

Izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene bezreceptnih lijekova

Kolarić, Darija

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

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:163:668531>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-14**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Darija Kolaric

**IZMJENE PODATAKA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI
PRIMJENE BEZRECEPTNIH LIJEKOVA**

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

PSS studij: Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić, mr. pharm.

Specijalistički rad obranjen je dana 22.12.2020. u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Sveučilišta u Zagrebu, pred Povjerenstvom u sastavu:

1. Prof. dr. sc. Vesna Bačić-Vrca
2. Izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić
3. Prof. dr. sc. Sanda Vladimir-Knežević

Rad ima 130 listova.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na stručnom vodstvu, strpljenju, pomoći i vremenu tijekom izrade i pripreme za obranu specijalističkog rada.

Hvala Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na pristupu bazama koje su korištene u izradi specijalističkog rada.

Hvala mojoj obitelji i prijateljima na podršci.

SAŽETAK

Cilj istraživanja

Primarni cilj ovog specijalističkog rada je pregledno opisati i raspraviti nova saznanja o sigurnosti i djelotvornosti za lijekove s načinom izdavanja bez recepta s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj koja su prihvaćena u sklopu izmjena u dokumentaciji o lijeku u prethodnom 6-godišnjem razdoblju (od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019.).

Rad sadrži i pregled zaključaka javnih izvješća o ocjeni dokumentacije lijeka i preporuka dostupnih na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA), Europske komisije (EK) i Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) u svezi sigurnosti i djelotvornosti djelatnih tvari sadržanih u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj, objavljenih u istom razdoblju a koji su proizašli iz zajedničkih postupaka ocjene na razini Europske unije.

Sekundarni cilj rada je utvrditi utjecaj i posljedice uvođenja nove farmakovigilancijske legislative na dobivanje novih znanstvenih saznanja o postmarketinškoj sigurnosti i djelotvornosti lijekova s načinom izdavanja bez recepta i implementaciju istih u informacije o lijeku.

Materijali i metode

Prilikom izrade specijalističkog rada korištena je stručna literatura, zakonski akti iz područja regulative lijekova te stručne smjernice relevantne za problematiku specijalističkog rada dostupne na stranicama nadležnih regulatornih tijela, kao i baze podataka (baza Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), baza Europske agencije za lijekove (EMA), baza Europske komisije (EK) te baza Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh)).

Pristupanjem bazama HALMED-a i EMA-e izdvojeni su podaci o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka za lijekove s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019. koje su uvjetovale izmjenu informacija o lijeku, te je provedena njihova kvantitativna i kvalitativna analiza.

Pristupanjem bazama EMA-e, EK i CMDh, proveden je i pregled zajedničkih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene u Europskoj uniji za djelatne tvari u sastavu odobrenih lijekova s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj, završenih u istom razdoblju te pripadajućih preporuka za izmjenu informacija o lijeku. Analizom su obuhvaćeni arbitražni postupci, ocjena sigurnosnih signala, ocjena periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR), ocjena pedijatrijskih ispitivanja u okviru članka 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 te objavljene monografije biljnih lijekova Europske unije (HMPC monografije). Pri pretraživanju podataka, korišten je popis odobrenih lijekova s načinom izdavanja bez recepta i pripadajućih djelatnih tvari dostupan u bazama HALMED-a. Podaci o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijekova prikazani su odvojeno za lijekove s djelatnim tvarima kemijskog i biljnog podrijetla. Rezultati za kemijske lijekove razdvojeni su za lijekove odobrene centraliziranim postupkom odobravanja (CP) te za lijekove odobrene nacionalnim postupkom (NP), decentraliziranim postupkom (DC) i postupkom međusobnog priznavanja (MRP). Završeni postupci zajedničke ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji prikazani su zasebno prema vrsti postupka.

Rezultati

U razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019. odobreno je ukupno 487 kliničkih izmjena odobrenja za 239 bezreceptnih lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj. S obzirom na vrstu najzastupljenije su veće izmjene tip II (52,2%) i na kategoriju izmjene klasificirane C.I.4 (novi podaci u klinici i farmakovigilanciji) (41,5%). Veće kliničke izmjene (tip II) odobrene su za 41 djelatnu tvar i kombinaciju djelatnih tvari, pri čemu je u mnogim slučajevima provedeno kompletno ažuriranje podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene. Prema zahvaćenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka, više od 50% odobrenih zahtjeva uključivalo je izmjene podataka o nuspojavama, upozorenjima i mjerama opreza (dijelovi 4.8. i 4.4.) te oko 30% odobrenih zahtjeva izmjene podataka o doziranju, interakcijama lijekova i predoziranju (dijelovi 4.2., 4.5. i 4.9.).

U istom razdoblju je odobreno 30 kliničkih izmjena za 7 bezreceptnih lijekova odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj među kojima prevladavaju manje izmjene tip IB (63,3%) te one klasificirane C.I.z

(uključuje preporuke PRAC-a i ishode PSUSA postupaka). Za svaku od 4 djelatne tvari obuhvaćene kliničkim izmjenama provedene su izmjene podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka (uključujući i veće izmjene). S obzirom na zahvaćeni dio sažetka opisa svojstava lijeka, 36,7% odobrenih izmjena odnosilo se na upozorenja i mjera opreza (dio 4.4.), 23,3% na interakcije lijekova (dio 4.5.), 20,0% na nuspojave lijeka (dio 4.8.), 13,3% na farmakokinetička svojstva lijeka (dio 5.2.) odnosno 10,0% na farmakodinamička svojstva lijeka (dio 5.1.).

U istom razdoblju ukupno je odobreno 28 kliničkih izmjena za 23 bezreceptna biljna lijeka, od kojih su najzastupljenije manje izmjene IB (46,4%) te one klasificirane u kategoriji C.I.z (89,3%). Od toga se samo 9 izmjena odnosilo na sadržajnu kliničku izmjenu provedenu radi usklađivanja s HMPC monografijom ili uslijed novih kliničkih podataka. Ovim izmjenama su zahvaćeni svi klinički dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka.

Proveden je pregled završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji u istom razdoblju i pripadajućih preporuka za izmjenu informacija o lijeku objavljenih na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove i drugih nadležnih tijela, te su rezultati relevantni za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj prikazani niže u tablici.

Postupak zajedničke ocjene sigurnosti i djelotvornosti u EU	Broj završenih postupaka od 1.7.2013. do 30.6.2019.	Broj djelatnih tvari u sastavu OTC lijekova u RH koje su zahvaćene preporukama za izmjenu informacija o lijeku
arbitražni postupci	5	6
sigurnosni signali	11	7
ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka (čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) 1901/2006)	4	4
Ocjena PSUR-a(eva) - EU PSUR Worksharing postupak	6	7
Ocjena PSUR-a(eva) - Neformalni EU PSUR Worksharing postupak	4	4
Ocjena PSUR-a(eva) – PSUSA postupak	16	14
Objava prve HMPC monografije	9	9
Objava ažurirane HMPC monografije	12	12

Rezultati ovog specijalističkog rada potvrđuju značajan utjecaj uvođenja nove farmakovigilancijske legislative na brže dobivanje novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova i veći opseg tih informacija. Izravna posljedica je veći broj odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene ove skupine lijekova i veći broj zahtjeva za implementaciju istih u uputu o lijeku.

Zaključci

Za pravilnu uporabu bezreceptnih lijekova nužno je da bolesnici/korisnici lijeka pažljivo pročitaju priloženu uputu o lijeku prije uporabe te da ljekarnici pri stručnom savjetovanju pružaju informacije u skladu s važećim informacijama o lijeku izdanima od strane nadležnog regulatornog tijela.

Obzirom na to da stroži regulatorni zahtjevi praćenja lijekova rezultiraju povećanom dinamikom novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova, nužna je kontinuirana edukacija i praćenje izmjena informacija o tim lijekovima od strane ljekarnika i svih zdravstvenih djelatnika koji imaju savjetodavnu ulogu u svezi odabira i primjene lijekova u samoliječenju.

Korištenjem Baze lijekova HALMED-a u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi, podiže se kvaliteta ljekarničke usluge i doprinosi sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova s načinom izdavanja bez recepta. S ciljem pružanja točnih informacija bolesnicima/korisnicima lijeka o uporabi bezreceptnih lijekova odnosno osiguranja pravovremene implementacije novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti u uputu o lijeku koja je prilaže pakiranju lijeka, nužna je suradnja nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet s nadležnim regulatornim tijelima.

SUMMARY

Objectives

The primary objective of this paper is to describe and discuss new safety and efficacy findings of non-prescription medicinal products authorised in Croatia, which have been granted through variations of marketing authorizations in the previous 6-year period (from 1 July 2013 till 30 June 2019).

The paper also provides an overview of the conclusions of the public assessment reports and recommendations available on the website of the European Medicines Agency (EMA), the European Commission (EC) and the Coordination Group on Mutual Recognition and Decentralised Procedure (CMDh) regarding the safety and efficacy of active substances as a compound of non-prescription medicines in Croatia, published during the same period as a result of joint assessment procedures at European Union level.

The secondary objective is to determine the impact and consequences of introducing a new pharmacovigilance legislation on the acquisition of new scientific information regarding postmarketing safety and efficacy of non-prescription medicinal products, as well as implementation of those into product information.

Materials and methods

For the purposes of this paper, the scientific literature, legal acts in the field of human medicines regulation and relevant scientific guidelines available on the websites of the competent regulatory authorities were used, as well as databases (databases of Agency for Medicinal Products and Medical Devices (HALMED), European Medicines Agency (EMA), European Commission (EC) and Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products (CMDh)). Data on safety and efficacy variations of marketing authorization for non-prescription medicines in Croatia that resulted in product information amendments and granted in the period from 1 July 2019 to 30 June 2019 were collected by accessing the HALMED's and EMA's databases. Quantitative and qualitative analysis of these data were conducted.

The overview of safety and efficacy joint assessment procedures at European Union level that are completed during the same period for active substances contained in the authorised non-prescription

medicines in Croatia and corresponding recommendations for product information, was carried out by accessing EMA's, EC's and CMDh's databases. The analysis included referrals procedures, the evaluation of safety signals, the assessment of periodic safety update reports (PSUR), the assessment of paediatric studies submitted under Article 45 and 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 and the overview of herbal monographs published in European Union (HMPC). List of authorised non-prescription medicinal products and related active substances, available in HALMED's databases, was used during data search. Information on approved safety and efficacy variations are presented separately for medicinal products with active substances of chemical and herbal origin. For the chemical medicines /pharmaceuticals, results were analysed with regard to authorisation procedure (centralised, national, decentralised and mutual recognition procedure). Completed joint safety and efficacy assessment procedures at European Union level are presented separately according to the type of procedure.

Results

In the period from 1st July 2013 till 30th June 2019, a total of 487 clinical variations were granted for 239 non-prescription medicinal products with active substances of chemical origin authorised via national, mutual recognition and decentralised procedure in Croatia. Most common were major variations type II (52.2%) and changes under the category C.I.4 (new clinical and pharmacovigilance data) (41.5%). The major clinical variations (type II) were approved for 41 active substances/combinations of active substances, with a complete update of safety and efficacy data in many cases. According to the affected section of summary of product characteristics, more than 50% of approved requests included changes of adverse effects, warnings and precautions (sections 4.8 and 4.4) and about 30% of approved requests covered dosage, interactions and overdose information (sections 4.2, 4.5 and 4.9). During the same period, a total of 30 clinical variations was granted for 7 non-prescription centralised authorised medicinal products in Croatia, among which the majority referred to minor changes type IB (63.3%) and those classified as C.I.z (including PRAC recommendations and outcomes of PSUSA procedures). Changes of safety and efficacy data (including major changes) were made for each of the 4 active substances affected by clinical variations. According to the affected section of summary of product characteristics, 36.7% of the approved variations were related to warnings and

precautions (section 4.4), 23.3% to drug interactions (section 4.5), 20.0% to adverse reactions (section 4.8), 13.3% to pharmacokinetic properties (section 5.2) and 10.0% to pharmacodynamic properties (section 5.1). In the same period, a total of 28 clinical variations were granted for 23 non-prescription herbal medicines. Highest frequency was observed for minor type IB variations (46.4%) and those classified as C.I.z (89.3%). Out of these, only 9 had impact on the content of clinical data and were related to the harmonisation with adopted EU herbal monograph or with new clinical data. All clinical sections are covered by these clinical variations.

The overview of safety and efficacy joint assessment procedures in the European Union completed during the same period and related recommendations for product information published on the EMA's and other competent authorities' websites were carried out. Results relevant to non-prescription medicines in Croatia are shown in the table below.

Safety and efficacy joint assessment procedure in the European Union	Number of completed procedures in the period from 1st July 2013 till 30th June 2019	Number of active substances in the composition of non-prescription medicines in Croatia that are affected by recommendations for amendments of product information
Referral Procedures	5	6
Safety signals	11	7
Assessment of studies submitted under Article 45 or 46 of Regulation (EC) No 1901/2006	4	4
PSURs Assessment EU PSUR Work Sharing Procedure	6	7
PSURs Assessment - Informal EU PSUR Work Sharing Procedure	4	4
PSUR Assessment - PSUSA procedure	16	14
Adoption of first European Union herbal monograph	9	9
Adoption of revised European Union herbal monograph	12	12

The results confirm the significant impact of the introduction of new pharmacovigilance legislation on the rapid acquisition of new information on safety and efficacy of non-prescription medicinal products and its greater scope. Direct consequence represent the higher number of granted safety and efficacy

variations of marketing authorizations for this group of medicines and the larger number of requests for their implementation into the package leaflet.

Conclusions

For the correct use of non-prescription medicinal products, it is essential that patients /users read carefully the attached package leaflet before use, and (that) the pharmacists provide expert advice in accordance with valid product information issued by the competent authority.

Given that more strict regulatory requirements for drug monitoring resulting in increased dynamics of new information on the safety and efficacy of non-prescription medicinal products, pharmacists and all healthcare professionals who have an advisory role in selection and use of medicinal products intended for self-medication, are obligated to educate themselves continuously and keep up with the amendments of these products information.

The usage of the HALMED's Medicinal Products Database in daily pharmacy practice raises the quality of pharmacy service and contributes to the safe and effective use of medicinal products not subjected to medical prescription.

The cooperation between marketing authorisation holders and the competent authorities is necessary in order to provide accurate instructions on non-prescription medicinal products use to the patients/users and to ensure the timely implementation of new safety and efficacy findings into the package leaflet attached to packaging.

POPIS KRATICA

AGEP	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (eng. <i>Acute Generalised Exanthematous Pustulosis</i>)
ATK	anatomsko-terapijsko-kemijska klasifikacija lijekova (eng. <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification</i>)
BCRP	protein rezistencije raka dojke (eng. <i>Breast Cancer Resistance Protein</i>)
BfArM	Njemačka agencija za lijekove (njem. <i>Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte</i>)
CgA	kromogranin A
CD-P-PH/PHO	Stručna skupina za razvrstavanje lijekova Vijeća Europe (eng. <i>Committee of Experts on the classification of medicines as regards their supply</i>)
CHMP	Povjerenstvo za lijekove za humanu primjenu Europske agencije za lijekove (eng. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
CMDh	Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (eng. <i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products</i>)
COX	ciklooksigenaza (eng. <i>Cyclooxygenase</i>)
CP	centralizirani postupak (eng. <i>Centralized Procedure</i>)
CSP	ključni sigurnosni profil (eng. <i>Core Safety Profile</i>)
CYP	citokrom P450
DCP	decentralizirani postupak (eng. <i>Decentralised Procedure</i>)
DDPS	Detaljan opis farmakovigilancijskog sustava (eng. <i>Detailed Description of the Pharmacovigilance System</i>)
DER	omjer ekstrakcije lijeka (eng. <i>Drug Extract Ratio</i>)
DLP	datum zaključavanja baze podataka (eng. <i>Data Lock Point</i>)
DRESS	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (eng. <i>Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>)

EDQM	Europsko ravnateljstvo za kakvoću lijekova i zdravstvenu skrb Vijeća Europe (eng. <i>European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare</i>)
EK	Europska komisija (eng. <i>European Commission</i>)
EMA	Europska agencija za lijekove (eng. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPITT	web-based sustav za praćenje sigurnosti lijekova i komunikaciju EU nadležnih regulatornih tijela (eng. <i>European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool</i>)
EU	Europska unija (eng. <i>European Union</i>)
EURD	Referentni popis datuma Europske unije (eng. <i>European Union reference dates list</i>)
FAR	završno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. <i>Final Assessment Report</i>)
FUM	mjere obveze (eng. <i>Follow-up measure</i>)
GABA	gama-aminomaslačna kiselina
GVP	Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (eng. <i>Guidelines on good pharmacovigilance practices</i>)
HAART	visoko aktivna antiretrovirusna terapija koja se koristi u liječenju HIV infekcije (eng. <i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>)
HALMED	Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (eng. <i>Agency for Medicinal Products and Medicinal Devices of Croatia</i>)
HIV	virus humane imunodeficijencije (eng. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HMA	Međuvladino tijelo (eng. <i>Heads of Medicines Agencies</i>)
HMPC	Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. <i>Committee on Herbal Medicinal Products</i>)
IME	medicinski ozbiljna stanja (eng. <i>Important Medical Events</i>)
INN	međunarodno nezaštićeno ime (eng. <i>International Nonproprietary Name</i>)
INR	internacionalni normalizirani omjer
IPP	inhibitori protonske pumpe
LAB	označivanje lijeka (eng. <i>Labelling</i>)
LNG	levonorgestrel

MAH	nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. <i>Marketing Authorisation Holder</i>)
MedDRA	Medicinski rječnik za regulatorne poslove (eng. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MLM	praćenje medicinske literature (eng. <i>Medical literature monitoring</i>)
MRP	postupak međusobnog priznavanja (eng. <i>Mutual Recognition Procedure</i>)
NCA	nacionalno nadležno regulatorno tijelo (eng. <i>National Competent Authority</i>)
NP	nacionalni postupak (eng. <i>National Procedure</i>)
NSAIDs	nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. <i>Non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>)
OTC	bezreceptni lijek, lijek s načinom izdavanja bez recepta (eng. <i>Over the Counter</i>)
PAR	Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. <i>Public Assessment Report</i>)
PASS	ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. <i>Post authorisation safety study</i>)
PAES	ispitivanje djelotvornosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. <i>Post authorisation efficacy study</i>)
PBRER	Periodičko izvješće o ocjeni koristi i rizika (eng. <i>Periodic Benefit Risk Evaluation Report</i>)
PL	uputa o lijeku (eng. <i>Package Leaflet</i>)
PRAC	Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (eng. <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>)
PSMF	Glavni spis o farmakovigilancijskom sustavu (eng. <i>Pharmacovigilance System Master File</i>)
PSUR	Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (eng. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PSUSA	Jedinstvena EU ocjena PSUR-(ev)a (eng. <i>PSUR EU Single Assessment Procedure</i>)
QRD	Uputa o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku (eng. <i>Quality Review of Documents</i>)
RegiSCAR	europski registar teških kožnih nuspojava na lijekove i prikupljanje bioloških uzoraka (eng. <i>European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples</i>)

RH	Republika Hrvatska (eng. <i>Republic of Croatia</i>)
RMP	Plan upravljanja rizicima (eng. <i>Risk management plan</i>)
RUP	Ponovljeni postupak (eng. <i>Repeat Use Procedure</i>)
SmPC	sažetak opisa svojstava lijeka (eng. <i>Summary of Product Characteristics</i>)
SOC	klasifikacija organskih sustava (eng. <i>System Organ Class</i>)
SZO	Svjetska zdravstvena organizacija (eng. <i>World Health Organization</i>)
TBL	tradicionalni biljni lijek (eng. <i>Traditional herbal medicine</i>)
UPA	ulipristal acetat
WEU	provjerena medicinska uporaba (eng. <i>Well-established use</i>)
WS	postupak „podjele posla“ (eng. <i>Worksharing Procedure</i>)
pdWS	postupak „podjele posla“ ocjene ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka u okviru čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (eng. <i>Paediatric EU Worksharing Procedure</i>)
PSUR WS	postupak „podjele posla“ ocjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (eng. <i>PSUR Worksharing Procedure</i>)

SADRŽAJ

1.	UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA.....	1
1.1.	Lijekovi s načinom izdavanja bez recepta	1
1.2.	Uloga ljekarnika u samoliječenju	2
1.3.	Nova farmakovigilancijska legislativa.....	3
1.4.	Klinički podaci u informacijama o lijeku	5
1.5.	Postupci odobravanja bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj	7
1.6.	Zakonska osnova za davanje odobrenja bezreceptnih lijekova	9
1.7.	Izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.....	11
1.8.	Postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova u Europskoj uniji.....	19
1.8.1.	Arbitražni postupci	19
1.8.2.	Ocjena sigurnosnih signala.....	21
1.8.3.	Ocjena ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka.....	22
1.8.4.	Ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR).....	24
1.8.5.	Izrada monografija biljnih lijekova u Europskoj uniji.....	25
2.	CILJ ISTRAŽIVANJA	27
3.	MATERIJALI I METODE.....	28
3.1.	ODOBRENE IZMJENE U DOKUMENTACIJI O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ	28
3.1.1.	Promatrano razdoblje uključeno u analizu	28
3.1.2.	Lijekovi uključeni u analizu	28
3.1.3.	Izmjene u kliničkoj dokumentaciji o lijeku uključene u analizu	30
3.1.4.	Izmjene u kliničkoj dokumentaciji o lijeku isključene iz analize.....	32
3.1.5.	Izvori informacija o odobrenim kliničkim izmjenama u dokumentaciji lijeka u Republici Hrvatskoj	33

3.1.6. Analiza odobrenih kliničkih izmjena u dokumentaciji o lijeku u Republici Hrvatskoj i prikaz rezultata analize	35
3.2. ZAVRŠENI POSTUPCI OCJENE SIGURNOSTI I DJELOTVORNOSTI U EUROPSKOJ UNIJI RELEVANTNI ZA DJELATNE TVARI U SASTAVU OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ	36
3.2.1. Promatrano razdoblje uključeno u analizu	36
3.2.2. Djelatne tvari uključene u analizu	36
3.2.3. Postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji uključeni u analizu	36
3.2.4. Izvori informacija o završenim postupcima ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji	39
3.2.5. Analiza završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji i prikaz rezultata analize	43
4. REZULTATI	45
4.1. PRVI DIO – OTC LIJEKOVI I DJELATNE TVARI UKLJUČENI U ANALIZU	45
4.1.1. OTC lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobreni NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj	45
4.1.2. OTC lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobreni CP postupkom u Republici Hrvatskoj	51
4.1.3. OTC lijekovi s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobreni NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj	52
4.2. DRUGI DIO – KVANTITATIVNA I KVALITATIVNA ANALIZA ODOBRENIH IZMJENA U DOKUMENTACIJI O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ	57
4.2.1. Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.	57

4.2.2.	Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.....	63
4.2.3.	Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.	66
4.2.4.	Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.	69
4.2.5.	Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.....	71
4.2.6.	Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.....	73
4.3.	TREĆI DIO – PREGLED ZAVRŠENIH POSTUPAKA OCJENE SIGURNOSTI I DJELOTVORNOSTI U EUROPSKOJ UNIJI ZA DJELATNE TVARI U SASTAVU OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ	74
4.3.1.	Arbitražni postupci	74
4.3.2.	Ocjena sigurnosnih signala.....	79
4.3.3.	Ocjena ispitivanja pedijatrijske upotrebe lijeka.....	84
4.3.4.	Ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka.....	86
4.3.5.	Izrada i revizija monografija biljnih lijekova Europske unije	94
5.	RASPRAVA	102
5.1.	Odobrene izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene OTC lijekova u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.	102
5.2.	Završeni postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova u Europskoj uniji u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. i pripadajuće preporuke za izmjenu informacija o lijeku	

	objavljene na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove relevantne za odobrene OTC lijekove u Republici Hrvatskoj	104
6.	ZAKLJUČCI.....	108
7.	LITERATURA	109
8.	ŽIVOTOPIS.....	128

1. UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

1.1. Lijekovi s načinom izdavanja bez recepta

Lijekovi koji se izdaju bez recepta ili bezreceptni lijekovi (eng. *medicinal products not subject to medical prescription*) su lijekovi koji imaju odobren način izdavanja bez liječničkog recepta od strane nadležnog regulatornog tijela rješenjem o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (1, 2). Nazivaju se još i OTC lijekovi (eng. *Over The Counter*) što bi u izravnom hrvatskom prijevodu značilo "s druge strane recepture" ili kolokvijalno "preko pulta". U njihovom sastavu mogu se nalaziti djelatna(e)¹ tvar(i) kemijskog ili biljnog podrijetla. Bezreceptni lijekovi su regulirani zakonodavstvom o lijekovima, te kao i lijekovi s načinom izdavanja na recept moraju zadovoljiti postavljene stroge zahtjeve kakvoće, sigurnosti i djelotvornosti, odnosno imati dokazanu, stalnu i ponovljivu (farmaceutsko-kemijsku i proizvodnu) kakvoću, kliničku djelotvornost i odgovarajuću sigurnost primjene (1, 3).

Odluku o načinu izdavanja bez recepta donosi nadležno regulatorno tijelo temeljem provedene stručne ocjene omjera koristi i rizika primjene lijeka u predloženim uvjetima uporabe (put primjene lijeka, jačina lijeka, djelatna tvar(i), terapijske indikacije, ciljna populacija, najveća pojedinačna i dnevna doza, trajanje liječenja, veličina pakiranja), a u skladu s odredbama Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1), Pravilnika o davanju odobrenja za stavljanje u promet (Narodne novine, br. 83/13., 28/20.) (4) te sukladno smjernici Europske komisije *Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (January 2006)* (5) i preporukama Stručne skupine za

¹ Djelatna tvar je tvar ili smjesa tvari namijenjena za proizvodnju lijeka koja postaje djelatni sastojak lijeka s farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija ili postavljanja medicinske dijagnoze. (1)

razvrstavanje lijekova Vijeća Europe² (dodaci *Committee of Ministers Resolution CM/Res(2018)1 on the classification of medicines as regards their supply (superseding Resolution ResAP(2007)1 on the classification of medicines as regards their supply*) (6). Način izdavanja bez recepta može se odobriti lijekovima s povoljnim sigurnosnim profilom koji imaju pozitivan omjer koristi i rizika pri uporabi bez savjetovanja s liječnikom ako se primjenjuju u skladu s važećim informacijama o lijeku odobrenima od strane nadležnog regulatornog tijela.

1.2. Uloga ljekarnika u samoliječenju

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) samoliječenje (eng. *self-medication*) je odabir i uporaba lijekova od strane pojedinaca u svrhu liječenja bolesti ili simptoma prepoznatih od njih samih (7). Ljekarnik kao osoba koja izravno izdaje bezreceptne lijekove bolesniku/ korisniku lijeka ima ključnu ulogu u odgovornom samoliječenju. Njegova je dužnost i obveza da bolesnika/korisnika lijeka stručno i nepristrano savjetuje o samoliječenju (7, 8) i prenese mu točne informacije o bezreceptnim lijekovima i proizvodima namijenjenima za samoliječenje (9). Magistar farmacije izdaje bezreceptne lijekove na osobnu odgovornost i može bolesniku uskratiti izdavanje bezreceptnog lijeka ako stručno procjeni da bi se time moglo ugroziti njegovo zdravlje (10). U slučaju kada zbog ozbiljnosti i trajanja simptoma samoliječenje nije prikladno, obvezan je uputiti bolesnika liječniku (8). U svrhu pružanja odgovarajuće ljekarničke skrbi, ljekarnici su dužni trajno se stručno usavršavati, educirati i pratiti nove znanstvene spoznaje iz djelokruga rada (10). U svakodnevnom radu trebaju pratiti i biti upoznati s najnovijim saznanjima o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova sukladno uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka(ova) u promet.

² Preporuke Stručne skupine za razvrstavanje lijekova Vijeća Europe o načinu izdavanja i propisivanja djelatnih tvari (Committee of Experts on the classification of medicines as regards their supply (CD-P-PH/PHO)) sadržane su u Melclass bazi koja je dostupna pod poveznicom <https://melclass.edqm.eu/> (6)

1.3. Nova farmakovigilancijska legislativa

S ciljem smanjenja godišnje stope smrtnosti uslijed nuspojava lijekova u Europskoj uniji (197 000 slučajeva/godini), Europska komisija (EK) je 2005. pokrenula reviziju Europskog sustava za praćenje sigurnosti lijekova, što je rezultiralo donošenjem nove farmakovigilancijske legislative koja je stupila na snagu u srpnju 2012., čime su uvedene značajne promjene vezano za praćenje sigurnosti lijekova. Pod pojmom „nova farmakovigilancijska legislativa“ podrazumjeva se skup pravnih akata u usvojenih 2010. (11)

- Direktiva 2010/84/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2010. (12)
- Uredba (EU) broj 1235/2010 Europskog parlamenta i Vijeća od 15. prosinca 2010. (13)

i njihovih izmjena:

- Provedbena Uredba Komisije (EU) broj 520/2012 od 19. lipnja 2012.
- Uredba (EU) broj 1027/2012 Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012.
- Direktiva 2012/26/EU Europskog parlamenta i Vijeća od 25. listopada 2012.

Cilj nove farmakovigilancijske legislative je smanjenje broja nuspojava u Europskoj uniji kroz sljedeće djelovanje (12, 14, 15):

- **prikupljanje boljih podataka o lijekovima i njihovoj sigurnosti** (putem planova upravljanja rizicima (eng. *Risk management plans*) (RMP), periodičkih izvješća o neškodljivosti lijeka (eng. *Periodic safety update reports*) (PSUR), ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. *Post-authorisation safety and efficacy studies*) (PASS, PAES), uspostavljanjem PSUR repozitorija³, prikupljanjem strukturiranih podataka o odobrenim lijekovima u Europskoj uniji, uspostavljanjem Glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu (eng. *Pharmacovigilance system master file*) (PSMF), uvođenjem obveze obavješćivanja nadležnih regulatornih tijela u slučaju obustave stavljanja lijeka u promet i povlačenja lijeka iz prometa i pripadajućih razloga, uspostavljanjem praćenja

³ PSUR repozitorij je baza izrađena za potrebe svih zemalja članica EU s pristupom svim PSUR-evima i izvješćima o ocjeni PSUR-a. (15)

odabrane stručne medicinske literature (eng. *Medical literature monitoring*) (MLM) od strane Europske agencije za lijekove (EMA) i unošenja podataka o zabilježenim nuspojavama u EudraVigilance⁴ bazu)

- **analiza i razumijevanje podataka o sigurnosti lijeka** (uspostavljanje sustava upravljanja signalima, poboljšanje EudraVigilance baze, uvođenjem koncepta dodatnog praćenja lijekova (eng. *additional monitoring*) i pripadajućeg posebnog označivanja informacija o lijeku)
- **donošenje čvrstih i brzih odluka vezanih uz sigurnosna pitanja**
- **učinkovita regulatorna djelovanja za osiguranje sigurnosti i djelotvornosti lijekova** (provedene promjene u stručnim tijelima Europske agencije za lijekove i modelu odlučivanja: uspostavljeno Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (eng. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) (PRAC), nova uloga Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) u donošenju odluka nakon preporuke PRAC-a; promjene vezano za provođenje arbitražnih postupaka pokrenutih iz sigurnosnih razloga – uveden arbitražni postupak u skladu s člankom 107. stavkom (i) Direktive 2001/83/EZ („Urgent Union Procedure“), odluku o ishodu arbitražnog postupka nakon ocjene PRAC-a donosi Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) ili Povjerenstvo za humane lijekove pri Europskoj agenciji za lijekove (CHMP)).
- **poticanje bolesnika na prijavljivanje nuspojava i sudjelovanje** (omogućavanjem prijavljivanja sumnji na nuspojavu lijeka od strane pojedinaca izravno nadležnom regulatornom tijelu i nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. *Marketing Authorisation Holder*) (MAH)) (14, 15)
- **povećana transparentnost i bolja komunikacija** (putem objavljivanja rasporeda i zapisnika održanih sjednica stručnih tijela EMA-e na mrežnoj stranici (eng. *Agendas and Minutes*), koordiniranog objavljivanja informacija o sigurnosti primjene lijeka u državama članicama

⁴ EudraVigilance je središnja baza nuspojava lijekova u Europskoj uniji. (1)

Europske unije, održavanja javnih rasprava u slučaju arbitražnih postupaka pokrenutih iz sigurnosnih razloga (eng. *Public hearings*), objave ishoda arbitražnih postupaka vezano za sigurnost primjene na mrežnoj stranici EMA-e)

Novom farmakovigilancijskom legislativom se definiraju obveze, postupci i način djelovanja zdravstvenih radnika, nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i nadležnih regulatornih tijela u području farmakovigilancije u svrhu sigurne primjene lijeka (12, 15).

Radi lakšeg provođenja legislative, u praksi su uspostavljene Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (eng. *Guidelines on good pharmacovigilance practices*) (GVP) (16).

1.4. Klinički podaci u informacijama o lijeku

U postupcima odobravanja lijekova nadležno regulatorno tijelo ocjenjuje i odobrava informacije o lijeku koje uključuju sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), uputu o lijeku (PL) i označivanje lijeka (LAB). Sadržaj informacija o lijeku propisan je u Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1), a pri njihovoj izradi potrebno je koristiti predloške za informacije o lijeku i slijediti smjernice/upute za izradu informacija o lijeku objavljene na mrežnim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (17), Europske agencije za lijekove (EMA) (18) i Europske komisije (EK) (19).

Sažetak opisa svojstava lijeka (eng. *Summary of Product Characteristics*) (SmPC) je sažetak stručnih informacija o lijeku namijenjen zdravstvenim radnicima. Pri navođenju podataka u sažetku opisa svojstava lijeka koristi se stručna terminologija. Podaci o **djelotvornosti primjene lijeka** obuhvaćeni su dijelovima 4.1. (Terapijske indikacije), 4.2. (Doziranje i način primjene), 4.5. (Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija), 5.1. (Farmakodinamička svojstva) i 5.2. (Farmakokinetička svojstva). Podaci o **sigurnosti primjene lijeka** primarno su sadržani u dijelu 4.3. (Kontraindikacije), 4.4. (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), 4.5. (Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija), 4.6. (Plodnost, trudnoća i dojenje), 4.7. (Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima), 4.8. (Nuspojave) i 4.9. (Predoziranje), iznimno u dijelu 4.2. (Doziranje i način primjene)

i dijelu 5.3. (Neklinički podaci o sigurnosti primjene). Detaljne upute o podacima koje je potrebno navesti u pojedinačnim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka sadržane su u smjernici Europske komisije *A Guideline on summary of product characteristics (SmPC) (September, 2009)* (19)

Uputa o lijeku (eng. *Package Leaflet*) (PL) je uputa s informacijama o lijeku za korisnike/bolesnike koja je priložena uz lijek. Sadržaj upute o lijeku mora biti usklađen s odgovarajućim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka (17). Tekst upute o lijeku mora biti napisan na jasan i razumljiv način bolesnicima/korisnicima, korištenjem izraza za koje se pretpostavlja da su svima poznati i koriste se u uobičajenom govoru te jednostavnih rečenica koje omogućuju razmišljanje svih važnih informacija. Podaci o **djelotvornosti primjene lijeka** sadržani su u dijelu 1. (Što je X i za što se koristi) i 3. (Kako uzimati X), a **podaci o sigurnosti primjene** lijeka u dijelu 2. (Što morate znati prije nego počnete uzimati X), 3. (pododjeljak 'Ako uzmete više X nego što ste trebali') i dijelu 4. (Moguće nuspojave).

Označivanje lijeka (eng. *Labelling*) (LAB) su podaci na vanjskom i unutarnjem pakiranju lijeka. Temeljem čl. 92 Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1) i Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku (17), za bezreceptne lijekove je propisano navođenje uputa za uporabu lijeka u dijelu 15. vanjskog označivanja lijeka. Iste moraju uključivati indikaciju(e), doziranje, kontraindikaciju(e) i upozorenje(a), sukladno podacima u sažetku opisa svojstava lijeka odnosno uputi o lijeku. Ukoliko nije moguće navesti sve potrebne podatke zbog nedostatka prostora na pakiranju, kao poveznica na uputu o lijeku navodi se standardna rečenica „Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku“ (17).

Tablica 1. Usporedni prikaz podataka o sigurnosti i djelotvornosti u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) i uputi o lijeku (PL)

Klinički podaci	Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)	Uputa o lijeku (PL)
Terapijske indikacije	Dio 4.1.	Dio 1.
Doziranje	Dio 4.2.	Dio 3.
Put(evi) i način primjene	Dio 4.2.	Dio 3.
Trajanje liječenja	Dio 4.2.	Dio 3.
Kontraindikacije	Dio 4.3.	Dio 2. (Nemojte uzimati X*)
Mjere opreza pri uporabi i posebna upozorenja	Dio 4.4.	Dio 2. (Upozorenja i mjere opreza)
Interakcije s drugim lijekovima	Dio 4.5.	Dio 2. (Drugi lijekovi i X)
Interakcije s hranom i pićem	Dio 4.5.	Dio 2. (X s hranom, pićem i alkoholom)

Uporaba u trudnica i dojilja, podaci o podnosti	Dio 4.6.	Dio 2. (Trudnoća, dojenje i plodnost)
Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima	Dio 4.7.	Dio 2. (Upravljanje vozilima i strojevima)
Pomoćne tvari s poznatim učinkom	Dio 4.4.	Dio 2. (X sadrži {naziv(i) pomoćne(ih) tvari})
Postupci u slučaju predoziranja	Dio 4.9.	Dio 3. (Ako uzmete više X nego što ste trebali)
Opis nuspojava	Dio 4.8.	Dio 4.
Farmakoterapijska skupina i/ili način djelovanja	Dio 5.1.	Dio 1.

*U uputi o lijeku umjesto „X“ navodi se ime lijeka. (17)

Izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka (eng. *safety and efficacy variations*) istovjetne su pojmu „kliničke izmjene“ u daljnjem tekstu jer se radi o izmjenama kliničkih dijelova u sažetku opisa svojstava lijeka (dijelovi 4.1. – 5.2.), uputi o lijeku (dijelovi 1. – 4.) i označivanju lijeka (dijelovi 7. i 15.).

Općenito u svezi kliničkih izmjena, češće je riječ o izmjenama podataka o sigurnosti primjene lijeka i manje izmjenama podataka o djelotvornosti primjene lijeka.

1.5. Postupci odobravanja bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj

Nadležna regulatorna tijela koja izdaju odobrenje za stavljanje lijeka u promet u Republici Hrvatskoj su Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europska komisija (EK).

Nacionalni postupak (eng. *National Procedure*) (NP) je postupak davanja odobrenja za stavljanje u promet lijekova kojima se izdaje odobrenje za stavljanje u promet samo u Republici Hrvatskoj i za koje nije obvezan centralizirani postupak (1).

Postupak međusobnog priznavanja (eng. *Mutual Recognition Procedure*) (MRP) je postupak davanja odobrenja, koji nakon dobivanja odobrenja u referentnoj državi članici započinje u referentnoj državi članici i drugim državama članicama Europske unije sudionicama istog postupka i koji je obvezan za lijekove za koje se ne provodi CP ili DCP postupak i koji će biti u prometu u više od jedne države članice Europske unije, u skladu s odredbama Direktive 2001/83/EZ (1).

Decentralizirani postupak (eng. *Decentralised Procedure*) (DCP) je postupak davanja odobrenja, koji se istodobno započinje u referentnoj i u drugim državama članicama Europske unije sudionicama istoga postupka. Obvezan je za lijekove za koje se ne provodi CP ili MRP postupak, koji još nisu dobili odobrenje za stavljanje u promet u Europskoj uniji i koji će biti u prometu u više od jedne države članice Europske unije u skladu s odredbama Direktive 2001/83/EZ (1).

Odobrenje za stavljanje lijeka u promet centraliziranim postupkom (CP) daje Europska komisija sukladno odredbama Uredbe (EZ) broj 726/2004 (20), dok odobrenje za stavljanje lijeka u promet nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP) daje HALMED sukladno odredbama Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14, 100/18.) i pripadajućih Pravilnika (1, 4).

Bezreceptni lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla u Republici Hrvatskoj odobreni su centraliziranim postupkom (CP), nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP). Bezreceptni biljni lijekovi s biljnim tvarima i/ili biljnim pripravcima u svojstvu djelatnih tvari u Republici Hrvatskoj su odobreni nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP).

Tablica 2. Postupci odobravanja bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj

Lijekovi	Postupak odobravanja lijekova u Republici Hrvatskoj	Nadležno regulatorno tijelo
Bezreceptni lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla	nacionalni postupak (NP)	Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
	decentralizirani postupak (DCP)	
	postupak međusobnog priznavanja (MRP)	
	centralizirani postupak (CP)	Europska komisija (EK)
Bezreceptni lijekovi s djelatnim tvarima biljnog podrijetla	nacionalni postupak (NP)	Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
	decentralizirani postupak (DCP)	
	postupak međusobnog priznavanja (MRP)	

1.6. Zakonska osnova za davanje odobrenja bezreceptnih lijekova

Zakonska osnova za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet određuje zahtjeve za sadržaj registracijske dokumentacije o lijeku. Zahtjevi za dokumentaciju s obzirom na zakonsku osnovu propisani su Direktivom 2001/83/EZ (2) i njenim dopunama i izmjenama te Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1).

Tablica 3. Vrste zakonskih osnova za stavljanje bezreceptnih lijekova u promet i pripadajući zahtjevi za dokumentaciju lijeka

Zakon o lijekovima (Narodne novine br. 76/13., 90/14., 100/18.) Direktiva 2001/83/EZ	Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet	Zahtjevi za dokumentaciju o lijeku s obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet
čl. 26. Zakona = čl. 8. stavak (3) Direktive	Lijek koji ima cjelovitu dokumentaciju	„Stand alone application“ (cjelovita vlastita ispitivanja) Rezultati: – farmaceutskih (fizikalno-kemijskih, bioloških i/ili mikrobioloških) ispitivanja – nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja – kliničkih ispitivanja + literatura kao suportivni dokaz „Mixed application“ – kombinacija rezultata kliničkih/ili nekliničkih ispitivanja i podataka iz literature
čl. 29. Zakona = čl. 10. stavak (1) Direktive	Generički lijek (eng. „generic application“)	Dokaz bioekvivalentnosti s referentnim lijekom
čl. 32. Zakona = čl. 10. stavak (3) Direktive	Gotov lijek koji ne odgovara u potpunosti pojmu generičkog lijeka (eng. „hybrid application“)	Rezultati: – nekliničkih (toksikoloških i farmakoloških) ispitivanja – kliničkih ispitivanja
čl. 34. Zakona = čl. 10a. Direktive	Lijek koji ima provjerenu medicinsku uporabu (eng. „well-established medicinal use application“)	Iscrpni znanstveni podaci iz literature u svrhu dokaza provjerene medicinske uporabe djelatne tvari lijeka u Europskoj uniji najmanje 10 godina
čl. 35. Zakona= čl. 10b. Direktive	Kombinacija poznatih djelatnih tvari (eng. „fixed-combination medicinal product“)	Rezultati: – novih nekliničkih ili kliničkih ispitivanja za tu kombinaciju djelatnih tvari

Zakon o lijekovima (Narodne novine br. 76/13., 90/14., 100/18.) Direktiva 2001/83/EZ	Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet	Zahtjevi za dokumentaciju o lijeku s obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet
čl. 36. Zakona = čl. 10c. Direktive	Suglasnost nositelja odobrenja referentnog lijeka (eng. „informed consent“)	Suglasnost za korištenje farmaceutske, nekliničke i kliničke dokumentacije referentnog lijeka ⁵
čl. 63. Zakona = čl. 16a Dirketive	Tradicionalni biljni lijek (eng. „traditional herbal medicinal product“)	Dokaz o tradicionalnoj uporabi lijeka najmanje 30 godina (od toga 15 godina u Europskoj uniji)

Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet utječe i na klasifikaciju izmjene u dokumentaciji o lijeku i oblik pripadajuće dokumentacije lijeka. Primjer su izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka⁶. Lijekovi s generičkom zakonskom osnovom podliježu manjim izmjenama tip IB C.I.2.a radi usklađivanja s podacima referentnog lijeka koje ne zahtijevaju ocjenu nadležnog regulatornog tijela, dok lijekovi odobreni temeljem cjelovite dokumentacije podliježu većim izmjenama tip II C.I.4 temeljem podataka proizašlih iz vlastitih kliničkih ispitivanja ili podataka opisanih u stručnoj literaturi što zahtjeva evaluaciju od strane nadležnog regulatornog tijela.

Zakonska osnova određuje i obvezu rutinskog podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR). Lijekovi s odobrenjem sukladno člancima Direktive 2001/83/EZ 10(1). (generički lijek), 10a. (provjerena medicinska uporaba), 14. (homeopatski lijek) i 16a. (tradicionalni biljni lijek) izuzeti su od obveze rutinskog podnošenja PSUR-a osim ako drugačije nije određeno rješenjem o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet, definirano u EURD⁷ listi ili zatraženo od strane nadležnog regulatornog tijela (23).

⁵ Referentni lijek je lijek koji je odobren ili je bio odobren u državi članici Europske unije u skladu s Direktivom 2001/83/EZ ili sukladno odredbama Uredbe (EZ) broj 726/2004, na temelju potpune dokumentacije o kakvoći, djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka (1).

⁶ Izmjene u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka klasificiraju se sukladno važećoj smjernici za klasifikaciju izmjena u Europskoj uniji pod kategorijom „C“ (21). Prema čl. 2. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 izmjene se klasificiraju prema vrsti kao manje izmjene IA i IB odnosno veće izmjene II (22).

⁷ EURD lista je popis koji sadrži popis djelatnih tvari i kombinacija djelatnih tvari s definiranim datumima i učestalošću podnošenja PSUR-a u skladu s odlukama CHMP-a i CMD(h) a na temelju savjeta PRAC-a (1).

1.7. Izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

U sklopu stručne ocjene dokumentacije o lijeku u postupku davanja odobrenja, nadležno regulatorno tijelo procjenjuje odnos rizika i koristi primjene lijeka u predloženim uvjetima odobrenja. Odnos rizika i koristi (eng. *risk-benefit balance*) je procjena pozitivnih terapijskih učinaka lijeka s obzirom na rizike vezane za primjenu lijeka koji obuhvaćaju rizike za zdravlje bolesnika ili stanovništvo i rizike od neželjenih učinaka na okoliš. (1, 2). Nadležno regulatorno tijelo može izdati odobrenje za stavljanje lijeka u promet samo u slučaju povoljnog odnosa rizika i koristi lijeka. Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, tijekom njegovog životnog ciklusa provodi se praćenje sigurnosti i djelotvornosti lijeka uz kontinuiranu promjenu odnosa rizika i koristi njegove primjene. Uslijed dostupnih novih znanstvenih spoznaja vezano za sigurnost i djelotvornost lijeka može doći do promjene dosadašnjeg povoljnog odnosa rizika i koristi lijeka. U tom slučaju nadležno regulatorno tijelo će poduzeti odgovarajuće regulatorne mjere koje uključuju obustavu od izvršenja, ukidanje ili izmjenu odobrenju (najčešće). Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet (MAH) je obvezan dostaviti nadležnom regulatornom tijelu nove podatke koji mogu utjecati na procjenu odnosa rizika i koristi primjene lijeka uz podnošenje zahtjeva za izmjenu odobrenja ukoliko isti dovode od izmjene podataka u odobrenju dokumentaciji o lijeku (1, 2). Nositelji odobrenja također su obvezni pratiti najnovija znanstvena saznanja uključujući zaključke javnih izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku i preporuke Europske agencije za lijekove te osigurati s istima usklađenost informacija o lijeku podnošenjem zahtjeva za izmjenu odobrenja.

Nadležno regulatorno tijelo u Republici Hrvatskoj koje provodi postupke odobrenja izmjena u dokumentaciji o lijeku je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Izmjena odobrenja propisana je Zakonom o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18. (1), Pravilnikom o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Narodne novine, br. 83/13., 28/20.) (4), Uredbom Komisije (EZ) broj 1234/2008 (22) i Uredbom Komisije (EU) broj 712/2012. Ukoliko izmjena

odobrenja dovodi do izmjene sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja lijeka, predmetni dokumenti se prilažu uz zahtjev za izmjenu i ocjenjuju u sklopu ocjene zahtjeva za izmjenu odobrenja.

Važeća Smjernica o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji *Commission guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures* (datum revizije 4. kolovoza 2013.) (21) propisuje klasifikaciju izmjena, uvjete koji moraju biti ispunjeni za pojedinu izmjenu i dokumentaciju koju je potrebno dostaviti uz zahtjev za izmjenu (4). U dodatku navedene smjernice, klasifikacija izmjena je podijeljena u 4 skupine: A. Administrativne izmjene; B. Izmjene u kakvoći; C. Izmjene u sigurnosti, djelotvornosti i farmakovigilanciji; D. Specifične izmjene u PMF-u⁸ i VAMF-u⁹.

Tablica 4. Izmjene u sigurnosti, djelotvornosti i farmakovigilanciji klasificirane sukladno važećoj Smjernici za klasifikaciju izmjena u Europskoj uniji (21)

Kategorija izmjene	Opis izmjene
C.I.1	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku radi implementacije ishoda arbitražnog postupka Europske unije
C.I.2	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku generičkog/hibridnog/biosličnog lijeka nakon ocjene iste izmjene za referentni lijek
C.I.3	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku za lijekove za primjenu kod ljudi radi implementacije ishoda postupka koji se odnosi na periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR), ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) ili ishod ocjene koju je provelo nadležno tijelo sukladno člancima 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006
C.I.4	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku zbog novih farmaceutskih, nekliničkih, kliničkih i farmakovigilancijskih podataka
C.I.5	Izmjena načina izdavanja lijeka za centralizirano odobrene lijekove (CP)
C.I.6	Izmjena(e) terapijske(ih) indikacije(a)
C.I.7	Brisanje farmaceutskog oblika / jačine lijeka
C.I.8	Uvođenje ili izmjena sažetka Glavnog spisa o farmakovigilancijskom sustavu (PSMF) za lijekove za primjenu kod ljudi
C.I.9	Izmjena postojećeg farmakovigilancijskog sustava prema opisanom u detaljnom opisu farmakovigilancijskog sustava (DDPS)
C.I.10	Izmjena učestalosti i/ili datuma podnošenja PSUR-a za lijekove za primjenu kod ljudi

⁸ PMF Glavna dokumentacija o plazmi (eng. *Plasma Master Files*)

⁹ VAMF Glavna dokumentacija o antigenu cjepiva (eng. *Vaccine Antigen Master Files*)

Kategorija izmjene	Opis izmjene
C.I.11	Uvođenje ili promjena(e) obveza ili uvjeta odobrenja uključujući plan upravljanja rizicima (RMP)
C.I.12	Uvrštavanje ili brisanje crnog trokuta i pripadajućih navoda za lijekove koji se nalaze na popisu lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju
C.I.13	Ostale izmjene koje nisu drugdje pokriveno drugom klasifikacijom pod kategorijom „C“ a uključuju podnošenje ispitivanja nadležnom tijelu.

Izmjene koje nisu klasificirane sukladno važećoj Smjernici o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji, mogu se temeljem čl. 5. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 klasificirati sukladno preporuci Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008* koja je dostupna na mrežnoj stranici CMDh (24).

Prema članku 2. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008, izmjene prema vrsti mogu biti manje izmjene tip IA, manje izmjene tip IB, veće izmjene tip II, proširenje odobrenja i hitna sigurnosna ograničenja.

Manja izmjena tip IA (tzv. „*Do and tell*“): izmjena koja ima tek minimalan utjecaj ili uopće ne utječe na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka i ne zahtjeva prethodno odobrenje nadležnog regulatornog tijela i mora se prijaviti nadležnom regulatornom tijelu unutar 12 mjeseci od datuma provede izmjene.

Manja izmjena tip IA_{IN}: specifična manja izmjena koja ne zahtjeva prethodno odobrenje nadležnog regulatornog tijela, ali se izmjena mora prijaviti nadležnom regulatornom tijelu unutar 2 tjedna od datuma provedbe izmjene.

Primjer IA_{IN} izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka je izmjena klasificirana kao C.I.3.z koja se odnosi na implementaciju ishoda PSUSA postupka čiji je prijevod dostupan na hrvatskom jeziku i ne zahtjeva dodatnu prilagodbu informacija o lijeku.

Veća izmjena tip II (tzv. „*Tell and wait prior approval*“): izmjena koje nije proširenje odobrenja i koja ima značajan utjecaj na kakvoću, sigurnost ili djelotvornost lijeka. U Prilogu II. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 u veće izmjene tip II svrstavaju se izmjene vezane uz dodavanje nove(ih) terapijske(ih) indikacije(a) ili modifikaciju postojeće(ih) (odgovara klasifikaciji C.I.6.a) te izmjene vezane uz

značajnije modifikacije sažetka opisa svojstava lijeka zbog novih podataka iz kakvoće, klinike, neklinike i farmakovigilancije (odgovara klasifikaciji C.I.4). Izmjene tipa II moguće je implementirati nakon ocjene/odobrenja izmjene zaprimljene od nadležnog regulatornog tijela.

Manja izmjena tip IB (tzv. „*Tell, wait and do*“): izmjena koje nije manja izmjena tip IA niti veća izmjena tip II niti proširenje odobrenja. Za izmjenu tip IB potrebno je podnijeti zahtjev prije datuma provedbe izmjene i može se implementirati 30 dana nakon obavijesti o urednom zahtjevu zaprimljenom od nadležnog regulatornog tijela. Primjer IB izmjene je izmjena radi usklađivanja s podacima referentnog lijeka u slučaju kada podnositelj nije dostavio dodatne podatke (odgovara klasifikaciji C.I.2.a).

Manja izmjena tip IB „nerazvrstana“ (eng. *unforeseen*): izmjena koja nije klasificirana prema važećoj Smjernici o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji, niti je za nju dana CMDh preporuka o klasifikaciji sukladno članku 5. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008, a nema značajan utjecaj na kakvoću, sigurnost primjene ili djelotvornost lijeka da bi bila tip II izmjena ili proširenje odobrenja. Primjer tip IB „unforeseen“ je izmjena radi uvrštavanja zaključaka iz ponovljenog postupka (RUP) (odgovara klasifikaciji C.I.z).

Proširenje odobrenja za stavljanje u promet (eng. *Extensions*) su složene izmjene navedene u Prilogu I. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008, odnose se na promjene u djelatnoj tvari, promjene u jačini, farmaceutskom obliku ili putu primjene, te zahtijevaju pokretanje novog postupka davanja odobrenja.

Hitno sigurnosno ograničenje (eng. *Urgent safety restriction*) su izmjene u skladu s člankom 2. i 22. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 u kojima u slučaju opasnosti po javno zdravlje ljudi nositelj odobrenja na vlastitu inicijativu poduzima hitne sigurnosne mjere ograničenja te o tome žurno obavještava nadležno regulatorno tijelo. Riječ je o privremenoj izmjeni informacija o lijeku zbog novih podataka značajnih za sigurnost primjene lijeka a koji se posebno odnose na terapijske indikacije, doziranje, kontraindikacije, upozorenja, ciljne populacije i karenciju (22).

Prema dodatku važeće Smjernice za klasifikaciju izmjena u Europskoj uniji (21), izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka pripadaju skupini izmjena s oznakom „C“ i

obuhvaćaju sljedeće podskupine: C.I.1 (arbitražni postupci), C.I.2 (usklađivanje s referentnim lijekom), C.I.3 (ishod ocjene PSUR-a, PASS-a, pedijatrijskog Worksharing postupka), C.I.4 (novi klinički, neklinički i farmakovigilancijski podaci), C.I.5 (izmjena načina izdavanja lijeka), C.I.6 (dodavanje, modifikacija i brisanje terapijskih indikacija), C.I.7 (brisanje farmaceutskog oblika i jačine), C.I.12 (posebno označavanje za lijekove podvrgnute dodatnom praćenju), C.I.13 (ostale izmjene koje uključuju podnošenje ispitivanja nadležnom regulatornom tijelu).

Izmjene pod kategorijama C.I.8, C.I.9, C.I.10 i C.I.11 odnose se na izmjene farmakovigilancijskih dokumenata.

Preporukom Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) (24), obuhvaćene su sljedeće izmjene u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka: izmjene uslijed preporuke PRAC-a temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala (C.I.z), izmjene za lijek s kombinacijom djelatnih tvari radi uvrštavanja prethodno prihvaćene izmjene za jednu djelatnu tvar (C.I.4), te izmjene uslijed usklađivanja s preporukom nadležnog regulatornog tijela (C.I.z).

Važećom Smjernicom za klasifikaciju izmjena u Europskoj uniji propisani su uvjeti koji moraju biti zadovoljeni i dokumentacija koju je potrebno priložiti uz zahtjev za izmjene u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka klasificirane kao C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.5, C.I.7 i C.I.12 (izuzev tip II izmjena) (21).

Tablica 5. Vrste izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka koje uvjetuju izmjenu informacija o lijeku te propisani uvjeti i dokumentacija koje je potrebno zadovoljiti (21)

Klasifikacija izmjene	Opis izmjene	Uvjeti koji moraju biti zadovoljeni	Dokumentacija koju je potrebno priložiti uz zahtjev za izmjenu	Tip izmjene
C.I.1.	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku radi implementacije ishoda arbitražnog postupka Europske unije			
	a) Lijek je obuhvaćen definiranim "scope-om" postupka	1	1, 2, 3	IA_{IN}
	b) Lijek nije obuhvaćen definiranim "scope-om" postupka no izmjenom se implementira ishod postupka bez obveze podnošenja novih dodatnih podataka od strane nositelja odobrenja		1, 2, 3	IB
	c) Lijek nije obuhvaćen definiranim "scope-om" postupka no izmjenom se implementira ishod postupka uz podnošenje novih dodatnih podataka od strane nositelja odobrenja		1, 3	II
Uvjeti:				
1. Izmjena implementira tekst zatražen od nadležnog regulatornog tijela i ne zahtjeva podnošenje dodatnih podataka i/ili daljnju ocjenu				
Dokumentacija:				
1. U prilogu pokrovnog pisma: referenca na Odluku EK ili stajalište CMDh s SmPC, PL i LAB u Prilogu 2. Izjava o istovjetnosti sadržaja prijedloga SmPC-a PL-a i LAB-a s odgovarajućim dijelovima Priloga Odluke EK ili stajališta CMDh 3. Izmijenjene informacije o lijeku				
C.I.2.	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku generičkog/hibridnog/biosličnog lijeka nakon ocjene iste izmjene za referentni lijek			
	a) Implementacija izmjene(a) bez obveze podnošenja novih dodatnih podataka od strane nositelja odobrenja		1, 2	IB
	b) Implementacija izmjene(a) koja zahtjeva daljnje obrazloženje novim dodatnim podacima podnesenim od strane nositelja odobrenja (npr. usporedivost)			II
Dokumentacija:				
1. U prilogu pokrovnog pisma: Zahtjev EMA-e/nacionalnog nadežnog regulatornog tijela (NCA) (ako je primjenjivo) 2. Izmijenjene informacije o lijeku				

Klasifikacija izmjene	Opis izmjene	Uvjeti koji moraju biti zadovoljeni	Dokumentacija koju je potrebno priložiti uz zahtjev za izmjenu	Tip izmjene
C.I.3.	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku za lijekove za primjenu kod ljudi radi implementacije ishoda postupka koji se odnosi na periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (PSUR), ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) ili ishod ocjene koju je provelo nadležno tijelo sukladno člancima 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006			
	a) Implementacija dogovorenog teksta od strane nadležnog regulatornog tijela	1	1, 2	IA_{IN}
	b) Implementacija izmjene(a) koja zahtjeva daljnje obrazloženje novim dodatnim podacima podnesenim od strane nositelja odobrenja		2	II
Uvjeti: 1. Izmjena implementira tekst zatražen od nadležnog regulatornog tijela i ne zahtjeva podnošenje dodatnih podataka i/ili daljnju ocjenu				
Dokumentacija: 1. U prilogu pokrovnog pisma: referenca na dogovor/ocjenu nadležnog regulatornog tijela 2. Izmijenjene informacije o lijeku				
C.I.4	Izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku zbog novih farmaceutskih, nekliničkih, kliničkih i farmakovigilancijskih podataka			II
C.I.5	Izmjena načina izdavanja lijeka za centralizirano odobrene lijekove (CP)			
	a) Za generički/hibridni/bioslični lijek nakon odobrene izmjene načina izdavanja za referentni lijek		1, 2	IB
	b) Sve ostale izmjene načina izdavanja			II
Dokumentacija: 1. U prilogu pokrovnog pisma: dokaz odobrenju izmjene načina izdavanja 2. Izmijenjene informacije o lijeku				
C.I.6	Izmjena(e) terapijske indikacije(a)			
	a) Dodavanje nove terapijske indikacije ili modifikacija postojeće			II
	b) Brisanje terapijske indikacije			IB
C.I.7	Brisanje:			
	a) farmaceutskog oblika		1, 2	IB
	b) jačine		1, 2	IB

Klasifikacija izmjene	Opis izmjene	Uvjeti koji moraju biti zadovoljeni	Dokumentacija koju je potrebno priložiti uz zahtjev za izmjenu	Tip izmjene
Dokumentacija: 1. Izjava da su preostale jačine/farmaceutski oblici na tržištu odgovarajući za doziranje i trajanje liječenja sukladno navedenom u SmPC-u 2. izmijenjene informacije o lijeku				
C.I.12	Uvrštavanje ili brisanje crnog trokuta i pripadajućih navoda za lijekove koji se nalaze na popisu lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju	1	1, 2	IA_{IN}
Uvjeti: 1. Lijek je uvršten u ili uklonjen iz popisa lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju (kako je primjenjivo)				
Dokumentacija: 1. U prilogu pokrovnog pisma: referenca na popis lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju 2. Izmijenjene informacije o lijeku				
C.I.13	Ostale izmjene koje nisu drugdje pokrivena drugom klasifikacijom pod kategorijom „C“ a uključuju podnošenje ispitivanja nadležnom tijelu.			II

* Klasifikacija izmjene prema Smjernici za klasifikaciju izmjena u Europskoj uniji (21)

1.8. Postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene lijekova u Europskoj uniji

1.8.1. Arbitražni postupci

Arbitražni postupak (eng. *referral*) je postupak koji se pokreće u svrhu rješavanja pitanja vezanih uz kakvoću, sigurnost, djelotvornost ili omjer koristi i rizika za jedan lijek ili skupinu lijekova na razini Europske unije (EU). To je postupak rješavanja neslaganja među državama članicama glede važnih pitanja u kojem Europska agencija za lijekove (EMA) provodi znanstvenu ocjenu i donosi preporuku za harmonizirano stajalište unutar EU, a mogu ga pokrenuti nadležna regulatorna tijela država članica (NCA), Europska komisija (EK) ili nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Za većinu arbitražnih postupaka Europska komisija donosi Odluku za mjere prema preporuci Europske agencije za lijekove koju moraju implementirati EU države članice (25).

Tablica 6. Vrste arbitražnih postupaka (25, 26, 27)

Sigurnosna pitanja	
Članak 107. stavak (i) Direktive 2001/83/EZ "Urgent Union procedure"	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom (CP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) i nacionalnim postupkom (NP) Problem: sigurnosno pitanje, potrebna hitna intervencija Inicijator: zemlje članice, Europska komisija Napomena: razmatranje suspenzije, ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet, zabrane opskrbe lijekom, velike izmjene odobrenja kao što su ukidanje indikacije, smanjenje preporučene doze ili nove kontraindikacije
Sigurnosna pitanja, pitanja kakvoće, proizvodnje ili djelotvornosti	
Članak 20. Uredbe (EZ) broj 726/2004 „Referral of CAPs”	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom (CP) Problem: pitanja u proizvodnji ili sigurnosna pitanja Inicijator: zemlje članice, Europska komisija
Članak 31. Direktive 2001/83/EZ „Union interest referral”	Lijekovi: odobreni centraliziranim postupkom (CP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) i nacionalnim postupkom (NP) Problem: kakvoća, sigurnost, djelotvornost Inicijator: zemlje članice, Europska komisija, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet Napomena: Potpuno ili djelomično harmonizirane informacije o lijeku
Pitanja vezana uz lijekove za pedijatrijsku populaciju	
Članak 29. Uredbe (EZ) broj 1901/2006	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) i nacionalnim postupkom (NP)

	Problem: primjena u djece Inicijator: nositelj odobrenja Napomena: nova indikacija, novi farmaceutski oblik ili novi put primjene u djece
Usklađivanje, postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak	
Članak 13. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) Problem: veća izmjena tip II Inicijator: zemlje članice Napomena: Neslaganje između zemalja sudionica u postupku
Članak 29(4). Direktive 2001/83/EZ „MRP and DCP referral“	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) Problem: potencijalno ozbiljan rizik ¹⁰ za javno zdravlje Inicijator: zemlje članice Napomena: Neslaganje između zemalja sudionica u postupku
Članak 30. Direktive 2001/83/EZ „Harmonisation referral“	Lijekovi: odobreni postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim postupkom (DCP) i nacionalnim postupkom (NP) Problem: razlike u indikacijama, kontraindikacijama, doziranju Inicijator: zemlje članice, Europska komisija, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet Napomena: Harmonizacija informacija o lijeku u EU

Arbitražni postupci pokrenuti iz sigurnosnih razloga upućuju se na ocjenu PRAC-u i ovisno o postupku odobravanja lijeka/ova ili CMHP-u (za centralizirano odobrene lijekove) ili CMDh-u (za nacionalno odobrene lijekove).

Ishod arbitražnog postupka može uključivati izmjenu odobrenja (informacija o lijeku ili uvjeta odobrenja – npr. uvođenje dodatnih mjera minimizacije rizika), privremeno oduzimanje odobrenja ili oduzimanje odobrenja. Ishodi arbitražnog postupka obuhvaćaju Odluku Europske komisije ili CMDh stajalište te pripadajuće Priloge (I - Popis lijekova, II – Znanstveni zaključci, III - Izmjene odgovarajućih informacija o lijeku, IV – Uvjeti za odobrenje za stavljanje lijeka u promet).

¹⁰ Rizik za primjenu lijeka je svaki rizik za zdravlje bolesnika ili za stanovništvo, povezan s kakvoćom, sigurnošću primjene ili djelotvornošću lijeka (1). Potencijalni rizik za javno zdravlje se definira kao situacija u kojoj postoji velika vjerojatnost da će ozbiljni rizik koji proizlazi iz predložene uporabe lijeka u ljudi utjecati na stanovništvo (28).

Ishodi završenih arbitražnih postupaka objavljeni su javno na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove (EMA) (29) i Europske komisije (EK) (30).

1.8.2. Ocjena sigurnosnih signala

Sigurnosni signal (eng. *safety signal*) je informacija o novom ili poznatom štetnom događaju¹¹ koji je potencijalno uzrokovan primjenom lijeka, a temeljem kojeg se pokreće dodatna istraga kako bi se utvrdilo postoji li uzročno-posljedična povezanost između primijenjenog lijeka i prijavljenog štetnog događaja.

Signali se prikupljaju iz spontano prijavljenih sumnji na nuspojave¹², kliničkih ispitivanja i znanstvene literature. Detekcija signala provodi se na nacionalnoj razini od strane nadležnog regulatornog tijela za djelatne tvari sadržane u lijekovima s odobrenjem za stavljanje u promet u pojedinoj državi članici te na europskoj razini za određene djelatne tvari od strane dodijeljenih vodećih država članica EU.

Ocjena sigurnosnih signala dio je rutinskih farmakovigilancijskih aktivnosti kroz koje se aktivno prati i upravlja omjerom koristi i rizika lijeka a provode ju države članice EU u sklopu sudjelovanja u radu Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC), koje po završenoj ocjeni donosi preporuku koja uključuje provođenje regulatorne mjere, poput izmjene informacija o lijeku. Preporuke PRAC-a mogu se odnositi na bilo koji lijek odobren u EU neovisno o postupku odobravanja (31, 32). Preporuka PRAC-a se prosljeđuje na usvajanje CHMP-u za lijekove odobrene centraliziranim postupkom, odnosno CMDh za lijekove odobrene nacionalnim (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP).

¹¹ Štetan događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji za razliku od nuspojave, ne mora biti uzročno-posljedično povezan s primjenom lijeka te može biti ozbiljan i ne-ozbiljan (1).

¹² Nuspojava je svaka štetna i neželjena reakcija na lijek. Nuspojavom se smatraju i štetni i neželjeni učinci koji su posljedica i medikacijskih pogrešaka te primjene lijeka izvan uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet uključujući pogrešnu uporabu i zlouporabu lijeka (14).

Na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) svaki mjesec nakon sjednice objavljuju se preporuke PRAC-a na temelju ocjene sigurnosnih signala, koje su nositelji odobrenja dužni pratiti za lijekove za koje imaju odobrenje za stavljanje u promet i poduzeti mjere u skladu s tim preporukama (33). Preporuke PRAC-a na engleskom i hrvatskom jeziku dostupne su i na mrežnoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (34).

1.8.3. Ocjena ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka

S ciljem pružanja relevantnih informacija o sigurnosti i djelotvornosti lijekova u pedijatrijskoj¹³ populaciji zdravstvenim radnicima i bolesnicima, Uredbom (EZ) broj 1901/2006 uspostavljen je postupak ocjene svih provedenih kliničkih ispitivanja pedijatrijske primjene odobrenih lijekova od strane nadležnog regulatornog tijela (35).

Postupak ocjene obuhvaća klinička ispitivanja podnesena u skladu s člancima 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (odnose se na pedijatrijska ispitivanja završena prije i nakon 26.1.2007.) i primjenjuje se na lijekove odobrene centraliziranim postupkom (CP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP), decentraliziranim (DCP) i nacionalnim postupkom (NP) neovisno o zakonskoj osnovi za stavljanje lijeka u promet.

Dogovorom EU država članica uspostavljen je tzv. postupak „podjele posla“ (tzv. *Paediatric EU Worksharing Project*), u kojem nadležna regulatorna tijela razmjenjuju informacije o provedenim ispitivanjima i njihovom utjecaju na odobrenje lijeka pod koordinacijom Europske agencije za lijekove (EMA) (35, 36).

Očekivani ishod postupka ocjene je donošenje preporuka za ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) i upute o lijeku (PL) u svezi primjene lijeka u djece, te posljedična izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Tablica 7.) (36).

¹³ Sukladno čl. 2 Uredbe Komisije broj 1901/2006/EZ, pedijatrijska populacija obuhvaća populaciju od rođenja do 18 godine života.

Na mrežnoj stranici Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) objavljena su javna izvješća o ocjeni (eng. *Public Assessment Report*) iz postupaka „podjele posla“ ocjene kliničkih ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka u okviru članaka 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 koja sadrže preporuke za izmjenu informacija o lijeku (37, 38).

Nositelji odobrenja (MAH) lijekova s djelatnim tvarima obuhvaćenim postupkom pedijatrijskog worksharinga, dužni su putem izmjene odobrenja u informacije o lijeku uvrstiti preporuke za informacije o lijeku usvojene u tom postupku (36).

Tablica 7. Mogući ishodi ocjene „pedijatrijskog Worksharing“ postupka i pripadajuće preporuke za sažetak opisa svojstava lijeka (36)

Ishod ocjene	Preporuke za sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC)
<u>Postojeća pedijatrijska upotreba</u>	
Nema novih podataka o djelotvornosti Nema novih podataka o sigurnosti	Nema izmjene podataka
Novi podaci o djelotvornosti koje ne dovode do izmjene indikacije ili preporučene doze u djece	Dodatni podaci o ispitivanju u dijelu 5.1.
Novi podaci o djelotvornosti koje dovode do izmjene indikacije ili preporučene doze u djece	Izmjena indikacija i doze u dijelovima 4.1. i 4.2. te odgovarajućih podataka o ispitivanju u dijelu 5.1.
Novi podaci o sigurnosti koji ne utječu na omjer koristi i rizika lijeka	Dodatni sigurnosni podaci u odgovarajućim dijelovima 4.3. - 4.9.
Novi podaci o sigurnosti koji utječu na omjer koristi i rizika lijeka	Odgovarajuće izmjene indikacija, doze i sigurnosnih podataka u dijelovima 4.1. - 4.9.
<u>Nema postojeće pedijatrijske upotrebe</u>	
Podaci o djelotvornosti nisu dostatni Nema nepovoljnih podataka o sigurnosti	Preporuka da se lijek ne koristi u dijelu 4.2. i odgovarajući podaci o ispitivanju u dijelu 5.1.
Podaci o djelotvornosti pokazuju izostanak terapijske koristi Nepovoljni podaci o sigurnosti	Preporuka da se lijek ne koristi u dijelu 4.2. i odgovarajući podaci o ispitivanju u dijelu 5.1. Odgovarajuće kontraindikacije ili upozorenja u dijelovima 4.3. i 4.4.
Novi podaci o djelotvornosti koji dovode do ažuriranja indikacija i preporučene doze u djece	Revizija indikacija i doze u dijelovima 4.1. i 4.2. te odgovarajućih podataka o ispitivanju u dijelu 5.1.

1.8.4. Ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR)

Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (eng. *Periodic Safety Update Report*) (PSUR) je izvješće o sigurnosti lijeka koje sadrži sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera rizika i koristi primjene lijeka uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a predaje ga nositelj odobrenja u određenim vremenskim razmacima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (1).

Stupanjem na snagu nove farmakovigilancijske legislative (1, 12) nastupile su značajne promjene u formatu i sadržaju PSUR-a kao i postupka njegove ocjene. Novi format i sadržaj PSUR-a u EU stupio je na snagu u siječnju 2013., opširnije je opisan u smjernici *Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII - Periodic safety update report* (23) a temelji se na formatu i sadržaju Periodičkog izvješća o ocjeni koristi i rizika (eng. *Periodic Benefit Risk Evaluation Report*) (PBRER) opisanog u smjernici ICH-E2C(R2) (23).

U prijelaznom razdoblju paralelno su se provodile 3 različita postupka ocjene PSUR-a(eva):

1. **EU PSUR Worksharing procedura** čiji je ishod ključni tekst o sigurnosnom profilu (eng. *Core Safety Profile*) (CSP) koji sadrži podatke o sigurnosti koji moraju biti uvršteni u sažetak opisa svojstava lijeka (obično obuhvaća dijelove 4.3. do 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka). Ključni tekstovi o sigurnosnom profilu (CSP) objavljeni su na mrežnoj stranici Njemačke agencije za lijekove (BfArM) (39).
2. **Neformalni EU PSUR Worksharing postupak** („*Informal*“) čiji je ishod sažetak izvješća o ocjeni (eng. *Summary Assessment Report*) koji sadrži preporuke za izmjenu informacija o lijeku a odnose se na sažetak opisa svojstava lijeka. Sažeci izvješća o ocjeni iz završenih neformalnih EU PSUR Worksharing postupaka objavljeni su na mrežnoj stranici CMDh (40).
3. **PSUSA postupak** (eng. *PSUR Single Assessment Procedure*) ili jedinstvena EU ocjena PSUR-(ev)a, zajednička je ocjena PSUR-(ev)a svih lijekova koji sadrže istu djelatnu tvar ili istu kombinaciju djelatnih tvari, čiji su učestalost i datum podnošenja PSUR-(ev)a međusobno usklađeni putem EURD liste (41), neovisno o postupku odobravanja. Preporuke za izmjenu informacija o lijeku, znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu te raspored provedbe stajališta sadržan je u dokumentu „*CMDh*

scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation“, dostupnom na svim službenim jezicima Europske unije.

Informacije o ishodima ocjene objavljuju se: za PSUSA postupak koji je uključivao centralizirano odobrene lijekove (CP) na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA) u dijelu *European Public Assessment Report (EPAR)* (42); za PSUSA postupak koji je uključivao centralizirano (CP) i nacionalno odobrene lijekove (NP) na mrežnoj stranici Europske komisije (EK) (eng. *Pharmaceuticals - Community register*) (30) te za PSUSA postupak koji je uključivao nacionalno odobrene lijekove (NP) na mrežnoj stranici EMA-e u tražilici lijekova (43).

Učestalost podnošenja PSUR-(ev)a definirana je tzv. EURD listom (eng. *European Union reference dates list*), referentnim popisom datuma Europske unije (EU) s definiranim datumima i učestalošću podnošenja PSUR-(ev)a prema djelatnoj tvari, u skladu s odlukama Povjerenstva za humane lijekove (CHMP) i Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), a na temelju savjeta Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC). EURD lista se mijenja na mjesečnoj bazi i javno je objavljena na mrežnoj stranici EMA-e (41).

1.8.5. Izrada monografija biljnih lijekova u Europskoj uniji

S obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet, zahtjevi za dokumentaciju o djelotvornosti i sigurnosti biljnih lijekova te za njihovo postmarketinško praćenje se razlikuju (čl. 26. (cjelovita dokumentacija), 34. (provjerena medicinska uporaba) i 63. (tradicionalni biljni lijek) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.)).

U svrhu harmonizacije biljnih lijekova i tradicionalnih biljnih lijekova u Europskoj uniji, Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products*) (HMPC) Europske Agencije za lijekove, priprema i javno objavljuje monografije biljnih lijekova Europske unije (eng. *European Union Herbal Monograph*) (u daljnjem tekstu: HMPC monografije) na mrežnoj stranici EMA-e. Riječ je o sažetku znanstvenog mišljenja o biljnom lijeku utemeljenom na ocjeni dostupnih znanstvenih podataka

ili podataka o tradicionalnoj primjeni, po strukturi vrlo sličnom sažetku opisa svojstava lijeka, koji sadrži terapijske indikacije, doziranje uz relevantne informacije o sigurnosti primjene (kontraindikacije, mjere upozorenja, interakcije, trudnoća i dojenje, nuspojave, predoziranje). Monografije biljnih lijekova Europske unije potrebno je uzeti u obzir u postupcima davanja odobrenja za biljnih lijekova provjerene medicinske uporabe i tradicionalnih biljnih lijekova. Iako nisu zakonski obvezujuće za zemlje članice EU, svako odstupanje i neprihvatanje sadržaja monografije mora biti odgovarajuće obrazloženo. Revizija monografija biljnih lijekova Europske unije se provodi približno svakih 5 godina (44).

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj obvezni su pratiti izvješća o ocjeni i preporuke EMA-e objavljenih na mrežnoj stranici (45), te uskladiti podatke o lijeku s HMPC monografijom putem podnošenja zahtjeva za izmjenu u dokumentaciji o lijeku (1).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ovog specijalističkog rada je pregledno opisati i raspraviti nova saznanja o sigurnosti i djelotvornosti za lijekove s načinom izdavanja bez recepta s odobrenjem za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj koja su prihvaćena u sklopu izmjena u dokumentaciji o lijeku u prethodnom 6-godišnjem razdoblju (od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019.).

Rad sadrži i pregled zaključaka javnih izvješća o ocjeni dokumentacije lijeka i preporuka dostupnih na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove (EMA), Europske komisije (EK) i Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak (CMDh) u svezi sigurnosti i djelotvornosti djelatnih tvari sadržanih u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj, objavljenih u istom razdoblju a koji su proizašli iz zajedničkih postupaka ocjene na razini Europske unije.

Sekundarni cilj rada je utvrditi utjecaj i posljedice uvođenja nove farmakovigilancijske legislative na dobivanje novih znanstvenih saznanja o postmarketinškoj sigurnosti i djelotvornosti lijekova s načinom izdavanja bez recepta i implementaciju istih u informacije o lijeku.

3. MATERIJALI I METODE

Kako su ovim specijalističkim radom obuhvaćene dvije zasebne analize različitih informacija o djelotvornosti i sigurnosti primjene bezreceptnih lijekova, ovo poglavlje podijeljeno je na dva dijela – u dijelu 3.1. su opisane metode vezano za analizu odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj te u dijelu 3.2. metode vezano za pregled završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti djelatnih tvari u Europskoj uniji i pripadajućih objavljenih zaključaka i preporuka na mrežnoj stranici EMA-e, EK i CMDh relevantnih za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj.

3.1. ODOBRENE IZMJENE U DOKUMENTACIJI O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

3.1.1. Promatrano razdoblje uključeno u analizu

Za početak relevantnog razdoblja za analizu izmjena podataka o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova, odabran je datum 1. srpnja 2013., ujedno datum početka primjene nove farmakovigilancijske legislative u Republici Hrvatskoj njezinim pristupanjem u Europsku uniju kojom su uvedene značajne promjere u svezi postmarketinškog praćenja sigurnosti lijekova, brže ocjene sigurnosnih pitanja i učinkovitijih posljedičnih regulatornih mjera (12). Kao krajnji datum odabran je 30. lipanj 2019., čime je zaokruženo 6-godišnje razdoblje promatranja podataka, a ujedno su uključeni noviji dostupni podaci.

3.1.2. Lijekovi uključeni u analizu

U analizu su uključeni lijekovi s načinom izdavanja bez recepta s djelatnim tvarima kemijskog i biljnog podrijetla i važećim odobrenjem za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj unutar razdoblja od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019. (u daljnjem tekstu: promatrano razdoblje), što obuhvaća sljedeće kategorije lijekova:

- lijekovi s načinom izdavanja bez recepta koji su tijekom cijelog razdoblja od 1.7.2013. do 30.6.2019. imali važeće odobrenje za stavljanje u promet

- lijekovi s načinom izdavanja bez recepta kojima je ukinuto odobrenje u razdoblju do 30.6.2019. te su unutar dijela razdoblja od 1.7.2013. do 30.6.2019. imali važeće odobrenje za stavljanje u promet
- novoodobreni lijekovi s načinom izdavanja bez recepta u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.
- lijekovi kojima je u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. odobrena izmjena načina izdavanja lijeka iz na recept u bez recepta

U analizu su uvršteni lijekovi neovisno o postupku odobravanja u Republici Hrvatskoj: lijekovi odobreni nacionalnim postupkom (NP), lijekovi odobreni centraliziranim postupkom (CP), lijekovi odobreni postupkom međusobnog priznavanja (MRP) te lijekovi odobreni decentraliziranim postupkom (DCP) uključujući lijekove koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet ponovljenim postupkom (eng. *Repeat use Procedure*) (RUP)¹⁴.

Identifikacija lijekova sukladno navedenim kriterijima provedena je uvidom u baze Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (uključujući Bazu lijekova na mrežnoj stranici (46) i internu bazu), mrežnu stranicu Europske agencije za lijekove (EMA) (42) i Europske komisije (EK) (47).

Uključeni lijekovi u analizu opisani su u dijelu 4.1. ovog rada prema sljedećim karakteristikama:

- postupku odobravanja lijeka u Republici Hrvatskoj
- glavnoj anatomskej skupini (1. razina anatomske-terapijske-kemijske klasifikacije lijekova¹⁵)
- djelatnoj(im) tvari(ima) u sastavu lijeka
- zakonskoj osnovi za stavljanje lijeka u promet

¹⁴ *Ponovljeni postupak* (eng. *Repeat Use Procedure, RUP*) je postupak davanja odobrenja koji se provodi za isto odobrenje za koje je završen prvi postupak međusobnog priznavanja ili decentralizirani postupak davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, a koji nositelj odobrenja može koristiti naknadno kako bi države članice Europske unije koje nisu bile uključene u prvi postupak ili koje su se povukle iz prvog postupka priznale odobrenje dano tijekom prvog postupka (1).

¹⁵ Anatomske Terapijske Kemijske klasifikacije (ATK) je sustav klasifikacije lijekova kojeg propisuje WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Prema ATK sustavu djelatne tvari su razvrstane u 14 skupina prema anatomskej cjelini na kojoj se očituje glavni učinak lijeka (1. razina) (48).

- obvezi rutinskog podnošenja PSUR-a i njegovoj učestalosti podnošenja (tzv. periodičnosti podnošenja PSUR-a) za djelatnu(e) tvar(i) u sastavu lijeka

Karakteristike analiziranih lijekova prikazane su zasebno s obzirom na podrijetlo djelatne(ih) tvari u sastavu lijeka, tj. odvojeno za bezreceptne lijekove s djelatnim tvarima kemijskog i biljnog podrijetla.

Nadalje, karakteristike kemijskih bezreceptnih lijekova odobrenih centraliziranim postupkom (CP) opisane su odvojeno od onih za lijekove odobrene nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP). Razlog takvog prikaza podataka proizlazi iz razdvajanja rezultata o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene kemijskih lijekova prema postupku odobravanja lijeka uslijed različitih baza podataka nadležnih regulatornih tijela.

3.1.3. Izmjene u kliničkoj dokumentaciji o lijeku uključene u analizu

U analizu su uključene izmjene u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj koje su odobrene u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. od strane nadležnih regulatornih tijela (HALMED-a i Europske komisije) i čiji je ishod izmjena informacija o lijeku (sažetka opisa svojstava lijeka i/ili upute o lijeku i/ili označivanja lijeka).

Predmetne izmjene su klasificirane sukladno:

- (1) Smjernici o klasifikaciji izmjena *Commission guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures* (21), pod kategorijom „C“, kako slijedi:
 - **C.I.1** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku radi implementacije ishoda arbitražnog postupka Europske unije
 - **C.I.2** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku generičkog/hibridnog/biosličnog lijeka nakon ocjene iste izmjene za referentni lijek
 - **C.I.3** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku lijekova za primjenu kod ljudi radi implementacije ishoda postupka koji se odnosi na periodičko izvješće

o neškodljivosti lijeka (PSUR), ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS) ili ishod ocjene koju je provelo nadležno regulatorno tijelo sukladno člancima 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006

- **C.I.4** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku zbog novih farmaceutskih, nekliničkih, kliničkih i farmakovigilancijskih podataka – izmjene koje se odnose na djelotvornost i sigurnost primjene lijekova
- **C.I.6** izmjena(e) terapijske(ih) indikacije(a)

(2) Preporuci Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) *CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) No 1234/2008* (24), kako slijedi:

- **C.I.z** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku radi implementacije preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakoviginacije (PRAC) na temelju ocjene sigurnosnih signala
- **C.I.z** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku lijekova za primjenu kod ljudi radi usklađivanja s preporukom nadležnog regulatornog tijela (eng. *Competent Authority*)
- **C.I.z** (ostalo) izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku radi ispunjavanja obveza proizašlih iz ponovljenog postupka (RUP).

(3) Pravilniku o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 113/08., 155/09.) (49), prema sljedećem

- **II** (sigurnost/djelotvornost) izmjene podataka u dokumentaciji o sigurnosti / djelotvornosti primjene lijeka

Izmjene klasificirane prema opisanom u točkama (1) i (2) odnose se na zahtjeve zaprimljene nakon 1.7.2013., dok se izmjene klasificirane sukladno navedenom u točki (3) odnose na zahtjeve zaprimljene prije 1.7.2013.

3.1.4. Izmjene u kliničkoj dokumentaciji o lijeku isključene iz analize

Iz analize su isključene izmjene klasificirane sukladno važećoj smjernici o klasifikaciji izmjena u Europskoj uniji navedenoj iznad pod točkom 1. (21), kako slijedi:

- **C.I.5** izmjena načina izdavanja lijeka za lijekove odobrene centraliziranim postupkom
Izmjena je isključena iz analize s obzirom na temu specijalističkog rada koja se odnosi na postmarketinške aspekte izmjene podataka o sigurnosti i djelotvornosti lijekova kojima je prethodno već odobren način izdavanja bez recepta.
- **C.I.4** izmjena(e) u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju lijeka ili uputi o lijeku zbog novih farmaceutskih, nekliničkih, kliničkih i farmakovigilancijskih podataka – izmjene koje se odnose na kakvoću lijekova i nekliničke podatke
- **C.I.7** brisanje farmaceutskog oblika i jačine lijeka
Izmjena koju podnositelji pokreću najčešće iz komercijalnih razloga nije u skladu s temom rada.
- **C.I.8** uvođenje ili izmjena sažetka opisa farmakovigilancijskog sustava za lijekove za primjenu kod ljudi
Izmjena farmakovigilancijskog dokumenta bez utjecaja na izmjenu informacija o lijeku.
- **C.I.9** izmjena(e) postojećeg farmakovigilancijskog sustava kako je opisano u detaljnom opisu farmakovigilancijskog sustava
Izmjena farmakovigilancijskog dokumenta bez utjecaja na izmjenu informacija o lijeku.
- **C.I.10** izmjena učestalosti i/ili datuma podnošenja PSUR-a za lijekove za primjenu kod ljudi
Izmjena farmakovigilancijskog dokumenta bez utjecaja na izmjenu informacija o lijeku.
- **C.I.11** uvođenje ili promjenu(e) obveza ili uvjeta odobrenja uključujući plan upravljanja rizicima (eng. *Risk management plan*) (RMP).
Izmjena koja ne uvjetuje izmjenu informacija o lijeku.

- **C.I.12** uvrštavanje ili brisanje crnog trokuta i pripadajućih navoda za lijekove koji se nalaze na popisu lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju¹⁶

Djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj nisu uključene u popis lijekova podvrgnutih dodatnom praćenju objavljen na mrežnoj stranici EMA-e (51).

- **C.I.13** Ostale izmjene koje nisu drugdje pokrivenе drugom klasifikacijom pod kategorijom „C“ a uključuju podnošenje ispitivanja nadležnom regulatornom tijelu.

Pod ovom kategorijom nisu uključene izmjene koje uvjetuju izmjenu informacija o lijeku.

- **C.I.z** Ostale izmjene informacija o lijeku radi usklađivanja s predloškom za izradu informacija o lijeku u nacionalnom postupku (17)

Izmjena ne uključuje sadržajne izmjene kliničkih podataka lijeka.

3.1.5. Izvori informacija o odobrenim kliničkim izmjenama u dokumentaciji lijeka u Republici Hrvatskoj

Izvori informacija o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti lijekova razlikuju se za lijekove odobrene centraliziranim postupkom (CP) u odnosu na lijekove odobrene nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP). Podacima o odobrenim izmjenama odobrenja za CP lijekove pristupa se putem mrežne stranice Europske agencije za lijekove (EMA) (42) i Europske komisije (EK) (47), dok su isti podaci za lijekove odobrene NP, DCP i MRP postupkom dostupni u bazama HALMED-a (uključujući Bazu lijekova HALMED-a (46) i interne baze).

Uvid u ciljane podatke o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti bezreceptnih lijekova u RH, dobiven je pristupanjem navedenim bazama primjenom prethodno opisanih kriterija u svezi promatranog razdoblja, uključenih lijekova, vrsta izmjena u dokumentaciji o lijeku i njihova ishoda.

¹⁶ Lijekovi pod posebnim praćenjem regulatornih tijela u Europskoj uniji u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku imaju istaknut simbol okrenutog istostraničnog crnog trokuta (50). Popis lijekova pod dodatnim praćenjem se ažurira na mjesečnoj bazi temeljem preporuka Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) i objavljuje na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove (51).

Na **mrežnoj stranici EMA-e** (42), u Europskom javnom izvješću o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. *European public assessment report*) (EPAR) svakog pojedinačnog lijeka, u pododjeljku „Assessment history“ dostupan je tablični sažetak provedenih regulatornih postupaka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (eng. *EPAR: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*) koji uključuje popis odobrenih izmjena u dokumentaciji lijeka navedenih prema datumu odobrenja¹⁷, uz podatke o vrsti i tipu izmjene dokumentacije o lijeku, zahvaćenim dijelovima informacija o lijeku, i sažetku znanstvenih informacija (uključuje opis izmjene). U pododjeljku „*Product information*“ dostupne su važeće informacije o lijeku – sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), uputa o lijeku (PL) i označivanje lijeka (LAB), s uključenim promjenama proizašlima iz odobrene izmjene u dokumentaciji lijeka.

Na **mrežnoj stranici EK** (47), pristupanjem registru lijekova za humanu uporabu Europske komisije (eng. *Pharmaceuticals - Community register*), za svaki pojedinačan lijek odobren centraliziranim postupkom (CP) dostupni su podaci o prethodno odobrenim izmjenama u dokumentaciji o lijeku uz pripadajuće dokumente koji uključuju odobrenje, znanstvene zaključke o ocjeni i izmijenjene informacije o lijeku proizašle iz tog postupka.

U **Bazi lijekova na mrežnoj stranici HALMED-a** (46), za lijekove odobrene NP, DCP i MRP postupkom dostupni su važeći sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i uputa o lijeku (PL), dok je za lijekove odobrene CP postupkom dostupna poveznica na mrežnu stranicu EMA-e (42) na kojoj je dostupan pripadajući EPAR i uključeni dokumenti.

¹⁷ Odobrenje izmjene u dokumentaciji o lijeku za lijekove odobrene centraliziranim postupkom daje Europska komisija. Ishod postupka može biti Notifikacija (eng. *Notification*) ili Provedbena odluka komisije (eng. *Commission implementing decision*), koji su dostupni na mrežnoj stranici Europske komisije (EK). Podatak o datumu izdavanja istih dostupan je u EPAR-u (42).

3.1.6. Analiza odobrenih kliničkih izmjena u dokumentaciji o lijeku u Republici Hrvatskoj i prikaz rezultata analize

Rezultati su prikazani odvojeno za bezreceptne lijekove s djelatnom(im) tvari(ima) kemijskog i biljnog podrijetla. Podaci o odobrenim izmjenama u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti bezreceptnih lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla, razdvojeni su za lijekove odobrene centraliziranim postupkom odobravanja (CP) te lijekove odobrene nacionalnim postupkom odobravanja (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP).

Odobrene izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti bezreceptnih lijekova analizirane su kvantitativno i kvalitativno. Dobiveni rezultati prikazani su pomoću tablica i slika uz korištenje deskriptivnih statističkih metoda.

- (1) **Kvantitativna analiza** uključuje razmatranje broja odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene bezreceptnih lijekova u promatranom razdoblju koje su uvjetovale izmjenu informacija o lijeku:
 - prema postupku odobravanja i broju zahvaćenih lijekova
 - prema klasifikaciji izmjene (kategorije C.I.1, C.I.2, C.I.3, C.I.4, C.I.6, C.I.z, II) (21, 24, 49)
 - prema vrsti izmjene (veće II, manje IA i IB)
 - prema glavnoj anatomske skupini zahvaćenih lijekova (1. razina ATK klasifikacije) (52)
 - prema izmijenjenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC)

- (2) **Kvalitativna analiza** obuhvatila je karakterizaciju sadržaja odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene bezreceptnih lijekova u promatranom razdoblju koje su uvjetovale izmjenu informacija o lijeku:
 - za lijekove odobrene CP postupkom: sadrži opis odobrenih kliničkih izmjena prema djelatnoj tvari u sastavu lijeka temeljem podataka u EPAR-u (javno dostupni podaci)
 - za lijekove odobrene NP, DCP i MRP postupkom: sadrži podatke o izmijenjenim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka putem većih kliničkih izmjena prema djelatnoj tvari u sastavu lijeka (informacije o opisu odobrenih izmjena nisu javno dostupni podaci)

3.2. ZAVRŠENI POSTUPCI OCJENE SIGURNOSTI I DJELOTVORNOSTI U EUROPSKOJ UNIJI RELEVANTNI ZA DJELATNE TVARI U SASTAVU OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

3.2.1. Promatrano razdoblje uključeno u analizu

Razdoblje uključeno u analizu je od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019.

3.2.2. Djelatne tvari uključene u analizu

U analizu su uključene djelatne tvari biljnog i kemijskog podrijetla sadržane u odobrenim bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj s važećim odobrenjem unutar promatranog razdoblja. Popis djelatnih tvari uključenih u analizu prikazan je u dijelu 4.1. u odvojenim tablicama: djelatne tvari kemijskog podrijetla u sastavu odobrenih lijekova NP, MRP i DCP postupkom (Tablica 12.), djelatne tvari kemijskog podrijetla sastavu odobrenih CP lijekova (Tablica 15.), djelatne tvari biljnog podrijetla u sastavu odobrenih NP, MRP i DCP lijekova (Tablica 19.).

3.2.3. Postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji uključeni u analizu

U analizu su uključeni postupci EU ocjene sigurnosti i djelotvornosti za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj, završeni u razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019. čiji je ishod preporuka za izmjenu informacija o lijeku.

(1) arbitražni postupci

U analizu su uključeni arbitražni postupci pokrenuti iz razloga vezano za sigurnost i djelotvornost lijekova, koji su ovisno o razlogu pokretanja i postupku odobravanja zahvaćenih lijekova ocjenjeni od strane PRAC-a i/ili CHMP-a i/ili CMDh.

Razmatrani tipovi arbitražnih postupaka (25): postupak u okviru **čl. 29 (4). Direktive 2001/83/EZ** („Mutual Recognition and Decentralised referral”), postupak u okviru **čl. 30. Direktive 2001/83/EZ** („Harmonisation Referral”), postupak u okviru **čl. 31. Direktive 2001/83/EZ** („Union interest referral“), postupak u okviru **čl. 107i. Direktive 2001/83/EZ** („Urgent Union Procedure“), postupak u okviru **čl. 20. Uredbe (EZ) broj 726/2004** („Referral of centrally authorised products only”), postupak u okviru

čl. 13. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 te postupak u okviru **čl. 29. Uredbe (EZ) broj 1901/2006** (lijekovi za pedijatrijsku primjenu).

Analizirani su dokumenti o ishodu tih postupaka – Prilozi (eng. *Annexes*), pri čemu su izdvojeni razlozi za pokretanje arbitražnog postupka i nova saznanja o djelotvornosti i sigurnosti lijeka prema zahvaćenom dijelu informacija o lijeku.

(2) ocjena sigurnosnih signala

Analizirane su preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) za izmjenu informacija o lijeku temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala (eng. *PRAC recommendations on signals, recommendations for update of the product information*) usvojene od strane CHMP-a i CMDh u promatranom razdoblju za lijekove odobrene putem CP, MRP, DCP i NP postupka. Uvidom u zapisnike održanih sjednica PRAC-a (eng. *PRAC Minutes of meeting*) (53), izdvojene su detaljnije informacije o povodu za pokretanje pojedinačnih sigurnosnih signala te izvorima podataka temeljem kojih je usvojen zaključak o potrebi ažuriranja informacija o lijeku. Također su prikazana nova saznanja o sigurnosti uz zahvaćene dijelove informacija o lijeku.

(3) ocjena ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka

Pregledana su javna izvješća o ocjeni dokumentaciji lijeka (eng. *Public Assessment Report*) (PAR) iz završenih postupaka „podjele posla“ ocjene ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka podnesenih u okviru čl. 45. i čl. 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (eng. *Paediatric EU Worksharing Procedure*) (pdWS).

Izdvojena su i detaljnije analizirana javna izvješća o ocjeni (PAR) iz postupaka čiji je ishod izmjena informacija o lijeku i koji su provedeni za djelatne tvari i farmaceutske oblike sukladno onima sadržanim u odobrenim bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj. U rezultate su uključeni i postupci čiji je datum završetka prije 1.7.2013. a datum objave PAR-a nakon 1.7.2013. Izdvojena su i opisana nova saznanja o djelotvornosti i sigurnosti primjene djelatnih tvari odnosno lijekova uz zahvaćene dijelove sažetka opisa svojstava lijeka.

(4) ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR)

Analizirani su dokumenti iz završenih postupaka ocjene PSUR-a u Europskoj uniji, relevantni za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na djelatnu tvar, jačinu i farmaceutski oblik:

- Ključni tekst o sigurnosnom profilu (eng. *Core safety profile*) (CSP) iz EU PSUR Worksharing postupka
- Sažetak izvješća o ocjeni (eng. *Summary Assessment Report*) iz neformalnog EU PSUR Worksharing postupka
- te sljedeći dokumenti iz postupka jedinstvene EU ocjene PSUR-a (PSUSA):
 - Dokument koji obuhvaća znanstvene zaključke i razloge za izmjenu, preporuke za izmjenu informacija o lijeku i raspored provedbe stajališta (eng. *CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation*).
 - Dodaci Provedbenoj Odluci Europske komisije (Prilog I. Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Prilog II. Izmjene informacija o lijeku)
 - Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (EPAR)

Izdvojena su nova saznanja o sigurnosti primjene uz zahvaćene dijelove sažetka opisa svojstava lijeka i/ili upute o lijeku.

(5) **izrada i revizija monografija biljnih lijekova Europske unije**

Razmatranjem novoobjavljenih i ažuriranih monografija biljnih lijekova Europske unije (eng. *European Union Herbal Monograph*) u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. izdvojene su HMPC monografije relevantne s obzirom na kvalitativan i kvantitativan sastav i farmaceutski oblik odobrenih bezreceptnih biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj. Potom je proveden pregled pojedinačnih HMPC monografija i njihovih izvješća o ocjeni (eng. *Assessment Report*) te su izdvojeni najvažniji podaci o sigurnosti i djelotvornosti za djelatne(ih) tvari biljnog podrijetla koji se smatraju relevantnima s obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje u promet odobrenih lijekova u Republici Hrvatskoj (tradicionalni biljni lijek/provjerena medicinska uporaba). U slučaju ažuriranih monografija provedena je usporedba

prethodne i revidirane verzije, i zabilježene su provedene izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene djelatnih tvari.

3.2.4. Izvori informacija o završenim postupcima ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji

Uvid u ciljane podatke o završenim postupcima ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova u Europskoj uniji relevantne za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj, dobiven je pristupanjem mrežnim stranicama nadležnih regulatornih tijela - Europske Agencije za lijekove (EMA), Europske komisije (EK), Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), nacionalnih nadležnih regulatornih tijela (NCA) primjenom iznad navedenih kriterija u svezi promatranog razdoblja, uključenih djelatnih tvari, vrsti postupaka ocjene u EU i njihova ishoda (izmjena odobrenja).

Na **mrežnoj stranici EMA-e** objavljeni su podaci o ishodima završenih arbitražnih postupaka (29), preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) temeljem ocjene sigurnosnih signala (33), ishodi PSUSA postupka (za PSUSA postupak koji je uključivao samo CP lijekove i za PSUSA postupak koji je uključivao NP, MRP i DCP lijekove) (42, 43), monografije biljnih lijekova Europske unije (HMPC monografije) i pripadajući dokumenti (45).

Na **mrežnoj stranici EK** javno su dostupni su podaci o ishodima završenih arbitražnih postupaka (30), te ishodi PSUSA postupka (za PSUSA koji je uključivao CP, NP, MRP i DCP lijekove) (30).

Na **mrežnoj stranici CMDh** objavljena su javna izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku (PAR) iz završenih postupaka ocjene ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka u okviru čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (37, 38), te sažeci izvješća o ocjeni iz neformalnog EU PSUR Worksharing postupka (40).

Na **mrežnim stranicama nacionalnih nadležnih regulatornih tijela**, Njemačke agencije (BfArM) dostupni su Ključni tekstovi o sigurnosnom profilu (CSP) proizašli iz EU PSUR Worksharing postupka (39), te na stranici HALMED-a preporuke PRAC-a temeljem ocjene sigurnosnih signala (34).

Poveznice na mrežne stranice na kojima su objavljeni ishodi postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova u EU i pripadajući dokumenti navedeni su u **Tablici 8**.

Tablica 8. Postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova u Europskoj uniji, poveznice na mrežnu(e) stranicu(e) na kojoj su objavljeni ishodi postupka i pripadajući dokumenti

Postupak ocjene sigurnosti/djelotvornosti u EU	Mrežna stranica na kojoj je objavljen ishod postupka i poveznica	Objavljeni dokumenti o ishodu postupka
Arbitražni postupci (eng. <i>Referrals</i>)	Mrežna stranica Europske agencije za lijekove (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_referral	Stajalište CMDh (eng. <i>CMDh position</i>) Prilog I., II., III. IV. (eng. <i>Annexes</i>)
	Mrežna stranica Europske komisije (EK) Registar lijekova EK (eng. <i>Pharmaceuticals - Community register</i>): https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_refer.htm	Provedbena odluka komisije (eng. <i>Commission implementing decision</i>) Prilog I., II., III. i IV. (eng. <i>Annexes</i>)
Ocjena sigurnosnih signala (eng. <i>Safety signals</i>)	Mrežna stranica Europske agencije za lijekove (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#section2	Tablični prikaz svih ocjenjenih sigurnosnih signala (eng. <i>List of signals discussed at PRAC since September 2012</i>) Preporuke Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC)
	Mrežna stranica Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) http://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahjteva/Izmjene-u-dokumentaciji-o-lijeku-na-temelju-preporuka-PRAC-a-nakon-ocjene-sigurnosnih-signala/	Preporuke PRAC-a za izmjenu informacija o lijeku temeljem ocjene sigurnosnih signala na hrvatskom i engleskom jeziku
Ocjena ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka podnesenih u okviru čl. 45. i 46. Uredbe broj 1901/2006/EZ (eng. <i>Paediatric EU Worksharing Procedure</i>)	Mrežna stranica Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) – čl. 45: https://www.hma.eu/269.html – čl. 46: https://www.hma.eu/291.html	Javna izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. <i>Public Assessment Report</i>) usvojena u postupku ocjene ispitivanja podnesenih u okviru čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006

Postupak ocjene sigurnosti/djelotvornosti u EU	Mrežna stranica na kojoj je objavljen ishod postupka i poveznica	Objavljeni dokumenti o ishodu postupka
<p>Ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (eng. <i>Periodic Safety Update Report</i>) (PSUR)</p>	<p>Mrežna stranica Njemačke agencije za lijekove (BfArM) https://www.bfarm.de/EN/Drugs/vigilance/PSURs/csp/_node.html</p> <p>Mrežna stranica CMDh https://www.hma.eu/350.html</p> <p>Mrežna stranica Europske Agencije za lijekove (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36 https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-psusa</p> <p>Mrežna stranica Europske komisije (EK) Registar lijekova EK (eng. Pharmaceuticals - Community register): https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_refer.htm</p>	<p>Ključni tekst o sigurnosnom profilu (eng. <i>Core safety profile</i>) (CSP) proizašao iz EU PSUR Worksharing postupka</p> <p>Sažetak izvješća o ocjeni (eng. <i>Summary Assessment Report</i>) proizašao iz Informal EU PSUR Worksharing postupka</p> <p>Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. <i>European Public Assessment Report</i>) (EPAR) (PSUSA postupak koji je uključivao CP lijekove) CMDh scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the product information and timetable for the implementation (PSUSA postupak koji je uključivao NP, MRP i DCP lijekove)</p> <p>Provedbena odluka komisije Prilozi (PSUSA postupak koji je uključivao CP, NP, MRP i DCP lijekove)</p>
<p>Izrada i izmjena HMPC monografija (eng. <i>European Union Herbal Monograph</i>)</p>	<p>Mrežna stranica Europske agencije za lijekove (EMA) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254</p>	<p>HMPC monografija (eng. <i>European herbal monograph</i>) Izvješće o ocjeni (eng. <i>Assessment report</i>)</p>

Sadržaj priloga definiran je predlošcima dostupnim na mrežnoj stranici EMA-e (18).

Za arbitražni postupke: Prilog I. Popis lijekova, Prilog II. Znanstveni zaključci, Prilog III. Izmjene odgovarajućih dijelova Informacija o lijeku, Prilog IV. Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet

PSUR za NP, DCP i MRP lijekove: Prilog I. Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Prilog II. Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(th) lijeka(ova), Prilog III. Uvjeti odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Prilog IV. Raspored provedbe ovog stajališta

PSUR za CP lijekove: Prilog I. Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, Prilog II. Izmjene informacija o lijeku

3.2.5. Analiza završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova i djelatnih tvari u Europskoj uniji i prikaz rezultata analize

Informacije o EU postupcima ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene djelatnih tvari sadržanih u odobrenim bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj koji su završili u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. s ishodom izmjene informacija o lijeku, prikazane su u zasebnim tabličnim prikazima s obzirom na vrstu postupka ocjene (arbitražni postupci, ocjena sigurnosnih signala, ocjena ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka(ova), ocjena periodičnog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka, izrada i ažuriranje HMPC monografija).

Osim pregleda završenih EU postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti koji su uvjetovali izmjenu informacija o lijeku, provedena je analiza broja tih postupaka prema vrsti, zahvaćenim djelatnim tvarima i zahvaćenim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka. Iznesen je kritički osvrt s obzrom na narav novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti (npr. ozbiljnost nupojava i klinički značaj interakcija).

Ovisno o vrsti postupka ocjene, prikazani su sljedeći podaci:

- (1) **arbitražni postupak:** naziv arbitražnog postupka, djelatna(e) tvar(i), ATK oznaka, zakonski okvir, oznaka postupka, datum završetka i nadležno regulatorno tijelo, razlog pokretanja te ishod postupka (uključuje podatke o zahvaćenim dijelovima informacija o lijeku). Rezultati su prikazani u tabličnom prikazu kronološki prema datumu završetka arbitražnog postupka.
- (2) **ocjena sigurnosnog signala:** djelatna tvar i ATK oznaka, naziv signala i EPITT broj¹⁸, datum objave preporuke PRAC-a na stranici EMA-e i oznaka dokumenta, dijelovi informacija o lijeku obuhvaćeni preporukom te sažetak izmjena informacija o lijeku i izvor znanstvenih dokaza. Izdvojeni signali su prikazani u tabličnom prikazu prema djelatnoj tvari.
- (3) **ocjena ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka** (čl. 45. i 46. Uredbe broj 1901/2006/EZ): djelatna tvar, ATK oznaka, farmaceutski oblik i jačina (ako je primjenjivo), zakonski okvir,

¹⁸ Svakom validiranom sigurnosnom signalu dodjeljuje se broj u bazi EPITT (eng. *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool*) čija je funkcija komunikacija o sigurnosti primjene lijekova između EU nadležnih regulatornih tijela (31).

oznaka postupka, datum završetka postupka, datum objave javnog izvješća o ocjeni, dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka obuhvaćeni preporukama za izmjenu, te sažetak preporuka za izmjenu informacija o lijeku. Rezultati su prikazani u tabličnom prikazu po djelatnoj tvari redoslijedom prema datumu objave javnog izvješća o ocjeni.

(4) ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka

- PSUR EU Worksharing postupak: djelatna tvar (put primjene), ATK oznaka, farmaceutski oblik i jačina (ako je primjenjivo), oznaka postupka, datum završnog izvješća o ocjeni (eng. *Final Assessment Report*, FAR) i dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka obuhvaćeni ključnim sigurnosnim profilom (CSP). U tablici su navedeni su samo farmaceutski oblici i jačine relevantni za odobrene bezreceptne lijekove u RH. Rezultati su prikazani po djelatnoj tvari abecednim redoslijedom.
- Neformalni PSUR EU Worksharing postupak: djelatna tvar, ATK oznaka, farmaceutski oblik i jačina, oznaka postupka, datum objave sažetka izvješća o ocjeni te preporuka za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a). U tablici su navedeni su samo farmaceutski oblici i jačine relevantni za odobrene bezreceptne lijekove s načinom izdavanja u RH. Rezultati su prikazani po djelatnoj tvari abecednim redoslijedom.
- EU postupak jedinstvene ocjene PSUR-a (PSUSA): djelatna tvar, oznaka postupka, datum usvajanja stajališta CMDh (gdje je primjenjivo), datum donošenja Odluke Europske komisije (gdje je primjenjivo) te preporuke za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a i PL-a). Rezultati su prikazani po djelatnoj tvari abecednim redoslijedom.

(5) izrada i ažuriranje monografija biljnih lijekova Europske unije: djelatna tvar (hrv. i lat.), zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet, oznaka monografije i datum usvajanja monografije, podaci o djelotvornosti i sigurnosti djelatne tvari.

U odvojenim tablicama prikazani su podaci o objavljenim prvim i revidiranim verzijama HMPC monografija za djelatne tvari sadržane u odobrenim bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj. Rezultati su prikazani kronološki prema datumu usvajanja monografije od strane Povjerenstva za biljne lijekove (HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove.

4. REZULTATI

Ovo poglavlje je podijeljeno na tri manja potpoglavlja, pri čemu su u dijelu 4.1. opisani lijekovi/djelatne tvari uključeni u analizu, u dijelu 4.2. su prikazani rezultati vezano za odobrene izmjene u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj te u dijelu 4.3. rezultati vezano za završene postupke ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji i pripadajuće zaključke i preporuke objavljene na mrežnoj stranici EMA-e, EK i CMDh relevantne za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj.

4.1. PRVI DIO – OTC LIJEKOVI I DJELATNE TVARI UKLJUČENI U ANALIZU

4.1.1. OTC lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobreni NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj

Temeljem uvida u Bazu lijekova na mrežnoj stranici HALMED-a (46) i internu bazu HALMED-a, u analizu je uključeno 490 lijekova s djelatno(i)m tvari(ma) kemijskog podrijetla u sastavu lijeka s načinom izdavanja „bez recepta“ u Republici Hrvatskoj, odobrenih nacionalnim postupkom (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP) koji udovoljavaju kriterijima navedenim u dijelu „Materijali i metode“. Riješenje o davanju odobrenja za stavljanje u promet predmetnih lijekova izdala je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Većina lijekova odobrena je nacionalnim postupkom (NP) (83,1%), te manjim dijelom decentraliziranim postupkom (DCP) (13,5%) odnosno postupkom međusobnog priznavanja (MRP) (3,5%).

Tablica 9. Postupak odobravanja za stavljanje u promet bezreceptnih kemijskih lijekova u Republici Hrvatskoj odobrenih od strane HALMED-a

Postupak odobravanja za stavljanje lijeka u promet	Broj lijekova (udio, %)
nacionalni postupak (NP)	407 (83,1)
decentralizirani postupak (DCP)	66 (13,5)
postupak međusobnog priznavanja (MRP)	17 (3,5)

Prema zakonskoj osnovi za stavljanje lijeka u promet sukladno Zakonu o lijekovima (Narodne novine br. 76/13., 90/14., 100/18.), najzastupljenija je zakonska osnova prema čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) (46,3%), zatim slijede čl. 26. (cjelovita dokumentacija) (20,2%), čl. 29. (generički lijek) (16,3%), čl. 32. (hibridni lijek) (12,2%) lijekova te ostali s udjelom manjim od 5%.

Tablica 10. Zakonska osnova za stavljanje u promet bezreceptnih kemijskih lijekova u Republici Hrvatskoj odobrenih od strane HALMED-a

Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet	Broj lijekova (udio, %)
cjelovita dokumentacija (čl. 26. Zakona ¹ =čl. 8(3). Direktive ²)	99 (20,2)
generički lijek (čl. 29. Zakona =čl. 10(1). Direktive)	80 (16,3)
provjerena medicinska uporaba (čl. 34. Zakona=čl. 10a. Direktive)	227 (46,3)
hibrid (čl. 32. Zakona =čl. 10(3). Direktive)	60 (12,2)
nova kombinacija odobrenih djelatnih tvari (čl. 35. Zakona =čl. 10b. Direktive)	8 (1,6)
nepoznata zakonska osnova	16 (3,3)

1 Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1)

2 Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o Zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi (SL L 311, 28. 11. 2001.) (2)

S obzirom na anatomsko-terapijsku-kemijsku klasifikaciju (ATK) (52), približno 85% lijekova pripada četirima glavnim anatomske skupinama (1. razina ATK klasifikacije): R (lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav) (26,5%), N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav) (21,0%), A (lijekovi s učinkom na probavni sustav) (20,2%) i M (lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav) (16,9%).

Tablica 11. Raspodjela bezreceptnih kemijskih lijekova u Republici Hrvatskoj odobrenih od strane HALMED-a prema glavnoj anatomske skupini

Glavna anatomska skupina (1. razina ATK klasifikacije)		Broj lijekova (udio,%)
A	LIJEKOVI S UČINKOM NA PROBAVNI SUSTAV I MIJENU TVARI	98 (20,0)
B	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KRV I KRVOTVORNE ORGANE	8 (1,6)
C	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV	6 (1,2)
D	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŽU - DERMATICI	40 (8,2)
G	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA UROGENITALNI SUSTAV I SPOLNI HORMONI	14 (2,9)

Glavna anatomska skupina (1. razina ATK klasifikacije)		Broj lijekova (udio,%)
H	SUSTAVNI HORMONSKI LIJEKOVI, IZUZEV SPOLNIH HORMONA	0 (0,0)
J	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE SUSTAVNIH INFEKCIJA	0 (0,0)
L	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ZLOČUDNIH BOLESTI I IMUNOMODULATORI	0 (0,0)
M	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŠTANO-MIŠIĆNI SUSTAV	83 (16,9)
N	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA ŽIVČANI SUSTAV	103 (21,0)
P	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE INFEKCIJA IZAZVANIH PARAZITIMA	0 (0,0)
R	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA RESPIRATORNI SUSTAV	130 (26,5)
S	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA OSJETILA	7 (1,4)
V	RAZLIČITO	0 (0,0)
	Nije dodijeljena ATK oznaka	1 (0,2)

ATK klasifikacija – anatomsko-terapijska-kemijska klasifikacija

U sastavu predmetnih lijekova nalaze se ukupno 93 različite djelatne tvari/kombinacije djelatnih tvari čiji je popis prikazan u **Tablici 12.**, uz datum prvog odobrenja djelatne tvari u Europskoj uniji (EU), periodičnost podnošenja PSUR-a te podatak o obvezi podnošenja PSUR-a za lijekove s odobrenjem prema čl. 29. Zakona (generički lijek) i čl. 34. Zakona (provjerena medicinska uporaba).

Većinom je riječ o djelatnim tvarima u dugotrajnoj uporabi u Europskoj uniji s utvrđenom djelotvornošću i sigurnošću primjene, za koje EURD listom (41) nije propisana obveza rutinskog podnošenja PSUR-a za lijekove odobrene sukladno čl. 29. (generički lijek) i čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14, 100/18.), te čija je periodičnost podnošenja PSUR-a iznosi 5 godina ili više za lijekove odobrene temeljem čl. 26. istog Zakona.

Za lijekove s djelatnim tvarima dekstrometorfanbromid, ibuprofen/pseudoefedrin i oktenidinklorid/fenoksietanol postoji obveza rutinskog podnošenja PSUR-a za lijekove odobrene sukladno čl. 29. (generički lijek) i čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.).

Tablica 12. Datum prvog odobrenja u Europskoj uniji, obveza rutinskog podnošenja PSUR-a i učestalost njegova podnošenja za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim kemijskim lijekovima u RH odobrenih od strane HALMED-a (41)

Djelatna(e) tvar(i)	Datum prvog odobrenja (EURD) ¹	Učestalost podnošenja PSUR-a	Obveza podnošenja PSUR-a za lijekove s zakonskom osnovom prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ ²
acetilcistein	14.9.1963.	3 godine	NE
acetilsalicilatna kiselina	17.10.1942.	3 godine	NE
acetilsalicilatna kiselina, askorbatna kiselina	28.7.1972.	23 godine	NE
acetilsalicilatna kiselina, kofein, paracetamol	24.10.1972.	13 godina	NE
aciklovir	10.6.1981.	5 godina	NE
aciklovir/hidrokortizon	31.7.2009.	3 godine	NE
aktivirani ugljen	6.4.1949.	28 godina	NE
aluminijev hidroksid – magnezijev karbonat gel, magnezijev hidroksid, kalcijev karbonat, magnezijev subkarbonat, teški	nije dostupno	13 godina	NE
ambroksol (klorid)	23.8.1978.	3 godine	NE
amorolfin	10.6.1991.	5 godina	NE
amilmetakrezol, 2,4-diklorobenzilnialkohol	1.9.1958.	18 godina	NE
askorbatna kiselina	25.2.1960.	13 godina	NE
azelastin (klorid)	20.11.1990.	3 godine	NE
benzalkonijev klorid	nije dostupno	13 godina	NE
benzokain/cetilpiridinijev klorid	1.1.1996.	18 godina	NE
benzidamin	10.7.1964.	3 godine	NE
bifonazol	1.12.1982.	13 godina	NE
bisakodil	1.6.1954.	13 godina	NE
bromheksin (klorid)	1.7.1963.	3 godine	NE
butamirat (citrata)	18.3.1967.	13 godina	NE
cetirizin (klorid)	6.11.1986.	5 godina	NE
cetilpiridinijev klorid	23.3.1939.	13 godina	NE
klorheksidin, lidokain	11.9.1963.	13 godina	NE
citruinmalat	31.10.1991.	3 godine	NE
dekspantenol	3.3.1999.	13 godina	NE
dekspantenol, ksilometazolin	nije dostupno	8 godina	NE
dekstran, hipromeloza	nije dostupno	13 godina	NE
dekstrometorfan (bromid)	1.1.1966.	3 godine	DA
diklofenak (topikalne formulacije)	11.5.1977.	5 godina	NE
dimenhidrinat	10.2.1950.	13 godina	NE
dimetinden	1.8.1961.	13 godina	NE

Djelatna(e) tvar(i)	Datum prvog odobrenja u EU (EURD) ¹	Učestalost podnošenja PSUR-a	Obveza podnošenja PSUR-a za lijekove s zakonskom osnovom prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ ²
diosmin, hesperidin	nije dostupno	13 godina	NE
drotaverin	nije dostupno	13 godina	NE
dokozanol	14.11.2003.	5 godina	NE
etofenammat	nije dostupno	13 godina	NE
feksofenadin (klorid)	11.3.1996.	5 godina	NE
fentikonazol	16.4.1986.	13 godina	NE
flurbiprofen	10.11.1976.	3 godine	NE
glicerol	nije dostupno	13 godina	NE
glukozamin	31.7.1996.	5 godina	NE
gvaifenezin	31.5.1949.	13 godina	NE
heksetidin	nije dostupno	13 godina	NE
heparin	31.3.1939.	13 godina	NE
hidrotalcit	nije dostupno	13 godina	NE
hioscinijev butilbromid	1.1.1952.	13 godina	NE
hipromeloza	30.11.1955.	13 godina	NE
ibuprofen, fenilefrin	nije dostupno	13 godina	NE
ibuprofen, ibuprofenlizin	19.2.1969.	3 godine	NE
ibuprofen, levomentol	nije dostupno	8 godina	NE
ibuprofen, paracetamol	nije dostupno	13 godina	NE
ibuprofen, pseudoefedrin	nije dostupno	1 godina	DA
kalcijev karbonat, kalcijev laktat glukonat, askorbatna kiselina	nije dostupno	13 godina	NE
kalcijev karbonat, kolekalciferol	nije dostupno	3 godine	NE
karbocistein	14.9.1963.	13 godina	NE
ketokonazol	1.6.1980.	13 godina	NE
ketoprofen	27.7.1972.	5 godina	NE
kromoglikanska kiselina (natrijev kromoglikat)	1.2.1969.	5 godina	NE
klorheksidin, dekspantenol	nije dostupno	13 godina	NE
kloropiramin	nije dostupno	13 godina	NE
klotrimazol	8.10.1975.	13 godina	NE
ksilometazolin	29.8.1959.	8 godina	NE
laktatna kiselina	nije dostupno	18 godina	NE
laktuloza	21.5.1964.	5 godina	NE
levonorgestrel	9.5.1990.	3 godine	NE
loperamid; loperamid/simetikon	31.5.1973.	3 godine	NE
loratadin	1.10.1991.	5 godina	NE
loratadin/pseudoefedrin	1.10.1991.	5 godina	NE
mikonazol	31.7.1971.	10 godina	NE
minoksidil (topikalne formulacije)	18.10.1979.	2 godine	NE
nafazolin (klorid)	16.10.1946.	12 godina	NE
naftifin	nije dostupno	8 godina	NE

Djelatna(e) tvar(i)	Datum prvog odobrenja u EU (EURD) ¹	Učestalost podnošenja PSUR-a	Obveza podnošenja PSUR-a za lijekove s zakonskom osnovom prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ ²
naproksen	4.8.1961.	3 godine	NE
natrijev alginat, natrijev hidrogenkarbonat, kalcijev karbonat	nije dostupno	13 godina	NE
natrijev pikosulfat	1.10.1967.	13 godina	NE
nezasićene masne kiseline (C18:2) topikalna primjena	28.6.1968.	28 godina	NE
nikotin	nije dostupno	13 godina	NE
oksimetazolin	31.5.1962.	8 godina	NE
oktenidin (klorid), fenoksietanol	nije dostupno	5 godina	DA
omeprazol	15.4.1987.	5 godina	NE
pantoprazol	23.8.1994.	5 godina	NE
paracetamol (osim i.v. formulacija)	21.12.1959.	13 godina	NE
paracetamol, pseudoefedrin	nije dostupno	5 godina	NE
pseudoefedrin, acetilsalicilatna kiselina	1.2.1986.	5 godina	NE
piroksikam	3.4.1979.	3 godine	NE
povidon	24.8.1995.	13 godina	NE
prašak gušterače (enzimi)	31.10.1969.	13 godina	NE
racekadotril	nije dostupno	3 godine	NE
ranitidin	15.6.1981.	3 godine	NE
simetikon	28.4.1967.	13 godina	NE
sorbitol tekući, kristalizirajući, natrijev citrat, natrijev laurilsulfoacetat	nije dostupno	13 godina	NE
tetrizolin (klorid)	nije dostupno	13 godina	NE
trokserutin	nije dostupno	13 godina	NE
tiamin, riboflavin, piridoksin, cijanokobalamin, kalcijev pantotenat, nikotinamid	nije dostupno	13 godina	NE

1 Datum prvog odobrenja u EU (eng. *European Union reference date, EURD*) – datum prvog odobrenja lijeka u EU s tom djelatnom tvari/kombinacijom djelatnih tvari

2 Zakonske osnove prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ odgovaraju čl. 29. (generički lijek) i čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.).

4.1.2. OTC lijekovi s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobreni CP postupkom u Republici Hrvatskoj

Prema podacima dostupnima na mrežnoj stranici HALMED-a (46) i EMA-e (42), u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. važeće odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj imalo je 7 lijekova s načinom izdavanja bez recepta odobrenih centraliziranim postupkom (CP). Odobrenje za stavljanje lijeka u promet tih lijekova izdano je od strane Europske komisije (EK).

S obzirom na zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet, 5 lijekova odobreno je temeljem čl. 10(3). Direktive 2001/83/EZ (hibrid), 1 lijek temeljem čl. 8(3). Direktive 2001/83/EZ (cjelovita dokumentacija) i 1 lijek temeljem čl. 10c. Direktive 2001/83/EZ (suglasnost o korištenju dokumentacije).

Tablica 13. Zakonska osnova bezreceptnih kemijskih lijekova u Republici Hrvatskoj odobrenih od strane Europske komisije

Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet	Broj lijekova (udio %)
cjelovita dokumentacija (čl. 26. Zakona ¹ =čl. 8(3). Direktive ²)	1 (14,3%)
hibrid (čl. 32. Zakona =čl. 10(3). Direktive)	5 (71,4%)
suglasnost o korištenju dokumentacije (čl. 36. Zakona =čl. 10c. Direktive 2001/83/EZ)	1 (14,3%)

1 Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) (1)

2 Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o Zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi (SL L 311, 28. 11. 2001.) (2)

Prema 1. razini ATK klasifikacije (52), zastupljene su 2 glavne anatomske skupine: A (Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari) (85,7%) te G (Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni) (14,3%) (Tablica 14).

Tablica 14. Raspodjela bezreceptnih kemijskih lijekova u Republici Hrvatskoj odobrenih od strane Europske komisije prema glavnoj anatomske skupini

Glavna anatomska skupina (1. razina ATK klasifikacije)		Broj lijekova (udio,%)
A	LIJEKOVI S UČINKOM NA PROBAVNI SUSTAV I MIJENU TVARI	6 (85,7)
G	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA UROGENITALNI SUSTAV I SPOLNI HORMONI	1 (14,3)

ATK klasifikacija – anatomsko-terapijska-kemijska klasifikacija

Predmetni lijekovi sadrže ukupno 4 djelatne tvari, od kojih su 2 djelatne tvari s postmarketinškim iskustvom uporabe u Europskoj uniji duljim od od 20 godina, te po 1 djelatna tvar s 18-godišnjom uporabom odnosno s 10-godišnjom uporabom. Periodičnost podnošenja PSUR-a kreće se od 1 do 5 godina. U važećoj EURD listi (41) definirana je obveza rutinskog podnošenja PSUR-a za lijekove sesomeprazolom odobrene sukladno čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ.

Tablica 15. Datum prvog odobrenja u Europskoj uniji, obveza rutinskog podnošenja PSUR-a i učestalost njegova podnošenja za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim kemijskim lijekovima u RH odobrenih od strane Europske komisije (41)

Djelatna tvar	Datum prvog odobrenja u EU (EURD) ¹	Učestalost podnošenja PSUR-a	Obveza podnošenja PSUR-a za lijekove s zakonskom osnovom prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ ²
esomeprazol	10.3.2000.	5 godina	DA
pantoprazol	23.8.1994.	5 godina	NE
orlistat	8.8.1997.	3 godine	NE
urlipristal acetat	15.5.2009.	1 godina	NE

1 Datum prvog odobrenja u EU (eng. European Union reference date, EURD) – datum prvog odobrenja lijeka u EU s tom djelatnom tvari/kombinacijom djelatnih tvari

2 Zakonske osnove prema čl. 10(1). i 10a. Direktive 2001/83/EZ odgovaraju čl. 29. (generički lijek) i čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.).

4.1.3. OTC lijekovi s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobreni NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj

Temeljem podataka sadržanih u Bazi lijekova na mrežnoj stranici HALMED-a (46) i internoj bazi HALMED-a, izdvojeno je 88 lijekova s biljnim tvarima i/ili biljnim pripravcima u svojstvu djelatne tvari i odobrenim načinom izdavanja bez recepta te važećim rješenjem unutar razdoblja od 1.7.2013. do 30.6.2019. Rješenje o davanju odobrenja za stavljanje u promet predmetnih lijekova izdala je Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Predmetni lijekovi dobili su odobrenje za stavljanje u promet većinom putem NP postupka odobravanja (86,4%), te manjim dijelom putem DCP (10,2%) odnosno MRP postupka (3,4%). Biljni lijekovi u Republici Hrvatskoj nisu odobreni CP postupkom.

Tablica 16. Postupak odobranja bezreceptnih biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj

Postupak odobranja za stavljanje lijeka u promet	Broj lijekova (udio, %)
nacionalni postupak (NP)	76 (86,4)
decentralizirani postupak (DCP)	9 (10,2)
postupak međusobnog priznavanja (MRP)	3 (3,4)

Prema zakonskoj osnovi za stavljanje lijeka u promet, najzastupljenija je zakonska osnova prema čl. 34. Zakona (provjerena medicinska uporaba) (62,5%), zatim prema čl. 63. Zakona (tradicionalni biljni lijek) (33,0%), čl. 26. Zakona (cjelovita dokumentacija) (2,3%), te nepoznata zakonska osnova (2,3%).

Tablica 17. Zakonska osnova za stavljanje u promet bezreceptnih biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj

Zakonska osnova za stavljanje lijeka u promet	Broj lijekova (udio %)
cjelovita dokumentacija (čl. 26. Zakona ¹ =čl. 8(3). Direktive ²)	2 (2,3)
provjerena medicinska uporaba (čl. 34. Zakona = čl. 10a. Direktive)	55 (62,5)
tradicionalni biljni lijek (čl. 63. Zakona = čl. 16a. Direktive)	29 (33,0)
nepoznata zakonska osnova	2 (2,3)

1 Zakon o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.)

2 Direktiva 2001/83/EZ Europskog parlamenta i Vijeća od 6. studenoga 2001., o Zakoniku Zajednice koji se odnosi na lijekove za primjenu kod ljudi (SL L 311, 28. 11. 2001.)

Prema ATK klasifikaciji (52), zastupljeno je 8 glavnih anatomskih skupina, najviše lijekova pripada skupini R (lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav) (40,9%), zatim slijede skupina N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav) (21,6%) i A (lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari) (15,9%).

Tablica 18. Raspodjela bezreceptnih biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj prema glavnoj anatomskoj skupini

Glavna anatomska skupina (1. razina ATK klasifikacije)		Broj lijekova (udio, %)
A	LIJEKOVI S UČINKOM NA PROBAVNI SUSTAV I MIJENU TVARI	14 (15,9)
C	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV	1 (1,1)
D	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŽU - DERMATICI	1 (1,1)
G	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA UROGENITALNI SUSTAV I SPOLNI HORMONI	10 (11,4)
L	LIJEKOVI ZA LIJEČENJE ZLOĆUDNIH BOLESTI I IMUNOMODULATORI	3 (3,4)
M	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA KOŠTANO-MIŠIĆNI SUSTAV	2 (2,3)
N	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA ŽIVČANI SUSTAV	19 (21,6)
R	LIJEKOVI KOJI DJELUJU NA RESPIRATORNI SUSTAV	36 (40,9)
	Nije dodijeljena ATK oznaka	2 (2,3)

Uvidom u sastav odobrenih biljnih lijekova u Republici Hrvatskoj utvrđeno je 70 biljnih tvari/pripravaka u svojstvu djelatnih tvari, koji su prikazani abecednim redom prema nazivu djelatne tvari u Tablici 19.

Tablica 19. Popis djelatnih tvari sadržanih u bezreceptnim biljnim lijekovima u Republici Hrvatskoj

Djelatna tvar biljnog podrijetla
Acorus calamus L., rhizoma (idirotov podanak)
Allium cepa L., bulbus (lukovica luka)
Althaea officinalis L., radix (korijen običnog bijelog sljeza)
Angelica archangelica L., radix (korijen ljekovite anđelike)
Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng, folium (medvjetkin list)
Arnica montana L., flos (brđankin cvijet)
Artemisia absinthium L., herba (pelinova zelen)
Baptisia tinctoria L., radix (korijen divljeg indiga)
Carum carvi L., fructus (kimov plod)
Cassia senna L., fructus i Cassia angustifolia Vahl, fructus (plod tinevelške i aleksandrijske sene)
Cassia senna L. i Cassia angustifolia Vahl, folium (senin list)
Cetraria islandica (L.) Acharius s. l., tallus (islandski lišaj)
Chelidonium majus L., herba (zelen rosopasa običnog)
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma (cimicifugin podanak)
Cinnamomum cassia Blume (C. aromaticum Nees), aetheroleum (eterično ulje kineskog cimetovca)
Cinnamomum verum J.S. Presl, cortex (kora cejlonskog cimetovca)
Citrus limon (L.) Burman fil., aetheroleum (limunovo eterično ulje)
Citrus sinensis (L.) Osbeck, aetheroleum (eterično ulje slatke naranče)
Curcuma zedoaria (Christm.) Roscoe, rhizoma (podanak bijele kurkume)
Cymbopogon winterianus Jowitt, aetheroleum (eterično ulje azijske oštre vlaske)
Echinacea pallida (Nutt.) radix (korijen svijetlocvjetne rudbekije)
Echinacea purpurea (L.) Moench, herba (zelen purpurne rudbekije)
Echinacea purpurea (L.) Moench, radix (korijen purpurne rudbekije)
Elettaria cardamomum (L.) Maton, fructus (kardamomov plod)
Eucalyptus globulus Labill., Eucalyptus polybractea R.T. Baker and/or Eucalyptus smithii R.T. Baker, aetheroleum (eukalipusovo eterično ulje)
Foeniculum vulgare Miller sp. vulgare var. vulgare, fructus (plod gorkog komorača)
Gentiana lutea L., radix (korijen žutog srčanika)
Ginkgo biloba L., folium (ginkov list)
Glycyrrhiza glabra L., radix (sladićev korijen)
Hedera helix L., folium (bršljanov list)
Humulus lupulus L., flos (cvijet uzgojenog hmelja)

Djelatna tvar biljnog podrijetla
Hypericum perforatum L., herba (zelen gospine trave)
Iberis amara L., totum (gorka ognjica)
Juglans regia L., folium (orahov list)
Juniperus communis L., Juniperi galbulus, pseudo-fructus (borovičine smrekinje)
Lavandula angustifolia Mill. (Lavandula officinalis Chaix), aetheroleum (lavandino eterično ulje)
Lavandula latifolia Medik, aetheroleum (eterično ulje širokolisne lavande)
Malva sylvestris L., flos (cvijet crnog sljeza)
Marubium vulgare L., herba (maruljina zelen)
Matricaria recutita L., flos (kamiličin cvijet)
Melissa officinalis L., folium (matičnjakov list)
Mentha x piperita L., aetheroleum (eterično ulje paprene metvice)
Myristica fragrans Houtt, aetheroleum (eterično ulje muškarnog oraščića)
Myrtus communis L., aetheroleum (eterično ulje mirte)
Passiflora incarnata L., herba (pasiflorova zelen)
Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix (pelargonijin korijen)
Pimpinella anisum L., aetheroleum (aniševo eterično ulje)
Pinus silvestris L., aetheroleum (eterično ulje bijelog bora)
Plantago lanceolata L. s.l., folium (list trpuca)
Potentilla erecta (L.) Raeusch., rhizoma (podanak uspravne petoprste)
Primula veris L./P. elatior L., flos cum calycibus (jaglačev cvijet sa čaškom)
Primula veris L./Primula elatior (L.) Hill, radix (jaglačev korijen)
Rhamnus frangula L., cortex (krkavinina kora)
Rhodiola rosea L., radix et rhizoma (korijen i podanak ružičastog žednjaka)
Rosmarinus officinalis L., aetheroleum (ružmarinovo eterično ulje)
Rubus idaeus L., folium (list maline)
Rumex crispus L./R. acetosa L./R. acetosella L./R. obtusifolius L./R. patientia L./R. thyrsoflorus Fingerh, herba (štaveljova zelen)
Salvia lavandulifolia Vahl, aetheroleum (eterično ulje španjolske kadulje)
Salvium officinalis L., folium (kaduljin list)
Sambucus nigra L., flos (bazgov cvijet)
Serenoa repens (W. Bartram) Small, fructus (sabalov plod)
Solidago virgaurea L., herba (zelen europske zlatnice)
Silybum marianum L. Gaertner, fructus (sikavičin plod)
Syzygium aromaticum (L.) Merr. et L.M.Perry, floris aetheroleum (klinčićevo eterično ulje)
Taraxacum officinale Weber ex Wigg., radix (maslačkov korijen)
Thymus vulgaris L., Thymus zygis Loefl. ex. L., aetheroleum (timijanovo eterično ulje)
Thymus vulgaris L./Thymus zygis L., herba (timijanova zelen)

Djelatna tvar biljnog podrijetla
Thuja occidentalis L., herba (tujini vršci grančica s listovima)
Valeriana officinalis L., radix (odoljenov korijen)
Verbena officinalis L., herba (sporišova zelen)

Za vrlo mali broj odobrenih biljnih lijekova vrijedi obveza rutinskog podnošenja PSUR-a. Riječ je o lijekovima odobrenima temeljem cjelovite dokumentacije (čl. 26. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.)), te lijekovima koji sadrže djelatne tvari za koje je obveza rutinskog podnošenja PSUR-a definirana važećom EURD listom (41) (cimicifugin podanak, zelen gospine trave, pelargonijin korijen).

Tablica 20. Datum prvog odobrenja u Europskoj uniji, obveza rutinskog podnošenja PSUR-a i učestalost njegova podnošenja za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim biljnim lijekovima u Republici Hrvatskoj

Djelatna tvar	Datum prvog odobrenja u EU (EURD) ¹	Učestalost podnošenja PSUR-a	Obveza podnošenja PSUR-a za lijekove s zakonskom osnovom prema čl. 10(1), 10a. i 16a. Direktive 2001/83/EZ ²
Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma (cimicifugin podanak)	n/p	5 godina	DA
Hypericum perforatum L., herba (zelen gospine trave)	7.4.1998.	5 godina	DA
Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt. / radix (pelargonijin korijen)	n/p	5 godina	DA

1 Datum prvog odobrenja u EU (eng. *European Union reference date, EURD*)

2 Zakonske osnove prema čl. 10(1), 10a. i 16a. Direktive 2001/83/EZ odgovaraju čl. 29. (generički lijek), čl. 34. (provjerena medicinska uporaba) i čl. 63. (tradicionalni biljni lijek) Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.).

4.2. DRUGI DIO – KVANTITATIVNA I KVALITATIVNA ANALIZA ODOBRENIH IZMJENA U DOKUMENTACIJI O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

4.2.1. Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

U razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. (u daljnjem tekstu: promatrano razdoblje) ukupno je odobreno 487 zahtjeva za izmjenu u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka (u daljnjem tekstu: kliničke izmjene) s posljedičnom izmjenom informacija o lijeku za ukupno 239 lijekova s načinom izdavanja bez recepta odobrenih nacionalnim (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim (DCP) u Republici Hrvatskoj.

Tablica 21. Broj odobrenih kliničkih izmjena u Republici Hrvatskoj prema postupku odobravanja i broj zahvaćenih OTC lijekova

Vrsta postupka odobravanja	Broj odobrenih kliničkih izmjena odobrenja	Broj lijekova zahvaćenih izmjenama
nacionalni postupak (NP)	407	194
decentralizirani postupak (DCP)	59	34
postupak međusobnog priznavanja (MRP)	21	11
ukupno	487	239

S obzirom na klasifikaciju izmjena, najveći udio odobrenih kliničkih izmjena pripada izmjenama koje se temelje na novim podacima u neklinici, klinici i farmakovigilanciji pod kategorijom **C.I.4 (41,5%)**. Druga kategorija po učestalosti su izmjene klasificirane pod kategorijom **C.I.3 (18,3%)**, a obuhvaćaju izmjene temeljem ishoda postupka zajedničke ocjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) (uključujući PSUR Worksharing i PSUSA postupak) te ispitivanja primjene lijeka u

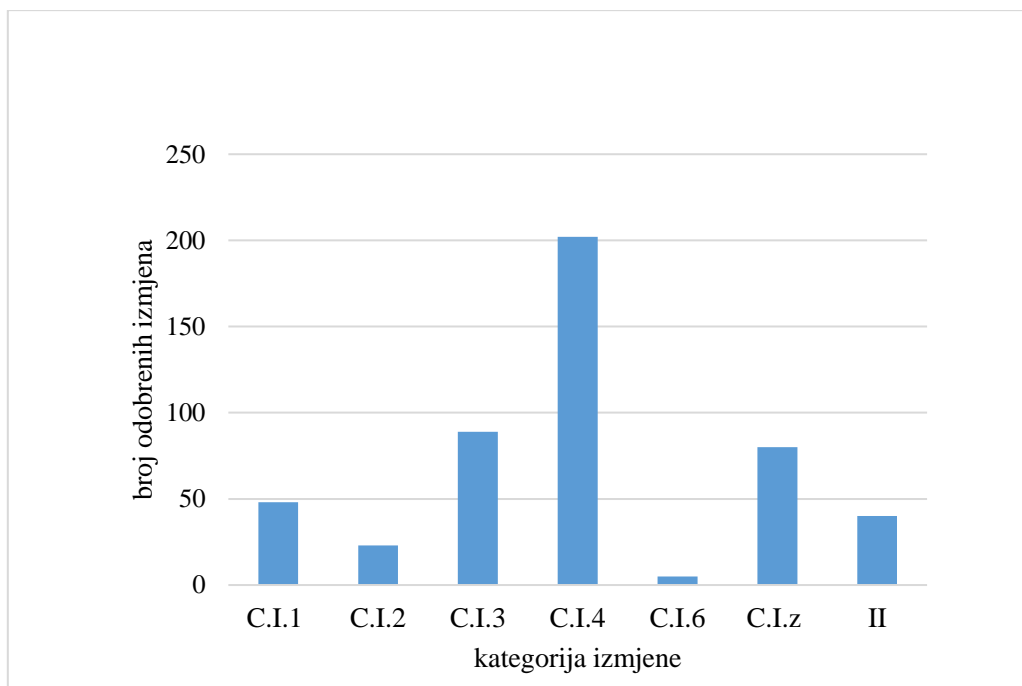
pedijatrijskoj populaciji u okviru čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (tzv. pedijatrijski Worksharing postupak).

Zatim slijedi kategorija izmjena **C.I.z** (16.4%), u koju se ubrajaju izmjene temeljene na preporuci Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) uslijed provedene ocjene sigurnosnih signala, izmjene temeljene na preporuci nadležnog regulatornog tijela (NCA), izmjene proizašle iz ponovljenog postupka (RUP) te ostale izmjene kliničkih podataka. Približni udio u ukupnom broju odobrenih kliničkih izmjena od 10% imaju izmjene odobrenja uslijed završenog postupka arbitražnog postupka u Europskoj uniji koje su klasificirane pod kategorijom **C.I.1** (9,9%). Kliničke izmjene klasificirane kao **II** prema Pravilniku o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 113/08., 155/09.) zauzimaju udio od 8,2%, dok su ostale kategorije zastupljene su s udjelom manjim od 5%.

Tablica 22. Kvantitativna analiza s obzirom na klasifikaciju izmjene – odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za NP, MRP i DCP bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj koje mijenjaju informacije o lijeku od 1.7.2013. do 30.6.2019. (osim biljnih)

Klasifikacija izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio, %)
C.I.1	48 (9,9)
C.I.2	23 (4,7)
C.I.3	89 (18,3)
C.I.4	202 (41,5)
C.I.6	5 (1,0)
C.I.z	80 (16,4)
II	40 (8,2)

C.I.1 – ishod arbitražnog postupka; C.I.2 – usklađivanje s podacima referentnog lijeka; C.I.3 – ishod PSUR-a/PASS-a/ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka prema čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006; C.I.4 – novi podaci u klinici i farmakovigilanciji; C.I.6 – izmjena terapijske indikacije; C.I.z – nerazvrstane izmjene; II – kliničke izmjene klasificirane prema Pravilniku o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet (Narodne novine, br. 113/08., 155/09.) (21, 49)



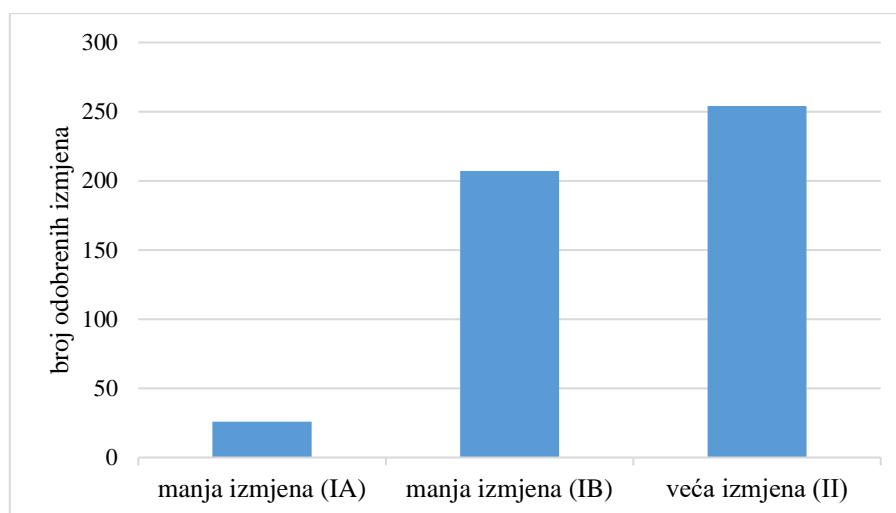
Slika 1. Broj odobrenih kliničkih izmjena prema klasifikaciji izmjene – NP, MRP i DCP bezreceptni lijekovi (osim biljnih)

Razmatranjem vrsta odobrenih izmjena, uočeno je kako više od polovine svih odobrenih izmjena odobrenja čine **veće izmjene II** (52,2%), zatim slijede **manje izmjene IB** (42,5%) i **IA** (5,3%).

Tablica 23. Kvantitativna analiza s obzirom na vrstu izmjene – odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne NP/MRP/DCP lijekove u RH koje mijenjaju informacije o lijeku, odobrene u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019. (osim biljnih)

Vrsta izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio %)
manja izmjena (IA)	26 (5,3)
manja izmjena (IB)	207 (42,5)
veća izmjena (II)	254 (52,2)

Prema članku 2. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 od 24. studenoga 2008. izmjene u dokumentaciji o lijeku mogu biti manje izmjene tip IA, manje izmjene tip IB, veće izmjene tip II (22).



Slika 2. Broj odobrenih kliničkih izmjena prema vrsti izmjene – NP, MRP i DCP bezreceptni lijekovi (osim biljnih)

Razmatranjem broja odobrenih zahtjeva za izmjenama u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka s obzirom na ATK klasifikaciju zahvaćenih lijekova, uočeno je da su najzastupljenije sljedeće glavne anatomske skupine: N (lijekovi koji djeluju na živčani sustav) (31,6%), M (lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav) (24,2%) i R (lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav) (19,1%), na koje približno otpada 75% ukupno odobrenih zahtjeva.

Tablica 24. Broj odobrenih zahtjeva za kliničkim izmjenama prema glavnoj anatomske skupini zahvaćenih lijekova – bezreceptni NP, DCP i MRP lijekovi (osim biljnih)

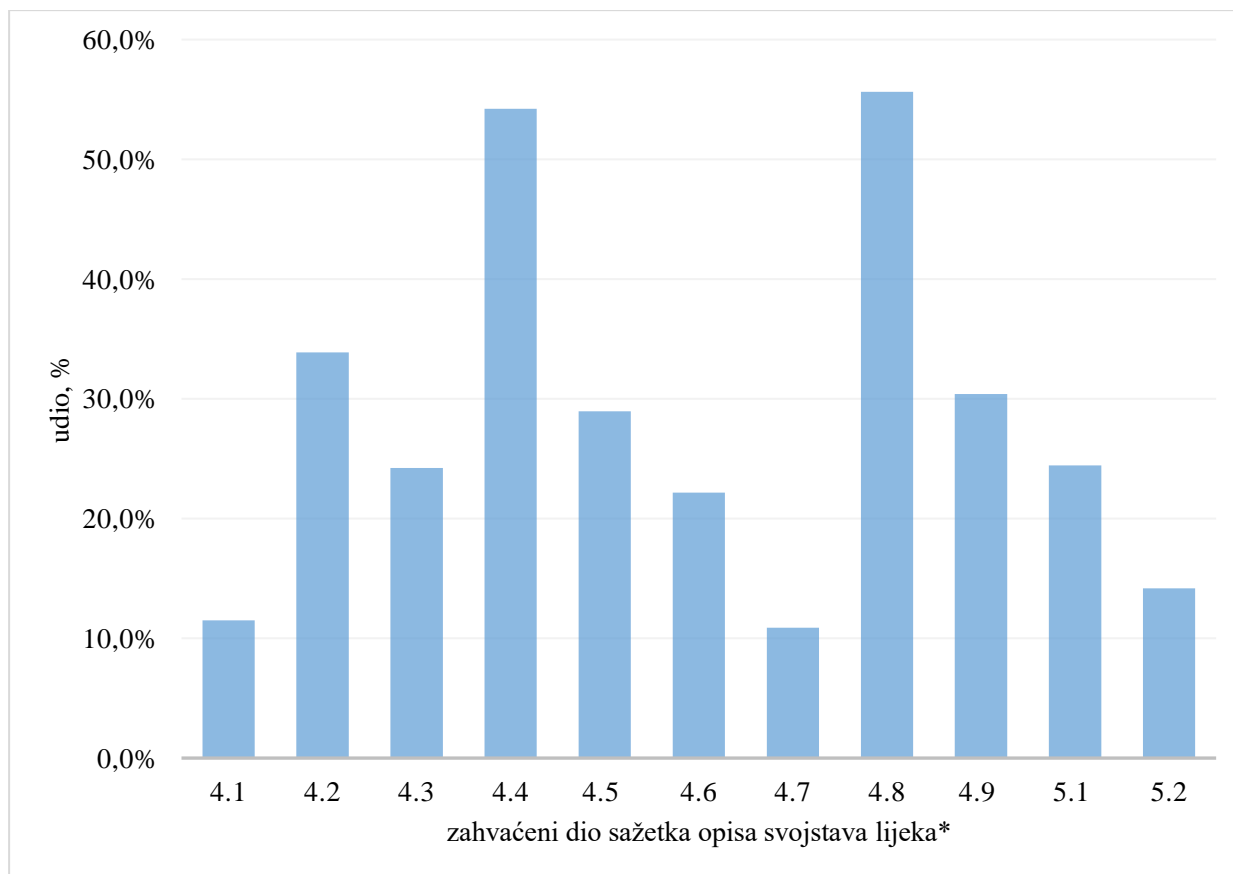
Glavna anatomska skupina (1. razina ATK klasifikacije)		Broj izmjena (udio, %)
A	lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari	65 (13,3)
B	lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe	8 (1,6)
C	lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav	0 (0,0)
D	lijekovi koji djeluju na kožu - dermatici	30 (6,2)
G	lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni	17 (3,5)
H	sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona	0 (0,0)
J	lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	0 (0,0)
L	lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori	0 (0,0)
M	lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav	118 (24,2)
N	lijekovi koji djeluju na živčani sustav	154 (31,6)
P	lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima	0 (0,0)
R	lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav	93 (19,1)
S	lijekovi koji djeluju na osjetila	2 (0,4)
V	različito	0 (0,0)

Analizirajući izmjene sažetka opisa svojstva lijeka koje su proizašle iz odobrenih izmjena u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene predmetnih bezreceptnih lijekova, uočeno je kako je više od 50% odobrenih zahtjeva uključivalo izmjene informacija o nuspojavama, posebnim upozorenjima i mjerama opreza (dijelovi 4.8. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka). Ishod približno 30% zahtjeva bile su izmjene podataka o doziranju, interakcijama i predoziranju (dijelovi 4.2., 4.5., 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka).

Tablica 25. Broj odobrenih zahtjeva za kliničkim izmjenama za bezreceptne NP, MRP i DCP lijekove prema zahvaćenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka (osim biljnih)

Dio sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC)	Broj odobrenih zahtjeva čiji je ishod izmjena dijela sažetka opisa svojstava lijeka (udio, %)
4.1. (terapijske indikacije)	56 (11,5)
4.2. (doziranje)	165 (33,9)
4.3. (kontraindikacije)	118 (24,2)
4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza)	264 (54,2)
4.5. (interakcije lijekova)	141 (29,0)
4.6. (plodnost, trudnoća i dojenje)	108 (22,2)
4.7. (utjecaj na upravljanje vozilima i strojevima)	53 (10,9)
4.8. (nuspojave)	271 (55,6)
4.9. (predoziranje)	148 (30,4)
5.1. (farmakodinamička svojstva)	119 (24,4)
5.2. (farmakokinetička svojstva)	69 (14,2)

Udio u ukupnom broju odobrenih zahtjeva za kliničkim izmjenama (n=487). Obzirom da se jednim zahtjevom za izmjenu odobrenja može mijenjati jedan ili više dijelova sažetka opisa svojstava lijeka, broj izmijenjenih dijelova SmPC-a je veći od ukupnog broja odobrenih zahtjeva.



Slika 3. Udio odobrenih zahtjeva za kliničkim izmjenama za bezreceptne NP, MRP i DCP lijekove prema zahvaćenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka (osim biljnih)

*Format i sadržaj sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC), definiran je smjernicom Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (September 2009) (19). 4.1. Terapijske indikacije; 4.2. Doziranje i način primjene; 4.3. Kontraindikacije; 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi; 4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija; 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje; 4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima; 4.8. Nuspojave; 4.9. Predoziranje; 5.1. Farmakodinamička svojstva; 5.2. Farmakokinetička svojstva. (19)

4.2.2. Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Za razliku od lijekova odobrenih centraliziranim postupkom (CP) u Republici Hrvatskoj, za koje je opis odobrenih izmjena u dokumentaciji lijeka javno dostupan na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove (EMA), uvid u prihvaćene izmjene odobrenja lijekova odobrenih nacionalnim (NP), postupkom međusobnog priznavanja (MRP) i decentraliziranim postupkom (DCP) moguć je pristupanjem internim bazama HALMED-a.

Za **manje izmjene (tip IA ili IB)** koje su posljedica provedenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u Europskoj uniji (npr. ishodi arbitražnog(ih) postupaka, ocjene sigurnosnih signala, ocjene PSUR-a, pedijatrijskih ispitivanja provedenih u okviru čl. 45. i 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006, ažuriranja HMPC monografija), na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA), Europske komisije (EK) i Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak (CMDh), javno je dostupan dogovoreni/preporučeni tekst od strane nadležnog regulatornog tijela koji je potrebno uvrstiti u sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i/ili uputu o lijeku (PL) i/ili označivanje lijeka (LAB). Analiza sadržaja svih završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka u EU i pripadajućih preporuka za informacije o lijeku usvojenih u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. relevantnih za lijekove s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj iznesena je u dijelu 4.3. ovoga specijalističkog rada.

Za **veće izmjene (tip II)** koje su posljedica ocjene novih podataka iz kliničkih ispitivanja, literature ili postmarketinškog praćenja od strane nadležnog regulatornog tijela HALMED-a, preporuke za informacije o lijeku proizašle iz postupka ocjene nisu javno dostupne.

Zbog zaštite podataka o dokumentaciji pojedinačnih lijekova koje su vlasništvo nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet ali i zbog većeg broja (n=254) odobrenih većih kliničkih izmjena (tip II) u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019., njihova kvalitativna analiza navedena u tabličnom prikazu u

nastavku (Tablica 26.) obuhvatila je podatke o izmijenjenim dijelovima sažetka opisa svojstava lijeka prema djelatnoj tvari, bez detaljnijeg opisa izmjene(a).

Ukupno je 41 djelatna tvar/kombinacija djelatnih tvari zahvaćena većim kliničkim izmjenama odobrenja, u mnogim slučajevima riječ je o sveobuhvatnom ažuriranju podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene u dijelovima 4.2. do 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka.

Vrlo mali broj većih kliničkih izmjena (n=5) odnosi na uvođenje nove(ih) terapijske(ih) indikacije(a) ili izmjenu postojeće(ih). Riječ je uglavnom o izmjenama za lijekove iz farmakoterapijske skupine analgetika s ciljem modifikacije vrste bolnih stanja u kojima je indicirana uporaba lijeka.

Tablica 26.

Pregled izmijenjenih dijelova sažetka opisa svojstava prema djelatnoj tvari u sklopu odobrenih većih kliničkih izmjena za bezreceptne lijekove odobrene NP/MRP/DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. (osim biljnih lijekova)

Djelatna(e) tvar(i)	ATK oznaka	Dijelovi SmPC-a zahvaćeni izmjenom(ama)
acetilsalicilatna kiselina	B01AC06	4.2., 4.4., 4.5., 5.2.
acetilsalicilatna kiselina, pseudoefedrin	N02BA01; R01BA02	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
aciklovir	D06BB03	4.8., 5.1.
aciklovir/hidrokortizon	D06BB53	4.2., 4.4.
ambroksol (klorid)	R05CB06	4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
amimetakrezol, 2,4-diklorobenzilnialkohol	R02AA	5.1., 5.2.
benzidamin	A01AD02	4.8.
bifonazol	D01AC10	4.1., 4.5., 5.1.
bisakodil	A06AB02	4.2., 4.4., 4.5., 4.8., 5.1.
bromheksin (klorid)	R05CB02	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
diklofenak (topikalne formulacije)	M02AA15	4.3, 4.6., 4.9., 5.1., 5.2.
dimetinden	D04AA13	4.4., 4.6., 4.8.
feksofenadin (klorid)	R06AX26	4.2., 4.5., 4.8.
glukozamin	M01AX05	4.5., 4.8.
gvaifenezin	R05CA03	4.1., 4.6., 4.8., 4.9.
hidrotalcit	A02AD04	4.8.
hioscinijev butilbromid	A03BB	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
ibuprofen, ibuprofenlizin	M01AE01	4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
ibuprofen, pseudoefedrin	R05X	4.3., 4.4., 4.6., 4.8., 4.9.

Djelatna(e) tvar(i)	ATK oznaka	Dijelovi SmPC-a zahvaćeni izmjenom(ama)
kalcijev karbonat, kalcijev laktat glukonat, askorbatna kiselina	A11GB01	4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8., 4.9., 5.2.
klorheksidin, lidokain	R02AA05	4.4., 5.1., 5.2.
klotrimazol	D01AC01, G01AF02	4.1., 4.2., 4.5., 4.6., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
ksilometazolin	R01AA07	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
laktatna kiselina	G01AD01	4.4., 4.6., 4.8.
laktuloza tekuća	A06AD11	4.3., 4.4., 4.6., 4.8.
levonorgestrel	G03AC03	5.2.
loratadin/pseudoefedrin	R06AX13; R01BA52	4.4., 4.8.
minoksidil (topikalne formulacije)	D11AX01	4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9.
natrijev alginat, natrijev hidrogenkarbonat, kalcijev karbonat	A02BX13	4.4., 4.5.
natrijev pikosulfat	A06AB08	4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9.,
nikotin rezinat	N07BA01	4.2., 4.3., 4.4., 4.6., 4.8., 4.9., 5.1.
oktenidin (klorid), fenoksietanol	D08AJ57	4.2., 4.6.
paracetamol (osim i.v. formulacija)	N02BE01	4.2., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8., 4.9.
paracetamol, kofein	N02BE51	4.2., 4.3., 4.4., 4.6., 4.8., 4.9., 5.2.
paracetamol, fenilefrin, askorbatna kiselina	N02BE51	4.2., 4.4., 4.9.
pseudoefedrin, acetilsalicilatna kiselina	N02BA01; R01BA02	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.7., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
racekadotril	A07XA04	5.1., 5.2.
sorbitol tekući, kristalizirajući, natrijev citrat, natrijev laurilsulfoacetat	A06AG11	4.5.
tetrazolin (klorid)	S01GA02	4.2., 4.3., 4.4., 4.8., 4.9., 5.1., 5.2.
tiamin, riboflavin, piridoksin, cijanokobalamin, kalcijev pantotemat, nikotinamid	A11EA	4.8.
retinol, tiamin nitrat, riboflavin, piridoksin, cijanokobalamin, askorbatna kiselina, kolekalciferol, tokoferil acetat, kalcijev pantotemat, biotin, folna kiselina, nikotinamid, željezo, kalcij, bakar, magnezij, mangan, fosfor, cink	A11AA03	4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8., 4.9.

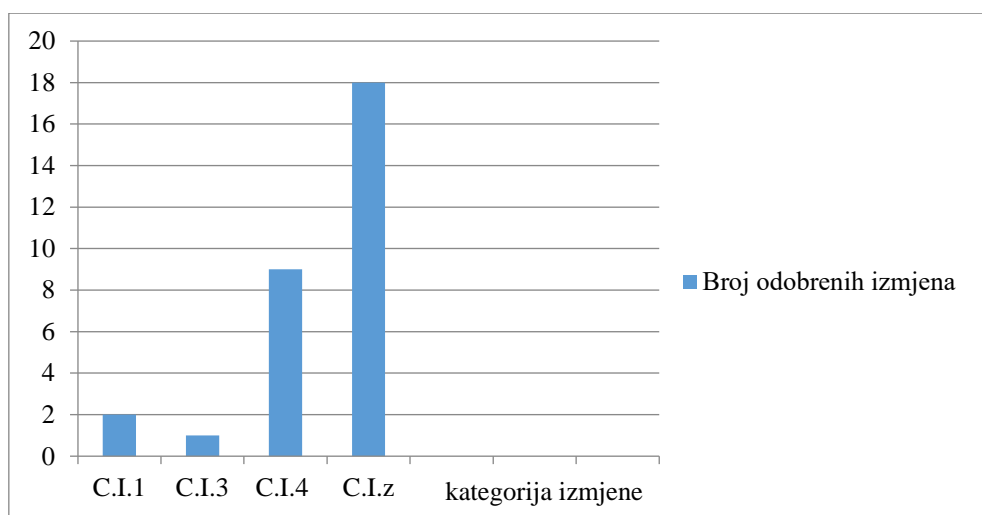
4.2.3. Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

U promatranom razdoblju ukupno je odobreno 30 izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka za 7 lijekova odobrenih centraliziranim postupkom s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj čiji je ishod izmjena informacija o lijeku.

S obzirom na klasifikaciju odobrenih izmjena, najviše je izmjena u kategoriji C.I.z (n = 18) koje čine udio od 60% od ukupnog broja odobrenih kliničkih izmjena a uključuju izmjene uslijed završetka PSUSA postupka, preporuke PRAC-a za izmjenu informacija o lijeku temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala i ostale izmjene. Veće izmjene uslijed novih podataka u klinici i farmakovigilanciji (n = 9) čine 30% ukupnih izmjena.

Tablica 27. Kvantitativna analiza s obzirom na klasifikaciju izmjene - odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne CP lijekove u Republici Hrvatskoj koje mijenjaju informacije o lijeku u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Klasifikacija izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio, %)
C.I.1	2 (6,7)
C.I.3	1 (3,3)
C.I.4	9 (30,0)
C.I.z	18 (60,0)



Slika 4. Broj odobrenih kliničkih izmjena prema klasifikaciji izmjene – bezreceptni CP lijekovi

Prema vrsti odobrenih izmjena, gotovo dvije trećine odobrenih kliničkih izmjena čine manje izmjene IB (63,3%), zatim slijedi veće izmjene II (33,33%) te manje izmjene IA (3,3%).

Tablica 28. Kvantitativna analiza s obzirom na vrstu izmjene – odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne CP lijekove u RH koje mijenjaju informacije o lijeku u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Vrsta izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio, %)
manja izmjena tip IA	1 (3,3)
manja izmjena tip IB	19 (63,3)
veća izmjena tip II	10 (33,3)

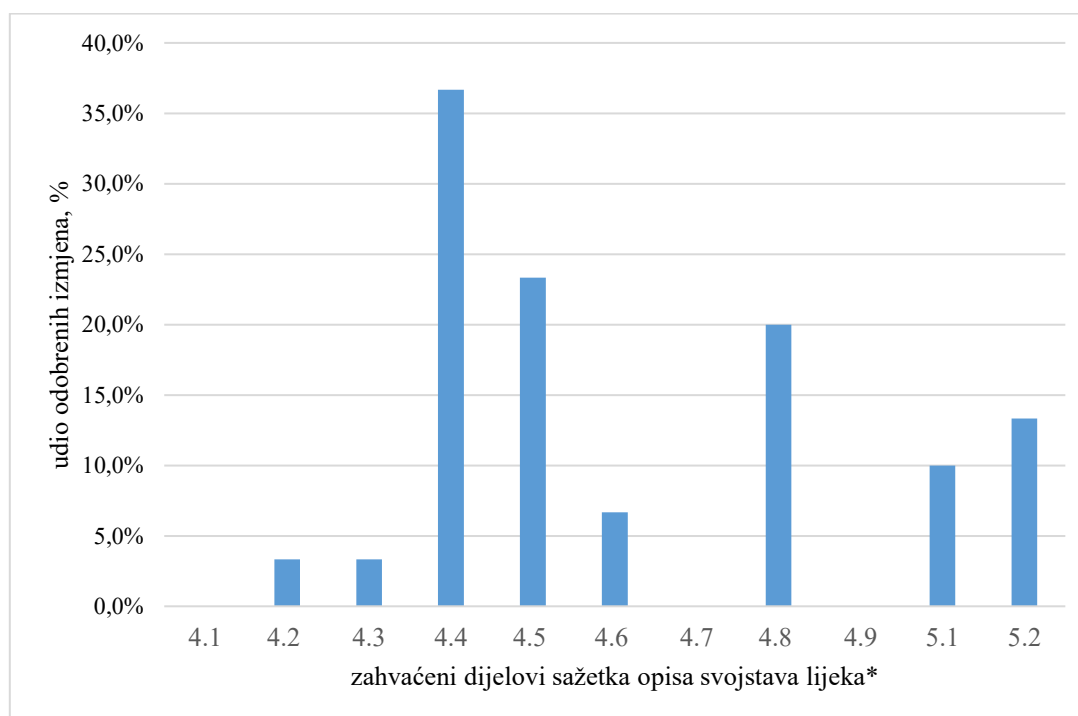
Prema članku 2. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008 od 24. studenoga 2008. izmjene u dokumentaciji mogu biti manje izmjene tip IA, manje izmjene tip IB, veće izmjene tip II, proširenja odobrenja i hitna sigurnosna ograničenja (22). Pod kategorijom IB C.I.z IB uključene su i izmjene koje su posljedica PSUSA postupka.

Razmatranjem izmjenjenih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka uslijed odobrenih izmjena u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene bezreceptnih CP lijekova, uočeno je kako približno 36,7% izmjena uključivalo izmjenu posebnih upozorenja i mjera opreza (dio 4.4.), 23,3% izmjena odnosilo se na izmjenu podataka o interakcijama lijekova (dio 4.5.) i 20,0% izmjena obuhvaća izmjenu podataka o nuspojavama lijeka (dio 4.8.).

Tablica 29. Broj odobrenih kliničkih izmjena za bezreceptne CP lijekove prema zahvaćenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka

Dio sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC)	Broj odobrenih izmjena čiji je ishod izmjena sažetka opisa svojstava lijeka, (udio, %)
4.1. (terapijske indikacije)	0 (0,0)
4.2. (doziranje)	1 (3,3)
4.3. (kontraindikacije)	1 (3,3)
4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza)	11 (36,7)
4.5. (interakcije lijekova)	7 (23,3)
4.6. (plodnost, trudnoća i dojenje)	2 (6,7)
4.7. (utjecaj na upravljanje vozilima i strojevima)	0 (0,0)
4.8. (nuspojave)	6 (20,0)
4.9. (predoziranje)	0 (0,0)
5.1. (farmakodinamička svojstva)	3 (10,0)
5.2. (farmakokinetička svojstva)	4 (13,3)

Udio odobrenih izmjena prema zahvaćenom dijelu SmPC-a u ukupnom broju odobrenih izmjena (n = 30). Jednom izmjenom odobrenja može mijenjati jedan ili više dijelova sažetka opisa svojstava lijeka.



*Sadržaj dijelova sažetka opisa svojstava lijeka definiran je EMA-inom smjernicom Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (September 2009) (19)

Slika 5. Udio odobrenih kliničkih izmjena za bezreceptne CP lijekove prema zahvaćenom dijelu sažetka opisa svojstava lijeka

4.2.4. Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Uvidom u sadržaj provedenih izmjena u EPAR-u (42) pojedinačnih lijekova, utvrđen je veći broj odobrenih sadržajnih većih izmjena za svaku djelatnu tvar (n = 4 – 5) vezano za djelotvornost i sigurnost primjene lijeka, koje su proizašle iz provedenih kliničkih ispitivanja i postmarketinškog praćenja lijeka(ova). Najčešće zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava su dio 4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza), 4.5. (interakcije lijekova), 4.8. (nuspojave), dio 5.1. (farmakodinamička svojstva) i 5.2. (farmakokinetička svojstva).

Za djelatne tvari orlistat i urlipristal zabilježeno je nekoliko većih izmjena podataka o djelotvornosti lijeka (uslijed klinički značajnih interakcija) i manjih sigurnosnih izmjena, dok se odobrene izmjene za pantoprazol i esomeprazol uglavnom većim dijelom odnose na sigurnost primjene i manjim dijelom na djelotvornost. Ove djelatne tvari također su bile predmet različitih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji u promatranom razdoblju (arbitražni postupak, PSUSA postupak, ocjena sigurnosnih signala).

Uočen visok broj sadržajnih kliničkih izmjena koje se odnose na dodavanje novih upozorenja i mjera opreza, novih nuspojava i klinički značajnih interakcija lijekova (čiji je ishod smanjena djelotvornost ili povećana toksičnost lijeka) ukazuje na nepoznanice u sigurnosnom profilu, stoga je potrebno poduzimati oprez pri uporabi lijekova s tim djelatnim tvarima u sastavu.

Tablica 30. Kvalitativna analiza prema opisu izmjene i zahvaćenom dijelu SmPC-a - odobrene sadržajne izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne CP lijekove u Republici Hrvatskoj u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019. (42)

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka	Opis izmjene (temeljem dostupnih podataka u EPAR-u ¹)
orlistat (A08AB01)	4.5.	Uočena smanjena djelotvornost antidepresiva, antipsihotika (uključujući litij) i benzodiazepina nakon uvođenja konkomitantne primjene orlistata.
	4.4., 4.8.	Dodani podaci o ishodu oksalatne nefropatije (može dovesti do zatajenja bubrega) i hepatitisa (prijavljeni slučajevi s smrtnim ishodom i oni koju su zahtijevali transplantaciju jetre).

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka	Opis izmjene (temeljem dostupnih podataka u EPAR-u ¹)
	4.4., 4.5.	Uočena farmakokinetička interakcija (na razini apsorpcije lijeka) s visoko aktivnom antiretrovirusnom terapijom (HAART) ² koja dovodi do gubitka djelotvornosti tih HAART-a.
ulipristal acetat (G03AD02)	4.5., 5.2.	Dodavanje podatka o informaciji s BCRP ³ transporterima i dodavanje podataka o interakciji s P-gp ⁴ supstratima.
	4.2., 4.4., 5.1.	Provedenom ocjenom utjecaja povišene tjelesne težine na djelotvornost hitnih kontraceptiva, zaključeno je da se mogu i dalje uzimati bez obzira na tjelesnu težinu žene. Postojeći podaci o nedjelotvornosti u informacijama o lijeku zamijenjeni podacima iz meta-analiza triju ispitivanja.
	4.4., 4.5., 5.2.	Temeljem saznanja iz studije, u kojem je ispitivana interakcija s CYP3A4 ⁵ induktorom rifampicinom, potvrđeno značajno smanjenje djelotvornosti ulipristala stoga se njegova konkomitantna primjena s CYP3A4 induktorima ne preporučuje.
	4.4., 4.6., 5.2.	Temeljem podataka iz PK ⁶ studije u dojilja (FUM) ⁷ , ažurirani su sigurnosni podaci.
	4.4., 4.5., 5.2.	Temeljem saznanja iz završene 4 kliničke studije u kojima je ispitivan potencijal interakcija s eritromicinom, ketokonazolom, esomeprazolom i feksofenadinom, ažurirane su informacije o lijeku.
pantoprazol (A02BC02)	4.8.	Temeljem saznanja iz postmarketinga uvrštene nuspojave parestezija i hipokalcijemija povezana s hipomagnezemijom.
	4.3., 4.4., 4.5., 4.6., 4.8.	Uvrštena kontraindikacija primjene s nelfinavirom (inhibitor HIV proteaze), dodani rizici dugotrajne primjene lijeka (učinak na apsorpciju vitamina B12, prijelomi kostiju i hipomagnezemija), dopunjeni podaci o izlučivanju u majčino mlijeko, uvrštene nuspojave polipi fundusnih žlijezda i prijelomi zapešća, kuka i kralježnice.
	4.4., 4.8., 5.1.	Uvrštena preporuka PRAC-a ⁸ u svezi sigurnosnih signala - subakutni kožni lupus eritematodes i povišene razine cirkulirajućeg kromogranina.
esomeprazol (A02BC05)	4.8.	Uvrštena preporuka PRAC-a u svezi sigurnosnog signala – želučani polipi.
	4.4., 5.1.	Uvrštena preporuka PRAC-a u svezi sigurnosnog signala -povišene razine cirkulirajućeg kromogranina.
	4.4., 4.8.	Uvrštena preporuka PRAC-a u svezi sigurnosnog signala - subakutni kožni lupus eritematodes.
	5.1.	Temeljem rezultata o djelotvornosti primjene (jednom dnevno) tijekom prva 2 tjedna liječenja simptoma refluksa u pivotalnim ispitivanjima ažurirani su podaci o kliničkoj djelotvornosti lijeka. Uvršten navod o trajanju učinka od 24h.

1 EPAR Europsko javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku (eng. *European Public Assessment Report*); 2 HAART visoko aktivna antiretrovirusna terapija (eng. *Highly Active Antiretroviral Therapy*); 3 BCRP protein rezistencije raka dojke (eng. *Breast Cancer Resistance Protein*); 4 P-gp P-glikoprotein; 5 CYP citokrom enzim; 6

PK farmakokinetička; 7 FUM mjere obveze (eng. *Follow-up measure*) 8 PRAC Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (eng. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

4.2.5. Kvantitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

U promatranom razdoblju ukupno je odobreno 28 izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka za 23 biljna lijeka s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj čiji je ishod izmjena informacija o lijeku.

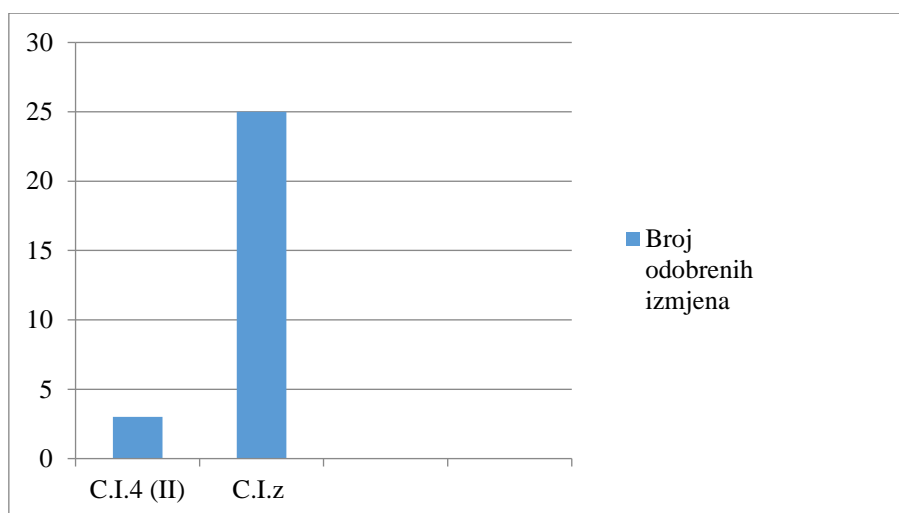
S obzirom na klasifikaciju odobrenih izmjena, najviše je izmjena pod kategorijom C.I.z koje čine udio od 89,3% od ukupnog broja odobrenih kliničkih izmjena. Veće izmjene uslijed novih podataka u klinici i farmakovigilanciji čine preostalih 10,7%.

Tablica 31. Kvantitativna analiza s obzirom na klasifikaciju izmjene – odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne biljne lijekove u Republici Hrvatskoj koje mijenjaju informacije o lijeku u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Klasifikacija izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio, %)
C.I.4	3 (10,7)
C.I.z	25 (89,3)

C.I.4 – novi podaci u klinici i farmakovigilanciji; klasifikacija izmjene prema važećoj smjernici Europske komisije o klasifikaciji izmjena (21)

C.I.z – ostale izmjene u sigurnosti i djelotvornosti primjene



Slika 6. Broj odobrenih kliničkih izmjena prema klasifikaciji izmjene – OTC biljni lijekovi

Tablica 32. Kvantitativna analiza s obzirom na vrstu izmjene – odobrene izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne biljne lijekove u RH koje mijenjaju informacije o lijeku u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Vrsta izmjene	Broj odobrenih izmjena (udio, %)
manja izmjena tip IA	11 (39,3)
manja izmjena tip IB	13 (46,4)
veća izmjena tip II	4 (14,3)

Uočen je nesrazmjer između malog broja odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene biljnih lijekova u odnosu na broj objavljenih HMPC monografija na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove. Mogući razlozi su niska stopa podnošenja zahtjeva za kliničkim izmjenama ili se usklađivanje informacija o lijeku s sadržajem HMPC monografija provodilo u sklopu nekog drugog regulatornog postupka (obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili nadogradnje dokumentacije o lijeku).

4.2.6. Kvalitativna analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti OTC lijekova s djelatnim tvarima biljnog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Uvidom u sadržaj odobrenih izmjena, utvrđeno je da se veći broj izmjena ($n = 17$) odnosi na usklađivanje sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja lijeka s važećim predlošcima za informacije o lijeku koji ne utječu na sadržaj istih.

Slijedom iznijetog, kvalitativna analiza obuhvatila je samo 9 odobrenih sadržajnih kliničkih izmjena. Riječ je o izmjenama kojima su različito zahvaćeni klinički dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka (4.1. do 5.2.), od kojih se na usklađivanje s HMPC monografijom odnose 4 izmjene i na uvrštavanje novih kliničkih podataka 3 izmjene.

Tablica 33. Kvalitativna analiza prema opisu izmjene i zahvaćenom dijelu SmPC-a - odobrene sadržajne izmjene pod kategorijom „C“ za bezreceptne biljne lijekove u RH u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Djelatna(e) tvar(i) (ATK oznaka)	Zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka	Opis izmjene
suhi ekstrakt lista ginka (N06DX02)	4.1. – 5.3.	usklađivanje s odobrenim podacima za drugu jačinu
allii cepae bulbi extractum fluidum, heparinum natricum, allantoinum (D03AX)	dio 4.8.	novi klinički podaci
eterično ulje eukaliptusa, eterično ulje borovih iglica, kamfor (R05X)	4.1., 4.2., 4.3., 4.4., 4.8., 5.1., 5.2., 5.3.	novi klinički podaci i usklađivanje s HMPC monografijom
mirtol, standardizirani (R05CA19)	4.2., 4.8.	novi klinički podaci
Primulae radice et Thymi herbae extractum aquosum (R05CA10)	4.1., 4.2., 4.4., 4.5., 4.6.	usklađivanje s HMPC monografijom
Hedera helix L. folium (R05CA12)	4.2.	usklađivanje s HMPC monografijom
Hedera helix L. folium (R05CA12)	4.8., 5.3.	izmjene na zahtjev nadležnog tijela
Hedera helix L. folium (R05CA12)	4.3., 4.8.	novi klinički podaci
Pelargonii radice extractum siccum (R05)	4.3.	usklađivanje s HMPC monografijom

4.3. TREĆI DIO – PREGLED ZAVRŠENIH POSTUPAKA OCJENE SIGURNOSTI I DJELOTVORNOSTI U EUROPSKOJ UNIJI ZA DJELATNE TVARI U SASTAVU OTC LIJEKOVA U REPUBLICI HRVATSKOJ

4.3.1. Arbitražni postupci

U Europskoj uniji je u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. završeno 5 arbitražnih postupaka kojima je obuhvaćeno 6 djelatnih tvari koje se nalaze u sastavu odobrenih bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj (Tablica 34.).

To su djelatne tvari iz farmakoterapijske skupine (52):

- lijekova za liječenje kašlja i prehlade, mukolitika: ambroksolklorid (R05CB02), bromheksinklorid (R05CB06)
- lijekova iz skupine analgetika, anilida: paracetamol, ibuprofen (N02BE51)
- lijekova s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem, derivata propionske kiseline: ibuprofen (M01AE01)
- spolnih hormona i ostalih pripravaka koji djeluju na spolni sustav, hitnih kontraceptiva: levonorgestrel (G03AD01), ulipristalacetat (G03AD02)

Tri postupka su provedena u okviru članka 31. Direktive 2001/83/EZ od kojih su dva pokrenuta vezano za pitanje sigurnosti primjene lijeka („Lijekovi s ibuprofenom i deksibuprofenom za sustavnu primjenu“ (54); „Lijekovi s ambroksolom i bromheksinom“ (55)) te jedan zbog pitanja djelotvornosti primjene lijeka („Hitni kontraceptivi“ (56)).

Jedan postupak proveden je u okviru članka 13. Uredbe Komisije (EZ) broj 1234/2008, zbog neslaganja država sudionica vezano za pitanje djelotvornosti lijeka u postupku ocjene zahtjeva za veću izmjenu odobrenja lijeka odobrenog MRP postupkom („Levonelle 1500 mikrograma tablete i povezani nazivi (levonorgestrel)“ (57)).

Jedan postupak proveden je u okviru članka 29(4). Direktive 2001/83/EZ, zbog neslaganja država sudionica u DCP postupku davanja odobrenja lijeka u vezi ocjene djelotvornosti i sigurnosti primjene lijeka („Paracetamol/ibuprofen 500mg/150mg filmom obložene tablete“ (58)).

Za lijekove s djelatnim tvarima istovjetnima onima u odobrenim OTC lijekovima u Republici Hrvatskoj u promatranom razdoblju u Europskoj uniji nije pokrenut arbitražni postupak u okviru članka 107i. Direktive 2001/83/EZ koji bi zahtijevao poduzimanje hitnih regulatornih mjera niti je provedena harmonizacija kliničkih podataka u okviru čl. 30. Direktive 2001/83/EZ.

Ishodi završenih arbitražnih postupaka u promatranom razdoblju uključuju izmjenu informacija o lijeku putem izmjene odobrenja (izuzev arbitražnog postupka za paracetamol/ibuprofen koji se odnosi na postupak davanja odobrenja OTC lijeka). U dva arbitražna postupka ishod izmjena informacija o lijeku uključuje izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka, upute o lijeku i označivanja lijeka.

Najčešće zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava su dio 4.2. (doziranje), dio 4.4.(posebna upozorenja i mjere opreza), dio 4.5. (interakcije lijekova), dio 4.8. (nuspojave) i dio 5.1. (farmakodinamička svojstva).

Tablica 34. prikazuje detaljan pregled završenih arbitražnih postupaka u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari sadržane u odobrenim lijekovima s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj, koji se temelji na dokumentima objavljenim na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove (EMA) (54, 55, 56, 57, 58). Arbitražni postupci prikazani su kronološki prema datumu završetka arbitražnog postupka.

Tablica 34. Arbitražni postupci relevantni za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj koji su završeni u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. (54, 55, 56, 57, 58)

Naziv arbitražnog postupka, djelatna(e) tvar/i, ATK oznaka	Vrsta arbitražnog postupka, oznaka postupka, nadležno regulatorno tijelo i datum završetka	Razlog pokretanja arbitražnog postupka	Ishod arbitražnog postupka
Hitni kontraceptivi levonorgestrel (G03AD01) ulipristal acetat (G03AD02)	čl. 31. Direktive 2001/83/EK EMEA/H/A-31/1391 Odluka Europske komisije (30.9.2014.)	Temeljem rezultata dvaju kliničkih ispitivanja u kojima je pokazana smanjena djelotvornost levonorgestrela u žena tjelesne težine >75 kg te nedjelotvornost istog u žena tjelesne težine >80 kg, u 11/2013. izmijenjene su informacije lijeka Norlevo s djelatnom tvari levonorgestel u MRP ¹ postupku. U svrhu ocjene smanjene djelotvornosti levonorgestrela i ulipristalacetata u žena s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilošću, u 1/2014. Švedska Agencija je pokrenula arbitražni postupak (56).	Izmjena odobrenja: Ocjenom metaanaliza objavljenih kliničkih ispitivanja, utvrđeno je da za LNG ² i UPA ³ postoji trend smanjenja učinkovitosti s porastom tjelesne mase u dijelu dostupnih kliničkih ispitivanja. Postojeći podaci nedostadni za izvođenje definitivnih zaključaka o smanjenju učinkovitosti hitnih kontraceptiva s porastom tjelesne mase. Hitni kontraceptivi smiju se nastaviti koristiti za sprečavanje neželjene trudnoće u žena neovisno o njihovom indeksu tjelesne mase. Pacijentice je važno savjetovati da lijek uzmu što je ranije moguće nakon nezaštićenog spolnog odnosa, neovisno o tjelesnoj masi. U informacijama o lijeku izbrisan navod o smanjenoj učinkovitosti lijeka u žena veće tjelesne težine, uvršteno upozorenje i rezultati metaanaliza (dio 4.2., 4.4. i 5.1. SmPC-a i dio 2. PL-a) (56).
Lijekovi s ibuprofenom i deksibuprofenom za sustavnu primjenu ibuprofen (M01AE01) deksibuprofen (M01AE14)	čl. 31. Direktive 2001/83/EK EMEA/H/A-31/1401 Stajalište CMDh ⁴ (20.5.2015.)	Ocjenom sigurnosti NSAIDs ⁵ u 2005., 2006. i 2012. potvrđena je povezanost ove klase lijekova s malim povišenjem rizika od arterijskih tromboembolijskih događaja, osobito u bolesnika s podležćim bolestima srca ili krvnih žila ili s određenim kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima, kod primjene visokih doza. Radi zabrinutosti da bi visoke doze ibuprofena mogle imati kardiovaskularni rizik usporediv s rizikom COX-2 ⁶ inhibitora i diklofenaka, na zahtjev Britanske Agencije za lijekove u 06/2014. pokrenut je arbitražni postupak u koji je obuhvatio i ocjenu	Izmjena odobrenja: Ocjenom metaanaliza i epidemioloških podataka potvrđeno je malo povećanje kardiovaskularnog rizika u bolesnika koji uzimaju visoke doze ibuprofena (>2400 mg/dan), usporediv s uočenim rizikom uz primjenu drugih NSAIDs (uključujući COX-2 inhibitore i diklofenak). Omjer koristi i rizika primjene visokih doza ostaje pozitivan uz preporuku o njihovom izbjegavanju u bolesnika s ozbiljnim podležćim srčanim ili krvožilnim stanjima, te procjeni čimbenika rizika prije započinjanja dugotrajnog liječenja. Nije uočen povišen kardiovaskularni rizik pri primjeni ibuprofena u dnevnoj dozi do 1200 mg. Eksperimentalni podaci ukazuju da dugotrajna primjena ibuprofena može smanjiti djelovanje niske doze acetilsalicilatne kiseline no klinički relevantan učinak ne očekuje se pri povremenom uzimanju ibuprofena. Potreban je savjet liječnika/ljekarnika prije započinjanja istodobne primjene iznad

Naziv arbitražnog postupka, djelatna(e) tvar/i, ATK oznaka	Vrsta arbitražnog postupka, oznaka postupka, nadležno regulatorno tijelo i datum završetka	Razlog pokretanja arbitražnog postupka	Ishod arbitražnog postupka
		interakcije ibuprofena i acetilsalicilatne kiseline u niskoj dozi (54).	navedenih lijekova. Izmjene dijelova 4.2., 4.3., 4.4., 4.5., 4.8. i 5.1. SmPC-a i dijela 2. PL-a (54).
Lijekovi koji sadrže ambroksol i bromheksin ambroksol (R05CB06) bromheksin (R05CB02)	čl. 31. Direktive 2001/83/EK EMEA/H/A-31/1397 Odluka Europske komisije (14.1.2016.)	Arbitražni postupak pokrenut je u 4/2014. na zahtjev Belgijske Agencije za lijekove zbog prijave teških alergijskih reakcija i teških kožnih nuspojava povezanih s primjenom ambroksola. Rizik alergijskih reakcija pri primjeni ambroksola poznat je od ranije. Obzirom da je ambroksol aktivni metabolit bromheksina, postupkom ocjene je obuhvaćen i bromheksin (55).	Izmjena odobrenja: Ocjenom postmarketinških podataka i podataka iz literature, potvrđeno je postojanje niskog rizika teških alergijskih reakcija i teških kožnih nuspojava s primjenom ambroksola i bromheksina. Prijave o zabilježenim teškim slučajevima su rijetke i njihova učestalost nepoznata. Bolesnike je potrebno uputiti da u slučaju pojave simptoma progresivnog kožnog osipa, odmah prekinu liječenje i potraže liječničku pomoć. Uvrštena su dodatna upozorenja i podaci o teškim kožnim nuspojavama u dijelu 4.4. i 4.8. SmPC-a i dijelu 2. i 4. PL-a (55).
Levonelle 1500 mikrograma tablete i povezani nazivi levonorgestrel (G03AD01)	čl. 13. Direktive 2001/83/EZ EMEA/H/A-13/1427 Mišljenje CHMP-a ⁷ (26.5.2016.) Odluka Europske komisije (1.8.2016.)	U sklopu izmjene odobrenja tip II za lijek Levonelle 1500 mcg tableta odobren MRP postupkom u EU, podnositelj je zatražio uvrštavanje podataka o interakciji s efavirenzom, induktorom CYP3A4 enzima, nastavno na rezultate kliničkog ispitivanja u kojem je pri istodobnoj primjeni s efavirenzom zabilježeno sniženje plazmatske razine levonorgestrela za približno 50%. Obzirom na neslaganje zemlja sudionica u svezi uvođenja preporuka o prilagodbi doze levonorgestrela pri istodobnoj primjeni s efavirenzom i drugim lijekovima koji mogu smanjiti razinu LNG te zabrinutosti u vezi s mogućim medikacijskim pogreškama, Velika	Izmjena odobrenja: Smanjenje razine LNG pri istodobnoj primjeni s efavirenzom uočeno je i pri primjeni drugih induktora CYP3A4 enzima (uključujući neke lijekove za liječenje tuberkuloze i epilepsije te biljne lijekove s gospinom travom). CHMP je zaključio da istodobna primjena predmetnih lijekova s levonorgestrelom može dovesti do izostanka kontraceptivnog učinka. U žena koje uzimaju induktore enzima ili su ih uzimale unutar 4 tjedna i kojima je potrebna hitna kontracepcija treba razmotriti primjenu nehormonske hitne kontracepcije (tj. bakrenog intrauterinog uloška). Ukoliko isto nije moguće, preporučuje se primjena dvostruke doze LNG-a pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji su induktori enzima. Osim izmjena SmPC-a (dio 4.2. i 4.5.) i PL-a (dio 2. i 3.) preporuka o povećanju doze uvrštena je i u vanjsko označivanje lijeka (dio 7. LAB-a ⁸) (57).

Naziv arbitražnog postupka, djelatna(e) tvar/i, ATK oznaka	Vrsta arbitražnog postupka, oznaka postupka, nadležno regulatorno tijelo i datum završetka	Razlog pokretanja arbitražnog postupka	Ishod arbitražnog postupka
		Britanija kao referentna zemlja u postupku pokrenula u 10/2015. arbitražni postupak pri CHMP-u (57).	
Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg filmom obložene tablete paracetamol/ibuprofen (N02BE51)	čl. 29(4). Direktive 2001/83/EZ EMA/H/A-29(4)/1447 Mišljenje CHMP-a (18.5.2017.) Odluka Europske komisije (7.8.2017.)	U postupku davanja odobrenja lijeka koji sadrži fiksnu kombinaciju 500 mg paracetamola i 150 mg ibuprofena putem DCP ⁹ postupka, utvrđena su neslaganja zemlja sudionica u postupku u vezi s pitanja prikladnosti primjene lijeka za ublažavanje blage do umjerene boli bez savjetovanja s liječnikom, potencijala dugotrajne primjene lijeka, benefita fiksne kombinacije u usporedbi s monokomponentama te sigurnosti u ciljnoj skupini bolesnika (uključujući starije bolesnike). U 10/2016. na zahtjev referentne zemlje Velike Britanije, pokrenut je arbitražni postupak pri CHMP-u (58).	Davanje odobrenja: Temeljem provedene ocjene podataka iz kliničkih ispitivanja i znanstvene literature, pokazana je djelotvornost i sigurnost fiksne kombinacije paracetamola i ibuprofena za kratkotrajno ublažavanje blage do umjerene boli. U odnosu na monokomponentne lijekove ima veću djelotvornost i sličan sigurnosni profil. Istaknuta je prednost ove kombinacije u odnosu na opioidne analgetike (dodatan rizik zlorabe i pogrešne primjene lijeka). Postmarketinško iskustvo primjene sličnih lijekova nije ukazalo na „off label“ dugotrajnu primjenu lijeka. CHMP je preporučio ograničenje trajanja liječenja od 3 dana bez savjetovanja s liječnikom a stroža upozorenja i mjere opreza pri primjeni u posebnih skupina bolesnika (stariji, oštećenje funkcije jetre i bubrega). Lijek se ne smije primjenjivati u mlađih od 18 godina. Istodobna primjena s drugim NSAID samo uz preporuku i nadzor liječnika. Dodatne izmjene u dijelu 4.2., 4.4., 4.5., 4.8., 5.1. i 5.3. SmPC-a, dijelu 3. PL-a i dijelu 7. i 15. vanjskog LAB-a (58).

1 MRP Postupak međusobnog priznavanja (eng. *Mutual Recognition Procedure*) 2 LNG levonorgestrel 3 UPA ulipristal acetat 4 CMDh Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak (eng. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure, Human Medicinal Products*) 5 NSAIDs Nesteroidni protuupalni lijekovi (eng. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs*) 6 COX-2 ciklooksigenaza-2 7 CHMP Povjerenstvo za lijekove za humanu primjenu Europske agencije za lijekove (eng. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) 8 LAB označavanje lijeka (eng. *Labelling*) 9 DCP Decentralizirani postupak (eng. *Decentralised Procedure*)

4.3.2. Ocjena sigurnosnih signala

U razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala usvojilo je 11 preporuka za izmjenu informacija o lijeku koje se odnose na 7 djelatnih tvari sadržanih u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj.

Riječ je o djelatnim tvarima iz farmakoterapijske skupine (52):

- lijekova za poremećaje kiselosti, inhibitora protonske pumpe: pantoprazol (A02BC02), esomeprazol (A02BC05)
- lijekova za liječenje pretilosti s perifernim učinkom: orlistat (A08AB01)
- antidijaroika i lijekova s antiinflamatornim i antiinfektivnim djelovanjem, antipropulziva: loperamid (A07DA03)
- analgetika, anilida: paracetamol (N02BE)
- antihistaminika za sustavnu primjenu: loratadin (R06AX13)
- lijekova za liječenje bolesti nosa, običnih simpatomimetika: ksilometazolin (R01AA07) (33)

Prema broju sigurnosnih signala najviše su zastupljene djelatne tvari pantoprazol (n=4), esomeprazol (n=3), paracetamol (n=2) i loperamid (n=2).

U postupku ocjene 6 sigurnosnih signala (za djelatne tvari esomeprazol, ksilometazolin, loperamid, paracetamol, pantoprazol) odnosilo na uočene nuspojave koje se svrstavaju u kategoriju „medicinskih ozbiljnih stanja“ sukladno Listi ozbiljnih nuspojava¹⁹ objavljenoj na mrežnoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (59). Slijedom tih saznanja, u informacije o lijeku uvrštena

¹⁹ Sukladno čl. 41. Pravilnika o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.), HALMED objavljuje popis nuspojava koje se smatraju ozbiljnim, a nisu jednoznačno određene kriterijima ozbiljnosti sukladno Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP) Modul VI u svrhu harmonizacije prijavljivanja ozbiljnosti pojedinih nuspojava. Popis ozbiljnih nuspojava kodiranih u MedDRA-i odgovara "Important Medical Events List" (IME listi) objavljenom na mrežnoj stranici EMA-e (59).

su upozorenja o potrebnom savjetovanju s liječnikom prije uporabe lijeka u bolesnika pod povećanim rizikom od pojave tih nuspojava.

Tablica 35. Uočene ozbiljne nuspojave za djelatne tvari u sastavu OTC lijekova u Republici Hrvatskoj temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Djelatna tvar	Nuspojava klasificirana kao ozbiljna prema Listi ozbiljnih nuspojava (IME lista temeljena na MedDRA verziji 22.0) (59)
paracetamol	Stevens Johnsonov sindrom
	toksična epidermalna nekroliza
	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza
pantoprazol	mikroskopski kolitis
pantoprazol, esomeprazol	subakutni kožni lupus eritematodes
loperamid ¹	produženi QT interval
	Torsades de pointes
	Brugada sindrom
ksilometazolin ²	ventrikularna aritmija

1 Nuspojave su uočene su pri predoziranju loperamidom.

2 Nuspojave su uočene u bolesnika s sindromom dugog QT vala.

Od preostalih ocjenjenih signala, treba izdvojiti 1 signal o nedjelotvornosti lijeka uslijed klinički značajne interakcije (za djelatnu tvar orlistat) te 1 signal o interferenciji s laboratorijskim testovima (za djelatne tvari esomeprazol i pantoprazol).

Većina ocijenjenih sigurnosnih signala rezultirala je novim saznanjima o sigurnosti primjene lijeka s posljedičnim uvođenjem novih upozorenja pri uporabi lijeka i novih nuspojava u informacije o lijeku (dijelovi 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka).

U **Tablici 36.** detaljno su opisane su usvojene preporuke za prijavu izmjena u dokumentaciji o lijeku i pripadajući sigurnosni signali ocijenjeni na sjednici PRAC-a u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima odobrenima u Republici Hrvatskoj (60 – 70).

Informacije u tablici temelje se na preporukama Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) (*PRAC recommendations on safety signals*) (33) i sadržaju zapisnika održanih sjednica (*PRAC Minutes of meeting*) (53).

Tablica 36. Pregled PRAC preporuka o sigurnosnim signalima za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. čiji je ishod izmjene informacija o lijeku (60 – 70)

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Sigurnosni signal (EPITT ¹ broj)	Preporuka PRAC-a ² (oznaka i datum objave na mrežnoj stranici EMA-e)	Zahvaćeni dijelovi informacija o lijeku	Sažetak izmjena informacija o lijeku/Izvor dokaza
ksilometazolin (R01AA07)	Ozbiljna ventrikularna aritmija u bolesnika sa sindromom dugog QT intervala (19242)	EMA/PRAC/758152/2018 26.11.2018.	SmPC (dio 4.4.) PL (dio 2.)	U dio 4.4. SmPC-a uvršten podatak o mogućem povećanom riziku od ozbiljnih ventrikularnih aritmija u bolesnika s sindromom dugog QT intervala koji se liječe ksilometazolinom. U dio 2. PL-a uvršteno upozorenje da se ti bolesnici moraju obratiti liječniku prije primjene ksilometazolina. Izmjena se temelji na analizi izvješća iz literature i postmarketinškog iskustva (60).
loratadin** (R06AX13)	Povećana tjelesna težina u djece (18906)	EMA/PRAC/610975/2017 23.10.2017.	SmPC (dio 4.8.) PL (dio 4.)	U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena nuspojava 'povećana tjelesna težina' s nepoznatom učestalošću. Izmjena se temelji na analizi izvješća iz literature i postmarketinškog iskustva, uz poznati plauzibilni mehanizam uloge H1 histaminskih receptora u posjedovanju unosa i potrošnje energije (61).
loperamid (A07DA03)	Ozbiljni kardiološki događaji kod primjene visokih doza loperamida prilikom zlouporabe i nepravilne primjene (18339)	EMA/PRAC/146565/2017 4.4.2017.	SmPC (dio 4.4., 4.9., 5.3.), PL (dio 2. i 3.)	U dio 4.4. SmPC-a uvršteno upozorenje o prijavljenim ozbiljnim kardiološkim događajima (uključujući produženi QT interval i torsades de pointes) pri predoziranju te da se lijek ne smije primjenjivati u višim dozama i duljem trajanju od preporučenog. U dijelu 4.9. SmPC-a opisani prijavljeni kardiološki simptomi predoziranja, od kojih su neki bili s fatalnim ishodom. U dijelu 5.3. uvršteni neklinički podaci o učinku loperamida na elektrofiziologiju srca. Odgovarajuće izmjene uvrštene u dijelove 2. i 3. PL-a. Izmjena se temelji na izvješćima iz literature i postmarketinškog iskustva (62).
loperamid (A07DA03)	Brugada sindrom u kontekstu zlouporabe loperamida (19379)	EMA/PRAC/303951/2019 8.7.2019.	SmPC (dio 4.4., 4.9.)	U dio 4.4. i 4.9. SmPC-a uvršten navod da se predoziranjem može otkriti postojeći Brugada sindrom (63).

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Sigurnosni signal (EPITT ¹ broj)	Preporuka PRAC-a ² (oznaka i datum objave na mrežnoj stranici EMA-e)	Zahvaćeni dijelovi informacija o lijeku	Sažetak izmjena informacija o lijeku/Izvor dokaza
orlistat (A08AB01)	Farmakokinetička interakcija (na razini apsorpcije lijeka) s visoko aktivnom antiretrovirusnom terapijom (HAART ³) koja dovodi do gubitka djelotvornosti HAART-a.	EMA/PRAC/25732/2014 28.1.2014.	SmPC (dio 4.4., 4.5.) PL (dio 2.) LAB ⁴ (dio 15.)	U dijelove 4.4. i 4.5. SmPC-a uvršteno upozorenje o konkomitantnoj primjeni orlistata s antiretrovirusnim lijekovima za liječenje HIV-a obzirom da orlistat može potencijalno smanjiti apsorpciju tih lijekova i negativno utjecati na njihovu djelotvornost. U dio 2. PL-a i dio 7. LAB-a uvršteno upozorenje o potrebi savjetovanja s liječnikom prije početka liječenja s orlistatom u slučaju uzimanja lijekova za liječenje HIV-a. Izmjena se temelji na izvješćima iz literature i postmarketinškog iskustva (64).
paracetamol (N02BE)	Lijekom izazvani Stevens Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) (17744)	EMA/PRAC/65788/2014 25.2.2014.	SmPC (dio 4.8.) PL (dio 4.)	U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena informacija o zabilježenim vrlo rijetkim ozbiljnim kožnim reakcijama. Izmjena se temelji na analizi znanstvene literature, objavljenih epidemioloških studija i podataka sadržanih u RegiSCAR ⁵ registru (65).
paracetamol (N02BE)	Primjena paracetamola u trudnoći i neurološki razvoj djeteta te učinci na urogenitalni sustav (17796)	EMA/PRAC/157165/2019 8.4.2019.	SmPC (dio 4.6., 5.3.) PL (dio 2.)	U dio 4.6. SmPC-a uvršten navod na temelju dostupnih epidemioloških ispitivanja neurološkog razvoja djece izložene paracetamolu in utero nisu dostupni rezultati na temelju kojih se može donijeti konačan zaključak, primjena tijekom trudnoće samo ako je klinički neophodna. U dio 5.3. SmPC-a uvršteno da nisu dostupna standardna ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti. U PL-u se navodi upozorenje o primjeni tijekom trudnoće samo ako je neophodno. Izmjene se temelji na podacima iz literature, nekliničkih i epidemioloških ispitivanja (66).
pantoprazol (A02BC02) esomeprazol* (A02BC05)	Subakutni kožni lupus eritematodes (18119)	EMA/PRAC/450903/2015 7.8.2015.	SmPC (dio 4.4., 4.8.) PL (dio 2. i 4.)	U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena je nuspojava 'subakutni kožni lupus eritematodes' s nepoznatom učestalošću, uz pripadajuća upozorenja u dijelu 4.4. SmPC-a i 2. PL-a. U slučaju prethodne kožne reakcije nakon primjene inhibitora protonske pumpe, prije uzimanja lijeka potrebno je potražiti savjet liječnika (ukrižena preosjetljivost). U slučaju pojave osipa na koži tijekom liječenja, posebice na područjima izloženima suncu, popraćene bolovima u zglobovima, bolesnik treba odmah obavijestiti

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Sigurnosni signal (EPITT ¹ broj)	Preporuka PRAC-a ² (oznaka i datum objave na mrežnoj stranici EMA-e)	Zahvaćeni dijelovi informacija o lijeku	Sažetak izmjena informacija o lijeku/Izvor dokaza
				lijječnika koji će razmotriti prekid liječenja. Izmjena se temelji na analizi izvješća iz postmarketinškog iskustva i literature, a poznati plauzibilni mehanizam uključuje fotoosjetljivost (67).
pantoprazol (A02BC02) esomeprazol* (A02BC05)	Povišene razine cirkulirajućeg kromogranina (18614)	EMA/PRAC/452657/2016 2.8.2016.	SmPC (dio 4.4., 5.1.) PL (dio 2.)	U dijelu 4.4. SmPC-a uvršten podatak o povišenju razine kromogranina A (CgA) tijekom liječenja inhibitorima protonske pumpe i mogućoj interferenciji s pretragama za neuroendokrine tumore, zbog čega je potrebno prekinuti liječenje IPP-ovima 5 do 14 dana prije mjerenja CgA ⁶ . U dijelu 5.1. SmPC-a dodan pripadajući podatak o mehanizmu nastanka reakcije. U dijelu 2. PL-a uvršteno upozorenje o potrebi savjetovanja s liječnikom prije početka liječenja u slučaju provođenja krvne pretrage (kromogranin A). Izmjena se temelji na analizi izvješća iz postmarketinga, literature te iz nekliničkih i kliničkih ispitivanja uz potvrdu plauzibilnog mehanizma (68).
pantoprazol (A02BC02) esomeprazol* (A02BC05)	Želučani polipi (18725)	EMA/PRAC/740369/2016 3.1.2017.	SmPC (dio 4.8.) PL (dio 4.)	U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena nuspojava 'dobročudni polipi fundusnih žlijezda želuca' s čestom učestalošću. Izmjena se temelji na analizi izvješća iz postmarketinga, literature i rezultatima dvaju sustavnih pregleda (69).
pantoprazol (A02BC02) (71)	Mikroskopski kolitis (19342)	EMA/PRAC/265212/2019 11.6.2019.	SmPC (dio 4.8.) PL (dio 4.)	U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena nuspojava 'mikroskopski kolitis' s nepoznatom učestalošću. Izmjena se temelji na analizi izvješća iz literature i postmarketinškog iskustva (70).

1 EPITT (eng. *European Pharmacovigilance Issues Tracking Tool*) 2 PRAC Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (eng. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) 3 HAART visoko aktivna antiretrovirusna terapija (eng. *highly active antiretroviral therapy*) 4 LAB označavanje lijeka (eng. *Labelling*) 5 RegiSCAR (eng. *Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples*) 6 CgA kromogranin A

* signalom je obuhvaćena klasa inhibitora protonske pumpe od kojih samo pantoprazol i esomeprazol u RH imaju način izdavanja bez recepta

** signalom je uz loratadin obuhvaćen i desloratadin koji u RH ima način izdavanja na recept

4.3.3. Ocjena ispitivanja pedijatrijske upotrebe lijeka

U razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019., na mrežnoj stranici Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh) objavljena su javna izvješća o ocjeni (eng. *Public Assessment Report*) iz 4 završena postupka „podjele posla“ ocjene ispitivanja pedijatrijske upotrebe lijeka(ova) podnesenih u okviru čl. 45. i čl. 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (eng. *Paediatric EU Worksharing*) (pdWS), čiji je ishod preporuka za izmjenu informacija o lijeku i smatraju se relevantnima za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na djelatnu tvar, jačinu i farmaceutski oblik lijeka (**Tablica 37. i 38.**).

Ovim postupcima obuhvaćene su djelatne tvari iz farmakoterapijske skupine (52): lijekova s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem: ibuprofen (M01AE01); antihistaminika za sustavnu primjenu: feksofenadin (R06AX26); vitamina: kolekalciferol (A11CC05) i hitnih kontraceptiva: levonorgestrel (G03AD01).

Predmetni postupci ocjene ispitivanja pedijatrijske uporabe lijeka nisu rezultirali većim izmjenama podataka poput dodavanja nove(ih) indikacije(a) i kontraindikcije(a) ili izmjene doziranja. Riječ je o manjim izmjenama radi pojašnjenja informacija o pedijatrijskoj uporabi lijeka (eng. *paediatric information clarified*) bez utjecaja na ukupan omjer koristi i rizika primjene lijeka. Dijelovi sažetka opisa svojstava zahvaćeni navedenim preporukama su dio 4.1. (terapijske indikacije), dio 4.2. (doziranje), dio 4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza) i dio 5.1. (farmakodinamička svojstva).

Tablica 37. Ishodi „pedijatrijskih Worksharing“ postupaka (s utjecajem na informacije o lijeku) u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. relevantni za OTC lijekove u RH

Djelatna tvar / postupak	Ishod postupka (36)
ibuprofen (M01AE01) DE/W/040/pdWS/001	Nema novih podataka o djelotvornosti. Novi podaci o sigurnosti koji ne utječu na omjer koristi i rizika.
kolekalciferol (A11CC05) UK/W/041/pdWS/001	Usuglašavanje izričaja odobrenih terapijskih indikacija. Podaci o djelotvornosti nisu dostatni za donošenje preporuke o dozi. Novi podaci o sigurnosti koji ne utječu na omjer koristi i rizika.
feksofenadin (R06AX26) EL/W/003/pdWS/001	Nema novih podataka o djelotvornosti i sigurnosti. Pojašnjenje ciljne pedijatrijske populacije za različite jačine lijeka.
levonorgestrel (G03AD01) UK/W/0087/pdWS/001	Pojašnjenje ciljne pedijatrijske populacije. Novi podaci o djelotvornosti koji ne dovode do izmjene terapijske indikacije/preporučene doze.

Tablica 38. Završeni „pedijatrijski Worksharing“ postupci koji uvjetuju izmjenu informacija o lijeku, relevantni za OTC lijekove u Republici Hrvatskoj, te čija su izvješća o ocjeni objavljena na mrežnoj stranici CMDh u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. (72, 73, 74, 75)

Djelatna tvar / ATK oznaka	Farmaceutski oblik(i) i jačina(e)	Zakonski okvir, oznaka, datumi završetka postupka i objave PAR-a	Dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka (SmPC) obuhvaćeni preporukama za izmjenu odobrenja i njihov opis
ibuprofen (M01AE01)	tablete, kapsule jačine 200 mg i 400 mg, oralna suspenzija jačine 2% i 4%, supozitoriji jačine 60 mg i 125 mg, gel za kožu jačine 5% ¹	čl. 45. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 DE/W/040/pdWS/001 (11.11.2013./ 4.2.2014.)	Izmjena (dio 4.2. i 4.4. SmPC-a) U dio 4.2. uvršten navod o ograničenju trajanja liječenja bez savjetovanja s liječnikom od 24 sata u djece mlađe od 6 mjeseci i 3 dana u djece starije od 6 mjeseci i adolescenata. U dio 4.4. dodano upozorenje o riziku oštećenja funkcije bubrega u dehidrirane djece i adolescenata. (71)
kolekalciferol (A11CC05)	tablete ²	čl. 45. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 UK/W/041/pdWS/001 (24.5.2013. / 6.5.2014.)	Izmjena (dio 4.1. i 4.4. SmPC-a) U dijelu 4.1. definirane su terapijske indikacije, za farmaceutski oblik tableta: profilaksa i liječenje rahitisa i osteomalacije u djece i odraslih, profilaksa nedostatka vitamina D u djece i odraslih s utvrđenim rizikom/s malapsorpcijom. U dio 4.4. dodano upozorenje o potrebnom praćenju razine kalcija u serumu pri dugotrajnoj primjeni vitamina D u dozi višoj od 1000 IU/dan. (72)
feksofenadin (R06AX26)	tablete, 120 mg ³	čl. 45. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 EL/W/003/pdWS/001 (20.3.2013. / 9.7.2015.)	Izmjena (dio 4.2. SmPC-a) U dio 4.2. uvrštena informacija da nisu provedena ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka jačine 120 mg u djece mlađe od 12 godina. Za djecu u dobi od 6 do 11 godina preporučuje se primjena lijeka u jačini 30 mg. (73)
levonorgestrel (G03AD01)	tableta, 1,5 mg ⁴	čl. 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 UK/W/0087/pdWS/001 (8.1.2016./7.4.2016.)	Izmjena (dio 4.2. i 5.1. SmPC-a) U dio 4.2. uvršten navod da lijek nije indiciran prije prve menstruacije. U dio 5.1. uvršteni podaci iz prospektivne opservacijske studije u kojoj je pokazan usporediv izostanak djelotvornosti kontraceptivne metode u adolescentica mlađih od 18 godina u odnosu na odrasle žene. (74)

- 1 postupak obuhvaća različite ibuprofen u različitim farmaceutskim oblicima i jačinama za peroralnu, rektalnu primjenu i primjenu na kožu
- 2 postupak obuhvaća tekuće i čvrste farmaceutske oblike kolekalciferola za peroralnu primjenu, u RH tablete jačine 400 IU i 800 IU su u OTC statusu
- 3 postupak obuhvaća tablete jačine 30 mg, 120 mg i 180 mg, u RH filmom obložene tablete jačine 120 mg su u OTC statusu
- 4 postupak obuhvaća tablete jačine 0,75 mg i 1,5 mg, u RH tableta jačine 1,5 mg je u OTC statusu

4.3.4. Ocjena periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka

Stupanjem na snagu nove farmakovigilancijske legislative Direktive 2010/84/EU i posljedično promjene formata i sadržaja periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR), unutar promatranog razdoblja u Europskoj uniji su se provodila 3 različita postupka „podjele posla“ (eng. *Worksharing*) vezano za ocjenu toga dokumenta.

U razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. završeno je 6 postupaka ocjene PSUR-a putem *PSUR EU Worksharing* procedure u kojima su usvojeni ključni tekstovi o sigurnosnom profilu (eng. *Core Safety Profile*) (CSP) za 6 djelatnih tvari i 1 kombinaciju dvaju djelatnih tvari i koji su primjenjivi za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na djelatnu(e) tvar(i), jačinu(e), farmaceutski oblik i put primjene lijeka.

S obzirom na farmakoterapijsku skupinu, obuhvaćene djelatne tvari pripadaju:

- antihistaminicima za sustavnu primjenu: feksofenadin (R06AX26)
- antimikoticima za topikalnu primjenu: ketokonzol (D01AC08)
- lijekovima s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem: ketoprofen (M01AE03)
- antipropulzivima: loperamid (A07DA03), loperamid/simetikon (A07DA53)
- inhibitorima protonske pumpe: pantoprazol (A02BC02)
- antagonistima H2 receptora: ranitidin (A02BA02)

Izuzev loperamida i kombinacije loperamida i simetikona čiji ključni tekst o sigurnosnom profilu (CSP) obuhvaća dodatno podatke o preporučenom doziranju u dijelu 4.2. sažetka opisa svojstava lijeka, za ostale djelatne tvari predmetni dokument (CSP) obuhvaća podatke o sigurnosti primjene lijeka za dijelove 4.3. do 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka.

U **Tablici 39.** navedeni su osnovni podaci o završenim EU PSUR Worksharing postupcima nakon 1.7.2013. primjenjivi za lijekove s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj, koji su preuzeti s mrežne stanice Njemačke agencije za lijekove (BfArM) (39). Prikazani su farmaceutski oblici i jačine sukladno onima sadržanim u OTC lijekovima u Republici Hrvatskoj.

Tablica 39. EU PSUR Work Sharing postupci završeni od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj čiji je ishod ključni tekst o sigurnosnom profilu (CSP) (39)

Djelatna tvar (put primjene) (ATK oznaka)	Farmaceutski oblik i jačina	Oznaka postupka Datum završnog izvješća o ocjeni (FAR)*	Dijelovi SmPC-a obuhvaćeni CSP-om
feksofenadin (peroralno) (R06AX26)	filmom obložene tablete, 120 mg	UK/H/PSUR/0054/002 (8.7.2013.)	4.3. – 4.9.
ketokonazol (na kožu) (D01AC08)	šampon, 20 mg/g	CZ/H/PSUR/0010/002 (30.12.2013.)	4.3. – 4.9.
ketoprofen (peroralno) (M01AE03)	tvrda kapsula, 50 mg	SE/H/PSUR/0028/002 (10.1.2014.)	4.3. – 4.9.
loperamid (peroralno) (A07DA03) loperamid/simetikon (peroralno) (A07DA53)	kapsule, raspadljive tablete za usta** tablete	PL/H/PSUR/0012/002 (5.2.2014.)	4.2. – 4.9.
pantoprazol (peroralno) (A02BC02)	**	DE/H/PSUR/0039/001 (5.12.2013.)	4.3. – 4.9.
ranitidin (peroralno) (A02BA02)	filmom obložene tablete, šumeće tablete, 150 mg	IT/H/PSUR/ (5.6.2014.)	4.3. – 4.9.

* završno izvješće o ocjeni (eng. *Final assessment report*) (FAR)

** podaci o jačini i/ili farmaceutskom obliku nisu dostupni na mrežnoj stranici Njemačke agencije za lijekove (BfArM)

U promatranom razdoblju završena su 4 postupka neformalne ocjene PSUR-a (eng. *Informal EU PSUR Worksharing procedure*) čiji ishod uključuje preporuke za izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka i javno je objavljen na mrežnoj stranici CMDh u sklopu sažetka izvješća o ocjeni (eng. *Summary Assessment Report*), a odnose se na djelatne tvari, jačine i farmaceutske oblike jednake onima u sastavu OTC lijekova u Republici Hrvatskoj.

Ovom procedurom ocijenjeni su PSUR-evi za cetirizin (R06AE07) i loratadin (R06AX13) iz skupine antihistaminika za sustavnu primjenu, ranitidin (A02BA02) iz skupine antagonista H₂-receptora te kalcijev karbonat i kolekalciferol (A12AX01) iz skupine minerala.

Ishod ocjene u sva 4 postupka obuhvaća izmjene dijela 4.8. sažetka opisa svojstava radi dodavanja novih nuspojava, od kojih su neke ozbiljne sukladno Listi ozbiljnih nuspojava objavljenoj na mrežnoj stranici HALMED-a (59) (retencija urina, suicidalne misli, angioedem, anafilaksija). U jednom postupku preporuke za izmjenu informacija o lijeku dodatno su uključivale uvođenje upozorenja u dijelu 4.4.

sažetka opisa svojstava lijeka te su u jednom postupku ažuriranje podataka u dijelu 4.6. sažetka o uporabi lijeka tijekom trudnoće i dojenja.

Preporuke za izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka uslijed završenih neformalnih PSUR Work Sharing postupaka u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari sadržane u OTC lijekovima u Republici Hrvatskoj i osnovni podaci o tim postupcima izdvojeni su iz javno objavljenih sažetaka izvješća o ocjeni i izneseni u Tablici 40.

Tablica 40. Neformalni EU PSUR Work Sharing postupci u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari sadržane u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj čiji je ishod izmjena sažetka opisa svojstava lijeka (75, 76, 77, 78)

Djelatna tvar (ATK oznaka)	Farmaceutski oblik(ci) i jačina(e)	Oznaka postupka i datum objave na mrežnoj stranici CMDh	Preporuka za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a)
cetirizin (R06AE07)	filmom obložene tablete, 10 mg	FI/H/PSUR/0019/002 (4.3.2014.)	U dio 4.4. i 4.8. uvrštena urinarna retencija. U dio 4.8. dodane nuspojave suicidalne misli i povišen apetit. (75)
kalcijev karbonat, kolekalciferol (A12AX01)	tableta za žvakanje, 500 mg/400 IU filmom obložena tableta, 500 mg/800 IU	AT/H/PSUR/0040/001 (1.12.2014.)	U dio 4.8. dodana posebna populacija - bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega i njihov potencijalni rizik hiperfosfatemije, nefrolitijaze i nefrokalcinoze. (76)
loratadin (R06AX13)	tablete, šumeće tablete 10 mg	BE/H/PSUR/0007/002 (8.1.2015.)	U dijelu 4.6. dopunjeni podaci i preporuka tijekom trudnoće i dojenja. U dio 4.8. uvrštene reakcije preosjetljivosti (angioedem i anafilaksija) te omaglica i konvulzije. (77)
ranitidin (A02BA02)	tablete, šumeće tablete, 150 mg	IT/H/PSUR/0016/003 (8.1.2015.)	U dio 4.8. uvršteni tahikardija i dispneja. Nefropatski bolesnici uključeni u populaciju skloniju razvoju psihijatrijskih poremećaja (mentalna konfuzija, depresija i halucinacije). (78)

Uvidom u mrežnu stranicu Europske agencije za lijekove (EMA) (42, 43) i Europske komisije (EK) (30), primjenom kriterija opisanih u dijelu „Materijali i metode“, utvrđeno je 16 PSUSA postupaka (eng. *PSUR Single Assessment Procedure*) čiji je ishod izmjena odobrenja i završeni su u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. a odnose se na 14 djelatnih tvari u sastavu bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj. Od toga su u 2 PSUSA postupka bili uključeni centralizirano i nacionalno odobreni lijekovi. Za 1 djelatnu tvar i 1 kombinaciju djelatnih tvari u promatranom razdoblju završena su 2 PSUSA postupka s posljedičnim izmjenama informacija o lijeku.

Analizirane su djelatne tvari²⁰ iz skupine antacida (pantoprazol, magnezijev hidroksid), anoreksika (orlistat), antipropulziva (loperamid, simetikon), kombinacije analgetika i simpatomimetika (paracetamol/pseudoefedrin, ibuprofen/pseudoefedrin), lijekova s potuupalnim i antireumatskim djelovanjem (benzidamin, glukozamin, ibuprofen, naproksen,), antitusika (dekstrometorfan), hitnih kontraceptiva (levonorgestrel), dermatoloških lijekova (minoksidil) te antiseptika i dezinficijensa (oktenidin/fenoksietanol).

Zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka s obzirom na učestalost izmjena proizašlih iz PSUSA postupka (od najučestalijih do najmanje učestalih): dio 4.8. (nuspojave) (n=8) i dio 4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza) (n=8); dio 4.5. (interakcije lijekova) (n=5), dio 4.9. (predoziranje) (n=4) te dio 5.2. (farmakokinetička svojstva) (n=1).

Iz završenih 8 PSUSA postupaka proizašle su izmjene informacija o lijeku (dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka) radi uvođenja novih nuspojava, od kojih se u 6 slučajeva radilo o ozbiljnim nuspojavama sadržanima u Listi ozbiljnih nuspojava (59) objavljenoj na mrežnoj stranici HALMED-a.

Tablica 41. Uočene ozbiljne nuspojave za djelatne tvari u sastavu OTC lijekova u Republici Hrvatskoj te mljem provedenih PSUSA postupaka od 1.7.2013. do 30.6.2019.

Djelatna(i) tvar(i)	Nuspojava klasificirana kao ozbiljna prema Listi ozbiljnih nuspojava (IME ¹ lista temeljena na MedDRA ² verziji 22.0) (59)
benzidamin	anafilaktička reakcija
minoksidil (topikalne formulacije)	angioedem
ibuprofen, ibuprofenlizin	reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)

²⁰ Obzirom da u dokumentima iz PSUSA postupka uz djelatnu(e) tvar(i) nisu istaknute ATK oznake, uz djelatne tvari u tekstu nije navedena ATK oznaka.

ibuprofen/pseudoefedrin	akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
Ibuprofen/pseudoefedrin; paracetamol/pseudoefedrin	ishemijski kolitis

1 IME medicinski ozbiljna stanja (eng. *Important Medical Events*)

2 MedDRA Medicinski rječnik za regulatorne poslove (eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*)

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi lijeka (dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka) izmijenjeni su kao rezultat 8 završenih PSUSA postupaka, najčešće je riječ o upozorenjima vezano na interakcije, nuspojave ili predoziranje (Tablica 43.).

Interakcije s drugim lijekovima utvrđene su temeljem provedenih 5 PSUSA postupaka s posljedičnom izmjenom dijela 4.5. sažetka opisa svojstava lijeka, od čega je u 1 slučaju utvrđena klinički značajna interakcija koja zahtjeva obvezno praćenje bolesnika i smanjenje doze lijeka (dekstrometorfan i CYP2D6 inhibitori). Opis interakcija i njihov utjecaj na uporabu lijeka navedeni su u **Tablici 42.**

Tablica 42. Uočene interakcije lijeka temeljem provedenih PSUSA postupaka od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari u sastavu OTC lijekova u Republici Hrvatskoj

Djelatna tvar	Opis interakcije i klinički značaj
dekstrometorfan	Interakcija s CYP2D6 inhibitorima Višestruki porast koncentracije dekstrometorfana pri istodobnoj uporabi s potentnim CYP2D6 inhibitora s posljedičnom toksičnošću i razvojem serotoninskog sindroma. Klinički značajna interakcija koja zahtjeva praćenje bolesnika i smanjenje doze dekstrometorfana.
glukozamin	Interakcija s oralnim antagonistima vitamina K Uočeno povećanje parametra INR ¹ kod primjene oralnih antagonista vitamina K s glukozaminom. Pri početku ili prekidu liječenja glukozaminom treba pomno motriti bolesnike na terapiji oralnim antagonistima vitamina K.
magnezijev hidroksid	Interakcija s acetilsalicilatnom kiselinom Povećano izlučivanje salicilata uslijed alkalizacije urina magnezijevim hidroksidom.
naproksen	Interakcija s acetilsalicilatnom kiselinom Pri istodobnoj uporabi, naproksen inhibira učinak niske doze acetilsalicilatne kiseline na aktivnost trombocita. Nije poznat klinički značaj interakcije.
orlistat	Interakcija s antidepresivima, antipsihoticima (uključujući litij) i benzodiazepinima Smanjena djelotvornost antidepresiva, antipsihotika (uključujući litij) i benzodiazepina s početkom liječenja orlistatom. Liječenje orlistatom započeti nakon pažljivog razmatranja mogućeg utjecaja na te bolesnike.

1 INR internacionalni normalizirani omjer

Opširniji podaci o završenim PSUSA postupcima u Europskoj uniji čiji je ishod izmjena informacija o lijeku iz promatranog razdoblja relevantnih za djelatne tvari u sastavu OTC lijekova u Hrvatskoj (n = 16), izneseni su u **Tablici 43.**

Tablica 43. Završeni postupci EU jedinstvene ocjene PSUR-a (PSUSA) u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. za djelatne tvari u sastavu OTC lijekova u Republici Hrvatskoj čiji je ishod izmjena informacija o lijeku (79 - 94)

Djelatna(e) tvar(i)	Oznaka postupka Datum stajališta CMDh/ Provedbene odluke Europske komisije*	Preporuke za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a i PL-a)
benzidamin (oralni oblici)	PSUSA/00000375/201510 (20.7.2016.)	Izmjena: SmPC (dio 4.8., 4.9.), PL (dio 3., 4.) U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštene nuspojave „anafilaktičke reakcije“ i „reakcije preosjetljivosti“ s nepoznatom učestalošću. U dio 4.9 SmPC-a i dio 3. PL-a dodani simptomi predoziranja nakon nehotične ingestije velikih količina benzidamina (> 300 mg). (79)
dekstrometorfan (monokomponentni lijekovi)	PSUSA/00001009/201511 (20.7.2016.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.5. i 5.2.) Uvršteno upozorenje o slučajevima zlouporabe lijeka u adolescenata i mladih. Potencijalne interakcije dekstrometorfana s lijekovima/biljnim tvarima koje stupaju u interakciju putem CYP2D6 kao supstrati, inhibitori ili induktori. Dodani podaci o metabolizmu putem CYP2D6 enzima te upozorenju i riziku toksičnih učinaka pri primjeni lijeka u bolesnika koji su 'spori metabolizatori' CYP2D6 ili istodobno uzimaju CYP2D6 inhibitore. (80)
dekstrometorfan (monokomponentni lijekovi)	PSUSA/00001009/201811 (14.6.2019.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.9.), PL (dio 2., 3.) U dio 4.4. SmPC-a uvrštena upozorenja o serotoninском sindromu, ovisnosti i primjeni kod djece. U dijelu 4.9. SmPC-a ažurirani simptomi i liječenje kod predoziranja. U dijelu 2. PL-a uvršteno upozorenje o nužnom savjetovanju s liječnikom prije uzimanja lijeka ako osoba uzima određene antidepressive/antipsihotike. U dijelu 3. izmijenjeni simptomi predoziranja. (81)
glukozamin	PSUSA/00001539/201703 (13.12.2017.)	Izmjena: SmPC (dio 4.5.), PL (dio 2.) U dio 4.5. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršteni podaci o mogućoj interakciji glukozamina s oralnim antagonistima vitamina K i uočenim povišenim vrijednostima INR-a. Prilikom početka ili prekida liječenja glukozaminom potrebno je praćenje bolesnika na istodobnoj terapiji oralnim antagonistima vitamina K. (82)
ibuprofen, ibuprofenlizin (nije indiciran za ductus arteriosus)	PSUSA/00010345/201702 (8.11.2017.)	Izmjena: SmPC (dio 4.8., 4.9.), PL (dio 3., 4.) U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštena „reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima“ (DRESS sindrom) s nepoznatom učestalošću. U dio 4.9. SmPC-a i dio 3. PL uvršten navod o pojavi metaboličke acidoze pri ozbiljnom predoziranju. U PL-u su opisani simptomi metaboličke acidoze i DRESS-a. (83)
ibuprofen, pseudoefedrin	PSUSA/00001711/201707 (21.2.2018.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.8.), PL (dio 2., 4.) U dio 4.4. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršteno upozorenje o riziku razvoja (moguće i unutar prva 2 dana liječenja) teških kožnih reakcija uključujući „akutnu generaliziranu egzantematoznu

Djelatna(e) tvar(i)	Oznaka postupka Datum stajališta CMDh/ Provedbene odluke Europske komisije*	Preporuke za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a i PL-a)
		pustulozu“ (AGEP). U slučaju razvoja simptoma, primjenu lijeka treba obustaviti i odmah potražiti liječničku pomoć. U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštene teške kožne reakcije uključujući AGEP s nepoznom učestalošću. U PL-u su opisani simptomi AGEP-a. (84)
ibuprofen, pseudoefedrin	PSUSA/00001711/201807 (21.2.2019.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.8.), PL (dio 2., 4.) U dio 4.4. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršteno upozorenje o mogućoj pojavi „ishemijskog kolitisa“ uz opis simptoma. U dio 4.8. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršten „ishemijski kolitis“ s nepoznom učestalošću. (85)
levonorgestrel	PSUSA/00001856/201712 (19.9.2018.)	Izmjena: PL (dio 3.) U dijelu 3. PL-a uvršten je crni okvir s upozorenjem da se lijek mora primijeniti unutar kratkog vremenskog okvira od 72 sata nakon nezaštićenog spolnog odnosa. (86)
loperamid loperamid/simetikon	PSUSA/00010665/201805 (30.1.2019.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.9.) U dio 4.4. i 4.9. SmPC-a uvršten je „QRS kompleks“ uz upozorenje vezano za srčane događaje kod predoziranja lijekom. (87)
magnezijev hidroksid	PSUSA/00001926/201610 (19.7.2017.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.5., 4.8.), PL (dio 2., 4.) U dio 4.4. SmPC-a uvršteno upozorenje o riziku hipermagnezemije u male djece osobito one s oštećenjem funkcije bubrega ili dehidracijom. U dio 4.5. SmPC-a dodan podatak o interakciji magnezijeva hidroksida s acetilsalicilatnom kiselinom. U dio 4.8. SmPC-a uključena „abdominalna bol“ s nepoznom učestalošću i „hipermagnezemija“ s vrlo rijetkom učestalošću. Odgovarajuće izmjene provedene u dijelovima 2. i 4. PL-a. (88)
minoksidil (topikalne formulacije)	PSUSA/00002067/201510 (20.7.2016.)	Izmjena: SmPC (dio 4.8.), PL (dio 4.) U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštene „alergijske reakcije (uključujući angioedem)“ s nepoznom učestalošću. U PL-u su opisani simptomi teške alergijske reakcije uz pripadajuće upozorenje o potrebnom traženju hitne liječničke pomoći. (89)
naproksen	PSUSA/00002125/201708 (12.4.2018.)	Izmjena: SmPC (dio 4.5.), PL (dio 2.) U dio 4.5. SmPC-a i dio 2. PL-a uvrštena informacija o interakciji naproksena s niskom dozom acetilsalicilatne kiseline. (90)
orlistat*	PSUSA/00002220/201502 (23.11.2015.)	Izmjena: SmPC (dio 4.5.), PL (dio 2.) U dio 4.5. SmPC-a i dio 2. PL-a uvrštena informacija o zabilježenim slučajevima smanjene djelotvornosti antidepresiva, antipsihotika (uključujući litij) i benzodiazepina nakon uvođenja konkomitantne primjene orlistata. U bolesnika koji uzimaju navedene lijekove, potrebna je liječnička procjena prije započinjanja liječenja orlistatom. (91)
oktenidin/fenoksietanol	PSUSA/00002199/201701 (13.9.2017.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4.), PL (dio 2.)

Djelatna(e) tvar(i)	Oznaka postupka Datum stajališta CMDh/ Provedbene odluke Europske komisije*	Preporuke za izmjenu informacija o lijeku (zahvaćeni dijelovi SmPC-a i PL-a)
		U dio 4.4. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršteno upozorenje o ozbiljnim kožnim reakcijama nakon primjene antiseptika koji sadrže oktenidindiklorid/fenoksietanol u nedonoščadi niske porođajne težine te upozorenje o izbjegavanju primjene oktenidindiklorida/fenoksietanola u oko. (92)
pantoprazol*	PSUSA/00002285/201708 (2.7.2018.)	Izmjena: SmPC (dio 4.8.), PL (dio 2., 4.) U dio 4.8. SmPC-a i dio 4. PL-a uvrštene su nuspojave „parestezija“ te „hipokalcijemija povezana s hipomagnezijom“ s nepoznom učestalosti. U dijelu 2. PL-a dodano upozorenje vezano za hipomagneziju. (93)
paracetamol/pseudoefedrin	PSUSA/00002307/201806 (27.2.2019.)	Izmjena: SmPC (dio 4.4., 4.8.), PL (dio 2., 4.) U dio 4.4. SmPC-a i dio 2. PL-a uvršteno upozorenje o mogućoj pojavi „ishemijskog kolitisa“ uz opis simptoma. U dio 4.8 SmPC-a i dio 2. PL-a uvrštena nuspojava „ishemijski kolitis“ s nepoznom učestalošću. (94)

*PSUSA postupak je obuhvatio centralizirane i nacionalno odobrene lijekove. Postupak je završio donošenjem Provedbene odluke komisije.

4.3.5. Izrada i revizija monografija biljnih lijekova Europske unije

U razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products*) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) usvojilo je 9 prvih monografija biljnih lijekova Europske unije (eng. *European Union Herbal Monograph*) (HMPC monografija) koje se smatraju primjenjivima na bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na njihov kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik i zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet.

Riječ je o monografijama za sljedeće biljne tvari/pripravke: brđankin cvijet (*Arnica montana L., flos*), eukaliptusovo eterično ulje (*Eucalyptus globulus Labill.; Eucalyptus polybractea R.T. Baker; Eucalyptus smithii R.T. Baker, aetheroleum*), ginkov list (*Ginkgo biloba L., folium*), islandski lišaj (*Cetraria islandica (L.) Acharius s. l., thallus*), kamiličin cvijet (*Matricaria recutita L., flos*), kimov plod (*Carum carvi L., fructus*), malinin list (*Rubus idaeus L., folium*), sabalov plod (*Serenoa repens (W. Bartram) Small (Sabal serrulata (Michaux)), fructus*) i sikavičin plod (*Silybum marianum L. Gaertner, fructus*).

Gledajući zakonsku osnovu, 8 objavljenih HMPC monografija odnosilo se na tradicionalnu uporabu (tradicionalni biljni lijek, odgovara čl. 63. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.), odnosno djelotvornost i sigurnost biljne tvari i biljnih pripravka temelji se na dokazanoj tradicionalnoj uporabi tijekom najmanje 30 godina u svijetu, od čega najmanje 15 godina u Europskoj uniji. Jedina HMPC monografija koja se odnosila na provjerenu medicinsku uporabu (odgovara čl. 34. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.) je ona za ginkov list, tj. djelotvornost i sigurnost njegove primjene temelji se na iscrpnim znanstvenim podacima iz literature o provjerenoj medicinskoj uporabi u Europskoj uniji tijekom najmanje 10 godina.

U **Tablici 44.** izdvojeni su najvažniji podaci o sigurnosti i djelotvornosti za djelatne(ih) tvari biljnog podrijetla iz objavljenih prvih HMPC monografija u periodu od 1.7.2013. do 30.6.2019. i pripadajućeg izvješća o ocjeni (eng. *Assessment Report*) koji se smatraju relevantnima za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na njihov kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik i zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet.

Tablica 44. Objavljene prve HMPC monografije u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. i pripadajući podaci o djelotvornosti i sigurnosti biljnih tvari/biljnih pripravaka relevantni za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj (95 – 103)

Djelatna tvar (hrv. i lat.)	Zakonska osnova, oznaka monografije i datum usvajanja	Podaci o djelotvornosti i sigurnosti izdvojeni iz HMPC monografija
malinin list (<i>Rubus idaeus L., folium</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/44211/2012 28.1.2014.	Uporaba u obliku suhog ekstrakta dostupnog u čvrstom obliku za oralnu primjenu u indikaciji simptomatskog ublažavanja manjih grčeva povezanih s menstruacijom u odraslih žena. Uzima se pojedinačna doza 3 – 4 puta na dan. Zbog nedostatnih podataka, uporaba u osoba mlađih od 18 godina te u trudnica i dojilja se ne preporučuje. U slučaju pogoršanja simptoma ili ako isti potraju dulje od 1 tjedna, potrebno je potražiti savjet liječnika ili ljekarnika. Nisu poznati rizici primjene lijeka (nuspojave, interakcije, utjecaj na plodnost) niti su zabilježeni slučajevi predoziranja (95).
eukaliptusovo eterično ulje (<i>Eucalyptus globulus Labill.; Eucalyptus polybractea R.T. Baker; Eucalyptus smithii R.T. Baker, aetheroleum</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/307781/2012 25.3.2014.	Primjena na kožu ili inhalacijom u odraslih, adolescenata i djece starije od 4 godine za ublažavanje kašlja povezanog s prehladom. Primjena na kožu ne preporučuje se u djece od 2.5 do 4 godine zbog nedostatnih podataka a kontraindicirana je u djece mlađe od 30 mjeseci zbog mogućeg laringospazma uzrokovanim 1,8 cineolom te u djece s epileptičkim napadajima u anamnezi s i bez vrućice. Eukaliptusovo ulje se ne smije primjenjivati na ozlijeđenu, oštećenu i iritiranu kožu te na sluznice i područje oko očiju. U slučaju pojave dispneje, vrućice ili gnojnog/krvavog iskašljaja ili nosnog sekreta te ako simptomi potraju dulje od 1 tjedna potrebno je konzultirati liječnika. Zbog nedostatnih podataka primjena tijekom trudnoće i dojenja se ne preporučuje. Uslijed predoziranja nakon primjene na koži može se pojaviti iritacija (96).
brdankin cvijet (<i>Arnica montana L., flos</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/198793/2012 6.5.2014.	Uporaba tinkture iz brđankina cvijeta u polučvrstom obliku na koži u svrhu ublažavanja modrica, uganuća i lokalizirane boli u mišićima u odraslih i djece starije od 12 godina. Ako simptomi potraju nakon 3 do 4 dana liječenja ili se pogoršaju potrebno potražiti savjet liječnika/ljekarnika. Kontraindicirana je primjena kod preosjetljivosti na djelatnu/pomoćnu tvar ili neku drugu biljku iz porodice glavočika. Na oštećenu kožu ne smije se primjenjivati. Zbog nedostatnih podataka o sigurnosti, uporaba u trudnica i dojilja te djece mlađe od 12 godina se ne preporučuje. Mogu se pojaviti alergijske reakcije poput svrbeža, crvenila kože i ekcema, čija je učestalost nepoznata. Nisu uočeni slučajevi predoziranja (97).
islandski lišaj (<i>Cetraria islandica (L.) Acharius s. l., thallus</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/678891/2013 24.11.2014.	Primjena islandskog lišaja u simptomatskom ublažavanju nadraženosti sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja. Zbog nedostatnih podataka u djece mlađe od 12 godina, trudnica i dojilja primjena se ne preporučuje. U slučaju pojave dispneje, vrućice ili gnojnog/krvavog iskašljaja te ako simptomi potraju dulje od 1 tjedna potrebno je konzultirati liječnika. Zbog moguće odgođene apsorpcije istodobno uzetih lijekova primjenu islandskog lišaja potrebno je odvojiti najmanje pola do 1 sat prije drugih lijekova. Nema podataka o predoziranju (98).
ginkov list (<i>Ginkgo biloba L., folium</i>)	Prva monografija (WEU) EMA/HMPC/321097/2012 28.1.2015.	Ginkov lista u tekućem ili čvrstom obliku za peroralnu primjenu u odraslih namijenjen za poboljšanje stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija (povezanih sa starenjem) i poboljšanje kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom. Preporučena dnevna doza je 240 mg i trajanje liječenja barem 8 tjedana. U slučaju pogoršanja simptoma ili ako nema poboljšanja simptoma nakon 3 mjeseca liječenja, potrebno je potražiti savjet liječnika ili ljekarnika. Zbog učinka na agregaciju trombocita, može doći do povećanog

		krvarenja. Slijedom primjena je kontraindicirana u trudnoći, te ista mora biti pod nadzorom liječnika kod bolesnika s nasljednom sklonosti krvarenju, onih na konkomitantnoj terapiji antikoagulansima/antitromboticima. Iz mjera predostrožnosti, primjenu ginka potrebno je prekinuti 3 – 4 dana prije operativnog zahvata. Potreban je oprez i pri istodobnoj primjeni s varfarinom, dabigatranom i nifedipinom, a istodobna primjena ginka s efavirenzom se ne preporučuje. Uočene su nuspojave krvarenja pojedinačnih organa, glavobolja, omaglica, dijareja, abdominalna bol, mučnina, povraćanje, reakcije preosjetljivosti uključujući šok i kožne reakcije. Uočeni učinci na plodnost u životinja. Primjena tijekom dojenja se ne preporučuje (99).
kamiličin cvijet (<i>Matricaria recutita L., flos</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/55843/2011 7.7.2015.	Uporaba kamiličinog cvijeta na usnoj sluznici u svrhu ublažavanja manjih ulceracija i upala usta i ždrijela u odraslih, adolescenata i djece iznad 12 godina. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti (uključujući teške) nakon kontakta sluznica s tekućim kamiličnim pripravcima. Sigurnost primjene tekućih i suhih ekstrakata nije utvrđena tijekom trudnoće i dojenja te se ne preporučuje. Nisu uočeni slučajevi predoziranja. (100)
kimov plod (<i>Carum carvi L., fructus</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/715092/2013 7.7.2015.	Kimov plod u obliku usitnjene biljne tvari za oralnu primjenu u indikaciji simptomatskog ublažavanja poremećaja probave poput nadimanja i flatulencije. Kontraindicirana je primjena u slučaju preosjetljivosti na plod kima ili drugih biljaka iz porodice Apiaceae a primjena se ne preporučuje u slučaju bolesti jetre, kolangitisa, aklorhidrije i žučnih kamenaca. Sigurnost primjene nije utvrđena u djece mlađe od 12 godina, tijekom trudnoće i dojenja te se ne preporučuje u tim populacijama. Nisu zabilježene nuspojave niti slučajevi predoziranja (101).
sabalov plod (<i>Serenoa repens (W. Bartram) Small (Sabal serrulata (Michaux)), fructus</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/280079/2013 24.11.2015.	Sabalov plod u čvrstom dozirnom obliku za oralnu primjenu indiciran je u odraslih i starijih muškaraca za ublažavanje simptoma donjih mokraćnih putova povezanih s benignom hiperplazijom prostate, nakon isključivanja ozbiljnijeg stanja od strane liječnika. Dugotrajna uporaba je moguća. Savjet liječnika je potrebno potražiti u slučaju pogoršanja simptoma, ili pojave vrućice, spazama ili krvi u mokraći, bolnog mokrenja ili retencije mokraće. Uočena povišena vrijednost INR-a pri istodobnoj uporabi varfarina. Zabilježene nuspojave mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalna bol, glavobolja i reakcije preosjetljivosti. Nije uočeno predoziranje (102).
sikavičin plod (<i>Silybum marianum L. Gaertner, fructus</i>)	Prva monografija (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/294187/2013 5.6.2018.	Sikavičin plod u čvrstom dozirnom obliku za oralnu primjenu indiciran je za simptomatsko ublažavanje poremećaja probave i kao potpora funkciji jetre u odraslih i starijih, nakon isključivanja ozbiljnijeg stanja od strane liječnika. Zbog nedostatnih podataka u toj populaciji, primjena u mlađih od 18 godina, trudnica i dojilja se ne preporučuje. U slučaju trajanja simptoma dulje od 15 dana ili pojave žutice, promjene boje mokraće ili stolice, potrebno se savjetovati s liječnikom. Uočene nuspojave obuhvaćaju blaže probavne tegobe, glavobolju i alergijske reakcije. Nije uočeno predoziranje (103).

U promatranom razdoblju, na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove (EMA), nastavno na reevaluaciju dostupnih znanstvenih dokaza od strane Povjerenstva za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products*), objavljene su ažurirane verzije 12 monografija biljnih lijekova Europske unije (eng. *European Union Herbal Monograph*) (HMPC monografija) koje se smatraju primjenjivima na bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na njihov kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik i zakonsku osnovu za stavljanje u promet.

Obuhvaćene biljne tvari i pripravci su: aniševo eterično ulje (*Pimpinella anisum L., aetheroleum*), bršljanov list (*Hedera helix L., folium*), cimicifugin podanak (*Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma*), kaduljin list (*Salvia officinalis L., folium*), korijen svijetlocrvne rudbekije (*Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., radix*), korijen običnog bijelog sljeza (*Althaea officinalis L., radix*), medvjedkin list (*Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium*), odoljenov korijen (*Valeriana officinalis L., radix*), pelargonijin korijen (*Pelargonium sidoides DC and/or Pelargonium reniforme Curt., radix*), pelinova zelen (*Artemisia absinthium L., herba*), timijanova zelen (*Thymus vulgaris L., Thymus zygis L., herba*) te timijanova zelen i jaglačev korijen (*Primulae veris L. i/ili Primula elatior (L.) Hill, radix, Thymus vulgaris L. i/ili Thymus zygis L., herba*).

Za biljne tvari bršljanov list, cimicifugin podanak, odoljenov korijen te kombinaciju timijanove zeleni i jaglačeva korijena (n = 4) podaci o djelotvornosti i sigurnosti sadržani u revidiranoj HMPC monografiji temelje se na iscrpnim znanstvenim podacima iz literature o provjerenoj medicinskoj uporabi (WEU) (čl. 34. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.), dok se HMPC monografije preostalih navedenih biljnih tvari relevantnih za OTC lijekove u Republici Hrvatskoj baziraju na tradicionalnoj uporabi (TBL) (čl. 63. Zakona o lijekovima (Narodne novine, br. 76/13., 90/14., 100/18.).

Usporedbom podataka u revidiranoj HMPC monografiji s njenom prethodnom verzijom za 12 izdvojenih biljnih tvari/biljnih pripravaka relevantnih za OTC lijekove u Republici Hrvatskoj (**Tablica 45**), utvrđeno je kako za većinu njih nisu provedene veće izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene (poput sadržajnih izmjena terapijskih indikacija i doziranja), nego je riječ o manjim izmjenama monografija:

- definiranje uporabe lijeka u posebnih skupina bolesnika (pedijatrijska populacija, primjena tijekom trudnoće i dojenja, stariji, oštećenje funkcije jetre i bubrega). Zbog oskudnih i nedostatnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene biljnih tvari/pripravaka u posebnih populacija u većini slučajeva su u HMPC monografije uvrštene standardne rečenice sljedećeg sadržaja „Primjena lijeka se ne preporučuje u populaciji zbog nedostatnih podataka.“ u skladu s smjernicom za izradu informacija o lijeku Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (September 2009) (19)
- reformaciji izričaja doziranja za različite farmaceutske oblike i za svaku pojedinačnu terapijsku indikaciju
- dodavanju podatka o dozvoljenom trajanju liječenja bez savjetovanja s liječnikom (u broju dana)
- znavljanju informacija o interakcijama s drugim lijekovima, što je u nekoliko monografija (bršljanov list, odoljenov korijen, kaduljin list) rezultiralo brisanjem postojećih podataka obzirom na izostanak dokaza o klinički značajnim interakcijama
- dodavanju informacije o utjecaju lijeka na plodnost, koji je nepoznat gotovo u svim monografijama slijedom čega je uvršten standardni navod „Utjecaj na plodnost nije poznat.“
- ažuriranju nuspojava i pripadajućih upozorenja pri uporabi. Temeljem provedene analize znanstvene i stručne literature, postojeći rizici primjene su uglavnom potvrđeni ili je došlo do manjih izmjena.
- dodavanju podataka o simptomima predoziranja koji za većinu analiziranih biljnih tvari nisu bili dostupni

U **Tablici 45.** opisane su izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene 12 biljnih tvari u postupku provedene revizije HMPC monografije u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. relevantne za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj.

Tablica 45. Ažurirane HMPC monografije u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. i pripadajuće izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti relevantne za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj (104 - 115)

Djelatna tvar (hrv. i lat.)	Zakonska osnova, oznaka monografije i datum usvajanja	Izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene djelatne tvari uslijed revizije HMPC monografije
aniševo eterično ulje (<i>Pimpinella anisum L., aetheroleum</i>)	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/321185/2012 12.11.2013.	Nije bilo značajnijih izmjena monografije. Uporaba u odraslih i starijih u svrhu simptomatskog liječenja blagih, spazmodičnih, gastrointestinalnih smetnji uključujući napuhnutost i nadimanje. Trajanje liječenja do 2 tjedna bez savjetovanja s liječnikom. Primjena je kontraindicirana u osoba mlađih od 18 godina zbog nedostatka podataka u toj populaciji i prisutnosti estragola te u osoba preosjetljivih na biljke iz porodice Apiaceae i anetol. Primjena kod trudnica i dojilja se ne preporučuje i nema podataka o utjecaju na plodnost. Uočene su reakcije preosjetljivosti koje zahvaćaju kožu i dišni sustav (104).
timijanova zelen (<i>Thymus vulgaris L., Thymus zygis L., herba</i>)	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/342332/2013 12.11.2013.	Indikacija je simptomatsko ublažavanje produktivnog kašlja povezanog s prehladom. Ažurirani podaci o tipovima ekstrakata i pripadajućem doziranju. Zadržana je postojeća dobna granica primjene u djece (4 ili 12 godina ovisno o tipu ekstrakta). Primjena kod trudnica i dojilja se ne preporučuje i nema podataka o utjecaju na plodnost. Iz rizika primjene izbrisane reakcije preosjetljivosti, zadržani poremećaji probavnog sustava (105).
bršljanov list (<i>Hedera helix L., folium</i>)	Dvije revizije monografije (WEU) Prva revizija EMA/HMPC/586888/2014 24.11.2015. Druga revizija EMA/HMPC/325716/2017 21.11.2017.	Bršljanov list se u obliku suhog, tekućeg i gustog ekstrakta u čvrstom ili tekućem dozirnomo obliku za oralnu primjenu se može primjenjivati u odraslih i djece iznad 2 godine kao ekspektorans za ublažavanje produktivnog kašlja. Izmjene u odnosu na prethodnu verziju monografije uključuju dodavanje gustog ekstrakta pod WEU uporabu, potvrdu kontraindikacije primjene u djece mlađe od 2 godine zbog općeg rizika od pogoršanja respiratornih simptoma putem sekretolitičkih lijekova i ograničenje trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom na 1 tjedan. Izbrisano upozorenje o istodobnoj primjeni s antitusicima kodeinom i dekstrometorfanom. Primjena kod trudnica i dojilja se ne preporučuje i nema podataka o utjecaju na plodnost. Poznati rizici nuspojave probavnog sustava i reakcije preosjetljivosti, čija je učestalost izmijenjena u nepoznatu (106).
odoljenov korijen (<i>Valeriana officinalis L., radix</i>)	Prva revizija monografije (WEU i tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/150848/2015, Corr.1, 2.2.2016.	Zadržana postojeća indikacija „za ublažavanje blagih simptoma mentalnog stresa i pomoć pri nesanicima“ (za tradicionalnu uporabu) i „za ublažavanje blage nervoze i poremećaja spavanja“ (WEU). Ažurirani su podaci o vrstama biljnih pripravaka odoljenovog korijena i pripadajućem doziranju. WEU uporaba dokazana je za suhi ekstrakt (DER 3-7.4:1, ekstrakcijsko otapalo etanol 40-70% V/V), dok je za tradicionalnu uporabu potvrđeno 14 različitih biljnih preparata (uključuju tekuće i suhe ekstrakte, tinkture, usitnjenu biljnu drogu u obliku čaja za oralnu primjenu odnosno kao dodatak kupki). Zbog dobre podnošljivosti, adolescenti su uključeni u ciljnu populaciju. Primjena u djece mlađe od 12 godina, trudnica i dojilja se ne preporučuje. Obzirom na izostanak klinički značajnih interakcija, izbrisani su postojeći podaci. Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost, moguć je utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Mogu se pojaviti probavne tegobe (107).

timijanova zelen i jaglačev korijen <i>(Primulae veris L. i/ili Primula elatior (L.) Hill, radix, Thymus vulgaris L. i/ili Thymus zygis L., herba)</i>	Prva revizija monografije (WEU i tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/84990/2015 Corr. 1 5.4.2016.	Za 3 tipa ekstrakta timijanove zeleni i jaglačeva korijena dostupni su bibliografski podaci koji podupiru provjerenu medicinsku uporabu u odraslih i starijih kao ekspektoransa u slučaju produktivnog kašlja. Nema drugih izmjena podataka o sigurnosti i djelotvornosti (108).
korijen običnog bijelog sljeza <i>(Althaea officinalis L., radix)</i>	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/436679/2015 12.7.2016.	Indikacija je simptomatsko ublažavanje nadraženosti sluznice usta i ždrijela i povezanog suhog kašlja. Primjena u djece mlađe od 3 godine, trudnica i dojilja primjena se ne preporučuje. U slučaju pojave dispneje, vrućice ili gnojnog/krvavog iskašljaja te ako simptomi potraju dulje od 1 tjedna potrebno je konzultirati liječnika. Zbog moguće odgođene apsorpcije istodobno primijenjenih lijekova, primjenu korijena bijelog sljeza potrebno je odvojiti najmanje pola do 1 sat prije drugih lijekova. Nema podataka o predoziranju (109).
kaduljin list <i>(Salvia officinalis L., folium)</i>	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/277152/2015 20.9.2016.	Kaduljin list u obliku tekućih ili polučvrstih dozirnih oblika primjenjuje se na usnu sluznicu u svrhu ublažavanja upale u usnoj šupljini i ždrijelu. Indikacija je ograničena na odrasle i starije u trajanju do 1 tjedna bez savjetovanja s liječnikom. U odnosu na prethodnu verziju, izbrisani su podaci o mogućoj interakciji s lijekovima s učinkom putem GABA receptora (benzodiazepini, barbiturati) i o mogućem utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Izmijenjena dozvoljena dnevna doza tujona na 6.0 mg (110).
pelinova zelen <i>(Artemisia absinthium L., herba)</i>	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/751490/2016 30.5.2017.	Tradicionalna uporaba dokazana je za usitnjenu biljnu drogu u obliku čaja te čvrste i tekuće dozirne oblike za primjenu kroz usta u odraslih za privremeni gubitak apetita te za blage dispeptičke/probavne tegobe. U monografiju je uvrštena praškasta djelatna tvar uz pripadajuće doziranje. Izmjena preporuke o uporabi tijekom trudnoće iz „mora se izbjegavati“ u „ne preporučuje se“. Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost. Izmijenjen podatak o dozvoljenom dnevnom unosu tujona do 6.0 mg (111).
medvjtkin list <i>(Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng., folium)</i>	Druga revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/750269/2016 30.1.2018.	Dokazi o tradicionalnoj primjeni medvjtkina lista za liječenje simptoma blage rekurentne infekcije donjeg urinarnog sustava i dalje su dostupni samo u odraslih žena. U monografiju su dodani tekući dozirni oblici za peroralnu primjenu (etanolni tekući ekstrakt). Izmijenjeno je doziranje za praškastu biljnu drogu. Slijedom brisanja podataka o genotoksičnosti i kancerogenosti hidrokinona i reproduktivne toksičnosti arbutina (nisu relevantni za kliničku primjenu), preporuka o primjeni u trudnoći izmijenjena iz „mora se izbjegavati“ u „ne preporučuje se“ (112).
cimicifugin podanak <i>(Cimicifuga racemosa (L.) Nutt., rhizoma)</i>	Prva revizija monografije (WEU) EMA/HMPC/48745/2017 27.3.2018.	Uporaba suhog ekstrakta cimicifugina podanka u čvrstim dozirnim oblicima za oralnu primjenu u odraslih žena za ublažavanje simptoma menopauze (poput naleta vrućine i pojačanog znojenja). Nije bilo izmjena postojećih podataka o sigurnosti i djelotvornosti, već su ažurirani podaci u svezi doziranja za pojedini tip ekstrakta. Glavni rizik su jetrene tegobe, reakcije preosjetljivosti i probavni poremećaji (113).
korijen svijetlocrvene rudbekije <i>(Echinacea pallida (Nutt.) Nutt., radix)</i>	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/737380/2018 5.6.2018.	Suhi ekstrakt crvene rudbekije (ekstrakcijsko otapalo etanol) koristi se u odraslih i adolescenata za ublažavanje simptoma prehlade u trajanju do 10 dana. Uporaba u bolesnika s poremećajima imunološkog sustava i u djece mlađe od 12 godina prebačena je iz kontraindikacija u mjere upozorenja. Nije poznat učinak na plodnost. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti na koži (114).

pelargonijin korijen (<i>Pelargonium sidoides</i> DC and/or <i>Pelargonium</i> <i>reniforme</i> Curt., <i>radix</i>)	Prva revizija monografije (tradicionalna uporaba) EMA/HMPC/444244/2015 5.6.2018.	Temeljem reevaluacije dostupnih kliničkih podataka iz objavljene literature, djelotvornost otopine pelargonijina korijena u simptomatskom liječenju umjerenih akutnih infekcija gornjih dišnih puteva nije dokazana u odraslih, adolescenata i djece. Peroralna uporaba tekućeg i suhog etanolnog ekstrakta pelargonijina korijena u indikaciji simptomatskog liječenja obične prehlade u odraslih i djece starije od 6 godina (115).
--	---	---

5. RASPRAVA

Način izdavanja bez recepta može se odobriti lijekovima s povoljnim sigurnosnim profilom za koje je temeljem provedene stručne ocjene utvrđen pozitivan omjer koristi i rizika pri uporabi bez prethodnog savjetovanja s liječnikom ako se primjenjuju u skladu s važećim informacijama o lijeku odobrenima od strane nadležnog regulatornog tijela. Tijekom životnog ciklusa lijeka informacije o lijeku su podložne promjenama radi usklađivanja s najnovijim znanstvenim saznanjima o sigurnosti i djelotvornosti putem izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka. Također, izmjene u informacije o lijeku uvode se u svrhu usklađivanja s najnovijim znanstvenim saznanjima uključujući zaključke javnih izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku i preporuka Europske agencije za lijekove. Ishod takvih izmjena se izravno reflektira na svakodnevnu ljekarničku praksu. Uvođenje nove farmakovigilancijske legislative u Europskoj uniji od srpnja 2012. (u Republici Hrvatskoj od srpnja 2013.), rezultiralo je povećanim praćenjem lijekova i porastom novih saznanja o njihovoj sigurnosti i djelotvornosti, što je primjenjivo i na lijekove s poznatim djelatnim tvarima u dugogodišnjoj medicinskoj uporabi, uključujući i lijekove s načinom izdavanja bez recepta. Iako se za bezreceptne lijekove s obzirom na poznate djelatne tvari u njihovom sastavu s potvrđenom sigurnošću i djelotvornošću primjene u dugotrajnoj medicinskoj uporabi u pravilu ne očekuju značajna nova saznanja o sigurnosti i djelotvornosti primjene, broj izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijeka za bezreceptne lijekove nakon uvođenja nove farmakovigilancijske legislative i njihov značaj za ljekarničku praksu je nepoznanica.

5.1. Odobrene izmjene u dokumentaciji o djelotvornosti i sigurnosti primjene OTC lijekova u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019.

U razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30.6.2019. odobreno je ukupno 487 kliničkih izmjena za 239 bezreceptnih lijekova s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla odobrenih NP, MRP i DCP postupkom u Republici Hrvatskoj, među kojima prevladavaju veće izmjene tip II (52,2%). Prema klasifikaciji, najzastupljenije su izmjene C.I.4 (novi podaci u klinici i farmakovigilanciji) (41,5%), zatim slijede izmjene C.I.3 (ishodi PSUSA i ispitivanja pedijatrijske primjene lijeka) (18,3%), izmjene C.I.z

(uključuje preporuke PRAC-a i NCA) (16,4%), izmjene C.I.1 (ishodni arbitražnih postupaka) (9,9%) te izmjene C.I.6 (modifikacija terapijskih indikacija) (1,0%). Više od 50% odobrenih zahtjeva uključivalo je izmjene podataka o nuspojavama, upozorenjima i mjerama opreza (dijelovi 4.8. i 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka), oko 30% odobrenih zahtjeva uključivalo je izmjene podataka o doziranju, interakcijama i predoziranju (dijelovi 4.2., 4.5., 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka) te iznad 22% zahtjeva se odnosilo na izmjene kontraindikacija, preporuka za primjenu tijekom trudnoće i dojenja te farmakodinamičkih svojstava lijeka (dijelovi 4.3., 4.6. i 5.1. sažetka). Razmatrajući sadržaj provedenih većih kliničkih izmjena (tip II) prema djelatnoj tvari, izmjenama je zahvaćena 41 djelatna tvar/kombinacije djelatnih tvari, pri čemu je u mnogim slučajevima provedeno kompletno ažuriranje podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene (dijelovi 4.2. do 5.2. sažetka opisa svojstava lijeka).

U istom razdoblju je odobreno 30 kliničkih izmjena za 7 bezreceptnih lijekova odobrenih CP postupkom u Republici Hrvatskoj, među kojima prevladavaju manje izmjene tip IB (63,3%). Obzirom na klasifikaciju najzastupljenija je kategorija C.I.z (uključuje preporuke PRAC-a i ishode PSUSA postupaka) te potom C.I.4 (novi podaci u klinici i farmakovigilanciji) (33,3%). S obzirom na zahvaćeni dio sažetka opisa svojstava lijeka, 36,7% odobrenih izmjena odnosilo se na posebna upozorenja i mjera opreza (dio 4.4.), 23,3% na interakcije lijekova (dio 4.5. SmPC-a), 20,0% na nuspojave lijeka (dio 4.8.), 13,3% na farmakokinetička svojstva lijeka (dio 5.2.) odnosno 10,0% na farmakodinamička svojstva lijeka (dio 5.1.). Razmatrajući sadržaj odobrenih izmjena uočeno je da su za svaku od 4 obuhvaćene djelatne tvari provedene izmjene podataka o sigurnosti i djelotvornosti primjene lijeka (uključujući i veće izmjene).

U istom razdoblju ukupno je odobreno 28 kliničkih izmjena za 23 biljna lijeka, od kojih su najzastupljenije manje izmjene IB (46,4%) te one klasificirane u kategoriji C.I.z (89,3%). Uvidom u sadržaj istih utvrđeno je kako se samo 9 izmjena odnosi na sadržajnu kliničku izmjenu provedenu radi usklađivanja s HMPC monografijom ili uslijed novih kliničkih podataka.

Analiza odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova u razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019. ukazala je na neočekivano visoki broj značajnih sadržajnih kliničkih izmjena za lijekove s djelatnim tvarima kemijskog podrijetla, koje se odnose na sigurnost i djelotvornost primjene, u najvećoj mjeri obuhvaćaju podatke o nuspojavama (dio 4.8.),

posebnim upozorenjima i mjerama opreza (dio 4.4.) te interakcijama lijekova (dio 4.5.). Razmatrajući izmjene prema djelatnoj tvari, uočeno je da je izmjenama zahvaćena većina ili gotovo svi klinički dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka. Pretpostavlja se da je tome pridonijelo pojačano praćenje lijekova i posljedično prijavljivanje izmjena proizašlo iz uvođenja nove farmakovigilancijske legislative. Za bezreceptne lijekove s djelatnim tvarima biljnog podrijetla, uočen je vrlo mali broj zaprimljenih kliničkih izmjena, koji je nerazmjern u odnosu na broj novoobjavljenih monografija biljnih lijekova u Europskoj uniji na mrežnoj stranici Europske Agencije za lijekove. Razlozi tome mogu biti nedostatnog podnošenje zahtjeva za izmjena u dokumentaciji lijeka, ili se usklađivanje informacija o lijeku s sadržajem HMPC monografija provodilo u sklopu drugih regulatornih postupaka.

5.2. Završeni postupci ocjene sigurnosti i djelotvornosti lijekova u Europskoj uniji u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. i pripadajuće preporuke za izmjenu informacija o lijeku objavljene na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove relevantne za odobrene OTC lijekove u Republici Hrvatskoj

U promatranom razdoblju završeno je 5 arbitražnih postupaka kojima je obuhvaćeno 6 djelatnih tvari sadržanih u lijekovima s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj. Dva postupka pokrenuta su zbog pitanja sigurnosti primjene, dva postupka zbog pitanja djelotvornosti primjene te jedan postupak zbog pitanja vezano za djelotvornost i sigurnost primjene. Nije bilo pokrenutog arbitražnog postupka u okviru članka 107i. Direktive 2001/83/EZ koji bi zahtijevao poduzimanje hitne regulatorne radnje. Predmetni arbitražni postupci završili su izmjenom odobrenja koja nije ograničena na izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku već u dva postupka uključuje i izmjenu vanjskog označivanja lijeka. Najčešće zahvaćeni dijelovi sažetka opisa svojstava su dio 4.2. (doziranje), dio 4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza), dio 4.5. (interakcije lijekova), dio 4.8. (nuspojave) i dio 5.1. (farmakodinamička svojstva).

Temeljem provedene ocjene sigurnosnih signala, u promatranom razdoblju Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) usvojilo je 11 preporuka za izmjenu informacija o lijeku koje se odnose na 7 djelatnih tvari sadržanih u bezreceptnim lijekovima u Republici Hrvatskoj. Četiri djelatne tvari bile su predmet više od 1 sigurnosnog signala. U postupku ocjene 6 sigurnosnih signala

uočene su nuspojave koje se svrstavaju u kategoriju „medicinskih ozbiljnih stanja“ sukladno Listi ozbiljnih nuspojava objavljenoj na mrežnoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Ocijenjen je 1 signal o nedjelotvornosti lijeka uslijed klinički značajne interakcije te 1 signal o interferenciji s laboratorijskim testovima. Ishod većine signala bila su nova saznanja o posebnim upozorenjima i mjerama opreza te nuspojavama (dio 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka).

Na mrežnoj stranici Koordinacijske grupe za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), u promatranom razdoblju objavljena su 4 javna izvješća o ocjeni ispitivanja pedijatrijske upotrebe lijeka(ova) podnesenih u okviru čl. 45. i čl. 46. Uredbe (EZ) broj 1901/2006 (eng. Paediatric EU Worksharing), čiji je ishod preporuka za izmjenu informacija o lijeku i smatraju se relevantnima za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na djelatnu tvar, jačinu i farmaceutski oblik lijeka. Ishodi predmetnih postupaka su manje izmjene radi pojašnjenja pedijatrijske uporabe lijeka bez utjecaja na ukupan omjer koristi i rizika primjene lijeka. Dijelovi sažetka opisa svojstava zahvaćeni navedenim preporukama su dio 4.1. (terapijske indikacije), dio 4.2. (doziranje), dio 4.4. (posebna upozorenja i mjere opreza) i dio 5.1. (farmakodinamička svojstva).

U promatranom razdoblju je u Europskoj uniji u sklopu 3 različite regulatorne procedure završen veći broj postupaka zajedničke ocjene periodičkog izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) čiji je ishod izmjena informacija o lijeku i smatraju se relevantnim za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj:

- 6 *EU PSUR Worksharing* postupaka u kojima su usvojeni ključni tekstovi o sigurnosnom profilu za 6 djelatnih tvari i 1 kombinaciju dvaju djelatnih tvari i obuhvaćaju dijelove 4.3. do 4.9. sažetka opisa svojstava lijeka (izuzev jednog postupka koji sadrži i podatke o doziranju u dijelu 4.2.)
- 4 neformalnih *EU PSUR Worksharing* postupaka za 4 djelatne tvari čiji ishod uključuje preporuke za izmjenu dijelova sažetka opisa svojstava lijeka 4.4. (upozorenja i mjere opreza), 4.6. (trudnoća i dojenje) i 4.8. (nuspojave). Najčešće je riječ o uvrštavanju novih nuspojava od kojih su 4 okarakterizirane kao „medicinska ozbiljna stanja“.
- 16 *PSUSA* postupaka za 14 djelatnih tvari čiji ishod uključuje preporuke za izmjenu sažetka opisa svojstava lijeka (dio 4.4., 4.5., 4.8., 4.9. i 5.2.) i odgovarajućih dijelova upute o lijeku. Kao najučestaliji ishodi zabilježene su izmjene radi uvođenja novih nuspojava (dio 4.8.), posebnih

upozorenja i mjera opreza (dio 4.4.), interakcija lijekova (dio 4.5.) i predoziranja (dio 4.9.). Identificirano je 6 nuspojava koje se smatraju „medicinskim ozbiljnim stanjima“, te 1 klinički značajna interakcija uslijed koje dolazi do višestrukog porasta koncentracije i toksičnosti lijeka te zahtjeva obvezno praćenje bolesnika i smanjenje doze lijeka. Za 1 djelatnu tvar i 1 kombinaciju djelatnih tvari završena su 2 PSUSA postupka s posljedičnim izmjenama informacija o lijeku.

Temeljem provedene analize dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja i objavljene znanstvene literature, u razdoblju od 1.7.2013. do 30.6.2019. Povjerenstvo za biljne lijekove (eng. *Committee on Herbal Medicinal Products*) (HMPC) pri Europskoj agenciji za lijekove (EMA) usvojilo je prvu monografiju za 9 biljnih tvari i revidiranu monografiju za 12 biljnih tvari koje se smatraju primjenjivima na bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj s obzirom na njihov kvalitativni i kvantitativni sastav, farmaceutski oblik i zakonsku osnovu za stavljanje lijeka u promet. Usporedbom sadržaja ažurirane i prethodno važeće verzije pojedinačne HMPC monografije, utvrđeno je kako se provedene izmjene monografija odnose na manje izmjene podataka o djelotvornosti i sigurnosti primjene. Iako su izmjenama obuhvaćeni podaci o doziranju, primjeni u posebnih populacija, trajanju liječenja, utjecaju lijeka na plodnost, interakcijama, nuspojavama i predoziranju, zbog oskudnosti znanstvenih dokaza i literaturnih podataka o uporabi predmetnih biljnih tvari nije bilo provedenih značajnih izmjena kliničkih podataka.

Uočeni je vrlo visoki broj završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji i pripadajućih preporuka objavljenih na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove i drugih relevantnih nadležnih tijela koje je potrebno uvrstiti u informacije o lijeku bezreceptnih lijekova u Republici Hrvatskoj. Riječ je o značajnim saznanjima o sigurnosti primjene najčešće vezano za nova upozorenja i nuspojave lijeka (dio 4.4. i 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka) i djelotvornosti primjene vezano za interakcije lijekova (dio 4.5. sažetka opisa svojstava lijeka). Preporuke za izmjenu informacija o lijeku obuhvaćaju sve kliničke dijelove sažetka opisa svojstava lijeka. U promatranom razdoblju na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove objavljen je znatan broj prvih odnosno ažuriranih verzija monografija biljnih lijekova u Europskoj uniji relevantnih za bezreceptne lijekove u Republici Hrvatskoj, s posljedičnom obvezom prijave izmjene u dokumentaciji o lijeku.

Rezultati ovog specijalističkog rada nedvojbeno potvrđuju visok broj odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti lijekova s načinom izdavanja bez recepta u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 1. srpnja 2013. do 30. lipnja 2019., kao i znatan broj završenih postupaka ocjene sigurnosti i djelotvornosti u Europskoj uniji i pripadajućih preporuka objavljenih na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove koje je potrebno uvrstiti u informacije o lijeku istih lijekova.

Predmetne izmjene imaju izravan utjecaj na savjetodavnu ulogu ljekarnika u svezi odabira i primjene lijekova u samoliječenju. Osim što je neophodno da te informacije pravovremeno budu dostupne ljekarniku pristupanjem Bazi lijekova na mrežnoj stranici HALMED-a (46), odgovarajuće informacije namijenjene bolesniku/korisniku lijeka moraju biti pravovremeno implementirane u uputi o lijeku i priložene pakiranju lijeka. Zbog uočene velike učestalosti izmjena podataka o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova, postavlja se pitanje je li provediva njihova implementacija u uputu o lijeku koja se prilaže pakiranju lijeka unutar roka od 6 mjeseci od odobrenja izmjene u dokumentaciji o lijeku propisanom Pravilnikom o farmakovigilanciji (Narodne novine, br. 83/13.) (14).

Zaključno, rezultati ovog specijalističkog rada potvrđuju značajan utjecaj uvođenja nove farmakovigilancijske legislative na brže dobivanje novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova i veći opseg tih informacija. Izravna posljedica je veći broj odobrenih izmjena u dokumentaciji o sigurnosti i djelotvornosti primjene ove skupine lijekova i veći broj zahtjeva za implementaciju istih u uputu o lijeku.

6. ZAKLJUČCI

Za pravilnu uporabu bezreceptnih lijekova nužno je da bolesnici/korisnici lijeka pažljivo pročitaju priloženu uputu o lijeku prije uporabe te da ljekarnici pri stručnom savjetovanju pružaju informacije u skladu s važećim informacijama o lijeku izdanima od strane nadležnog regulatornog tijela.

Obzirom na to da stroži regulatorni zahtjevi praćenja lijekova rezultiraju povećanom dinamikom novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti bezreceptnih lijekova, nužna je kontinuirana edukacija i praćenje izmjenjena informacija o tim lijekovima od strane ljekarnika i svih zdravstvenih djelatnika koji imaju savjetodavnu ulogu u svezi odabira i primjene lijekova u samoliječenju.

Korištenjem Baze lijekova HALMED-a u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi, podiže se kvaliteta ljekarničke usluge i doprinosi sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova s načinom izdavanja bez recepta.

S ciljem pružanja točnih informacija bolesnicima/korisnicima lijeka o uporabi bezreceptnih lijekova odnosno osiguranja pravovremene implementacije novih saznanja o sigurnosti i djelotvornosti u uputu o lijeku koja je prilaže pakiranju lijeka, nužna je suradnja nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet s nadležnim regulatornim tijelima.

7. LITERATURA

1. Narodne novine: Zakon o lijekovima. Broj 76/13., 90/14., 100/18.
2. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use Off J Eur Union, L 311, 28.11.2001, 67-128. Dostupno na poveznici:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/ir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf Pristupljeno: 20.9.2019.
3. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Upute za podnositelje zahtjeva. Lijekovi koji se izdaju bez recepta. Dostupno na poveznici:
<http://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Lijekovi-koji-se-izdaju-bez-recepta/> Pristupljeno: 1.10.2019.
4. Narodne novine: Pravilnik o davanju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Broj 83/13., 28/20.
5. European Comission (EK): Notice to Applicants, Volume 2C – Regulatory Guideline: Guideline on changing the classification for the supply of a medicinal product for human use (January 2006) Dostupno na poveznici:
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/switchguide_160106_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
6. European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM): Committee of Ministers Resolution CM/Res(2018)1 on the classification of medicines as regards their supply (superseding Resolution ResAP(2007)1 on the classification of medicines as regards their supply). Dostupno na poveznici: <https://melclass.edqm.eu/> Pristupljeno: 1.10.2019.
7. World Health Organization (WHO). The Role of the Pharmacist in Self-Care and Self-Medication. Geneva: WHO, 1998. Dostupno na poveznici:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/65860> Pristupljeno: 3.10.2019.
8. Hrvatska ljekarnička komora (HLJK): Pravila dobre ljekarničke prakse (pročišćeni tekst) od 12.3.1997., izmjene i dopune od 28.1.2010., 22.9.2011., 3.5.2012., 17.12.2014. i 24.9.2015.

Dostupno na poveznici:

<http://www.hljk.hr/Okomori/Op%C4%87iaktikomore/Pravilnici/tabid/232/Default.aspx>

Pristupljeno: 1.10.2019.

9. Hrvatska udruga proizvođača bezreceptnih proizvoda (HUPBR): Priručnik za samoliječenje, Zagreb, 2017. , str. 13.

10. Hrvatska ljekarnička komora (HLJK): Kodeks ljekarničke etike i deontologije, Farmaceutski glasnik broj 4/96., 20.6.1996. Dostupno na poveznici:

<http://www.hljk.hr/Okomori/Op%C4%87iaktikomore/Kodeks/tabid/234/Default.aspx>

Pristupljeno: 1.10.2019.

11. European Medicines Agency (EMA): Human regulatory, Legal framework:

Pharmacovigilance. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework-pharmacovigilance> Pristupljeno:

1.10.2019.

12. Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. Off J Eur Union, L 348, 31.12.2010, 74-99.

Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_en.pdf Pristupljeno: 20.9.2019.

13. Regulation (EU) No 1235/2010 of the European Parliament and of the Council of 15 December 2010 amending, as regards pharmacovigilance of medicinal products for human use, Regulation (EC) No 726/2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency, and Regulation (EC) No 1394/2007 on advanced therapy medicinal products OJ L 348, 31.12.2010, p. 1–16. Dostupno na poveznici:

[https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf)

[1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2010_1235/reg_2010_1235_en.pdf) Pristupljeno: 1.10.2019.

14. Narodne novine: Pravilnik o farmakovigilanciji Broj 83/13.

15. European Medicines Agency (EMA): Human regulatory, Implementation of the pharmacovigilance legislation. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance/legal-framework/implementation-pharmacovigilance-legislation> Pristupljeno: 1.10.2019.
16. European Medicines Agency (EMA): Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Dostupno na poveznici: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-
authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices) Pristupljeno: 2.10.2019.
17. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Uputa o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku, verzija 3.0 od 30.4.2020. Dostupno na poveznici: [http://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Sadrzaj-i-nacin-
prilaganja-informacija-o-lijeku-u-nacionalnom-postupku/](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Sadrzaj-i-nacin-prilaganja-informacija-o-lijeku-u-nacionalnom-postupku/) Pristupljeno: 1.7.2020.
18. European Medicines Agency (EMA): Human regulatory. Product information Templates. Dostupno na poveznici: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-
authorisation/product-information/product-information-templates](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/product-information/product-information-templates) Pristupljeno: 1.10.2019.
19. European Commission (EK): Notice to Applicants, Volume 2C – Regulatory Guideline: Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) (September 2009) Dostupno na poveznici: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-
2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf). Pristupljeno: 7.7.2019.
20. Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency. OJ L 136, 30.4.2004. Dostupno na poveznici: [https://eur-lex.europa.eu/legal-
content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02004R0726-20190128&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/HTML/?uri=CELEX:02004R0726-20190128&from=EN). Pristupljeno: 2.10.2019.
21. European Commission (EK): Guidelines on the details of the various categories of variations, on the operation of the procedures laid down in Chapters II, IIa, III and IV of Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and

veterinary medicinal products and on the documentation to be submitted pursuant to those procedures. Off J Eur Union, C223, 2.8.2013, 1 – 79. Dostupno na poveznici: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04)&from=EN)
Pristupljeno: 7.7.2019.

22. Commission Regulation (EC) No 1234/2008 of 24 November 2008 concerning the examination of variations to the terms of marketing authorisations for medicinal products for human use and veterinary medicinal products. Off J Eur Union, L 334. 2008; Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234_cons_2012-11-02/reg_2008_1234_cons_2012-11-02_en.pdf Pristupljeno: 7.7.2019.
23. European Medicines Agency (EMA): Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP) Module VII – Periodic safety update report (Rev 1) EMA/816292/2011 Rev 1*, 9.12.2013. Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-vii-periodic-safety-update-report_en.pdf Pristupljeno: 2.10.2019.
24. Heads of Medicines Agencies (HMA). CMDh Recommendation for classification of unforeseen variations according to Article 5 of Commission Regulation (EC) 1234/2008 (December 2018) Dostupno na poveznici: <https://www.hma.eu/293.html> Pristupljeno: 7.7.2019.
25. European Commission (EK): Notice to Applicants, Volume 2A – Procedures for marketing authorisation, Chapter 3 Union Referral Procedures (verzija November 2018) Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap3_en.pdf. Pristupljeno: 1.9.2019.
26. European Medicines Agency (EMA): Referral procedures: Regulatory and procedural guidance Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/referral-procedures-regulatory-procedural-guidance>. Pristupljeno: 1.9.2019.

27. European Medicines Agency (EMA): Referral procedures: Questions and answers. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures>. Pristupljeno: 1.9.2019.
28. European Commission (EK): Guideline on the definition of a potential serious risk to public health in the context of Article 29(1) and (2) of Directive 2001/83/EC — March 2006. Off J Eur Union, C133, 8.6.2006., 5 – 7. Dostupno na poveznici: [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52006XC0608\(02\)&from=EN](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:52006XC0608(02)&from=EN) Pristupljeno: 14.7.2019.
29. European Medicines Agency (EMA): Human Medicines. Referrals. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/ema_group_types/ema_referral Pristupljeno: 15.7.2019.
30. European Commission (EK): Public Health – Union Register of medicinal products. European Commission Procedures. Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_refer.htm Pristupljeno: tijekom 2019.
31. European Medicines Agency (EMA): Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP): Module IX – Signal management (EMA/827661/2011 Rev 1*, 9 October 2017) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-gvp-module-ix-signal-management-rev-1_en.pdf Pristupljeno: 1.9.2019.
32. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Farmakovigilancija/Postupanje sa sigurnosnim signalima/Postupanje sa signalima u farmakovigilanciji Dostupno na poveznici: <http://halmed.hr/Farmakovigilancija/Postupanje-sa-sigurnosnim-signalima/> Pristupljeno: 1.9.2019.
33. European Medicines Agency: Signal management, PRAC recommendations on safety signals Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#section2> Pristupljeno: tijekom 2019.

34. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Izmjene u dokumentaciji o lijeku na temelju preporuka PRAC-a nakon ocjene sigurnosnih signala Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Upute-za-podnositelje-zahtjeva/Izmjene-u-dokumentaciji-o-lijeku-na-temelju-preporuka-PRAC-a-nakon-ocjene-sigurnosnih-signala/> Pristupljeno: 20.7.2019.
35. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. Off J Eur Union, L 378, 27.12.2006. Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf Pristupljeno: 8.7.2019.
36. Heads of Medicines Agencies (HMA): Best Practice Guide of Article 45 and 46 – Paediatric Regulation – EU Worksharing Procedure (CMDh/394/2019, February 2019) Dostupno na poveznici: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Guidance_Documents/CMDh_394_2019_Rev0_2019_02_clean_BPG_Article_46_and_45.pdf Pristupljeno: 20.7.2019.
37. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): Assessment Reports on Paediatric Data, Article 45 work-sharing Dostupno na poveznici: <https://www.hma.eu/269.html> Pristupljeno: 20.7.2019.
38. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): Assessment Reports on Paediatric Data, Article 46 work-sharing Dostupno na poveznici: <https://www.hma.eu/291.html> Pristupljeno: 20.7.2019.
39. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): Periodic safety update reports (PSURs), Core Safety Profiles (CSP): Worksharing Dostupno na poveznici: https://www.bfarm.de/EN/Drugs/vigilance/PSURs/csp/_node.html Pristupljeno: 20.7.2019.

40. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human, (CMDh): Pharmacovigilance, PSUR, Outcome of informal PSUR worksharing procedures
Dostupno na poveznici: <https://www.hma.eu/350.html> Pristupljeno: 15.7.2019.
41. European Medicines Agency (EMA): List of European Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (EMA/630645/2012 Rev. 81, 5 June 2019)
Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-
authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs](https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-
authorisation/pharmacovigilance/periodic-safety-update-reports-psurs) Pristupljeno: 1.7.2019.
42. European Medicines Agency (EMA): European public assessment reports. Dostupno na poveznici:https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/field_ema_med_status/authorised-36
Pristupljeno: tijekom 2019.
43. European Medicines Agency (EMA): Human Medicines. Periodic safety update single assessments. Dostupno na poveznici:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_document-psusa Pristupljeno: tijekom 2019.
44. European Medicines Agency (EMA): Human regulatory, Herbal products, European Union monographs and list entries. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/herbal-products/european-union-monographs-list-entries> Pristupljeno: 10.8.2019.
45. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. European Union herbal monograph. Dostupno na poveznici:
https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Herbal/field_ema_herb_outcome/european-union-herbal-monograph-254 Pristupljeno: tijekom 2019.
46. Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED): Baza lijekova. Dostupno na poveznici: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/> Pristupljeno: tijekom 2019.
47. European Commission (EK). Public Health - Union Register of medicinal products for human use. Product information. Dostupno na poveznici:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_hum_act.htm?sort=a

Pristupljeno: 4.7.2019.

48. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC Structure and principles. Dostupno na poveznici https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ Pristupljeno 7.7.2019.
49. Narodne novine: Pravilnik o postupku i načinu davanja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet. Broj 113/08., 155/09.
50. European Medicines Agency (EMA). Medicines under additional monitoring. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring>. Pristupljeno: 9.7.2019.
51. European Medicines Agency (EMA). List of medicines under additional monitoring. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring> Pristupljeno: 7.10.2019.
52. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: ATC/DDD Indeks 2019 Dostupno na poveznici: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ Pristupljeno 1.9.2019.
53. European Medicines Agency (EMA): Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/prac/prac-agendas-minutes-highlights> Pristupljeno: tijekom 2019.
54. European Medicines Agency (EMA): Refferal: Ibuprofen- and dexibuprofen-containing medicines (EMEA/H/A-31/1401), All documents Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ibuprofen-dexibuprofen-containing-medicines> Pristupljeno: 3.2.2019.
55. European Medicines Agency: Refferal: Ambroxol and bromhexine-containing medicines (EMEA/H/A-31/1397), All documents Dostupno na poveznici:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ambroxol-bromhexine-containing-medicines> Pristupljeno: 3.2.2019.
56. European Medicines Agency (EMA): Refferal: Emergency contraceptives (EMA/H/A-31/1391), All documents Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/emergency-contraceptives> Pristupljeno: 3.2.2019.
57. European Medicines Agency (EMA): Refferal: Levonelle 1500 microgram tablets and associated names (EMA/H/A-13/1427), All documents Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/levonelle-1500-microgram-tablets-associated-names> Pristupljeno: 3.3.2019.
58. European Medicines Agency (EMA): Refferal: Paracetamol/Ibuprofen 500 mg/150 mg film-coated tablets (EMA/H/A-29(4)/1447), All documents Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/paracetamolibuprofen-500-mg150-mg-film-coated-tablets> Pristupljeno: 3.2.2019.
59. Agencija za lijekova i medicinske proizvode (HALMED): Farmakovigilancija. Lista ozbiljnih nuspojava. Dostupno pod poveznicom: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/> Pristupljeno: 2.9.2019.
60. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 29-31 October 2018 (EMA/PRAC/758152/2018, 26.11.2018.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
61. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 25-29 September 2017 (EMA/PRAC/610975/2017, 23.10.2017.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-25-29-september-2017-prac-meeting_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.

62. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 6-9 March 2017 (EMA/PRAC/146565/2017, 4.4.2017.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-march-2017_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
63. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 11-14 June 2019 (EMA/PRAC/303951/2019, 8.7.2019.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en-0.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
64. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting of 6-9 January 2014 (EMA/PRAC/25732/2014, 28.1.2014.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-january-2014_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
65. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 3–6 of February 2014 (EMA/PRAC/65788/2014, 25.2.2014.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-3-6-february-2014_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
66. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 12-15 March 2019 (EMA/PRAC/157165/2019, 8.4.2019.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-12-15-march-2019-prac-meeting_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.
67. European Medicines Agency: PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 6-9 of July 2015 (EMA/PRAC/450903/2015, 7.8.2015.) Dostupno na poveznici:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-6-9-july-2015_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.

68. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 4-8 of July 2016 (EMA/PRAC/452657/2016 Corr1, 2.8.2016.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-4-8-july-2016_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.

69. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 28 November – 1 December 2016 (EMA/PRAC/740369/2016, 3.1.2017.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-prac-meeting-28-november-1-december-2016_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.

70. European Medicines Agency (EMA): PRAC recommendations on signals Adopted at the PRAC meeting 13-16 May 2019 (EMA/PRAC/265212/2019, 11.6.2019.) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf Pristupljeno: 27.9.2019.

71. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): Rapporteur's Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended; Ibuprofen, DE/W/040/pdWS/001 (Report dated 11/11/2013, updated 7/4/2014) Dostupno na poveznici: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Ibuprofen_2014_04_Updated_Art45PdAR.pdf Pristupljeno: 4.9.2019.

72. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of Regulation (EC) No1901/2006, as amended; Colecalciferol, UK/W/041/pdWS/001 (Report dated 24/5/2013, updated 7/11/2014) Dostupno na poveznici:

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Colecalciferol_updated_Art_45_PAR_2014_12.pdf)

[sharing/Colecalciferol_updated_Art_45_PAR_2014_12.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Colecalciferol_updated_Art_45_PAR_2014_12.pdf) Pristupljeno: 5.9.2019.

73. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh):
Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 45 of
Regulation (EC) No 1901/2006, as amended; Fexofenadin (Telfast, Allegra),
EL/W/003/pdWS/001 (Report dated 20/3/2013) Dostupno na poveznici:

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Fexofenadine - Art.45 - PdAR.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_45_work-sharing/Fexofenadine_-_Art.45_-_PdAR.pdf)

Pristupljeno: 4.9.2019.

74. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh):
Public Assessment Report for paediatric studies submitted in accordance with Article 46 of
Regulation (EC) No1901/2006, as amended; Levonorgestrel (Norlevo/Vikela/PiDaNa),
UK/W/0083/pdWS/001 (Report dated 18/1/2016) Dostupno na poveznici:

http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Paediatric_Regulation/Assessment_Reports/Article_46_work-sharing/Levonorgestrel_Art_46_PAR_updated.pdf

Pristupljeno: 4.9.2019.

75. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): EU
PSUR Work Sharing Summary Assessment Report Zyrtec (cetirizine) (FI/H/PSUR/0019/002,
4.3.2014.) Dostupno na poveznici:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/Cetirizine_SAR_2014_02.pdf Pristupljeno 27.9.2019.

76. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): EU
PSUR Work Sharing Summary Assessment Report Calcium Carbonate + Cholecalciferol
(Vitamin D3) (AT/H/PSUR/0040/001, 1.12.2014.) Dostupno na poveznici:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/calcium_carbonate_cholecalciferol.pdf Pristupljeno 27.9.2019.

77. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): EU PSUR Work Sharing Summary Assessment Report Claritine (loratadine). (BE/H/PSUR/0007/002, 8.1.2015). Dostupno na poveznici:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/Loratadine_SAR_2014_12.pdf Pristupljeno 27.9.2019.
78. The Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures (CMDh): EU PSUR Work Sharing Summary Assessment Report Zantac (ranitidine) (IT/H/PSUR/0016/003, 8.1.2015.) Dostupno na poveznici:
https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Pharmacovigilance_Legislation/PSUR/Summary_AR/Ranitidine_SAR_2014_12.pdf Pristupljeno 27.9.2019.
79. European Medicines Agency (EMA): Benzydamine: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00000375/201510. Dostupno na poveznici:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/benzydamine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variationamendments-product-information-timetable/00000375/201510_en.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.
80. European Medicines Agency (EMA): Dextromethorphan: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001009/201511. Dostupno na poveznici:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dextromethorphan-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001009/201511_en.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.
81. European Medicines Agency (EMA): Dextromethorphan: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001009/201811. Dostupno na poveznici:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/dextromethorphan-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001009/201811_en.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.

82. European Medicines Agency (EMA): Glucosamine: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001539/201703. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/glucosamine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001539/201703_hr.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.
83. European Medicines Agency (EMA): Ibuprofen, ibuprofen lysine (not indicated in ductus arteriosus): CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00010345/201702. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen-ibuprofen-lysine-not-indicated-ductus-arteriosus-cmdh-scientific-conclusions-grounds/00010345/201702_hr.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
84. European Medicines Agency (EMA): Ibuprofen, pseudoephedrine: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001711/201707. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen/pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001711/201707_hr.pdf
Pristupljeno: 2.10.2019.
85. European Medicines Agency (EMA): Ibuprofen, pseudoephedrine: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001711/201807. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/ibuprofen/pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001711/201807_hr.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.
86. European Medicines Agency (EMA): Levonorgestrel: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation - PSUSA/00001856/201712. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/levonorgestrel-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001856/201712_hr.pdf

[grounds-variation-amendments-product-information/00001856/201712_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/loperamide-loperamide/simeticone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001856/201712_hr.pdf) Pristupljeno: 2.10.2019.

87. European Medicines Agency (EMA): Lopremamide, loperamide/simeticone: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00010665/201805. Dostupno na poveznici:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/loperamide-loperamide/simeticone-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00010665/201805_hr.pdf Pristupljeno: 2.10.2019.

88. European Medicines Agency (EMA): Magnesium hydroxide: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00001926/201610. Dostupno na poveznici:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/magnesium-hydroxide-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00001926/201610_hr.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.

89. European Medicines Agency (EMA): Minoxidil (topical formulation): CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00002067/201510 Dostupno na poveznici:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/minoxidil-topical-formulation-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product/00002067/201510_en.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019

90. European Medicines Agency (EMA): Naproxen: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00002125/201708 Dostupno na poveznici:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/naproxen-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002125/201708_hr.pdf
Pristupljeno: 1.10.2019.

91. European Commission (EK): Public Health – Union Register of medicinal products. Orlistat - European Commission procedures. Dostupno na poveznici:

- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151123133242/anx_133242_hr.pdf Pristupljeno: 16.7.2019.
92. European Medicines Agency (EMA): Octenidine dihydrochloride/ phenoxyethanol: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00002199/201701. Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/octenidine-dihydrochloride/phenoxyethanol-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00002199/201701_hr.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
93. European Commission (EK): Public Health – Union Register of medicinal products. Pantoprazole - European Commission procedures. Dostupno na poveznici: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180625141227/anx_141227_hr.pdf Pristupljeno: 16.7.2019.
94. European Medicines Agency (EMA): Paracetamol/ pseudoephedrine: CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation – PSUSA/00002307/201806 Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/paracetamol/pseudoephedrine-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information/00002307/201806_hr.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
95. European Medicines Agency (EMA): Final Community herbal monograph on *Rubus idaeus* L., folium (Doc. Ref. EMA/HMPC/44211/2012, 28 January 2014) Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rubus-idaeus-l-folium_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
96. European Medicines Agency (EMA): Final Community herbal monograph on *Eucalyptus globulus* Labill., *Eucalyptus polybractea* R.T. Baker and/or *Eucalyptus smithii* R.T. Baker, aetheroleum (Doc. Ref. EMA/HMPC/307781/2012, 25 March 2014) Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-eucalyptus-globulus-labill-eucalyptus-polybractea-rt-baker/eucalyptus-smithii-rt-baker-aetheroleum_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.

97. European Medicines Agency (EMA): Final Community herbal monograph on *Arnica montana* L., flos (Doc. Ref. EMA/HMPC/198793/2012, 6 May 2014) Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-arnica-montana-l-flos_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
98. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Cetraria islandica*(L.) Acharius s.l., thallus (Doc. Ref. EMA/HMPC/678891/2013, 24 November 2014) Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-cetraria-islandica-l-acharius-sl-thallus_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
99. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Ginkgo biloba* L., folium (Doc. Ref. EMA/HMPC/321097/2012, 28 January 2015) Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
100. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Matricaria recutita*L., flos (Doc. Ref. EMA/HMPC/55843/2011, 7 July 2015) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-matricaria-recutita-l-flos_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
101. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Carum carvi* L., fructus (Doc. Ref. EMA/HMPC/715092/2013, 7 July 2015) Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-carum-carvi-l-fructus_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
102. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on European Union herbal monograph on *Serenoa repens* (W. Bartram) Small, fructus (Doc. Ref. EMA/HMPC/280079/2013, 24 November 2015). Dostupno na poveznici: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-serenoa-repens-w-bartram-small-fructus_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
103. European Medicines Agency (EMA): Final European Union herbal monograph on *Silybum marianum*(L.) Gaertn., fructus (Doc. Ref. EMA/HMPC/294187/2013, 5 June 2018)

- Dostupno pod poveznicom: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf Pristupljeno: 1.10.2019.
104. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Anisi aetheroleum. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/anisi-aetheroleum> Pristupljeno: 1.10.2019.
105. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Thymi herba. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/thymi-herba> Pristupljeno: 1.10.2019.
106. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Hederae helicis folium. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hederae-helicis-folium> Pristupljeno: 1.10.2019.
107. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Valerianae radix. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-radix> Pristupljeno: 1.10.2019.
108. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Combination: Thymi herba and Primulae radix. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/combination-thymi-herba-primulae-radix> Pristupljeno: 1.10.2019.
109. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Althaeae radix. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/althaeae-radix> Pristupljeno: 1.10.2019.
110. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Salviae officinalis folium. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/salviae-officinalis-folium> Pristupljeno: 1.10.2019.
111. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Absinthii herba. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/absinthii-herba> Pristupljeno: 1.10.2019.

112. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Uvae ursi folium. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/uvae-ursi-folium> Pristupljeno: 1.10.2019.
113. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Cimicifugae rhizoma. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/cimicifugae-rhizoma> Pristupljeno: 1.10.2019.
114. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Echianceae pallidae radix. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/echinaceae-pallidae-radix> Pristupljeno: 1.10.2019.
115. European Medicines Agency (EMA): Herbal Medicines. Pelargonii radix. Dostupno na poveznici: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/pelargonii-radix> Pristupljeno: 1.10.2019.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: **Darija Kolarić**
Adresa: Ivana Mažuranića 17, 10361 Sesvetski Kraljevec, Hrvatska
Telefon: +385 91 736 86 41
E-mail: darija.kolaric@halmed.hr
Datum i mjesto rođenja: 5. rujna 1985., Zagreb

RADNO ISKUSTVO

4/2012 – danas

Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED), Zagreb

- 12/2018 – danas
Stručna savjetnica za ocjenu nekliničke i kliničke dokumentacije lijeka
- 9/2014 – danas
Odjel za odobravanje lijekova, Odsjek za ocjenu sigurnosti i djelotvornosti lijekova
- 4/2012 – 9/2014
Viša stručna suradnica za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju
Odjel za sigurnost primjene lijekova i medicinskih proizvoda, Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju

6/2011 – 4/2012

Ljekarnik s odobrenjem za samostalni rad, Ljekarne Jagatić, Sesvete i Ljekarna Jasna Puzović, Dugo Selo

6/2010 – 6/2011

Pripravnički staž magistra farmacije, Gradska ljekarna Zagreb

OBRAZOVANJE I OSPOSOBLJAVANJE

9/2015 – danas

Poslijediplomski specijalistički studij Klinička farmacija, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

9/2004 – 3/2010

Magistar farmacije, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

9/2002 – 9/2007

Glazbenik oboist, Glazbena škola Vatroslava Lisinskog, Zagreb

9/2000 – 6/2004

Opća gimnazija, VII. gimnazija, Zagreb

OSOBNİ VJEŠTINE

Engleski jezik Iskusni korisnik (C2)

ČLANSTVO

3/2016 – danas

Committee of Experts on the classification of medicines as regard their supply, Council of Europe (CD-P-PH/PHO), od 4/2019 potpredsjednica radne grupe

5/2016 - danas

Povjerenstvo za sigurnost primjene lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode

6/2011 - danas

Hrvatska ljekarnička komora (HLJK). Odobrenje za samostalni rad s važenjem do 29.6.2023.

OBJAVLJENI RADOVI

Borić Bilušić A., Ikić Komesar J., Perić M., Škarijot J, Ančić D., Kolarić D., Bebek N. Bezreceptni lijekovi – pogled iz HALMED-a (Poster, 6. Hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, 4.-7.4.2019., Dubrovnik)

Primorac I., Milić J, Kolarić D., Tadić T. Sličnosti i razlike analgetika za sistemsku primjenu s načinom izdavanja 'bez recepta' relevantne za ljekarničku praksu (Poster, 6. Hrvatski kongres farmacije s međunarodnim sudjelovanjem, 4.-7.4.2019., Dubrovnik)

Carnovale C, Gentili M, Maticena M, Dimov Di Giusti M, Krnic D, Dolinic 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 Dec;15(sup2):35-43.

Mornar A., Damić M., Kolaric D., Nigovic B: Pharmacokinetic Parameters of Statin Drugs Characterized by In silico Method. Poster, 8th Meeting of Young Chemical Engineers, 18. - 19.2.2010., Zagreb, Croatia

ODRŽANA PREDAVANJA

Tema „Principi odobravanja bezreceptnog načina izdavanja lijekova“, Hrvatsko farmaceutsko društvo, Zagreb, 21.3.2017.

Tema "Ocjena bezreceptnog načina izdavanja lijekova", Simpozij o regulativi lijekova u organizaciji HALMED-a, Zagreb, 6.12.2016.

Tema "Adverse Drug Reaction in Children Reported to Croatian Agency for Medicinal Products and Medical Devices from 2005 to 2013", 13. godišnji sastanak ISOP-a (International Society of Pharmacovigilance), 1. - 4.10.2013., Pisa

Tema "DDPS vs PSMF", konferencija "S HALMED-om ukorak s EU", Zagreb, 6.-7.12.2012.

KONFERENCIJE

35th International Conference on pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Using Real World Data and Designs to Optimize Decisions, Philadelphia, 24. – 28.8.2019.

34th International Conference o pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management, Prague, 22-26.8.2018.

Cjeloviti regulatorni pristup – od odobrenja do primjene lijeka", u organizaciji HALMED-a, 12.12.2017. godine, Zagreb

EDQM and HALMED Expert Workshop OTC Medicines: the role of good classification practices in promoting safety and accessibility in Europe, 20-21.11.2014, Zagreb

RISK: What risk? Whose risk? Research Conference 2014", Uppsala Monitoring Centre, 22 – 23.11.2014., Uppsala, Švedska

1st Croatian Congress of Clinical Pharmacy with International Participation "Optimisation of Pharmacotherapy and Patients Safety", Croatian Pharmaceutical Society and Faculty of Pharmacy and Biochemistry of the University of Zagreb, 10 – 12.4.2014., Zagreb

EU 28: Science, Medicines, Health – a regulatory system fit for the future", HALMED/EMA, 6 – 7.5.2013, Dubrovnik, Croatia

Safety monitoring of OTC products and food supplements, HALMED/Croatian Institut For Public Health, 26.9.2012, Zagreb, Croatia

OBRAZOVANJE UZ RAD

Mathematical Biostatistics Boot Camp 1, 2020, online course, Johns Hopkins University, Sjedinjene Američke Države

Statistical Analysis with R for Public Health Specialization, 2019 - 2020, online course, Imperial College London, London, Ujedinjeno Kraljevstvo

Statistical Reasoning for Public Health: Estimation, Inference & Interpretation, 2018, online course, John Hopkins University, Sjedinjene Američke Države

The Structure of Clinical Trials and Experimental Therapeutics, Oxford, 9.-13.10.2017.

Thinking Critically: Interpreting Randomized Clinical Trials, Stanford University School of Medicine, June 2017

Statistics for Medical Professionals, Stanford University School of Medicine, June 2016 – June 2017

Pharmacoepidemiology and Drug Safety, Utrecht University, 4.-8.7.2016. Medicademy

Medicademy Pharmacovigilance Module 3: Pharmacoepidemiology; 6. - 8.10.2015., Kopenhagen, Danska

Medicademy Regulatory Affairs Module 8: Clinical Development and Documentation; 23 - 26.3.2015., Kopenhagen, Danska

Clinical Statisticians for Non-Statisticians, DIA/EMA, 23. – 24.10.2014., London, Ujedinjeno Kraljevstvo

Epidemiology: The Basic Science of Public Health, 2014 - 2015, online course, University of North Carolina at Chapel Hill, Sjedinjene Američke Države

Proactive Pharmacovigilance, Risk Management and Pharmacovigilance in the Era of Personalised Medicine , ISoP/HALMED, 3 – 4.4.2014, Zagreb

EudraVigilance Data Analysis System (EVDAS) Training for National Competent Authorities, EMA, 17 -18.2.2014., London, Ujedinjeno Kraljevstvo

EudraVigilance – Eletronic Reporting of ICSRs in the EEA, DIA, 26 – 28 June 2013, Zagreb, Croatia

Joint MHRA/DIA Excellence in Pharmacovigilance: Clinical trials and post-marketing, 18 – 22 2.2013, London, Ujedinjeno Kraljevstvo

Coding with MedDRA, MedDRA Safety Data Analysis and SMQs; MedDRA MSSO, 13-14 11.2012., Budimpešta, Mađarska