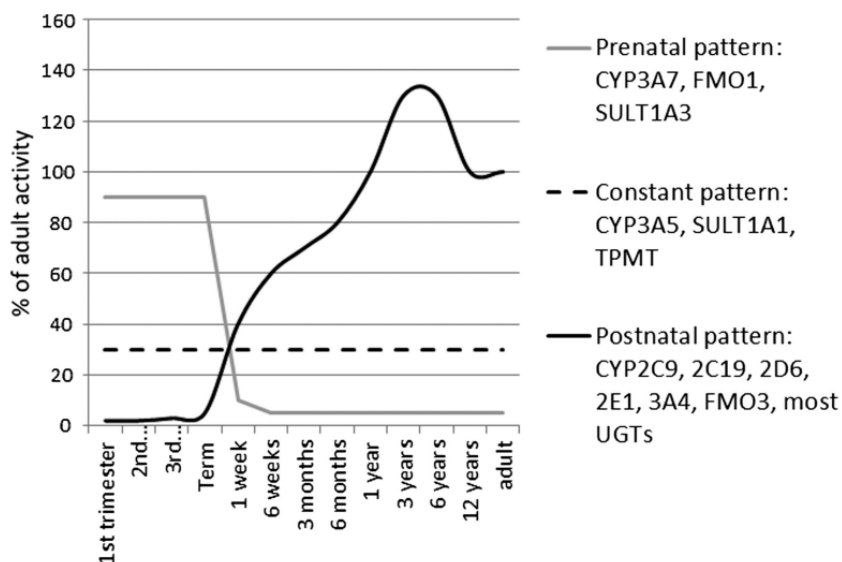
Farmakološki gledano, pedijatrijska populacija se ne može smatrati "minijaturnom" odraslom populacijom zbog različite apsorpcije, raspodjele, metabolizma ili izlučivanja određenog lijeka na različitim razinama. Koncentracije djelatne tvari u plazmi i njezinih metabolita, kao i farmakokinetički izmjereni parametri, mogu biti vrlo različiti u pedijatrijskoj populaciji od onih kod odraslih, a ponekad čak i različiti u dobnim skupinama pedijatrijske populacije ako se primjenjuju iste doze (Strolin Benedetti i Batles, 2003). Učinkovitost i sigurnost lijekova propisanih za pedijatrijsku populaciju ovise o intraindividualnim i interindividualnim varijacijama u aktivnosti enzima za metabolizam lijekova. Tijekom rasta i razvoja, promjena metaboličke aktivnosti enzima rezultira razlikama u distribuciji lijeka u dobnim skupinama, a najizraženije su u nedonoščadi i dojenčadi. Ostali čimbenici koji imaju utjecaj na metabolizam lijekova kod pedijatrijske populacije su temeljna bolest, interakcije lijekova i genetske varijacije. Utjecaj dobi i razvoja djeteta s navedenim drugim čimbenicima može rezultirati neočekivanim varijacijama u metabolizmu lijekova kod pedijatrijske populacije različite dobi te se ekstrapolacija podataka navedenih za odrasle pri doziranju lijekova u pedijatrijskoj populaciji treba obaviti s oprezom (de Wildt i sur., 2014). U slučaju je pedijatrijske populacije učestalost jatrogenih događaja iznenađujuće visoka, što sugerira na potrebu za povećanjem studija farmakovigilancije u ovom specifičnom i ranjivom stanovništvu (Carnovale, 2016). Studije su skupe i treba ih provesti odvojeno za različite dobne skupine (novorođenčad, dojenčad, djeca, adolescenti) zbog kontinuiranih metaboličkih promjena i sazrijevanja organizma (Napoleone, 2010). Nedostatak adekvatnih kontroliranih kliničkih ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji, uglavnom zbog pitanja troškova i odgovornosti, ali i složenih propisa koji često djeluju kao velike prepreke, ima za posljedicu da se lijekovi u pedijatrijskoj populaciji propisuju 'izvan odobrenja' ili *off-label* (Impicciatore i sur., 2001). Različiti su čimbenici koji pedijatrijsku populaciju čine osjetljivijom i na medikacijske pogreške te na potencijalne komplikacije koje proizlaze iz primjene lijekova uključujući dostupnost različitih oblika doziranja istog lijeka, netočno doziranje, nedostatak standardiziranog režima doziranja i već prije spomenutu zrelost organskog sustava (Gonzales, 2010). Problemi koji proizlaze iz nedostatka neodgovarajuće prilagođenih lijekova za pedijatrijsku populaciju obuhvaćaju neodgovarajuće informacije o načinu doziranja, koje dovode do povećanog rizika od nuspojava uključujući smrt, nedjelotvorno liječenje zbog preniske terapijske doze, nedostupnost terapijskih prednosti za pedijatrijsku populaciju,

odgovarajuće formulacije i putove primjene kao i primjene magistralnih i galenskih pripravaka za liječenje pedijatrijske populacije koji mogu biti upitne kakvoće. (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT>). Sigurna i učinkovita pedijatrijska farmakoterapija zahtijeva razmatranje odabira vrste lijeka, prikladne doze i formulacije primjerene dobi, a što je dijete mlađe, potrebno je više pažnje. Nedostatak znanja o razvoju i proizvodnji lijekova koji su usmjereni na pedijatrijsku populaciju identificiran je kao prepreka kod odabira esencijalnih lijekova za pedijatrijsku populaciju (van Riet-Nales i sur., 2016). Kako bi se povećala sigurnost, potrebno je stalno izvješćivanje o neželjenim reakcijama i potrebno je poduzeti nadzor nad njima, posebno u slučaju pedijatrijske populacije (Rosli i sur., 2016).

## **1.2. Farmakokinetika i farmakodinamika pedijatrijske populacije**

Točno određivanje sigurne i učinkovite doze lijeka koja se propisuje novorođenčetu, dojenčetu, djetetu ili adolescentu ovisi o razumijevanju farmakokinetike (PK) i farmakodinamike (PD) određenog lijeka, kao i kliničke karakteristike jedinstvenog pedijatrijskog bolesnika koji se liječi propisanim lijekom. Pri rođenju je želučani pH neutralan. On je važan za stabilnost, otapanje i ionizaciju, što ima utjecaj na apsorpciju lijeka. Jedan do tri dana nakon rođenja slijedi progresivno smanjivanje pH tijekom nekoliko tjedana do jedne godine, nakon čega on doseže vrijednosti odrasle osobe. Promjene sazrijevanja ovisne o dobi mijenjaju fiziološke prostore u koje će se lijek distribuirati. Novorođenčad i dojenčad imaju proporcionalno veću količinu tjelesne vode po kilogramu tjelesne težine u usporedbi s djecom i odraslima. Ukupni sadržaj vode u tijelu je 70% u novorođenčadi, a progresivno se smanjuje na oko 60% na kraju prve i druge godine te naknadno stabilizira tijekom djetinjstva. Vezanje na proteine također utječe na distribuciju lijeka. U usporedbi s odraslima, dojenčad ima niže koncentracije najvažnijih proteina u plazmi kao što su albumin,  $\alpha$ -1 kiseli glikoprotein i globulini plazme. Budući da koncentracije proteina dosežu vrijednosti za odrasle u dojenačkoj dobi, ovaj učinak je najizraženiji u novorođenčadi i mlađe dojenčadi. U novorođenčeta je istovremeno prisutna niža koncentracija proteina plazme u kombinaciji s povećanom koncentracijom bilirubina i/ili povećanom razinom slobodnih masnih kiselina. Smanjeno vezanje lijeka na proteine povećava slobodnu koncentraciju i slobodnu frakciju aktivnog lijeka čime on lakše difundira u odjeljke. To će rezultirati većom interakcijom s receptorima, ali će povećati i klirens lijeka. Štoviše, kad su veće slobodne frakcije određeni spoj

cirkulira u odjeljku plazme i može prodrijeti u dublje odjeljke tkiva, a to rezultira većim volumenom distribucije (van den Anker i sur., 2018). Iako većina enzima koji metaboliziraju lijekove pokazuje jedinstven razvojni obrazac, predložena su tri različita razvojna obrasca. Uglavnom se temelje na *in vitro* podacima iz ljudske jetre (Slika 1). Pojedinačni enzimi pokazuju aktivnost uglavnom prenatalno, postnatalno ili tijekom cijelog razvoja. Prvo, u prenatalnom uzorku, aktivnost enzima u fetalnoj jetri je visoka prije rođenja i ubrzo nakon toga pada; primjeri ovih enzima uključuju CYP3A7, FMO1, SULT1A3/4, SULT1E1. Drugo, u postnatalnom obrascu, aktivnost enzima je niska prije rođenja, ali raste do razine odraslih u prvim tjednima ili mjesecima nakon rođenja; primjeri su: ADH1C, ADH1B, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO3 i SULT2A1. Konačno, u stalnom obrascu, aktivnost ostaje stabilna od ranog fetalnog života do odrasle dobi; primjeri su: CYP3A5 i SULT1A1. Promjene metabolizma lijeka mogu utjecati na učinak lijeka i njegovih aktivnih metabolita. Tako se učinak lijeka može promijeniti kako metabolički putovi sazrijevaju. Prikaz kliničkog slučaja pokazuje da su novorođenčad manje osjetljiva na jetrenu toksičnost uzrokovanu paracetamolom od starije djece i odraslih, odnosno može nastati manje toksičnih metabolita zbog nezrelosti enzima CYP (uglavnom CYP2E1) uključenih u metabolizam paracetamola (de Wildt i sur., 2014).



**Slika 1.** Shematski prikaz ontogeneza enzima koji metaboliziraju lijekove: CYP, citokrom P450; TPMT, tiopurin S-metiltransferaza; UGT, UDP-glukuronoziltransferaze; SULT, sulfotransferaze; FMO, flavin mono-oksigenaza (Preuzeto: de Wildt i sur., 2014).



Eliminacija lijekova putem bubrega ovisi o 3 procesa: glomerularnoj filtraciji (GFR), tubularnoj ekskreciji i tubularnoj reapsorpciji. U novorođenčeta je GFR pri rođenju približno od 10 do 20 mL/(min·m<sup>2</sup>). To se brzo povećava na 20 do 30 mL/(min·m<sup>2</sup>) tijekom prvih tjedana života i obično dostiže vrijednosti za odrasle (70 mL/[min·m<sup>2</sup>]) za 3 do 5 mjeseci. Za lijekove koji se uglavnom izlučuju GFR-om (npr. aminoglikozidi), početna prilagodba doze može se izvršiti povećanjem intervala doziranja ili smanjenjem doze. Najpragmatičnija metoda za procjenu sazrijevanja GFR-a je određivanje klirensa (CL) modelnog lijeka koji se gotovo eliminira putem GFR-a (tj. ne reapsorbira se ili izlučuje tubularno) i široko se koristi u kliničkoj praksi za pedijatrijsku dob. Prednost takve metode je mogućnost prikupljanja informacija u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Tubularna sekrecija je pri rođenju smanjena od otprilike 20% do 30% kapaciteta odraslih i sazrijeva do 15 mjeseci starosti, dok tubularna reapsorpcija sazrijeva posljednja i dostiže razinu odraslih do druge godine života. Ovo kašnjenje u razvoju tubularnih funkcija može imati promjenjive učinke na CL nekih lijekova za čiju su eliminaciju važne tubularna sekrecija ili reapsorpcija. Razvojne promjene u PD-u mogu se definirati kao dobno sazrijevanje strukture i aktivnosti bioloških sustava i kako ono utječe na odgovor farmakoterapije pedijatrijske populacije. Postoje razlike u sazrijevanju važnih neurotransmitera (norepinefrin, serotonin) i receptora (ontogeneza GABA receptora i povezanost s paradoksalnim napadajima u dojenčadi liječenih benzodiazepinima, povećana osjetljivost novorođenčadi na morfin povezana s povećanom postnatalnom ekspresijom  $\mu$  opioidnih receptora). Osim toga, postoji veća osjetljivost na odgovor na lijek koji je povezan s razvojem (izmijenjeni profil koncentracije u odnosu na učinak za ciklosporin u dojenčadi i veća osjetljivost na produljenje QTc intervala u novorođenčadi u usporedbi sa starijom djecom) (van den Anker i sur., 2018).

### **1.3. Primjena lijekova kod pedijatrijske populacije**

Mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje pedijatrijske populacije nisu odobreni za uporabu u pedijatrijskih bolesnika i propisani su izvan uvjeta odobrenja (eng. *off-label*) (Neubert i sur., 2004). Postupak izdavanja dozvola za stavljanje lijeka u promet s propisanim uvjetima odobrenja ima za cilj osiguravanje sigurnosti, djelotvornosti i kvalitete lijekova te se uglavnom temelji na podacima iz kliničkih ispitivanja na odrasloj populaciji. Stoga, uporaba lijekova kojima nedostaje odobrenje za pedijatrijsku primjenu može doprinijeti nesigurnoj uporabi lijekova i dovesti do povećanog

rizika od nuspojava lijekova u pedijatrijskoj populaciji (Mike Ufer i sur. 2004). Za liječnike je registracija lijeka za određenu indikaciju smjernica za uporabu lijekova ili medicinskih proizvoda na temelju dokaza o sigurnosti i učinkovitosti. Međutim, u mnogim kliničkim situacijama, lijekovi se koriste šire od svoje odobrene indikacije ako se smatraju korisnima za pacijente. U pedijatrijskoj populaciji, mnogi lijekovi koji se koriste su *off-labeled* jer je registriranje većine lijekova usmjereno na njihovu indikaciju kod odraslih i teško je provesti klinička ispitivanja kako bi se procijenila sigurnost i djelotvornost određenih lijekova uz odobrenje regulatornih tijela, u tako ranjivoj skupini (Lee i sur., 2018). Kako bi se takvo propisivanje lijekova reguliralo 12. prosinca 2006. godine donesena je nova Uredba za pedijatrijsku upotrebu lijekova. Cilj nove Uredbe je olakšati razvoj i dostupnost lijekova koji se primjenjuju u pedijatrijskoj populaciji, kako bi se osiguralo da su ti lijekovi podvrgnuti etičkom ispitivanju visoke kvalitete, da su odgovarajuće odobreni za primjenu u pedijatrijskoj populaciji i da se unaprijedi dostupnost informacija o primjeni predmetnih lijekova kod različitih pedijatrijskih populacija (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT>).

#### **1.4. Nuspojave**

Nuspojave lijekova veliki su zdravstveni problem za pojedinca i za društvo u kojem pojedinac živi jer povećavaju troškove i vrijeme trajanja liječenja te često negativno utječu na ishod liječenja. Svjetska zdravstvena organizacijska definira nuspojavu kao „odgovor na lijek koji je štetan, nenamjerman i koji se javlja u dozama u kojima se obično taj lijek koristi kod ljudi za profilaksu, dijagnozu, terapiju bolesti ili za modifikaciju fiziološke funkcije“ (Smyth i sur., 2012).

ADR (*adverse drug reaction*) je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Nuspojave mogu nastati primjenom lijeka unutar ili izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet. To uključuje primjenu lijeka izvan odobrene indikacije (*off-label*), predoziranje lijekom (*overdose*), pogrešnu primjenu lijeka (*misuse*), medikacijsku pogrešku (*medication error*) i zlouporabu lijeka (*abuse*) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html))

Neočekivana nuspojava (eng. *unexpected adverse reaction*) svaka je do sada nepoznata nuspojava koja nije opisana u Sažetku opisa svojstava lijeka (eng. *Summary of Product Characteristics*) ili je opisana, no javlja se s većom učestalosti ili u težem obliku. Ozbiljna

nuspojava (eng. *serious adverse reaction*) je nuspojava koja je dovela do hospitalizacije ili produljenja hospitalizacije, do invalidnosti, bolovanja, oštećenja fetusa, nuspojava koja je izazvala smrt ili je ugrozila život pacijenta. Za razliku od nuspojave, štetni događaj je neželjeni događaj koji se javio za vrijeme liječenja lijekom i ne mora biti uzrokovan uzimanjem tog lijeka (Vlahović-Palčevski i Huić, 2004).

Zbog nedovoljne osviještenosti o nuspojavama, često se javljaju klinički problemi, kao što su akutna i kronična trovanja, zlouporaba lijekova i povećanje morbiditeta povezanog s lijekovima. Nuspojava lijeka jedan je od glavnih filtera za stavljanje lijeka na tržište, odgađajući razvoj novih lijekova. Dakle, nuspojave lijeka veliko su zanimanje za javno zdravstvo i farmaceutsku industriju (Zhao i sur., 2018).

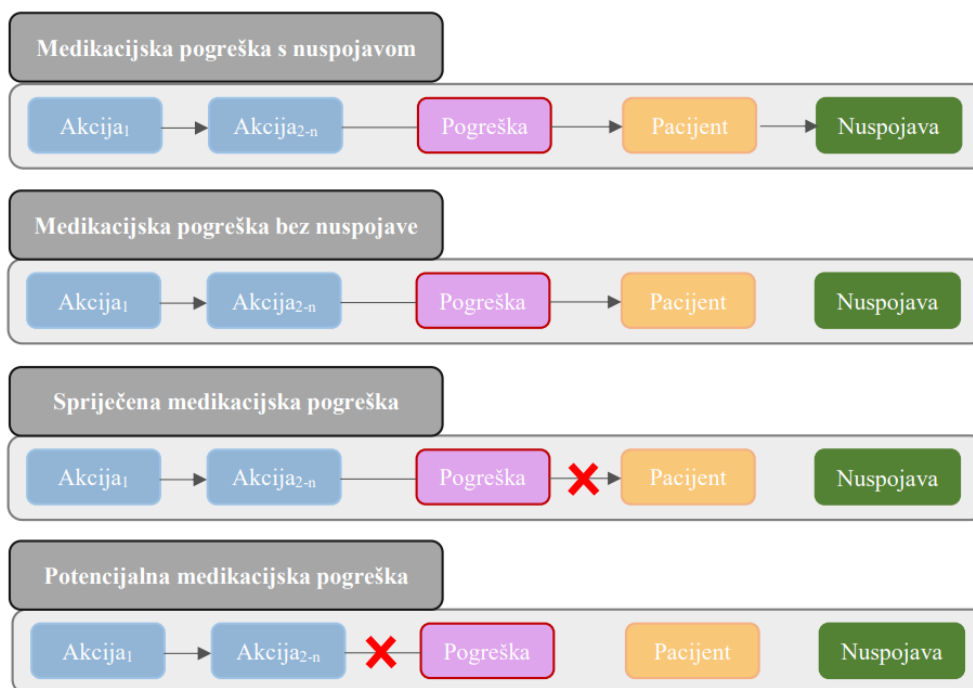
#### **1.4.1. Nuspojave nastale izvan uvjeta odobrenja**

Uzroci nuspojave koje nastaju primjenom lijekova izvan uvjeta odobrenja odnose se na medikacijsku pogrešku, primjenu lijeka izvan odobrene indikacije, predoziranje lijeka, zlouporabu lijeka i pogrešnu primjenu lijeka

([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)).

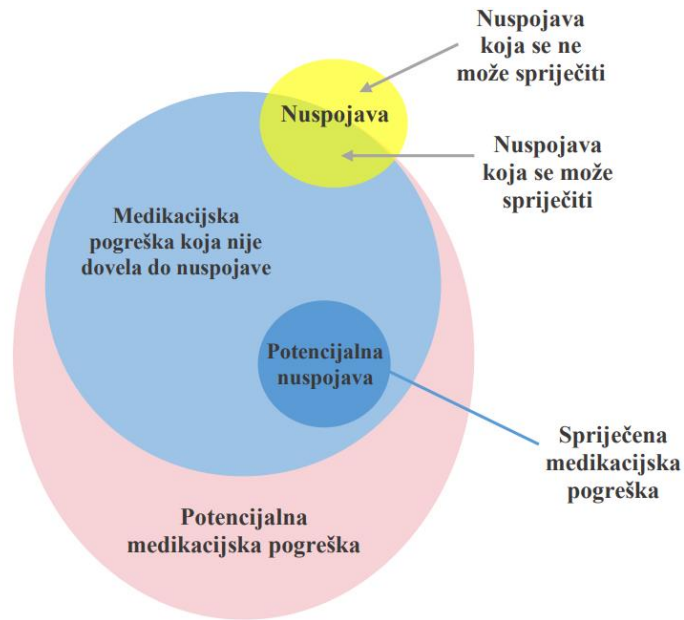
Medikacijska je pogreška neželjena, nenamjerna posljedica liječenja lijekovima koja može djelovati štetno na pacijenta ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)). Medikacijske pogreške se prema Europskoj agenciji za lijekove (engl. *European Medicines Agency, EMA*) klasificiraju u četiri kategorije prikazane na slici 2. Prva je medikacijska pogreška koja je dovela do nuspojave (*medication error with harm*) i uzrokovala je štetu i neželjeni učinak pacijentu. Druga je medikacijska pogreška koja je došla do pacijenta, ali nije uzrokovala nuspojavu (*medication error without harm*). Treća kategorija je greška koja je uočena na vrijeme i nije došla do pacijenta (*intercepted medication error*), ali još uvijek predstavlja problem. Zadnja i u najširem smislu kategorija je potencijalna medikacijska pogreška (*potential medication error*) koja postoji u teoriji, ali se ne mora dogoditi (npr. moguće krivo preračunavanje doze iz mg/kg u mL/kg ili zamjena proizvoda sa sličnim imenom)

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)).



**Slika 2.** Klasifikacija medikacijskih pogreška prema Europskoj agenciji za lijekove ovisno o prekidu lanca medikacijske pogreške (Preuzeto: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf) ).

Postoji definirana korelacija između četiri kategorija medikacijskih pogrešaka s mogućim nastankom nuspojava i njihovog sprječavanja navedena u dijagramu na slici 3. Nuspojave nastale kao posljedica medikacijske pogreške mogu biti spriječene jer uklanjanjem pogreške nestaje i njezina posljedica. ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-proceduralguideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medicationerrors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-proceduralguideline/good-practice-guide-recording-coding-reporting-assessment-medicationerrors_en.pdf)).



**Slika 3.** Korelacija nuspojava i četiri kategorije medikacijskih pogrešaka ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practiceguide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practiceguide-recording-coding-reporting-assessment-medication-errors_en.pdf)).

Predoziranje lijeka je primjena količine lijeka iznad maksimalne preporučene doze odobrene informacijama o proizvodu (primjer: pokušaj samoubojstva).

Primjena lijeka izvan odobrene indikacije je namjerna primjena lijeka za indikacije koje nisu odobrene uvjetima odobrenja (primjer: primjena metformina u terapiji sindroma policističkih jajnika).

Zlouporaba lijeka je namjerna pretjerana upotreba lijekova koja je praćena štetnim učincima (primjer: zlouporaba kodeina za promjenu raspoleženja).

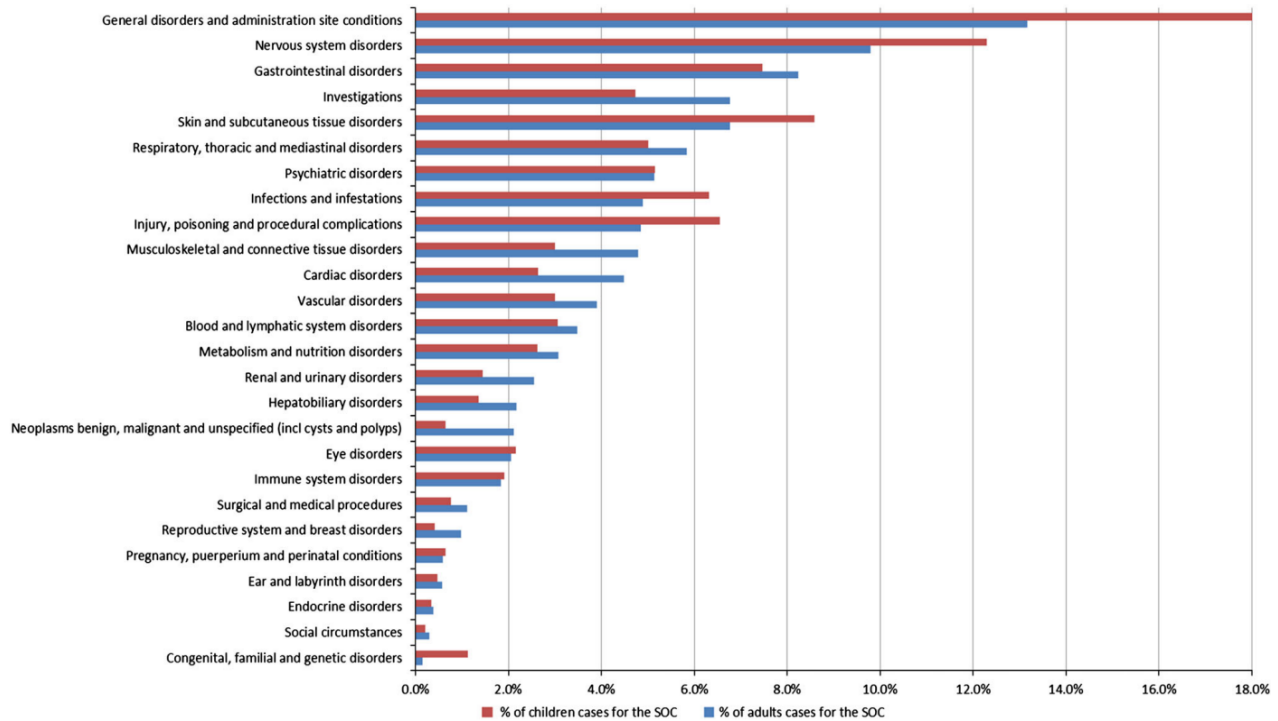
Pogrešna primjena lijeka je nenamjerna ili namjerna primjena lijeka koja nije u skladu s uvjetima odobrenja (primjer: nedovršena terapija antibiotikom)

([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf)).

#### **1.4.2. Nuspojave kod pedijatrijske populacije**

Nuspojave lijekova veliki su problem za pedijatrijsku populaciju u svim zemljama. Jedno od 10 djece u bolnici u zemljama s visokim dohotkom (HIC) doživjet će nuspojavu. Najčešće opisane nuspojave u pedijatrijske populacije u Europi su osip, glavobolja, pireksija i gastrointestinalni poremećaji. Lijekovi najčešće odgovorni za te nuspojave su antibiotici i cjepiva (Cliff-Eribo i sur., 2016). U odnosu na nuspojave u populaciji odraslih pacijenata, one u skupini pedijatrijskih pacijenata mogu biti teže i, posljedično, nuspojave u pedijatrijskoj populaciji mogu pridonijeti znatnom morbiditetu (Khan, 2013).

EudraVigilance (EV) je europski mrežni sustav EMA-e za prijavu i procjenu nuspojava. Zbog zahtjeva farmaceutskim tvrtkama da prijave nuspojave koje potječu kako unutar tako i izvan Europe, podaci u EV globalne su prirode. Kao takav, EV je potencijalno bogat izvor informacija za pedijatrijsku farmakovigilancu. Podaci prikupljeni nakon prihvaćanja novog Zakona o farmakovigilanciji koji je stupio na snagu u srpnju 2012. ukazuju na povećanje rizika o nuspojavama povezanih s *off-label* primjenom lijekova kod pedijatrijske populacije. Napravljena je analiza prijavljenih nuspojava EV do 13. lipnja 2013. i one su evaluirane pomoću Medicinskog rječnika za terminologiju regulatornih aktivnosti (MedDRA). Nuspojave prijavljene za pedijatrijsku populaciju bile su češće od onih prijavljenih za odrasle u kategoriji 'opći poremećaji i vezani uz mjesto administracije', 'poremećaji živčanog sustava', 'koža i potkožni poremećaji' te 'infekcije i infestacije' (Slika 4) (Blake i sur., 2014).



**Slika 4.** Udio pedijatrijskih slučajeva ADR-a u usporedbi sa slučajevima odraslih prema organski sustav/MedDRA SOC (Preuzeto: Blake i sur., 2014).

Kad je riječ o čimbenicima rizika povezanim s ADR-ovima, dokazi iz pojedinačnih studija upućuju na činjenicu da je upotreba više lijekova važan prediktor ADR-a, što upućuje na aditivni rizik od ADR-a pri primjeni nekoliko lijekova ili na interakcije lijekova. Također, utvrđeno je da su stope incidencije ADR-a bile općenito više u hospitalizirane pedijatrijske populacije od onih koje su uzrokovale prijem u bolnicu ili onih u ambulantnom okruženju (Smyth i sur., 2012). Nuspojave u pedijatrijskih pacijenata koje su dovele do prijema u bolnicu i dugotrajne hospitalizacije, često su dovele i do trajnog invaliditeta ili čak smrti (Khan, 2013).

### **1.5. Prijavljivanje nuspojava lijekova kod pedijatrijske populacije**

Sve sumnje na nuspojave na području Republike Hrvatske prijavljuju se Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED), a u slučaju cjepiva i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo, na način propisan odredbama Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) i Pravilnika o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.) (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/>). U skladu s preporukom Smjernica za dobru praksu (eng. *Good Practice Guide*, GPG) o razmjeni informacija o prikupljanju, kodiranju, prijavljivanju i procjeni nuspojava lijekova u siječnju 2016. započela je suradnja HALMED-a s Institutom za medicinska istraživanja i medicinu rada (eng. *Institute for Medical Research and Occupational Health*, IMROH) kako bi se postiglo učinkovitije praćenje nuspojava, posebice onih povezanih s trovanjem lijekovima, odnosno predoziranje, kako bi se dokazala sigurnost uporabe lijekova i osigurala zaštita javnog zdravlja. IMROH u okviru ove suradnje redovito dostavlja HALMED-u podatke o sumnji na trovanje lijekovima, a HALMED zaprimljene informacije obrađuje kao ADR izvješća i dostavlja ih nacionalnim, europskim i svjetskim bazama podataka o nuspojavama lijekova (Mirošević Skvrce i sur., 2019).

Jedinstvena globalna baza podataka Svjetske zdravstvene organizacije (eng. *World Health Organization*, WHO) s prijavljenim potencijalnim nuspojavama lijekova je VigiBase i najveća je baza podataka takve vrste u svijetu. Sadrži više od 30 milijuna izvješća o sumnji na štetne učinke lijekova, koje su od 1968. podnijele zemlje članice Programa Svjetske zdravstvene organizacije za međunarodno praćenje lijekova (eng. *WHO Programme for International Drug Monitoring*, WHO PIDM). Svrha je osigurati da se rani znakovi prethodno nepoznatih sigurnosnih problema povezanih s lijekovima identificiraju što je brže moguće (<https://who-umc.org/vigibase/>).

U Republici Hrvatskoj nuspojavu su obvezni prijaviti proizvođač lijeka, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili paralelni uvoz, uvoznik, veleprodaja, zdravstveni radnici koji dolaze u doticaj s pacijentom ili korisnikom lijeka te zdravstveni radnik koji sudjeluje u kliničkom ispitivanju. Sumnju na nuspojavu može prijaviti pacijent, roditelj, skrbnik ili zakonski zastupnik izravno ili putem zdravstvenog radnika. Sumnja na nuspojavu može se prijaviti putem *On-line* prijave na mrežnim stranicama HALMED-a, mobilne aplikacije HALMED, *OPeN* sustava za zdravstvene radnike ili putem Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu. Obrazac se dostavlja HALMED-u poštom, elektroničkom poštom, telefaksom ili osobno. Primjećivanje nuspojave koja



može dovesti do povlačenja lijeka iz prometa može se prijaviti telefonskim putem (Novaković, 2022).

Farmakovigilanciju je WHO definirala kao znanost i skupinu aktivnosti koje se odnose na otkrivanje, procjenu, razumijevanje i prevenciju nuspojava ili bilo kojeg drugog problema povezanog s lijekovima. Farmakovigilancija ima ključnu funkciju u javnom zdravstvu i predstavlja složenu mrežu aktivnosti koje, nadzorom nuspojava lijekova imaju primarni cilj pružanje ažuriranih informacija o sigurnosti lijekova i definiranje omjera rizika i koristi za lijekove (Fabiano i suradnici, 2011). Liječnici, farmaceuti, medicinske sestre i potrošači prijavljuju nuspojavu ako je mogu povezati s korištenjem određenog lijeka u svakodnevnoj praksi (Jasso-Gutiérrez, 2009). Nacionalne su baze podataka farmakovigilancije korisne u otkrivanju signala. One su također važne u opisivanju vrste nuspojava s kojima se pedijatrijska populacija susreće. Većina objavljenih studija koje opisuju podatke o neželjenim reakcijama kod pedijatrijske populacije potječu iz HIC-a u Europi (Cliff-Eribo i sur., 2016).

Pedijatrijska farmakovigilancija je definirana kao proces ocjenjivanja i poboljšanja sigurnosti lijekova koji se koriste u pedijatrijskoj populaciji. Njen je cilj povećati razumijevanje o toksičnosti lijekova kod pedijatrijske populacije. Bolje razumijevanje trebalo bi rezultirati većom sigurnošću pacijenata smanjenjem učestalosti nuspojava. Treba osigurati da se, budući da većina nuspojava nije prijavljena, smanjuje stvarna incidencija, a ne prijavljivanje nuspojava (Choonara, 2013).

## 2. OBRAZLOŽENJE TEME

Racionalna farmakoterapija je važna za sve korisnike lijekova, a od posebne je važnosti za pedijatrijsku populaciju koja se još uvijek razvija fizički i mentalno i osjetljiva je na moguće štetne učinke lijekova (Carnovale i suradnici, 2016). Nedostatak kliničkih istraživanja u pedijatrijskoj populaciji uzrokuje da se lijekovi toj populaciji propisuju *off-label*, čime se povećava rizik od nuspojava lijekova (Impicciatore i sur., 2001).

EMA i Agencija za hranu i lijekove (FDA) kao i WHO iznijeli su informaciju da se mora povećati sigurnost primjene lijekova kod pedijatrijske populacije. EMA i FDA pokrenule su različite inicijative za poticanje licenciranja lijekova za pedijatrijsku populaciju, kao što su osnivanje nacionalnih pedijatrijskih odbora, izrada nekoliko zakonskih promjena koje zahtijevaju odgovarajuće studije koje će se provesti na pedijatrijskoj populaciji u zamjenu za produženje patentnog razdoblja za nove lijekove. Osim toga, zatražile su provođenje studija koje bi obuhvaćale pedijatrijsku populaciju za već stavljene lijekove na tržište (Aagaard i sur., 2010a).

Tako su novom Uredbom za pedijatrijsku upotrebu lijekova izmjenjene prethodne Uredbe i Direktive o propisivanju lijekova *off label* u pedijatrijskoj populaciji (<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT>)

Cilj ovog diplomskog rada bio je od opisati spontano prijavljene nuspojave Hrvatskoj agenciji za lijekove i medicinske proizvode za pedijatrijsku populaciju mlađu od 18 godina koje su prijavljene do 31. prosinca 2021.

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom diplomskom radu analizirane su prijave sumnji na nuspojave u pedijatrijskoj populaciji prijavljene Odsjeku za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju HALMED-a.

U analizu su uključene ocijenjene spontane prijave sumnji na nuspojave u Republici Hrvatskoj koje su poslone u VigiBase bazu do 31. prosinca 2021., a odnosile su se na osobe mlađe od 18 godina. Podaci su obrađeni deskriptivnom metodom u programu Excel Microsoft Officea. Prikupljeni podaci nisu sadržavali osobne podatke pacijenata. Ocijenjeno je ukupno 8 375 slučajeva zaprimljenih nuspojava.

Zaprimljene sumnje na nuspojave unose se u VigiFlow u kojem se kreira pojedinačna sigurnosna prijava (ICSRs – *individual case safety reports*), potom se šalju u bazu nuspojava Europske unije (EudraVigilance) i bazu svjetske zdravstvene organizacije (WHO – *World Health Organisation*) (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) te nositeljima odobrenja u skladu sa zahtjevima europske smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices: Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal products*. Pri obradi prijava u VigiFlow-u nuspojave se kodiraju univerzalnim pojmovima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA – *Medical Dictionary Regulatory Activities*). MedDRA pridružuje navedene pojmove u 27 klasa organskih sustava (SOC – *System Organ Class*) čiji su prijevodi dostupni na stranici HALMED-a (<https://www.halmed.hr/Novosti-iedukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalostiCIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/>).

Sve se prijave sumnji na nuspojave dijele na ozbiljne i neozbiljne prema Pravilniku o farmakovigilanciji ([https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html)).

Ozbiljnim prijavama smatraju se one koje su dovele do: smrti, po život opasnog stanja, hospitalizacije ili produljenja istog, invaliditeta i/ili onesposobljenosti, razvoja prirođene anomalije ili ostalih medicinski važnih stanja (IME – *Important medical events*) (<https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>).

Neozbiljne nuspojave smatraju se one koje ne zadovoljavaju navedene kriterije.

SmPC i Uputa o lijeku korišteni su kao referentni dokumenti za određivanje povezanosti prijavljenih sumnji na nuspojave s medikacijskim pogreškama. Prijave sumnji na nuspojave analizirane su prema spolu i dobi pacijenta, prijavitelju, godini zabilježene nuspojave, klasifikaciji nuspojave prema organskim sustavima koje navodi MedDRA, ozbiljnosti nuspojave, prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova suspektne djelatne tvari i djelatnih tvari u istodobnoj primjeni.

Pedijatrijska je populacija radi lakšeg razmatranja podijeljena u četiri dobne skupine. U podjeli je u obzir uzeto razvijanje pedijatrijske populacije što obuhvaća razvojnu biologiju i farmakologiju ([https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf)).

Rezultati su prikazani tablično i grafički.

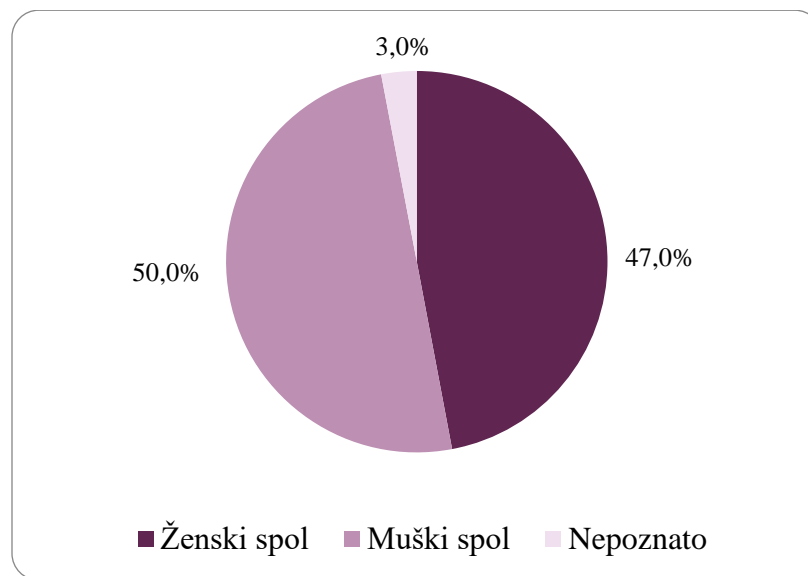
## 4. REZULTATI I RASPRAVA

### 4.1. Rezultati

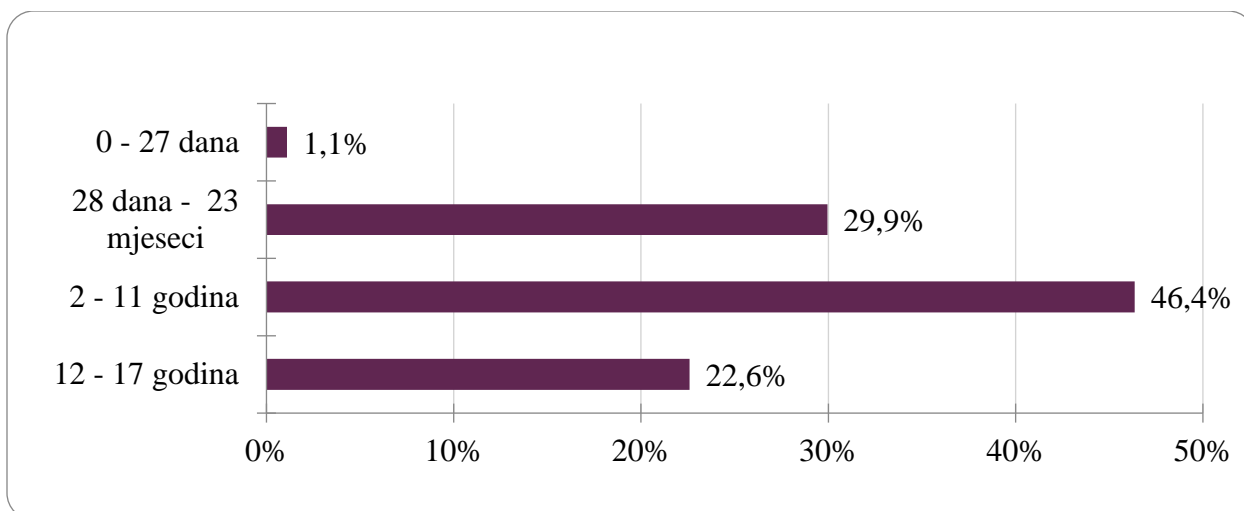
#### 4.1.1. Opći demografski i klinički podaci

Od ukupno 8 375 zaprimljenih nuspojava sve su zaprimljene s područja Republike Hrvatske. Neznatno veći udio pedijatrijske populacije za koju su nuspojave zaprimljene čini muški spol (Slika 5). U svrhu je analize pedijatrijska populacija, za koju su zaprimljene nuspojave na lijekove, bila podijeljena u 4 dobne skupine: novorođenčad (0 – 27 dana), dojenčad i mala djeca (28 dana – 23 mjeseca), djeca (2 – 11 godina) i adolescenti (12 – 17 godina).

Najviše prijavljenih nuspojava bilo je za pedijatrijsku populaciju u dobi između 2 i 11 godina (Slika 6).



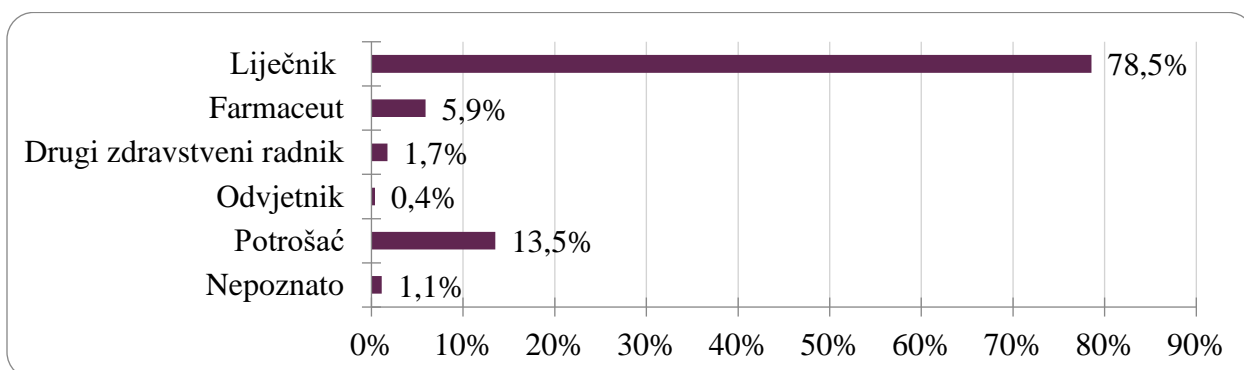
**Slika 5.** Udio pedijatrijskih pacijenata prema spolu



**Slika 6.** Raspodjela prijava nuspojava prema dobnim skupinama

#### 4.1.2. Vrsta prijavitelja i vrijeme prijave nuspojava

Najviše je prijavljenih nuspojava pristiglo od liječnika (78,5%). Zatim su po broju prijavljenih nuspojava slijedili korisnici lijeka koji nisu zdravstveni radnici (13,5%), a na trećem su mjestu bili farmaceuti (5,9%) (Slika 7).



**Slika 7.** Raspodjela nuspojava prema prijavitelju

Zabilježene su nuspojave pristizale od 1993., a najviše ih je pristiglo 2008. (9,9%), 2018. (9,4%) i 2017. (8,8%) (Tablica 1).

**Tablica 1.** Raspodjela broja prijavljenih nuspojava u pedijatrijskoj populaciji u razdoblju od 1993. do 2021. godine

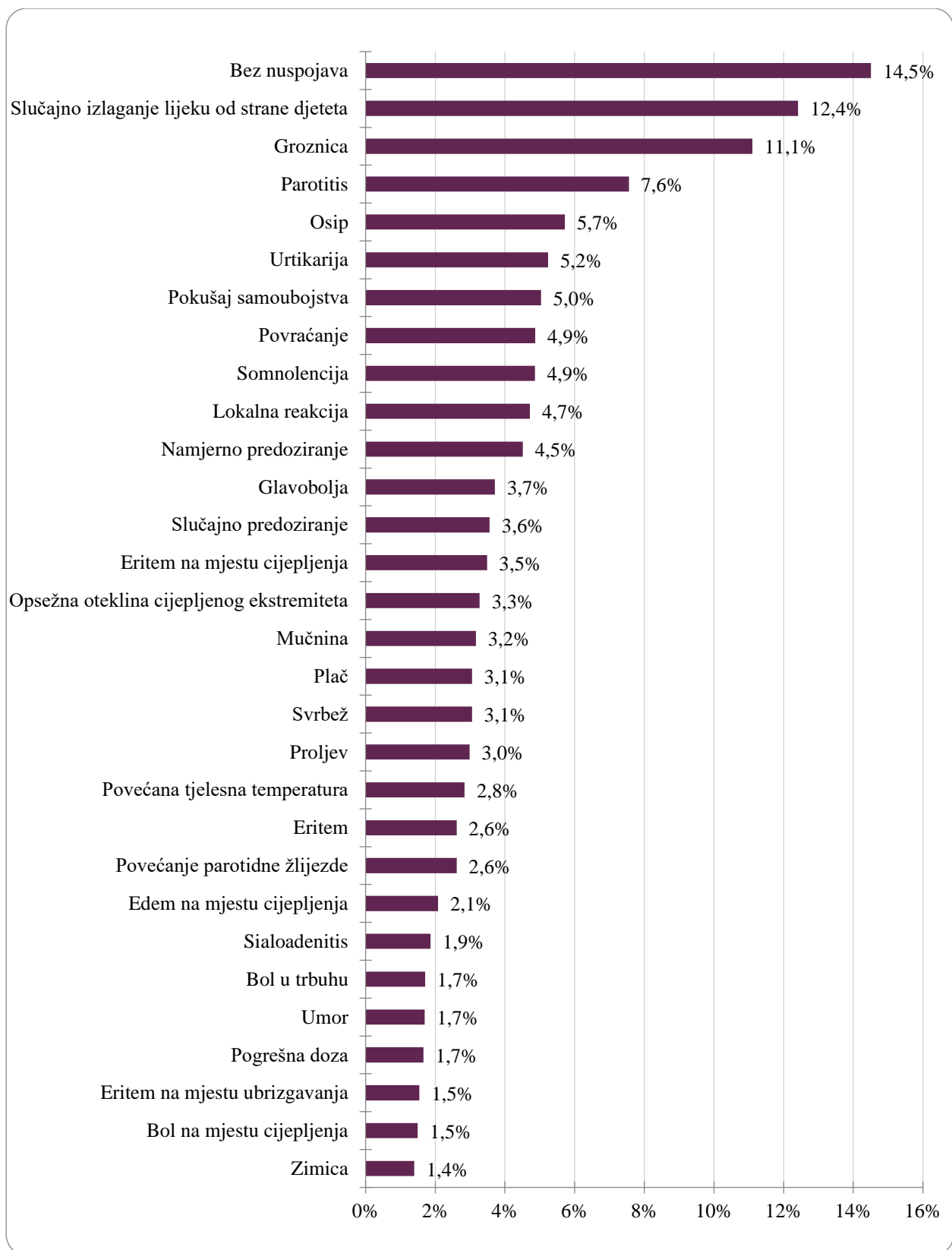
<b>Godina</b>	<b>Broj prijava</b>	<b>Postotak</b>
1993	80	1,0%
1994	51	0,6%
1995	2	0,0%
1996	0	0,0%
1997	82	1,0%
1998	98	1,2%
1999	283	3,4%
2000	0	0,0%
2001	326	3,9%
2002	0	0,0%
2003	137	1,6%
2004	154	1,8%
2005	8	0,1%
2006	46	0,5%
2007	116	1,4%
2008	832	9,9%
2009	476	5,7%
2010	290	3,5%
2011	423	5,1%
2012	174	2,1%
2013	295	3,5%
2014	251	3,0%
2015	371	4,4%
2016	501	6,0%
2017	738	8,8%
2018	790	9,4%
2019	710	8,5%
2020	670	8,0%
2021	471	5,6%

#### **4.1.3. Pripadnost organskom sustavu prema MedDRA-i, ozbiljnost zaprimljenih nuspojava i njihove posljedice**

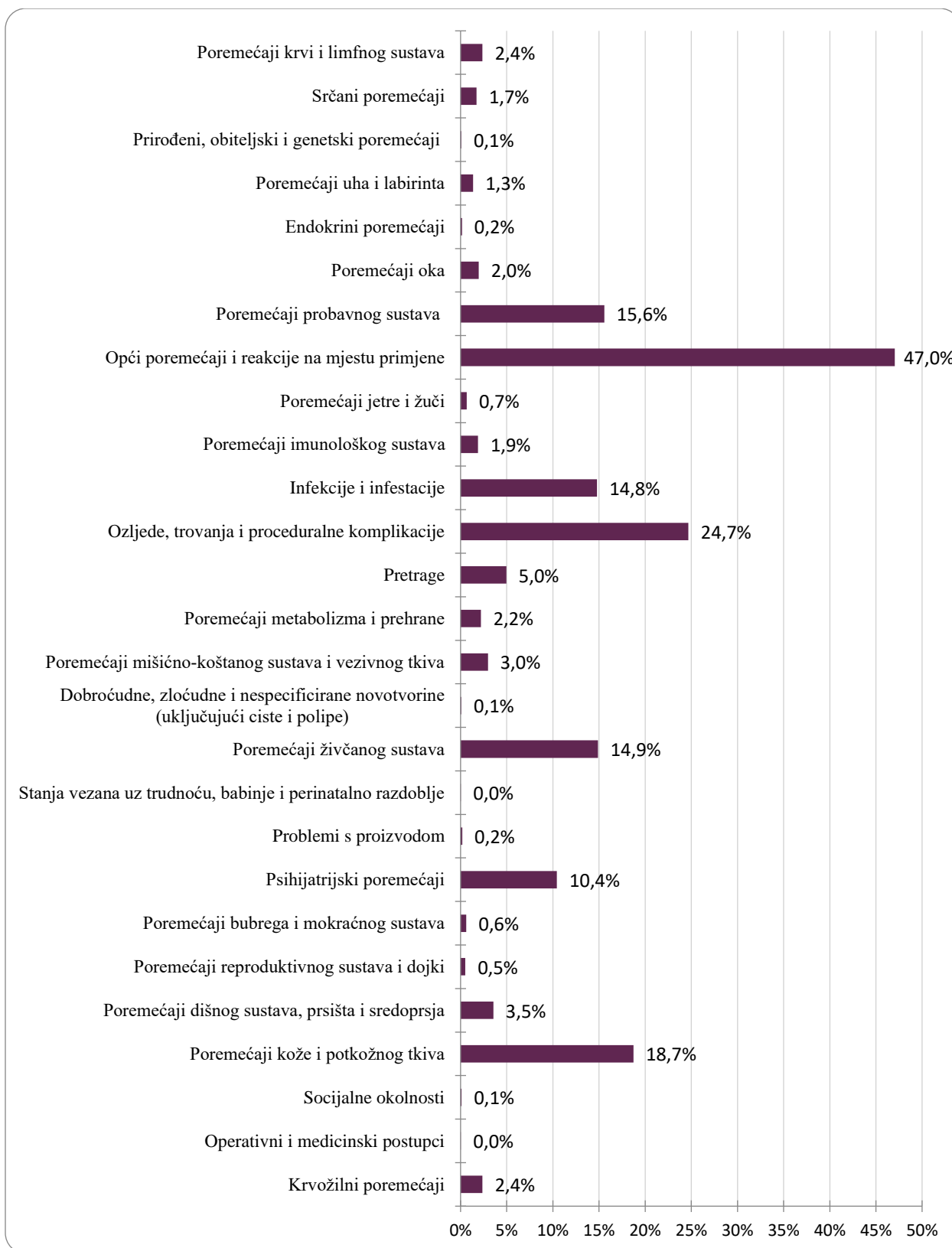
Od zaprimljenih prijava najviše ih je bilo bez nuspojava (14,5%) i nastalih slučajnim izlaganjem lijeka djetetu (12,4%), zatim su slijedile groznica (11,1%), parotitis (7,6%), osip (5,7%), urtikarija (5,2%) i pokušaj samoubojstva (5,0%) (Slika 8).

Prema pripadnosti organskim sustavima prema MedDRA-i najveći broj nuspojava pripadao je sljedećim organskim sustavima: opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (47,0%), ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (24,7%), poremećaji kože i potkožnog tkiva (18,7%), poremećaji probavnog sustava (15,6%) te poremećaji živčanog sustava (14,9%) (Slika 9).



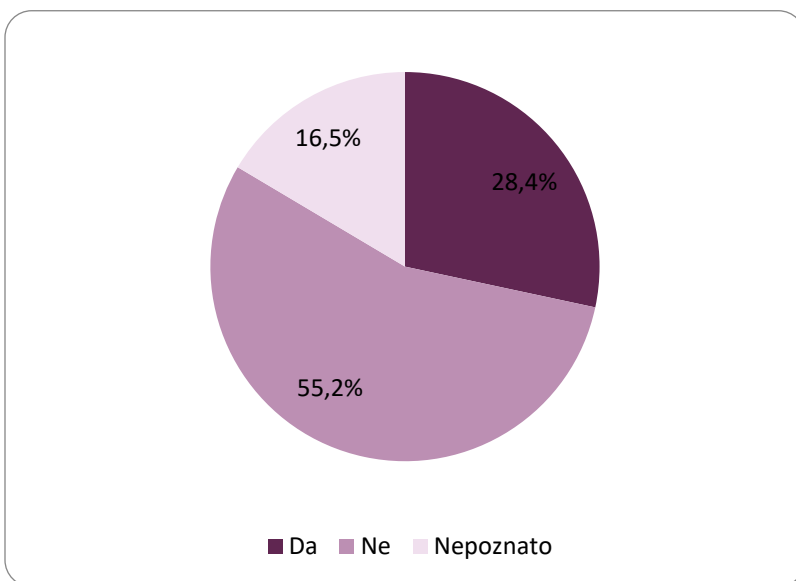


**Slika 8.** Najčešće prijavljene nuspojave prema MEDRA-i



**Slika 9.** Raspodjela nuspojava prema pripadnosti organskim sustavima prema MedDRA-i

Prema ozbiljnosti zaprimljene nuspojave, najviše nuspojava nije bilo je ocijenjeno kao ozbiljno (Ne, 55,2%) (Slika 10).



**Slika 10.** Raspodjela prijavljenih nuspojava prema ozbiljnosti

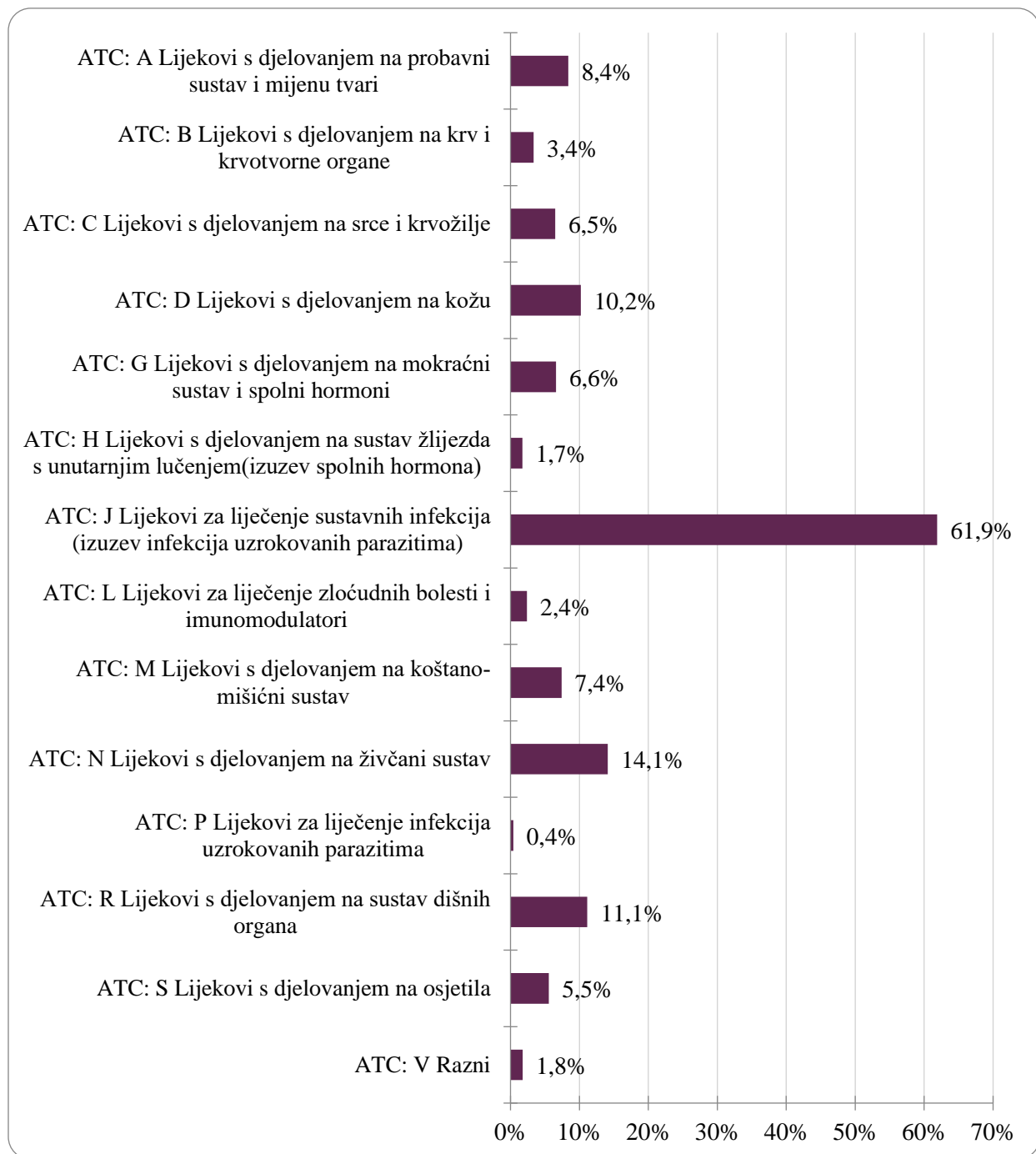
Prema kriteriju ozbiljnosti najviše je posljedica nuspojave bilo klasificirano kao drugo medicinski važno stanje (22,2%), zatim su slijedile posljedice prouzročenja ili produljenja hospitalizacije (6,7%). Životno ugrožavajućih bilo je 1,3% prijavljenih nuspojava, 0,3% uzrokovalo je onesposobljenje pacijenata, a 0,2% prijavljenih nuspojava uzrokovalo je smrt (Tablica 2).

**Tablica 2.** Posljedice nuspojave prema kriteriju ozbiljnosti

Posljedica nuspojave/Kriterij ozbiljnosti	N (%) prijava
Smrt	20 (0,2)
Životno ugrožavajuće	107 (1,3)
Uzrok/produžena hospitalizacija	562 (6,7)
Onemogućavanje/onesposobljavanje	24 (0,3)
Kongenitalna anomalija/urođena mana	7 (0,1)
Drugo medicinski važno stanje	1859 (22,2)

#### 4.1.4. Lijekovi koji su doveli do nuspojave

Najviše je nuspojava zaprimljeno za ATK skupinu J: Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima) (61,9%) (Slika 11).



Slika 11. Raspodjela suspektih djelatnih tvari prema ATK skupinama

Najviše prijavljenih nuspojava bilo je za suspektne lijekove: cjepivo protiv ospica, zaušnjaka i rubeole (0,17%), cjepivo protiv difterije, hripavca, poliomijelitisa, tetanusa i HIB cjepivo (0,09%), cjepivo protiv difterije, hripavca, tetanusa (0,05%). Tablica 3 daje pregled najčešćih suspektnih djelatnih tvari i popratnih tvari u istodobnoj primjeni za koje su prijavljene nuspojave.

**Tablica 3.** Najčešće suspektne djelatne tvari i popratne tvari u istodobnoj prijavi za koje su prijavljene nuspojave

<b>Prijavljeni aktivni sastojci (WHODrug)</b>	<b>Suspektni lijek N (%)</b>	<b>Popratni lijek N (%)</b>	<b>Ukupno</b>
Cjepivo protiv ospica; Cjepivo protiv zaušnjaka; Cjepivo protiv rubeole	1388 (0,17)	0 (0,00)	1388
Cjepivo protiv difterije; HIB cjepivo; Cjepivo protiv hripavca; Cjepivo protiv poliomijelitisa; Cjepivo protiv tetanusa	717 (0,09)	3 (0,00)	720
Cjepivo protiv difterije; Cjepivo protiv hripavca; Cjepivo protiv tetanusa	402 (0,05)	0 (0,00)	402
Cjepivo protiv hepatitisa b	378 (0,05)	8 (0,00)	386
Cjepivo protiv difterije; Cjepivo protiv tetanusa	370 (0,04)	0 (0,00)	370
Cjepivo protiv difterije; Cjepivo protiv hepatitisa b; Cjepivo protiv HIB; Cjepivo protiv hripavca; Cjepivo protiv dječje paralize; Cjepivo protiv tetanusa	340 (0,04)	2 (0,00)	342
Amoksicilin; Klavulanska kiselina	259 (0,03)	14 (0,00)	273
Paracetamol	170 (0,02)	79 (0,01)	249
Ibuprofen	213 (0,3)	34 (0,00)	247
Diazepam	180 (0,02)	13 (0,00)	193
Cjepivo protiv ospica; Cjepivo protiv hripavca; Cjepivo protiv rubeole	191 (0,02)	0 (0,00)	191
Cjepivo protiv poliomijelitisa	161 (0,02)	5 (0,00)	166
Kolekalciferol	143 (0,02)	20 (0,00)	163

Salbutamol	117 (0,01)	35 (0,00)	152
Amoksicilin	133 (0,02)	14 (0,00)	147
Azithromicin	113 (0,01)	19 (0,00)	132
BCG cjepivo	92 (0,01)	2 (0,00)	94
Fenoksimetilpenicilin	83 (0,01)	9 (0,00)	92
Alprazolam	86 (0,01)	1 (0,00)	87
Cjepivo protiv pneumokoka	83 (0,01)	3 (0,00)	86
Valproična kiselina	56 (0,01)	26 (0,00)	82
Levotiroksine	70 (0,01)	11 (0,00)	81
Montelukast	69 (0,01)	10 (0,00)	79
Acetilsalicilna kiselina	59 (0,01)	17 (0,00)	76
Diklofenak	63 (0,01)	6 (0,00)	69
Loratadine	49 (0,01)	18 (0,00)	67
HIB cjepivo	66 (0,01)	0 (0,00)	66
Lamotrigin	56 (0,01)	10 (0,00)	66
Cefuroksim	51 (0,01)	15 (0,00)	66
HPV cjepivo	62 (0,01)	0 (0,00)	62

## 4.2. Rasprava

Literatura navodi mnoge razlike između organizma pedijatrijske populacije i organizma odraslog čovjeka. Preslikavanjem doziranja i upotrebe lijekova za odrasle na pedijatrijsku populaciju ne može se sa sigurnošću predvidjeti metabolizam i učinak lijeka. Budući da nedostaje kliničkih ispitivanja lijekova za pedijatrijsku populaciju te da se oni propisuju *off-label*, pedijatrijska je populacija često ranjiva i podložna neželjenim učincima lijekova s naglaskom na nuspojave. Također, primjena lijeka u djece identificirana je kao rizični faktor za nastanak medikacijskih pogrešaka, objašnjava se složenim doziranjem te je predoziranje najčešće prijavljena medikacijska pogreška u djece (procijenjeno je da predoziranje uzrokuje 21% svih medikacijskih pogrešaka u djece) (Mirosevic Skvrce i sur., 2020; Manias i sur., 2014; Ghaleb i sur., 2006; von Laue i sur., 2003).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode je do 31. prosinca 2021. zaprimila ukupno 8 375 spontanih prijava sumnji na nuspojave kod pedijatrijske populacije. Prilikom analize prijava sumnji na nuspojave prikupljenih spontanom prijavljivanjem potrebno je uzeti u obzir glavno ograničenje tzv. neprijavljivanje ili *under-reporting* nuspojava (Hazell i Shakir, 2006). Procjenjuje se da do 95% svih nuspojava nije prijavljeno (Hawcutt i sur., 2011). To upućuje na vjerojatnost da je nuspojava bilo više, no one su ostale nepoznate za HALMED i posljedično za ovu analizu. Ipak, nuspojave koje su zabilježene i analizirane daju veliki primjer obrazaca koji mogu utjecati na predviđanje, praćenje i sprječavanje mogućih nuspojava nakon provedene analize. Također, spontana vrsta prijave ima mnogo pozitivnih aspekata, uključujući sposobnost identificiranja prethodno nepoznate nuspojave i mogućnosti davanja povratnih informacija propisivačima (Hawcutt i sur., 2011).

Nešto više zaprimljenih nuspojava bilo je kod muške pedijatrijske populacije (50,0%) od onih zaprimljenih za žensku populaciju (47,0%) što je u skladu s istraživanjem Obebi Cliff-Eriba i suradnika provedenog u Gani gdje su najčešće pogođeni također bili dječaci (Obebi Cliff-Eribo i sur., 2015). Mali dio prijavljenih nuspojava (3%) ne navodi spol pacijenata te ipak postoji vjerojatnost jednakog udjela muških i ženskih prijava.

Najviše prijavljenih nuspojava bilo je za pedijatrijsku populaciju u dobi između 2 i 11 godina. Taj podatak upućuje na pretpostavku da mala djeca, a prije svega novorođenčad i dojenčad, možda neće moći adekvatno komunicirati problem i glasovno se pritužiti na nuspojavu, pa ne čudi što

nuspojave često mogu ostati neprimijećene u tim skupinama (Fabiano i sur., 2011). Ipak, udio prijavljenih nuspojava u skupini dojenčadi (28 dana do 23 mjeseca) bio je veći od nuspojava (29,9%) u skupini adolescenata (12 – 17 godina, 22,6%). To upućuje na činjenicu da je skupina dojenčadi ona u kojoj se prima najviše cjepiva, a upravo su cjepiva, zajedno s antibioticima, zabilježena kao najčešći uzrok nuspojava u pedijatrijskoj populaciji (Cliff-Eribo i sur., 2016). Činjenica je potvrđena analizom u ovom radu gdje se vidi da su cjepiva i antibiotici najčešći uzrok razmatranih nuspojava (Tablica 3). Također, antibiotici i cjepiva su najčešće korišteni lijekovi kod pedijatrijske populacije širom svijeta (Obebi Cliff-Eribo, 2016). Prema tome ne čudi što su upravo cjepiva skupina lijekova za koju je prijavljeno najviše nuspojava jer se ukazuje mogućnost statistički značajne razlike u broju cijepljene dojenčadi s onom koja je razvila nuspojavu. U ovom radu nije razmotren način aplikacije cjepiva i uvjeti u kojima je ono primljeno te zdravstveno stanje dojenčeta u trenutku aplikacije. Takav bi pristup svim lijekovima koji su doveli do nuspojava dao podatke i o ponekad, dubljem korijenu uzroka nastanka nuspojave te potencijalno razdijelio nuspojavu koja ne može biti spriječena od one nuspojave nastale medikacijskom pogreškom koja je mogla biti spriječena.

Najviše prijava sumnji na nuspojavu pristiglo je od liječnika (78,5%) što se ne slaže s podacima iz sličnog istraživanja provedenog u Maleziji, a objavljenog 2016. godine gdje su najviše prijava poslale medicinske sestre (36,7%), zatim farmaceuti (30,2%) i liječnici (21,8%) (Rosli i sur., 2016). Nadalje, u istraživanju koje je razmatralo spontano prijavljene nuspojave za pedijatrijsku populaciju u Nigeriji 2016. dobiveni su drugačiji rezultati i tamo su skoro polovicu prijava podnijeli farmaceuti (49%), dok su liječnici podnijeli manje od jedne četvrtine nuspojava (22%) (Obebi Cliff-Eribo, 2016). To ukazuje na pretpostavku da su u Hrvatskoj liječnici još uvijek u najvećem doticaju s pedijatrijskim pacijentima i da će najvjerojatnije prvi prepoznati i prijaviti nuspojavu. Također, liječnici, korisnici lijeka ili drugi ne-zdravstveni radnici najčešći su pozivatelji Centra za otrovanja (CKO) prema objavljenim izvješćima IMROH-a (od 2007. do 2015.) (<https://www.imi.hr/hr/jedinica/centar-za-kontrolu-otrovanja/>). Kvalitativni pregled empirijskih studija objavljen 2010., izvijestio je da su zdravstveni djelatnici, posebno liječnici prijavili većinu ADR-ova. Farmaceuti, medicinske sestre ili roditelji također su izvijestili o nekim nuspojavama u hospitaliziranih bolesnika, ali je bilo malo informacija o obrascima prijavljivanja. Iznenađujuće, potrošači su prijavili vrlo malo nuspojava kod pedijatrijske populacije unatoč tome



što su imali priliku prijaviti ih nacionalnim bazama podataka ADR-a u Kanadi, Danskoj, Nizozemskoj, Švedskoj, SAD-u i Velikoj Britaniji (Aagaard i sur., 2010a).

Broj nuspojava u pedijatrijskoj populaciji je u kontinuiranom porastu. U pandemiji COVID-a najviše su prijavljivane nuspojave na COVID cjepiva dok se za sve ostale nuspojave bilježi lagani pad ([https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2021.pdf)).

Ukupni porast spontanijh prijavi svakako je rezultat razvojnog partnerstva HALMED-a sa zdravstvenim stručnjacima u području spontanog izvještavanja. U tu je svrhu, HALMED 2005. godine započeo s organizacijom radionica za zdravstvene djelatnike, a do 2010. organizirano je više od 60 radionica o spontanom prijavljivanju (Tomić i sur., 2010). Važna prekretnica u broju prijavi vidljiva je i nakon 2016. godine kada broj prijavi naglo raste, a to je povezano s potpisivanjem suradnje između HALMED-a i IMROH-a (7. ožujka 2016.) čime je dogovoreno da će IMROH redovito prosljeđivati zaprimljene sumnje na trovanja lijekovima HALMED-u koje će se obrađivati kao sumnje na nuspojave. IMROH je najznačajniji izvor prijavi HALMED-u budući da od IMROH-a prijavitelji nuspojava traže i dobivaju savjet vezan za liječenja otrovanja (<https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/HALMED-i-IMI-zapoceli-formalnu-suradnju-na-podrucju-pracenja-predoziranja-lijekovima/1502>).

Najviše je zaprimljenih prijavi bilo bez nuspojava (14,5%) što može upućivati na medikacijske pogreške koje nisu dovele do nuspojave, a nastale su slučajnim izlaganjem lijeka djetetu. Te medikacijske pogreške analizirane su i predstavljene posterom izloženom na 3. hrvatskom kongresu kliničke farmacije u Zagrebu 2022. Nuspojave nastale slučajnim izlaganjem lijeka djetetu posljedica su ostavljanja lijeka bez nadzora roditelja, privlačnog pakiranja lijeka, privlačnog okusa i mirisa lijeka, sličnosti lijeka s bombonima ili sokom (Omrčen i sur., 2022).

Nuspojave koje su slijedile po broju prijavi bile su groznica (11,1%), parotitis (7,6%), osip (5,7%), urtikarija (5,2%) i pokušaj samoubojstva (5,0%). Kožne reakcije u pedijatrijskoj populaciji prijavljuju se češće nego kod odraslih, što je često posljedica fiziologije kože koja je različita kod te populacije u usporedbi s odraslima i to posljedično dovodi do sklonosti kožnim reakcijama (Star i sur., 2011). Pokušaj samoubojstva nalazi se na sedmom mjestu prijavi što upućuje na to da je ta

populacija manje sigurna u potencijalne opasnosti i moguće smrtne ishode njihovog pokušaja, a radnje su im pri uzimanju otrovnog sredstva često impulzivne (Zakharov i sur., 2013).

Najveći broj nuspojava pripadao je sljedećim organskim sustavima: opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (47,0%), ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije (24,7%), poremećaji kože i potkožnog tkiva (18,7%), poremećaji probavnog sustava (15,6%) te poremećaji živčanog sustava (14,9%) što je u skladu s činjenicom da su nuspojave na cjepljenja u pedijatrijskoj populaciji najčešće pireksija, febrilne konvulzije i osip (Aagaard i sur., 2010b). Slični podaci dobiveni su u radu Blakea i sur. koji daje prikaz analize nuspojava pristiglih u EudraVigilance do 13. lipnja 2013. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene činile su najviše zaprimljenih slučajeva, zatim su slijedili poremećaji živčanog sustava, gastrointestinalni poremećaji, investigacije te poremećaji kože i potkožnog tkiva (Blake i sur., 2014.).

Nešto više od polovice prijavljenih nuspojava nije ocijenjeno kao ozbiljno (55,2%) što je u skladu s činjenicom da su ozbiljne prijave nuspojava rjeđe (Edwards, 1990). Prema kriteriju ozbiljnosti najviše je posljedica nuspojava bilo klasificirano kao drugo medicinski važno stanje (22,2%), zatim su slijedile posljedice prouzročenja ili produljenja hospitalizacije (6,7%). Najnovija 7-godišnja studija nuspojava lijekova koje su uzrokovale prijem pedijatrijske populacije na Hitnu pedijatrijsku službu na Siciliji pokazala je da je stopa hospitalizacije u pedijatrijske populacije s nuspojavama (75,8%) bila značajno veća nego u bolesnika bez nuspojava (11,9%;  $p < 0,001$ ) (Nasso i sur., 2020). To ukazuje na činjenicu da nuspojave značajno doprinose hospitalizaciji pedijatrijske populacije. Također, nuspojava koja je stečena hospitalizacijom sa sobom nosi velike troškove i za jednog pacijenta povećava ukupne troškove za 19,86% u odnosu na hospitalizaciju u kojoj se nije razvila nuspojava, a produljenje ostanka u bolnici povećava i ukupne troškove skrbi te prosjek duljine boravka u bolnici od 8,25% (Khan 2013). Životno ugrožavajuće bilo je 1,3% prijavljenih nuspojava, 0,3% uzrokovalo je onesposobljenje pacijenata, a 0,2% prijavljenih nuspojava uzrokovalo je smrt. Nuspojave koje su uzrokovale takve slučajeve trebalo bi dodatno razmotriti, ustanoviti uzrok nastanka takve nuspojave i svakako ih pokušati prevenirati u budućnosti kako se ne bi ponovile.

## 5. ZAKLJUČCI

U ovom diplomskom radu analizirano je 8 375 prijava sumnji na nuspojave kod pedijatrijske populacije zaprimljenih u HALMED do 31. prosinca 2021.

Analizom uzroka nuspojava kod pedijatrijske populacije može se zaključiti da je zbog velikog broja prijava nuspojava nastalih slučajnim izlaganjem lijeka djetetu najdjelotvornija intervencija držanje lijeka podalje od dohvata pedijatrijske populacije.

Nuspojave koje su dovele do posljedice prouzročenja ili produljenja hospitalizacije dodatno su troškovno opterećenje na zdravstveni sustav te bi se njihovim sprječavanjem oslobodila sredstva za druge prioritetne namjene.

Analiza ukazuje na potrebu opreznijeg pristupa i nadzora cjepljenja pedijatrijske populacije budući da je tu zabilježeno najviše nuspojava.

Nuspojave bi se mogle prevenirati i sprječavanjem medikacijskih pogrešaka. Provedena analiza ukazuje na potrebu edukacije roditelja, zdravstvenih stručnjaka i drugih osoba koje su odgovorne za primjenu lijeka kako bi opreznije postupali s primjenom i čuvanjem lijekova te ih držali izvan dohvata pedijatrijske populacije. Također, važno je pronaći i analizirati uzroke i posljedice medikacijskih pogrešaka u liječenju pedijatrijske populacije. Češćim informiranjem o provedenim analizama nuspojava koje su pristigle u HALMED može se pridonjeti širenju svijesti i njihovoj prevenciji.

Da bi se omogućila što kvalitetnija analiza, potrebno je poticati zdravstvene stručnjake, ali i sve građane Republike Hrvatske na prijavu primijećenih nuspojava. Tu se bitno usmjeriti prema kliničkim farmaceutima i farmaceutima u javnim ljekarnama kao zadnjim karikama u izdavanju lijekova jer je iz analize provedene u ovom radu vidljivo da postoji široki prostor za njihovo djelovanje u prijavljivanju nuspojava.

## 6. LITERATURA

1. Aagaard L, Christensen A, Hansen EH. Information about adverse drug reactions reported in children: a qualitative review of empirical studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2010b, 70(4), 481–491.
2. Aagaard L, Hansen EW, Hansen EH. Adverse events following immunization in children: retrospective analysis of spontaneous reports over a decade. *Eur J Clin Pharmacol*, 2010a, 67(3), 283–288.
3. About VigiBase, <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>, pristupljeno 10.06.2022.
4. Blake KV, Zaccaria C, Domergue F, La Mache E, Saint-Raymond A, Hidalgo-Simon A. Comparison Between Paediatric and Adult Suspected Adverse Drug Reactions Reported to the European Medicines Agency: Implications for Pharmacovigilance. *Paediatr Drugs*, 2014, 16(4), 309–319.
5. Carnovale C, Gentili M, Maticena M, Dimov Di Giusti M, Krnic D, Dolini B, Kolaric D, Margan Koletic Z, Macolic Sarinic V, Culjak M, Fortino I, Merlino L, Clementi E, Radice S. A retrospective review of paediatric adverse drug reactions reported in Lombardy and Croatia from 2005 to 2013. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(2), 35–43.
6. Choonara I. Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children—pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatr*, 2012, 172(5), 577–580.
7. Cliff-Eribo KO, Sammons H, Choonara, I. Systematic review of paediatric studies of adverse drug reactions from pharmacovigilance databases. *Expert Opin Drug Saf*, 2016, 15(10), 1321–1328.
8. de Wildt SN, Tibboel D, Leeder JS. Drug metabolism for the paediatrician. *Arch Dis Childh*, 2014, 99(12), 1137–1142.
9. Edwards IR, Lindquist M, Wiholm BE, Napke E. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*, 1990, 336(8708), 156–158.
10. EMA, Clinical Investigation of Medicinal Products in the Paediatric Population, 2020, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf), pristupljeno: 10.6.2022.

11. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf*, 2011, 11(1), 95–105.
12. Ghaleb A, Barber N, Franklin B, Yeung V, Khazi Z, Wong I (2006) Systematic review of medication errors in paediatric patients. *The Annals of Pharmacotherapy* 40: 1766-1776.
13. Gonzales, K. Medication Administration Errors and the Pediatric Population: A Systematic Search of the Literature. *J Pediatr Nurs*, 2010, 25(6), 555–565.
14. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP)-Annex I-Definitions (Rev 4), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf), pristupljeno 15.7.2022.
15. Guideline on good pharmacovigilance practices, 2017, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf), pristupljeno 15. 6. 2022.
16. HALMED i IMI započeli formalnu suradnju na području praćenja predoziranja lijekovima, 2016., <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/HALMED-i-IMI-zapoceli-formalnu-suradnju-na-podrucju-pracenja-predoziiranja-lijekovima/1502>, pristupljeno 10.07.2022.
17. HALMED. Postupak - Kako prijaviti nuspojavu, Farmakovigilancija, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojave/Postupak/>, pristupljeno 15.6.2022.
18. Hawcutt DB, Mainie P, Riordan A, Smyth RL, Pirmohamed M. Reported paediatric adverse drug reactions in the UK 2000-2009. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2012, 73(3), 437–446.
19. Hazell L, Shakir SAW. Under-Reporting of Adverse Drug Reactions. *Drug Saf*, 2006, 29(5), 385–396.
20. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52(1), 77–83.
21. Izvješće o prijavama sumnji na nuspojave, [https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale\\_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2021.pdf](https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/ostale_stranice/Izvjesce-o-prijavama-sumnji-na-nuspojave-u-2021.pdf), pristupljeno 15.7.2022.

22. Jasso-Gutiérrez L, Castellanos-Solís EC, Santos-Preciado J. The importance of pharmacovigilance in the pediatric population. undefined. *Med Hosp Infant Mex*, 2009, 66, 1–15.
23. Khan LM. Comparative epidemiology of hospital-acquired adverse drug reactions in adults and children and their impact on cost and hospital stay – a systematic review. *Eur. J. Clin. Pharmacol*, 2013, 69(12), 1985–1996.
24. Lawrence G, Gold MS, Hill R, Deeks S, Glasswell A, McIntyre PB. Annual report: surveillance of adverse events following immunisation in Australia, 2007. *Commun Dis Intell Q Rep*, 2008, 32(4), 371–387.
25. Lee JH, Byon HJ, Choi S, Jang YE, Kim EH, Kim JT, Kim, HS. Safety and Efficacy of Off-label and Unlicensed Medicines in Children. *J Korean Med Sci*, 2008, 33(37).
26. Lista ozbiljnih nuspojava, <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>, pristupljeno 10.7.2022.
27. Medication errors in hospitalised children. Elizabeth Manias, Sharon Kinney, Noel Cranswick, Allison Williams. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 01/2014; 50(1):71-7
28. Mirosevic Skvrce N, Galica I, Pacadi C, Kandzija N, Mucalo I. Adverse drug reactions that arise from the use of medicinal products outside the terms of the marketing authorization. *RSAP*, 2019, 16(7):928-934.
29. Napoleone E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). *Ital J Pediatr*, 2010, 36(1), 4.
30. Nasso C, Mecchio A, Rottura M, Valenzise M, Menniti-Ippolito F, Cutroneo PM, Squadrito V, Squadrito F, Pallio G, Irrera N, Arcoraci V, Altavilla D. A 7-Years Active Pharmacovigilance Study of Adverse Drug Reactions Causing Children Admission to a Pediatric Emergency Department in Sicily. *Front. Pharmacol*, 2020, 11.
31. Neubert A, Dormann H, Weiss J, Egger T, Criegee-Rieck M, Rascher W, Brune K, Hinz B. The Impact of Unlicensed and Off-Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. *Drug Saf*, 2004, 27(13), 1059–1067.
32. Novaković I. Nuspojave lijekova kod osoba starije životne dobi. 2022, <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:2429>, pristupljeno: 15.6.2022.

33. Omrčen L, Barić J, De Lai E, Šnajcer N, Mucalo I, Mirošević Svkvrce N. Uzroci najčešće prijavljenih medikacijskih pogrešaka u djece, 3. hrvatski kongres KLINIČKE FARMACIJE, 2022, 101-103.
34. Pacadi C. Nuspojave u osoba starije životne dobi koje nastaju primjenom lijekova izvan uvijeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, 2021, *repozitorij.pharma.unizg.hr*. <https://repozitorij.pharma.unizg.hr/islandora/object/pharma:2308>, pristupljeno 15.6.2022.
35. Pan X, Lv H, Liang H, Wang Y, Shen L, Chen F, Chen Y, Hu Y. Surveillance on the adverse events following immunization with the pentavalent vaccine in Zhejiang, China. *Hum. Vaccines Immunother*, 2022, 18(1).
36. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13), [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html), pristupljeno 10.7.2022.
37. Preporuke o načinu navođenja nuspojava prema učestalosti (CIOMS III) i klasifikaciji nuspojava prema organskim sustavima (MedDRA-i), 2007., <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2007/Preporuke-o-nacinu-navodenja-nuspojava-prema-ucestalosti-CIOMS-III-i-klasifikaciji-nuspojava-prema-organskim-sustavima-MedDRA-i/27/>, pristupljeno: 10.07.2022.
38. Rosli R, Ming LC, Abd Aziz N, Manan, MM. A Retrospective Analysis of Spontaneous Adverse Drug Reactions Reports Relating to Paediatric Patients, 2016, *PLoS One*, 11(6), 0155385.
39. Službeni list Europske unije, UREDBA (EZ) br. 1901/2006 EUROPSKOG PARLAMENTA I VIJEĆA od 12. prosinca 2006. o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32006R1901&from=IT>, pristupljeno 10.7.2022.
40. Smyth RMD, Gargon E, Kirkham J, Cresswell L, Golder S, Smyth R, Williamson P. (2012). Adverse Drug Reactions in Children — A Systematic Review. *PLoS One*, 2012, 7(3).
41. Star K, Norén GN, Nordin K, Edwards, IR. Suspected Adverse Drug Reactions Reported for Children Worldwide. *Drug Saf*, 2011, 34(5), 415–428.

42. Strolin Benedetti M. and Baltes EL. Drug metabolism and disposition in children. *Fundam Clin Pharmacol*, 2003, 17(3), 281–299.
43. Tomić S, Filipović Sučić A, Plazonić A, Truban Žulj R, Macolić Šarinić V, Čudina B, Ilić Martinac A. Regulating Medicines in Croatia: Five-year Experience of Agency for Medicinal Products and Medical Devices. *Croat Med J*, 2010, 51(2), 104–112.
44. Ufer M, Kimland E, Bergman U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2004, 13(3), 147–152.
45. van den Anker J, Reed MD, Allegaert K, Kearns, GL. Developmental Changes in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 58, 10–25.
46. van Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts TCG, Rademaker CMA. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Childh*, 2016, 101(7), 662–669.
47. VigiBase, <https://who-umc.org/vigibase/>, pristupljeno 29.7.2022.
48. Vlahović-Palčevski V, Huić M. NUSPOJAVE LIJEKOVA. *Medicina*, 2004, 42(40)(3), 181–185.
49. von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115:407–415.
50. Zakharov S, Navratil T, Pelcova D. Suicide attempts by deliberate self-poisoning in children and adolescents. *Psychiatry Research*, 2013, 210(1), 302–307.
51. Zhao X, Chen L, Lu J. A similarity-based method for prediction of drug side effects with heterogeneous information. *Math Biosci*, 2018, 306, 136–144.



## 7. SAŽETAK/SUMMARY

### 7.1. Sažetak

Pedijatrijska je populacija specifična po svojim razvojnim karakteristikama. Nedostaje kliničkih ispitivanja koja bi potvrdila sigurnost primjene lijekova kod pedijatrijske populacije i oni se propisuju ‘izvan odobrenja’ ili *off-label* što često za posljedicu ima nuspojave. Ovaj rad daje analitički pregled spontano prijavljenih nuspojava lijekova u pedijatrijskoj populaciji zaprimljenih u Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. Cilj rada bio je odrediti i okarakterizirati prijavljene nuspojave. Analizirano je 8 375 prijava sumnji na nuspojave. Prijave sumnji na nuspojave analizirane su prema spolu i dobi pacijenta, prijavitelju, godini zabilježene nuspojave, klasifikaciji nuspojave prema organskim sustavima koje navodi MedDRA, ozbiljnosti nuspojave, prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova suspektne djelatne tvari i djelatnih tvari u istodobnoj primjeni. Dobiveni rezultati ovog diplomskog rada nadopunit će postojeće informacije i dokaze o nuspojavama u pedijatrijskoj populaciji te doprinjeti smanjenju učestalosti istih.

## **7.2. Summary**

The pediatric population is specific for its developmental characteristics. There is a lack of clinical trials that confirm the safety of drugs in pediatric population. Consequently, drugs are prescribed 'out of approval' or off-label which often results in side effects. This paper provides an analytical overview of spontaneously reported adverse drug reactions in pediatric population received by the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices by the 31<sup>st</sup> of December 2021. The objective of the thesis was to identify and characterize reported adverse reactions. The analysis included 8,375 reports of suspected adverse reactions. The received reports of suspected side effects were analyzed according to the gender and age of the patient, the applicant, the year of the recorded side effect, the classification of side effects according to the organ systems listed by MedDRA, the severity of side effects, according to the anatomical-therapeutic-chemical classification of drugs, the suspected active substance and active substances in simultaneous use. The obtained results of this thesis supplement the existing information and evidence of side effect in the pediatric population and contribute to reducing their frequency.

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Centar za primijenjenu farmaciju  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### NUSPOJAVE U PEDIJATRIJSKOJ POPULACIJI PRIJAVLJENE AGENCIJI ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE HRVATSKE

Eleonora De Lai

#### SAŽETAK

Pedijatrijska je populacija specifična po svojim razvojnim karakteristikama. Nedostaje kliničkih ispitivanja koja bi potvrdila sigurnost primjene lijekova kod pedijatrijske populacije i oni se propisuju 'izvan odobrenja' ili *off-label* što često za posljedicu ima nuspojave. Ovaj rad daje analitički pregled spontano prijavljenih nuspojava lijekova u pedijatrijskoj populaciji zaprimljenih u Hrvatsku agenciju za lijekove i medicinske proizvode do 31. prosinca 2021. Cilj rada bio je odrediti i okarakterizirati prijavljene nuspojave. Analizirano je 8 375 prijava sumnji na nuspojave. Prijave sumnji na nuspojave analizirane su prema spolu i dobi pacijenta, prijavitelju, godini zabilježene nuspojave, klasifikaciji nuspojave prema organskim sustavima koje navodi MedDRA, ozbiljnosti nuspojave, prema anatomsko-terapijsko-kemijskoj klasifikaciji lijekova suspektne djelatne tvari i djelatnih tvari u istodobnoj primjeni. Dobiveni rezultati ovog diplomskog rada nadopunit će postojeće informacije i dokaze o nuspojavama u pedijatrijskoj populaciji te doprinjeti smanjenju učestalosti istih.

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

Rad sadrži: 37 stranica, 11 grafičkih prikaza, 3 tablice i 51 literaturni navod. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: nuspojave, pedijatrijska populacija, djeca, medikacijske pogreške, off label, djeca

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

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

Rad prihvaćen: kolovoz, 2022.

## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Centre for Applied Pharmacy  
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### **SIDE EFFECT IN PEDIATRIC POPULATION REPORTED TO THE CROATIAN AGENCY FOR MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES**

**Eleonora De Lai**

#### **SUMMARY**

The pediatric population is specific for its developmental characteristics. There is a lack of clinical trials that confirm the safety of drugs in pediatric population. Consequently, drugs are prescribed 'out of approval' or off-label which often results in side effects. This paper provides an analytical overview of spontaneously reported adverse drug reactions in pediatric population received by the Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices by the 31<sup>st</sup> of December 2021. The objective of the thesis was to identify and characterize reported adverse reactions. The analysis included 8,375 reports of suspected adverse reactions. The received reports of suspected side effects were analyzed according to the gender and age of the patient, the applicant, the year of the recorded side effect, the classification of side effects according to the organ systems listed by MedDRA, the severity of side effects, according to the anatomical-therapeutic-chemical classification of drugs, the suspected active substance and active substances in simultaneous use. The obtained results of this thesis supplement the existing information and evidence of side effect in the pediatric population and contribute to reducing their frequency.

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

Thesis includes: 37 pages, 11 figures, 3 tables and 51 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Side effect, pediatric, medication errors, off label, children

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

Reviewers: **Iva Mucalo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Nikica Mirošević Skvrce, Ph.D.** Titular assistant professor, Chief coordinator for new safety issues in the Department of Pharmacovigilance and Rational Pharmacotherapy, HALMED - Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia  
**Lidija Bach Rojecky, Ph.D.** Full Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: August, 2022.