

Upravljanje rizicima – maksimalan učinak minimizacijskih mjera

Risk Management – Maximum Effect of Minimization Measures

**KLAUDIJA MARIJANOVIĆ BARAĆ, VANESA IVETIĆ TKALČEVIĆ,
GABRIELLA LETINIĆ KLIER, SANJA PERKO, JELENA ŽANETIĆ, AZRA OMERović**

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

SAŽETAK Na osnovi podataka iz pretkliničkih i kliničkih ispitivanja farmaceutska kompanija koja želi staviti lijek na tržište Europske unije predlaže plan upravljanja rizicima koji agencija za lijekove odobrava neposredno prije stavljanja lijeka na tržište. Plan upravljanja rizicima definiše mjere koje kompanija poduzima pri praćenju i minimizaciji rizika povezanih s lijekom. Mjere praćenja lijeka na tržištu mogu biti osnovne, tj. rutinske (prijavlivanje nuspojava, pisanje periodičkih izvješća, detekcija i analiza signala) te dodatne (dodatne studije). Sigurnu primjenu lijeka koju provode zdravstveni djelatnici i pacijenti omogućavaju rutinske mjere minimizacije rizika (prenošenje informacije o lijeku putem sažetka ili upute o lijeku) te dodatne mjere (poput edukacijskih materijala, pisma liječnicima ili programa prevencije trudnoće). Plan upravljanja rizicima ažurira se tijekom životnog ciklusa lijeka na osnovi novih informacija kako bi se osigurao pozitivan omjer koristi i rizika od lijeka te njegova sigurna primjena koju provode zdravstveni djelatnici i pacijenti. Osim toga, farmaceutska kompanija i agencija za lijekove mogu poduzeti i druge mjere edukacije zdravstvenih djelatnika i pacijenata radi smanjenja rizika povezanih s lijekovima.

KLJUČNE RIJEČI: plan upravljanja rizicima, farmakovigilancija, nuspojava, sigurnost pacijenata, periodička izvješća o neškodljivosti lijeka, minimizacijske mjere, ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet

SUMMARY Based on non-clinical and clinical findings pharmaceutical companies need to agree on a Risk Management Plan (RMP) with the authority at the time of drug approval in the European Union. RMP defines measures that a company needs to implement to collect more information and mitigate risk related to drug use. Measures are defined as either routine pharmacovigilance (reporting of adverse events, periodic reports, safety signal detection) or as additional measures (post-authorization safety studies). Safe drug use by healthcare providers and patients is assured by routine risk minimization measures (communication of information through the summary of products characteristics and patient information leaflet) and additional measures (such as educational materials, letters to healthcare providers and pregnancy prevention programs). RMP is updated during product life-cycle based on new information to assure positive benefit/risk of the drug and safe drug use by healthcare providers and patients. Pharmaceutical companies and health authorities may also take other actions to educate healthcare professionals and patients in order to decrease risks related to drug use.

KEY WORDS: risk management plan, pharmacovigilance, adverse event, patient safety, periodic safety update reports, risk minimization, post authorization safety study

→ Uvod

Cilj je farmakovigilancije omogućiti sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka, što se postiže redovitim procjenjivanjem utjecaja novodobivenih podataka na poznati omjer koristi i rizika od primjene lijeka. Ciklus upravljanja rizicima zasniva se na prikupljanju podataka, analizi primljenih informacija i karakterizaciji rizika te analizi omjera koristi i rizika. Na temelju dobivenih podataka prate se sigurnosni signali i pišu periodička izvješća. To su osnovne farmakovigilancijske mjere. Uz njih postoje i dodatne u koje spadaju, npr., postautorizacijske studije što služe za ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u promet (engl. *Post-authorization safety study* – PASS).

Prikupljene informacije dostupne su zdravstvenim djelatnicima putem ažuriranih Sažetaka opisa svojstava lijeka (SPC), odnosno pacijentima preko Upute o lijeku. Da bi sustav farmakovigilancije imao smisla te pravodobno spriječio moguće štetne posljedice za pacijente, veoma je važna uska suradnja između nositelja odobrenja za stavljanje lijeka na tržište, proizvođača lijeka, agencija za lijekove, zdravstvenih djelatnika i pacijenata.

Cilj je ovog rada pobliže objasniti neke od aktivnosti vezanih uz upravljanje važnim rizicima pri uzimanju lijekova. Na slici 1. prikazane su osnovne (tzv. rutinske) mjere i primjeri dodatnih farmakovigilancijskih mjera te mjera minimizacije rizika.

SLIKA 1. Osnovne i dodatne farmakovigilancijske mjere te mjere minimizacije rizika



Kratice: • DUS (engl. *Drug Utilization Study*) dokument je koji opisuje način propisivanja i primjene lijeka u kliničkoj praksi.
 • PASS (engl. *Post-authorization safety study*) jest ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.
 • SPC (engl. *Summary of product characteristics*) Sažetak je opisa svojstava lijeka.

Plan upravljanja rizicima

Proizvođači lijekova dužni su prilikom registracije lijeka podnijeti plan upravljanja rizicima (engl. *Risk Management Plan* – RMP). To je dokument u kojem su opisani najvažniji poznati i mogući rizici od primjene pojedinog lijeka, mogući nedostaci u postojećim podacima, način na koji se planira doći do podataka koji su još nepoznati te se u njemu navodi na koji će se način spriječiti ili umanjiti svaki pojedini važan rizik povezan s primjenom lijeka. Format i sadržaj RMP-a detaljno su definirani odgovarajućim propisima, tj. Smjernicom o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul V – Sustav upravljanja rizicima (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module V – Risk Management System*) (1). RMP odobrava mjerodavno regulatorno tijelo (agencija za lijekove) pri postupku davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. On se ažurira tijekom životnog ciklusa lijeka svaki put kada postanu dostupne nove sigurnosne informacije o važnim rizicima, koje mogu dovesti do znatne promjene u znanju o omjeru koristi i rizika od primjene lijeka.

Farmakovigilancijske mjere

Farmakovigilancijske mjere služe prikupljanju novih saznanja o lijekovima. U kontekstu planova upravljanja rizi-

cima farmakovigilancijske mjere odnose se na dobivanje dodatnih saznanja o poznatim ili mogućim važnim rizicima vezanima za lijek. Farmakovigilancijske mjere koje provode proizvođači lijekova dijele se na osnovne i dodatne. U osnovne mjere spadaju, npr., prikupljanje prijava o nuspojavama, detekcija i evaluacija sigurnosnih signala i priprema periodičkih izvješća o neškodljivosti lijekova. Dodatne farmakovigilancijske mjere služe za potvrdu ili bolju karakterizaciju rizika, a tu ubrajamo primjerice epidemiološke studije i registre. Prikupljanje nuspojava i detekcija sigurnosnih signala detaljno su opisani u radovima Cesarec i sur. (2016) (2) i Pogačić i sur. (2016) (3).

Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka

Nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet potrebno je nastaviti evaluaciju koristi i rizika tijekom stvarne i dugotrajne primjene lijekova kako bi se potvrdio pozitivan omjer koristi i rizika od njihove primjene. Stoga farmaceutske kompanije, nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet, imaju obvezu pisati periodička izvješća o neškodljivosti lijekova i u određenim ih vremenskim razmacima podnositi agencijama zemalja u kojima je lijek registriran. Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report* – PSUR) pišu se u skladu sa Smjernicama o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul VII – Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module VII – Periodic Safety Update Report*) (4). Osim naziva PSUR kao sinonim se rabi i pojam periodičko izvješće o evaluaciji omjera koristi i rizika (engl. *Periodic Benefit Risk Evaluation Report* – PBRER) opisano u međunarodnim smjernicama ICH-E2C(R2) (engl. *International Conference on Harmonization* – ICH) (5).

PSUR je cjelovit dokument u kojem se sažima sveobuhvatna kritička analiza omjera koristi i rizika od primjene lijeka s posebnim naglaskom na nove informacije koje su postale dostupne u periodu na koji se PSUR odnosi, ali u kontekstu kumulativnih podataka o rizicima i koristi primjene (4). Evaluacija podataka o sigurnosti primjene prikazuje se u relevantnim poglavljima PSUR-a, u obliku kliničke evaluacije važnih i ilustrativnih slučajeva te znanstvenoliteraturnih podataka u kontekstu ocjene sigurnosnih signala i novih informacija o važnim poznatim rizicima od lijekova. U odgovarajućim poglavljima PSUR-a prikazuju se i temeljni podaci o učinkovitosti i koristi primjene lijeka u odobrenim indikacijama, kao i novi podaci koji mogu postati dostupni tijekom perioda na koji se PSUR odnosi. Na osnovi podataka rade se izmjene Ključnih podataka o sigurnosti koje posjeduje pravna osoba (engl. *Company Core Safety Information* – CCSI), odnosno SPC-a i Upute o lijeku.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet priprema jedan PSUR za sve oblike/formulacije i doze lijekova koji sa-

državaju istu djelatnu tvar. U iznimnim slučajevima može se, u prethodnom dogovoru s regulatornim tijelima, pripremati zasebni PSUR za posebne oblike/formulacije djelatne tvari u posebnim indikacijama (npr., mogu se pisati odvojeni PSUR-ovi za sistemske i topikalne formulacije lijeka). Svaki PSUR obuhvaća određeno razdoblje koje završava tzv. danom zaključavanja baze podataka (engl. *Data Lock Point* – DLP).

Periodičnost podnošenja PSUR-ova u Europskoj uniji (EU) objavljena je na EURD-listi (engl. *EU Reference Date*) (6). EURD-lista javno je dostupna sveobuhvatna lista djelatnih tvari i njihovih kombinacija koja sadržava različite relevantne podatke, kao što su: EU-ov referentni datum (datum prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet na području EU-a za tu djelatnu tvar ili njihovu kombinaciju), datum zaključavanja baze podataka za sljedeći PSUR, treba li PSUR pokrivati sve indikacije i formulacije/načine primjene lijeka, je li potrebno podnositi PSUR-ove za generičke lijekove i sl. EURD-lista omogućuje harmonizaciju datuma zaključavanja baze podataka i periodičnosti podnošenja PSUR-ova za istu djelatnu tvar ili njihovu kombinaciju koju provode sve farmaceutске kompanije za lijekove s tom djelatnom tvari na tržištu. Na osnovi toga agencije za lijekove rade zajedničku ocjenu omjera rizika i koristi za djelatnu tvar na temelju svih dostupnih podataka o sigurnosti lijekova (engl. *single EU PSUR assessment*).

U nekim slučajevima nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet nije obavezan podnositi PSUR. To se odnosi na generičke lijekove, lijekove koji imaju provjerenu medicinsku uporabu u EU-u najmanje 10 godina (engl. *well-established use*), tradicionalne biljne lijekove ili homeopatske lijekove odobrene pojednostavnjenim postupkom davanja odobrenja, osim ako je obveza podnošenja PSUR-a za te lijekove navedena na EURD-listi. Pa ipak, i za lijekove za koje se PSUR-ovi prema EURD-listi ne moraju rutinski podnositi agenciji za lijekove, nositelji odobrenja imaju obvezu redovite evaluacije podataka o sigurnosti primjene, kao i prijavljivanja novih sigurnosnih informacija koje utječu na omjer koristi i rizika. Prilikom obnove odobrenja za stavljanje lijeka u promet nositelji odobrenja dostavljaju dokument sličan PSUR-u zvan Dodatak kliničkom pregledu (engl. *Addendum to Clinical Overview*) koji također uključuje ocjenu omjera koristi i rizika i ima sličan format kao i PSUR (7).

Neke agencije izvan EU-a zahtijevaju da im se periodička izvješća šalju u nešto drugačijem obliku, ali većina njih prihvaća i format PSUR-a. Američka agencija za lijekove (engl. *Food and Drug Administration* – FDA) uz Europsku agenciju za lijekove jedna je od najvećih i najvažnijih agencija za lijekove na svijetu. FDA očekuje da se periodička izvješća o lijekovima i cjepivima šalju u obliku tzv. PADER-a (engl. *Periodic Adverse Drug Experience Report*) (8) iako prihvaća i PSUR. PADER sadržava sažetak i analizu informacija o

sigurnosti primjene lijeka dobivenih u periodu pisanja izvješća, listu prijava nuspojava i eventualne promjene u Informaciji o lijeku. U zaključku PADER-a treba jasno navesti smatra li kompanija da na temelju informacija dobivenih u periodu pisanja izvješća postoje nove sigurnosne informacije koje treba uvrstiti, a ne nalaze se u odobrenoj Informaciji o lijeku. U SAD-u se Informacija o lijeku donekle razlikuje od SPC-a u Europi i naziva se USPI (engl. *United States Prescribing Information*). U njoj su sadržane informacije za zdravstvene radnike i informacije za pacijente, a i izgled pakiranja. Na temelju PADER-a dobivenih od farmaceutskih kompanija i mogućih prijedloga uvrštavanja novih sigurnosnih informacija u USPI, FDA analizira sigurnost lijeka i, kada smatra da je to potrebno, nalaže da sve kompanije koje imaju taj lijek na tržištu SAD-a, uvrste nove sigurnosne informacije koje su se pojavile u periodu nakon registracije proizvoda u USPI kako bi uporaba lijeka bila sigurnija.

Ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (engl. *Post-authorization safety study* – PASS)

PASS je svako ispitivanje koje se provodi radi potvrde, karakteriziranja i kvantificiranja rizika vezanih za lijek, potvrde sigurnosnog profila lijeka (valja potvrditi koji su rizici potencijalni, a koji stvarni) ili mjerenja učinkovitosti mjera upravljanja rizikom (4). Provodi se prema načelima dobre kliničke prakse (engl. *Good Clinical Practice* – GCP) (9, 10), kao i bilo koja druga studija te prema europskoj Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul VIII – PASS (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module VIII – Post-authorization safety study*) (11). Ovisno o tipu studije PASS može imati različit dizajn: može obuhvaćati intervencijska i neintervencijska ispitivanja koja se provode radi ocjene sigurnosti primjene lijeka koji je već dobio odobrenje za stavljanje u promet i za koji je nositelj odobrenja odgovoran u pogledu započinjanja, provođenja i/ili troška ispitivanja (12). Najčešće se radi o neintervencijskim (epidemiološkim) ispitivanjima. Važno je napomenuti da neintervencijsko ispitivanje mora biti provedeno u skladu s odobrenjem za stavljanje lijeka u promet, tj. lijek se mora propisivati u registriranoj indikaciji i dozi te onako kako se primjenjuje u uobičajenoj kliničkoj praksi (13). Dodatni se dijagnostički postupci i postupci praćenja bolesnika ne provode, već se rabe epidemiološke metode za analizu prikupljenih podataka (14).

Dakle, odluka o vrsti ispitivanja ovisi o tome koju nuspojavu želimo istražiti i na kojem broju pacijenata s obzirom na to koliko se često nuspojava pojavljuje u populaciji koja uzima određeni lijek, kao i o načinu provedbe i postupcima koji se primjenjuju u samom ispitivanju.

Cilj ispitivanja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja u

promet (PASS) može biti (11):

- kvantifikacija potencijalnog ili poznatog rizika (npr., karakterizirati učestalost pojave nuspojave, ocijeniti omjer pojavnosti nuspojave u odnosu prema općoj populaciji ili populaciji izloženoj drugom lijeku ili cijeloj klasi lijekova, istražiti faktore rizika)
- praćenje terapije u nekoj određenoj grupi pacijenata kao što su trudnice, pedijatrijski pacijenti ili oni s oštećenjem jetre ili bubrega
- istraživanje učinka dugotrajne uporabe lijeka
- potvrđivanje sigurnosnog profila lijeka
- prikupljanje podataka o uporabi lijeka (npr., *Drug Utilization Study* – DUS)
- mjerenje efikasnosti mjera minimizacije rizika.

PASS se izvodi na zahtjev ovlaštenog tijela, kao uvjet za stavljanje lijeka u promet ili nakon izdavanja odobrenja ako postoji zabrinutost zbog rizika od medicinskog proizvoda. Međutim, farmaceutska kompanija može i dobrovoljno pokrenuti takva ispitivanja kao dio plana upravljanja rizicima kako bi se oni istražili ili procijenila učinkovitost mjera njihove minimizacije. Dizajn studije i protokol odobrava agencija koja prati napredak studije i rezultate. Rezultati studije moraju se objaviti te se na osnovi njih može ažurirati SPC/Uputa o lijeku i plan upravljanja rizicima. Sukladno rezultatima, u SPC se mogu uključiti nova nuspojava ili upozorenja, odnosno studija može dokazati da neki neželjeni događaj nije povezan s lijekom. U tom slučaju taj se potencijalni rizik može maknuti iz ažuriranog plana upravljanja rizicima.

Posebno ćemo se još osvrnuti na registre i DUS kao podvrste ispitivanja koje se provode nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Registri pacijenata koji boluju od rijetkih bolesti ili registri uporabe lijekova u trudnoći

Za neke rijetke bolesti ili stanja (kod kojih se šira upotreba lijekova ne preporučuje ili koji su rijetki) PASS se ne može primijeniti. Da bi se prikupili podaci o uporabi lijeka i u takvim situacijama, farmaceutske kompanije u suradnji s kliničarima osnivaju registre. Katkad i sami kliničari uz potporu država/EU-a osnivaju registre rijetkih bolesti kako bi sakupili više podataka o simptomima, dijagnostici i terapiji; tako neposredno prikupljaju i podatke o nuspojavama lijekova. Prikupljeni podaci prosljeđuju se agencijama za lijekove ili farmaceutskim kompanijama, koje na osnovi njih mogu ažurirati SPC/Uputu o lijeku ili plan upravljanja rizicima. U nastavku navodimo primjer takvog registra.

Zbog važnosti problema liječenja epilepsije tijekom trudnoće i dokazane teratogenosti nekih antiepileptika, a radi

utvrđivanja teratogenosti drugih antiepileptika, 1999. godine osnovan je registar uporabe antiepileptika u trudnoći – EURAP (engl. *European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) (15) kao prospektivno, multicentrično praćenje trudnica s epilepsijom. Cilj je istraživanja utvrditi povezanost doze i učinka te vrste malformacije radi izrade smjernica za antiepileptičku terapiju u trudnoći. To je samo jedan od primjera važnosti praćenja uporabe lijekova u trudnoći.

Ispitivanja uporabe lijeka (engl. *Drug Utilization Study* – DUS)

DUS opisuje način propisivanja i primjene lijeka u kliničkoj praksi. Najčešće se rabi kako bi se istražio način uporabe lijeka prije i nakon uvođenja dodatnih mjera minimizacije rizika (koje su opisane u sljedećem poglavlju) te da se ispita jesu li mjere minimizacije bile adekvatne i jesu li utjecale na praksu propisivanja i uporabe lijeka.

Mjere minimizacije rizika

Mjere minimizacije rizika (MMR) dijele se na osnovne i dodatne.

Osnovne mjere minimizacije rizika

Osnovne MMR odnose se na svaki lijek, a čine ih SPC i Uputa o lijeku. Osnovne mjere uključuju i propisivanje lijekova koje obavljaju specijalisti, upozorenje na kutiji lijeka, sužavanje indikacije, veličine pakiranja itd. Za primjer uzmimo nimesulid, lijek koji se rabi kao analgetik. Nakon europskog referala iz 2011. (16) Europska agencija za lijekove zaključila je da će se omjer koristi i rizika od lijeka osigurati samo ako se njegova primjena ograniči na liječenje akutne boli, a zabranjena je njegova primjena kod kronične boli (npr., osteoartritis) budući da je kod dugotrajne primjene oštećivao jetru. Da bi se dodatno osigurala kratkotrajna primjena nimesulida, jedna od osnovnih mjera bila je i ograničenje primjene na 15-dnevnu terapiju, što se postiglo odobravanjem stavljanja u promet samo kutija koje sadržavaju maksimalno 15-dnevnu terapiju. Kutije na europskom tržištu sadržavaju najviše 30 tableta (2 × 1 tableta na dan tijekom 15 dana), a moraju se izdati na recept. Pacijent više ne može dobiti višekratnu terapiju bez prethodne konzultacije s liječnikom.

Dodatne mjere minimizacije rizika

Edukacijski materijali

Dodatne MMR (engl. *additional risk minimization measures* – aRMM) uvode se kod pojedinih lijekova čija primjena nosi specifične rizike i za koje je procijenjeno da rutinske mjere nisu dovoljne da bi se osigurao pozitivan omjer koristi i rizika. One, dakle, služe za prevenciju ili minimizaciju poznatih rizika. Ove mjere uključuju edukacijske materi-

jale, primjerice knjižice i brošure čiji je cilj poboljšati razumijevanje određenog rizika i objasniti metode za smanjenje njegove učestalosti ili težine. Ako je kao dodatna MMR propisan edukacijski materijal, on može biti namijenjen zdravstvenim radnicima (liječnicima, ljekarnicima, medicinskim sestrama...) ili korisnicima lijeka (bolesnicima, njihovim skrbnicima, roditeljima, partnerima...) kojima će pružiti informacije o potrebi i namjeni dodatnih mjera opreza. Ako su dodatne MMR namijenjene bolesnicima, materijale će dobiti od liječnika ili ljekarnika.

Ako su potrebne dodatne MMR, one moraju biti nacionalno odobrene da bi lijek i dalje bio na tržištu. Dakle, sadržaj dodatnih MMR-a odobrava agencija za lijekove zajedno s definiranim distribucijskom listom zdravstvenih djelatnika primatelja materijala. Zdravstvenim djelatnicima materijal distribuiraju nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet ili agencija, kako je dogovoreno. U posljednje se vrijeme istražuje i mogućnost novijih načina distribucije materijala preko *web*-stranica ili aplikacija na „pametnim“ telefonima.

Na stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) (17) dostupan je „Pregled lijekova s dodatnim MMR odobrenim od strane HALMED-a“ u obliku edukacijskih materijala.

Ograničenja u propisivanju i primjeni – Programi prevencije trudnoće

U skupinu dodatnih MMR-a spadaju i ograničenja u propisivanju i primjeni lijeka kao što je i program prevencije trudnoće. Ova je mjera izuzetno važna kod primjene lijekova za koje je poznato da imaju teratogene učinke. Primjer takvog lijeka jest izotretinoin koji se rabi u liječenju teških oblika akna. Akne se najčešće javljaju kod adolescenata i mladih pa su težak psihološki problem. Kako bi se spriječio teratogeni učinak izotretinoina, potrebno je tijekom njegova uzimanja spriječiti začeće. Stoga proizvođači lijekova stavljaju posebna upozorenja o teratogenim učincima izotretinoina i na kutiju lijeka i u Uputu o lijeku; žene liječene izotretinoinom moraju istodobno uzimati i kontraceptive da bi se izbjegla neželjena trudnoća; u pojedinim državama pacijentice moraju svaki mjesec dostaviti negativni test na trudnoću kako bi mogle nastaviti liječenje. Na početku primjene terapije pacijentica dobiva i edukacijski materijal koji objašnjava opasnosti od uzimanja ovog lijeka tijekom trudnoće. Program prevencije trudnoće uključuje sve navedene pojedinačne mjere definirane protokolom i odobrene od agencije. Dakle, pacijentica ne može dobiti recept od liječnika bez prethodnog dokaza da nije trudna (u obliku negativnog testa na trudnoću), ljekarnik izdaje lijek samo uz prethodnu provjeru i potvrdu da je lijek propisao liječnik. Pacijentica mora pročitati brošuru i koristiti se dvostrukom metodom kontracepcije pa tek onda može dobiti mjesečnu

terapiju; za sljedeći ciklus terapije mora ponoviti prethodne korake. Jedan od takvih programa je iPLEDGE, kompjutorizirani program prevencije uporabe izotretinoina u trudnoći koji se provodi u SAD-u i obvezan je za sve nositelje odobrenja (18).

U EU-u je Program prevencije trudnoće izotretinoinom uveden 2003. godine; edukacijski materijali distribuirani su preko udruga dermatologa (19) koji propisuju izotretinoin te preko zdravstvenog sustava i agencija za lijekove (20).

Potrebno je napomenuti da se sve mjere moraju evaluirati te se, prema uspješnosti, one mogu ažurirati ili s vremenom ukinuti (Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul XVI (engl. *Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module XVI – Risk minimization measures: selection of tools and effectiveness*)) (21). Bilo koja promjena mjera treba se zabilježiti u ažuriranom planu upravljanja rizicima i mora ju odobriti agencija.

Mnoge agencije izvan EU-a zahtijevaju planove upravljanja rizicima slične onima u EU-u. U SAD-u FDA zahtijeva sličan dokument koji može biti dio odobrenja za stavljanje lijeka na tržište ili se može uvesti za proizvod koji je već na tržištu, a opisuje strategiju za upravljanje pojedinim važnim rizikom. Taj se dokument naziva REMS (engl. *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) (22).

Što još farmaceutske kompanije i agencije za lijekove poduzimaju da omoguće sigurnu primjenu lijekova? _____

Iako nije standardna obveza farmakovigilancijskog sustava, farmaceutske kompanije i agencije za lijekove mogu educirati zdravstvene djelatnike i preko raznih seminara i programa usavršavanja, kao što je i *online* tečaj na internet-skom portalu www.plivamed.net, o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijekova (23).

Farmaceutska kompanija može implementirati i potporu pacijentima organiziranim sustavom (engl. *patient support programme* – PSP). Većina programa potpore pacijentima spada u jednu od tri kategorije koje imaju cilj:

- pružiti potporu pacijentima i naučiti ih da uzimaju lijekove onako kako su im propisani (podučiti ih suradljivosti)
- pomoći pacijentima da razumiju svoje stanje i savjetovati ih da bi liječenje bilo uspješnije (npr., promjenom životnog stila, vježbom, pravilnom prehranom) ili
- pružiti pomoć ili naknadu bolesnicima kojima je potrebna (npr., popustom na lijekove ili im pokloniti lijekove ako si ih ne mogu sami priuštiti).

Kod ovakvih je programa zanimljivo da je njihov primarni cilj potpora pacijentu, ali se općenitim pitanjima zdravstvenog djelatnika vezanima za dobrobit pacijenata može pota-

knuti prijavljivanje neželjenog svojstva lijeka. Također, pacijenti mogu dobrovoljno spomenuti nuspojavu na vlastitu inicijativu tijekom razgovora sa zdravstvenim djelatnikom, telefonski ili elektroničkom poštom (24). Povratne informacije iz programa potpore pacijentima pružaju dobar uvid u ono što je važno za njih u smislu liječenja, suradljivosti te pravilnog uzimanja i prekida terapije.

Dakle, cilj je i ovakvih mjera smanjenje javnozdravstvenih rizika te unaprjeđenje sigurnosti bolesnika učinkovitom edukacijom i komunikacijom rizika zdravstvenim djelatnicima.

Zaključak

Svrha je farmakovigilancije prikupljanje nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja te u svakodnevnoj praksi radi uočavanja prije neprepoznatih nuspojava. Prikupljene informacije prosljeđuju se zdravstvenim djelatnicima preko Sažetaka opisa svojstava lijeka, odnosno pacijentima preko Upute o lijeku koja se nalazi u kutiji lijeka, da bi se postigla sigurna i učinkovita primjena lijekova. Općenito, cilj je farmakovigilancije osigurati da svaki pacijent dobije prikladan lijek u adekvatnoj dozi i na primjeren način. Prema prikupljenim podacima, ocjenjuje se omjer rizika i koristi od primjene lijeka te se ažurira SPC/Uputa o lijeku, odnosno, ako je potrebno, 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 itd.). 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 se predviđa da nema mjera koje bi ju omogućile, onda je krajnja mjera povlačenje takvog lijeka s tržišta, a mogu ga inicirati i proizvođač i agencija za lijekove.

LITERATURA

- Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul V – Sustav upravljanja rizicima (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module V – Risk Management System, Rev 1, 15 April 2014). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. *Medicus* 2017;26: 59–67.
- Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. *Medicus* 2017;26:69–77.
- Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul VII – Periodičko izvješće o neškodljivosti lijeka (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module VII – Periodic Safety Update Report, Rev 1, 13 Dec 2013). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- ICH E2C (R2); Periodic benefit-risk evaluation report (PBRER). Dostupno na: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/periodic-benefit-risk-evaluation-report.html>. Datum pristupa: 18. 8. 2016.
- List of EU reference dates (EURDs) and frequency of submission of PSURs. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp. Datum pristupa: 18. 8. 2016.
- CMDh Best practice guide on the processing of renewals in the mutual recognition and decentralised procedures. Dostupno na: http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/procedural_guidance/Renewal/CMDh_004_2005_Rev14_2016_02_clean.pdf. Datum pristupa: 18. 8. 2016.
- FDA Guidance for Industry – Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines, March 2001. Dostupno na: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/ucm074850.htm>. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- WHO Guidelines for good clinical practice (GCP) for trials on pharmaceutical products (WHO Technical Report Series, No. 850, 1995, Annex 3). Dostupno na: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip13e/whozip13e.pdf>. Datum pristupa: 22. 8. 2016.
- ICH E6(R1); Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. Dostupno na: <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>. Datum pristupa: 22. 8. 2016.
- Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul VIII – PASS (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices GVP Module VIII – Post-authorisation safety studies (Rev 2)). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129137.pdf. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- 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: 3. 2. 2017.
- Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Good Pharmacovigilance practice guide. *Pharmaceutical Press* 2009;128–129.
- Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi, 2015, Zagreb, Narodne novine, broj (NN/25/15). Dostupno na: http://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2015_03_25_534.html. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
- EURAP – An International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy. Dostupno na: <http://www.eurapinternational.org/>. Datum pristupa: 24. 8. 2016.
- Nimesulide, Article 31 referrals (EMEA/H/A-31/001261), opinion date; 23/06/2011. Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Nimesulide/human_referral_000275.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a. Datum pristupa: 24. 8. 2016.

17. Pregled lijekova s dodatnim MMR odobrenim od strane HALMED-a. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>. Datum pristupa: 22. 8. 2016.
18. iPLEDGETM. Dostupno na: <https://www.ipledeprogram.com/>. Datum pristupa: 24. 8. 2016.
19. British Association of Dermatologists. Dostupno na: <http://www.bad.org.uk/for-the-public/patient-information-leaflets/isotretinoin-female/?showmore=1&returnlink=http%3A%2F%2Fwww.bad.org.uk%2Ffor-the-public%2Fpatient-information-leaflets#WCHg2zL2ZaQ/>. Datum pristupa: 8. 11. 2016.
20. Isotretinoin: Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), Rote-Hand-Brief, Besondere Sicherheitsmaßnahmen bei der Verordnung, Abgabe und Anwendung von Isotretinoin erforderlich. Dostupno na: <https://www.bfarm.de/Shared-Docs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RI/2005/RI-isotretinoin-sicherheitsmassnahmen.html/>. Datum pristupa: 8. 11. 2016.
21. Smjernice o dobroj farmakovigilancijskoj praksi Modul XVI – Mjere minimizacije rizika (Guideline on Good Pharmacovigilance Practices Module XVI – Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness (Rev 1), 15 April 2014). Dostupno na: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500162051.pdf. Datum pristupa: 3. 2. 2017.
22. FDA, Approved REMS. Dostupno na: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/remis/>. Datum pristupa: 14. 11. 2016.
23. Farmakovigilancija za liječnike. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/cme/99/Farmakovigilancija-za-lijecnike.html> Datum pristupa: 10. 7. 2017.
24. Spectrum of programmes falling under the terms of PSP and MRPs and the type of safety data collected. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/06/WC500144667.pdf/](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/06/WC500144667.pdf). Datum pristupa: 24. 8. 2016.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

Klaudija Marijanović-Barac, dr. med.
PLIVA Hrvatska d. o. o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb, Hrvatska
e-mail: klaudija.marijanovic-barac@pliva.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

15. 9. 2016. / September 15, 2016

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

19. 12. 2016. / December 19, 2016.

