

Farmakovigilancija – uvijek budni čuvari sigurnosti pacijenata

Pharmacovigilance – Keeping our Patients Safe

VANESA IVETIĆ TKALČEVIĆ, GABRIELLA LETINIĆ KLIER, PETRA LAZARIĆ BOŠNJAK, KLAUDIJA MARIJANOVIĆ BARAĆ

PLIVA Hrvatska d. o. o., Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Hrvatska

SAŽETAK Farmakovigilancija je znanost koja obuhvaća skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova, kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova i ostalih medicinskih proizvoda. Zasniva se na uskoj suradnji između nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, naručitelja kliničkih ispitivanja, agencija za lijekove, zdravstvenih djelatnika i pacijenata. Zadaća je farmakovigilancije omogućiti pacijentima i zdravstvenim djelatnicima da prijave nuspojave te ih prikupljati tijekom kliničkih ispitivanja i u svakodnevnoj praksi od nositelja odobrenja i agencija za lijekove. Pojedinačne prijave nuspojava prosljeđuju se agencijama za lijekove u zakonski definiranim rokovima. Zaprmljene se nuspojave potom za svaki lijek periodički kvalitativno i kvantitativno obrađuju. Prikupljene informacije prosljeđuju se zdravstvenim djelatnicima izravnim pismima ili u Sažecima opisa svojstava lijeka, odnosno pacijentima preko Upute o lijeku. Cilj je osigurati da se primjeren lijek daje pacijentu u primjerenom dozi i na primjeren način. Prema prikupljenim podacima, ocjenjuje se je li došlo do promjene omjera koristi i rizika od primjene lijeka te se prema novim informacijama, ažuriraju Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku, odnosno uvode dodatne mjere minimizacije rizika. Daljnjim praćenjem učinkovitosti svih poduzetih mjera i postupaka procjenjuje se jesu li poduzete mjere omogućile sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova. Lijek je na tržištu dokle god su mjere učinkovite, odnosno dok je dobrobit za pacijente veća nego rizik od njegove primjene. Ako mjere i postupci nisu doveli do sigurne primjene, ili se predviđa da nema mjera kojima se ona može osigurati, pokreće se postupak povlačenja lijeka s tržišta.

KLJUČNE RIJEČI: farmakovigilancija, nuspojava, lijek, sigurnost pacijenata, Sažetak opisa svojstava lijeka, Uputa o lijeku, zdravstveni djelatnici, farmaceutska industrija, agencije za lijekove, minimizacijske mjere

SUMMARY Pharmacovigilance is the science which implicates activities related to the detection, assessment, understanding, prevention and treatment of side effects, and new information on the hazards of medicines. It relies on the cooperation between marketing authorization holders, clinical trial sponsors, medicines agencies, health care providers (HCP) and patients. The mission of pharmacovigilance is to enable the reporting of adverse events (AE) by patients and HCP and to collect AE in clinical trials and in everyday practice in order to identify previously unrecognized AE and new aspects of the previously recognized AE. Individual AE case reports are forwarded to medicines agencies in legally defined timelines. Received AE are periodically qualitatively and quantitatively assessed. The gathered information is forwarded to HCP through direct letters or Summaries of product characteristics, and to patients through Patient information leaflets. The aim is to make sure that the appropriate medication is prescribed in the appropriate dose and in an appropriate manner. According to the collected data, the risks and benefits of the drug are assessed, package leaflets updated, and additional measures introduced. Further monitoring of the impact of all undertaken measures and procedures is set to ensure safe and effective administration of drugs. The drug is on the market as long as the measures are effective and as long as the benefits outweigh the risks. If the measures and procedures have not led to a secure drug use, and it is anticipated that no measures can ensure safe use of the drug, then the drug is withdrawn from the market.

KEY WORDS: pharmacovigilance, adverse event, adverse drug reaction, therapeutic agent, patient safety, summary of product characteristics, patient information leaflet, healthcare providers, pharmaceutical industry, medicines agency, risk minimization

Uvod

→ Na spomen farmakovigilancije većina zdravstvenih djelatnika ponajprije pomisli na dosadnu zakonsku obvezu i aktivnost koja će dodatno opteretiti njihovu svakodnevnicu ionako pretrpanu radom. Za razliku od Hrvatske, gdje Zakon o lijekovima navodi da su zdravstveni djelatnici dužni prijavljivati sve nuspojave, u većini ostalih europskih zemalja zdravstveni djelatnici prijavljuju nuspo-

jave na dobrovoljnoj bazi. Iznimka su od ovog pravila istraživači u kliničkim ispitivanjima koji su svugdje dužni bilježiti/prijavljivati sve štetne događaje.

U svjetlu navedenoga nameće se pitanje je li na farmakovigilanciju uistinu opravdano gledati kao na jednu od sporednih aktivnosti.

Cilj je ovog rada prikazati važnost farmakovigilancije opisujući izazovne i složene djelatnosti koje je potrebno podu-

zeti kako bismo očuvali sigurnost pacijenata koji uzimaju lijekove, ali i svih onih koji dolaze u doticaj s lijekovima i medicinskim uređajima (farmakovigilancija prati i rizike od izloženosti lijekovima i medicinskim uređajima na radnome mjestu).

Sigurnost pacijenata jedna je od osnovnih zadaća zdravstvenih djelatnika, proizvođača lijekova i službenika u agencijama za lijekove. Osnovni preduvjet za očuvanje sigurnosti pacijenata prije svega je međusobna suradnja ljudi navedenih profesija koja se provodi putem farmakovigilancijskog sustava. Vukući korijene iz grčke riječi *pharmakon* (lijek) i latinske riječi *vigilare* (promatrati), farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova, kao i novih saznanja o škodljivosti njihove primjene. Skup prije navedenih aktivnosti, ali vezanih uz medicinske uređaje naziva se *vigilancija*.

Važnost farmakovigilancije najbolje ćemo objasniti opisujući svijet bez farmakovigilancije, kada su se lijekovi proizvodili i propisivali bez odgovarajućeg nadzora. Prije samo stotinjak godina Chase i Schlink (1) objavili su članak pod nazivom „Potrošači u zemlji čuda“ u kojem osuđuju prodaju „šarlatanskih“ lijekova koje proizvođači nazivaju „čudotvornim proizvodima“, naravno bez otkrivanja „čudotvornih“ sastojaka. Radilo se primjerice o pilulama za mršavljenje naziva poput „Kellogovo sigurno sredstvo za smanjenje količine masnog tkiva“, čiji su „aktivni spojevi“ bile svinjska ili goveđa štitnjača s mješavinom hormona štitnjače. Hormoni štitnjače i danas se rabe u liječenju, ali u kontroliranim uvjetima i za liječenje hipotireoze. Mogući štetni učinci tih proizvoda uključuju srčanu aritmiju, nemir, nesanicu, povraćanje i proljev – i nikako nisu prihvatljivi rizici za promotore mršavljenja. Veliku prekretnicu u regulaciji proizvodnje i uporabe lijekova obilježila je „talidomidska katastrofa“ (2), jedna od najvećih tragedija u povijesti lijekova, koja se dogodila krajem 50-ih godina prošlog stoljeća. Talidomid se kao sedativ propisivao trudnicama za smanjenje jutarnje mučnine, sve dok se nije utvrdilo da posjeduje teratogene učinke. Procjenjuje se da je zbog uporabe talidomida tijekom trudnoće rođeno 10.000 djece s prirođenim poremećajima koje su uključivale različite malformacije ruku, nogu i unutarnjih organa. Vrijedno je spomenuti i nekoliko primjera iz novije povijesti. Tako je 1971. g. Lely (3), specijalizant interne medicine, u svojoj doktorskoj disertaciji opisao masovnu intoksikaciju digitoksinom u Nizozemskoj, s 19 smrtnih slučajeva. Njegova su istraživanja pokazala da je lokalni ljekarnik prodavao tablete koje nisu sadržavale preporučenu dozu digoksina od 0,25 mg, već su bile sastavljene od 0,20 mg digitoksina i 0,05 mg digoksina, povećavajući njihov učinak 2 – 4 puta u odnosu prema propisanomu. Ovakav i slični slučajevi potaknuli su uvođenje dobre proizvođačke prakse u proces razvoja lijekova. Dobro

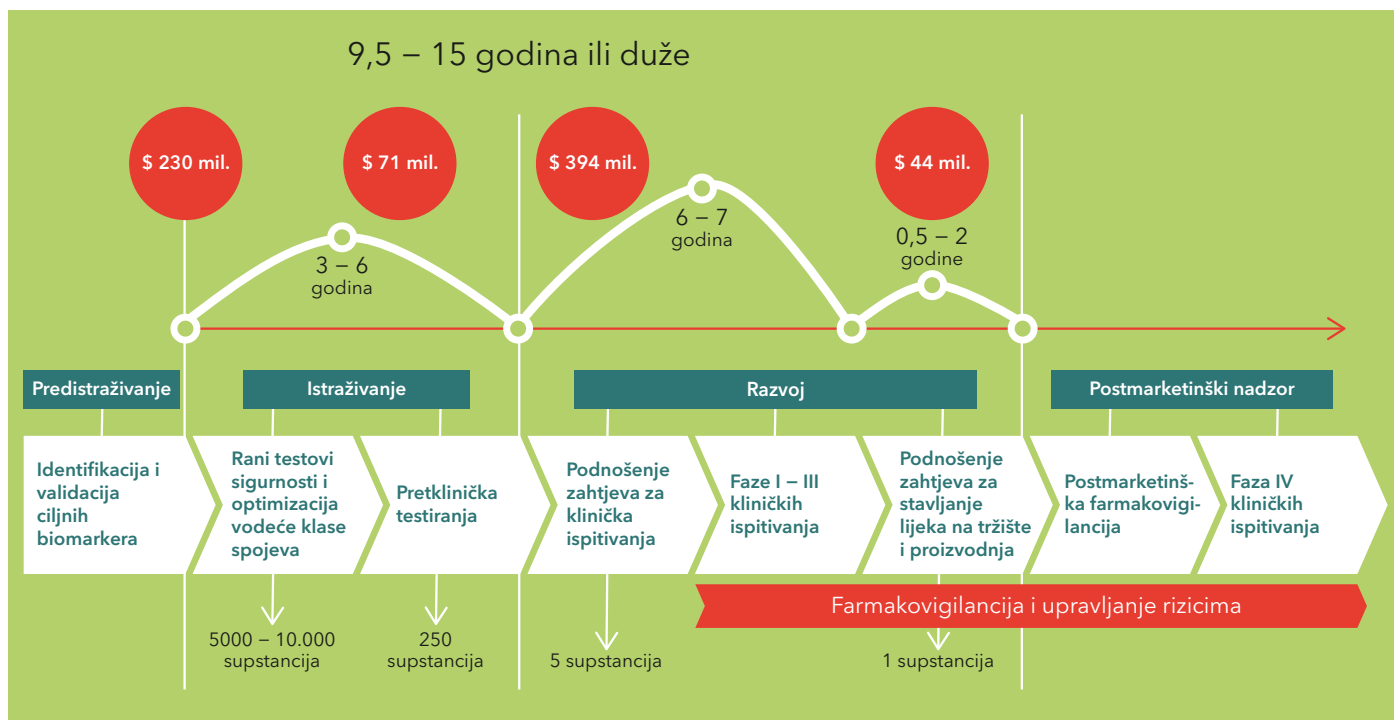
je poznat i slučaj terodilin hidroklorida (Micturin®) koji se rabio za liječenje inkontinencije. Ovaj je proizvod 1991. godine povučen iz prodaje jer je izazivao aritmiju opasnu za život naziva *torsades de pointes* (4). Prije nego što je povučen zabilježeno je 69 slučajeva navedene aritmije povezanih s Micturinom® od kojih je 14 imalo smrtni ishod. Da je kojim slučajem postojao sustav farmakovigilancije kakvim raspolažemo danas, ništa se od ovoga ne bi dogodilo. Da bi spriječila ovakve tragedije, Svjetska zdravstvena organizacija (5) pokrenula je 1968. godine pilot-projekt prikupljanja nuspojava iz više zemalja i time postavila temelj sustava farmakovigilancije.

Uloga farmakovigilancije u istraživanju i razvoju lijekova

Farmakovigilancija danas, sasvim opravdano, zauzima važno mjesto i u istraživanju i razvoju lijekova te u njihovoj postmarketinškoj fazi (ili: nakon dolaska lijeka na tržište). Na slici 1. prikazano je mjesto farmakovigilancije u procesu istraživanja i razvoja lijeka (6).

Tijekom pretkliničkog istraživanja ispituju se farmakokinetička, farmakodinamska i toksikološka svojstva testne supstancije u *in vitro* uvjetima te na različitim vrstama životinja. Toksikološka saznanja prikupljena u pretkliničkim istraživanjima služe za procjenu potencijalnog utjecaja lijeka na čovjeka. Prema toksikološkim pretkliničkim podacima, određuju se područja od posebne važnosti u smislu sigurnosti lijeka, koja se onda pomno promatraju tijekom kliničkih ispitivanja; pri tome se razmatraju i mjere minimizacije rizika. Nakon što agencija za lijekove, temeljem rezultata iz pretklinike, odobri klinička ispitivanja, pokreće se faza I kliničkih ispitivanja koja se provode na malim skupinama zdravih dobrovoljaca ili bolesnika koji boluju od ciljane bolesti (pojedini se lijekovi iz etičkih razloga ne mogu ispitivati na zdravim dobrovoljcima, kao što je, npr., slučaj s kemoterapeutima). Ako se farmakokinetička i toksikološka svojstva budućeg lijeka pokažu povoljnima na zdravim dobrovoljcima, lijek se zatim ispituje na nešto većim skupinama pacijenata (faza II kliničkih ispitivanja) te potom, ovisno o rezultatima učinkovitosti, na većim skupinama pacijenata kako bi se dokazala djelotvornost i sigurnost njegove primjene (faza III kliničkih ispitivanja). Farmakovigilancija je usko povezana sa svim fazama kliničkih ispitivanja. Ispitivači su dužni bilježiti i naručiteljima prosljeđivati sve štetne događaje, a naručitelj kliničkog ispitivanja dužan je agencijama na čijim se teritorijima ispitivanja provode prijavljivati teške i neočekivane štetne događaje. Iznimka su od ovog pravila štetni događaji za koje je unaprijed dogovoreno da će se pratiti kao (sekundarni) ciljevi kliničkih ispitivanja (a ne kao nuspojave) – primjer za ovo su smrtni ishodi pacijenata s uznapredovalim stadijem karcinoma. Tijekom kliničkih ispitivanja lijeka sponzor (naručitelj kliničkog ispitivanja) du-

SLIKA 1. Mjesto farmakovigilancije u istraživanju i razvoju lijekova



žan je u odgovarajućim razdobljima pripremati i podnositi agencijama za lijekove Izvješća o neškodljivosti lijeka u razvoju (engl. *Development Safety Update Report – DSUR*). Osnovna svrha DSUR-a jest ispitati jesu li prikupljene informacije u skladu s prijašnjim saznanjima o sigurnosti primjene ispitivanog lijeka; opisati eventualne nove štetne događaje koji bi mogli utjecati na sigurnost ispitanika; navesti način upravljanja trenutačno poznatim i potencijalnim rizicima prilikom uzimanja lijeka te pružiti uvid u stadij kliničkog ispitivanja i dobivene rezultate.

Svi važni podaci o sigurnosti primjene lijeka prikupljeni tijekom njegova cijelog razvoja sadržani su u dokumentu koji priprema nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, odnosno proizvođač, a naziva se Ključni podaci o sigurnosti koje posjeduje pravna osoba (engl. *Company Core Safety Information – CCSI*). Tu su sadržane sigurnosne informacije koje proizvođač uvrštava u informacije o lijeku na svim tržištima (Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku). CCSI je dio opsežnijeg dokumenta, tzv. Liste ključnih podataka pravne osobe (engl. *Company Core Data Sheet – CCDS*) koji osim podataka o sigurnosti primjene lijeka sadržava i podatke koji se odnose na indikacije, doziranje, farmakologiju i ostale podatke o lijeku (7). CCDS nastaje iz brošure za ispitivače, koja za vrijeme kliničkih istraživanja sadržava sve nužne podatke o lijeku potrebne ispitivaču, a redovito se ažurira na osnovi novih podataka iz kliničkih istraživanja (8).

Rezultati kliničkih istraživanja dostavljaju se u sklopu registracijskog dosjea agenciji za lijekove koja donosi odluku

o odobrenju stavljanja lijeka na tržište. Potrebna dokumentacija sadržava sve nalaze iz pretkliničkih i kliničkih istraživanja te njihove zaključke. Jedan od dokumenata koji se daje na uvid agenciji jest i Plan upravljanja rizicima (engl. *Risk Management Plan – RMP*) u kojem farmaceutska kompanija opisuje farmakovigilancijske mjere i postupke koji će se primjenjivati u postmarketinškoj fazi da bi se osigurao pozitivan omjer koristi i rizika od lijeka.

Kao dio registracijskog dosjea prilaže se i Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics – SPC*) koji je namijenjen zdravstvenim djelatnicima. U njemu su navedeni osnovni podaci o lijeku (sastav, farmaceutski oblik, klinički podaci: terapijske indikacije, doziranje i način primjene, kontraindikacije, posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi, interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija, utjecaj na plodnost, trudnoću i dojenje, utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, nuspojave, simptomi i liječenje predoziranja; farmakološka svojstva i ostali podaci o lijeku). Na temelju Sažetka opisa svojstava lijeka slaže se Uputa o lijeku namijenjena korisnicima lijeka, pacijentima. U njoj se na jednostavan i pacijentu razumljiv način navode informacije o lijeku važne za same korisnike. Na osnovi priložene dokumentacije agencije kojima se predao zahtjev za stavljanje lijeka u promet ocjenjuju omjer koristi i rizika od lijeka, tj. razmatraju je li lijek učinkovit te jesu li nuspojave prihvatljive u danoj indikaciji i populaciji pacijenata. U slučaju pozitivnog odgovora agencije za lijekove pokreće se prodaja lijeka na tržištu.

Ograničenja saznanja dobivenih u kliničkim ispitivanjima

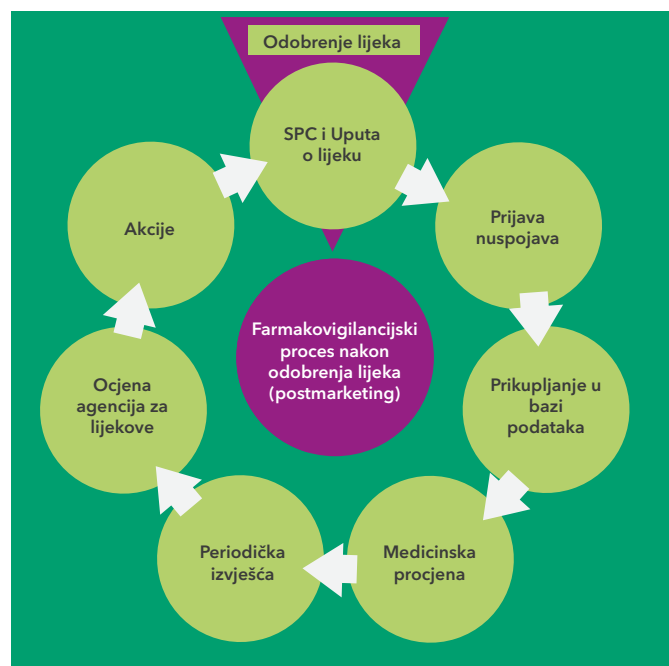
Važno je napomenuti da je katkad u trenutku stavljanja lijeka u promet njegovu djelovanju bilo izloženo manje od jednoga na milijun bolesnika koji će lijek primati u praksi. Stoga unatoč rigoroznim pretkliničkim i kliničkim ispitivanjima neka svojstva lijeka mogu biti i dalje nedovoljno istražena, poput njegove interakcije s drugim lijekovima, utjecaja na specifične skupine pacijenata koje se obično ne uključuju u klinička ispitivanja, primjerice, osobe starije životne dobi, te utjecaja određenih patoloških stanja na kinetiku lijeka (npr., kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili jetre). Iz tog su razloga zdravstveni djelatnici, proizvođači lijekova i agencije za lijekove dužni prijaviti, prikupljati i analizirati sve primijećene nuspojave kao dio postmarketinške farmakovigilancije te prema potrebi uvoditi nove mjere minimizacije rizika. U određenim slučajevima moguće je pokrenuti i fazu IV kliničkih ispitivanja (postmarketinško kliničko ispitivanje) kako bi se procijenila sigurnost dugotrajne primjene lijeka ili učinak lijeka na određenu skupinu ljudi. I faza IV, kao i ostale faze kliničkih ispitivanja, pod nadzorom su farmakovigilancije.

Regulatorni zahtjevi koji su se razvijali usporedo s farmakovigilancijom

Kako bi se spriječila distribucija neispravnih lijekova, poput primjera digoksina/digitoksina opisanog u uvodnom dijelu rada, odnosno osigurala ispravnost kakvoće lijekova na tržištu, uvedeni su ovi regulatorni zahtjevi:

- Dobra proizvođačka praksa (9) (engl. *Good manufacturing practice – GMP*) koja podrazumijeva dio sustava osiguranja kakvoće kojim se postiže da se lijekovi dosljedno i trajno proizvode i provjeravaju prema odgovarajućim standardima kakvoće u skladu s njihovom namjenom.
- Dobra distribucijska praksa (10) (engl. *Good distribution practice – GDP*) koja osigurava održavanje kvalitete određene GMP-om tijekom distribucije lijeka, kako bi se spriječila promjena kakvoće registriranih lijekova tijekom njihove distribucije.
- Dobra klinička praksa (8) (engl. *Good clinical practice – GCP*) koja je skup međunarodno priznatih etičkih i znanstvenih zahtjeva koji se slijede pri planiranju, provođenju, bilježenju i izvješćivanju o kliničkim ispitivanjima.
- Dobra laboratorijska praksa (11) (engl. *Good Laboratory Practice – GLP*) koja se odnosi na organizacijske procese i uvjete u kojima se pretklinička ispitivanja sigurna za zdravlje i okoliš planiraju, provode, nadgledaju, zapisuju i pohranjuju te o tome dostavljaju izvješća.

SLIKA 2. Farmakovigilancijski sustav nakon dolaska lijeka na tržište



Uloga farmakovigilancije nakon dolaska lijeka na tržište

Kao i tijekom istraživanja i razvoja lijeka, farmakovigilancijski sustav nakon dolaska lijeka na tržište (slika 2.) služi prikupljanju podataka o rizicima od primjene lijekova za pacijente i radi zaštite zdravlja ljudi. Rabe ga nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet/proizvođači lijekova i agencije za lijekove kako bi pratili sigurnost lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, otkrivali promjene u omjeru koristi i rizika od lijekova te ispunili zadaće i odgovornosti propisane zakonima (12). Dobra farmakovigilancijska praksa (13) (engl. *Good Pharmacovigilance Practice – GVP*) podrazumijeva skup aktivnosti potrebnih za provođenje i održavanje farmakovigilancijskog sustava.

Prijava nuspojave ili sumnje na nuspojavu lijeka koja ne proizlazi iz kliničkog ispitivanja ili bilo kojega drugog oblika organiziranog prikupljanja podataka smatra se spontanom prijavom. U Republici Hrvatskoj zdravstveni djelatnik, proizvođač lijeka, nositelj odobrenja, uvoznik te veleprodaja obvezni su, a pacijent/korisnik lijeka odnosno njegov roditelj, zakonski zastupnik ili skrbnik slobodni su izravno izvijestiti agenciju ili nositelja odobrenja o nuspojavi ili sumnji na nuspojavu lijeka (7). Kvalitetna prijava pružit će što je više moguće relevantnih (medicinskih) podataka, a u slučaju potrebe ili obveze agencija ili nositelj odobrenja kontaktirat će prijavitelja za potrebne dodatne informacije. Zaprmljena se nuspojava unosi u baze podataka. I nositelji odobrenja i agencije za lijekove imaju vlastite baze podataka, a prijave se međusobno razmjenjuju. Osim pojedinačnih

prijava nuspojava dobivenih od zdravstvenih djelatnika i pacijenata, i Europska agencija za lijekove i svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužni su redovito pratiti stručnu medicinsku literaturu te u svojim bazama zabilježiti ondje opisane nuspojave.

Periodički se izvodi kvalitativna i kvantitativna analiza zaprimljenih nuspojava za svaki lijek prilikom koje se analizira njihova povezanost s lijekom, detektiraju novi sigurnosni signali, karakteriziraju poznati rizici, što se mora i detaljno dokumentirati. Pojam sigurnosnog signala u farmakovigilanciji odnosi se na informaciju o novome štetnom događaju ili novom aspektu otprije poznatoga štetnog događaja koji je potencijalno povezan s lijekom i o čemu se pokreće dodatna istraga.

Nositelj odobrenja predaje periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report – PSUR* ili *Periodic Benefit/Risk Evaluation Report – PBRER*) agenciji u određenim vremenskim razmacima nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Ono sadržava sveobuhvatnu i kritičku analizu omjera koristi i rizika od primjene lijeka uzimajući u obzir sve dostupne podatke, a agencija ga ocjenjuje radi utvrđivanja novih rizika vezanih uz sigurnosni profil lijeka, promjene tih rizika ili postojanja promjene u odnosu koristi i rizika od primjene lijeka. Nakon što se prema prikupljenim podacima ocijeni rizik od koristi i primjene lijeka, ako se smatra da je to potrebno, ažuriraju se Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku (npr., može se ograničiti primjena, dodati upozorenja ili promijeniti doziranje lijeka, dodati novootkrivena nuspojava, promijeniti frekvencija pojavnosti poznate nuspojave itd.). Također, ako za to postoji potreba, uvode se dodatne mjere minimizacije rizika (npr., dodatne brošure za pacijente i liječnike koje objašnjavaju bitne rizike, zahtjev za provođenje određenih krvnih pretraga prije nego što se propiše ili izda lijek i sl.). Daljnjim praćenjem utjecaja poduzetih mjera i postupaka procjenjuje se jesu li poduzete mjere omogućile sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova. Ako mjere i postupci nisu doveli do sigurne primjene ili ako se predviđa da nema mjera koje bi omogućile daljnju sigurnu primjenu lijeka, onda je krajnja mjera povlačenje lijeka s tržišta koju mogu inicirati i proizvođač i agencija za lijekove. Dakle, iz priloženoga se može zaključiti da su u sklopu farmakovigilancijskog procesa osigurani načini komunikacije novih informacija prema zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova. Informacije se zdravstvenim djelatnicima prenose preko Sažetaka opisa svojstava lijeka, odnosno pacijentima preko Upute o lijeku koja se nalazi u njegovoj kutiji.

Potrebno je još napomenuti da na tržištu postoje lijekovi koji su pod dodatnim praćenjem u Europskoj uniji; to su lijekovi označeni crnim trokutom ▼. Iako se svi lijekovi pomno prate nakon stavljanja u promet, neki se prate inten-

zivnije kad: a) sadržavaju novu djelatnu tvar ili djelatvornu tvar biološkog podrijetla, b) nad njima se provodi ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *Post Authorization Safety Study – PASS*) ili c) dobili su uvjetno odobrenje za stavljanje u promet. Zdravstvene djelatnike i pacijente valja aktivno potaknuti da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka označenog tim simbolom.

Zaključak

Smisao je farmakovigilancije redovito analizirati omjer koristi i rizika od primjene lijeka i omogućiti njegovu sigurnu i učinkovitu primjenu. To se postiže prikupljanjem prijave nuspojava i ostalih informacija o sigurnosti lijekova tijekom kliničkih ispitivanja te u svakodnevnoj praksi, dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka na tržište/proizvođača lijekova i agencija za lijekove. Poslije stavljanja lijeka u promet prikupljene se informacije nakon analize prosljeđuju zdravstvenim djelatnicima putem Sažetaka opisa svojstava lijeka, odnosno pacijentima preko Upute o lijeku. Važno je napomenuti da se sustav farmakovigilancije zasniva na uskoj suradnji između proizvođača lijekova, agencija za lijekove, zdravstvenih djelatnika i pacijenata. To znači da pacijenti i zdravstveni djelatnici također snose odgovornost za sigurnost primjene lijekova, prije svega pravodobnom i valjanom prijavom nuspojava. Nadalje, pacijenti su prije svake primjene lijeka dužni pročitati Uputu o lijeku te se u slučaju mogućih nedoumica obratiti liječnicima i ljekarnicima. Zdravstveni su djelatnici dužni objasniti pacijentima način primjene lijeka i moguće nuspojave. Brojni primjeri iz prakse, poput gutanja vaginaleta, ranijeg prekidanja antibiotske terapije, slučajnog izlaganja djece lijekovima, štetnih interakcija među lijekovima i sl. upućuju na nužnost redovite edukacije svih strana uključenih u proces farmakovigilancije. Svima nam je u interesu osigurati da pacijenti uzimaju primjeren lijek u primjerenom dozi i na primjeren način.

LITERATURA

1. Chase S, Schlink FJ. Consumers in Wonderland. *New Republic* 1927;49:348–51.
2. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci* 2011;122:1–6. doi: 10.1093/toxsci/kfr088.
3. van Grootheest K. The Dawn of Pharmacovigilance: An Historical Perspective. *International Journal of Pharmaceutical Medicine* 2003;17(5–6):195–200. doi: 10.2165/00124363-200317050-00006.
4. Wild RN. Micturin and torsades de pointes. U: Mann RD, Andrews EB (ur.). *Pharmacovigilance*. 1. izd. John Wiley & Sons. 2002, str. 129–34.

5. Svjetska zdravstvena organizacija. Dostupno na: <http://www.who.int/medicines/about/en/>. Datum pristupa: 6. 6. 2016.
6. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. Drug Discovery and Development Process Brochure. Understanding the R&D Process 2007. Dostupno na: http://cmidd.northwestern.edu/files/2015/10/Drug_RD_Brochure-12e7vs6.pdf. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
7. Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 83 (NN/83/13). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
8. Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi, 2015, Zagreb, Narodne novine, broj 25 (NN/25/15). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
9. Pravilnik o dobroj proizvođačkoj praksi za lijekove, 2005, Zagreb, Narodne novine, broj 40 (NN/40/05). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2005_03_40_793.html. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
10. Good distribution practice (GDP). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000154.jsp&mid=WC0b01ac0580027088. Datum pristupa: 25. 10. 2016.
11. Pravilnik o dobroj laboratorijskoj praksi, 2012, Zagreb, Narodne novine, broj 73 (NN/ 73/12). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2012_07_73_1709.html. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
12. Zakon o lijekovima, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 76 (NN/76/13). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html. Datum pristupa: 20. 1. 2017.
13. Guidelines on good pharmacovigilance practices (GVP). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2016/08/WC500211713.pdf. Datum pristupa: 20. 1. 2017.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Dr. sc. Vanesa Ivetić Tkalčević, dr. vet. med.
PLIVA Hrvatska d. o. o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: Vanesa.IveticTkalcevic@pliva.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. 9. 2016. / September 15, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

21. 12. 2016. / December 21, 2016

