

# Koristi i rizici off-label primjene lijekova

---

**Petričević, Karla**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:773144>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-19**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Petričević**

**KORISTI I RIZICI *OFF-LABEL* PRIMJENE LIJEKOVA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Diana Gujinović**

**Split, listopad 2024.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Karla Petričević**

**BENEFITS AND RISKS OF OFF-LABEL USE OF DRUGS**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2023./2024.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Diana Gujinović**

**Split, listopad 2024.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 84. sjednici Vijeća studija Farmacije te potvrđena na 11. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko-tehnološkog fakulteta i 2. sjednici Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Diana Gujinović, mag. pharm.

### KORISTI I RIZICI *OFF-LABEL* PRIMJENE LIJEKOVA

Karla Petričević, broj indeksa: 201821

#### Sažetak:

**Cilj istraživanja:** Primjena lijekova izvan odobrenih uvjeta važan je dio legitimne medicinske prakse u cijelom svijetu, s obzirom da učinkoviti odobreni lijekovi ponekad mogu biti rijetki ili nedostupni. Budući da *off-label* primjena implicira važna pitanja o učinkovitosti i sigurnosti; cilj ovog istraživanja je, pregledom relevantnih izvora, identificirati najnovija saznanja o svim koristima i rizicima ovakve primjene lijekova, kao i njenoj prevalenciji.

**Materijal i metode:** Mrežne stranice regulatornih agencija (HALMED, EMA i FDA), kao i elektronska bibliografska baza podataka PubMed, pregledane su u kolovozu 2024. godine. Pretraga na PubMed-u ograničena je na petogodišnje razdoblje (2019.-2024.) kako bi se osigurala što veća aktualnost podataka

**Rezultati:** Unatoč sve kompleksnijim regulatornim zahtjevima za odobrenje lijeka, prevalencija primjene lijekova izvan odobrenih uvjeta vrlo je visoka i izvan regulative regulatornih agencija. Međutim, naš pregled objava na mrežnim stranicama agencija za lijekove pokazao je kako se podatci vezani uz upitnu sigurnost pojedinih lijekova u *off-label* primjeni redovito evaluiraju od strane takvih agencija. Pregledom dostupne literature utvrđeno je kako je indikacija najčešće promijenjeni odobreni uvjet, nakon čega slijedi skupina pacijenata, zatim način primjene, doza te farmaceutski oblik.

**Zaključak:** Svijet *off-label* upotrebe lijekova pun je potencijala, ali još uvijek dosta neistražen. Potrebna je bolja regulacija, kao i više poticaja za klinička ispitivanja, kako bi se pacijentima pružila što sigurnija terapija, a smanjila odgovornost samih liječnika. Glavna je zadaća regulatornih agencija pratiti nuspojave i nadzirati takvu upotrebu lijekova te na temelju toga procijeniti nadmašuju li koristi rizike primjene. Idealno bi bilo da se osmisle službene smjernice koje bi olakšale liječnicima propisivanje u takvim slučajevima.

**Ključne riječi:** *off-label*; odobreni uvjeti; regulatorne agencije; djeca; trudnice; starije osobe; rijetke bolesti; onkologija; psihijatrija

**Rad sadrži:** 78 stranica, 7 slika, 1 tablicu i 115 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin – predsjednica
2. doc. dr. sc. Josipa Bukić - član
3. doc. dr. sc. Diana Gujinović – član-mentor

**Datum obrane:** 29. listopada 2024.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf formatu) pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2a**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 84 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 11 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 2

**Mentor:** Asst. Prof. Diana Gujinović, MPharm, PhD

### BENEFITS AND RISKS OF OFF-LABEL USE OF DRUGS

Karla Petričević, index number: 201821

#### Summary:

**Objective:** The off-label use of medicine is an important part of legitimate medical practice worldwide, considering that effective, approved drugs could sometimes be scarce or not available. Since off-label use raises important questions about efficacy and safety; the aim of this study is, by reviewing relevant sources, to identify the latest knowledge about all the benefits and risks of this type of drug use, as well as its prevalence.

**Methods:** The websites of the regulatory agencies (HALMED, EMA and FDA), as well as the electronic bibliographic database PubMed, were reviewed in August 2024. The search on PubMed was limited to a five-year period (2019-2024) in order to ensure that the data is as up-to-date as possible.

**Results:** Despite the increasingly complex regulatory requirements for drug approval, the prevalence of drug use outside of its approved labeling is very high and excluded from the regulation of regulatory agencies. However, our review of different entries on the websites of medicines agencies showed that data related to the questionable safety of certain drugs in off-label use were regularly evaluated. A review of the available literature found that the indication was the most frequently changed approved condition, followed by the patient group, then the method of administration, the dose and the pharmaceutical form.

**Conclusion:** The world of off-label use of drugs is full of potential, but still largely unexplored. Better regulation is needed, as well as more incentives for clinical trials, in order to provide patients with safer therapies and to reduce the responsibility of the doctors. The primary task of regulatory agencies is to monitor side effects and oversee such use of drugs, determining whether the benefits outweigh the risks. Ideally, official guidelines should be created to assist doctors in prescribing in such cases.

**Key words:** Off-label; Approved conditions; Regulatory agencies; Children; Pregnant women; Elderly people; Rare diseases; Oncology; Psychiatry

**Thesis contains:** 78 pages, 7 pictures, 1 table and 115 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. assist. prof. Ana Šešelja Perišin, PhD, MPharm – chair person
2. assist. prof. Josipa Bukić, PhD, MPharm
3. assist. prof. Diana Gujinović, PhD, MPharm – supervisor

**Defense date:** 29<sup>th</sup> October 2024.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine  
in Split, Šoltanska 2a

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Proces registracije lijekova .....	2
1.2. <i>Off-label</i> primjena lijeka .....	5
1.2.1. Čimbenici koji dovode do <i>off-label</i> propisivanja lijekova.....	6
1.2.2. Posebne terapijske skupine pacijenata .....	8
1.2.3. Najzastupljenija terapijska područja .....	12
1.3. Manjak znanstvenih dokaza i znanja zdravstvenih djelatnika o <i>off-label</i> primjeni lijekova.....	15
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
3. METODE.....	19
4. REZULTATI.....	22
4.1. Novija saznanja vezana uz prevalenciju <i>off-label</i> primjene .....	23
4.2. Novija saznanja vezana uz <i>off-label</i> primjenu identificirana na mrežnim stranicama regulatornih agencija.....	25
4.2.1. Diane 35 i generici .....	25
4.2.2. Oralni oblici ketokonazola .....	26
4.2.3. SGLT2 inhibitori .....	27
4.2.4. Domperidon .....	29
4.2.5. Agonisti GLP-1 receptora .....	30
4.2.6. Hidroksiklorokin i klorokin .....	31
4.2.7. Inhibitori protonske pumpe.....	32
4.2.8. Terbutalin i magnezijev sulfat.....	33
4.2.9. Tramadol .....	35
4.3. Novija saznanja vezana uz <i>off-label</i> primjenu identificirana u nedavno objavljenim znanstvenim člancima .....	36
5. RASPRAVA .....	46
6. ZAKLJUČAK.....	50
7. LITERATURA .....	52
8. SAŽETAK.....	65
9. SUMMARY .....	67
10. ŽIVOTOPIS.....	69

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici, doc. dr. sc. Diani Gujinović, na velikoj pomoći, podršci, optimizmu, mentorstvu, prijateljstvu, požrtvovnosti i strpljenju tijekom pisanja ovog diplomskog rada, učinila je cijelo ovo razdoblje lakšim i ljepšim.*

*Hvala i dragoj mentorici Jeleni Kačić, mag. pharm., na svom prenesenom znanju i razumijevanju prilikom stručnog osposobljavanja, ali i svim ostalim djelatnicama ljekarne SDŽ „Lučac“ na strpljenju te savjetima za budući rad i život kao i toploj, ugodnoj atmosferi zahvaljujući kojoj mi je šest mjeseci proletjelo u trenu.*

*Najveće hvala mojoj obitelji na razumijevanju i potpori tijekom studija, a pogotovo mojem bratu Robertu bez kojeg ne bih bila tu gdje jesam.*

*Kao šećer na kraju, hvala mojim prijateljicama Mariji, Ivoni i Antei na svim toplim riječima i podršci i onda kada baš i nije išlo, mojem dečku Luki koji je bio uz mene onda kada je bilo najpotrebnije, kolegici Mihaeli bez koje pisanje ovog diplomskog rada ne bi bilo isto te svima ostalima koje sam upoznala i srela na ovom putu, koji su na bilo koji način oplemenili i uljepšali određeni dio mog studentskog života, makar i na trenutak.*

## POPIS KRATICA I OZNAKA

**AEMPS** – Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (špa. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*)

**AERS** – sustav za prijavljivanje nuspojava (engl. *adverse event reporting system*)

**AGS** – Američko gerijatrijsko društvo (engl. *American Geriatrics Society*)

**ANSM** – Francuska agencija za zdravstvenu sigurnost proizvoda za zdravstvo (franc. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*)

**CHMP** – Odbor za lijekove za humanu uporabu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

**CMDh** – Koordinacijska grupa za postupak i međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*)

**DOAK** – direktni oralni antikoagulansi

**eCTD** – elektronički zajednički tehnički dokument (engl. *electronic Common Technical Document*)

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

**ESMO** – Europsko društvo za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*)

**EUA** – autorizacija za hitnu upotrebu (engl. *emergency use authorization*)

**FDA** – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

**GERB** – gastroezofagealna refluksna bolest

**GUK** – glukoza u krvi

**HALMED** – Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode

**HMA** – Udruga voditelja agencija za lijekove zemalja članica EU (engl. *Heads of Medicines Agencies*)

**ICH** – Međunarodno vijeće za usklađivanje tehničkih zahtjeva za lijekove za humanu uporabu (engl. *International Council for Harmonisation*)



**ICU** – jedinica intenzivne njege (engl. *intensive care unit*)

**IPP** – inhibitor protonske pumpe

**KOPB** – kronična opstruktivna plućna bolest

**NDA** – Zahtjev za odobravanje novog lijeka (engl. *New Drug Application*)

**NICU** – jedinica intenzivne njege za novorođenčad (engl. *neonatal intensive care unit*)

**NSAID** – nesteroidni protuupalni lijek (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drug*)

**OTC** – lijek bez recepta (engl. *over the counter*)

**PRAC** – Odbor za procjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*)

**RCT** – randomizirano kontrolirano ispitivanje (engl. *randomized controlled trial*)

**SmPC** – sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *summary of product characteristics*)

## **1. UVOD**

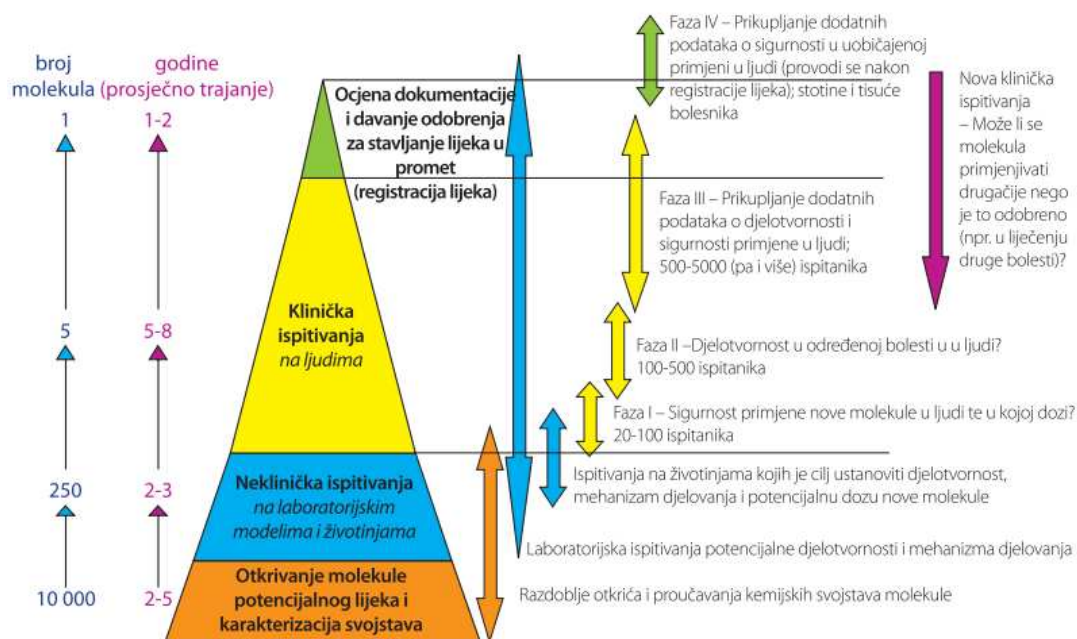
## 1.1. PROCES REGISTRACIJE LIJEKOVA

Svaki lijek mora proći poprilično iscrpljujuć put od otkrića do onog finalnog koraka, samog stavljanja na tržište (Slika 1). Taj put obuhvaća osnovna istraživanja, otkriće lijeka, neklinička testiranja, sve složenija klinička ispitivanja na ljudima te regulatorno odobrenje za stavljanje lijeka u promet. U najboljim okolnostima, razvoj novog lijeka traje između 10 i 15 godina te košta stotine milijuna dolara. Zbog svoje složenosti, otkrivanje i razvoj lijekova smatra se jednim od najrizičnijih financijskih pothvata u znanosti i veliki izazov za biomedicinsku industriju. Velik dio ovog troška dolazi od neuspjeha, koji čine 75% ukupnih troškova istraživanja i razvoja (1).

Proces registracije lijekova prolazi kroz nekoliko faza, počevši od nekliničkih ispitivanja koja se provode na životinjama kako bi se utvrdila sigurnost, farmakokinetika, farmakodinamika, te potencijalni rizici poput karcinogenosti i utjecaja na reproduktivni sustav. Nakon što se u ovim studijama zadovolje sigurnosni kriteriji, lijek ulazi u kliničke faze ispitivanja na ljudima. Faza I uključuje ispitivanje sigurnosti i podnošljivosti na malom broju zdravih dobrovoljaca, gdje se procjenjuje kako tijelo apsorbira, distribuira, metabolizira i izlučuje lijek. U fazi II, lijek se testira na pacijentima s ciljanom bolešću kako bi se utvrdila njegova učinkovitost, optimalna doza i kratkoročne nuspojave. Faza IIa obično pruža dokaz koncepta, dok faza IIb proširuje ispitivanja radi boljeg razumijevanja doziranja i učinkovitosti. U fazi III, koja uključuje veći broj pacijenata i često se provodi na više lokacija, cilj je potvrditi učinkovitost i sigurnost lijeka u ciljanih pacijenata, te prikupiti dodatne podatke za regulatorne agencije. Ako su rezultati pozitivni, podnosi se zahtjev za odobrenje za stavljanje lijeka u promet, a nakon odobrenja, faza IV prati sigurnost i učinkovitost u široj populaciji putem postmarketinških ispitivanja (1, 2).

Samo 1 od 1000 spojeva koji uđu u fazu nekliničkog razvoja napreduje do kliničkih ispitivanja. Čak i kad dođu do kliničkih ispitivanja, tek 1 od 10 lijekova prolazi sve faze i dobiva odobrenje za tržište. Neuspjesi su skupi, ali i korisni jer doprinose razumijevanju bolesti (2).

Kao što je već spomenuto, ako lijek uspješno prođe fazu III kliničkih ispitivanja, može se podnijeti Zahtjev za odobravanje novog lijeka (engl. *New Drug Application*, NDA) nadležnoj agenciji, budući da faza III pruža dokaze potrebne regulatorima da lijek zadovoljava zakonske zahtjeve za sigurnost i učinkovitost (1).



**Slika 1.** Faze registracije lijekova (izvor: potpuno preuzeto iz (3))

Sva dokumentacija o lijeku, prikupljena tijekom procesa razvoja, prilaže se elektronički u eCTD obliku (engl. *electronic Common Technical Document*), koji je usuglašen sa smjernicom *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (skraćeno: ICH). ICH je međunarodni projekt koji nastoji postići veću usklađenost na globalnoj razini u razvoju i odobrenju sigurnih, učinkovitih i visokokvalitetnih lijekova na način koji je najviše resursno učinkovit. Stoga u tumačenju i provođenju tehničkih smjernica i zahtjeva za stavljanje lijekova u promet ICH usklađuje regulatorna tijela Europe, Sjedinjenih Američkih Država i Japana i proizvođače lijekova (4).

U postupku davanja odobrenja za stavljanje u promet za svaki lijek odobravaju se službene informacije o lijeku, navedene kao Sažetak opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics*, SmPC). Uputa o lijeku izvedena je iz SmPC-a. Službene informacije o proizvodu odobravaju nadležna tijela država članica ili, u slučaju centraliziranog postupka, Europska komisija. SmPC uključuje konačan opis lijeka, kako u smislu njegovih svojstava (npr. kemijskih, farmakoloških) tako i načina na koji će se lijek koristiti za određeno liječenje. Njime se utvrđuje položaj lijeka koji je dogovoren između podnositelja zahtjeva i nadležnog tijela. Nakon što je lijek odobren, SmPC se ne može mijenjati, osim ako nadležno tijelo odobri

takvu promjenu. U svakodnevnoj praksi lijekovi se ne koriste uvijek u skladu sa SmPC-om; mogu se koristiti prema nahođenju zdravstvenog radnika (5). Treba imati na umu da, iako je odobrenje za stavljanje lijekova na tržište podložno zakonodavstvu EU-a i spada u odgovornost nacionalnih nadležnih tijela ili, u slučaju centraliziranog postupka, Europske komisije, zakonodavstvo EU-a ne regulira stvarnu primjenu lijeka u medicinskoj praksi (5).

Lijek, dakle, mogu koristiti i druge skupine pacijenata osim onih koje su uključene u randomizirana klinička ispitivanja koja je lijek prošao prije stavljanja na tržište. Štoviše, lijekovi se mogu koristiti dulje vremensko razdoblje i u većoj populaciji nego u provedenom randomiziranom kontroliranom ispitivanju (engl. *randomized controlled trial*, RCT). To može dovesti do otkrivanja nuspojava koje nisu postale poznate u fazi prije stavljanja lijeka na tržište, kao što su one s niskom učestalosti (< 1%) pa ih je moguće uočiti tek pri promatranju većeg broja pacijenata (više od 3000). Također, proučavaju se i interakcije novog lijeka s hranom i drugim lijekovima koji su u dotadašnjim ispitivanjima bili strogo kontrolirani (1). Kako bi se pratila sigurnost odobrenih lijekova koji se stavljaju na tržište tijekom cijelog životnog vijeka, na razini EU uspostavljen je farmakovigilancijski sustav, kao i povezane mjere. U skladu s ovim pravilima, prati se sigurnost lijekova i poduzimaju se radnje za smanjenje rizika i povećanje koristi lijekova. Ove mjere se poduzimaju kako bi se osiguralo da se u slučaju nuspojava mogu poduzeti odgovarajuće radnje, kao što su dodatna upozorenja, ograničenja uporabe ili čak suspenzija ili ukidanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet. S novim zakonodavstvom o farmakovigilanciji na razini EU, definicija nuspojava je proširena kako bi uključila i *off-label* primjenu (5).

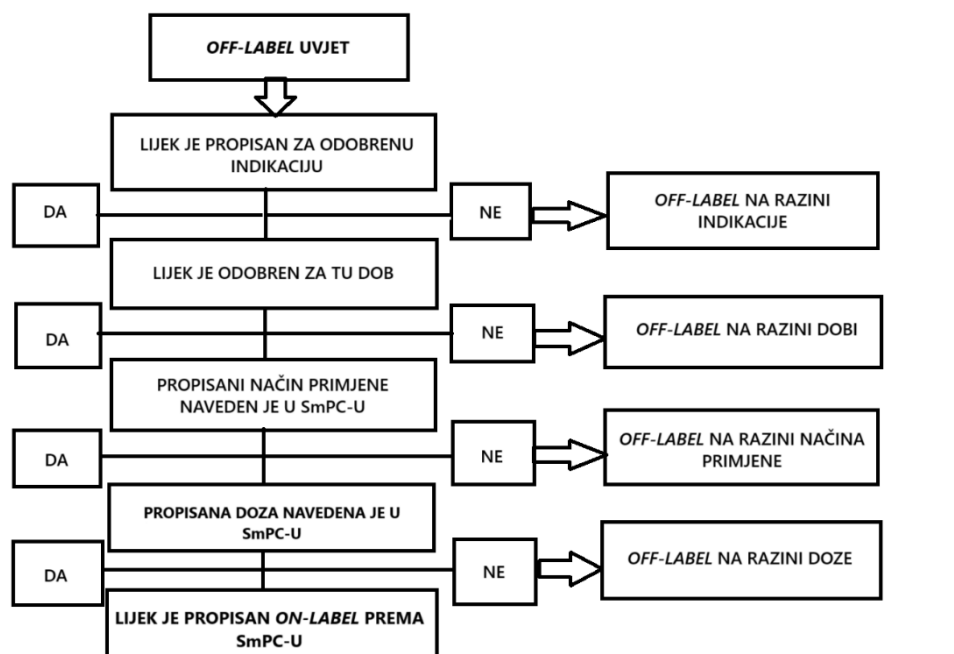
*Off-label* primjena koncept je koji postoji već mnogo godina. Može varirati od najsvremenijeg tretmana, standardne prakse, inovativne upotrebe pa sve do "posljednje mogućnosti" (6). Iako *off-label* praksa prethodi konvencionalnim terapijama i praksama propisivanja, nije bilo ni svijesti ni regulacije u vezi s tim pitanjem. Prekretnica u regulaciji medicinskog i farmaceutskog sektora dogodila se oko tragedije povezane s primjenom talidomida 1960-ih. Organizacije koje se bave regulacijom i nadzorom počele su postavljati strože uvjete za odobrenje lijekova za tržište. *Off-label* praksa prvi je put priznata u Europskoj direktivi 2010/84/EU, koja se odnosi na odgovornost nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet da kontinuirano prate lijek i dostave sve dostupne informacije, uključujući one koje nisu u okviru odobrenja za stavljanje u promet. Nadalje, ova direktiva naglašava nuspojave povezane s tom praksom, potičući nositelje odobrenja da redefiniraju i pojasne pojam

„nuspojava“ kako bi obuhvatili učinke povezane s uporabom izvan SmPC-a, zlorabe, pogreške u propisivanju ili zloupotrebe lijeka (7).

Možda najvažniji aspekt *off-label* prakse, a ujedno i jedna od glavnih prednosti, jest da ispunjava medicinske potrebe koje ne mogu zadovoljiti konvencionalni terapijski pristupi, povećavajući pristup lijekovima za posebne kategorije pacijenata (7).

## 1.2. OFF-LABEL PRIMJENA LIJEKA

*Off-label* primjena može se definirati kao svaka namjerna primjena odobrenog lijeka koja nije obuhvaćena uvjetima njegovog odobrenja za stavljanje u promet i time nije u skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka. *Off-label* primjena može se pritom odnositi na različitu indikaciju, dozu, interval doziranja ili trajanje primjene lijeka, drukčiji put primjene ili primjenu u različitim skupina bolesnika (npr. djeca umjesto odraslih) (Slika 2) (8).



**Slika 2.** Vrste *off-label* primjene (izvor: preuzeto iz (8) i prevedeno na hrvatski jezik)

Kada je propisan lijek za odobrenu primjenu (*on-label*), možemo biti sigurni da su regulatorna tijela temeljito procijenila omjere koristi i rizika za tu primjenu i da je odluka o korištenju lijeka u te svrhe potkrijepljena jakim znanstvenim podacima prikupljenima u

procesu opisanom u prvom poglavlju. Stoga se nameće pitanje: „Zašto bi se odobreni lijek koristio za neodobrenu primjenu i koliko je to zapravo istraženo i sigurno?“ Mnogo je tzv. pokretača *off-label* propisivanja i korištenja lijekova, odnosno čimbenika koji dovode do takvih postupaka (5).

### 1.2.1. ČIMBENICI KOJI DOVODE DO *OFF-LABEL* PROPISIVANJA LIJEKOVA

Različiti čimbenici potiču *off-label* propisivanje lijekova. Povezani su s postupkom odobrenja za stavljanje lijeka na tržište, događajima nakon odobrenja, cijenama i nadoknadom troškova, aspektima vezanim uz rad zdravstvenih djelatnika te faktorima vezanim uz pacijente. Nekad je riječ i o kombinaciji čimbenika, a ne samo jednom elementu koji uzrokuje takvu praksu (7).

S regulatorne perspektive, važan pokretač spomenut u literaturi i intervjuima postupak je izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Poticaji usmjereni prema farmaceutskoj industriji, a vezani uz proširenje označavanja postojećih lijekova, vrlo su ograničeni. Zakonodavstvo dopušta jednogodišnju dodatnu zaštitu tržišta ako je nova indikacija registrirana u prvih osam godina nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet i ako ta nova indikacija donosi značajnu kliničku korist u odnosu na postojeće terapije. Međutim, *off-label* primjena ionako će se nastaviti bez ulaganja u takvu novu indikaciju. Ukoliko lijekovi nisu patentirani, generička konkurencija i/ili niska cijena lijeka imaju negativan učinak na povrat ulaganja u nove indikacije. Osim nedostatka poticaja, u intervjuima su naglašeni trajanje i visoki troškovi postupka odobravanja (5).

Događaji nakon odobrenja odnose se na prekide proizvodnje koji mogu dovesti do nestašice lijekova i potrebe za *off-label* upotrebom drugih dostupnih lijekova. Također, unatoč tome što je neki lijek stavljen u promet, on ne mora biti dostupan u svim državama članicama EU-a zbog ekonomskih razloga, posebno u zemljama s nižim prihodima i malim tržištem. Naposljetku, lijekovi mogu biti povučeni s tržišta ili se određena indikacija može „izbrisati“, nakon čega se taj lijek i dalje može koristiti za tu indikaciju, što bi u tom slučaju bila *off-label* primjena, osim ako uklanjanje indikacije nije provedeno iz sigurnosnih razloga. Također, ne postoji obveza praćenja i izvještavanja o učinkovitosti u slučaju *off-label* upotrebe (samo o nuspojavama), kako ni za nositelje odobrenja za stavljanje u promet tako ni za zdravstvene radnike. To uzrokuje nedostatak prikupljenih stvarnih podataka i otežava proširenje

znanstvenih dokaza (9). Nadležna tijela mogu zahtijevati od nositelja odobrenja provedbu studija nakon dobivanja odobrenja, ali ne za *off-label* indikacije (10).

Često spomenuti „pokretač“ bili su problemi s cijenama i nadoknadom, koji se nalaze na svim razinama (regulatorna razina, zdravstveni sustav, profesionalci, pacijenti). Na razini zdravstvenog sustava, cijene mogu biti razlog *off-label* propisivanja u slučaju kada se odobreni lijek plaća, za razliku od neodobrenog, ili je skuplji, što *off-label* lijek čini pristupačnijim za liječenje. Zdravstveni sustavi ponekad jednostavno koriste *off-label* lijekove zbog ekonomskih pritisaka kako bi učinili liječenje dostupnim većem broju pacijenata (5).

Što se tiče profesionalne razine, odnosno zdravstvenih djelatnika („propisivača“), glavni razlog poticanja *off-label* primjene lijekova nedostatak je odgovarajućeg odobrenog lijeka (11). To je posebno slučaj u specifičnim situacijama, bilo da se radi o teškoj ili rijetkoj medicinskoj situaciji, ili pak specifičnim skupinama pacijenata, koje će biti spomenute u nastavku ovoga teksta. *Off-label* primjena lijekova može biti dio terapijskih smjernica ili bolničkih protokola. Iako ove smjernice nisu službeno odobrene od regulatornih tijela, ponekad se preporučuju kao prvi izbor liječenja jer liječnici procjenjuju da koristi za pacijenta nadmašuju moguće rizike (12). Ovakav način propisivanja daje liječnicima više mogućnosti da prilagode liječenje individualnim potrebama pacijenata, omogućujući im da odmah primijene najnovija istraživanja, čak i ako ti rezultati još nisu dio službenih smjernica (5). Ekonomski razlozi prisutni su i na ovoj razini, kao što je već spomenuto. Ukoliko je *off-label* liječenje isplativije i jeftinije, zdravstveni radnici svjesno propisuju takav lijek kako bi osigurali pristup što većem broju pacijenata. Ako je neki *on-label* lijek ponovo dostupan nakon perioda u kojem je bila potrebna neodobrena alternativa, moguće je da će se liječenje alternativnom opcijom i dalje nastaviti radi povoljnih iskustava, nespremnosti pacijenta na promjenu lijeka ili jednostavno zbog nepoznavanja odobrene opcije. U nekim situacijama liječnici ne budu svjesni prilikom elektroničkog propisivanja lijekova da je u pitanju *off-label* terapija jer ne postoji signal koji će im ukazati na isto (13). Kao posljednji razlog, bitno je navesti iracionalno propisivanje, odnosno pogrešna uvjerenja liječnika (manja doza – manje nuspojava; osobno uvjerenje u veću učinkovitost od odobrenog lijeka; podatci iz literature koji sugeriraju da bi taj lijek mogao biti od koristi...) radi kojih propišu lijekove za neodobrene uvjete, što propisivanje čini vrlo subjektivnim činom (14).

Naposljetku, i pacijenti imaju svoju ulogu u propisivanju lijekova van odobrenih uvjeta. Oni mogu inzistirati na određenoj terapiji i vršiti pritisak na liječnika jer su se uvjerali da će im taj lijek pomoći, bilo na temelju pročitanih informacija s interneta ili iskustava drugih



pacijenata. U pitanju mogu biti i financijski razlozi, osobito u zemljama s nižim prihodima, a visokim cijenama lijekova (npr. Bugarska i Češka), kada pacijent mora sam plaćati terapiju, a *off-label* opcija mu je prihvatljivija u tom smislu. Također, vrlo je važan čimbenik i bolja usklađenost s terapijom. Ukoliko postoji neki oblik lijeka koji je lakše primjenjivati (npr. tablete umjesto injekcija) onda će biti i bolja adherencija samog pacijenta. Osim toga, treba spomenuti i samodijagnosticiranje te *off-label* samoliječenje koje može ponekad prerasti i u zabrinjavajuće slučajeve, ali i različiti oblici pristupa lijekovima na recept preko interneta (većinom izvan Europske Unije) (15).

## **1.2.2. POSEBNE TERAPIJSKE SKUPINE PACIJENATA**

Upotreba van odobrenih uvjeta češća je u skupina za koje je manje vjerojatno da će biti uključene u klinička ispitivanja radi svojih specifičnih karakteristika. Upravo su pedijatrijska, trudnička i gerijatrijska populacija, one u kojima je najviše prisutna primjena lijekova van odobrenih uvjeta (5).

### **Djeca**

Razvoj lijekova za djecu suočava se s brojnim izazovima, uključujući visoke troškove, malo i izrazito fragmentirano tržište te metodološke i etičke zahtjeve za provedbu pedijatrijskih ispitivanja. Kao rezultat toga, provode se vrlo ograničena istraživanja kako bi se lijekovi prilagodili potrebama spomenute terapijske skupine. Također, mnogi od lijekova na tržištu nisu testirani na djeci prije same registracije. Između 1995. i 2005. godine samo jedna trećina svih lijekova ocijenjenih od strane Europske agencije za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) odobrena je za primjenu u djece (16). Nadalje, osobito u mlađe djece i novorođenčadi, odobreni pedijatrijski lijekovi možda nisu uvijek prikladni za dob, primjerice u pogledu doziranja i oblika doziranja (5). Kako bi se potaknulo odobravanje lijekova za djecu u Europskoj Uniji, Uredba 1901/2006/EC („Pedijatrijska uredba“) stupa na snagu 2007. godine (17). Ova regulativa uspostavlja sustav obveza, nagrada i poticaja, zajedno s horizontalnim mjerama, kako bi se osiguralo da se lijekovi redovito istražuju, razvijaju i odobravaju kako bi zadovoljili terapijske potrebe djece. Unatoč tome, *off-label* primjena lijekova u djece i dalje je raširena, a glavni uzrok je nedostatak lijekova odobrenih za ovu specifičnu skupinu pacijenata. Za početak, djeca su vrlo heterogena skupina s različitim fazama fiziološkog, mentalnog i kognitivnog razvoja te različitim brzinama razvoja. Zajedno s etičkim pitanjima, to otežava

provođenje randomiziranih kontroliranih ispitivanja te se traži korištenje podataka iz stvarnog svijeta. Štoviše, bolesti ili učinci bolesti u djece mogu biti drugačiji nego u odraslih, što dovodi do različitih medicinskih potreba. Konačno, veličina tržišta je ograničena, a trenutni poticaji možda nisu dovoljni u specifičnim slučajevima, npr. za lijekove kojima je istekla patentna zaštita. Neki od primjera *off-label* primjene lijekova u ovoj skupini obuhvaćaju rektalnu otopinu diazepama u djece mlađe od 1 godine (nije odobreno za tu dobnu skupinu), tablete amilorida u djece bilo koje dobi (formulacija) te rektalnu injekciju lorazepama u djeteta s akutnim napadajem (put primjene). Najčešća područja primjene lijekova van odobrenih uvjeta u djece uključuju infektivne bolesti, kardiologiju, dermatologiju, liječenje boli, probavni sustav i metabolizam, dišni sustav i središnji živčani sustav. Područja kardiologije i dermatologije imaju nizak postotak lijekova odobrenih za djecu (19%) u usporedbi sa svim lijekovima dostupnima u obje kategorije (18).

Zabilježene su brojne studije čiji je cilj bio prikupljanje stvarnih podataka o prevalenciji takve primjene lijekova u pedijatrijskoj populaciji. Jedna takva, provedena 1998. godine, u pet europskih država (UK, Švedska, Njemačka, Italija i Nizozemska) uključila je 624 djece, za koje je izdano 2262 recepata za lijekove. Više od polovice djece (67%) primilo je recept za neodobreni lijek ili lijek izvan odobrenih uvjeta tijekom boravka u bolnici. Analgetici i bronhodilatatori bili su među pet najčešće propisanih lijekova izvan odobrenih uvjeta u četiri bolnice (19).

Također, u jednoj irskoj studiji provedenoj 2012. godine u tercijarnoj jedinici intenzivne njege za novorođenčad (eng. *Neonatal Intensive Care Unit, NICU*) uključeno je ukupno 110 novorođenčadi prosječne gestacijske dobi od 33 tjedna. Ukupno su bila propisana 634 lijeka, od čega ih je 47% bilo ili neodobreno ili korišteno *off-label*. Novorođenčad, posebno ona rođena prije termina, zbog svojih nezreljih organskih sustava, izložena su većem riziku i sklonija su dugotrajnim komplikacijama nakon nuspojave povezane s lijekom. Liječnici koji propisuju lijek na kraju su odgovorni za svaku nuspojavu koju dijete može doživjeti vezanu za taj lijek. Zato je vrlo važno da se svi zdravstveni djelatnici i ostali koji su uključeni u skrb za novorođenčad angažiraju kako bi se pronašli poticaji za provođenje istraživanja na lijekovima koji se propisuju djeci (20).

Nadalje, u razdoblju 1999.-2000. provedena je studija u 161 primarnoj zdravstvenoj praksi u Škotskoj, s uključeno ukupno 167865 djece. Njih 26,1% primilo je barem jedan lijek van odobrenih uvjeta. Antibiotici su bili najčešći *off-label* propisivani lijekovi, uglavnom zbog primijenjene niže doze (26%). Nakon antimikrobnih lijekova slijede antihistaminici, zatim

topikalni antiinfektivi, pripravci za kašalj, nesteroidni protuupalni lijekovi (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) i pripravci za akne (12).

Jedna britanska studija, provedena 2000. godine usmjerena na primjenu analgetika na pedijatrijskim medicinskim i kirurškim odjelima, pokazala je kako je 33% korištenih analgetika bilo u *off-label* uvjetima. Lijekovi kao diklofenak (98%), petidin (100%) i morfin (79%) korišteni su van odobrenih uvjeta. Na području dječje boli situacija je godinama bila dodatno komplicirana uvjerenjem da djeca ne osjećaju bol te da im stoga nije potrebna primjena analgetika. Nedostatak odgovarajućih formulacija za djecu dovodi do složenih proračuna za prilagodbu doza iz ampula namijenjenih odraslima. *Ex tempore* pripravci tekućih lijekova često se moraju pripremati u ljekarni kada su dostupni samo čvrsti oblici. Potrebno je dijeliti čepiće kako bi se osigurala odgovarajuća doza za djecu. Ovi problemi mogu dovesti do toga da djeca budu uskraćena za lijekove od značajne koristi. Akumulacija znanja o farmakologiji analgetika u djece omogućio je sigurniju i precizniju primjenu, no problem ostaje u dostupnosti odobrenih lijekova posebno prilagođenih djeci. Farmaceutska industrija mora biti svjesna mogućih pogrešaka u primjeni lijekova koje nastaju zbog manipulacije pripravcima dizajniranim za odrasle. Kako bi se unaprijedila kvaliteta skrbi i smanjili rizici, potrebno je poticati dodatna istraživanja o primjeni lijekova u dječjoj populaciji, kao i razvijati specifične formulacije namijenjene primjeni u djece (21).

Slična studija provedena je i u Hrvatskoj u Kliničkom bolničkom centru Rijeka u razdoblju 2010.-2011. Od 198 lijekova primijenjenih 691 pacijentu u dobi do 1 dana do 20 godina, 45,5% lijekova bilo je primijenjeno izvan registriranih uvjeta. Osim toga, četvrtina lijekova bila je bez odobrenja za stavljanje u promet. Odjeli s najčešćom upotrebom neregistriranih i *off-label* lijekova bili su neonatologija i srednja njega, ICU (Odjel intenzivne njege, eng. *Intensive Care Unit*) te hematologija i onkologija. Najveća učestalost upotrebe lijekova bez odobrenja ili van odobrenih uvjeta zabilježena je u novorođenčadi, a zatim u predškolske djece. Najčešće korišteni *off-label* lijek bio je pantoprazol. Procjenjuje se da 80–97% novorođenčadi na neonatološkim odjelima prima neodobrene ili *off-label* lijekove (22).

## **Trudnice**

Druga specifična terapijska skupina pacijenata uključuje trudnice. Opseg *off-label* primjene lijekova tijekom trudnoće u velikoj mjeri je nepoznat i vrlo malo studija je zapravo dostupno. Procjenjivanje rizika povezanih s uzimanjem lijekova u tom periodu otežano je zbog

gotovo potpune odsutnosti kliničkih ispitivanja (iz etičkih razloga) i nedostatka epidemioloških podataka. Zbog ograničenih podataka, liječnici su često uskraćeni za relevantne i dostatne informacije o propisivanju lijekova tijekom trudnoće. Usprkos tome, mnogi lijekovi se i dalje propisuju ženama u drugom stanju, a veliki broj njih van odobrenih uvjeta (5).

U prilog stvarnoj prevalenciji govori jedna britanska studija provedena 2010. godine. Od 17694 recepta za 235 različitih lijekova propisanih trudnicama, 84% lijekova primijenjeno je *off-label*. Iako je ova studija pokazala stanje samo u Ujedinjenom Kraljevstvu, nema razloga ne pretpostaviti da je drugdje u svijetu slična situacija, i to sad, 14 godina nakon, sigurno u još većem razmjeru. Zanimljivo je također da neki lijek u određenom periodu trudnoće može biti dopušten za korištenje, dok u drugom periodu može biti smatran *off-label* primjenom (npr. terbutalin je u prvom tromjesečju neodobren, dok je za druga dva generalno siguran za upotrebu) (23).

## Starije osobe

Treća, možda i najzanimljivija skupina pacijenata koju treba spomenuti u ovom kontekstu jesu starije osobe (> 65 godina). One predstavljaju „sivu zonu“ kada govorimo o *off-label* primjeni lijekova zato što je većina tih lijekova odobrena za odrasle osobe, u što se oni svrstavaju po svojoj dobi (osim ako SmPC ne navodi gornju dobnu granicu, posebna upozorenja ili druga ograničenja za upotrebu u starijih osoba, ili ako se lijek koristi izvan uvjeta njegovog odobrenja), ali sama učinkovitost i sigurnost primjene rijetko je istražena u toj populaciji, pogotovo u pacijenata s komorbiditetima. Opseg takve upotrebe većinom je istražen samo u srčanim bolestima, kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB-u) te demenciji/Alzheimeru. Ipak, klinička ispitivanja često isključuju starije osobe zbog komorbiditeta (24). Stoga omjer koristi i rizika procijenjen tijekom odobrenja možda nije primjenjiv na starije osobe. Imajući na umu sve ovo, jasno je da je pri liječenju gerijatrijske populacije takva primjena lijekova često potrebna. *Off-label* upotrebom lijeka u ovoj populaciji smatra se svaka primjena u dozama drugačijim od preporučenih ili bez medicinskih dokaza za upotrebu određenog lijeka. Međutim, primjena je neopravdana u slučaju da se propisani lijek nalazi na Beersovoj listi. Ta lista sadrži lijekove koji se smatraju potencijalno neprikladnima za primjenu u starijih osoba zbog povećanog rizika od nuspojava, interakcija ili drugih štetnih učinaka. Naglasak je na riziku od pada, delirija, bubrežne insuficijencije i drugih tipičnih gerijatrijskih komplikacija. Sastavio ju je dr. Mark Beers 1991. godine i od tada je Američko

društvo za gerijatriju (engl. *American Geriatrics Society*, AGS) redovito ažurira. Cilj je pomoći liječnicima u donošenju boljih odluka o propisivanju kako bi se rizici od štetnih događaja sveli na minimum i poboljšala sigurnost liječenja (5).

U jednoj nizozemskoj studiji iz 2008. godine u prvom tjednu hospitalizacije u 69 od ukupno 75 starijih pacijenata (prosječne dobi 82 godine) propisane su 284 promjene terapije. Od toga su 62 promjene (21,8%) bile van odobrenih uvjeta. U ovoj studiji primjena lijekova van odobrenih uvjeta bila je opravdana u 72,6% slučajeva i nije dovela do ozbiljnijih nuspojava, iako zdravstveni djelatnici nisu niti bili svjesni neodobrene uporabe u više od polovice slučajeva (25).

Osim svega navedenog, važno je istaknuti da ne postoji zakonodavstvo koje posebno potiče razvoj lijekova za starije osobe. Međutim, već barem od 1994. godine postoje regulatorne smjernice koje potiču uključivanje starijih osoba u kliničke studije za odobrenje lijekova. Nadalje, od 2011. EMA je osnovala Stručnu skupinu za gerijatriju koja se bavi pitanjima vezanim za starije osobe. To je rezultiralo većom pažnjom prema prikupljanju (post-marketinških) informacija o kliničkoj učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova u ovoj specifičnoj skupini pacijenata (26).

### **1.2.3. NAJZASTUPLJENIJA TERAPIJSKA PODRUČJA**

Većina *off-label* studija koje izvještavaju o primjeni određenih lijekova u odraslih osoba, fokusira se na specifična terapijska područja u kojima je takva primjena češća nego u ostalim područjima. Domene u kojima liječnici dosta posežu za propisivanjem lijekova van odobrenih uvjeta radi njihovih karakteristika su: onkologija s hematologijom, psihijatrija te rijetke bolesti (5).

#### **Onkologija i hematologija**

Prema dostupnim podacima u literaturi, opseg *off-label* primjene u djece kreće se od 15% do čak 43% (uključujući hematologiju). U odraslih postotci se kreću od 10% do 76%, ovisno o vrsti raka. Glavni razlozi odnose se na potrebe pacijenta (nema drugih dostupnih opcija; registrirani lijek nije učinkovit ili uzrokuje neprihvatljive nuspojave) ili su na razini zdravstvenih djelatnika (smjernice liječenja/nema drugih opcija). Međutim, mogući razlozi također uključuju proces dobivanja odobrenja za lijekove (uske indikacije u SmPC-u/opsežni zahtjevi za odobrenje za stavljanje u promet) i zdravstveni sustav (izrazito visoke cijene

antitumorskih *on-label* lijekova). Iako se vjeruje da je *off-label* propisivanje antitumorskih lijekova učestalo, provedeno je vrlo malo istraživanja koja bi precizno odredila njegov stvarni opseg (5).

Rezultati prospektivnih studija provedenih između 1990. i 2002. godine pokazuju da se primjena lijekova izvan odobrenih uvjeta kreće između 7% i 33%, s posebno visokim postotkom u pacijenata s uznapredovalim ili metastatskim karcinomima koji se liječe palijativno. Na primjer, u Francuskoj je 58% pacijenata s hormonski rezistentnim rakom prostate i 38% pacijenata s rakom mokraćnog mjehura primalo *off-label* terapije, često docetaxel i oksaliplatin. Nasuprot tomu, za kolorektalni karcinom zabilježena je niža stopa od samo 2%. Kao što je već istaknuto, razlozi za ovakvu praksu često uključuju nedostatak odobrenih alternativa, kliničku nužnost ili prilagodbu liječenja pacijentima koji ne reagiraju na standardne terapije. Farmaceutske tvrtke rijetko ulažu u dodatna istraživanja za proširenje odobrenja lijekova zbog visokih troškova i ograničene financijske koristi, posebno u slučajevima rijetkih ili specifičnih tipova karcinoma. Međutim, ova praksa stvara izazove u vezi s nadoknadom troškova, budući da osiguravajuća društva često odbijaju pokriti troškove *off-label* lijekova. U SAD-u i Francuskoj osiguranje može pokriti troškove ako su lijekovi navedeni u nacionalnim smjernicama ili specijaliziranim popisima poput "liste T2A" u Francuskoj, koja uključuje skupocjene intravenske lijekove. Iako regulatorna tijela, poput Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) i EMA-e, potiču klinička ispitivanja i proširenje odobrenja za pedijatrijsku populaciju, *off-label* upotreba ostaje pravno i klinički izazovna zbog nedostatka sustavnih podataka o sigurnosti i učinkovitosti. Poticaji poput produljenja ekskluzivnosti na tržištu za lijekove u pedijatrijskoj upotrebi motiviraju farmaceutsku industriju, dok međunarodna tijela, poput Europske društvene za medicinsku onkologiju (engl. *European Society for Medical Oncology*, ESMO) zagovaraju nove regulacijske mehanizme koji bi olakšali proširenje odobrenja za lijekove bez potpune inicijative proizvođača (27).

Unatoč rizicima, propisivanje van odobrenih uvjeta ima važnu ulogu u liječenju pacijenata s teškim oboljenjima kada su standardne terapije nedovoljne ili neprimjenjive, no zahtijeva bolju regulaciju i veću transparentnost kako bi se smanjile potencijalne nuspojave i osigurala optimalna klinička korist (5).

## **Psihijatrija**

*Off-label* primjena lijekova u psihijatriji vrlo je česta, posebno kada je riječ o antipsihoticima i stabilizatorima raspoloženja. Istraživanja su pokazala kako se 79-86% djece s psihijatrijskim poremećajima liječi ovakvim lijekovima. Među odraslim pacijentima, njih 29-66% prima lijekove izvan odobrenih uvjeta. Također, 65-94% psihijatara propisuje takvu terapiju (5). Jedan od glavnih razloga za to izazov je upravljanja agresivnim i problematičnim ponašanjem bez farmakoloških intervencija. Trenutno ne postoje specifične politike koje se bave ovom praksom u psihijatriji, osim inicijativa usmjerenih na smanjenje uporabe antipsihotika i promicanje racionalnog propisivanja lijekova. Sve u svemu, istraživanja pokazuju da je primjena van odobrenih uvjeta u psihijatriji široko rasprostranjena, iako nedostaju detaljni podaci o konkretnim razlozima ovakve prakse (5).

Jedna njemačka studija provedena u razdoblju od 2001. do 2004. godine obuhvatila je 243 pacijenta hospitalizirana zbog psihijatrijskih indikacija. Pokazalo se kako je gotovo 40% propisivanja bilo van odobrenih uvjeta, a 81% pacijenata je primilo barem jedan *off-label* lijek. Često su se takvi lijekovi propisivali pacijentima s kompliciranim stanjima ili duljim boravkom u bolnici. Studija također naglašava da takav način propisivanja nije bio ograničen samo na bolničko liječenje jer se velik broj odnosio i na lijekove propisane prilikom otpusta pacijenata. S obzirom na to da studija nije uzimala u obzir *off-label* primjenu na razini doziranja, kontraindikacija i načina primjene, već samo na razini indikacija, ovi rezultati podcjenjuju stvarnu prevalenciju ovakve vrste liječenja. U svakom slučaju, identificirana je potreba za boljim regulativnim smjernicama i evaluacijom *off-label* primjene u psihijatriji, sve s ciljem smanjenja nejasnoća i potencijalnih rizika za pacijente (28).

## **Rijetke bolesti**

U skladu s definicijom Europske unije rijetke bolesti odnose se na bolesti koje se javljaju u manje od 5 osoba na 10000 stanovnika, a postoji ih više od 6000 (29). Iznimno mali broj pacijenata otežava provođenje kliničkih ispitivanja, a sami troškovi kliničkog razvoja potrebni za dokazivanje učinkovitosti i sigurnosti lijekova možda ne opravdavaju mogući financijski povrat. Stoga, liječenje rijetkih bolesti je samo po sebi *off-label* jer su lijekovi koji se koriste većinom nove molekule, a ne postojeći lijekovi registrirani za takve indikacije. Brojne rijetke bolesti nemaju dostupne specifične lijekove, zbog čega se liječnici često

odlučuju koristiti lijekove izvan njihove odobrene namjene kako bi pružili barem neku vid liječenja svojim pacijentima (5).

Studije su pokazale da, iako postoji zakonski okvir za poticanje razvoja lijekova za rijetke bolesti, kao što je *Orphan Regulation 141/2000/EC* u Europskoj uniji (30), stvarna dostupnost odobrenih lijekova jest ograničena. To dovodi do povećane potrebe za *off-label* primjenom postojećih lijekova u pokušaju liječenja simptoma ili usporavanja napredovanja bolesti. Takva je primjena posebno prisutna u području onkologije, gdje mnogi lijekovi, namijenjeni liječenju određenih vrsta tumora, nalaze svoju primjenu i u liječenju rijetkih oblika raka. Osim toga, budući da klinička ispitivanja za rijetke bolesti često nisu izvediva zbog malog broja pacijenata, liječnici se oslanjaju na postojeće podatke o sigurnosti i učinkovitosti lijekova, čak i kada nisu odobreni za određene rijetke bolesti. Međutim, ova praksa nosi određene rizike. Upravo zbog toga, daljnja istraživanja rijetkih bolesti i razvoj lijekova koji će u tu svrhu biti registrirani, ostaju ključna za smanjenje potrebe za *off-label* primjenom ijednog drugog lijeka. No, riječ je ipak o kompleksnom i multidisciplinarnom izazovu koji zahtijeva integrirani pristup (31, 32).

### **1.3. MANJAK ZNANSTVENIH DOKAZA I ZNANJA ZDRAVSTVENIH DJELATNIKA O *OFF-LABEL* PRIMJENI LIJEKOVA**

Unatoč tome što je *off-label* propisivanje lijekova očito uobičajena praksa u medicini, često nedostaju čvrsti znanstveni dokazi koji bi podržali učinkovitost i sigurnost takvih primjena. Istraživanja pokazuju da se oko 21% lijekova propisuje za uvjete koji nisu odobreni od strane regulatornih tijela, a od tih slučajeva čak 73% nema dovoljno znanstvene potpore (33). Posebno su kritične situacije u kojima se lijekovi propisuju za potpuno različite indikacije od onih za koje su izvorno odobreni. Takva je primjerice uporaba antikonvulziva poput gabapentina za liječenje kronične boli, iako je izvorno odobren za liječenje epilepsije. Ovakve prakse mogu biti opravdane u nekim situacijama, no značajan broj ovakvih propisivanja ostaje bez znanstvene podrške. Zdravstveni djelatnici često nisu dovoljno svjesni nedostatka dokaza za primjene van odobrenih uvjeta, što može dovesti do nepotrebnih rizika za pacijente. S obzirom na to da su regulatorne agencije usredotočene na odobravanje lijekova za ulazak na tržište, a ne na nadzor nad načinom propisivanja od strane liječnika, postmarketinški nadzor u tom vidu često izostaje, kao što je već istaknuto u prethodnom tekstu. To stvara prostor za prakse koje mogu ugroziti sigurnost pacijenata ili dovesti do nepotrebnih troškova (34).



Zbog visoke učestalosti ovakve vrste propisivanja, zdravstveni djelatnici trebali bi biti dodatno educirani o rizicima i koristi takvih terapija. Pri donošenju informiranih odluka trebaju se osloniti na dostupne znanstvene dokaze kako bi osigurali optimalnu skrb za svoje pacijente, ali i smanjili potencijalnu štetu koju mogu snositi u slučaju da nešto krene po zlu. Unatoč tome što je postotak *off-label* propisivanja lijekova iznimno velik, zabrinjavajuće je da je postotak provedenih studija koje pružaju konkretne dokaze o učinkovitosti i sigurnosti takve primjene vrlo nizak. Nameće se pitanje koliko liječnika zaista promisli o omjeru koristi i rizika prije nego što se odluči na takav pristup, što otvara prostor za potencijalno ugrožavanje sigurnosti pacijenata i neoptimalnu terapiju (33).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

S obzirom na čestu *off-label* primjenu lijekova u praksi, cilj ovoga istraživanja jest, pregledom dostupne znanstvene literature, identificirati najnovija saznanja o svim koristima i rizicima primjene lijekova izvan odobrenih uvjeta, kao i utvrditi najnovije podatke o prevalenciji iste.

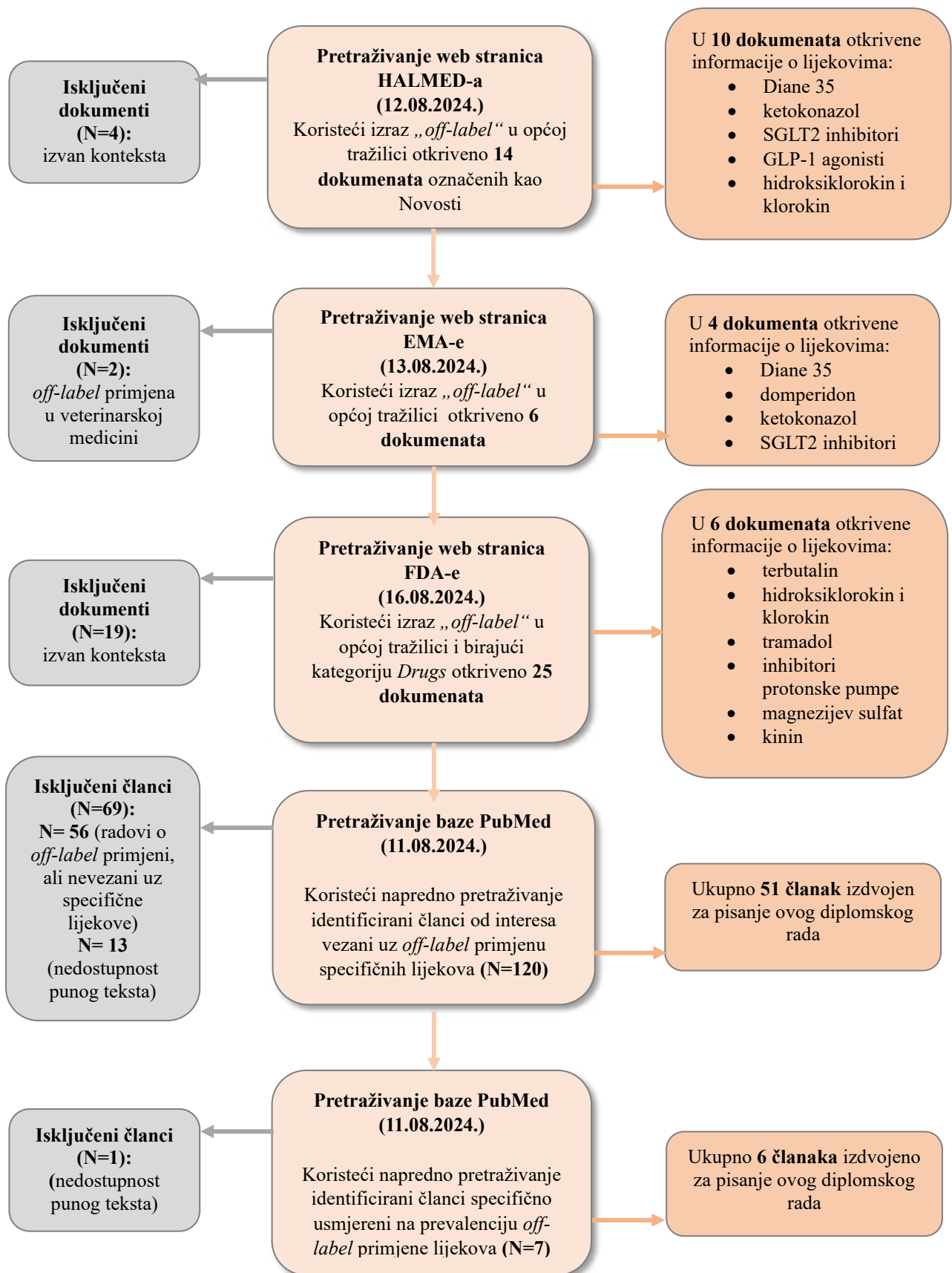
### **3. METODE**

Pregled literature temeljio se na pretrazi za dostupnim znanstvenim člancima, kao i regulatornim objavama o aktualnim *off-label* primjenama lijekova u različitim terapijskim skupinama i kliničkim područjima te njihovim potencijalnim koristima i rizicima.

U kolovozu 2024. obavljeno je napredno pretraživanje elektronske bibliografske baze podataka PubMed/MEDLINE (Slika 3). U strategiji pretraživanja uz izraze „*off-label*“ i „*off label*“ korišten je Booleov operator OR kako bi pretraga naslova znanstvenih radova bila što specifičnija. Isto je korišteno s obzirom da je u preliminarnom pilotnom pretraživanju uočeno korištenje jednog ili drugog izraza u različitim znanstvenim člancima. Usto, pretraga je bila vremenski ograničena na razdoblje od posljednjih pet godina (2019.-2024.), kako bismo osigurali da znanstveni članci od interesa sadrže najaktualnije informacije. S obzirom da su pregledni članci bili od najznačajnijeg interesa, kao „*Article type*“ označili smo isključivo „*Review*“. Od otkrivenih 120 članaka, njih 64 bilo je vezano uz *off-label* primjenu specifičnih lijekova, dok su preostali bili općenitijeg sadržaja i kao takvi, isključeni iz daljnje analize. Finalno, ukupno je 51 znanstveni rad uključen u izradu ovoga diplomskog rada.

Nakon te pretrage, obavljeno je još jedno napredno pretraživanje naslova znanstvenih članaka korištenjem izraza „*off-label*“ ili „*off label*“ u kombinaciji s „*prevalence*“, za što su korišteni Booleovi operatori AND i OR. Pretraga je ponovno ograničena na razdoblje od pet godina kako bi se identificirali najnovija saznanja o prevalenciji primjene lijekova izvan registriranih uvjeta. Ovim pretraživanjem otkriveno je ukupno 7 članaka, od čega ih je 6 prikazano u ovome radu.

U istom mjesecu obavljeno je i pretraživanje web stranica triju regulatornih agencija: HALMED-a (Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode), EMA-e i FDA-a (Slika 3). Kako bismo osigurali sveobuhvatnost pretrage, u općoj tražilici koristili smo isključivo izraz „*off-label*“, s obzirom da izraz bez crtice nije rezultirao pronalascima ikakvih relevantnih dokumenata. Time su identificirane informacije o trenutnim regulatornim spoznajama vezanim uz sigurnost i učinkovitost lijekova u stvarnoj medicinskoj praksi. Svi dokumenti u kojima se izraz „*off-label*“ spominjao isključivo nasumično, odnosno, u nekoj drugoj konotaciji, a ne kao glavni fokus, nisu uključene niti prikazane u ovome radu. Sumarno, podatci vezani uz 13 različitih pojedinačnih lijekova ili skupina lijekova zastupljeni u jednom ili više regulatornih dokumenata prikazani su u nastavku teksta.



**Slika 3.** Dijagram pretraživanja dostupne literature koja je korištena za izradu ovog diplomskog rada

## **4. REZULTATI**

#### 4.1. NOVIJA SAZNAJNA VEZANA UZ PREVALENCIJU *OFF-LABEL* PRIMJENE

Trend *off-label* propisivanja očigledno je u rastućoj putanji. Prisutan je već godinama, ali jasno je da se nije izgubio ni do današnjih vremena, štoviše, sve je češći diljem svijeta.

U radu publiciranom 2023. godine prikazan je pregled literature objavljene od 2012. do 2022. godine s ciljem utvrđivanja opsega korištenja lijekova izvan odobrenih uvjeta u pedijatrijskih pacijenata. Udio lijekova propisanih na taj način kretao se od 3,3% do čak 94% (*NICU*, Irska). Iskustva u nekoliko zemalja pokazala su da, iako je gotovo nemoguće procijeniti stvarne podatke, osobito u ambulantnih pacijenata, mnoge objavljene studije procjenjuju visok udio propisivanja van odobrenih uvjeta u pedijatriji. Najčešći lijekovi bili su oni za liječenje respiratornog sustava, zatim raznih infekcija, lijekovi za središnji živčani te probavni sustav. Zanimljivo je da su mnogi lijekovi bili u *off-label* upotrebi dugi niz godina. Zaključeno je da su, unatoč napretku u razvoju lijekova za pedijatriju u zadnjih nekoliko godina, potrebni daljnji naponi za poboljšanje dostupnosti tih lijekova. Također, smatra se da se primjena lijekova van odobrenih uvjeta ne bi trebala obeshrabrivati, nego poticati, ali isključivo uz prethodnu provjeru propisivača u ovlaštenim bazama podataka o lijekovima ili SmPC-u te racionalno propisivanje. Ukoliko je nužno, potrebno je uključiti i razgovor s roditeljima o povezanom riziku i koristima te potpisani obrazac o suglasnosti. Ukratko, mišljenja su da bi se *off-label* upotreba trebala prihvatiti kao već uspostavljena praksa, uz pretpostavku da je zasnovana na medicinskim dokazima (35).

U indonezijskoj pedijatrijskoj bolnici 2014. godine provedena je studija u trajanju od 3 mjeseca, tijekom koje je zabilježeno da je 200 pacijenata za to vrijeme primilo 71,5% lijekova van odobrenih uvjeta, i to najčešće za neodobrenu indikaciju (npr. ondansetron koji je odobren za prevenciju i liječenje mučnine djeci na kemoterapiji, a primala su ga djeca koja joj nisu bila podvrgnuta). Uglavnom su antibiotici bili propisivani *off-label*, bez provedenih mikrobioloških testiranja, što je uvelike povećalo šanse za razvojem bakterijskih rezistencija. Također, studija je otkrila da pacijenti i njihovi skrbnici nisu niti bili svjesni da primaju terapiju izvan registriranih uvjeta (36).

Još jedna nedavno objavljena studija provedena u Grčkoj također je proučavala pedijatrijsku populaciju, ali u kontekstu učestalosti *off-label* primjene psihotropnih lijekova. Rezultati su pokazali da je svako sedmi pacijent primio lijek van odobrenih uvjeta. Pri tomu su najzastupljeniji bili antipsihotici i antidepresivi. Potrebno je svakako još daljnjih praćenja da bi se potvrdili i jasno identificirali trendovi takve upotrebe (37).



Na temelju podataka iz 2017. i 2018. vezanih uz njemačku psihijatrijsku kliniku utvrđena je opasnost prilikom *off-label* primjene psihotropnih lijekova koji za nuspojavu mogu imati suicidalne misli. Isto je utvrđeno upravo u djece i adolescenata koji su prije primjene lijeka imali mentalne poremećaje s prisutnim suicidalnim mislima. Postotak *off-label* upotrebe antipsihotika druge generacije bio je vrlo visok, čak 85%. Zabrinjavajući podatci ukazali su na to koliko je važno temeljito promisliti o svim mogućim ishodima prije propisivanja i sigurnost pacijenata postaviti na prvo mjesto (38).

U Francuskoj je 2019. godine provedeno istraživanje pri kojem su prikupljeni podatci o visokoj prevalenciji *off-label* primjene transmukoznih oblika koji sadrže fentanil (51% pacijenata). U čak 82% pacijenata primjena nije bila vezana uz karcinomsku bol nego za određene komorbiditete (Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, dijabetes ili moždani udar s invaliditetom kao posljedicom). Iako je fentanil uglavnom dobro podnošljiv, njegova jednostavna primjena i brz učinak mogu povećati rizik od zloupotrebe. Stoga, nije posve jasno jesu li liječnici dobro promislili o omjeru koristi i rizika prije odluke o propisivanju u spomenutih skupina pacijenata (39).

U veljači 2020. godine provedena je pretraga Medline, Embase i Cochrane baza podataka u svrhu dobivanja stvarnih informacija o *off-label* primjeni (subdoziranje) direktnih oralnih antikoagulansa (DOAK), odnosno dabigatrana, apiksabana, rivaroksabana i edoksabana, u bolesnika s atrijskom fibrilacijom. Sumarni rezultati 23 uključene studije ukazali su na prevalenciju takvoga propisivanja od 24%. Kao i u prethodnim slučajevima, ovo ukazuje na potrebu za potpunijim znanstvenim dokazima kako bi bolesnici dobili optimalnu terapiju (40).

U australskoj studiji objavljenoj 2022. godine otkriveno je kako su gotovo svi pacijenti, njih 88%, primili barem jedan lijek izvan registriranih uvjeta na tercijarnoj jedinici intenzivne njege za odrasle. Iako ih je većina propisivana iz konvencionalnih razloga, u nekoliko slučajeva (11,1%) ipak nije bilo osnove za to. Ovo je bila samo još jedna studija u nizu koja naglašava potrebu za boljom regulativom *off-label* primjene i smjernicama koje bi u takvim slučajevima olakšala i pacijentima, ali i liječnicima (41).

## 4.2. NOVIJA SAZNAJNA VEZANA UZ *OFF-LABEL* PRIMJENU IDENTIFICIRANA NA MREŽNIM STRANICAMA REGULATORNIH AGENCIJA

### 4.2.1. Diane 35 i generici

Diane 35 lijek je koji se svrstava u hormonske kontraceptive po svome sastavu (kombinacija etinilestradiola i ciproteronacetata), ali ne smije se primjenjivati isključivo za kontrolu začeca, nego samo u iznimnim slučajevima kada druga terapija ne pomaže ženama reproduktivne dobi, koje imaju umjerene do teške probleme s aknama povezanim s osjetljivošću na androgene i/ili imaju hirzutizam. Spomenuti lijek koristi se širom Europe *off-label*, kao i njegovi generici, za razne kožne probleme. Kao i svaka primjena lijeka van odobrenih uvjeta, i ova nosi sa sobom određene rizike. Pregledom mrežnih stranica regulatornih agencija, HALMED-a i EMA-e, utvrđeno je da je Francuska agencija za zdravstvenu sigurnost proizvoda za zdravstvo (franc. *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*, ANSM) u siječnju 2013. godine pokrenula polemiku o suspendiranju odobrenja za stavljanje u promet ovog lijeka. Objavljeno je da postoji rizik od razvoja teške nuspojave, tromboembolije. Zahtijevali su procjenu korištenja na razini Europe kako bi Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) ocijenilo dokaze o koristima i rizicima te dalo preporuku u interesu svih bolesnika. Do te procjene i finalnog zaključka, savjetovali su prestanak uzimanja lijeka. U veljači je PRAC utvrdio da je u Francuskoj tijekom više od 20 godina bilo više prijava nastanka ugrušaka u venama i arterijama za vrijeme uzimanja lijeka Diane 35. Iako se u njih koristio isključivo za liječenje akni, u ostalim europskim državama koristio se kao kontraceptiv za različite hormonske poremećaje u žena – uz akne, i hirzutizam, alopeciju, seboreju, sindrom policističnih jajnika. Venska tromboembolija tada je uvrštena u Sažetak i Uputu o lijeku kako bi se bolesnicama i zdravstvenim djelatnicima podigla svijest o mogućem riziku. Također, Francuska je zahtijevala koordinirani europski pristup kada zemlja članica poduzme regulatornu mjeru za određeni lijek (da se primijeni na sve zemlje EU) (42).

Međutim, u svibnju 2013. godine, PRAC je zaključio da koristi primjene lijeka Diane 35 i generika nadmašuju njihove rizike. Ipak, odredili su mjere kojima bi se minimizirala vjerojatnost od pojave venske ili arterijske tromboembolije. Lijek je dopušteno uzimati samo u slučaju umjerenog do teškog oblika akni povezanih s androgenizacijom i/ili hirzutizmom u

žena reproduktivne dobi. Strogo je naglašeno da ne predstavlja prvu liniju liječenja, nego se uzima samo onda kada lokalno liječenje i oralno liječenje antibioticima ne djeluju. Što se tiče alopecije, zaključak je da tu rizici nadmašuju koristi, stoga nije dopuštena upotreba. Također, nije dopuštena istodobna primjena s drugim hormonskim kontraceptivima jer se time povećava rizik od tromboembolije radi povišene doze estrogena. Ustrajali su i na edukaciji te podizanju svijesti zdravstvenih djelatnika i samih bolesnica o simptomima, rizicima i znakovima koji mogu ukazivati na tromboemboliju. Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode procijenila je da se u Republici Hrvatskoj ovi lijekovi propisuju za odobrene uvjete te da nema naznaka o mogućem *off-label* propisivanju (43).

Krajem svibnja 2013. godine Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (engl. *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*, CMDh) usvojila je preporuke PRAC-a, što je i Europska komisija potvrdila u srpnju iste godine. Unatoč svemu, ANSM je i dalje nastavila sa suspenzijom tih lijekova u Francuskoj, dok je u ostalim državama EU ostala odluka o odobrenju uz odgovarajuće, već spomenute mjere kojima se minimalizira rizik (44, 45).

#### **4.2.2. Oralni oblici ketokonazola**

Ketokonazol je lijek iz skupine antimikotika. Dostupan je u obliku topikalnih (krema, šampon), ali i sistemskih pripravaka (oralni oblik). Upravo njegova *per os* primjena vrlo često dovodi do oštećenja jetre, zbog čega je Odbor za lijekove za humanu uporabu (engl. *Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP) 2013. godine preporučio suspenziju rješenja za stavljanje u promet oralnih oblika. Utvrđeno je da su se negativni efekti javljali nedugo nakon uvođenja ketokonazola u terapiju, obično između prvog i šestog mjeseca korištenja, nekada čak i tijekom prvog mjeseca. Činjenica jest da su jetrena oštećenja česta nuspojava antifungalnih lijekova, ali se puno češće javljaju upravo pri primjeni ketokonazola. Bilo je prijavljenih slučajeva hepatitisa, ciroze jetre, ali i zatajenja s mogućim fatalnim ishodom ili potrebom za transplatacijom. Budući da su podaci o učinkovitosti takvog liječenja ograničeni i nije dokazano njegovo djelovanje u situacijama u kojima drugi lijekovi ne pomažu, a zamjenski pripravci su dostupni, zaključeno je da rizici oralne primjene nadmašuju koristi (46).

Dakle, pacijentima koji su na takvoj terapiji bilo je preporučeno da se jave liječniku kako bi dobili alternativnu. S druge strane, njegova je glavna *off-label* indikacija Cushingov

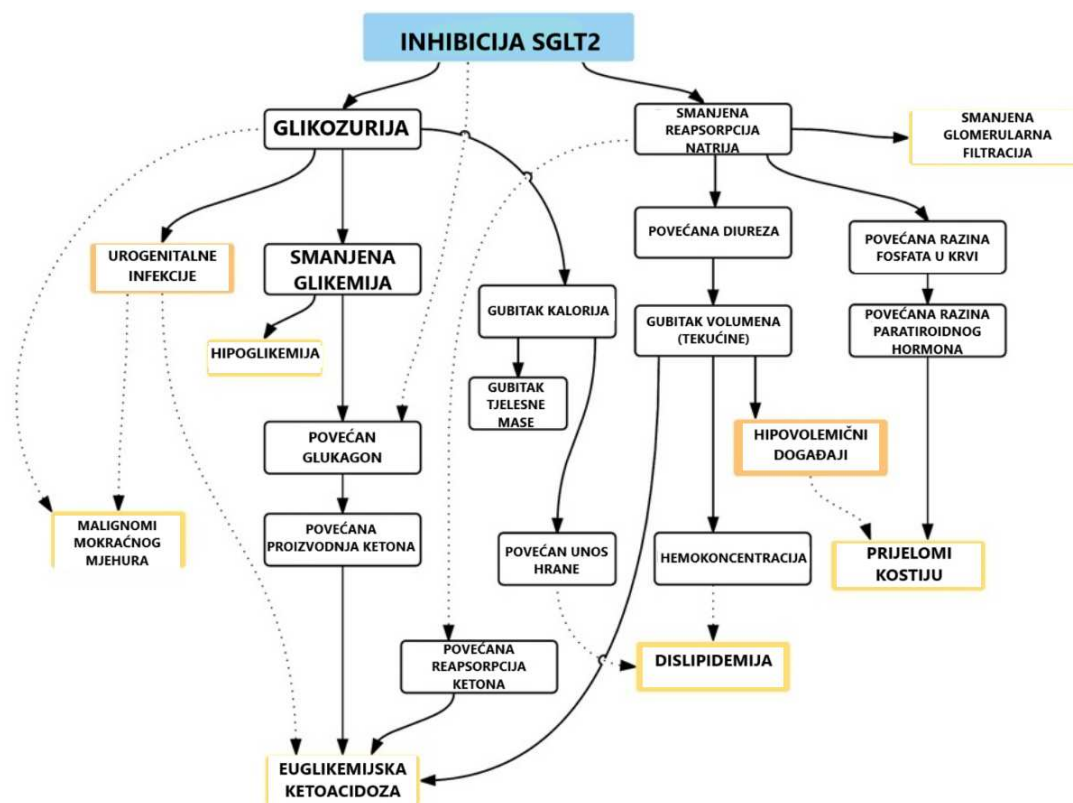
sindrom, s obzirom na inhibiciju sinteze kortikosteroida do koje njegova primjena dovodi. Stoga se takvim pacijentima ipak mora osigurati odgovarajuća terapija u, koliko je moguće, kontroliranim uvjetima. Unatoč pokušajima da se provode određene mjere kako bi se taj rizik sveo na minimum (ograničenje trajanja liječenja, ograničenje primjene na bolesnike koji ne reagiraju na druge lijekove ili ih ne podnose, ograničenje na liječnike iskusne u liječenju gljivičnih infekcija), rizici su i dalje bili veći od koristi. Europska komisija je iste godine u listopadu usvojila preporuke CHMP-a. U Republici Hrvatskoj je do 2014. godine postojao jedan takav lijek, Oronazol® tablete 200 mg, kada su ukinute na zahtjev nositelja odobrenja. Naravno, valja spomenuti da se ništa od navedenoga ne odnosi na topikalne pripravke koji su sigurni za upotrebu jer je količina ketokonazola koja dospije u organizam vrlo niska (47).

#### 4.2.3. SGLT2 inhibitori

SGLT2 inhibitori lijekovi su koji se koriste u bolesnika s dijabetesom tipa 2, za smanjenje razine glukoze u krvi. Blokiraju SGLT2 transporter u bubrežima, koja inače prilikom filtracije krvi apsorbira glukozu iz mokraćne nazad u krv, i time povećavaju izlučivanje glukoze mokraćom, posljedično snižavajući njezine razine u krvi. Ovi lijekovi još se nazivaju i gliflozini (kanagliflozin, dapagliflozin i empagliflozin), a većinom su dostupni u kombiniranim pripravcima s metforminom pod sljedećim zaštićenim imenima: Jardiance®, Xigduo®, Synjardy®, Forxiga®, Ebymect®, Edistride®, Invokana® i Vokanamet®. U srpnju 2015. godine upućeno je pismo zdravstvenim radnicima od strane HALMED-a o riziku od dijabetičke ketoacidoze (Slika 4). To je vrlo ozbiljna komplikacija, odnosno stanje u kojem organizam iz nekog razloga ne može koristiti glukozu kao izvor energije pa počne razgrađivati masti, čime posljedično nastaju ketonska tijela. To su zakiseljeni nusprodukti koji se mogu nakupljati u krvi i mokraći, čime dolazi do zakiseljavanja krvi. Karakteristični simptomi su: povećana žeđ, vrlo suha usta, vrlo visoka razina glukoze u krvi, učestalo mokrenje, iznenadna slabost i umor, mučnina i povraćanje, bol u trbuhu, kratkoća daha ili ubrzano disanje, zadah nalik na aceton (zbog ketona), zbunjenost. Međutim, bilo je slučajeva u kojima se dijabetička ketoacidoza prezentirala i atipično (npr. umjereno povišena glukoza u krvi, GUK), što je vrlo opasno budući da može odgoditi dijagnozu i liječenje. Pretraživanjem podataka dostupnih na mrežnim stranicama prethodno spomenutih regulatornih agencija utvrđeno je da se SGLT2 inhibitori ponekad koriste *off-label* u bolesnika s dijabetesom tipa 1. Od ukupnog broja prijavljenih slučajeva neželjenog ishoda liječenja, dio je obuhvaćao upravo tu skupinu pacijenata (48).

U veljači 2016. godine HALMED je objavio određene preporuke kojima bi se minimizirao rizik od spomenute nuspojave kod upotrebe ovih lijekova. Pacijenti trebaju pratiti simptome i znakove moguće dijabetičke ketoacidoze te se obratiti liječniku uoče li kakve. U tom slučaju liječenje se prekida, osim ako se ne utvrdi drugi uzrok tog stanja. Također, zdravstveni djelatnici imaju vrlo važnu ulogu u uočavanju rizičnih čimbenika u pacijenata koji bi bili pogodni za razvoj komplikacija, kao što su niska rezerva stanica koje luče inzulin, stanja s ograničenim unosom hrane ili stanja koja mogu dovesti do teških oblika dehidracije, naglo smanjenje inzulina ili povećane potrebe za njim, operacije ili zlouporaba alkohola. Zaključeno je da koristi nadmašuju rizike u pacijenata s dijabetesom tipa 2, ali za pacijente s dijabetesom tipa 1 liječenje SGLT2 inhibitorima i dalje je nedozvoljeno (49).

Europska agencija za lijekove usvojila je preporuke iste godine te još jednom izdano upozorenje o zabrani *off-label* primjene ovih lijekova u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 1 (50, 51). Dijabetička ketoacidoza uvedena je u informacije o SGLT2 inhibitorima kao rijetka nuspojava (1 na 1000 bolesnika), a zdravstveni djelatnici su dužni prijaviti sve sumnje na nuspojave HALMED-u putem dostupnih obrazaca ili kontakata (52).



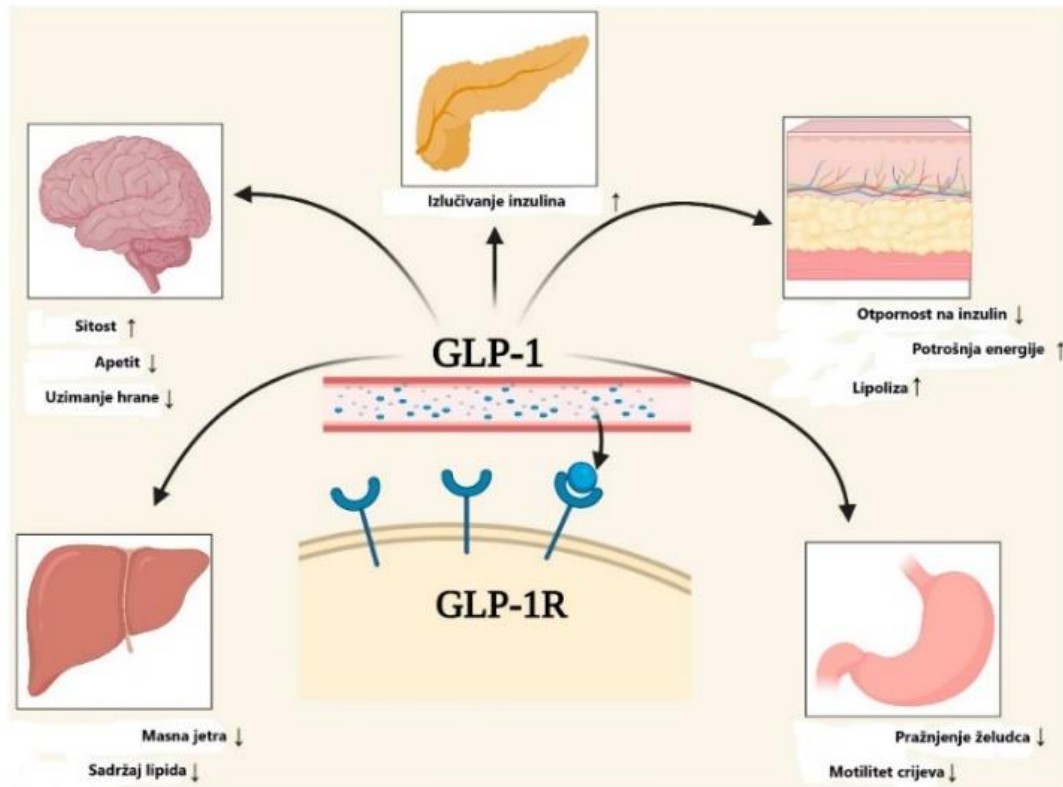
**Slika 4.** Mehanizam nastanka ketoacidoze (izvor: preuzeto iz (53) i prevedeno na hrvatski jezik)

#### 4.2.4. Domperidon

Domperidon je lijek koji je indiciran za liječenje simptoma mučnine i povraćanja u odraslih i adolescenata starijih od 12 godina te tjelesne mase od 35 kg i više. Pretragom podataka o *off-label* primjeni lijekova na stranicama Europske agencije za lijekove pronađen je podatak kako je 2014. godine CMDh preporučio ograničenje uporabe lijekova koji sadrže domperidon i upozorio da se treba koristiti samo u slučaju mučnine i povraćanja. Također, ukazali su na smanjenje dnevne doze i duljine trajanja terapije, kao i prilagodbu doze prema težini ako se radi o pedijatrijskim pacijentima. U državama EU lijekovi koji sadrže domperidon odobreni su, uz mučninu i povraćanje, također i za simptome nadutosti, žgaravice te nelagode u takvom smislu. Belgijska agencija za lijekove podnijela je zahtjev da se razmotri učinak ovih lijekova radi zabrinutosti o štetnim utjecajima na srce. Upravo zbog takvih nuspojava još davne 1985. godine domperidon u injekcijskom obliku povučen je s tržišta. Radi broja prijavljenih slučajeva produljenja QT intervala, srčanih aritmija i ostalih srčanih problema, alarmiran je PRAC, čija je uloga procijeniti omjer koristi i rizika te donijeti odluku o daljnjem odobrenju ovih lijekova (54). Donesen je zaključak da lijekovi koji sadrže domperidon i dalje moraju biti dostupni i mogu se nastaviti koristiti, ali uz preporuku smanjenja dnevne doze (do 3x dnevno 10 mg *per os*, odnosno 2x dnevno 30 mg ako su supozitoriji u pitanju). S druge strane, za pacijente koji teže manje od 35 kg, preporučena doza je 0,25 mg/kg do 3x dnevno. Ne smije se koristiti dulje od tjedan dana, a odlučeno je da više neće biti odobren za simptome žgaravice i nadutosti. Također, oralne doze od 20 mg i supozitoriji od 10 mg i 60 mg povučeni su s tržišta, kao i kombinirani pripravci (antihistaminik cinarizin s domperidonom). Kako bi se rizik od srčanih nuspojava minimizirao, pacijenti s umjerenom ili ozbiljnom insuficijencijom jetre te oni s već postojećim nepravilnostima u radu srca ili drugim srčanim problemima, ne smiju ga koristiti. Istodobna primjena s lijekovima koji mogu imati slične nuspojave ili smanjiti njegov metabolizam nije dozvoljena jer raste opasnost od neželjenih učinaka. *Off-label* primjena lijekova s domperidonom nije detaljno definirana i podatci su nedostadni, ali sve ove preporuke svakako treba uzeti u obzir. Europska komisija je odobrila stajalište CMDh-a i donijela konačnu odluku koja vrijedi za sve zemlje članice EU (54).

#### 4.2.5. Agonisti GLP-1 receptora

Agonisti GLP-1 receptora lijekovi su koji se svrstavaju u inkretinomimetike i koriste se u liječenju pacijenata s dijabetesom tipa 2. Oni stimuliraju sekreciju inzulina te smanjuju lučenje glukagona i na taj način snižavaju razinu glukoze u krvi (Slika 5). Na tržištu su dostupni pod nekoliko zaštićenih imena: Ozempic® (semaglutid), Saxenda® i Victoza® (liraglutid) te Trulicity® (dulaglutid). Osim što djeluju na razinu glukoze, oni potiču i gubitak tjelesne mase, što je upravo razlog njihove *off-label* primjene. Neki su od njih indicirani za prethodno spomenutu svrhu, ali samo u odraslih pretilih osoba s prekomjernom tjelesnom masom. S obzirom na veliku potražnju za ovim lijekovima, što *off-label*, što u odobrenim uvjetima, ali i ograničeni proizvodni kapacitet, učestale su nestašice na području zemalja EU. Njihova primjena van odobrene indikacije, u svrhu kozmetičkog mršavljenja u osoba koje bi mogle raznim režimima i načinom života postići taj rezultat, znatno pogoršava dostupnost samih lijekova na tržištu osobama kojima je takva terapija prepisana od strane liječnika. Posljedično tome, dolazi i do razvoja ilegalnih aktivnosti te distribucije krivotvorenih lijekova, čime je ugroženo zdravlje pacijenata. Europska medicinska agencija i Udruga voditelja agencija za lijekove (engl. *Heads of Medicines Agencies*, HMA) pomno prate cijelu situaciju te provode regulatorne aktivnosti i daju preporuke kako bi se što bolje upravljalo tim nestašicama. Vrlo je važno da zdravstveni djelatnici shvate ozbiljnost ove problematike i racionalno propisuju ove lijekove, onda kada pacijenti imaju opravdane razloge za to. Što se tiče pacijenata, svakako trebaju podizati i koristiti lijekove koje su nabavili samo na za to ovlaštenim mjestima kako sebe ne bi doveli u opasnost od ugroženog zdravlja (55).



**Slika 5.** Prikazan mehanizam djelovanja GLP-1 agonista (izvor: preuzeto iz (56) i prevedeno na hrvatski jezik)

#### 4.2.6. Hidroksiklorokin i klorokin

Hidroksiklorokin i klorokin lijekovi su koji spadaju u skupinu antimalarika, lijekova za profilaksu i liječenje malarije. Osim toga, na razini EU odobreni su i za liječenje pojedinih autoimunih bolesti (reumatoidni artritis i lupus). Na sjednici PRAC-a 2020. godine, preporučene su izmjene informacija o ovim lijekovima radi utvrđene povezanosti između njihovog korištenja i rizika od nastanka psihijatrijskih poremećaja i suicidalnog ponašanja. Nadalje, HALMED je objavio da je Španjolska agencija za lijekove i medicinske proizvode (špa. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*, AEMPS), u svibnju iste godine, zabilježila 6 slučajeva u kojima su nastupile upravo te nuspojave u bolesnika prilikom *off-label* primjene hidroksiklorokina i klorokina, u višim dozama od odobrenih, i to za liječenje bolesti COVID-19. Za vrijeme pandemije doktori su ih na temelju individualne procjene potencijalne koristi i mogućih rizika propisivali u tu svrhu. FDA je unatoč manjkavim informacijama i kliničkim ispitivanjima tada izdala autorizaciju za hitnu upotrebu (engl. *Emergency Use Authorization*, EUA). Zdravstveni djelatnici bili su vođeni stavom da svako



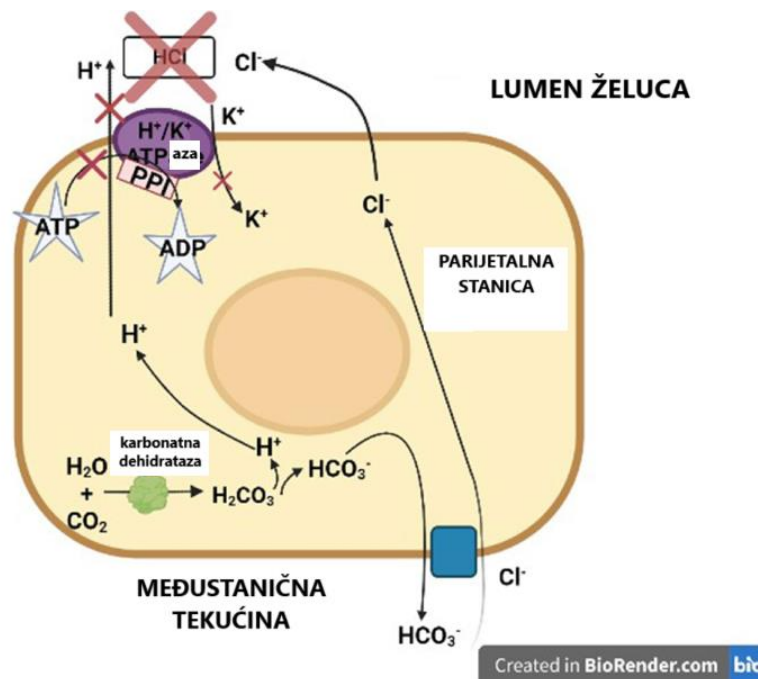
liječenje, bilo istraženo ili ne, nosi sa sobom određeni rizik i da uvijek treba, po stanju pacijenta te progresiji bolesti, odrediti optimalnu terapiju, u najboljem interesu pacijenta, makar bilo i *off-label* (57).

Daljnijim ispitivanjima utvrđeno je da hidroksiklorokin i klorokin ne pokazuju pozitivne učinke u liječenju bolesti COVID-19. FDA je finalno zaključila da neće biti odobreni za tu indikaciju jer im rizici primjene uvelike nadmašuju koristi, kojih i nema. Pacijenti, kao i zdravstveni djelatnici trebaju biti upoznati s mogućim štetnim posljedicama na mentalno stanje (iracionalne misli, anksioznost, halucinacije, smetenost, depresije, suicidalne misli) te srčani ritam. Međutim, i dalje ostaju odobreni za profilaksu i liječenje malarije te autoimunih bolesti (lupus i reumatoidni artritis). Također, FDA i dalje nastavlja pratiti podatke i nove dokaze te pregledavati svoje odluke o hitnoj uporabi tijekom pandemije (58).

#### **4.2.7. Inhibitori protonske pumpe**

Inhibitori protonske pumpe (IPP-ovi) lijekovi su koji, kao što im samo ime govori, inhibiraju lučenje želučane kiseline, djelovanjem na  $H^+/K^+$ -ATP-azu, odnosno pumpu na parijetalnim stanicama želuca koja izmjenjuje protone vodika i kalija (Slika 6). Koriste se za liječenje peptičkog ulkusa, gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB-a), funkcionalne dispepsije, upale jednjaka, ali i za gastroprotekciju. FDA je 2011. godine utvrdila povezanost između nastanka hipomagnezijemije i *off-label* primjene ove skupine lijekova, u aspektu primjene terapije dulje nego što je preporučeno. Ova nimalo zanemariva nuspojava posljedično može dovesti do grčeva u mišićima, nepravilnog rada srca, ali i konvulzija. Uobičajena preporuka za pacijente, kojima liječnici prepisu inhibitore protonske pumpe radi već spomenutih bolesti i stanja, jest korištenje lijekova najčešće pola godine. Ono što uvelike otežava cijelu situaciju je dostupnost istovrsnih OTC pripravaka (lijekovi bez recepta) za samoliječenje, ali u nižim dozama. Iako su namijenjeni dvotjednom korištenju, maksimalno 3 puta godišnje, ljudi ih primjenjuju češće i duže, čak i do godinu dana. U tom slučaju, povećana je šansa za razvojem hipomagnezijemije kada dodatna suplementacija magnezijem nije dovoljna, nego je potrebno prekinuti liječenje. Bitno je da pacijenti budu svjesni postojećeg rizika i da su upoznati s prethodno spomenutim simptomima hipomagnezijemije kako bi na vrijeme mogli potražiti medicinsku pomoć. Također, zdravstveni djelatnici moraju paziti da pacijenti, kojima planiraju uvesti inhibitore protonske pumpe u terapiju, ne koriste određene lijekove koji i sami mogu sniziti razine Mg (kao što su određeni diuretici, digoksini) budući da

može doći do sinergističkog djelovanja i povećanog rizika. Svakako bi bilo bi najbolje da se povremeno provjeravaju razine magnezija u krvi u ljudi koji su na duljoj terapiji IPP-ovima. Ipak, najvažnije je osvijestiti pacijente da upravo oni sami mogu maksimalno smanjiti rizik od razvoja ove potencijalno opasne nuspojave strogim praćenjem uputa o sigurnoj uporabi lijeka (59).



**Slika 6.** Prikazan mehanizam djelovanja inhibitora protonske pumpe (izvor: preuzeto iz (60) i prevedeno na hrvatski jezik)

#### 4.2.8. Terbutalin i magnezijev sulfat

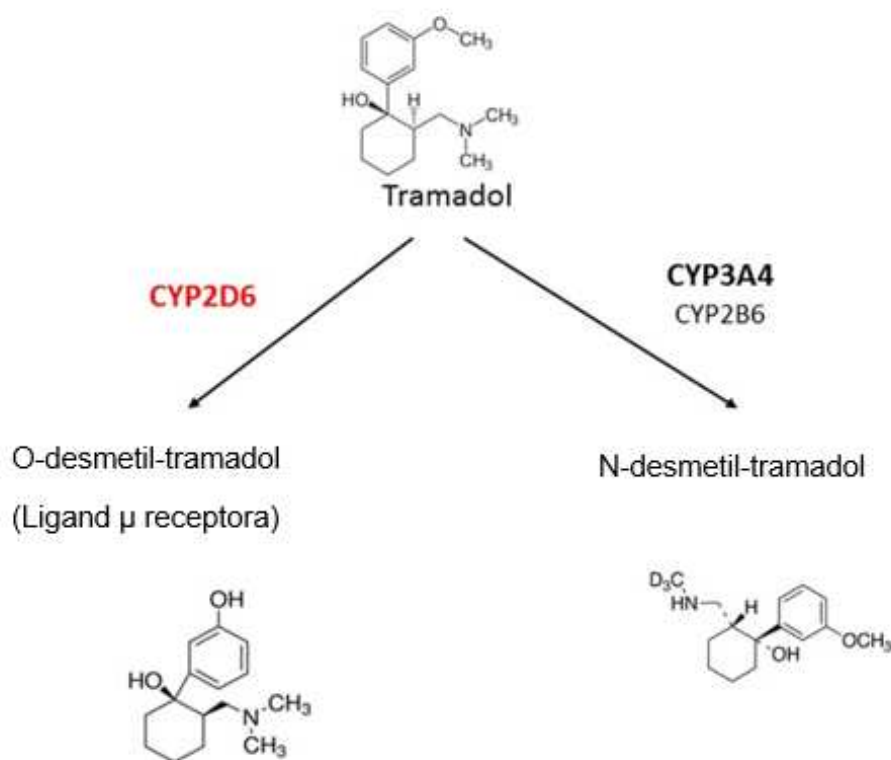
Terbutalin je lijek iz skupine beta-2 agonista koji, stimulirajući beta adrenergične receptore u plućima, dovodi do opuštanja glatkih mišića u dišnim putevima. Obično se primjenjuje inhalacijskim putem za liječenje stanja poput astme, kronične opstruktivne plućne bolesti i drugih bolesti povezanih s bronhospazmom (suženje dišnih puteva). Povremeno je korišten *off-label* u opstetriciji za sprječavanje prijevremenog porođaja jer može opustiti mišiće maternice. Međutim, FDA se u veljači 2011. godine izjasnila strogo protiv njegove upotrebe u injekcijskom obliku za prethodno spomenutu indikaciju radi velike vjerojatnosti od

ozbiljnih nuspojava. Njihovo mišljenje utemeljeno je na 16 prijavljenih smrtnih slučajeva trudnica sustavu za prijavljivanje nuspojava (engl. *Adverse Event Reporting System, AERS*) u razdoblju 1976.-2009. godine nakon korištenja oralnog/intravenoznog/supkutanog terbutalina. Također, u razdoblju 1998.-2009. godine bilo je 12 prijavljenih slučajeva ozbiljnih kardiovaskularnih komplikacija (aritmije, infarkti, plućni edemi, tahikardija, hipertenzija). Zaključeno je da rizici primjene bez sumnje nadmašuju koristi primjene terbutalina u slučaju preuranjenog poroda, pogotovo duže od 2-3 dana. Na zahtjev FDA, to upozorenje jasno je navedeno na samom lijeku kako bi se zdravstvenim radnicima obratila pažnja na mogući rizik. Naravno, van bolničkih ustanova, u kućnim uvjetima, *off-label* primjena terbutalina nikako nije poželjna (61).

Magnezijev sulfat ( $MgSO_4$ ) i terbutalin povezuje zajednička *off-label* primjena, zaustavljanje prijevremenog porođaja (tokolize).  $MgSO_4$  inače je odobren za liječenje preeklampsije (visoki krvni tlak i prisutnost proteina u urinu) i posljedične eklampsije (napadaji grčeva) u trudnica, što može dovesti do po život opasnih komplikacija (moždani udar, višestruko zatajenje organa i smrt žene i/ili djeteta). Međutim, FDA je 2013. godine savjetovala zdravstvene radnike da ne koriste injekcije magnezijeva sulfata u *off-label* svrhu dulje od 5-7 dana jer može doći do niskih razina kalcija, a to može dovesti do problema s kostima djeteta ili fetusa u razvoju, uključujući osteopeniju i frakture. Zabilježeno je 18 prijavljenih slučajeva o štetnim događajima, u kojima je, nakon 8-12 tjedana korištenja injekcijskog  $MgSO_4$ , novorođenčad razvila abnormalnosti skeleta s višestrukim frakturama rebara i drugih kostiju. Provedene su razne studije u kojima je uspoređivano različito vrijeme izloženosti magnezijevom sulfatu (manje od 3 dana i dulje od 7 dana) te različite serumske koncentracije magnezija, kalcija, fosfora i osteokalcina (novorođenčad koja nije bila izložena i ona koja je bila dulje od 7 dana). Donesen je zaključak da bi se ove injekcije trebale koristiti samo onda kada je nužno i da trudnica svakako mora biti upoznata s potencijalnim rizicima. Ipak, glavna misao jest ta da dugotrajna primjena u trudnoći van odobrenih uvjeta nije sigurna niti učinkovita i da u tom slučaju treba biti na velikom oprezu (62).

#### 4.2.9. Tramadol

Tramadol je opioidni analgetik koji se koristi za ublažavanje umjerene do teške boli u odraslih osoba. Pretraživanjem podataka dostupnih o *off-label* primjeni lijekova, na stranicama regulatorne agencije FDA istaknuo se i podatak da je 2015. godine pokrenuta istraga o primjeni tramadola u djece sa 17 godina ili manje radi ozbiljnog rizika od usporenog ili otežanog disanja. Štoviše, rizik je povećan u djece koja ga koriste za bol nakon operacije krajnika i/ili adenoida (male nakupine limfnog tkiva u stražnjem dijelu nosa). Zdravstveni djelatnici, pogotovo oni koji propisuju lijekove, trebaju biti svjesni situacije i prepisivati alternativne lijekove za bol koji su u takvim slučajevima odobreni od strane FDA. Također, jako je bitno da roditelji ili skrbnici obrate pozornost na bilo kakve znakove problematičnog disanja (otežano, usporeno, plitko, bučno), zbunjenost ili neobične pospanosti i prekinu medicinsko liječenje u navedenim stanjima te potraže medicinsku pomoć. Ono što dodatno čini tramadol opasnim lijekom je činjenica da je njegov glavni metabolit (o-desmetiltramadol), prikazan na Slici 7, aktivni oblik opioida pa ga ljudi koji su ultra brzi metabolizatori puno brže pretvaraju u isti, što povećava šansu od opasnosti koja može završiti fatalno (petogodišnji Francuz nakon jednokratne doze tramadola doživio ozbiljne nuspojave te hospitalizaciju) (63).



**Slika 7.** Prikazani metaboliti tramadola (izvor: preuzeto iz (64) i prevedeno na hrvatski jezik)

### 4.3. NOVIJA SAZNANJA VEZANA UZ *OFF-LABEL* PRIMJENU IDENTIFICIRANA U NEDAVNO OBJAVLJENIM ZNANSTVENIM ČLANCIMA

Naprednim pretraživanjem elektronske baze PubMed identificirali smo ukupno 51 znanstveni članak vezan uz *off-label* primjenu specifičnih lijekova. Radi jednostavnosti pregleda i same prirode ovoga diplomskog rada, u Tablici 1 u nastavku sumarno su prikazani samo podatci vezani uz registriranu vs. *off-label* primjenu za sve uključene lijekove.

**Tablica 1.** Lijekovi u *off-label* primjeni identificirani u nedavnim znanstvenim člancima

Lijek	<i>Off-label</i> uvjet	Registrirana primjena (SmPC)	<i>Off-label</i> primjena	Rizici	Ref.
ADRENALIN	Način primjene	Intravenozno Intramuskularno Supkutano Intrakardijalna injekcija	Nebulizacija	Nije navedeno	(7)
ANAKINRA	Indikacija	RA i neonatalna multisistemska upalna bolest, sistemski juvenilni idiopatski artritis, Stillova bolest u odraslih, Kriporinski-asocirani autoupalni sindrom	Dermatološke bolesti (Hidradenitis suppurativa, Behçetova bolest, Muckle-Wellsov sindrom i SAPHO sindrom.)	Nije bilo ozbiljnijih nuspojava (većinom lokalizirana reakcija na mjestu uboda)	(65)
ANAKINRA	Indikacija	RA i neonatalna multisistemska upalna bolest, sistemski juvenilni idiopatski artritis, Stillova bolest u odraslih, Kriporinski-asocirani autoupalni sindrom	Kawasaki bolest, idiopatski rekurentni perikarditis, Behçetova bolest, monogenske autoinflamatorne bolesti, nediferencirane autoinflamatorne bolesti, kronični nebakterijski osteomijelitis, sindrom aktivacije makrofaga i febrilna infekcijama povezana epilepsija	Nije ih bilo ili uopće nisu bile prijavljene	(66)

ANASTROZOL LETROZOL	Indikacija  Skupina pacijenata	Karcinom dojke u žena	Povećanje visine u dječaka	Mogući negativni učinci na zdravlje kostiju i reproduktivni sustav, pogotovo u onih s mutacijom receptora za estrogen ili s nedostatkom aromataze	(7)
ANTIDEPRESIVI	Indikacija	Depresivni poremećaji	Poremećaji u prehrani, problemi sa spavanjem, pušenje, kronična bol, prevencija migrene, ADHD...	Nuspojave tipične za svaku pojedinu skupinu antidepresiva	(67)
APREMILAST	Indikacija	Psorijatični artritis i umjerena do teška plak psorijaza, Behcetova bolest	Dermatološke bolesti otporne na lijekove prve linije th. (atopijski dermatitis, vitiligo, alopecija areata, hidradenitis suppurativa)	Vrlo rijetko ozbiljne nuspojave	(68, 69)
AZITROMICIN	Indikacija	Infekcije gornjih dišnih puteva, kože i mekog tkiva, spolno prenosive bolesti	COVID-19	Produljenje QT intervala	(70)
BEVACIZUMAB	Indikacija	Razni karcinomi (kolon, dojka, cerviks, jajnici, bubrezi, pluća...)	Vlažna dobna makularna degeneracija (oftalmologija)	Infekcije oka, krvarenje, glaukom, sljepoća, sistemske nuspojave	(71)
BOTULINUM TOKSIN	Indikacija	Smanjenje bora, cervikalna distonija, blefarospazam, strabizam, hiperhidroza, spastičnost mišića	Kongenitalni mišićni tartikolis, spastični trizam, neonatalna brahijalna plexus paraliza	Rijetke nuspojave: disfagija, slabost vrata, bol, modrice	(72)
	Skupina pacijenata	Odrasli	Djeca		

CEFIDEROKOL	Indikacija	Bakterijska pneumonija i komplicirane urinarne infekcije	Koterapija za infekcije uzrokovane P. aeruginosa i A. baumannii	Rijetke nuspojave	(73)
CEFTAROLIN FOSAMIL	Indikacija	MRSA-om uzrokovane infekcije i ostalim Gram pozitivnim bakterijama	Endokarditis, bakteremija, bolnička pneumonija, osteoartikularne infekcije	Mučnina, povraćanje, proljev, osip	(74)
CEFTAZIDIM S AVIBAKTAMOM	Indikacija	Ozbiljne bakterijske infekcije uzrokovane Gram-neg. bakterijama	Multirezistentne bakterijske infekcije u novorođenčadi	Nije bilo značajnih nuspojava	(75)
	Skupina pacijenata	U pacijenata starosti 3 mjeseca do 18 godina	U novorođenčadi		
DALBAVANCIN	Indikacija	Akutne infekcije kože i kožnih struktura uzrokovanih Gram-poz. bakterijama	Osteomijelitis, infektivni endokarditis, infekcije u umjetnim zglobovima	Pokazao se kao dosta siguran lijek	(76) (77)
DENOSUMAB	Indikacija	Osteoporoza u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma Liječenje gubitka koštane mase povezanog s hormonskom ablacijom u muškaraca s rakom prostate koji imaju povećan rizik od prijeloma Liječenje gubitka koštane mase povezanog s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima u odraslih pacijenata s povećanim rizikom od prijeloma	Juvenilna Pagetova bolest Hajdu Cheney sy Fibrozna displazija Vlaknasta displazija Hipofosfatazija Osteoporoza u trudnoći i laktaciji Histiocitoza Langerhansovih stanica	Općenito dobra podnošljivost, bez ozbiljnijih nuspojava	(7) (78)
	Skupina pacijenata	Odrasli	Djeca		

DIREKTNI ORALNI ANTIKOAGULANSI	Skupina pacijenata	Antitrombotska terapija u odraslih	Antitrombotska terapija u djece	Nije bilo većih krvarenja niti ikakvih ozbiljnijih nuspojava	(79)
EMICIZUMAB	Indikacija	Hemofilija A	Stečena hemofilija A i von Willebrandova bolest	Većinom ih nije bilo ili nisu prijavljene, 1 pacijent doživio moždani udar	(80)
FLUFENAZIN	Indikacija	Psihijatrijski poremećaji (shizofrenija i psihoze)	COVID-19	Mučnina, suha usta, vrtoglavica, letargija, gubitak apetita, znojenje	(81)
FLUOKINOLON ACETONID	Indikacija	Dijabetički makularni edem Neinfektivni uveitis	Dijabetička retinalna neurodegeneracija, retinopatija povezana s rakom, okluzija retinalne vene, radijacijom inducirana makulopatija...	Povišen očni tlak, potreba za operacijom katarakte	(82)
HIDROKSIKLOROKIN KLOROKIN	Indikacija	Malarija i određene autoimune bolesti (RA i lupus)	COVID-19	Psihijatrijski poremećaji (suicidalne misli) Srčani problemi (produljenje QT intervala) Hipoglikemija	(83) (70)
IL-17 INHIBITORI	Indikacija	Psorijaza	Hidradetinis suppurativa, PRP, Behcetova bolest, alopecija areata, alergijski kontaktni dermatitis	Ništa značajno (infekcije gornjih dišnih puteva)	(84)
IMUNOGLOBULINI	Indikacija	Transplantacija koštane srži, Kawasakijska bolest, primarna imunodeficijencija, idiopatska	Teška upalna stanja u djece	Akutno bubrežno zatajenje, hemolitička anemija, anafilaksija, infarkt	(85)



		trombocitopenična purpura...			
INFLIKSIMAB I ADALIMUMAB	Indikacija	Autoimune bolesti (RA, spondilitis, psorijaza...)	Očni vaskulitis u muškaraca (Behcetova bolest)	Klasične nuspojave imunosupresiv a, gubitak vida, nuspojave sterioda, neuro Behcetova bolest...	(86)
KARVEDILOL METOPROLOL	Skupina pacijenata	Kongestivno zatajenje srca u odraslih	Kongestivno zatajenje srca u djece	Samo jedan pacijent na karvedilolu pokazao je ozbiljnu nuspojavu, ozbiljnu plućnu infekciju i potpuni atrioventrikularni blok Za metoprolol nije navedeno	(7)
KETAMIN	Indikacija	Anestezija	Depresija	Ne mogu naći da je navedeno ni u jednoj referencij njihovoj	(7)
KLORAMFENIKOL I BETAMETAZON	Način primjene	Intraokularno	Intranazalno	Nije navedeno	(7)
KOMBINACIJA CIPROFLOKSACIN I DEKSAMETAZON A	Indikacija	Ciprofloksacin za bakterijske infekcije Deksametazon za upalne bolesti, alergije, endokrine poremećaje	Začepljeni gornji dišni putevi u djece	Povišen GUK	(87)
KRIZABOROL	Indikacija	Blagi do umjereni atopijski dermatitis u odraslih i djece starije od 2 godine	Psorijaza, seboreični dermatitis, vitiligo, upalni linearni verukozni epidermalni nevus	Minimalna sistemska apsorpcija, opekline lokalizirane na mjestu primjene	(88)
KVETIAPIN	Indikacija	Ozbiljni depresivni poremećaji, shizofrenija, bipolarni poremećaji	Nesanica	Povećanje težine, akatizija, fatalna	(7)

				hepatotoksično st	
LETERMOVIR	Indikacija	Profilaksa CMV u transplantaciji hematopoetskih stem-stanica	Profilaksa CMV u primatelja transplantiranih pluća	Ništa značajno	(89)
LOPINA VIR RITONA VIR	Indikacija	HIV infekcija	COVID-19	Produljenje QT intervala	(70)
METFORMIN	Indikacija	Dijabetes tipa II u odraslih, pogotovo pretili pacijenti	Adenokarcinom pluća s mutacijom EGFR	Gastrointestina lne nuspojave (proljevi, mučnina, mukozitis)  Osip	(7)
METILFENIDAT	Skupina pacijenata	Djeca	Odrasli	Nisam našla	(7)
METOTREKSAT	Indikacija	Imunosupresiv (karcinom, autoimune bolesti poput RA i psorijaze)	Ozbiljni kožni problemi	GI nuspojave (mučnina, proljevi, povraćanje) Povišeni jetreni enzimi  Supresija koštane srži	(90)
MIRTAZAPIN	Indikacija	Ozbiljne depresivne epizode	Poremećaj hranjenja koji karakteriziraju izbjegavanje ili ograničavanje unosa hrane u adolescenata	Opasnost od suicidalnih misli, ali nema baš studija koje su ovo istražile	(7)
	Skupina pacijenata	Odrasli	Adolescenti		
NOVI ORALNI ANTIAGOAGULAN SI	Doza	Preporučene doze za razrjeđivanje krvi (prevencija ugrušaka)	Subdoziranje u bolesnika s AF apiksaban s 5 na 2,5mg; rivaroksaban 20 na 15mg; endoksaban 60 na 30mg	Endoksaban nema; Rivaroksaban - veći rizik od moždanog i sistemske embolije; Apiksaban - veći rizik od smrtnog ishoda	(40, 91- 94)
	Indikacija	Liječenje i prevencija duboke venske tromboze i plućne embolije	Akutni koronarni sy		

OKSIMETAZOLIN MUPIROCIN KLOTRIMAZOL	Indikacija	Dekongestiv Lokalne bakterijske infekcije kože Gljivične infekcije kože, vagine	Profilaksa i infekcije ušnih cijevi	Nije bilo značajnih nuspojava	(95)
POLIDOKANOL	Indikacija	Varikoziteti sustava velike safenske vene	Hemangiom, limfocele, piogeni granulom, glomuvencozne malformacije...	Bol, eritema (crvenilo), oteklina, ekhimozna (modrice) i ulceracija (stvaranje rana)	(96)
PRAZOSIN	Indikacija	Arterijska hipertenzija BHP	PTSP	Pogoršanje već prisutnih suicidalnih misli i pojava suicidalnih misli	(7)
RISPERIDON	Indikacija	Psijatrijski poremećaji (shizofrenija, bipolarni poremećaji) u adolescenata i odraslih	Disruptivno ponašanje u djece i adolescenata	Verbalna agresija, pogoršanja u ponašanju, povećana težina, opseg struka, glukoza, prolaktin, inzulin	(97)
RISPERIDON	Indikacija	Psijatrijski poremećaji (shizofrenija, bipolarni poremećaji) u adolescenata i odraslih	Bihevioralni i psihološki simptomi demencije	Povećan rizik od cerebrovaskula rnih nuspojava i smrti u starijih osoba	(98)
RITUKSIMAB	Indikacija	Umjereni do teški pemfigus	Autoimune bolesti koje uzrokuju stvaranje mjehura u koži i sluznicama	Ozbiljne nuspojave vrlo rijetke	(99)
RUPATADIN	Indikacija	Alergijski rinitis i urtikarije	Autoimune i dermatološke bolesti	Tipične nuspojave antihistaminika druge generacije	(100)
RUXOLITINIB	Indikacija	Mijelofibroza Policitemija vera	Kožne bolesti (vitiligo, psorijaza,	Blage do umjerene nuspojave,	(7) (101 ) (102)

			atopijski dermatitis)	dobra podnošljivost	
SAKUBITRIL/ VALSARTAN	Indikacija	Smanjenje rizika od kardiovaskularnih hospitalizacija i smrti u pacijenata s nižom ejekcijskom frakcijom lijeve klijetke od normalne	Akutno dekompenzirano zatajenje srca, akutni koronarni sy, urođene srčane bolesti u odraslih, zatajenje desne klijetke...	Nije istražena sigurnost i učinkovitost	(103)
SIMVASTATIN LOVASTATIN ATORVASTATIN FLUVASTATIN PRAVASTATIN ROSUVASTATIN	Indikacija	Dislipidemija Sekundarna prevencija koronarne bolesti srca	Hepatocelularni karcinom	Nije navedeno	(7)
SIROLIMUS EVEROLIMUS	Indikacija	Prevenција akutnog odbacivanja pri presađivanju bubrega u odraslih	Imunološki poremećaji, proliferativni poremećaji ili vaskularne abnormalnosti Kongenitalni hiperinzulinizam	Nije bilo ozbiljnih nuspojava ni u koga	(7)
SPIRONOLAKTON KAPTOPRIL ENALAPRIL PROPRANOLOL FUROSEMID	Farm. oblik	Tablete za oralnu upotrebu	Prašci dobiveni usitnjavanjem tableta	Nije navedeno	(7)
SSRI	Indikacija	Velika depresija, generalizirani anksiozni poremećaj, panični poremećaj, OKP, bulimija, nervoza i PTSP	Migrena, tjelesni dismorfični poremećaj, poremećaj kontrole impulsa, sindrom iritabilnog crijeva, parafilije, hiperseksualnost i prije svega, preuranjena ejakulacija	Serotoninski sindrom, povećane stope krvarenja ili hiponatremija, veći rizik od suicidalnosti (djeca i adolescenti)	(104)
TAKROLIMUS	Skupina pacijenata	Sprječavanje odbacivanja presađenog bubrega, srca, jetre	Glomerularna bolest u djece	Ozbiljne infekcije, hipertenzija, GI simptomi,	(105)

		Lokalno za atopijski dermatitis		nefrotoksičnost ...	
TEMOZOLOMID	Indikacija	Glioblastom i anaplastični astroцитom	Agresivni i metastatski neuroendokrini tumori hipofize	Mučnina, glavobolja, osip, konstipacija, anoreksija, umor, napadaji	(106)
TERIPARATID	Indikacija	Osteoporoza	Sraštanje kostiju nakon spinalne fuzije	Nije navedeno	(107)
TIGECIKLIN	Indikacija	Ozbiljne bakterijske infekcije (komplikacije infekcija kože i mekog tkiva, komplikacije intraabdominalnih infekcija, upala pluća stečena u bolnici)	Druge ozbiljne bakterijske infekcije	Visoka smrtnost i dosta nuspojava	(108)
TOFACITINIB	Indikacija	RA, ulcerozni kolitis i aktivni psorijatični artritis	Dermatološke bolesti otporne na lijekove prve linije th.	Herpes Zoster Ozbiljne infekcije, malignomi, veliki kardiovaskularni događaji	(109) (110)
TOPIKALNI INHIBITORI KALCINEURINA (TAKROLIMUS I PIMEKROLIMUS)	Indikacija	Atopijski dermatitis	Vitiligo, druge vrste dermatitisa, lichen sclerosus	Nema ih radi minimalne sistemske apsorpcije	(111)
TRAZODON	Indikacija	Depresija u kombinaciji s tjeskobom ili bez nje	Nesanica	Nije baš navedeno, spomenuta sedacija	(7)
	Subdoziranje	75-150 mg dnevno	50-100 mg dnevno		
TRIAMCINOLON ACETONID	Indikacija	Upalne kožne bolesti, alergijske reakcije, Ra i druge upalne bolesti zglobova, astma	Uveitis, makularna degeneracija povezana sa starenjem, dijabetički makularni edem (intravitrealna primjena)	Povišenje očnog tlaka, oštećenje katarakte, citotoksični učinak na očne strukture	(112)
	Način primjene	Intraartikularna primjena, inhalacija,	Intravitrealna primjena		

		nazalna primjena, intramuskularna primjena			
USTEKINUMAB	Indikacija	Umjerena do teška plak psorijaza, psorijatični artritis, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis	Drugi tipovi psorijaze, pityriasis rubra pilaris, hidradenitis suppurativa, atopijski dermatitis, pioderma gangrenosum	Manje infekcije, kao što su infekcije dišnog trakta, infekcije mokraćnog sustava i nazofaringitis	(113)
β-BLOKATORI	Skupina pacijenata	Odrasli	Djeca	Nije dovoljno istraženo	(114)

**Kratice:** ADHD-poremećaj pozornosti s hiperaktivnošću (engl. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*); BHP–benigna hiperplazija prostate; CMV-citomegalovirus; EGFR-receptor epidermalnog faktora rasta; GI–gastrointestinalni; GUK–glukoza u krvi; HIV-virus humane imunodeficijencije; MRSA-S. aureus otporan na meticilin (engl. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*); OKP-opsesivno-kompulzivni poremećaj; PTSP–posttraumatski stresni poremećaj; RA–reumatoidni artritis; SAPHO-sinovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis; SSRI-selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina (engl. *Serotonin selective reuptake inhibitor*)

## **5. RASPRAVA**

Usprkos nedostatnim informacijama i znanstvenim dokazima, *off-label* propisivanje i primjena lijekova vrlo su česta praksa u zdravstvenom sustavu. U provedenom istraživanju, prikazana su najnovija saznanja i aktualne znanstvene spoznaje o ovoj temi. Temeljna misao ovoga rada bilo je pitanje racionalnog propisivanja van odobrenih uvjeta, odnosno individualna procjena omjera koristi i rizika, za svakog pojedinog pacijenta, prije same primjene lijeka.

U prikazanim rezultatima navedeni su pojedini lijekovi koji se koriste van odobrene primjene, bilo na razini indikacije (domperidon) (54), trajanja liječenja (IPP) (59) ili skupine pacijenata (tramadol) (63). Jasno je da su mogući štetni učinci vrlo ozbiljni i da je potrebno objektivno promišljanje o tome nadmašuju li ih potencijalne koristi primjene (npr. tromboembolija prilikom liječenja kožnih problema lijekom Diane 35 (44)). U slučaju kada postoji sigurnija i bolja alternativa, s dokazanom učinkovitošću, besmisleno je da se u tu svrhu koriste lijekovi koji sa sobom nose velike rizike, a uopće nemaju utemeljene znanstvene dokaze o svom djelovanju (oralni oblici ketokonazola za gljivične infekcije (47)). Također, u tablici koja prikazuje novija saznanja o *off-label* primjenama lijekova, na koja smo naišli prilikom pregleda nedavno objavljenih znanstvenih članaka, jasno je da je u većini slučajeva takva primjena na razini same indikacije. Sumarno, rezultati pokazuju da je korištenje lijekova van odobrenih uvjeta široko rasprostranjeno, toliko da je postalo dio svakodnevnog liječničkog prakse.

Pregledom dostupne literature, osim mnogo primjera lijekova koji se propisuju i koriste na ovaj način, vidljivo je i da postoje mnoge poteškoće i ograničenja u provođenju istraživanja ove problematike. Većinom se ti problemi odnose na nedovoljno precizne studije koje su proučavale samo učinkovitost, bez mogućih nuspojava i rizika, ili jednostavno vrlo malo postojećih studija iz kojih se ne može dovoljno toga zaključiti, što je većinom prisutno u posebnim terapijskim skupinama (trudnice i starije osobe) (24). Također, jedan je od glavnih uzroka ove problematike i financijsko pitanje. S jedne strane, velike naknade za pojedine lijekove, radi kojih se pacijenti i zdravstveni radnici odlučuju na lijekove koji su van odobrenih uvjeta jer su jeftiniji ili se uopće ne nadoplaćuju. S druge strane, veliki troškovi kliničkih studija koje bi farmaceutske kompanije trebale podmiriti kako bi registrirale nove indikacije za postojeće lijekove te time povećale njihovu dostupnost i sigurnost (2).

Idealno bi bilo da svaka država ima uspostavljen nacionalni pravni okvir koji služi za regulaciju propisivanja lijekova izvan odobrenja, kako bi omogućio liječnicima da ih propisuju s jasnom procjenom omjera rizika i koristi, čime bi se povećala sigurnost za bolesnika, a smanjila pravna odgovornost liječnika. U Europskoj Uniji *off-label* primjena nije zabranjena, ali nije ni eksplicitno autorizirana. Europska komisija nastoji osigurati da svaki lijek bude



propisan u skladu sa svojim odobrenim uvjetima i da rizici za bolesnike budu što manji. Međutim, svaka država određuje svoju regulativu takve primjene lijekova. Tako su određene zemlje (Francuska, Italija, Španjolska, Njemačka, Nizozemska, Švedska, Grčka, Mađarska, Ujedinjeno Kraljevstvo i Litva) poduzele mjere i utvrdile zakone, dok neke druge (Austrija, Belgija, Bugarska, Danska, Češka, Finska, Portugal, Estonija, Malta i Slovenija) nemaju nikakve specifične restrikcije. U svakom slučaju, središnja ideja je da *off-label* upotreba pada pod odgovornost samog liječnika koji ju propisuje, prema čemu može i snositi posljedice za moguće štetne ishode (npr. slučaj u Rumunjskoj u kojem je bevacizumab u *off-label* primjeni uzrokovao sljepoću) (7).

Također, osim kliničkih ispitivanja (RCT) koja najbolje mogu pružiti uvid u učinkovitost i sigurnost određenog lijeka, vrlo je važno pratiti i koristiti podatke iz stvarnog svijeta („medicina utemeljena na dokazima“). Specifično, podatke iz registara pacijenata i izvještaja o nuspojavama, čime se bolje može procijeniti njihova sigurnost i odnos koristi i rizika, što je pogotovo potrebno u područjima i skupinama gdje nije moguće provesti RCT-ove. Kada bi se temeljito provodilo spomenuto praćenje i korištenje informacija o lijekovima, na osnovu toga bi se mogle razviti smjernice za propisivanje izvan odobrenih uvjeta. Time bi se liječnicima uvelike pomoglo da donesu informirane i znanstveno utemeljene odluke, ali i dodatno smanjila odgovornost za postojeće rizike te osigurala veća sigurnost samih pacijenata (5).

*Off-label* terapija nije jedina prilikom koje imamo manjak podataka o sigurnosti i učinkovitosti. Određenim lijekovima FDA može dati odobrenje koje im omogućuje da brže dospiju na tržište iz specifičnih razloga. Riječ je o lijekovima za rjeđa, ozbiljna i životno ugrožavajuća stanja i bolesti (*Orphan* lijekovi, *Fast Track*, *Accelerated Approval*, *Priority Review* i *Breakthrough Therapy*) koji nose sa sobom slične izazove kao i primjena lijekova van odobrenih uvjeta (115).

Davanje poticaja farmaceutskim kompanijama za registraciju novih indikacije, ponajviše bi moglo povećati broj odobrenih lijekova s detaljnom analizom omjera rizika i koristi. Noviji lijekovi se sve više odobravaju samo za jednu indikaciju, stoga su česta ispitivanja za njihovu primjenu u sličnim medicinskim stanjima, ali u istom području primjene. Što se tiče bolesnika, bilo bi idealno kada bi se naknade troškova za lijekove prilagodile situaciji pa im se osigurao potreban lijek u slučaju da nema adekvatne alternative i time povećao pristup lijekovima.

Kao i svako istraživanje, tako i ovo ima svojih nedostataka i ograničenja. Prvo, od svih dostupnih baza podataka, koristili smo samo PubMed, uz mrežne stranice regulatornih agencija (EMA, HALMED i FDA). Time smo možda izostavili neka još važnija saznanja koja nisu bila dostupna u sklopu pregledanih izvora. Također, iako smo na PubMed-u koristili napredno pretraživanje, uvrstivši samo frazu *off-label* koju smo tražili u naslovima članaka, možda smo nenamjerno izostavili druge radove koji to nisu naglasili u svom naslovu ili su se možda izrazili na neki drugi način. Naposljetku, s obzirom na ogroman ukupni broj znanstvenih članaka čiji naslovi uključuju traženi izraz (2579), ograničili smo pretragu na posljednjih pet godina, kako bismo dobili najnovija saznanja. Na taj način smo ponovno, nenamjerno, mogli izostaviti radove koji možda sadrže važna otkrića, ali su objavljena ranije od 2019. godine. Činjenica je, da su i u zadnja dva mjeseca, od napravljene pretrage u kolovozu 2024., možda objavljena još novija i važnija ispitivanja, koja također nisu obuhvaćena u ovom, usprkos svemu, opsežnom radu.

Budući da je *off-label* primjena lijekova već sada dio svakodnevne medicinske prakse, a sudeći po svemu još će više napredovati, ključno je da se bolje regulira kako bi se pacijentima omogućila što bolja i sigurnija terapija, a smanjila odgovornost koja je većinski na samim liječnicima koji propisuju takvu terapiju. Ovo je svakako nešto što može proširiti dosadašnje vidike i područja znanja na polju medicine, a možda i biti odgovor na neka dosad neodgovorena pitanja, ali je vrlo važno da se pri takvim postupcima pomno i svjesno promišlja unaprijed o potencijalnim koristima i rizicima. Educiranje zdravstvenih djelatnika, ali i pacijenata, također je važna točka. Kroz ovaj rad smo mogli vidjeti da mnogi nisu svjesni mogućih štetnih učinaka niti toga da je uopće riječ o primjeni izvan odobrenih uvjeta, čime mogu dovesti sebe (samoliječenje) ili druge (propisivanje) u opasnost i time vrlo lako ugroziti zdravlje.

Ovaj pregledni rad definitivno može biti okosnica za mnoge buduće radove, općenite, poput njega, ali i specifične, koji će se fokusirati na određenu skupinu lijekova/lijek, terapijsku skupinu pacijenata, kliničko područje, državu itd. Jedno je sigurno, *off-label* primjena lijekova i dalje ostaje široko, ali neistraženo područje medicine, s mnogo neodgovorenih pitanja. Unatoč tome što se već koristi u brojnim kliničkim situacijama, nedostatak čvrstih istraživačkih podataka često stvara prostor za neizvjesnosti. Pred nama su brojni izazovi i mogućnosti koje će buduća istraživanja morati rasvijetliti kako bi se osigurala veća sigurnost i učinkovitost ovakve primjene. Svijet *off-label* uporabe lijekova nosi ogroman potencijal, ali i brojne nepoznanice koje tek trebaju biti otkrivene.

## **6. ZAKLJUČAK**

Ovo istraživanje pokazalo je da:

1. *Off-label* propisivanje i korištenje lijekova vrlo je raširena praksa u medicini unatoč manjkavim znanstveno utemeljenim dokazima (kliničkim ispitivanjima).
2. *Off-label* propisivanje i korištenje lijekova je najučestalije u pedijatrijskoj, trudničkoj i gerijatrijskoj populaciji te u onkološkom i psihijatrijskom području, kao i u rijetkim bolestima.
3. Zabrinjavajuće veliki postotak liječnika, u manjku edukacije i znanja, nesvjesno propisuje lijekove izvan odobrenih uvjeta, ponekad nimalo racionalno i bespotrebno, uz postojeću i dokazano bolju alternativu (omjer koristi i rizika).
4. Potrebna je bolja regulacija *off-label* propisivanja i korištenja lijekova na nacionalnoj razini kako bi se smanjila odgovornost liječnika, a povećala sigurnost terapije za pacijenta.
5. Idealno bi bilo pratiti i prikupljati informacije iz stvarnog svijeta (registri pacijenata i izvještaji o nuspojavama) kako bi se osmislile smjernice za ovakvu vrstu liječenja.
6. Još je mnogo neodgovorenih pitanja, kao i prostora za napredak i istraživanja u ovom širokom području od velike medicinske važnosti.
7. Svijet *off-label* propisivanja i korištenja lijekova upotrebe nosi ogroman potencijal, ali i brojne nepoznanice.

## **7. LITERATURA**

1. Corr P, Williams D. The pathway from idea to regulatory approval: examples for drug development [Internet]. In: Institute of Medicine Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Conflict of interest in medical research, education, and practice. Washington: National Academies Press; 2009 [citirano 24. listopada 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22930/>
2. Tamimi NA. Drug Development: from concept to marketing! Nephron Clin Pract. 2009. PMID: 19729922 Review.
3. Vitezić D. Priručnik o kliničkim ispitivanjima [Internet]. Zagreb: Koalicija udruga u zdravstvu [citirano 10. listopada 2024. godine]. Dostupno na: [https://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2018/07/Prirucnik\\_klinicko\\_ispitivanje.pdf](https://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2018/07/Prirucnik_klinicko_ispitivanje.pdf)
4. European Medicines Agency. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency [citirano 9. listopada 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international-council-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use-ich>
5. Weda M, Hoebert J, Vervloet M, Moltó Puigmarti C, Damen N, Marchange S i sur. Study on off-label use of medicinal products in the European Union: report [Internet]. Bruxelles: European Commission; 2017 [citirano 24. listopada 2024. godine]. Dostupno na: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/ecf85518-d376-11e9-b4bf-01aa75ed71a1/language-en>
6. Jansen RM. Off-label use of medication. In: Beran R. Legal and Forensic Medicine. Berlin: Springer; 2013. str 1601–15.
7. Rusz CM, Ősz BE, Jîtcă G, Miklos A, Bătrînu MG, Imre S. Off-Label Medication: From a simple concept to complex practical aspects. Int J Environ Res Public Health. 2021;18:10447.
8. BioTech Spain. What is meant by off-label [Internet]. Barcelona: BioTech Spain; 2023 [citirano 5. rujna 2024.godine]. Dostupno na: <https://biotech-spain.com/en/articles/what-is-meant-by-off-label/>
9. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N i sur. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child. 2000;83:502-5.

10. Barbui C, Danese A, Guaiana G, Mapelli L, Miele L, Monzani E i sur. Prescribing second-generation antipsychotics and the evolving standard of care in Italy. *Pharmacopsychiatry*. 2002;35:239-43.
11. Haslund-Krog S, Mathiasen R, Christensen HR, Holst H. The impact of legislation on drug substances used off-label in paediatric wards--a nationwide study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70:445-52.
12. Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:349-53.
13. Cras A, Conscience MA, Rajzbaum G, Lillo-Le Louët A, Lopez N, Tersen I i sur. Off-label prescribing in a French hospital. *Pharm World Sci*. 2007;29:97-100.
14. Ekins-Daukes S, McLay JS, Taylor MW, Simpson CR, Helms PJ. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;56:92-5.
15. Grundmark B, Garmo H, Zethelius B, Stattin P, Lambe M, Holmberg L. Anti-androgen prescribing patterns, patient treatment adherence and influencing factors; results from the nationwide PCBaSe Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:1619-30.
16. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*. 2014;134:361-72.
17. Uredba (EZ) br. 1901/2006 Europskog parlamenta i vijeća o lijekovima za pedijatrijsku upotrebu i izmjeni Uredbe (EEZ) br. 1768/92, Direktive 2001/20/EZ, Direktive 2001/83/EZ i Uredbe (EZ) br. 726/2004 (2006).
18. van Riet-Nales DA, de Jager KE, Schobben AF, Egberts TC, Rademaker CM. The availability and age-appropriateness of medicines authorized for children in The Netherlands. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:465-73.
19. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P i sur. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ*. 2000;320:79-82.
20. Kieran EA, O'Callaghan N, O'Donnell CP. Unlicensed and off-label drug use in an Irish neonatal intensive care unit: a prospective cohort study. *Acta Paediatr*. 2014;103:e139-42.
21. Conroy S, Peden V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain management. *Paediatr Anaesth*. 2001;11:431-6.

22. Palcevski G, Skocibusic N, Vlahovic-Palcevski V. Unlicensed and off-label drug use in hospitalized children in Croatia: a cross-sectional survey. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:1073-7.
23. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. *IJPP.* 2010;18:226-9.
24. Cherubini A, Oristrell J, Pla X, Ruggiero C, Ferretti R, Diestre G i sur. The persistent exclusion of older patients from ongoing clinical trials regarding heart failure. *Arch Intern Med.* 2011;171:550-6.
25. Dautzenberg PL, van der Zande JA, Conemans JM, Rikkert MG. Off-label drug use on a Dutch geriatric ward. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24:1173-4.
26. European Medicines Agency. Medicines for older people [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency [citirano 14. rujna 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/medicines-older-people>
27. Levêque D. Off-label use of anticancer drugs. *Lancet Oncol.* 2008;9:1102-7.
28. Assion HJ, Jungck C. Off-label prescribing in a German psychiatric hospital. *Pharmacopsychiatry.* 2007;40:30-6.
29. Hrvatski savez za rijetke bolesti. Rijetke bolesti [Internet]. Zagreb: Hrvatski savez za rijetke bolesti; 2020 [citirano 2. listopada 2024.godine]. Dostupno na: <https://rijetke-bolesti.com/rijetke-bolesti/>
30. Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (2000).
31. Brabers AEM. Orphan drugs to be followed. Identifying and characterizing the development of follow-on orphan medicinal products in Europe [diplomski rad]. Utrecht: Utrecht University; 2010.
32. Heemstra HE, van Weely S, Büller HA, Leufkens HG, de Vruh RL. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discov Today.* 2009;14:1166-73.
33. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med.* 2006;166:1021-6.



34. Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc.* 2012;87:982-90.
35. Petkova V, Georgieva D, Dimitrov M, Nikolova I. Off-label prescribing in pediatric population-literature review for 2012-2022. *Pharmaceutics.* 2023;15:2652.
36. Tukayo BLA, Sunderland B, Parsons R, Czarniak P. High prevalence of off-label and unlicensed paediatric prescribing in a hospital in Indonesia during the period Aug.-Oct. 2014. *PLoS One.* 2020;15:e0227687.
37. Pesiou S, Barcelo R, Papazisis G, Torres F, Pontes C. Prevalence of use of on-label and off-label psychotropics in the Greek pediatric population. *Front Pharmacol.* 2024;15:1348887.
38. Hach I, Bertsch T, Nonell P. The prevalence of off-label use and supratherapeutic blood levels of outpatient psychotropic medication in suicidal adolescents. *Front Psychiatry.* 2024;14:1240681.
39. Guastella V, Delorme J, Chenaf C, Authier N. The prevalence of off-label prescribing of transmucosal immediate-release fentanyl in France. *J Pain Symptom Manage.* 2022;63:980-987.
40. Shen NN, Zhang C, Hang Y, Li Z, Kong LC, Wang N i sur. Real-world prevalence of direct oral anticoagulant off-label doses in atrial fibrillation: an epidemiological meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2021;12:581293.
41. Wiebe J, Lipman J, Reade MC. A point-prevalence study of off-label medication use in an Australian adult tertiary intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 2023;24:183-187.
42. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2013. Priopćenje Europske agencije za lijekove o Diane 35 i njegovim genericima koji se koriste za liječenje akni. Hrvatska, Zagreb [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2013/Priopcenje-Europske-agencije-za-lijekove-o-Diane-35-i-njegovim-genericima-koji-se-koriste-za-lijecenje-akni/767/>
43. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2013. Priopćenje Europske agencije za lijekove o početku procjene sigurnosti primjene lijeka Diane 35 i njegovih generika [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2013/Priopcenje-Europske-agencije-za-lijekove-o-pocetku-procjene-sigurnosti-primjene-lijeka-Diane-35-i-njegovih-generika/770/>

44. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2013. Koristi primjene lijeka Diane 35 i njegovih generika nadmašuju rizike u određenih skupina pacijentica [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2013/Koristi-primjene-lijeka-Diane-35-i-njegovih-generika-nadmasuju-rizike-u-odredenih-skupina-pacijentica/825/>
45. EMA [Internet]. Amsterdam: EMA; 2013. Benefits of Diane 35 and its generics outweigh risks in certain patient groups [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/cyproterone-ethinylestradiol-containing-medicines>
46. EMA [Internet]. Amsterdam: EMA; 2013. Ketoconazole-containing medicines – referral [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ketoconazole-containing-medicines>
47. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2013. Europska agencija za lijekove preporučuje suspenziju odobrenja oralnih oblika ketokonazola za liječenje gljivičnih infekcija [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2013/Europska-agencija-za-lijekove-preporucuje-suspenziju-odobrenja-oralnih-oblika-ketokonazola-za-lijecenje-gljivicnih-infekcija/881/>
48. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2015. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2015/Pismo-zdravstvenim-radnicima-o-riziku-od-dijabeticke-ketoacidoze-tijekom-lijecenja-inhibitorima-SGLT2-Invokana-Vokanamet-Forxiga-Xigduo-Jardiance-Synjardy/1375/>
49. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2016. Preporuke za minimizaciju rizika od dijabetičke ketoacidoze povezanog s primjenom SGLT2 inhibitora [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Preporuke-za-minimizaciju-rizika-od-dijabeticke-ketoacidoze-povezanog-s-primjenom-SGLT2-inhibitora/1490/>
50. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2016. EMA potvrdila preporuke za minimizaciju rizika od dijabetičke ketoacidoze povezanog s primjenom SGLT2 inhibitora [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/EMA-potvrdila-preporuke->

za-minimizaciju-rizika-od-dijabeticke-ketoacidoze-povezanog-s-primjenom-SGLT2-inhibitora/1496/

51. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2016. Pismo zdravstvenim radnicima s ažuriranim informacijama o riziku od dijabetičke ketoacidoze tijekom liječenja inhibitorima SGLT2 [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2016/Pismo-zdravstvenim-radnicima-s-azuriranim-informacijama-o-riziku-od-dijabeticke-ketoacidoze-tijekom-lijecenja-inhibitorima-SGLT2-Invokana-Vokanamet-Forxiga-Xigduo-Jardiance-Synjardy/1508/>
52. EMA [Internet]. Amsterdam: EMA; 2016. EMA confirms recommendations to minimise ketoacidosis risk with SGLT2 inhibitors for diabetes [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/sglt2-inhibitors>
53. Torre LA, Siegel RL, Jemal A. Lung cancer statistics. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:1-19.
54. EMA [Internet]. Amsterdam: EMA; 2014. Domperidone-containing medicines – referral [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/domperidone-containing-medicines>
55. HALMED [Internet]. Zagreb: HALMED; 2024. Europska unija pojačava mjere za upravljanje nestašicama agonista GLP-1 receptora [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2024/Europska-unija-pojacava-mjere-za-upravljanje-nestasicama-agonista-GLP-1-receptora/3346/>
56. Wang J-Y, Wang Q-W, Yang X-Y, Yang W, Li D-R, Jin J-Y, et al. GLP-1 receptor agonists for the treatment of obesity: Role as a promising approach. *Frontiers in Endocrinology.* 2023;14.
57. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2020. Bringing a cancer doctor's perspective to FDA's response to the COVID-19 pandemic [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/bringing-cancer-doctors-perspective-fdas-response-covid-19-pandemic>
58. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2020. Coronavirus (COVID-19) update: FDA revokes emergency use authorization chloroquine and hydroxychloroquine [citirano

12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-revokes-emergency-use-authorization-chloroquine-and>
59. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2011. Low magnesium levels can be associated with long term use of proton pump inhibitor drugs [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-low-magnesium-levels-can-be-associated-long-term-use-proton-pump>
60. Morris N, Nighot M. Understanding the health risks and emerging concerns associated with the use of long-term proton pump inhibitors. *Bull Natl Res Cent.* 47: 134;2023. <https://doi.org/10.1186/s42269-023-01107-9>
61. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2011. FDA Drug Safety Communication: New warnings against use of terbutaline to treat preterm labor [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-warnings-against-use-terbutaline-treat-preterm-labor>
62. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2013. FDA recommends against prolonged use of magnesium sulfate to stop pre-term labor due to bone changes in exposed babies [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-recommends-against-prolonged-use-magnesium-sulfate-stop-pre-term>
63. FDA [Internet]. Silver Spring; FDA; 2015. FDA evaluating the risks of using the pain medicine tramadol in children aged 17 and younger [citirano 12. kolovoza 2024. godine]. Dostupno na: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-evaluating-risks-using-pain-medicine-tramadol-children-aged-17-and>
64. Rodieux F, Vutskits L, Posfay-Barbe KM, Habre W, Piguet V, Desmeules JA i sur. When the safe alternative is not that safe: tramadol prescribing in children. *Front Pharmacol.* 2018. 5;9:148. doi: 10.3389/fphar.2018.00148
65. Tegtmeier K, Atassi G, Zhao J, Maloney NJ, Lio PA. Off-Label studies on anakinra in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:73-86.

66. Maniscalco V, Abu-Rumeileh S, Mastrolia MV, Marrani E, Maccora I, Pagnini I i sur. The off-label use of anakinra in pediatric systemic autoinflammatory diseases. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2020;12:1759720X20959575.
67. Skånland SS, Ciešlar-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol.* 2019;865:172732.
68. Maloney NJ, Zhao J, Tegtmeyer K, Lee EY, Cheng K. Off-label studies on apremilast in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat.* 2020;31:131-140.
69. Mehta H, Sharma A, Dogra S. Evolving utility of apremilast in dermatological disorders for off-label indications. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:2136-2149.
70. Zequn Z, Yujia W, Dingding Q, Jiangfang L. Off-label use of chloroquine, hydroxychloroquine, azithromycin and lopinavir/ritonavir in COVID-19 risks prolonging the QT interval by targeting the hERG channel. *Eur J Pharmacol.* 2021;893:173813.
71. Bro T, Derebecka M, Jørstad ØK, Grzybowski A. Off-label use of bevacizumab for wet age-related macular degeneration in Europe. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020;258:503-511.
72. Oleszek JL, Kanallakan AS, Powell AJ. Out of the spasticity box: Off-label uses of botulinum toxin in children. *J Pediatr Rehabil Med.* 2020;13:205-207.
73. Babidhan R, Lewis A, Atkins C, Jozefczyk NJ, Nemecek BD, Montepara CA i sur. Safety and efficacy of cefiderocol for off-label treatment indications: a systematic review. *Pharmacotherapy.* 2022;42:549-566.
74. Pani A, Colombo F, Agnelli F, Frantellizzi V, Baratta F, Pastori D i sur. Off-label use of ceftaroline fosamil: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54:562-571.
75. Ftergioti A, Degli Antoni M, Kontou A, Kourti M, Pantzartzi K, Zarras C i sur. Off-label use of ceftazidime/avibactam in neonatal intensive care unit: a real-life experience and literature review. *Pediatr Infect Dis J.* 2024;43:e149-e154.
76. De Vito A, Fiore V, Colpani A, Zauli B, Fanelli C, Tiseo G i sur. The current and future off-label uses of dalbavancin: a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27:1222-1238.
77. Simonetti O, Rizzetto G, Molinelli E, Cirioni O, Offidani A. Review: a safety profile of dalbavancin for on- and off-label utilization. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:223-232.

78. Polyzos SA, Makras P, Tournis S, Anastasilakis AD. Off-label uses of denosumab in metabolic bone diseases. *Bone*. 2019;129:115048.
79. Moisa SM, Trandafir LM, Brinza C, Miron IC, Tarca E, Butnariu LI i sur. Current antithrombotic therapy strategies in children with a focus on off-label direct oral anticoagulants-a narrative review. *Children (Basel)*. 2022;9:1093.
80. Thomas VM, Abou-Ismaïl MY, Lim MY. Off-label use of emicizumab in persons with acquired haemophilia A and von Willebrand disease: A scoping review of the literature. *Haemophilia*. 2022;28:4-17.
81. Nazeam J, Mohammed EZ, Raafat M, Houssein M, Elkafoury A, Hamdy D i sur. Based on principles and insights of COVID-19 epidemiology, genome sequencing, and pathogenesis: retrospective analysis of Sinigrin and Prolixin<sup>RX</sup> (fluphenazine) provides off-label drug candidates. *SLAS Discov*. 2020;25:1123-1140.
82. Ribeiro F, Falcão MS. Off-label use of 0.19 mg fluocinolone acetonide intravitreal implant: a systematic review. *J Ophthalmol*. 2021; 2021:6678364.
83. Belayneh A. Off-Label Use of chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19 treatment in Africa against WHO Recommendation. *Res Rep Trop Med*. 2020;11:61-72.
84. Wu KK, Dao H Jr. Off-label dermatologic uses of IL-17 inhibitors. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:41-47.
85. Conti F, Moratti M, Leonardi L, Catelli A, Bortolamedi E, Filice E i sur. Anti-inflammatory and immunomodulatory effect of high-dose immunoglobulins in children: from approved indications to off-label use. *Cells*. 2023;12:2417.
86. Citirik M, Ucgul Atilgan C, Rahmanlar H, Alkan A, Gursoz H. Biological therapy for ocular Behçet's disease with off-label drug prescription in Turkey. *Eur J Hosp Pharm*. 2023;30:53-56.
87. Ben-Dov T, Yang J, April MM. Off-label use of ciprofloxacin/dexamethasone drops in the pediatric upper airway: case presentation and review of adverse effects. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2023;132:589-595.
88. Makins C, Sanghera R, Grewal PS. Off-label therapeutic potential of crisaborole. *J Cutan Med Surg*. 2020;24:292-296.
89. HIRAMA T, SHUNDO Y, WATANABE T, OHSUMI A, WATANABE T, OKADA Y. Letermovir prophylaxis for cytomegalovirus in lung-transplant recipients: a comprehensive study

with literature review of off-label use and real-world experiences. *Clin Exp Med.* 2024;24:68.

90. van Huizen AM, Vermeulen FM, Bik CMJM, Borgonjen R, Karsch SAT, Kuin RA i sur. On which evidence can we rely when prescribing off-label methotrexate in dermatological practice? - a systematic review with GRADE approach. *J Dermatolog Treat.* 2022;33:1947-1966
91. Bo M, Corsini A, Brunetti E, Isaia G, Gibello M, Ferri N i sur. Off-label use of reduced dose direct oral factor Xa inhibitors in subjects with atrial fibrillation: a review of clinical evidence. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2021;7:334-345.
92. Kaddoura R, Orabi B, Yassin MA, Omar AS. Trends in off-label indications of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in acute coronary syndrome. *Rev Cardiovasc Med.* 2023;24:180.
93. Pereira MQ, David C, Almeida AG, Brito D, Pinto FJ, Caldeira D. Clinical effects of off-label reduced doses of Direct Oral Anticoagulants: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2022;362:76-82.
94. Sang C, Chen J, Sun J, Lai Y, Liu X, Zhu W. Off-label underdosing of four individual NOACs in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Clin Invest.* 2022;52:e13819.
95. Isaacson G. Oxymetazoline, mupirocin, clotrimazole-safe, effective, off-label agents for tympanostomy tube care. *Ear Nose Throat J.* 2020;99:30S-34S.
96. Nguyen QD, Stender C, Bur D, Silapunt S. Polidocanol: a review of off-label dermatologic uses. *Dermatol Surg.* 2022;48:961-966.
97. Dinmussen M, Dietrich A, Bierens M, van der Molen JH, Verhallen AM, Overbeek WA i sur. Long-term effectiveness of off-label risperidone treatment in children and adolescents: a randomized, placebo-controlled discontinuation study. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2024;34:253-263.
98. Yunusa I, El Helou ML. The use of risperidone in behavioral and psychological symptoms of dementia: a review of pharmacology, clinical evidence, regulatory approvals, and off-label use. *Front Pharmacol.* 2020;11:596.
99. Cole C, Amber KT. Off-Label uses of rituximab in dermatology. *Curr Dermatol Rep.* 2022;11:209-220.

100. Izquierdo I, Casas L, Cabrera S, Fernandez A. How to handle off-label prescriptions of rupatadine, a second-generation antihistamine and PAF antagonist: a review. *Drugs Context*. 2024;13:2023-9-5.
101. Wu J, Smogorzewski J. Off-label studies on ruxolitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:606-612.
102. Tegtmeier K, Ravi M, Zhao J, Maloney NJ, Lio PA. Off-label studies on the use of ruxolitinib in dermatology. *Dermatitis*. 2021;32:164-172.
103. Kido K, Colvin BM, Szymanski TW, Guglin M. Sacubitril/valsartan off-label uses for heart failure. *J Card Fail*. 2022;28:1185-1201.
104. Jannini TB, Lorenzo GD, Bianciardi E, Niolu C, Toscano M, Ciocca G i sur. Off-label uses of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Curr Neuropharmacol*. 2022;20:693-712.
105. Hao GX, Song LL, Zhang DF, Su LQ, Jacqz-Aigrain E, Zhao W. Off-label use of tacrolimus in children with glomerular disease: Effectiveness, safety and pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86:274-284.
106. Iglesias P. Aggressive and metastatic pituitary neuroendocrine tumors: therapeutic management and off-label drug use. *J Clin Med*. 2023;13:116.
107. Drakopoulos P, Flevas DA, Galanopoulos IP, Lepetsos P, Zafeiris C. Off-label use of teriparatide in spine. *Cureus*. 2021;13:e16522.
108. Ben Mabrouk A, Ben Brahim H, Kooli I, Marrakchi W, Aouam A, Loussaief C i sur. Les utilisations hors-autorisation de mise sur le marché de la tigécycline [Off label uses of tigecycline]. *Ann Pharm Fr*. 2021;79:244-254.
109. Tegtmeier K, Zhao J, Maloney NJ, Atassi G, Beestrum M, Lio PA. Off-label studies on tofacitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat*. 2021;32:399-409.
110. Zhao Z, Ye C, Dong L. The off-label uses profile of tofacitinib in systemic rheumatic diseases. *Int Immunopharmacol*. 2020; 83:106480.
111. Guenther L, Lynde C, Poulin Y. Off-label use of topical calcineurin inhibitors in dermatologic disorders. *J Cutan Med Surg*. 2019;23:27S-34S.
112. Aceves-Franco LA, Sanchez-Aguilar OE, Barragan-Arias AR, Ponce-Gallegos MA, Navarro-Partida J, Santos A. The evolution of triamcinolone acetonide



therapeutic use in retinal diseases: from off-label intravitreal injection to advanced nano-drug delivery systems. *Biomedicines*. 2023;11:1901.

113. Ye L, Wu Z, Li C, Zhao X, Wan M, Wang L. Off-label uses of ustekinumab. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15910.
114. Kaley VR, Aregullin EO, Samuel BP, Vettukattil JJ. Trends in the off-label use of  $\beta$ -blockers in pediatric patients. *Pediatr Int*. 2019;61:1071-1080.
115. Michaeli DT, Michaeli T, Albers S, Boch T, Michaeli JC. Special FDA designations for drug development: orphan, fast track, accelerated approval, priority review, and breakthrough therapy. *Eur J Health Econ*. 2024;25:979-997.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Primjena lijekova izvan odobrenih uvjeta važan je dio legitimne medicinske prakse u cijelom svijetu, s obzirom da učinkoviti odobreni lijekovi ponekad mogu biti rijetki ili nedostupni. Budući da *off-label* primjena implicira važna pitanja o učinkovitosti i sigurnosti; cilj ovog istraživanja je, pregledom relevantnih izvora, identificirati najnovija saznanja o svim koristima i rizicima ovakve primjene lijekova, kao i njenoj prevalenciji.

**Materijal i metode:** Mrežne stranice regulatornih agencija (HALMED, EMA i FDA), kao i elektronska bibliografska baza podataka PubMed, pregledane su u kolovozu 2024. godine. Pretraga na PubMed-u ograničena je na petogodišnje razdoblje (2019.-2024.) kako bi se osigurala što veća aktualnost podataka

**Rezultati:** Unatoč sve kompleksnijim regulatornim zahtjevima za odobrenje lijeka, prevalencija primjene lijekova izvan odobrenih uvjeta vrlo je visoka i izvan regulative regulatornih agencija. Međutim, naš pregled objava na mrežnim stranicama agencija za lijekove pokazao je kako se podatci vezani uz upitnu sigurnost pojedinih lijekova u *off-label* primjeni redovito evaluiraju od strane takvih agencija. Pregledom dostupne literature utvrđeno je kako je indikacija najčešće promijenjeni odobreni uvjet, nakon čega slijedi skupina pacijenata, zatim način primjene, doza te farmaceutski oblik.

**Zaključak:** Svijet *off-label* upotrebe lijekova pun je potencijala, ali još uvijek dosta neistražen. Potrebna je bolja regulacija, kao i više poticaja za klinička ispitivanja, kako bi se pacijentima pružila što sigurnija terapija, a smanjila odgovornost samih liječnika. Glavna je zadaća regulatornih agencija pratiti nuspojave i nadzirati takvu upotrebu lijekova te na temelju toga procijeniti nadmašuju li koristi rizike primjene. Idealno bi bilo da se osmisle službene smjernice koje bi olakšale liječnicima propisivanje u takvim slučajevima.

## **9. SUMMARY**

**Objective:** The off-label use of medicine is an important part of legitimate medical practice worldwide, considering that effective, approved drugs could sometimes be scarce or not available. Since off-label use raises important questions about efficacy and safety; the aim of this study is, by reviewing relevant sources, to identify the latest knowledge about all the benefits and risks of this type of drug use, as well as its prevalence.

**Methods:** The websites of the regulatory agencies (HALMED, EMA and FDA), as well as the electronic bibliographic database PubMed, were reviewed in August 2024. The search on PubMed was limited to a five-year period (2019-2024) in order to ensure that the data is as up-to-date as possible.

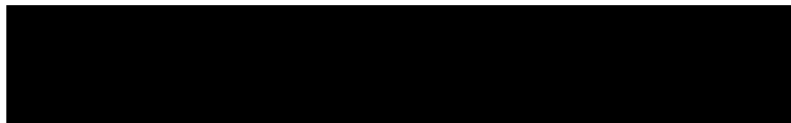
**Results:** Despite the increasingly complex regulatory requirements for drug approval, the prevalence of drug use outside of its approved labeling is very high and excluded from the regulation of regulatory agencies. However, our review of different entries on the websites of medicines agencies showed that data related to the questionable safety of certain drugs in off-label use were regularly evaluated. A review of the available literature found that the indication was the most frequently changed approved condition, followed by the patient group, then the method of administration, the dose and the pharmaceutical form.

**Conclusion:** The world of off-label use of drugs is full of potential, but still largely unexplored. Better regulation is needed, as well as more incentives for clinical trials, in order to provide patients with safer therapies and to reduce the responsibility of the doctors. The primary task of regulatory agencies is to monitor side effects and oversee such use of drugs, determining whether the benefits outweigh the risks. Ideally, official guidelines should be created to assist doctors in prescribing in such cases.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podatci:**

- Ime i prezime: Karla Petričević

**Obrazovanje:**

- 2006. – 2014. Osnovna škola „Skalice“
- 2014. – 2018. III. gimnazija Split
- 2018. – 2024. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

19.02.2024. – 25.08.2024. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna „Lučac“, Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije te Bolničkoj ljekarni KBC-a Split

**Posebne vještine:**

Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000

Strani jezik: engleski

Vozačka dozvola: B kategorija