

Sumnje na nuspojave lijekova anatomsko-terapijsko-kemijske skupine A

Suspected adverse drug reaction reports of anatomic therapeutic chemical group A

Nikolina Ljubetić, Doris Rušić, Joško Božić, Željana Margan Koletić, Barbara Kovačić, Siniša Tomić*

Sažetak

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je analizirati zaprimljene prijave sumnji na nuspojave lijekova koji pripadaju anatomsko-terapijsko-kemijskoj skupini A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari u RH, u razdoblju od 1. siječnja 2014. godine do 31. prosinca 2018. godine.

Materijali i metode: Podaci o prijavljenim nuspojavama zatraženi su od HALMED-a. Zaprimljene prijave sumnji na nuspojave lijekova analizirane su s obzirom na sljedeće: dob i spol bolesnika, ozbiljnost nuspojave, prijavitelj nuspojave, najčešće nuspojave, te klasifikacija nuspojava prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove, MedDRA.

Rezultati: U promatranom petogodišnjem razdoblju zaprimljeno je ukupno 1527 prijava sumnji na nuspojavu lijeka, od čega najviše u 2017. godini (386). Nuspojave su najčešće prijavili farmaceuti (41%) i liječnici (40%). Osobe kod kojih su zabilježene prijavljene sumnje na nuspojavu lijeka su u 58% slučajeva bile ženskoga spola, a u najvećem broju slučajeva pripadale su dobnoj skupini od 45 do 64 godine (30%). Od ukupno 1527 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojavu, 18% prijava ocijenjeno je ozbiljnim. Najviše prijavljenih nuspojava klasificirano je prema MedDRA-i kao poremećaji probavnoga sustava (40%). Sumnje na nuspojave najčešće su prijavljivane za pantoprazol (13,9%) i metformin (13,5%).

Zaključak: Prijavitelji sumnji na nuspojavu lijeka u najvećem su broju slučajeva bili farmaceuti, a sumnje na nuspojave lijekova su u većini slučajeva prijavljene za osobe ženskoga spola. Najčešće prijavljene nuspojave za lijekove ATK skupine A bile su očekivane i nisu zadovoljile uvjete za klasifikaciju kao ozbiljne, te su u najvećem broju slučajeva klasificirane kao poremećaji probavnoga sustava. Najviše prijava sumnji na nuspojavu lijeka u promatranom razdoblju u RH zaprimljeno je za pantoprazol, što je vjerojatno posljedica načina propisivanja i izdavanja pantoprazola koji rezultiraju njegovom širokom i češćom primjenom u odnosu na druge lijekove iz iste skupine.

Ključne riječi: probavni sustav, ATK skupina A, pantoprazol, nuspojava

Summary

Objective: The aim of this study was to analyse reported suspected adverse drug reactions of Anatomic Therapeutic Chemical group A - drugs with effects on the digestive system and metabolism in Croatia in the period from January 1st 2014 to December 31st 2018.

Materials and Methods: Data was obtained from the Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED). The reported cases of suspected adverse drug reactions were analysed according to patient's age and gender, severity of adverse reaction, and reporter qualification. Furthermore, the most common side effects were identified, and the classification of reported adverse drug reactions within the system organ class according to MedDRA was performed.

Results: In the observed 5-year period, a total number of 1,527 cases of suspected adverse drug reactions were reported, the most part in 2017 (386). The reporters were most frequently pharmacists (41%) and medical doctors (40%). Persons with suspected adverse drug reactions were in 58% of cases women, and the most

* Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, Katedra za farmaciju (Nikolina Ljubetić, mag. pharm.; dr. sc. Doris Rušić, mag. pharm.; prof. dr. sc. Siniša Tomić, dipl. ing. med. biokem.); Katedra za patofiziologiju (izv. prof. dr. sc. Joško Božić, dr. med.); Agencija za lijekove i medicinske proizvode (Željana Margan Koletić, mag. pharm., mag. univ. pharm.; Barbara Kovačić, mag. biotechn. in med.; prof. dr. sc. Siniša Tomić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence adress: prof.dr.sc. Siniša Tomić, Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb, Hrvatska. E-mail: sinisa.tomic@halmed.hr

Primljeno/Received 2020-11-26; Ispravljeno/Revised 2020-12-09; Prihvaćeno/Accepted 2020-12-11

commonly reported age was between 45 – 64 years (30%). Out of 1,527 cases, 18% were assessed as serious, while the remaining 82% as non-serious. According to the MedDRA classification, the most commonly reported suspected adverse reactions were classified as gastrointestinal disorders (40%). Adverse reactions were most frequently reported for pantoprazole (13,9%) and metformin (13,5%).

Conclusion: The reporters of suspected adverse drug reactions were most commonly pharmacists, and most reports of suspected adverse drug reaction were reported for females. The most commonly reported adverse reactions for drugs belonging to ATC group A were expected and non-serious, and in most cases classified as gastrointestinal disorders. Most reports of suspected adverse drug reactions in the observed period in Croatia were for pantoprazole, probably due to its type of prescription and distribution, which results in its wider and more frequent use compared to other drugs from the same group.

Key words: Gastrointestinal System, ATC group A, Pantoprazole, Adverse Drug Reaction

Med Jad 2021;51(1):69-75

Uvod

U hrvatskim bolnicama 2018. godine, ukupan broj osoba s dijagnosticiranim bolestima probavnoga sustava u dobi od 65 godina i više bio je 19.382, od čega je bilo 10.296 muškaraca i 9086 žena. Stopa oboljelih u dobi od 65 godina i više, na 1000 stanovnika iznosila je 23,28.¹ Ukupan broj umrlih osoba od bolesti probavnoga sustava u 2018. godini bio je 2284. Rezultati za 2019. godinu značajno se ne razlikuju. Ukupan broj umrlih osoba u 2019. godini od bolesti probavnoga sustava iznosio je 2172, odnosno 53,4 osobe na 100.000 stanovnika, od čega je 655 osoba bilo u dobi od 0 do 65 godina, a ostali su bili stariji od 65 godina.²

Lijekovi za liječenje bolesti probavnoga sustava pripadaju anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) skupini A. Sukladno izvješćima o potrošnji lijekova, koje svake godine objavljuje Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED), potrošnja lijekova za liječenje bolesti probavnoga sustava rasla je u razdoblju od 2014. do 2018. godine. Po ukupnoj potrošnji, lijekovi ATK skupine A su s trećeg mjesta (iza lijekova koji djeluju na kardiovaskularni i živčani sustav) u 2017. godini, prešli na drugo mjesto po potrošnji prikazanoj po definiranoj dnevnoj dozi (DDD), gdje su se i zadržali do 2019. godine.^{3,4} Nadalje, pantoprazol, lijek koji se koristi za liječenje poremećaja kiselosti u želucu, nalazi se na četvrtom mjestu ljestvice najkorištenijih lijekova po DDD/1000/dan u 2019. godini.⁴

U ovom istraživanju utvrditi će se glavne karakteristike prijave sumnji na nuspojave lijekova prijavljene HALMED-u za lijekove koji pripadaju ATK skupini A u vremenskom razdoblju od 1. 1. 2014. do 31.12.2018. godine. Utvrditi će se najčešće prijavljene nuspojave, te zastupljenost nuspojava po organskim sustavima u skladu s klasifikacijom nuspojava po organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne aktivnosti (MedDRA).

Materijali i metode

U ovom istraživanju obuhvaćeno je 99 djelatnih tvari iz ATK skupine A registriranih u Republici Hrvatskoj u 2020. godini. Analizirano je ukupno 1527 prijava sumnji na nuspojave lijekova koje su dostavljene HALMED-u. Istraživanje je provedeno za razdoblje od 1.1.2014. do 31.12.2018. godine.

Iz prijave sumnji na nuspojave lijekova analizirani su sljedeći podaci: dob i spol bolesnika, ozbiljnost nuspojava, prijavitelj nuspojava, najčešće nuspojave, te klasifikacija nuspojava prema organskim sustavima Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA). MedDRA verzija korištena u svrhu ovoga istraživanja je 23.0.

Podaci prikupljeni za ovo istraživanje obrađeni su deskriptivnom statistikom, a kvalitativne varijable prikazane su kao cijeli broj i postotak.

Rezultati

Glavne karakteristike prijave sumnji na nuspojave lijekova

U razdoblju od 5 godina zabilježeno je da su osobe za koje je prijavljena sumnja na nuspojavu bile češće ženskoga spola s 884 prijave (57,9%). U 601 (39,4%) prijavi sumnje na nuspojavu lijeka je nuspojava prijavljena za osobe muškoga spola, a u 42 prijave (2,7%) nije poznat spol.

Najviše se prijava sumnji na nuspojavu lijeka (456) odnosilo na bolesnike u dobnoj skupini od 45 do 64 godine starosti. Slijedi je dobna skupina od 65-74 godine (343), te dobna skupina od 18-44 godine (211). Za dobnu skupinu osoba starijih od 75 godina zaprimljeno je ukupno 174 prijave sumnji na nuspojavu lijeka, a za 166 prijave nedostaje podatak o dobi bolesnika. Detaljan prikaz dobnih skupina i pripadajućeg broja prijavljenih sumnji nalazi se na Slici 1.

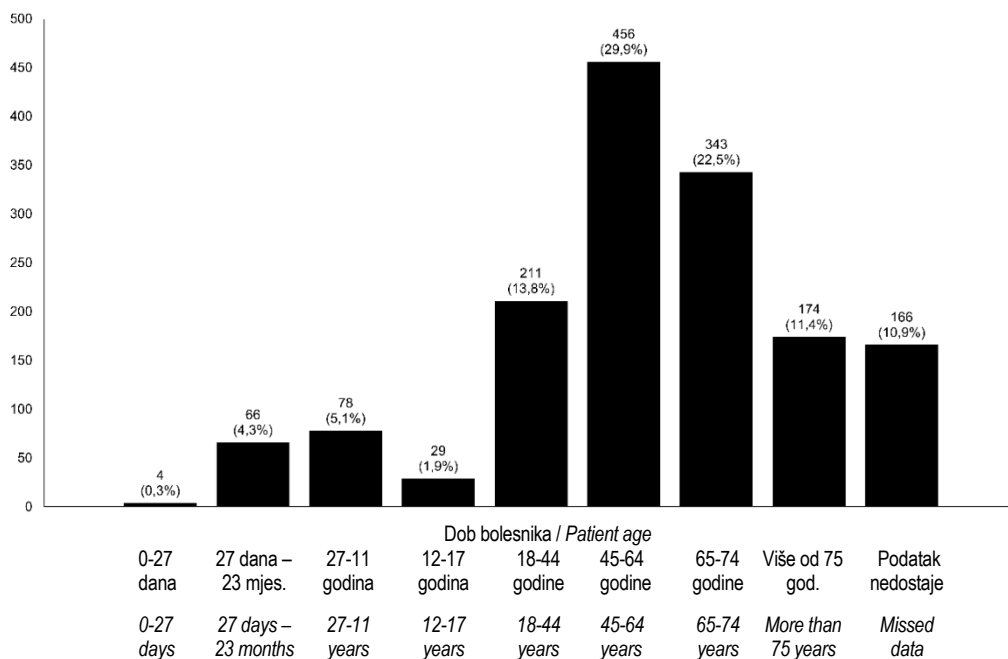
Od ukupno 1527 prijava sumnji na nuspojavu lijeka, 1250 prijava (82,0%) nije zadovoljilo uvjete za klasifikaciju kao ozbiljne, dok je njih 276 (18,1%) ocjenjeno ozbiljnima.

U promatranom razdoblju najveći broj prijava zaprimljen je od farmaceuta, koji su prijavili 627 sumnji na nuspojavu lijeka, odnosno 41% od svih zaprimljenih prijava. Slijede ih liječnici sa 605 prijava (39,6%), a nakon toga bolesnici sa 227 prijava (14,9%), te drugi zdravstveni djelatnici sa 104 prijave

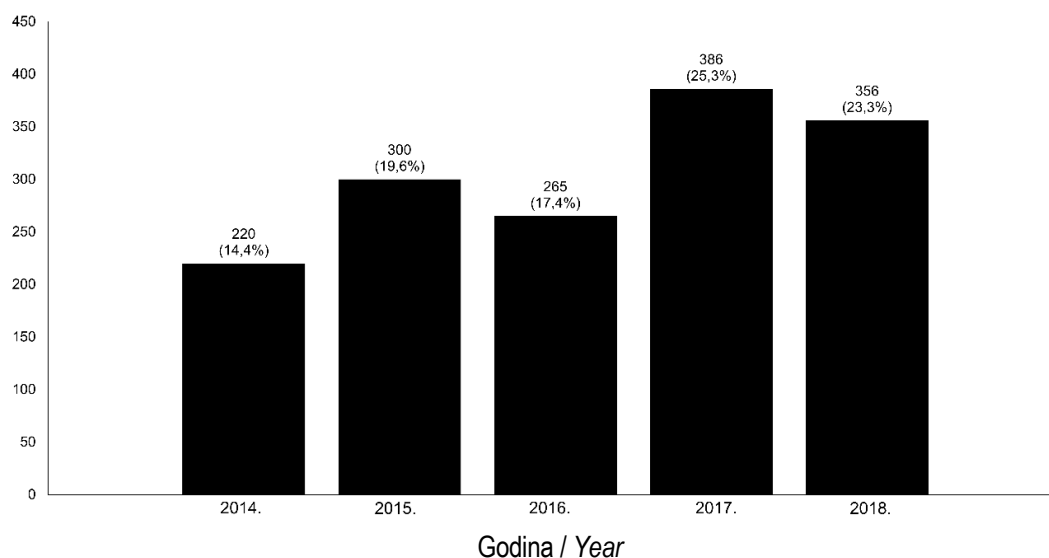
(6,8%). Za samo jednu prijavu nedostaje podatak o tipu prijavitelja.

Ostale karakteristike prijava sumnji na nuspojave

Najmanji broj prijava sumnji na nuspojavu lijeka zabilježen je 2014. godine (220), a najveći broj prijava 2017. godine (386). Udio zaprimljenih prijava sumnji na nuspojavu lijeka prema godinama prikazan je na Slici 2.



Slika 1. Broj prijava sumnji na nuspojavu lijeka prema dobnim skupinama
 Picture 1 Number of cases of suspected ADRs stratified by age groups



Slika 2. Broj prijava sumnji na nuspojave lijekova prema godini prijave
 Picture 2 Number of adverse drug reaction reports stratified by year

U promatranom razdoblju, među 10 najčešće prijavljenih nuspojava su mučnina (13%) i proljev (13%), a slijede svrbež, osip i povraćanje (6%), te glavobolja, abdominalna bol, hipoglikemija (5%) i crvenilo (4%).

Prema klasifikaciji po organskim sustavima MedDRA, najveći broj prijavljenih nuspojava pripada skupinama Poremećaji probavnoga sustava (40%), Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene (24,1%), Poremećaji kože i potkožnoga tkiva (18%) i

Poremećaji živčanoga sustava (16,6%). Broj i udio prijava po organskim sustavima prikazan je u Tablici 1.

Od ukupno 1527 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijeka za lijekove ATK skupine A, 64% njih odnosilo se na lijekove za liječenje šećerne bolesti (oralne antidijabetike i inzuline). U ovom istraživanju najviše prijava sumnji na nuspojavu lijeka bilo je zaprimljeno za djelatnu tvar pantoprazol (13,9%), a slijede metformin (13,5%), kolekalciferol (6%) i inzulin aspart (5,2%).

Tablica 1. Broj i udio prijavljenih nuspojava po organskim sustavima prema klasifikaciji MedDRA u razdoblju od 1. siječnja 2014. do 31. prosinca 2018. godine.

Table 1 Number and proportion of adverse drug reactions according to MedDRA classification from January 1st 2014 to December 31st 2018

Organski sustavi prema MedDRA klasifikaciji <i>System organ class according to MedDra</i>	N (%)
I. Poremećaji krvi i limfnoga sustava <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	18 (1,2)
II. Srčani poremećaji <i>Cardiac disorders</i>	43 (2,8)
III. Poremećaji uha i labirinta <i>Ear and labyrinth disorders</i>	35 (2,3)
IV. Poremećaji probavnoga sustava <i>Gastrointestinal disorders</i>	611 (40,0)
V. Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene <i>General disorders and administration site conditions</i>	368 (24,1)
VI. Poremećaji jetre i žuči <i>Hepatobiliary disorders</i>	13 (0,9)
VII. Poremećaji imunološkoga sustava <i>Immune system disorders</i>	37 (2,4)
VIII. Infekcije i infestacije <i>Infections and infestations</i>	50 (3,3)
IX. Ozljeđe, trovanje i proceduralne komplikacije <i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	184 (12,0)
X. Pretrage <i>Investigations</i>	174 (11,4)
XI. Poremećaji metabolizma i prehrane <i>Metabolism and nutrition disorders</i>	154 (10,1)
XII. Poremećaji mišićno-koštanoga sustava i vezivnoga tkiva <i>Musculoskeletal and connective tissue disorders</i>	98 (6,4)
XIII. Dobročudne, zloćudne i nespecifične novotvorine <i>Neoplasms benign, malignant and unspecified</i>	11 (0,7)
XIV. Poremećaji živčanoga sustava <i>Nervous system disorders</i>	254 (16,6)
XV. Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje <i>Pregnancy, puerperium and perinatal conditions</i>	3 (0,2)

XVI. Problemi s lijekom/medicinskim proizvodom <i>Product issues</i>	25 (1,6)
XVII. Psihijatrijski poremećaji <i>Psychiatric disorders</i>	91 (6,0)
XVIII. Poremećaji bubrega i urinarni poremećaji <i>Renal and urinary disorders</i>	63 (4,1)
XIX. Poremećaji reproduktivnoga sustava i dojki <i>Reproductive system and breast disorders</i>	29 (1,9)
XX. Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji <i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	90 (5,9)
XXI. Poremećaji kože i potkožnoga tkiva <i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	275 (18,0)
XXII. Društvene prilike <i>Social circumstances</i>	1 (0,1)
XXIII. Kirurški i medikacijski postupci <i>Surgical and medical procedures</i>	1 (0,1)
XXIV. Krvožilni poremećaji <i>Vascular disorders</i>	34 (2,2)

MedRA - Medicinski rječnik za regulatorne poslove; MedDRA - Medical Dictionary for Regulatory Activities

Rasprava

Od ukupno 1527 zaprimljenih prijava sumnji na nuspojave lijeka za lijekove ATK skupine A, udio od 64% odnosio se na lijekove za liječenje šećerne bolesti (oralne antidijabetike i inzuline). Metformin i inzulin aspartat ističu se s najviše prijava. U Hrvatskoj je 2018. godine bilo 303.992 osobe koje boluju od šećerne bolesti, a predviđa se znatan porast te brojke u narednim desetljećima.⁵

Učestalije zabilježene prijave sumnji na nuspojave metformina i inzulina asparta u odnosu na prijave sumnji na nuspojave drugih lijekova za liječenje šećerne bolesti, nužno ne znače da je došlo do promjene u sigurnosnom profilu tih lijekova, već može biti posljedica češćeg propisivanja i uporabe ovih lijekova među osobama sa šećernom bolesti u odnosu na druge lijekove. To potvrđuju i podaci navedeni u HALMED-ovom izvješću o potrošnji lijekova za razdoblje od 2014. – 2018. godine, u kojem se navodi da je najčešće primjenjivani inzulin bio inzulin aspart, a oralni antidijabetik metformin. Nadalje, inzulin aspart nalazio se na trećem mjestu po potrošnji svih lijekova u 2018. godini, a metformin na 11. mjestu.³ Dodatno treba naglasiti da kod svake primjene lijeka postoji i rizik za njegovu nepravilnu primjenu koja također može rezultirati razvojem nuspojava. Kako bi se taj rizik smanjio, potrebno je pravovremeno educirati bolesnike, ali i zdravstvene radnike o pravilnoj primjeni lijeka.

U analiziranoj ATK A skupini, najviše nuspojava bilo je zaprimljeno za lijek pantoprazol (13,9%). Pantoprazol ima široku primjenu, a u RH dostupan je u bezreceptnom i u receptnom režimu. Dostupnost pantoprazola u bezreceptnom režimu je značajno porasla, te se najčešće koristi za povremene simptome žgaravice (češće od 2 puta tjedno).^{6,7} U receptnom režimu koristi se dulje vremena i u većim dozama, za dispeptičke tegobe i stanja poput gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB), peptičkoga ulkusa (s ili bez *H. pylori*), te u prevenciji gastrointestinalnog krvarenja kada je potrebna dugotrajna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova.^{7,9,10} Iz godine u godinu pantoprazol se zadržava u 10 najkorištenijih lijekova prikazano prema DDD.³

Iskustvima o primjeni pantoprazola u receptnom i bezreceptnom režimu, u razdoblju duljem od 30 godina, pokazano je da je primjena pantoprazola sigurna i učinkovita ukoliko se on koristi prema uputi o lijeku priloženoj uz lijek.⁶ Nuspojave koje se povezuju s primjenom pantoprazola su proljev, glavobolja, mučnina i bolovi u trbuhu. One su rijetke (približno 1%) i rijetko dovode do prekida liječenja.⁸ Navedeno potvrđuju i podaci dostupni u svjetskoj bazi nuspojava *VigiBase*, prema kojoj su najčešće prijavljivane nuspojave za pantoprazol u promatranom razdoblju u RH bile proljev (27), mučnina (23), svrbež (18), bolovi u trbuhu (15) i osip (14).

Rezultati istraživanja upućuju na činjenicu kako su prijave sumnji na nuspojavu lijeka bile češće

prijavljene za osobe ženskoga spola. Uspoređivanjem podataka drugih istraživanja uočava se sličnost među rezultatima.¹⁰⁻¹² Studija koju su proveli Jiang i Kuang, pokazuje da su ozbiljne neželjene reakcije također bile češće kod žena nego kod muškaraca.¹³ Kao mogući razlozi navode se veća vjerojatnost propisivanja određenog lijeka ženama i različite razine osjetljivosti i metaboličkih procesa u muškaraca i žena.^{13,14} Osobe starije životne dobi obolijevaju češće, te je stoga i primjena lijekova kod te populacije češća. Veća primjena lijekova nerijetko je praćena i većim brojem nuspojava. Takve rezultate prikazuju i druga istraživanja koja ukazuju na to da su nuspojave znatno češće u osoba starije životne dobi, nego u drugim dobnim skupinama.¹⁴ U ovom istraživanju uočen je nagli porast prijave sumnji na nuspojavu lijeka za osobe starije od 45 godina. Međutim, zanimljivo je uočiti da su nuspojave na lijekove koji pripadaju ATK skupini A, najčešće zabilježene kod osobe u dobi 45-64 godina, a s porastom dobi broj prijavljenih nuspojava pada. Razlozi za ovo opažanje mogu biti razni. Premda s rastom dobi raste i broj primijenjenih lijekova, lijekovi za koje su često prijavljene nuspojave u starijih osoba pripadaju drugim ATK skupinama i to su najčešće antitrombotici, antineoplastici, antireumatici, sistemski antibiotici i dr.¹⁵ Nadalje, moguće je da osobe u dobi 45-64 godina lakše komuniciraju, a i manje su spremne prihvatiti probleme sa zdravljem, zbog čega bolje prepoznaju i češće prijavljuju nuspojave lijekova.

U ovom istraživanju najviše prijavljenih nuspojava klasificirano je kao poremećaji probavnoga sustava (proljevi i povraćanje) (40%). Ovi su rezultati zabilježeni i u drugim istraživanjima. U istraživanju koje je analiziralo prijave sumnji na nuspojave lijekova za liječenje šećerne bolesti, također se najviše sumnji odnosilo na poremećaje probavnoga sustava (20,3%).⁵ Osim toga, usporedivi su i rezultati koji se odnose na udio prijave sumnji na nuspojave koje nisu zadovoljile uvjete za klasifikaciju kao ozbiljne. U ovom istraživanju, udio prijave sumnji na nuspojavu lijeka, koje nisu zadovoljile uvjete za klasifikaciju kao ozbiljne, je 82%, a isti postotak zabilježen je i u drugom istraživanju koje je analiziralo prijave sumnji na nuspojavu lijekova s učinkom na šećernu bolest.⁵

Prema podacima prikupljenim u promatranom razdoblju, farmaceuti su bili najčešći prijavitelji nuspojava. Da to nije jedini slučaj, pokazuje i istraživanje Bukić i sur, koje za razdoblje od 10 godina bilježi kako su najveći udio prijavitelja sumnji na nuspojave bezreceptnih lijekova bili također farmaceuti (45%)¹⁶.

U 2014. godini zabilježen je najmanji broj prijave sumnji na nuspojavu, a u 2017. godini broj prijave je

značajno porastao. Ovoj skok možemo povezati s pojačanim aktivnostima Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) koja je 2016. godine predstavila mobilnu aplikaciju za jednostavan način prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova, ali i praćenje najnovijih informacija vezanih za sigurnu primjenu lijeka.¹⁷ Nadalje, već nekoliko godina za redom, Hrvatsko farmaceutsko društvo i HALMED provode kampanju s ciljem osvješćivanja zdravstvenih radnika i bolesnika o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijeka.¹⁸ Kontinuiranim praćenjem nuspojava lijekova primijenjenih na bolesnicima neprekidno se nadzire i ocjenjuje sigurnosni profil lijekova, čime se izravno pridonosi zaštiti zdravlja svakog pojedinog bolesnika koji primjenjuje lijek i javnoga zdravlja.

Ograničenje ovoga istraživanja vezano je za ograničenje spontanoga prijavljivanja sumnji na nuspojavu lijeka. Spontano prijavljivanje je pasivni sustav nadzora koji ponajviše ovisi o znanju zdravstvenih radnika i bolesnika da prepoznaju nuspojavu na lijek, kao i o njihovoj inicijativi da je prijave.¹⁹ Neki od razloga koje zdravstveni radnici navode kao razlog zbog kojih ne sudjeluju u farmakovigilancijskim aktivnostima su neupućenost u postupak prijave sumnje na nuspojavu lijeka, nedostatak znanja da se prepozna nuspojava i činjenica da su najčešće identificirane nuspojave već svima dobro poznate.²⁰⁻²¹ Stoga se smatra da je broj zaprimljenih nuspojava mnogo manji od njihovoga stvarnoga broja.

Zaključak

Prijavitelji sumnji na nuspojavu lijeka u najvećem su broju slučajeva bili farmaceuti, a sumnje na nuspojave lijekova u većini slučajeva prijavljene su za osobe ženskoga spola. Najčešće prijavljene nuspojave za lijekove ATK skupine A bile su očekivane i nisu zadovoljile uvjete za klasifikaciju kao ozbiljne, te su u najvećem broju slučajeva klasificirane kao poremećaji probavnoga sustava. Najviše prijave sumnji na nuspojavu lijeka u promatranom razdoblju u RH zaprimljeno je za pantoprazol, što je vjerojatno posljedica načina propisivanja i izdavanja pantoprazola koji rezultiraju njegovom širokom i češćom primjenom u odnosu na druge lijekove iz iste skupine, u prilog čemu ide i činjenica da se ovaj lijek iz godine u godinu nalazi u top 10 najkorištenijih lijekova.

Literatura

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. HZJZ: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2018. – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2018-tablicni-podaci/>. Datum pristupa: 9.10.2020.
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. HZJZ: Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis. Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2019. – tablični podaci. Dostupno na adresi: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/hrvatski-zdravstveno-statisticki-ljetopis-za-2019-tablicni-podaci/> Datum pristupa: 9.10.2020.
3. HALMED. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj s014.-2018. Dostupno na adresi: <https://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-Hrvatskoj-2014-2018.pdf> Datum pristupa: 9.10.2020.
4. HALMED. Novosti i edukacije. Izvješće o potrošnji lijekova u Republici Hrvatskoj u 2019. godini. Dostupno na adresi: <https://halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-potrosnji-lijekova/Izvjesce-o-potrosnji-lijekova-u-Republici-Hrvatskoj-u-2019/#Top>. Datum pristupa: 9.10.2020.
5. Matijević J. Analiza prijava sumnji na nuspojave lijekova iz skupine inkretina i SGLT2 inhibitora u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2010. do 2018. godine [diplomski rad]. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, 2019.
6. Johnson DA, Katz PO, Armstrong D, et al. The Safety of Appropriate Use of Over-the-Counter Proton Pump Inhibitors: An Evidence-Based Review and Delphi Consensus. *Drugs* 2017;77:547-61.
7. HALMED. Baza lijekova. Dostupno na adresi: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Datum pristupa: 20.8.2020.
8. Calabrese C, Fabbri A, Di Febo G. Long-term management of GERD in the elderly with pantoprazole. *Clin Interv Aging* 2007;2:85-92.
9. Schjerning Olsen AM, Lindhardsen J, Gislason GH, et al. Impact of proton pump inhibitor treatment on gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use among post-myocardial infarction patients taking antithrombotics: nationwide study. *BMJ* 2015;351:h5096.
10. Hakkarainen KM, Sundell KA, Petzold M, Hägg S. Prevalence and perceived preventability of self-reported adverse drug events – a population-based survey of 7099 adults. *PLoS One* 2013;8:e73166.
11. Criado PR. Adverse Drug Reactions. In: Rangel Bonamigo R, Torres Dornelles SI, ed. *Dermatology in Public Health Environments*. Online 2016;519-576.
12. Allen EN, Chandler CI, Mandimika N, Leisegang C, Barnes K. Eliciting adverse effects data from participants in clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;1:MR000039.
13. Jiang DU, Kuang SH. Analysis of 773 case reports of adverse drug reactions/events in our hospital. *Chin Licensed Pharm* 2013;10:11-8.
14. Qing-ping S, Xiao-dong J, Feng D, et al. Consequences, measurement, and evaluation of the costs associated with adverse drug reactions among hospitalized patients in China. *BMC Health Serv Res* 2014;14:73.
15. Dubrall D, Just KS, Schmid M, Stingl JC, Sachs B. Adverse drug reactions in older adults: a retrospective comparative analysis of spontaneous reports to the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices *BMC Pharmacol Toxicol* 2020;21:25.
16. Bukic J, Rusic D, Mas P, et al. Analysis of spontaneous reporting of suspected adverse drug reactions for non-analgesic over-the-counter drugs from 2008 to 2017. *BMC Pharmacol Toxicol* 2019;20:60.
17. HALMED. Hrvatska među prve tri zemlje EU-a koje su uvele mobilnu aplikaciju za prijavu nuspojava. Dostupno na adresi: <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Za-pacijente/Novosti-o-sigurnoj-primjeni-lijekova/2016/Hrvatska-medu-prve-tri-zemlje-EU-a-koje-su-uvele-mobilnu-aplikaciju-za-prijavu-nuspojava/1554>. Datum pristupa: 25.11.2020.
18. HALMED. HALMED u suradnji s HFD-om provodi kampanju o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova. Dostupno na adresi: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2020/HALMED-u-suradnji-s-HFD-om-provodi-kampanju-o-vaznosti-prijavlivanja-sumnji-na-nuspojave-lijekova/2448>. Datum pristupa: 25. 11. 2020.
19. Kasliwal R. Spontaneous Reporting in Pharmacovigilance: Strengths, Weaknesses and Recent Methods of Analysis. *J Clin Prev Cardiol* 2012;1:20-3.
20. Güner MD, Ekmekci PE. Healthcare professionals' pharmacovigilance knowledge and adverse drug reaction reporting behavior and factors determining the reporting rates. *J Drug Asses* 2019;8:13-20.
21. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review. *Drug Saf* 2006; 29:385-96.

