

# Stavovi studenata medicine, dentalne medicine i farmacije o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava

---

**Kovač, Rahela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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:171:888270>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-11**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



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

**RAHELA KOVAČ**

**STAVOVI STUDENATA MEDICINE, DENTALNE MEDICINE I  
FARMACIJE O FARMAKOVIGILANCIJI I PRIJAVLJIVANJU  
NUSPOJAVA**

**DIPLOMSKI RAD**

**Akadska godina:**

**2020./2021.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, prosinac 2020.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

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

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 28. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** prof. dr. sc. Darko Modun

**Pomoć pri izradi:** dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

### STAVOVI STUDENATA MEDICINE, DENTALNE MEDICINE I FARMACIJE O FARMAKOVIGILANCIJI I PRIJAVLJIVANJU NUSPOJAVA

Rahela Kovač, broj indeksa: 162

#### Sažetak

**Cilj:** Utvrditi znanje i stavove studenata medicine, dentalne medicine i farmacije o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, ispitati njihovu spremnost za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi.

**Materijal i metode:** Ispitanici uključeni u ovo istraživanje bili su studenti medicine, dentalne medicine i farmacije svih godina studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2020./2021. U istraživanju je korišten prevedeni anketni upitnik autora Alkayyal i suradnika. Nakon prikupljanja podataka napravljena je statistička analiza gdje je razina statističke značajnosti postavljena na  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 196 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu od čega je bilo 126 studenata farmacije. Najveći broj studenata uključenih u istraživanje čine studenti treće godine svih studija koji su uglavnom bili ženskog spola. Studenti farmacije pokazali su više razine znanja o farmakovigilanciji, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine ( $p < 0,001$ ). Studenti viših godina svih studija pokazali su više razine znanja, u usporedbi sa studentima nižih godina studija ( $p < 0,001$ ). Nadalje, 12,3% svih studenata izrazilo je stav da tema farmakovigilancije nije dobro pokrivena nastavnim planom i programom, dok se 10,2% studenata u potpunosti složilo da su sa sadašnjim znanjem jako dobro pripremljeni prijaviti bilo kakvu zapaženu sumnju na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi.

**Zaključak:** Studenti farmacije imaju višu razinu znanja i pozitivnije stavove o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava u odnosu na studente medicine i dentalne medicine. Također, boljeg znanja su studenti viših godina svih studija. Većina studenata smatra da je farmakovigilancija dobro pokrivena nastavnim planom i programom, međutim smatraju i da nisu dobro pripremljeni za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi što ukazuje na potrebu za dodatnom edukacijom iz područja farmakovigilancije.

**Glavne riječi:** farmacija, medicina, dentalna medicina, farmakovigilancija, prijavljivanje nuspojava

**Rad sadrži:** 50 stranica, 6 slika, 2 tablice i 57 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

- |                                      |             |
|--------------------------------------|-------------|
| 1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin  | predsjednik |
| 2. doc. dr. sc. Ivana Pavlinac Dodig | član        |
| 3. prof. dr. sc. Darko Modun         | član-mentor |

**Datum obrane:** 14. prosinca 2020.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split, Šoltanska 2

## 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. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26  
**Mentor:** Darko Modun, MD, PhD, prof.  
**Technical assistance:** Josipa Bukić, MPharm, PhD

### **MEDICAL, DENTAL AND PHARMACY STUDENT ATTITUDES TOWARDS PHARMACOVIGILANCE AND ADVERSE DRUG REACTION REPORTING**

Rahela Kovač, index number: 162

#### **Summary**

**Objectives:** The aim of this research is to establish the knowledge, attitude and readiness towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among students of Medicine, Dental Medicine and Pharmacy.

**Material and methods:** The participants of this research were students of all years from the University of Split's programmes of Medicine, Dental Medicine and Pharmacy in the 2020/2021 academic year. A translated version of a poll questionnaire written and formed by Alkayyal et al. was used in this research. After the collection of data, a statistical analysis was performed in which the range of statistical significance was set as  $p < 0.05$ .

**Results:** In total 196 students of the University of Split School of Medicine took place in the research, 126 of which were Pharmacy students. The majority of students included in the research were 3rd year students; out of which the majority were female. In comparison to students of Dental Medicine and Medicine, Pharmacy students showed a greater level of knowledge about pharmacovigilance ( $p < 0.001$ ). Upper year students of all study programs showed a higher level of knowledge in comparison to students from lower years ( $p < 0.001$ ). Overall, 12.3% of students stated that the topic of pharmacovigilance is not covered well enough in their curriculum. However, 10.2% of students strongly agreed on being very well prepared with their current knowledge for reporting any notable ADRs in their future practice.

**Conclusion:** Pharmacy students have a greater level of knowledge and more positive attitudes about pharmacovigilance and ADR reporting in comparison to students of Medicine and Dental Medicine. Overall, greater knowledge was seen amongst upper year students. The majority of students consider pharmacovigilance to be well covered in their curriculum, however they consider themselves not being well enough prepared for ADR reporting they may encounter in their future practice. This indicates that students require additional education in the field of pharmacovigilance.

**Key words:** pharmacy, medicine, dental medicine, pharmacovigilance, adverse drug reaction reporting

**Thesis contains:** 50 pages, 6 figures, 2 tables and 57 references

**Original in:** Croatian

#### **Defense committee:**

1. Assist. Prof. Ana Šešelja Perišin, PhD	Chair person
2. Assist. Prof. Ivana Pavlinac Dodig, MD, PhD	Member
3. Prof. Darko Modun, MD, PhD	Supervisor

**Defense date:** December 14, 2020

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

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Farmakovigilancija .....	2
1.2. Definicije osnovnih pojmova u farmakovigilanciji .....	3
1.3. Povijest farmakovigilancije – primjeri ozbiljnih nuspojava .....	4
1.3.1. Kloroform .....	4
1.3.2. Otapalo dietilenglikol.....	4
1.3.3. Talidomidska katastrofa.....	5
1.3.4. Cerivastatin .....	7
1.4. Klasifikacija nuspojava.....	7
1.5. Farmakovigilancijske metode.....	9
1.5.1. Predregistracijska ispitivanja .....	9
1.5.2. Spontano prijavljivanje nuspojava .....	11
1.5.3. Ostale metode.....	14
1.6. Sustav upravljanja rizicima .....	15
1.7. Regulatorni sustav farmakovigilancije .....	16
1.8. Farmakovigilancija i prijavljivanje nuspojava u obrazovanju i svakodnevnoj praksi...	17
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....	18
2.1. Hipoteze.....	19
<b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....	20
3.1. Ispitanici .....	21
3.2. Ustroj i protokol istraživanja .....	21
3.3. Statistička analiza .....	22
<b>4. REZULTATI</b> .....	23
<b>5. RASPRAVA</b> .....	27
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	30

<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>32</b>
<b>8. SAŽETAK.....</b>	<b>38</b>
<b>9. SUMMARY.....</b>	<b>40</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>42</b>

## **Zahvala**

*Zahvaljujem cijenjenom mentoru prof. dr. sc. Darku Modunu na ukazanom povjerenju, prenesenom znanju i stručnom vodstvu.*

*Hvala dragoj dr. sc. Josipi Bukić, mag. pharm. na iznimnoj susretljivosti, korisnim savjetima, uloženom trudu i pruženoj pomoći tijekom izrade diplomskog rada.*

*Zahvaljujem dragim kolegicama Marti, Karolini, Petri, Sari i Ani na svim nezaboravnim trenucima u proteklih pet godina i divnom prijateljstvu.*

*Najveće hvala cijeloj mojoj obitelji, a posebno majci Tatjani, ocu Željku i bratu Mislavu na beskrajnoj ljubavi, razumijevanju, pruženoj podršci i svakom savjetu tijekom cijelog mog školovanja.*

*Od srca hvala i svim mojim prijateljima koji su bili uz mene, posebno Miji i Melisi. Hvala na svakom danom savjetu, strpljenju, pruženoj podršci i motivaciji te svim nezaboravnim uspomenama.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Farmakovigilancija

Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definirala je farmakovigilanciju kao "znanost i aktivnosti koje obuhvaćaju otkrivanje, procjenu, razumijevanje i prevenciju nuspojava ili bilo kakvih mogućih problema koji su povezani s lijekovima" (1). Etimološki korijeni riječi farmakovigilancija dolaze od grčke riječi *pharmakon* koja u prijevodu znači lijek te latinske riječi *vigilare* što znači budno motriti, stražariti (2). Hipokratovo načelo "*Primum non nocere*" odnosno "najprije ne naškoditi" jedno je od temeljnih načela kliničke i istraživačke etike. Već nas ono osvješćuje o nuspojavama i važnosti njihova praćenja (3). Neželjene reakcije na lijekove jedan su od glavnih problema koji se javljaju primjenom lijekova. Prema podacima iz literature do nuspojava dolazi u 10-20% slučajeva, odgovorne su za 2,5-8,4% hospitalizacija, dok smrt uzrokuju u 0,01-0,1% slučajeva (4). Nalaze se na 4.-6. mjestu uzroka smrti u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), odmah nakon kardiovaskularnih bolesti, tumora te moždanog infarkta. Ovi podaci govore nam koliko je farmakovigilancija i praćenje nuspojava bitan dio skrbi za pacijenta, ne samo u kliničkim istraživanjima, već i nakon registracije lijeka i stavljanja u promet (5,6). Cilj takvog nadzora sigurnosti primjene je otkriti moguće neželjene reakcije na lijekove prije nego li budu klinički manifestirane i time spriječiti ili smanjiti njihovu pojavnost na minimum (6). Dakle, farmakovigilancija je mnogo više od samog prikupljanja nuspojava. U djelatnost farmakovigilancije uključeni su svi pacijenti koji su korisnici lijekova, zdravstveni radnici, regulatorna tijela, farmaceutske tvrtke kao i tvrtke koje uvoze ili distribuiraju lijekove (7). To je proces u kojem se u svakodnevnoj praksi prati primjena lijekova i prikupljaju podaci kako bi se što ranije uočile nove, nepoznate nuspojave (8). Obuhvaća pregled prikupljenih podataka radi otkrivanja signala, procjenu rizika u odnosu na korist primjene, poduzima određene mjere kako bi se smanjili svi potencijalni rizici, prati utjecaj poduzetih mjera na sigurnost te u konačnici omogućuje sigurnu i učinkovitu primjenu komuniciranjem i davanjem adekvatnih informacija, kako zdravstvenim radnicima tako i pacijentima (7,8).

## 1.2. Definicije osnovnih pojmova u farmakovigilanciji

Nuspojava (engl. *Adverse Drug Reaction, ADR*) je "svaka štetna i neželjena reakcija na lijek". U to su uključene nuspojave koje nastaju prilikom primjene lijeka u odobrenim uvjetima, ali i one nuspojave koje nastaju kada se lijek primjeni izvan odobrenih uvjeta što uključuje primjenu lijeka izvan odobrene indikacije (engl. *off-label use*), predoziranje, pogrešan način primjene, medikacijske pogreške, zlouporabu te nuspojave uzrokovane pod profesionalnom izloženošću (9,10).

Neočekivana nuspojava (engl. *Unexpected ADR*) je "svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s navedenim u odobrenom Sažetku opisa svojstava lijeka, odnosno u Uputi za ispitivača za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima" (9). To uključuje svaku nuspojavu koja do sada još nije opisana, pojavljuje se u težem obliku ili učestalije nego je očekivano (4).

Štetan događaj (engl. *Adverse Event*) je "svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskom nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka" (9).

Ozbiljna nuspojava/štetan događaj je "svaka nuspojava/štetan događaj koji uključuje sljedeće: smrt osobe, po život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirodenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja" (9).

Signal je informacija koja nam govori da bi se moglo raditi o uzročnoj povezanosti lijeka i nuspojave koja do sada nije dovoljno dokumentirana ili nije poznata. Da bi nešto smatrali signalom, obično je potrebno više od jedne prijave što također ovisi o samoj kvaliteti informacije te težini nuspojave (4).

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet je "fizička ili pravna osoba sa sjedištem u Europskoj uniji koja ima odobrenje Agencije za lijekove i medicinske proizvode ili Europske komisije za stavljanje lijeka u promet i odgovorna je za stavljanje lijeka u promet" (10).

### **1.3. Povijest farmakovigilancije – primjeri ozbiljnih nuspojava**

Povijesno važni događaji doprinijeli su razvoju farmakovigilancije kakvu danas poznajemo, međutim ne smijemo zaboraviti da se sustav farmakovigilancije gradi iz dana u dan sa svim udruženim snagama od regulatornih tijela, farmaceutske industrije, zdravstvenih radnika te do samog pacijenta koji lijek uzima, a sve u cilju postizanja optimalne sigurnosti koju pacijenti imaju pravo očekivati od lijekova koji su dobili odobrenje za stavljanje u promet (11).

#### **1.3.1. Kloroform**

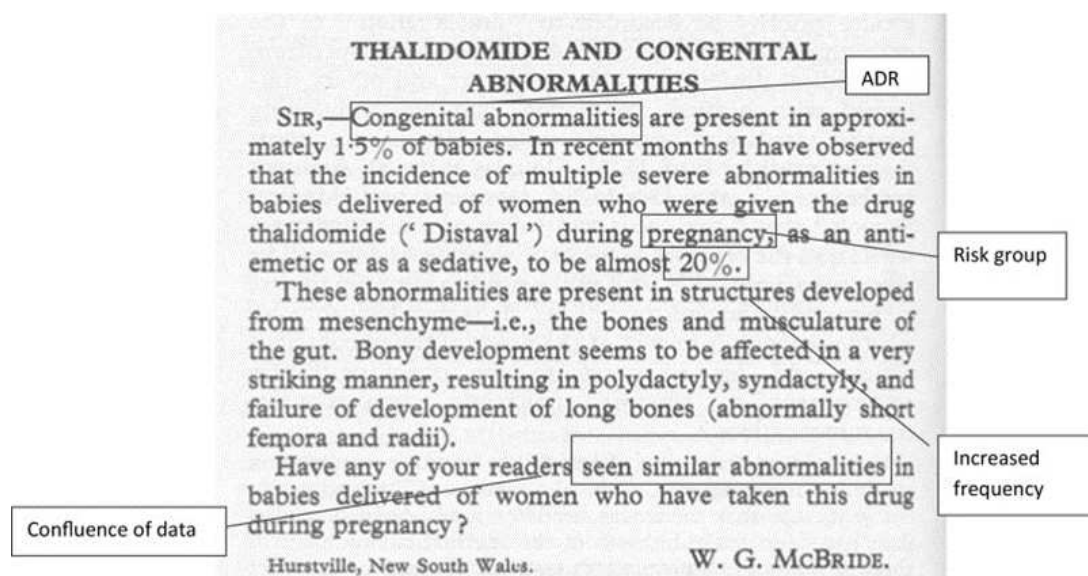
Povijest farmakovigilancije vraća nas više od 170 godine unatrag, na dan 29. siječnja 1848. godine kada je mlada cura Hannah Greener iz Engleske u 15. godini preminula nakon primljene rutinske opće anestezije radi liječenja urastajućeg nokta. Sredstvo za anesteziju koje je primijenjeno bio je kloroform koji je tek godinu dana ranije u kliničku praksu uveo James Simpson, koji je smatrao kloroform sigurnijim od etera jer je uzrokovao manje mučnina i povraćanja. Međutim, Hannah je preminula tijekom anestezije koja je vjerojatno bila uzrok ventrikularne fibrilacije. Nakon ovog događaja te drugih smrtnih slučajeva javnost i struka bili su zabrinuti zbog sigurnosti primjene kloroforma kao anestetika stoga je časopis "*The Lancet*" osnovao komisiju koja je poticala britanske liječnike kao i liječnike britanskih kolonija da prijave smrtnu slučajevu povezanu s anestezijom. Otkrića su naknadno objavljena u časopisu "*The Lancet*" 1893. godine te je time uspostavljena preteča spontanog prijavljivanja sumnje na nuspojavu lijeka (12).

#### **1.3.2. Otapalo dietilenglikol**

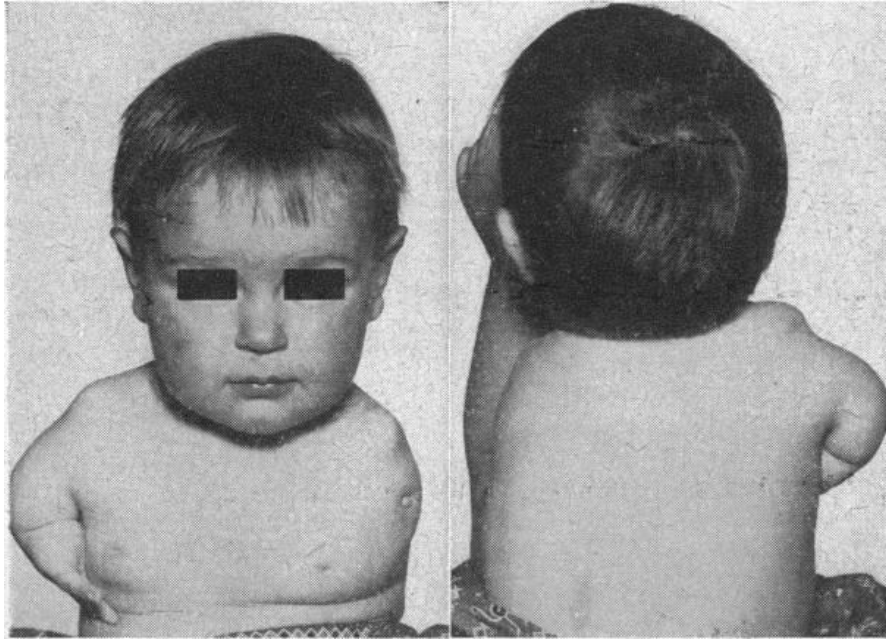
Jedan od važnih povijesnih trenutaka dogodio se 1937. godine primjenom sulfanilamidnog eliksira koji je sadržavao 72% dietilenglikola kao otapala. Od 353 pacijenta, kod kojih je u razdoblju od tjedan dana primijenjen eliksir sulfonilamida, otapalo dietilenglikola bilo je uzrokom 105 smrtnih slučajeva od kojih su 34 pacijenta bila djeca. U to vrijeme proizvođači nisu bili svjesni toksičnosti dietilenglikola, čijom primjenom dolazi do zatajenja bubrega. Slijedom navedenog 1938. godine osnovana je Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration, FDA*) u cilju obnove zdravstvenog sustava (5,13).

### 1.3.3. Talidomidska katastrofa

Talidomid je djelatna tvar koju je 1954. godine sintetizirala farmaceutska tvrtka CIBA. U to vrijeme bio je indiciran kao sedativ, sredstvo za smirenje, a koristio se i kao antiemetik. Tada se smatrao bezopasnom te vrlo efikasnom terapijom za liječenje jutarnjih mučnina kod trudnica. Na tržištu se nalazio pod najmanje 37 različitih imena te je postao popularan sedativ kao zamjena za barbiturate (14). Međutim, 1961. godine australski liječnik McBride napisao je pismo uredniku časopisa "The Lancet" gdje izražava svoju zabrinutost (Slika 1.). U pismu ukazuje na korelaciju i značajno povećanu učestalost urođenih malformacija beba, s 1,5% na 20%, kod majki koje su uzimale talidomid tijekom trudnoće. To je bila prva značajnija prijava sumnje na nuspojavu u svijetu. Pismo je sadržavalo sve elemente potrebne za stvaranje spontanog izvještaja o nuspojavama (13). Više od 10 000 djece rođeno je širom svijeta s abnormalnostima u građi kostiju udova, fokomelijom i drugim urođenim oštećenjima povezanim s upotrebom talidomida (Slika 2.), što je rezultiralo povlačenjem lijeka s europskog i kanadskog tržišta 1961. i 1962. godine (14). FDA u to vrijeme nije odobrila talidomid zbog zabrinutosti o potencijalnom nepovratnom neuritisu te zbog navedenog talidomidska tragedija u SAD-u nije bila izražena (13,14). Kasnija istraživanja pokazala su učinkovitost talidomida u liječenju lepre pa ga je FDA 1998. godine odobrila za ovu indikaciju (14).



**Slika 1.** McBrideovo pismo o slučajevima fokomelije te istaknuti bitni dijelovi koji ukazuju na elemente spontanog prijavljivanja nuspojave (13).



**Slika 2.** Teratogeno djelovanje talidomida (15).

Talidomidska tragedija na vidjelo je iznijela mnogobrojne probleme te kritična pitanja. Posebno pitanje bilo je koliko su pouzdana ispitivanja na životinjama s obzirom da kod miševa talidomid nije izazvao teratogenost, dok se kasnije prilikom testiranja na zečevima takav učinak iskazao (11). Katastrofa koja se dogodila također je ukazala na važnost praćenja lijekova i nakon stavljanja u promet te bila povijesni pokretač promjena u sustavu farmakovigilancije. Spontano prijavljivanje nuspojava diljem svijeta postaje sustavno, organizirano i regulirano (13).

Iako je nakon ove katastrofe bilo za očekivati da se talidomid više neće primjenjivati, naknadna istraživanja uvidjela su da bi mogao imati koristi u liječenju širokog spektra medicinskih stanja poput lepre, multiplog mijeloma i karcinoma, Crohnove bolesti, HIV-a i drugih bolesti. Dokazano je njegovo imunomodulatorno, antiinflamatorno te potencijalno antineoplastično djelovanje (16). Danas je talidomid odobren u svim zemljama članicama Europske unije kao prva linija liječenja bolesnika s neliječenim multiplim mijelomom u kombinaciji s melfalanom i prednizonom. Primjenjuje se kod pacijenata u dobi od 65 godina ili starijih te bolesnika koji ne mogu biti liječeni visokim dozama kemoterapije. Propisuje se i izdaje u skladu s Programom prevencije trudnoće koji nadzire pacijente kako bi se spriječilo izlaganje nerođene djece lijeku te posljedičan teratogeni učinak (17).

#### 1.3.4. Cerivastatin

Cerivastatin je lijek iz skupine statina koji je bio indiciran za smanjenje povišene koncentracije kolesterola u krvi. Nadalje, 1997. godine njegovu primjenu odobrila je FDA te na tržište dolazi 1998. godine u dozi od 0,4 mg, a naknadno dobiva i odobrenje za dozu od 0,8 mg. Bilo je poznato da statini mogu izazvati ozbiljnu nuspojavu rabdomiolize, ali je ona bila vrlo rijetka. Nakon što je cerivastatin primijenjen u široj populaciji, dolazi do pojave signala te slijedom toga do prve intervencije. Mijenja se Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC) i šalje Pismo zdravstvenim radnicima s upozorenjem da se ne smije primjenjivati zajedno s gemfibrozilom. Nuspojava se nastavila pratiti te dolazi do nove promjene u doziranju. Početna doza u liječenju cerivastatinom smanjena je s 0,8 mg na 0,4 mg (5). Od 1997. pa do 2000. godine u SAD-u je zabilježeno 385 slučajeva rabdomiolize uzrokovane cerivastatinom, a od toga je više od 30 slučajeva završilo sa smrtnim ishodom uslijed zatajenja bubrega (18). Usprkos pokušaju promjena i poduzimanju određenih mjera minimizacije rizika, u kolovozu 2001. godine proizvođač lijeka uklanja cerivastatin s europskog i američkog tržišta zbog većeg rizika od rabdomiolize u usporedbi s drugim statinima (18,19).

#### 1.4. Klasifikacija nuspojava

Nuspojave lijekova klasificiraju se na više različitih načina. Jedan od tih načina jest podjela prema mehanizmu nastanka gdje se one kategoriziraju u šest različitih skupina (20). U spontanom prijavljivanju nuspojava najviše se bilježe dvije osnovne kategorije, a to su nuspojave tipa A (engl. *Augmented*) i nuspojave tipa B (engl. *Bizarre*) (4,21). Osnovna obilježja svake od šest skupina nuspojava te njihovi primjeri prikazani su u Tablici 1 (20-22).

Prema učestalosti nuspojave mogu biti vrlo česte, česte, manje česte, rijetke i vrlo rijetke. U vrlo česte nuspojave svrstavamo sve one koje se javljaju u više ili jednako 10% slučajeva primjene lijeka, dok su česte one kada je njihova pojavnost  $\geq 1\%$  i  $< 10\%$ . Ako su nuspojave manje česte, znači da su prisutne u  $\geq 0,1\%$  i  $< 1\%$  slučajeva, a rijetke se pojavljuju  $\geq 0,01\%$  i  $< 0,1\%$ . Vrlo rijetkim nuspojavama smatraju se one koje se javljaju u manje od jedne na 10 000 slučajeva primjene lijeka ( $< 0,01\%$ ) (23).

**Tablica 1.** Obilježja i podjela nuspojava prema mehanizmu nastanka (20-22).

Tip nuspojave	Karakteristike	Primjeri
<b>A</b> (engl. <i>Augmented</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• posljedica farmakološkog učinka</li> <li>• ovisne o dozi</li> <li>• predvidive</li> <li>• česte</li> <li>• nizak mortalitet</li> </ul> Liječenje: prilagodba doze lijeka	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\beta</math>-blokatorima izazvana bradikardija</li> <li>• krvarenje kod primjene antikoagulansa</li> <li>• konstipacija izazvana opijatnim analgeticima</li> </ul>
<b>B</b> (engl. <i>Bizarre</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neovisne o osnovnom farmakološkom učinku</li> <li>• neovisne o dozi</li> <li>• nepredvidive</li> <li>• rijetke</li> <li>• visok mortalitet</li> </ul> Liječenje: prekid primjene lijeka te po potrebi antialergijska terapija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anafilaksija kod primjene antibiotika</li> <li>• maligna hipertermija izazvana primjenom anestetika</li> </ul>
<b>C</b> (engl. <i>Chronic</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nastaju pri dugotrajnoj primjeni lijeka</li> <li>• povezane s dozom i duljinom trajanja liječenja</li> <li>• rijetke</li> </ul> Liječenje: smanjenje doze ili prestanak uzimanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analgetička nefropatija uzrokovana dugotrajnom primjenom nesteroidnih antireumatika (NSAR)</li> </ul>
<b>D</b> (engl. <i>Delayed</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• javljaju se s odgodom, odnosno neko vrijeme nakon prestanka uzimanja lijeka</li> <li>• obično ovise o dozi</li> <li>• rijetke</li> </ul> Liječenje: često neizlječive	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teratogeni učinak talidomida</li> <li>• rascjep nepca kod djece čije su majke za vrijeme trudnoće uzimale benzodiazepine</li> <li>• kancerogenost</li> </ul>
<b>E</b> (engl. <i>End of use</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nastaju nakon prekida liječenja određenim lijekom</li> <li>• rijetke</li> </ul> Liječenje: ponovna primjena lijeka te postupno smanjivanje doze do prestanka uzimanja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• sidrom sustezanja nakon naglog prekida primjene benzodiazepina</li> <li>• infarkt miokarda kao posljedica naglog ukidanja <math>\beta</math>-blokatora</li> </ul>
<b>F</b> (engl. <i>Failure</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• neočekivan terapijski neuspjeh</li> <li>• često bude posljedica interakcija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• trudnoća uz primjenu oralnih kontraceptiva kao posljedica istodobne primjene lijekova koji induciraju jetrene enzime</li> </ul>

SZO daje nam klasifikaciju s obzirom na stupanj uzročno-posljedične povezanosti lijeka i nuspojave te prema njoj ona može biti sigurna, vjerojatna, moguća, nije vjerojatna, uvjetna/neklasificirana ili nije moguće klasificirati (24). Sigurna povezanost je kada se događaj javlja vremenski povezan s uzimanjem lijeka, a ne može se objasniti kao posljedica bolesti. Nakon prestanka primjene lijeka nestaje (engl. *dechallenge*), a s ponovnom primjenom se vraća (engl. *rechallenge*). U tu kategoriju mogu se svrstati nuspojave tipa A koje nastaju kao posljedica pojačanog farmakološkog učinka lijeka. Razlika vjerojatne povezanosti u odnosu na sigurnu je jedino u tome što se lijek ne primjenjuje ponovno. Moguća povezanost znači da postoji vremenska povezanost uzimanja lijeka i pojave štetnog događaja, međutim to može biti i simptom bolesti ili drugih lijekova, a informacije o prestanku primjene lijeka nedostaju ili su nejasne. Povezanost nije vjerojatna ukoliko štetan događaj i lijek nemaju logičnu vremensku povezanost te bi se moglo objasniti kao posljedica bolesti ili neke druge terapije (25). Uvjetna/neklasificirana znači da su potrebni dodatni podaci za ocjenu, dok štetan događaj nije moguće klasificirati ukoliko do potrebnih podataka za ocjenu nije moguće doći ili su kontradiktorni i nedovoljni (24).

Prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) nuspojave su kategorizirane po organskim sustavima (26). To je rječnik koji sadrži visoko specifično standardiziranu i hijerarhijski sistematiziranu medicinsku terminologiju koja olakšava međunarodnu razmjenu informacija (27). Koristi se za kodiranje prijavljenih nuspojava te predstavlja standard za razmjenu podataka u farmakovigilancijskom sustavu (26). Nuspojave također mogu biti kategorizirane prema ozbiljnosti. Popis nuspojava koje se smatraju ozbiljnima Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) objavljuje na svojim internetskim stranicama u dokumentu Lista ozbiljnih nuspojava, a kodiraju se u MedDRA rječniku (28). Uz sve navedene klasifikacije, nuspojave još mogu biti očekivane ili neočekivane (9).

## **1.5. Farmakovigilancijske metode**

### **1.5.1. Predregistracijska ispitivanja**

Stavljanju lijeka u promet te primjeni na široj populaciji prethode pretklinička i klinička ispitivanja lijeka. U svakom procesu razvoja novog lijeka ključno je istražiti njegovu sigurnost i djelotvornost (29). U pretkliničkoj fazi istraživanja, osim farmakokinetike i farmakodinamike, ispituju se toksikološki učinci u *in vitro* uvjetima te na različitim vrstama



pokusnih životinja (30). Već prema strukturi same ispitivane supstance može se predvidjeti određeni profil nuspojava koje će lijek imati (20). Sve što se sazna o učincima lijeka u pretkliničkoj fazi koristi se za procjenu potencijalno štetnog ili korisnog djelovanja lijeka na čovjeka (30). Nakon pretklinike slijedi provođenje kliničkog ispitivanja što je glavna metoda koja se trenutno koristi za prikupljanje podataka o lijeku u fazi prije stavljanja lijeka u promet (31).

Sigurnost lijeka pažljivo se motri već od I. faze kliničkog ispitivanja u koju se uključuje manji broj zdravih dobrovoljaca, osim u slučaju očekivane značajne toksičnosti (npr. citostatici) kada se uključuju bolesnici dobrovoljci. Ako se farmakokinetička i toksikološka svojstva pokažu povoljnima, prelazi se u II. fazu gdje se lijek ispituje na nešto većoj skupini bolesnika. Ukoliko se lijek pokaže sigurnim i djelotvornim, slijedi III. faza i ispitivanje na još većoj skupini bolesnika (30). Nuspojave se aktivno prate od prve primjene lijeka u čovjeka, stoga farmakovigilancija zauzima bitnu ulogu u svim fazama kliničkog ispitivanja (20,30). Navedene faze istraživanja i razvoja lijeka te mjesto koje farmakovigilancija u njima zauzima prikazane su na Slici 3 (32).



**Slika 3.** Mjesto koje farmakovigilancija zauzima u razvoju i procesu istraživanja lijeka (32).

Obveza svakog ispitivača je bilježiti sve štetne događaje iz kliničkog ispitivanja te iste prosljeđivati naručitelju kliničkog ispitivanja, osim onih za koje je to unaprijed određeno u planu ispitivanja i uputi za ispitivača. Štetan događaj zapažen u kliničkom ispitivanju kasnije može biti uzročno-posljedično procijenjen kao štetan događaj koji nije povezan s lijekom ili kao nuspojava (33). Međutim, kada je riječ o praćenju sigurnosti lijeka, pretklinička i klinička ispitivanja imaju različita ograničenja zbog kojih sve nuspojave ne mogu biti uočene i predviđene. U fazi pretkliničkih ispitivanja dobivamo rezultate proizašle ispitivanjem na životinjama koji ne moraju u potpunosti odgovarati onima kada se lijek primjeni u ljudi. Sljedeće ograničenje odnosi se na klinička ispitivanja u koja se uključuje probrana populacija na kojoj će se lijek ispitivati. Neki od kriterija isključenja mogu biti ispitanici s drugim bolestima, oni koji uzimaju druge lijekove, zatim posebne skupine pacijenta kao što su djeca, stariji, trudnice i dojilje, bubrežni i jetreni bolesnici (8).

Karakteristike sudionika iz navedenih razloga ne odgovaraju uvijek karakteristikama populacije u kojoj će se lijek kasnije koristiti, pa se interakcije između lijekova te učinci na određene skupine ljudi s određenim dodatnim bolestima mogu uočiti tek kasnije nakon registracije lijeka i primjene u svakodnevnoj praksi (30,31). Također klinička su ispitivanja ograničenog trajanja i uključuju manji broj ljudi u odnosu na onaj koji će lijek primati nakon stavljanja u promet, pa se rijetke nuspojave i one koje se javljaju s latencijom i dugotrajnom primjenom nisu mogle uočiti (8,31). Posljedično tome, podatke dobivene u kliničkim ispitivanjima ponekad je teško ekstrapolirati na široku populaciju te je pažljivo praćenje lijeka u IV. odnosno postmarketinškoj fazi od presudne važnosti (30,31).

### **1.5.2. Spontano prijavljivanje nuspojava**

Spontano prijavljivanje nuspojava glavna je metoda praćenja nuspojava lijekova nakon dobivanja odobrenja za stavljanje u promet i dolaska lijeka na tržište (31). Podrazumijeva dobrovoljno i samoinicijativno prijavljivanje nuspojave upućeno nadležnim tijelima od strane zdravstvenog radnika, nositelja odobrenja ili samog pacijenta, a ne proizlazi iz istraživanja ili neke druge vrste strukturiranog i organiziranog prikupljanja podataka o nuspojavi (34). U Hrvatskoj se nuspojave prate od 1974. godine kada se priključila međunarodnom Programu praćenja nuspojava SZO (35). Glavna funkcija spontanog prijavljivanja je rano otkrivanje signala novih, rijetkih i ozbiljnih nuspojava koje nisu mogle biti uočene za vrijeme kliničkog

istraživanja zbog relativno malog broja probranih ispitanika, bez prisutnosti ostalih bolesti i lijekova u primjeni te ograničena trajanja samog ispitivanja (8,31).

Uspjeh bilo koje aktivnosti farmakovigilancije ovisi o prijavljivanju sumnji na nuspojavu (36). Glavni oslonac u praćenju sigurnosti lijekova nakon registracije su zdravstveni radnici koji se svakodnevno susreću sa pacijentima i njihovom terapijom. To ih stavlja u najbolji položaj za spontano prijavljivanje sumnje na nuspojavu (25). Kako bi se otkrile sve komplikacije koje mogu biti uzrokovane lijekovima te stekla reprezentativna slika, svi sektori zdravstvenog sustava moraju biti uključeni (36). Stoga je prijavljivanje nuspojava postala osim profesionalne i zakonska obveza svakog liječnika, ljekarnika, stomatologa ili bilo kojeg zdravstvenog radnika u Hrvatskoj (25,34).

Osim zdravstvenih radnika, zakonsku dužnost prijaviti sumnju na nuspojavu lijeka imaju i proizvođač lijeka, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, nositelj odobrenja za paralelni uvoz, uvoznik i veleprodaja. Sumnje na nuspojavu lijeka prijavljuju se Agenciji za lijekove i medicinske proizvode, a u slučaju cjepiva osim HALMED-u potrebno je prijaviti i Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo (HZJZ) (34). Ukoliko zdravstvenog radnika posjeti stručni suradnik nositelja odobrenja, obavezan je s njim porazgovarati o sumnji na nuspojavu lijeka te istu i njemu prijaviti (33).

Potrebno je prijaviti:

- svaku sumnju na mogućnost uzročno-posljedične povezanosti lijeka i nuspojave;
- sve nuspojave, uključujući i one koje nisu ozbiljne ili su već poznate i opisane u Sažetku opisa svojstava lijeka;
- mogućnost interakcije između lijekova, s hranom ili dodacima prehrani, uključujući i biljne proizvode;
- nuspojave uzrokovane predoziranjem ili medikacijskom pogreškom (25).

Sumnja na nuspojavu lijeka HALMED-u se može prijaviti putem Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu lijeka za zdravstvene radnike (Slika 4.). Osim zdravstvenih radnika čija je to zakonska obveza, prijaviti sumnju Agenciji ili nositelju odobrenja mogu izravno i sami korisnici lijeka, odnosno pacijenti putem njima namijenjenog Obrasca za prijavu. Kako bi se postupak prijavljivanja olakšao i učinio što jednostavnijim, dostupna je i mogućnost prijave pomoću on-line aplikacije ili mobilne aplikacije (37).

POSLATI NA:  
 AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PRODUKTE  
 Ksaverska cesta 4, 10 000 Zagreb  
 Tel: 01/48 84 100, Fax: 01/48 84 110  
 E-mail: nuspojave@halmed.hr  
<http://www.halmed.hr>

Podaci o  
pacijentu

Podaci o prijavitelju

Podaci o nuspojavi:  
 umjesto datuma  
 može se označiti  
 samo mj/god. Za  
 nuspojavu u tijeku  
 kraj se ne popunjava

## OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU LIJEKA zdravstvene radnike

IME I PREZIME PRIJAVITELJA* Mag pharm Ivan Horvat	USTANOVA Ljekarne Zagreb	ADRESA* Zagreb	TELEFONE-max 01 234 567
--	-----------------------------	-------------------	----------------------------

### I. PODACI O NUSPOJAVI

BOLESNIK inicijali*	DATUM ROĐENJA		DOB*	TEŽINA*	SPOL*	POČETAK NUSPOJAVE*			KRAJ NUSPOJAVE			OZNAČITI SAMO AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA:
	dan	mjesec				godina	dan	mjesec	godina	dan	mjesec	
SL			59		<input type="checkbox"/> M <input checked="" type="checkbox"/> Ž	01	07	2015	08	08	2015	

DIJAGNOZA/SINDROM NUSPOJAVE:  
**Teški sindrom preosjetljivosti**  
**Pogoršanje boli u zglobovima**  
OPIS REAKCIJA\* (znakovi ili simptomi, uključujući relevantne podatke laboratorijskih testova):  
 Osip, svrbež, egzantema, formacija čvorčića  
 Biopsija kože: upala dermisa i vaskulitis  
 Krvna pretraga: eozinofilija

LJEČENJE NUSPOJAVE:  
 Oralni antihistaminik, intravenski kortikosteroid.

OZNAČITI AKO SUMNJATE NA:  interakciju lijekova  nedjelotvornost lijeka  medicacijska pogreška

ISHOD NUSPOJAVE\*:  oporavak bez posljedica  oporavak s posljedicama  oporavak u tijeku  nuspojava u tijeku  smrt  nepoznato

\* Navesti sve lijekove koje je majka uzimala za vrijeme trudnoće i datum zadnje menstruacije. <sup>2</sup> posebno važno za djecu

Označiti razlog ukoliko je nuspojava bila OZBILJNA

- smrt
- po život opasno stanje
- potrebu za bolničkim liječenjem ili produženje već postojećeg
- trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- kongenitalnu manu ili prirodenu anomaliju
- medicinski značajno ozbiljno stanje

### II. PODACI O LIJEKOVIMA POD SUMNJOM

Br.	LIJEKOVIM POD SUMNJOM* (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK UZIMANJA LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.	alopurinol	NP	200 mg	oralno	hiperuricemija	15	06	2015	21	07	2015
2.											
3.											

NUSPOJAVA JE PRESTALA NAKON PRESTANKA UZIMANJA LIJEKA:  
 DA  NE  NIJE PRIMIJENJIVO

Dechallenge      Rechallenge

NUSPOJAVA SE PONOVRNO JAVILA NAKON PONOVRNE PRIMJENE LIJEKA:  
 DA  NE  NIJE PRIMIJENJIVO

Važno naznačiti sve lijekove u terapiji uključujući biljne i homeopatske pripravke te dodatke prehrani

### III. DRUGI LIJEKOVIM U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

Br.	DRUGI LIJEKOVIM (zaštićeno ime, INN, proizvođač)	BROJ SERIJE**	DNEVNA DOZA	NAČIN PRIMJENE	INDIKACIJA	POČETAK LIJEKA			KRAJ UZIMANJA LIJEKA		
						dan	mjesec	godina	dan	mjesec	godina
1.	enalapril + hidroklorotiazid	NP	10/25mg	oralno	hipertenzija			2010			
2.	bisoprolol	NP	2,5 mg	oralno	hipertenzija			2015			
3.	rosuvastatin	NP	5 mg	oralno	hiperlipidemija			2015			

Ostali podaci koji su važni za ocjenu nuspojave kao što su rizični faktori, druge bolesti, ranije alergije na lijekove, hranu i sl.

**IV. OSTALI VAŽNI ANAMNESTIČKI PODACI**  
(druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.)  
 Preosjetljivost na amoksisilin, druge alergije negira. Pacijent ima umjereno oštećenje funkcije bubrega. Pacijent nije pušač i ne konzumira alkohol.

**STUPANJ UZROČNO-POSLEDIČNE VEZE NUSPOJAVE I PRIMIJENJENOG LIJEKA (PREMA OCJENI PRIJAVITELJA):**

sigurna       vjerojatna       moguća       nije vjerojatna

Događaj vremenski povezan s uzimanjem lijeka, ne može se objasniti bolešću te simptomi nestali nakon prestanka uzimanja lijeka<sup>1/2</sup>

**Slika 4.** Primjer ispunjenog Obrasca za prijavu sumnje na nuspojavu lijeka od strane zdravstvenog radnika (10).

Lijekovi koje regulatorna tijela u Europskoj uniji posebno pažljivo prate označeni su crnim obrnutim trokutom (▼). Simbol se nalazi u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku

s istaknutom rečenicom: "Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem." Nakon registracije svi lijekovi se prate, međutim lijekovi označeni crnim trokutom prate se intenzivnije od ostalih kako bi se što ranije prikupile informacije o sigurnoj i djelotvornoj uporabi ovih lijekova te njihovom omjeru koristi i rizika u svakodnevnoj praksi. To ne znači da ovi lijekovi nisu sigurni, već je namjera pozvati zdravstvene radnike, ali i pacijente da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka koji su označeni ovim trokutom. Listu lijekova koji su pod dodatnim praćenjem održava Europska agencija za lijekove (EMA), a lista uključuje lijekove pod dodatnim nadzorom odobrene u Europskoj uniji (38).

Prema izvješću Agencije za lijekove i medicinske proizvode iz 2019. godine od ukupnog broja zaprimljenih prijava najviše ih dolazi od strane liječnika (54,2%). Drugo mjesto po broju prijava zauzimaju farmaceuti (24%), dok je od doktora dentalne medicine u 2019. godini zaprimljena samo jedna od 3904 prijave sumnje na nuspojavu (26).

### **1.5.3. Ostale metode**

Osim pretkliničkih i kliničkih istraživanja i spontanog prijavljivanja nuspojava, podaci o nuspojavama mogu se prikupiti iz epidemioloških studija. Koristan izvor informacija o nuspojavama u postmarketinškom praćenju može biti i znanstvena literatura (8). Katkada ona može biti prvi izvor informacija i signal da je došlo do promjene u omjeru koristi i rizika lijeka, kao što je to bio slučaj s talidomidom i objavom članka u uglednom časopisu "*The Lancet*" gdje je prvi puta izražena zabrinutost o sigurnosti primjene lijeka (13). Farmaceutske kompanije imaju obvezu pratiti i pregledavati znanstvenu i stručnu literaturu najmanje jednom tjedno za sve djelatne tvari za koje proizvođač ima odobrenje za stavljanje u promet. Ukoliko nositelj odobrenja literaturnom pretragom pronade osnovne uvjete za prijavu sumnje na nuspojavu, istu mora prijaviti HALMED-u (39). Različiti registri mogu biti još jedan od izvora korisnih informacija u praćenju sigurnosti lijekova na tržištu, međutim spontano prijavljivanje još uvijek ostaje glavni način prikupljanja podataka o nuspojavama nakon registracije lijeka (8,31).

## 1.6. Sustav upravljanja rizicima

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet prilikom same registracije mora posjedovati Plan upravljanja rizicima (engl. *Risk Management Plan*, RMP). U tom dokumentu opisan je sigurnosni profil lijeka, kako će se postupati u nastojanju identificiranja, sprječavanja ili ublažavanja rizika kod pacijenata, a uključuje i mjere minimizacije rizika te mjerenje njihove učinkovitosti u nastojanju održavanja sigurne uporabe lijeka (40,41).

Podaci koje nositelj odobrenja i HALMED prikupe iz prijava sumnji na nuspojavu, literature ili drugih izvora, dalje se obrađuju i procjenjuju kako bi se ustanovilo postoji li stvarna uzročno-posljedična povezanost s lijekom. Detekcija signala ne znači da je štetan događaj stvarno posljedica primjene lijeka već se mora dalje analizirati i procijeniti, dakle potrebna je dodatna istraga (39,42). Sve prikupljene informacije podliježu statističkoj obradi i stručnoj medicinskoj procjeni (39). Nova saznanja i rezultati kritičke analize prikupljenih podataka o sigurnosti lijeka nositelj odobrenja prezentira u Periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka (engl. *Periodic Safety Update Report*, PSUR) koje regulatorne agencije ocjenjuju i donose zaključke kako bi se pozitivan omjer sigurnosti primjene lijeka očuvao (30). Nakon evaluacije signala te ocjene omjera koristi i rizika sve novosti moraju se adekvatno komunicirati sa svim dionicima u zdravstvenom sustavu (39).

Mjere minimizacije rizika (MMR) su "intervencije i aktivnosti koje se provode kako bi se spriječila ili smanjila mogućnost pojave nuspojava povezanih s izloženošću lijeku ili kako bi se u slučaju pojave nuspojava smanjila njihova težina i utjecaj na bolesnika" (43). Nove spoznaje o sigurnosti primjene lijeka mogu dovesti do izmjena u SmPC-u i Uputi o lijeku, što se smatra osnovnim mjerama minimizacije rizika (41). To mogu biti promjene u vidu sužavanja indikacije, navođenja kontraindikacija, promjene doziranja, dodatnih upozorenja ili mjera opreza i druge (8). Osim navedenog osnovne mjere obuhvaćaju i određene tehničke izmjene poput promjene veličine pakiranja ili prelaska lijeka iz bezreceptnog u receptni režim izdavanja (43). U slučaju da osnovne mjere nisu dovoljne, moguće je sigurnost lijeka osigurati i dodatnim mjerama minimizacije rizika. Neke od dodatnih mjera su edukacijski materijali namijenjeni zdravstvenim radnicima ili samim pacijentima pomoću kojih se nastoji objasniti kako spriječiti pojavu neželjenih djelovanja, zatim pisma zdravstvenim radnicima ili to mogu biti ograničenja propisivanja određenim skupinama poput programa prevencije trudnoće (41,43). Ako se ni

jedna od mjera ne pokaže učinkovitom, rizik postane veći od koristi te sigurnost primjene nije moguće osigurati, lijek se s tržišta povlači (41).

## 1.7. Regulatorni sustav farmakovigilancije

Svjetska zdravstvena organizacija 1968. godine, nakon talidomidske katastrofe, pokrenula je Program međunarodnog praćenja sigurnosti lijekova u koji su se s vremenom priključili brojni nacionalni centri pa tako i Hrvatska. Suradni centar za praćenje nuspojava SZO nalazi se u Upssali (engl. Uppsala Monitoring Center, UMC), a osnovan je 1978. godine kao neovisni globalni centar za praćenje sigurnosti tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka (44). Suradnja i umreženost nacionalnih centara s međunarodnim omogućuje prikupljanje izvješća o nuspojavama koji se objedinjuju u najveću globalnu bazu podataka o nuspojavama VigiBase, što je čini glavnim izvorom za generiranje signala prethodno neprepoznatih nuspojava te za različite studije pitanja sigurnosti lijekova (36,44).

Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) europsko je regulatorno tijelo koje koordinira sustav farmakovigilancije u Europskoj uniji (EU). Svi lijekovi koji se nalaze na tržištu u EU i Europskom gospodarskom prostoru podliježu strogom sustavu procjene sigurnosti gdje ključnu ulogu ima upravo EMA (45). U svrhu izvršavanja tih procjena i donošenja preporuka, EMA je 2012. godine osnovala Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*, PRAC) (46). U slučaju bilo kakvog problema vezanog za sigurnost lijeka ili moguću promjenu omjera koristi i rizika, poduzimaju se iste regulatorne mjere u svim državama članicama te na kraju zdravstveni radnici i pacijenti dobivaju iste informacije i smjernice kako postupati (47). Prijave sumnji na nuspojavu nacionalna regulatorna tijela i nositelji odobrenja šalju u europsku bazu nuspojava EudraVigilance. Ta se baza koristi u Europskom gospodarskom prostoru za procjenjivanje sigurnosti lijekova tijekom razvoja i nakon stavljanja lijeka u promet (48).

Na nacionalnoj razini za održavanje adekvatnog funkcioniranja farmakovigilancijskog sustava i praćenje nuspojava zadužen je HALMED (33). Sve pristigle prijave sumnje na nuspojavu obrađuju se, kodiraju i pohranjuju u nacionalnu bazu te šalje u svjetsku bazu, a od pristupanja Hrvatske Europskoj uniji i u europsku bazu nuspojava (49). Farmakovigilancijski

sustav u EU utvrđen je Uredbom (EC) br. 726/2004 i Direktivom 2001/83/EC, a na nacionalnoj razini Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o farmakovigilanciji (7,33,34).

### **1.8. Farmakovigilancija i prijavljivanje nuspojava u obrazovanju i svakodnevnoj praksi**

Poznavanje farmakovigilancije i procesa prijavljivanja sumnje na nuspojavu lijeka važne su kompetencije koje bi svi studenti zdravstvenih struka trebali usvojiti prije nego što diplomiraju i budu uključeni u svakodnevnu kliničku praksu kao zdravstveni radnici. Nakon završenog studija medicine, farmacije ili dentalne medicine oni dolaze u kontakt sa svakodnevnim obvezama propisivanja, distribucije, primjenjivanja i/ili nadziranja lijekova. Kako bi ove odgovornosti obavljali učinkovito i osigurali sigurnu primjenu lijekova, edukacija na ovom području je neophodna (50).

Starenje stanovništva, povećanje propisivanja i uporabe lijekova dovode i do povećanog broja nuspojava što u kombinaciji sa nedostatkom svijesti o važnosti prijavljivanja može dovesti do opterećenja zdravstvenog sustava. Nedostatak znanja zdravstvenih radnika o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava u kombinaciji sa negativnim stavovima poput nedavanja važnosti ovom dijelu sustava, povezani su s neadekvatnim odgovorom na mnoge nuspojave te dovode do smanjenog prijavljivanja (51). Iz navedenih razloga važno je da su zdravstveni radnici upoznati s načinom kako i kome se sumnje na nuspojavu lijeka prijavljuju jer se njihovim aktivnim sudjelovanjem prijavljivanje nuspojava može poboljšati i očuvanje sigurnosti lijekova u primjeni učiniti uspješnijim (52).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi znanje i stavove studenata medicine, dentalne medicine i farmacije o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, ispitati njihovu spremnost za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi te njihova mišljenja o pokrivenosti ove teme nastavnim planom i programom na njihovom studiju Medicine, Dentalne medicine ili Farmacije Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

## **2.1. Hipoteze**

1. Studenti farmacije imaju bolje znanje i pozitivnije stavove od studenata medicine i dentalne medicine o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava.
2. Bolje znanje i pozitivnije stavove o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava imaju studenti viših godina svih studija.
3. Studenti farmacije u većoj mjeri smatraju da je tema farmakovigilancije dobro pokrivena nastavnim planom i programom te da su dobro pripremljeni prijaviti uočenu sumnju na nuspojavu lijeka u budućoj praksi nego studenti medicine i dentalne medicine.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

Ispitanici uključeni u ovo istraživanje su studenti medicine, dentalne medicine i farmacije svih godina studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2020./2021.

### **3.2. Ustroj i protokol istraživanja**

Kako bi se ispitala znanja i stavovi studenata provedeno je presječno istraživanje pomoću anonimnog anketnog upitnika tijekom studenog 2020. godine. Obradeni podaci prikupljeni su online putem *Google Forms* obrasca čija poveznica je prosljeđena svim studentima medicine, dentalne medicine i farmacije u Splitu uz pomoć studenata predstavnika godina. Provođenje ovog istraživanja u svrhu izrade diplomskog rada odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu. Sudjelovanje je bilo dobrovoljno te su ispitanici bili obaviješteni da ispunjavanjem upitnika daju svoj informirani pristanak za sudjelovanje u ovom istraživanju. Anketni upitnik korišten u ovom istraživanju preveden je na hrvatski jezik, a preuzet je iz istraživanja Alkayyal i sur (53).

Anketni upitnik se sastoji od četiri dijela te sadrži ukupno 34 pitanja, a za njegovo ispunjavanje potrebno je 10-15 minuta. Prvi dio obuhvaća prikupljanje sociodemografskih podataka kao što su spol, studij, godina studija, prosjek ocjena tijekom studija. Drugi dio sastavljen je od pitanja koja imaju u cilju ispitati znanje o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, a ponuđen izbor odgovora je da/ne/ne znam. Pitanja procjene znanja uključuju poznavanje definicija farmakovigilancije i nuspojave, informiranost o nacionalnom regulatornom centru za praćenje nuspojava, tipove nuspojave, upoznatost s obrascem za prijavu sumnje na nuspojavu lijeka te koje nuspojave je potrebno prijaviti. Raspon zbira znanja je 0-7 bodova. Treći dio upitnika utvrđuje stavove studenata o značajnosti prijavljivanja poznatih nuspojava, važnosti farmaceuta, doktora medicine ili dentalne medicine u prijavljivanju, obvezi prijavljivanja nuspojava za sve zdravstvene radnike te motiviranosti za prijavljivanje u budućoj kliničkoj praksi. U četvrtom dijelu ispituje se pokrivenost teme farmakovigilancije nastavnim planom i programom te spremnost studenata za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka. U trećem i četvrtom dijelu anketnog upitnika odgovori su ponuđeni u obliku Likertove

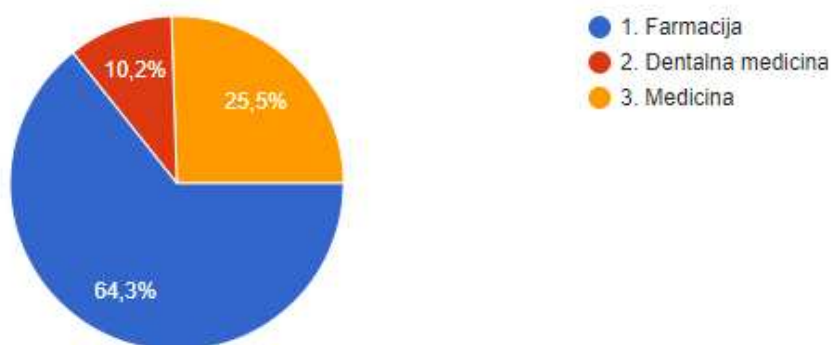
skale (1= u potpunosti se slažem, 2= slažem se, 3= niti se slažem niti se ne slažem, 4= ne slažem se, 5= u potpunosti se ne slažem).

### **3.3. Statistička analiza**

Rezultati istraživanja prikazani su kao postotci i cijeli brojevi te kao medijan i interkvartilni (IKR) raspon. Za usporedbu demografskih karakteristika studenata korišten je hi-kvadrat test, a za usporedbu razine znanja i stavova o farmakovigilanciji korišten je Kruskal-Wallis. Razina statističke značajnosti postavljena je na  $p < 0,05$ .

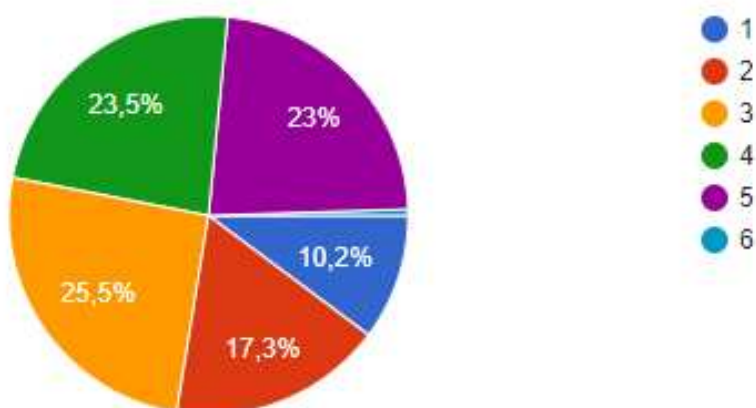
## **4. REZULTATI**

U istraživanju je sudjelovalo ukupno 196 studenata farmacije, dentalne medicine i medicine, a raspodjela prema studijima prikazana je na Slici 5. Najveći broj studenata koji su sudjelovali u istraživanju, njih 126, bili su studenti farmacije, dok studenti medicine čine tek četvrtinu ukupnog broja studenata.



**Slika 5.** Udio studenata farmacije, dentalne medicine i medicine u istraživanju

Raspodjela studenata farmacije, dentalne medicine i medicine prema godini studija prikazana je na Slici 6. Najveći broj studenata uključenih u istraživanje, njih 50, čine studenti treće godine svih studija.



**Slika 6.** Raspodjela studenata farmacije, dentalne medicine i medicine prema godini studija

Demografske karakteristike studenata prikazane su u Tablici 2. Uključeni studenti svih studija uglavnom su bili ženskog spola te nisu imali člana obitelji koji je zdravstveni djelatnik. Nadalje, preko 90% svih studenata je koristilo lijekove, oko 40% njih je iskusilo nuspojavu lijeka, ali je samo oko 15% studenata prijavilo i nuspojavu koja je zamijećena.

Tablica 2. Demografske karakteristike studenata farmacije, dentalne medicine i medicine

	Farmacija N(%)	Dentalna medicina N(%)	Medicina N(%)	p vrijednost*
Spol				0,52
Muško	16 (12,7)	4 (20,0)	9 (18,0)	
Žensko	110 (77,3)	16 (80,0)	41 (82,0)	
Član obitelji zdravstveni djelatnik				0,72
Da	39 (30,9)	8 (40,0)	16 (32,0)	
Ne	87 (69,1)	12 (60,0)	34 (68,0)	
Korištenje lijekova				0,21
Da	114 (90,5)	18 (90,0)	48 (96,0)	
Ne	12 (9,5)	2 (10,0)	2 (4,0)	
Nuspojava lijekova				0,24
Da	42 (33,3)	8 (40,0)	23 (46,0)	
Ne	84 (66,7)	12 (60,0)	27 (54,0)	
Prijava nuspojave lijeka				0,38
Da	20 (15,9)	1 (5,0)	9 (18,0)	
Ne	106 (84,1)	19 (95,0)	41 (82,0)	

\* hi-kvadrat test

Studenti farmacije pokazali su više razine znanja o farmakovigilanciji, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine ( $p < 0,001$ ). Medijan znanja studenata farmacije bio je 4 (IKR 3-6), studenata dentalne medicine 2 (IKR 2-3) te studenata medicine 3 (IKR 2-4).



Nadalje, studenti viših godina svih studija pokazali su više razine znanja, u usporedbi sa studentima nižih godina studija ( $p < 0,001$ ). Primjerice, studenti prve godine studija imali su medijan razine znanja 3 (IKR 2-3), dok su studenti pete godine studija imali medijan razine znanja 6 (IKR 5-7).

Studenti medicine su u najvećoj mjeri izrazili stav da tema farmakovigilancije nije dobro pokrivena nastavnim planom i programom. Nadalje, navedeni stav ukupno je izrazilo 12,3% svih studenata. Sa stavom da su jako dobro pripremljeni za prijaviti bilo kakvu nuspojavu lijeka u budućoj praksi u potpunosti se složilo 10,2% studenata, od čega su 95% bili studenti farmacije. Također, 92,1% studenata smatra da pacijenti mogu prijaviti nuspojavu, a 61,2% studenata upoznato je s time da se nuspojave mogu prijaviti mobilnom aplikacijom, od čega je najveći udio studenata farmacije ( $p = 0,005$ ).

## **5. RASPRAVA**

Studenti medicine, dentalne medicine i farmacije budući su zdravstveni radnici koji će nakon završetka studija biti u svakodnevnom kontaktu s pacijentima i biti uključeni u odabir i pravilno korištenje terapije te sukladno tome imati profesionalnu, moralnu ali i zakonsku obvezu prijaviti svaku uočenu sumnju na nuspojavu lijeka. Zbog navedenog je bitno da tijekom diplomskog studija steknu temeljna znanja o farmakovigilanciji, kao i znanja o tome na koji način i kome se sumnje na nuspojave prijavljuju (25). Rezultati ovog istraživanja pokazali su da studenti farmacije imaju višu razinu znanja o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojave u odnosu na studente medicine i dentalne medicine što se vjerojatno može objasniti prirodom samog studija Farmacije te mogućnosti veće zastupljenosti ove teme tijekom obrazovanja farmaceuta u odnosu na ostale.

Rezultati našeg istraživanja podudaraju se onima u istraživanju Sivadasan i sur. te Alwhaibi i sur. gdje su studenti farmacije također pokazali veću svijest i znanje o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojave, u usporedbi s ostalim studentima zdravstvenih struka (6,54). Pozitivna je činjenica da je 92,1% studenata upoznato s time da pacijenti mogu samostalno prijaviti sumnju na nuspojavu lijeka, a 61,2% njih svjesno je da se mogu prijaviti mobilnom aplikacijom. Najveći udio u tom postotku zauzimaju studenti farmacije što nam opet govori da bi ova tema mogla biti u većoj mjeri zastupljena na njihovom studiju, a buduća istraživanja bi trebala potkrijepiti ovu tvrdnju. Treba naglasiti da je mobilna aplikacija kojom se mogu prijaviti sumnje na nuspojave lijekova u Hrvatskoj omogućena od 2016. godine te su rezultati istraživanja Oosterhuis i sur. pokazali značajno veći udio prijave sumnji na nuspojave lijekova od strane hrvatskih pacijenata putem mobilne aplikacije (32%) u usporedbi s udjelom prijave sumnji na nuspojave lijekova standardnim putem (7%). Također, prijava sumnji na nuspojave lijekova od strane pacijenata nije omogućena u svim državama pa je nužno da studenti znaju da hrvatski pacijenti imaju navedenu mogućnost te ih potiču da samostalno prijavljuju sumnje na nuspojave lijekova (55).

Nadalje, rezultati našeg istraživanja pokazali su više razine znanja kod studenata viših godina svih studija, u usporedbi sa studentima nižih godina, što bi se moglo protumačiti na način da su studenti viših godina bili izloženi većoj razini edukacije te stekli šira znanja i postaju svjesniji ovih tema tijekom svog školovanja na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Splitu. U istraživanju Shalini i sur. studenti završnih godina dentalne medicine također su pokazali bolje znanje, iako je njihovo ukupno znanje bilo loše, što je usporedivo i s rezultatima našeg istraživanja gdje studenti dentalne medicine pokazuju najnižu razinu znanja o farmakovigilanciji (56).

Znanje, svijest i pozitivan stav o farmakovigilanciji bitno je razvijati već tijekom studija u studenata iz područja biomedicine, s obzirom da njihov nedostatak u budućnosti može voditi smanjenom prijavljivanju nuspojava, što pak smanjuje mogućnost ranijeg otkrivanja rijetkih nuspojava te očuvanja sigurnosti lijekova na tržištu (51). U našem istraživanju 12,3% svih studenata izrazilo je stav da farmakovigilancija nije dobro pokrivena nastavnim planom i programom, a takvog su stava u najvećoj mjeri bili studenti medicine, što je niži postotak u usporedbi s istraživanjem Alkayyal i sur. gdje se sa tim stavom složilo ili u potpunosti složilo 66,1% studenata farmacije (53). Druga istraživanja pokazala su da intervencije u obrazovanju, poput predavanja, radionica i praktičnih vježbi mogu poboljšati znanje i pozitivne stavove studenata o farmakovigilanciji (50).

Nadalje, u našem istraživanju 10,2% studenata u potpunosti se složilo da su sa sadašnjim znanjem jako dobro pripremljeni prijaviti bilo kakvu zapaženu sumnju na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi, od čega su 95% bili studenti farmacije. U istraživanju Alkayyal i sur. takvog stava bilo je 18,1% studenata farmacije (53). Postoji mogućnost da je kod studenata medicine i dentalne medicine potrebno uvođenje dodatne edukacije o prijavljivanju nuspojava. U istraživanju Schutte i sur. studenti medicine uključeni su u program gdje su samostalno procjenjivali stvarne prijave sumnje na nuspojavu lijeka koje je naknadno ocijenilo njihovo nacionalno regulatorno tijelo za farmakovigilanciju. Stavovi, znanja i vještine u prijavljivanju nuspojava ispitani su pomoću upitnika prije i nakon provođenja ovog programa edukacije kod studenata. Rezultati su pokazali da su studenti bili veoma uspješni u procjenjivanju te su se znanje, svijest i pozitivni stavovi o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava znatno povećali nakon sudjelovanja studenata u programu. Osim navedenog, studija je pokazala kako su studenti cijenili pridavanje pažnje temi farmakovigilancije te su istaknuli interes za većim korištenjem primjera iz kliničke prakse u sklopu svoga obrazovanja (57).

Naše istraživanje ima određena ograničenja. Naime, u istraživanju je uključeno samo 196 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu, a posebno je nizak broj uključenih studenata dentalne medicine. Buduća istraživanja trebala bi uključivati veći broj studenata medicine i dentalne medicine te također i studente drugih Sveučilišta, jer je naše istraživanje provedeno samo na Sveučilištu u Splitu, što mu je također jedno od ograničenja. Unatoč navedenim ograničenjima, rezultati našeg istraživanja ukazuju na potrebu za dodatnom edukacijom iz područja farmakovigilancije, koja je ključna za njihovu praksu prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u budućoj kliničkoj praksi.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Studenti farmacije imaju višu razinu znanja i pozitivnije stavove o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava u odnosu na studente medicine i dentalne medicine.
2. Studenti viših godina svih studija imaju više razine znanja u odnosu na studente nižih godina.
3. Većina studenata smatra da je farmakovigilancija dobro pokrivena nastavnim planom i programom.
4. Studenti medicine u najvećoj mjeri smatraju da tema farmakovigilancije nije dovoljno pokrivena njihovim nastavnim planom i programom.
5. Većina studenata smatra da nisu dobro pripremljeni za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Pharmacovigilance [Internet]. World Health Organization. [pristupljeno 4.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/pharmacovigilance>.
2. Bhangale R, Vaity S, Kulkarni N. A day in the life of a pharmacovigilance case processor. *Perspect Clin Res*. 2017;8:192-5.
3. Farmakovigilancija - budni nadzor nad sigurnošću primjene lijekova [Internet]. HALMED. [pristupljeno 5.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Farmakovigilancija-budni-nadzor-nad-sigurnoscu-primjene-lijekova/>.
4. Huić M, Francetić I. Nuspojave. U: Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. str. 207-14.
5. Erceg D. Važnost praćenja nuspojava lijekova. *Medicus*. 2002;11:19-26.
6. Sivadasan S, Yuong NY, Chyi NW, Ching ALS, Ali AN, Veerasamy R i sur. Knowledge and perception towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among medicine and pharmacy students. *World J Pharm Pharm Sci*. 2014;3:1652-76.
7. Pharmacovigilance [Internet]. European Commission. 2019 [pristupljeno 7.11.2020.]. Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance\\_hr](https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance_hr).
8. Kako pratimo sigurnost lijekova [Internet]. HALMED. [pristupljeno 7.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>.
9. Pojmovi - Što je farmakovigilancija? [Internet]. HALMED [pristupljeno 9.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>.
10. Cesarec M, Grizelj M, Novak I, Rehorović Z. Prepoznavanje i prijava nuspojava. *Medicus*. 2017;26:59-67.
11. Caron J, Rochoy M, Gaboriau L, Gautier S. The history of pharmacovigilance. *Therapie*. 2016;71:129-34.
12. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet*. 1998;351:1200-1.
13. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:744-47.
14. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*. 2004;363:1802-11.
15. Ward SP. Thalidomide and congenital abnormalities. *Br Med J*. 1962;2:646-7.
16. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105:140-56.



17. Thalidomide Celgene: EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency. [pristupljeno 12.11.2020.] Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/thalidomide-celgene-epar-product-information_hr.pdf).
18. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001;2:205-7.
19. Maggini M, Raschetti R, Traversa G, Bianchi C, Caffari B, Da Cas R i sur. The cerivastatin withdrawal crisis: a "post-mortem" analysis. *Health Policy.* 2004;69:151-7.
20. Macolić-Šarinić V. Nuspojave lijekova i medicinskih proizvoda. U: Francetić I i suradnici. *Farmakoterapijski priručnik. 7. izdanje.* Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 10-9.
21. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet.* 2000;356:1255-9.
22. Patton K, Borshoff DC. Adverse drug reactions. *Anaesthesia.* 2018;73:76-84.
23. Navođenje nuspojava u Sažetku opisa svojstava lijeka i Uputi o lijeku [Internet]. HALMED. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Obavijesti-za-Nositelje-odobrenja-za-stavljanje-lijeka-u-promet/Navođenje-nuspojava-u-Sažetku-opisa-svojstava-lijeka-i-Uputi-o-lijeku/>.
24. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment [Internet]. World Health Organization. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/WHOcausality\\_assessment.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf).
25. Brošura: Sigurna primjena lijekova [Internet]. HALMED. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Publikacije/Brosura-Sigurna-primjena-lijekova/1>.
26. Izvješće o nuspojavama u 2019. godini [Internet]. HALMED. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Publikacije-i-izvjesca/Izvjesca-o-nuspojavama/Izvjesce-o-nuspojavama-u-2019/>.
27. MedDRA Medical Dictionary for Regulatory Activities [Internet]. ICH. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.ich.org/page/meddra>.
28. Lista ozbiljnih nuspojava [Internet]. HALMED. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lista-ozbiljnih-nuspojava/>.
29. Berkowitz BA. Razvoj i regulativa lijekova. U: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* 11. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 67-75.
30. Ivetić Tkalčević V, Letinić Klier G, Lazarić Bošnjak P, Marijanović Barać K. Farmakovigilancija – uvijek budni čuvari sigurnosti pacijenata. *Medicus.* 2017;26:53-8.

31. Härmark L, van Grootheest AC. Pharmacovigilance: methods, recent developments and future perspectives. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:743-52.
32. Farmakovigilancija – uvijek budni čuvari sigurnosti pacijenata [Internet]. PLIVAMed.net. [pristupljeno 17.11.2020.]. Dostupno na: <http://www.plivamed.net/aktualno/clanak/12223/Farmakovigilancija-uvijek-budni-cuvari-sigurnosti-pacijenata.html>.
33. Pravilnik o farmakovigilanciji [Internet]. Narodne novine br. 83/13. [pristupljeno 17.11.2020.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_07\\_83\\_1797.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_07_83_1797.html).
34. Zakon o lijekovima [Internet]. Narodne novine br. 76/13. [pristupljeno 18.11.2020.]. Dostupno na: [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_06\\_76\\_1522.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_06_76_1522.html).
35. Francetić I. Povijest praćenja nuspojava lijekova u Hrvatskoj. *Medicus.* 2017;26:7-11.
36. The safety of medicines in public health programmes [Internet]. World Health Organization. 2006 [pristupljeno 19.11.2020.]. Dostupno na: [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Pharmacovigilance\\_B.pdf?ua=1](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Pharmacovigilance_B.pdf?ua=1).
37. Postupak - Kako prijaviti nuspojavu [Internet]. HALMED. [pristupljeno 20.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Kako-prijaviti-nuspojavu/Postupak/>.
38. Informacije vezane uz lijekove koji su podvrgnuti dodatnom praćenju [Internet]. HALMED. [pristupljeno 21.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Lijekovi-podvrgnuti-dodatnom-pracenju/Informacije-vezane-uz-lijekove-koji-su-podvrgnuti-dodatnom-pracenju/>.
39. Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M. Farmakovigilancija iz perspektive farmaceutske industrije. *Medicus.* 2017;26:69-77.
40. Risk management plans [Internet]. European Medicines Agency. [pristupljeno 22.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/pharmacovigilance/risk-management/risk-management-plans>.
41. Marijanović Barać K, Ivetić Tkalčević V, Letinić Klier G, Perko S, Žanetić J, Omerović A. Upravljanje rizicima – maksimalan učinak minimizacijskih mjera. *Medicus.* 2017;26:79-85.
42. Postupanje sa signalima u farmakovigilanciji [Internet]. HALMED. [pristupljeno 22.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Postupanje-sa-sigurnosnim-signalima/>.

43. Mjere minimizacije rizika (MMR) [Internet]. HALMED. [pristupljeno 22.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>.
44. The story of UMC and the WHO programme [Internet]. UMC. [pristupljeno 23.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme-for-international-drug-monitoring/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>.
45. Pharmacovigilance: Overview [Internet]. European Medicines Agency. [pristupljeno 24.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>.
46. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [pristupljeno 24.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.ema.europa.eu/en/committees/pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac>.
47. Europski regulatorni sustav za lijekove [Internet]. European Medicines Agency. [pristupljeno 24.11.2020.]. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_hr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_hr.pdf).
48. Europska baza podataka s izvješćima o suspektim nuspojavama - Pojmovnik [Internet]. EudraVigilance. [pristupljeno 24.11.2020.]. Dostupno na: <http://www.adrreports.eu/hr/glossary.html>.
49. Hrvatski farmakovigilancijski sustav danas [Internet]. HALMED. [pristupljeno 24.11.2020.]. Dostupno na: <https://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina- spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Hrvatski-farmakovigilancijski-sustav-danas/>.
50. Alwhaibi M, Al Alooda NA. Healthcare students' knowledge, attitude and perception of pharmacovigilance: A systematic review. *PLoS One*. 2020;15:e0233393.
51. Reumerman M, Tichelaar J, Piersma B, Richir MC, van Agtmael MA. Urgent need to modernize pharmacovigilance education in healthcare curricula: review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:1235-1248.
52. Torwane NA, Hongal S, Gouraha A, Saxena E, Chavan K. Awareness related to reporting of adverse drug reactions among health caregivers: A cross-sectional questionnaire survey. *J Nat Accred Board Hosp Healthcare Providers*. 2015;2:23-9.
53. Alkayyal N, Cheema E, Hadi MA. Perspective of Saudi undergraduate pharmacy students on pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting: A National Survey. *Curr Pharm Teach Learn*. 2017;9:779-85.

54. Alwhaibi M, Alhindi G, Alshamrani M, Essa MB, Aloola NAA, Alhawassi TM. Pharmacovigilance in healthcare education: students' knowledge, attitude and perception: a cross-sectional study in Saudi Arabia. *BMC Med Educ.* 2020;20:210.
55. Oosterhuis I, Taavola H, Tregunno PM, Mas P, Gama S, Newbould V i sur. Characteristics, Quality and Contribution to Signal Detection of Spontaneous Reports of Adverse Drug Reactions Via the WEB-RADR Mobile Application: A Descriptive Cross-Sectional Study. *Drug Saf.* 2018;41:969-978.
56. Shalini S, Mohan S. Knowledge and Attitude towards Pharmacovigilance and Adverse Drug Reaction Reporting among Dental Students in a Private University, Malaysia. *Journal of Young Pharmacists.* 2015;7:118-25.
57. Schutte T, Tichelaar J, Reumerman MO, van Eekeren R, Rolfes L, van Puijenbroek EP i sur. Feasibility and Educational Value of a Student-Run Pharmacovigilance Programme: A Prospective Cohort Study. *Drug Saf.* 2017;40:409-18.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi znanje i stavove studenata medicine, dentalne medicine i farmacije o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, ispitati njihovu spremnost za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi.

**Materijal i metode:** Ispitanici uključeni u ovo istraživanje bili su studenti medicine, dentalne medicine i farmacije svih godina studija Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu u akademskoj godini 2020./2021. U istraživanju je korišten prevedeni anketni upitnik autora Alkayyal i suradnika. Anketni upitnik sastoji se od 34 pitanja podijeljenih u četiri dijela koja uključuju: demografske karakteristike, ispitivanje znanja i stavova o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava, pokrivenost teme farmakovigilancije nastavnim planom i programom te spremnost studenata za prijavljivanje nuspojava. Nakon prikupljanja podataka napravljena je statistička analiza gdje je razina statističke značajnosti postavljena na  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** U istraživanju je sudjelovalo ukupno 196 studenata Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu od čega je bilo 126 studenata farmacije. Najveći broj studenata uključenih u istraživanje čine studenti treće godine svih studija koji su uglavnom bili ženskog spola. Studenti farmacije pokazali su više razine znanja o farmakovigilanciji, u usporedbi sa studentima dentalne medicine i medicine ( $p < 0,001$ ). Studenti viših godina svih studija pokazali su više razine znanja, u usporedbi sa studentima nižih godina studija ( $p < 0,001$ ). Nadalje, 12,3% svih studenata izrazilo je stav da tema farmakovigilancije nije dobro pokrivena nastavnim planom i programom, dok se 10,2% studenata u potpunosti složilo da su sa sadašnjim znanjem jako dobro pripremljeni prijaviti bilo kakvu zapaženu sumnju na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi.

**Zaključak:** Studenti farmacije imaju višu razinu znanja i pozitivnije stavove o farmakovigilanciji i prijavljivanju nuspojava u odnosu na studente medicine i dentalne medicine. Također, boljeg znanja su studenti viših godina svih studija. Većina studenata smatra da je farmakovigilancija dobro pokrivena nastavnim planom i programom, međutim smatraju i da nisu dovoljno dobro pripremljeni za prijavljivanje sumnje na nuspojavu lijeka u svojoj budućoj praksi što ukazuje na potrebu za dodatnom edukacijom iz područja farmakovigilancije.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Medical, Dental and Pharmacy Student Attitudes Towards Pharmacovigilance and Adverse Drug Reaction Reporting

**Objectives:** The aim of this research is to establish the knowledge, attitude and readiness towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting among students of Medicine, Dental Medicine and Pharmacy.

**Materials and methods:** The participants of this research were students of all years from the University of Split's programmes of Medicine, Dental Medicine and Pharmacy in the 2020/2021 academic year. A translated version of a poll questionnaire written and formed by Alkayyal et al. was used in this research. The poll questionnaire is consisted of 34 questions divided into 4 categories: demographical characteristics, examination of knowledge and attitudes towards pharmacovigilance and adverse drug reaction reporting, opinions about coverage of the topic of pharmacovigilance in their curriculum and the willingness of students for ADR reporting. After the collection of data, a statistical analysis was performed in which the range of statistical significance was set as  $p < 0.05$ .

**Results:** In total 196 students of the University of Split School of Medicine took place in the research, 126 of which were Pharmacy students. The majority of students included in the research were 3rd year students; out of which the majority were female. In comparison to students of Dental Medicine and Medicine, Pharmacy students showed a greater level of knowledge about pharmacovigilance ( $p < 0.001$ ). Upper year students of all study programs showed a higher level of knowledge in comparison to students from lower years ( $p < 0.001$ ). Overall, 12.3% of students stated that the topic of pharmacovigilance is not covered well enough in their curriculum. However, 10.2% of students strongly agreed on being very well prepared with their current knowledge for reporting any notable ADRs in their future practice.

**Conclusion:** Pharmacy students have a greater level of knowledge and more positive attitudes about pharmacovigilance and ADR reporting in comparison to students of Medicine and Dental Medicine. Overall, greater knowledge was seen amongst upper year students. The majority of students consider pharmacovigilance to be well covered in their curriculum, however they consider themselves not being well enough prepared for ADR reporting they may encounter in their future practice. This indicates that students require additional education in the field of pharmacovigilance.



## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Rahela Kovač
- Datum i mjesto rođenja: 08.04.1996., Čakovec, Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Kralja Zvonimira 8, 40 000 Čakovec
- E-mail: rahela.kovac.96@gmail.com
- Mobilni telefon: +385995140122

**Obrazovanje:**

- 2003. – 2011. Prva osnovna škola Čakovec
- 2011. – 2015. Gimnazija Josipa Slavenskog Čakovec, opći smjer
- 2015. – 2020. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 25.2.2020. – 18.9.2020. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Trstenik

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno
- Vozačka dozvola: B kategorija
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina