

# Teratogeni učinci lijekova

---

**Minković, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka / Sveučilište u Rijeci**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:193:850013>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Biotechnology and Drug Development - BIOTECHRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Biotehnologija u medicini

Mia Minković  
**Teratogeni učinci lijekova**  
Diplomski rad

Rijeka, 2018. godina

UNIVERSITY OF RIJEKA  
DEPARTMENT OF BIOTECHNOLOGY  
Graduate programme  
Biotechnology in medicine

Mia Minković  
**Teratogenic effects of drugs**  
Diploma thesis

Rijeka, 2018.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
ODJEL ZA BIOTEHNOLOGIJU  
Diplomski sveučilišni studij  
Biotehnologija u medicini

Mia Minković  
**Teratogeni učinci lijekova**  
Diplomski rad

Rijeka, 2018. godina

Mentor rada: Izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić

## *Zahvala*

*Hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Siniši Tomiću na uloženom trudu i vremenu pri izvedbi diplomskog rada.*

*Također, hvala mr. pharm. Sanji Prpić iz Odsjeka za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju HALMED-a na savjetima, pomoći i ustupljenim podacima bez kojih izrada diplomskog rada ne bi bila moguća.*

*Najveću zahvalu dugujem svojoj obitelji, prijateljicama i dečku Vinku na neizmjernoj podršci tijekom studiranja i svoj ljubavi koju mi pružaju.*

Diplomski rad obranjen je dana 17. rujna 2018. godine na Odjelu za biotehnologiju, Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom:

1. Izv. prof. dr. sc. Mirela Sedić, predsjednica povjerenstva
2. Doc.dr.sc. Karlo Wittine, član povjerenstva
3. Izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić, mentor

Rad ima 54 stranice, 14 slika, 6 tablica i 50 literaturnih navoda

## SAŽETAK

Klinički pokusi na trudnicama se ne provode iz etičkih razloga. Rezultat toga je nedostatak podataka o djelovanju lijekova u trudnoći. Lijekovi mogu proći kroz posteljicu i uzrokovati teratogene nuspojave na embrij/fetus. Tipične manifestacije teratogeneze su smrt fetusa, zastoj rasta, nepravilan razvoj organa te razvoj karcinoma kasnije u životu. Budući da je oko 50% trudnoća neplanirano, postoji velika mogućnost izloženosti fetusa teratogenom lijeku, posebno tijekom prvog tromjesečja. Cilj ovog diplomskog rada je analiza prijava sumnji na teratogeni učinak lijekova na embrij/fetus iz svjetske baze nuspojava Vigibase i europske baze nuspojava EudraVigilance te usporedba podataka s obzirom na prijave iz hrvatske nacionalne baze nuspojava VigiFlow.

Provedena je retrospektivna opservacijska studija prijava sumnji na nuspojave lijekova na embrij/fetus korištenjem podataka iz hrvatske nacionalne baze VigiFlow u organskom sustavu Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, zaprimljene do ožujka 2018. godine. Podaci su analizirani s obzirom na prijavljene djelatne tvari i prirođene anomalije. Poseban je osvrt dan na sadržaje sažetaka opisa svojstava lijekova (eng. Summary of Product Characteristics, SmPC) te na postojeće dodatne mjere minimizacije rizika (eng. Risk Minimization Measures, MMR) i program prevencije trudnoće (eng. Pregnancy Prevention Programme, PPP).

Prema broju prijava sumnji na nuspojave teratogenih lijekova ističu se lijekovi s djelovanjem na živčani sustav, među kojima antiepileptici: fenitoin, karbamazepin, valproatna kiselina, gabapentin, topiramat i lamotrigin. Od anksiolitika ističe se diazepam. Najčešće prijavljivane kongenitalne anomalije su kardiovaskularne anomalije. Za mnoge prijavljene djelatne tvari sigurnost primjene u trudnoći nije dovoljno istražena te nedostaju dodatna upozorenja u SmPC-u i u uputi o lijeku. Za poboljšanje sigurnosti primjene lijekova u trudnoći i za smanjivanje rizika nastanka kongenitalnih poremećaja uzrokovanih lijekovima, važnu ulogu ima spontano prijavljivanje nuspojava u postmarketinškoj fazi lijeka te konstantan rad na MMR-ovima uključujući i provođenje PPP-a, kao i edukacija zdravstvenih radnika i žena reproduktivne dobi.

**Ključne riječi:** lijekovi u trudnoći, nuspojave, teratogenost, kongenitalne anomalije, program prevencije trudnoće

## SUMMARY

For ethical reasons, clinical trials on pregnant women are not performed. As a result, there is a lack of data on the effect of drugs on pregnancy. Drugs may pass through the placenta and cause teratogenic side effects on the embryo/fetus. Typical manifestations of teratogenesis are fetal death, growth failure, improper organ development and cancer development later in life. Since about 50% of pregnancies are unplanned, there is a great potential for fetal teratogenic exposure, especially during the first trimester. The objective of the master thesis is to analyze the reports of teratogenic effects of medicinal products on embryo/fetus from global database VigiBase and European database EudraVigilance, as well as to compare with the suspected adverse drug reactions (ADRs) reports from Croatian national database VigiFlow.

A retrospective observational study of suspected ADRs reports in system organ class (SOC) Congenital, familial and genetic disorders from Croatian national database VigiFlow, received by March 2018 was performed. Data on ADRs reports were given by HALMED's pharmacovigilance department. Suspected ADRs reports were analyzed with regard to reported active substances and congenital anomalies. A special review is given on Summary of product characteristics (SmPC), additional Risk minimisation measures (RMM) and Pregnancy prevention programme (PPP).

According to the number of reported teratogenic side effects, medicinal products with effect on nervous system stand out, especially antiepileptics such as phenytoin, carbamazepine, valproic acid, gabapentin, topiramate and lamotrigine. Of the anxiolytics, diazepam is noted. The most commonly reported congenital anomalies are cardiovascular anomalies. For many reported active substances, safety in pregnancy has not been adequately investigated and there are no additional warnings in SmPC and package leaflets (PL). To improve the safety of drug use in pregnancy and reduce the risk of congenital drug-induced disorders, spontaneous reporting of side effects in postmarketing phase of medicinal product and the constant work on MMRs, including the implementation of PPP, as well as education of health workers and women of reproductive age play an important role.

**Key words:** drugs in pregnancy, side effects, teratogenicity, congenital anomaly, pregnancy prevention programme

## SADRŽAJ

|                                                                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1. UVOD .....                                                                                                                                          | 1  |
| 1.1. Definicija teratogeneze.....                                                                                                                      | 1  |
| 1.2. Teratogeni lijekovi.....                                                                                                                          | 1  |
| 1.2.1. <i>Talidomid</i> .....                                                                                                                          | 4  |
| 1.2.2. <i>Kategorizacija rizika teratogenosti lijekova</i> .....                                                                                       | 5  |
| 1.3. Sustav praćenja nuspojava.....                                                                                                                    | 6  |
| 1.3.1. <i>Sustav praćenja nuspojava u Europi</i> .....                                                                                                 | 6  |
| 1.3.2. <i>Sustav praćenja nuspojava u Republici Hrvatskoj</i> .....                                                                                    | 8  |
| 1.4. Upravljanje rizicima .....                                                                                                                        | 11 |
| 1.4.1. <i>Mjere minimizacije rizika-Program prevencije trudnoće</i> .....                                                                              | 12 |
| 1.4.2. <i>Dodatne mjere minimizacije rizika odobrene od strane HALMED-a za lijekove koji su kontraindicirani u trudnoći</i> .....                      | 13 |
| 1.4.3. <i>Aktualne aktivnosti vezane za mjere minimalizacije rizika teratogenosti</i> .....                                                            | 18 |
| 2. CILJ .....                                                                                                                                          | 20 |
| 3. MATERIJALI I METODE .....                                                                                                                           | 21 |
| 4. REZULTATI .....                                                                                                                                     | 25 |
| 4.1. Analiza podataka iz svjetske baze nuspojava Vigibase.....                                                                                         | 25 |
| 4.1.1. <i>Prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz Republike Hrvatske</i> .....                              | 25 |
| 4.1.2. <i>Prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz Europe</i> .....                                          | 35 |
| 4.2. Analiza podataka iz europske baze nuspojava EudraVigilance – prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji..... | 38 |
| 4.2.1. <i>Analiza podataka nuspojave Rascjep nepca (eng. PT Cleft palate)</i> .....                                                                    | 39 |
| 5. RASPRAVA .....                                                                                                                                      | 42 |
| 6. ZAKLJUČAK .....                                                                                                                                     | 47 |
| 7. LITERATURA.....                                                                                                                                     | 48 |
| 8. ŽIVOTOPIS .....                                                                                                                                     | 52 |

## **1.UVOD**

### **1.1.Definicija teratogeneze**

Teratogeneza je proces nastanka anomalija u razvoju cijeloga tijela ili dijela tijela embrija/fetusa. Anomalije se opisuju kao strukturalni ili funkcionalni poremećaji razvoja fetalnih organa, a očituju se poremećajima u rastu, karcinogenezom, većim (*major*) ili manjim (*minor*) malformacijama, a mogu dovesti i do smrti embrija/fetusa. Uzroci prirođenih anomalija dijele se na genetičke, okolišne, multifaktorijalne te nepoznate (1). Iako su genetički čimbenici uzrok većeg broja anomalija, okolišni čimbenici imaju važnu ulogu u etiologiji prirođenih anomalija. Tvari koje prilikom izloženosti u trudnoći imaju potencijal inducirati anomaliju nazivaju se teratogeni. Teratogeni čimbenici su ionizirajuće zračenje, kemikalije, virusi, bakterije, te lijekovi.

### **1.2.Teratogeni lijekovi**

Lijekovi koji posjeduju teratogeno svojstvo predstavljaju opasnost za uporabu u trudnoći zbog mogućnosti nastanka karakterističnih malformacija embrija/fetusa. Učestalost malformacija u trudnoći je 3% od kojih u 70% slučajeva uzrok nije poznat, a u 2% slučajeva uzroci su kemikalije, zračenja te lijekovi (2). Lijekovi prolaskom kroz placentu ulaze u fetalnu cirkulaciju i mogu imati teratogeni učinak na embrij/fetus. Ozbiljnost i vrsta malformacije embrija/fetusa ovisi o periodu trudnoće u kojem su embrij/fetus bili podvrgnuti teratogenom učinku lijeka. Najosjetljivije razdoblje za nastanak većine malformacija je faza organogeneze. U periodu od 15. do 60. dana trudnoće intenzivno se razvijaju organi (2). Osim o gestacijskoj dobi, mogući negativni učinak lijeka ovisi i o dozi lijeka i trajanju izloženosti, individualnoj biološkoj ili genetskoj podložnosti majke i embrija/fetusa te kumulativnoj izloženosti teratogenu (3). Teratogeni lijek može imati sekundarni, odnosno indirektni učinak na embrij/fetus interferiranjem s kisikom ili nutritivnim tvarima ili može imati primarni, direktan teratogeni učinak (2). Najčešće su malformacije srca, bubrega, tvrdog nepca, uha i središnjega živčanog sustava (4).

Unatoč činjenici da se trudnicama ne preporuča uzimanje lijekova, potrošnja lijekova u trudnoći izrazito je visoka. Studije o potrošnji lijekova pokazuju da 80%-99% trudnica uzima lijekove (2; 5). Zbog etičkih razloga nema dovoljno kliničkih istraživanja o sigurnosti primjene lijekova u trudnoći. Provede se istraživanja na gravidnim životinjama, ali rezultati teratogenosti na životinjskim fetusima ne moraju odgovarati ljudskima. Kao najpoznatiji primjer nedovoljnog provođenja ispitivanja teratogenosti i nedovoljnih mjera opreza prilikom uporabe lijekova u trudnoći ističe se „talidomidska katastrofa“. Za većinu lijekova nema provjerenih podataka o sigurnosti uporabe u trudnoći stoga je važno provođenje racionalne farmakoterapije. Samo za nekolicinu lijekova je uspostavljen i dokazan adekvatan rizik za uporabu u trudnoći. Za oko 30 lijekova ili grupa lijekova dokazan je teratogeni učinak (2; 6) na ljudski embrij/fetus kada se koriste u klinički učinkovitim dozama (Tablica 1.). Većina lijekova kojima je dokazano teratogeno svojstvo imaju slične teratogene učinke na animalnim modelima i trudnicama. Za razliku od malog broja dokazanih humanih teratogena, u istraživanjima na životinjama identificirano je oko 1500 teratogena (6). Pri propisivanju lijekova trudnicama prednost se daje lijekovima koji su propisivani u velikom broju i koji su se pokazali neškodljivima te se primjenjuje najmanja učinkovita doza (3).

**Tablica 1. Tvari i grupe lijekova s dokazanim teratogenim učinkom** (Mirjana Huić, Marinko Bilušić. Lijekovi u trudnoći. MEDICUS: Klinička farmakologija. 2002., Svez. 11 (1), str. 87-91.)

| Lijek                       | Trimestar trudnoće | Učinak na fetus i novorođenče                                                                                     |
|-----------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ACE inhibitori              | II. i III.         | oštećenje bubrega, ↓ osifikacija lubanja                                                                          |
| amfetamin                   | I, II, III.        | multiple anomalije, slabije učenje                                                                                |
| androgeni                   | II, III.           | maskulinizacija ženskog fetusa                                                                                    |
| antikolinergici             | III.               | neonatalni mekonijijski ileus                                                                                     |
| antidepresivi (triciklički) | III.               | sindrom sustezanja novorođenčeta                                                                                  |
| barbiturati                 | I, II, III.        | ovisnost                                                                                                          |
| fenobarbiton                | I, II, III.        | srčane greške, rascjep usne, nepca, genitourinarnog trakta                                                        |
| busulfan                    | I, II, III.        | razne malformacije, ↓ porođajna težina                                                                            |
| ciklofosamid                | I.                 | razne malformacije                                                                                                |
| citarabin                   | I, II.             | razne malformacije                                                                                                |
| diazepam                    | I, II, III.        | ovisnost                                                                                                          |
| dietilstilbestrol           | I, II, III.        | vaginalna adenoma i adenokarcinom, genitourinarni defekti                                                         |
| fenitoin                    | I, II, III.        | fetalni hidantoinski sindrom                                                                                      |
| heroin                      | I, II, III.        | ovisnost                                                                                                          |
| jodid                       | I, II, III.        | struma, hipotireoza                                                                                               |
| karbamazepin                | I.                 | defekt neuralne cijevi                                                                                            |
| klorpropamid                | I, II, III.        | prolongirana hipoglikemija                                                                                        |
| klomipramin                 | III.               | letargija, hipotonija, cijanoza, hipotermija                                                                      |
| kokain                      | I, II, III.        | spontani pobačaj, abrupcija placente, prijevremeni porođaj, infarkt mozga, slabija sposobnost učenja              |
| litij                       | I.                 | srčane anomalije (Ebstein)                                                                                        |
| metadon                     | I, II, III.        | ovisnost                                                                                                          |
| metotreksat                 | I.                 | multiple anomalije                                                                                                |
| metimazol                   | I, II, III.        | hipotireoza, aplasia cutis                                                                                        |
| organska otapala            | I.                 | multiple anomalije                                                                                                |
| mizoprostol                 | I.                 | Moebius sequence                                                                                                  |
| NSAR                        | III.               | konstrukcija ductusa Botalli, nekrotizirajući enterokolitis                                                       |
| penicilamin                 | I.                 | cutis laxa, druge anomalije                                                                                       |
| propiltiouracil             | I, II, III.        | kong. struma, hipotireoza<br>retinoidi (etretinat, acitretin, izotretinoin) I, II, III. multiple anomalije 20-30% |
| streptomycin                | I, II, III.        | oštećenje 8. moždanog živca                                                                                       |
| tamoksifen                  | I, II, III.        | povećan rizik od spontanog pobačaja ili fetalnog oštećenja                                                        |
| tetraciklini                | I, II, III.        | diskoloracija i defekti zuba, poremećaj koštanog rasta                                                            |
| talidomid                   | I.                 | fokomelija, malformacije unutarnjih organa                                                                        |
| trimetadion                 | I, II, III.        | multiple malformacije                                                                                             |
| valproat                    | I, II, III.        | malformacije neuralne cijevi                                                                                      |
| varfarin                    | I, II, III.        | hondrodisplazija, hipoplazija septuma nosa, SŽS, rizik od krvarenja                                               |
| pušenje (nikotin)           | I, II, III.        | intrauterini zastoj rasta, prijevremeni porođaj, sindrom iznenadne smrti                                          |
| alkohol                     | I, II, III.        | fetalni alkoholni sindrom, neurorazvojni defekti                                                                  |

### 1.2.1. Talidomid

Talidomid se pojavio 1957.godine kao sedativ njemačke farmaceutske tvrtke Chemie-Grünenthal, ali se koristio i ako antiemetik jer se pokazao učinkovitim protiv jutarnjih mučnina prisutnih u trudnoći (7). Talidomid je oglašavan kao siguran lijek te je bio jedan od najprodavanijih lijekova na svijetu. Iako istraživanja provedena na gravidnim miševima i štakorima nisu pokazala toksičnost, do 1962.god. više od 10000 djece rođeno je s ozbiljnim malformacijama (2). U razdoblju od četvrtog do sedmog tjedna gestacije, talidomid ima jak teratogeni učinak na razvoj udova. Oštećenja su primijećena i na licu, očima, genitalijama i unutarnjim organima. Ovakvo stanje naziva se talidomidna embriopatija ili talidomidni sindrom (8). Jednokratna doza talidomida jačine 50mg dovoljna je za nastanak oštećenja u razvoju embrija ako se primijeni 26 dana nakon začeća, no ista doza nakon desetog tjedna od začeća ne uzrokuje kongenitalne malformacije (6). Određivanjem vremenskog intervala najvišeg rizika za embrij/fetus moguća je optimalna prevencija teratogenog učinka.

Danas se talidomid koristi za široki raspon medicinskih stanja koja uključuju lepru, multipli mijelom, tumore, Crohnovu bolest, HIV. Uporaba talidomida pomno se prati korištenjem tzv. programa S.T.E.P.S (eng. *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety\_program*) (2). Talidomidska katastrofa potpuno je promijenila način na koji se testira i prati sigurnost lijekova. Započeto je praćenje sigurnosti lijekova nakon njihova stavljanja na tržište. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO, engl. *WHO-World Health Organization*) 1968. godine osnovala je program međunarodnog praćenja nuspojava kojeg vodi kolaborativni centar SZO-a *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) u Švedskoj. Članice programa prijavljuju sumnje na nuspojave koje se prikupljaju u globalnoj bazi podataka VigiBase. U Hrvatskoj se nuspojave lijekova i cjepiva prate još od 1974. godine, a kao samostalna država postala je službenom članicom Programa međunarodnog praćenja nuspojava SZO-a 1992. godine (9).

### 1.2.2. Kategorizacija rizika teratogenosti lijekova

Kako bi dostupne informacije o primjeni lijekova u trudnoći bile preglednije, razvijeni su klasifikacijski sustavi rizika. Najpoznatija klasifikacija rizika primjene lijekova u trudnoći je klasifikacija rizika u 5 kategorija (A,B,C,D i X) Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, eng. *Food and Drug Administration*). FDA klasifikacija temelji se na ispitivanjima teratogenog potencijala lijekova na modelima životinja i na kontroliranim studijama u trudnih žena (2). Za lijekove svrstane u kategoriji X postoje izravni dokazi teratogenog učinka lijeka. Kontraindicirani su u trudnica ili žena generativne dobi te rizik ne opravdava moguću korist lijeka (Tablica 2.).

Navedena FDA kategorizacija rizika zamijenjena je 2015. godine novim načinom sažetog prikaza dostupnih informacija o primjeni lijekova u trudnoći koji je pogodniji za liječnike i bolesnike (10). Klasifikacije rizika za primjenu lijekova u trudnoći korisne su, ali se moraju uzimati s oprezom jer klasifikacijski sustavi mnogih zemalja nisu usklađeni i različiti su kriteriji prema kojima određeni lijek pripada pojedinoj kategoriji rizika. Australaska klasifikacija ima 7 kategorija rizika (A, B1, B2, B3, C, D i X) (11) dok švedska klasifikacija ima 6 kategorija (A,B1, B2, B3, C i D) (5). U Hrvatskoj i Velikoj Britaniji ne koriste se kategorizacije nego su dostupne informacije o sigurnosti primjene lijeka u trudnoći navedene u sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC, eng. *Summary of Product Characteristics*).

**Tablica2. Stara kategorizacija rizika uporabe lijekova u trudnoći Američke agencije za hranu i lijekove (FDA, eng. Food and Drug Administration)** (Mirjana Huić, Marinko Bilušić. *Lijekovi u trudnoći. MEDICUS: Klinička farmakologija. 2002., Svez. 11(1), str. 87-91.*)

| Kategorija rizika | Definicija                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>          | Kontrolirane studije u žena nisu pokazale rizik za fetus                                                                                                                                                                                                        |
| <b>B</b>          | Studije na gravidnim životinjama nisu pokazale rizik za fetus, ali nema kontroliranih studija u žena ili su studije na životinjama pokazale štetan učinak koji nije potvrđen u kontroliranim studijama kod žena                                                 |
| <b>C</b>          | Studije na životinjama pokazale su teratogeni učinak i nema kontroliranih studija u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne; lijek dati samo ako potencijalna korist opravdava mogući rizik na fetus                                                  |
| <b>D</b>          | Postoje dokazi humanog fetalnog rizika, ali korist od primjene lijeka može opravdati mogući rizik u život opasnim situacijama, kod teških bolesti za koje nema drugog lijeka ili ako sama bolest ima veću učestalost malformacija npr. hipertireoza, epilepsija |
| <b>X</b>          | Studije na životinjama i ženama pokazale su teratogeni učinak ili je dokaz fetalnog rizika potvrđen ljudskim iskustvom; rizik ne opravdava bilo koju moguću korist; kontraindicirani u trudnica ili žena generativne dobi                                       |

### **1.3.Sustav praćenja nuspojava**

Nuspojava je u europskom zakonodavstvu, a tako i u hrvatskom zakonodavstvu opisana kao „svaka štetna i neželjena reakcija na lijek“ (12). To uključuje nuspojave koje su nastale uz primjenu lijeka unutar odobrenih uvjeta, nuspojave koje su nastale uz primjenu izvan odobrenih uvjeta (uključujući predoziranje, primjenu izvan odobrene indikacije, pogrešnu primjenu, zlorabu i medikacijske pogreške) te nuspojave koje nastaju zbog profesionalne izloženosti (13).

Od 1978. godine u svijetu postoji sustav praćenja nuspojava. SZO je razvila globalni program praćenja nuspojava u kojem danas sudjeluje više od 110 zemalja svijeta. Preko nacionalnih regulatornih tijela za lijekove, sumnje na nuspojave prijavljuju se u bazu podataka VigiBase (14).

#### *1.3.1.Sustav praćenja nuspojava u Europi*

Na razini Europe, odnosno Europskog gospodarskog prostora (EGP) sustav praćenja nuspojava postoji od prosinca 2001. godine. EGP-u pripadaju države članice Europske Unije (EU) i države potpisnice Sporazuma o europskom gospodarskom prostoru; Norveška, Island i Lihtenštajn. Europska agencija za lijekove (EMA, eng. *European Medicines Agency*) u ime mreže regulatornih tijela EU-a, razvila je sustav EudraVigilance za prikupljanje prijava sumnji na nuspojave kako bi se unaprijedilo javno zdravlje. Prijave se koriste za praćenje sigurnosti primjene lijekova nakon odobrenja u EGP-u te za procjenu rizika i koristi primjene tih lijekova (15). Podaci prikupljeni u sustavu EudraVigilance nalaze se unutar dva modula. Modul za klinička ispitivanja je za prijave sumnji na ozbiljne neočekivane nuspojave (SUSAR, eng. *Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction*) koje prijavljuju naručitelji intervencijskih kliničkih ispitivanja. U modulu za prijave nakon davanja odobrenja nalaze se sumnje na ozbiljne i neozbiljne nuspojave iz spontanijh prijava zdravstvenih radnika i bolesnika, neintervencijskih ispitivanja nakon davanja odobrenja, svjetske znanstvene literature (15), informacija od farmaceutske industrije, informacija od drugih regulatornih tijela i registara (morbidity, mortalitet, trudnoće). Za univerzalnu klasifikaciju informacija o prijavljenim sumnjama na nuspojave EudraVigilance koristi

Medicinski rječnik za regulatorne poslove (MedDRA, eng. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*).

MedDRA je međunarodni rječnik standardne medicinske terminologije (16) kojeg je izradila Međunarodna konferencija o harmonizaciji tehničkih zahtjeva za registraciju humanih lijekova (ICH, eng. *The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*). ICH okuplja regulatorna tijela i farmaceutsku industriju (17) koji kroz ICH smjernice usklađuju pitanja sigurnosti, kvalitete, djelotvornosti i registracije lijekova s ciljem stavljanja na tržište kvalitetnih i sigurnih lijekova. MedDRA ima hijerarhijski sustav razvrstavanja medicinskih termina unutar pet nivoa. Najopćenitija razina razvrstavanja termina zasniva se na grupiranju termina po etiologiji, mjestu nastanka te svrsi i naziva se organski sustav razvrstavanja nuspojava (SOC, eng. *System Organ Class*) (18). Postoji 26 SOC-eva za kodiranje nuspojava koji su standard za međunarodnu komunikaciju u tom području. Za praćenje nuspojava vezanih za trudnoću i teratogeni učinak lijekova bitan je SOC „Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji“ (eng. *Congenital, familial and genetic disorders*) (19). Standardna medicinska terminologija osim što omogućuje univerzalnu klasifikaciju informacija o prijavljenim sumnjama na nuspojave, olakšava međunarodno dijeljenje regulatornih informacija o lijekovima i medicinskim proizvodima za uporabu kod ljudi.

Podatke i prijave sumnji na nuspojave za odobrene lijekove iz sustava EudraVigilance analizira Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC, eng. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*). „Farmakovigilancija je skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova“ (12). PRAC je regulatorno tijelo EMA-e čija je uloga detekcija i procjena rizika od nuspojava (uzimajući u obzir dobrobit terapijskog učinka lijeka), provođenje i ocjenjivanje studija sigurnosti nakon odobrenja za stavljanje lijeka u promet te vršenje revizije farmakovigilancijskog sustava. Analizom koristi i rizika PRAC daje preporuke u vezi pitanja o farmakovigilanciji i sustava za upravljanje rizikom. Preporuke se daju Odboru za medicinske proizvode za ljudsku upotrebu (CHMP, eng. *Committee for Medicinal Products for Human Use*), Koordinacijskoj grupi za postupke uzajamnog priznavanja i decentralizirane postupke za humane lijekove (CMDh, eng. Co-

*ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human*) i Upravnom odboru EMA-e (20).

Sustavno praćenje nuspojava bitno je za otkrivanje novih informacija o poznatim nuspojavama i za otkrivanje sigurnosnih signala. Sigurnosni signali su informacije o novim ili poznatim štetnim događajima koji zahtijevaju daljnju istragu. „Štetan događaj je svaki štetan i neželjen znak, simptom ili bolest (uključujući i odstupanja u laboratorijskim nalazima) vremenski povezan s primjenom lijeka, a koji uzročno-posljedično ne mora biti povezan s primjenom lijeka.”(12) Nacionalna regulatorna tijela za lijekove i farmaceutske tvrtke u EU koji su nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet elektronskim putem šalju prijave sumnji na nuspojave u sustav EudraVigilance. U Republici Hrvatskoj tu dužnost obnaša Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

### *1.3.2. Sustav praćenja nuspojava u Republici Hrvatskoj*

Republika Hrvatska (RH) osnovala je Agenciju za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) 1. listopada 2003. godine, a za nadzor nad radom Agencije nadležno je Ministarstvo zdravstva (21). Jedna od mnogih zadaća HALMED-a je praćenje nuspojava lijekova i cjepiva na hrvatskom tržištu i u kliničkim ispitivanjima te promicanje racionalne uporabe lijekova. Prijavljivanje sumnji na nuspojave u RH započelo je 1974. godine, a HALMED prati nuspojave od 2005. godine te vodi Nacionalnu bazu nuspojava VigiFlow. Nakon što je nuspojava zapisana i obrađena u nacionalnoj bazi šalje se u svjetsku bazu nuspojava VigiBase i u europsku bazu nuspojava EudraVigilance. Prema podacima SZO-a RH se trenutno po broju prijave sumnji na nuspojave prema milijun stanovnika nalazi na 14. mjestu od 115 zemalja svijeta (22).

Unutar HALMED-ovog Odjela za sigurnu primjenu lijekova nalazi se Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju koji prati sigurnost lijekova nizom aktivnosti. Praćenjem sigurnosti lijekova otkrivaju se podaci koji nisu bili predviđeni u predmarketinškoj fazi, odnosno nekliničkim i kliničkim ispitivanjima. Podaci prikupljeni ispitivanjima na životinjama ne mogu se potpuno izjednačiti s podacima prikupljenim na ljudima. Takvi podaci mogu biti samo naznaka mogućih nuspojava. Niti klinička ispitivanja ne mogu predvidjeti sve moguće

nuspojave prije nego što lijek dopiše na tržište jer su u kliničkim ispitivanjima vrijeme i broj ispitanika ograničeni. Dostupni su podaci o češćim nuspojavama, a često nedostaju podaci o interakciji s drugim lijekovima, rijetkim nuspojavama i nuspojavama u posebnim skupinama bolesnika poput djece i trudnica (23). Odsjek za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju otkriva, procjenjuje, razumije, prevenira i postupa u skladu s nuspojavama lijekova. Farmakovigilancija praćenjem upotrebe lijekova u svakodnevnoj praksi u svrhu otkrivanja nuspojava, ocjenom rizika i koristi primjene lijekova, informiranjem zdravstvenih radnika i pacijenata o sigurnoj primjeni lijekova te praćenjem postignutih rezultata predloženih mjera minimalizacije rizika (23) unapređuje sigurnost i smanjuje rizik primjene lijekova.

Jedan od izvora informacija za farmakovigilanciju su spontane prijave sumnji na nuspojave. Prema Direktivi 2001/83/EZ Europskoga parlamenta i Vijeća postoji obveza prijava sumnji na nuspojave za proizvođače lijekova, nositelje odobrenja za stavljanje lijekova u promet, nositelje odobrenja za paralelni uvoz, uvoznike i veleprodaje u EU-u. U RH to područje regulirano je Zakonom o lijekovima 76/13., 90/14. i Pravilnikom o farmakovigilanciji 83/13. (12; 24) te dodatno uključuje obvezu prijavljivanja sumnji na nuspojave za zdravstvene radnike. Detaljni postupak prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova u EU opisan je u Smjernici o dobroj farmakovigilancijskoj praksi (GVP, eng. Guideline on good pharmacovigilance practices) Modul VI – Postupci i izvještavanje o nuspojavama lijekova (24). GVP je skup mjera i smjernica koje olakšavaju provođenje farmakovigilancijskih aktivnosti u EU-u. Pacijenti i korisnici lijekova koji sumnjaju na nuspojavu vezanu s primjenom lijeka izvještavaju svog liječnika ili osobno šalju prijavu HALMED-u putem obrasca (Slika 1.), mobilne aplikacije ili on-line prijave.

Podaci prikupljeni od pacijenata, zdravstvenih radnika, farmaceutske tvrtke, nositelja odobrenja mogu dovesti do ograničenja primjene lijeka npr. za određene indikacije ili skupine pacijenata, promjene doziranja lijeka; odnosno jačine djelatne tvari ili količine lijeka u pakiranju, izmjene SmPC-a koji služi zdravstvenim radnicima te izmjene upute o lijeku koja služi pacijentima kao krajnjim korisnicima lijeka (23). Ovisno o ozbiljnosti analiziranih nuspojava lijek se može povući sa tržišta.

POSLATI NA:  
AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE  
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>

### OBRAZAC ZA PRIJAVU SUMNJE NA NUSPOJAVU za pacijenta/korisnika lijeka

|                             |         |                |
|-----------------------------|---------|----------------|
| IME I PREZIME PRIJAVITELJA* | ADRESA* | TELEFON/E-mail |
|-----------------------------|---------|----------------|

#### I. PODACI O OSOBI I NUSPOJAVI KOJU JE DOŽIVJELA

| INICIJAL* OSOBE                                                                                                                                             | SRODSTVO S PRIJAVITELJEM | DOB* | SPOL*                                                    | POČETAK NUSPOJAVE |        |        | KRAJ NUSPOJAVE |        |        | ISHOD NUSPOJAVE**:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------|----------------------------------------------------------|-------------------|--------|--------|----------------|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                             |                          |      | <input type="checkbox"/> M<br><input type="checkbox"/> Ž | dan               | mjesec | godina | dan            | mjesec | godina |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| OPIS NUSPOJAVE*<br>(molimo vas da opišete nuspojavu u što više detalja i ako je moguće, uključite relevantne rezultate laboratorijskih i/ili drugih nalaza) |                          |      |                                                          |                   |        |        |                |        |        | <input type="checkbox"/> oporavak bez posljedica<br><input type="checkbox"/> oporavak s posljedicama<br><input type="checkbox"/> oporavak u tijeku<br><input type="checkbox"/> nuspojava u tijeku<br><input type="checkbox"/> smrt<br><input type="checkbox"/> nepoznato<br><b>OZNAČITI AKO JE NUSPOJAVA UZROKOVALA:</b><br><input type="checkbox"/> posjetu liječniku<br><input type="checkbox"/> primatak u bolnicu |

#### II. PODACI O LIJEKU POD SUMNJOM DA JE IZAZVAO NUSPOJAVU

| LIJEK / CJEPIVO POD SUMNJOM* (tvorničko ime) | BROJ SERIJE** | DNEVNA DOZA | NAČIN PRIMJENE | RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA | POČETAK UZIMANJA LIJEKA |        |        | KRAJ UZIMANJA LIJEKA |        |        |
|----------------------------------------------|---------------|-------------|----------------|---------------------------|-------------------------|--------|--------|----------------------|--------|--------|
|                                              |               |             |                |                           | dan                     | mjesec | godina | dan                  | mjesec | godina |
|                                              |               |             |                |                           |                         |        |        |                      |        |        |

#### III. DRUGI LIJEKOVI U ISTOVREMENOJ PRIMJENI

| Br. | DRUGI LIJEKOVI (tvorničko ime) | BROJ SERIJE** | DNEVNA DOZA | NAČIN PRIMJENE | RAZLOG ZA PRIMJENU LIJEKA | POČETAK UZIMANJA LIJEKA |        |        | KRAJ UZIMANJA LIJEKA |        |        |
|-----|--------------------------------|---------------|-------------|----------------|---------------------------|-------------------------|--------|--------|----------------------|--------|--------|
|     |                                |               |             |                |                           | dan                     | mjesec | godina | dan                  | mjesec | godina |
| 1.  |                                |               |             |                |                           |                         |        |        |                      |        |        |
| 2.  |                                |               |             |                |                           |                         |        |        |                      |        |        |
| 3.  |                                |               |             |                |                           |                         |        |        |                      |        |        |

#### IV. OSTALI VAŽNIJI PODACI O OSOBI KOJA JE DOŽIVJELA NUSPOJAVU

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| (druge bolesti, alergije, pušenje, alkohol, i sl.) |
|----------------------------------------------------|

#### PODACI O IZABRANOM LIJEČNIKU OBITELJSKE MEDICINE

|                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| UKOLIKO ŽELITE, MOLIMO VAS DA UPISETE KONTAKT PODATKE VAŠEG IZABRANOG LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*OBAVEZNI PODACI

\*\* ako broj serije nije poznat potrebno je u polje upisati "NIJE POZNAT" ili NP

Hvala vam što ste našli vremena i ispunili ovaj obrazac.

Datum prijave:

F-0635/3\*\*SU-PHVR-0006

Potpis prijavitelja:

1/2

**Slika 1. Obrazac za prijavu sumnje na nuspojavu za pacijente/korisnike lijeka** (Dostupno na: <http://www.halmed.hr/O-HALMED-u/Obrasci/2/#Obrasci-za-prijavu-nuspojave-lijekova-i-cjepiva>)

## 1.4.Upravljanje rizicima

Procjena rizika i njegova minimizacija zajedno čine upravljanje rizikom. Mjere minimizacije rizika koje se provode izrazito su važne za upravljanje rizicima uporabe lijekova te za sigurnost pacijenata, posebno najosjetljivijih skupina poput trudnica. Za gotovo sve lijekove čak i bezreceptne (OTC) lijekove te biljne pripravke, u uputi o lijeku navodi se da nije preporučljivo za uporabu kod trudnica. Razlog tomu je nedostatak informacija o učinku lijeka na embrij/fetus zbog etičkih pitanja i nemogućnosti provođenja kliničkih ispitivanja na trudnicama. Činjenica da je oko 50% trudnoća neplanirano (2) doprinosi povećanom riziku od izloženosti embrija/fetusa teratogenom lijeku.

Farmaceutska tvrtka koja želi svoj lijek staviti na tržište EU-a mora napraviti plan upravljanja rizicima (RMP, eng. *Risk Management Plan*) prema smjernici GVP-a, Modul V Sustav upravljanja rizicima. U RMP-u navode se poznati i mogući rizici primjene lijeka, farmakovigilancijski plan otkrivanja potencijalnih novih informacija koje se nisu saznale provođenjem nekliničkih i kliničkih ispitivanja te mjere minimizacije postojećih rizika (25). RMP se obnavlja tijekom cijelog životnog ciklusa lijeka.

Farmakovigilancijske aktivnosti koriste se za dobivanje dodatnih podataka o lijekovima u svrhu saznanja mogućih rizika vezanih uz uporabu lijeka. Osnovne farmakovigilancijske aktivnosti su: prijavljivanje nuspojava, detekcija signala i periodička izvješća. Farmaceutske kompanije i nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet obvezni su u određenim vremenskim intervalima pisati periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR, eng. *Periodic Safety Update Report*) (26). Periodička izvješća pišu se u skladu sa smjernicama GVP-a, Modul VII Periodičko izvješće o neškodljivosti. PSUR je dokument koji predstavlja analizu koristi i rizika primjene lijeka. U dodatne farmakovigilancijske aktivnosti spada postautorizacijska studija (PASS, eng. *Post-authorization safety study*) , registar primjene lijekova u trudnoći poput EURAP-a (engl. *European Register of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) i registri pacijenata koji boluju od rijetkih bolesti (26). PASS se provodi prema smjernici GVP-a, Modul VIII PASS. Analiziraju se rizici vezani za lijek, potvrđuje se sigurnosni profil lijeka i ocjenjuje se učinkovitost već ranije poduzetih mjera pomoću kojih se upravlja rizikom.

#### 1.4.1. Mjere minimizacije rizika-Program prevencije trudnoće

Osim farmakovigilancijskih aktivnosti, provode se i mjere minimizacije rizika (MMR). MMR-ovi se provede sa svrhom smanjivanja mogućnosti nastanka nuspojava ili ublažavanja ozbiljnosti nastalih nuspojava u vezi s uporabom lijekova. Rutinski MMR-ovi su SmPC i uputa o lijeku, veličina i dizajn pakiranja, istaknuta upozorenja na kutiji lijeka te način izdavanja. Primjeri dodatnih MMR-ova su edukacijski programi (poput edukacijskih materijala u obliku knjižice, brošure, kartice i slično), kontrolirani pristup lijeku te druge mjere minimizacije, poput programa prevencije trudnoće i pisama zdravstvenim radnicima. Detaljniji opis dodatnih MMR-ova nalazi se GVP Modulu XVI Mjere minimizacije rizika: Izbor instrumenata i indikatora učinkovitosti. Dodatne MMR-ove u RH odobrava HALMED. (27)

Jedan od razloga propisivanja dodatnih MMR-ova je kontraindicirana uporaba lijeka u trudnoći. U ovoj situaciji dodatnu mjeru minimizacije rizika predstavlja Program prevencije trudnoće (PPP, eng. *Pregnancy Prevention Programme*). Program mogu činiti posebni edukacijski materijali za zdravstvene radnike i bolesnike, dodatno praćenje lijekova, ograničena količina lijeka koji se može izdati, te provođenje dodatnih studija o rizicima primjene. Bolesnici, njima namijenjene dodatne MMR-ove, dobivaju od zdravstvenih radnika, a zdravstveni radnici dodatne MMR-ove dobivaju od nositelja odobrenja a također su dostupni na stranicama HALMED-a.

Za sprječavanje teratogenog učinka lijeka na embrij/fetus te nastanka kongenitalnih anomalija važna je implikacija PPP-a. Karakteristike žene poput njezine dobi, reproduktivne sposobnosti i stanja bolesti utječu na potrebu za provođenjem PPP-a (6). Dio PPP-a su najčešće materijali koji su izrađeni u svrhu edukacije zdravstvenog djelatnika o riziku teratogenosti te o potrebi da educiraju svoju pacijenticu i/ili pacijenta i njenog/njegovog partnera o mogućim rizicima te o mjerama kojih se trebaju pridržavati kako bi se rizik sveo na minimum. Neki od primjera mjera kojih se pacijentice moraju pridržavati je korištenje barem jedne kontracepcijske metode ili više njih (jedna mehanička i jedna hormonska) i jednom mjesečno raditi test na trudnoću kako bi im liječnik mogao prepisati terapiju za sljedeći mjesec. Provođenje PPP-a izrazito je bitno kod potencijalno teratogenih lijekova koji se koriste za indikacije učestale kod

mlađih žena u reproduktivnoj dobi. Primjer takvog lijeka je izotretinoin za liječenje akni kojeg koristi veliki broj djevojaka adolescentne dobi. U nekim slučajevima potrebno je educirati i muške pacijente koji primaju terapiju sa teratogenim lijekom jer je ustanovljeno da je lijek prolazi u ljudsku spermu te se mora primijeniti zaštita čak i nakon prestanka uzimanja terapije (28). Primjer takvog lijeka je lenalidomid.

#### *1.4.2. Dodatne mjere minimizacije rizika odobrene od strane HALMED-a za lijekove koji su kontraindicirani u trudnoći*

Na stranicama HALMED-a javno su dostupne informacije o dodatnim MMR-ovima za potencijalno teratogene/teratogene lijekove prisutne na tržištu u RH. Lijekovi za koje je HALMED do 23. svibnja 2018. odobrio provođenje dodatnih MMR-ova su sljedeći:

Depakine Chrono 300 mg i 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem sadrže djelatnu tvar valproatnu kiselinu (*acidum valproicum*). U nekliničkim ispitivanjima dokazan je teratogeni učinak u miševa, štakora i kunića (29). U uputi o lijeku i SmPC-u lijeka Depakine Chrono istaknuta su posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi kod djevojčica, adolescentica, žene reproduktivne dobi i trudnica. Povećan je rizik od prirođenih malformacija, razvojnih poremećaja i poremećaja iz autističnog spektra. Meta-analize pokazuju da 10,73% djece žena s epilepsijom liječenih monoterapijom valproatom tijekom trudnoće, ima prirođene malformacije što je značajno viši rizik nego u općoj populaciji koji iznosi 2-3%. Također, 30-40% predškolske djece ima zastoje u razvoju (29). Odobreni dodatni MMR-ovi za Depakine Chrono 300 mg i 500 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem su vodič za zdravstvene djelatnike, informacije za bolesnice te obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom kojeg potpisuju zdravstveni radnik i pacijentica prije nego se započne terapija (Slika 2.).

## Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom – Liječenje valproatom za bolesnice

### A. Kontrolni popis za liječnike koji propisuju lijek

|                                                                                                                                                                |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ime bolesnice/skrbnika                                                                                                                                         |                          |
| Potvrđujem da gore navedena bolesnica nema dovoljno dobar odgovor na druge lijekove i terapije ili ih ne podnosi te joj je stoga potrebno liječenje valproatom | <input type="checkbox"/> |

S gore navedenom bolesnicom/skrbnikom razgovarao/la sam o sljedećem:

|                                                                                                                                                                                                                                            |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ukupan rizik od prirođenih mana iznosi približno 10% te postoji do 30-40% vjerojatnosti za širok raspon problema u ranom razvoju koji mogu uzrokovati značajne poteškoće s učenjem u djece izložene liječenju valproatom tijekom trudnoće. | <input type="checkbox"/> |
| Rizik kod svake pojedine bolesnice može se minimizirati primjenom najniže djelotvorne doze.                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> |
| Potrebno je koristiti kontracepciju (ako se radi o ženi reproduktivne dobi).                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> |
| Potrebno je redovito ocjenjivati potrebu za liječenjem.                                                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> |
| Potrebno je hitno ocijeniti liječenje ako bolesnica planira trudnoću.                                                                                                                                                                      | <input type="checkbox"/> |
| Dao/la sam bolesnici/skrbniku primjerak Knjižice s informacijama za bolesnicu                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> |

Ime liječnika koji propisuje lijek

Potpis

Datum

### B. Kontrolni popis za bolesnicu/skrbnika

|                                                                                                                                                                                                                                        |                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Ja, niže potpisana, razumijem                                                                                                                                                                                                          |                          |
| - zašto se smatra da mi je potrebno liječenje valproatom, a ne nekim drugim lijekom                                                                                                                                                    | <input type="checkbox"/> |
| - da postoji rizik od prirođenih mana od približno 10% kao i do 30-40% vjerojatnosti za širok raspon problema u ranom razvoju koji mogu uzrokovati značajne poteškoće s učenjem u djece izložene liječenju valproatom tijekom trudnoće | <input type="checkbox"/> |
| - da mi se preporučuje korištenje kontracepcije ako ne planiram trudnoću                                                                                                                                                               | <input type="checkbox"/> |
| - da se moje liječenje mora redovito ocjenjivati                                                                                                                                                                                       | <input type="checkbox"/> |
| - da moram zatražiti hitnu ocjenu liječenja ako planiram trudnoću PRIJE nego što pokušam zatrudnjeti                                                                                                                                   | <input type="checkbox"/> |

Nakon što ispunite obrazac, uložite ga u zdravstveni karton bolesnice.

Ime bolesnice/skrbnika

Potpis

Datum

Verzija 1, 25.03.2015.

**Slika 2. Obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom- Liječenje valproatom za bolesnice** (Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Depakine-Chrono-300-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobađanjem/13782/> )

Roaccutane 10 mg meke kapsule sadrže djelatnu tvar izotretinoin (*isotretinoinum*) koji je dokazano teratogena tvar apsolutno kontraindicirana u trudnoći. Ispitivanja provedena na životinjama pokazala su da je izotretinoin, kao i ostali derivati vitamina A, teratogen i embriotoksičan (30). Za terapiju Roaccutane-om mora se provoditi PPP te se bolesnice strogo prate na mjesečnoj razini. U slučaju trudnoće postoji velika opasnost od teških deformacija fetusa: anomalije središnjeg živčanog sustava, facijalne dismorfije, rascijepljenog nepca, anomalije vanjskog uha, očne anomalije, kardiovaskularne anomalije, anomalije timusa i paratiroidne žlijezde (30). Također je povećana i učestalost spontanog pobačaja. Odobreni dodatni edukacijski materijali za zdravstvene radnike su kontrolni popis za propisivanje lijeka namijenjen liječnicima, vodič za izdavanje lijeka za ljekarnike i vodič za propisivanje izotretinoina za liječnike. Odobreni edukacijski materijali za bolesnike/skrbnike su knjižica o kontracepciji, knjižica s informacijama za bolesnike i obrazac potvrde o razumijevanju rizika za bolesnice.

Olumiant 2 mg i 4 mg filmom obložene tablete koje sadrže djelatnu tvar baricitinib indicirane su za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivnog reumatoidnog artritisa u odraslih bolesnika. Za djelatnu tvar baricitinib ne postoje odgovarajući podaci o primjeni u trudnoći, ali se sumnja na teratogeni potencijal. Ispitivanja reproduktivne toksičnosti na štakorima i kunićima pokazala su da bi pri višim dozama baricitinib mogao štetno djelovati na razvoj kostiju in utero (31). Dodatni odobreni edukacijski materijali su vodič za zdravstvene radnike te kartica za bolesnike.

Stayveer 62,5 mg i 125 mg filmom obložene tablete sadrže djelatnu tvar bosentan monohidrat (*bosentanum monohydricum*). Terapijska indikacija je liječenje plućne arterijske hipertenzije (PAH). Nema pouzdanih podataka o teratogenom učinku bosentana u trudnoći, ali ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Malformacije glave, lica te većih krvnih žila uočene su pri koncentracijama bosentana u plazmi koje su 1,5 puta veće od onih koje se postižu kod terapijske doze u ljudi (32). Zbog opasnosti od moguće teratogenosti prilikom primjene u trudnoći odobreni su dodatni edukacijski materijali za zdravstvene radnike: formular za prijavu nuspojava, formular za prijavu trudnoće i popratno pismo za zdravstvene radnike. Za bolesnike/skrbnike odobrena je knjižica s informacijama za bolesnika.

Opsumit 10 mg filmom obložene tablete sadrže djelatnu tvar macitentan. Lijek je pod dodatnim praćenjem. Indiciran je za dugotrajno liječenje odraslih bolesnika s PAH-om. Nema pouzdanih podataka o primjeni macitentana u trudnoći, ali ispitivanja na životinjama pokazala su njegovo teratogeno djelovanje pri svim ispitanim dozama. U kunića i štakora uočeni su kardiovaskularni poremećaji te nenormalna fuzija mandibularnog luka (33). Odobreni dodatni edukacijski materijali o primjeni lijeka su brošura za zdravstvene djelatnike (često postavljajući pitanja), kontrolni popis kod propisivanja i knjižica za bolesnike o plućnoj arterijskoj hipertenziji (PAH) i liječenju Opsumitom.

Ebetrexat 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki sadrži djelatnu tvar metotreksat (*methotrexatum*). Indicirana je za teške oblike aktivnog reumatoidnog artritisa, poliartritične oblike teškog aktivnog juvenilnog idiopatskog artritisa (JIA) i teške oblike psorijaze (*psoriasis vulgaris*) (34). Primjena metotreksata u trudnoći je kontraindicirana, osobito tijekom prvog trimestra. U ispitivanjima na životinjama metotreksat je pokazao reproduktivnu toksičnost, a pokazao se i teratogenim kod ljudi. Također, metotreksat može biti genotoksičan. Izloženost trudnica povećava incidenciju malformacija (kranijalnih, kardiovaskularnih i ekstremiteta), a prijavljeno je i da uzrokuje fetalnu smrt. (34). Kao dodatni MMR-ovi odobreni su edukacijski materijali za bolesnike/skrbnike u obliku vodiča za bolesnike i njegovatelje.

Myfortic 180 mg i 360 mg želučano-otporne tablete sadrže mikofenolatnu kiselinu (*acidum mycophenolicum*) u obliku natrijevog mikofenolata. Indicirane su za profilaksu akutnog odbacivanja presatka. U djece bolesnica izloženih mikofenolatu tijekom trudnoće zabilježene su kongenitalne malformacije, uključujući malformacije uha, npr. nepravilno formirano vanjsko/srednje uho ili njegovo nepostojanje, rascijepljeno nepce i rascijepljena usna, mikrognatija i kardiopatije (35). Odobreni dodatni edukacijski materijali su vodič za zdravstvene radnike, upitnik za zdravstvene radnike, obrazac za prijavu i praćenje trudnoće za zdravstvene radnike, vodič za bolesnike i upitnik za bolesnike.

CellCept 250 mg kapsule sadrže mofetilmikofenolat (*mycophenolas mofetil*). Indicirane su za profilaksu akutnog odbacivanja presatka u primatelja alogenog bubrežnog, srčanog ili jetrenog presatka. Izlaganje mikofenolatu tijekom trudnoće povećava rizik od kongenitalnih malformacija i spontanog

pobačaja. U usporedbi s 2-3 % djece rođene s malformacijama u cjelokupnoj populaciji, malformacije su se pojavile u 23 – 27% djece čije su majke bile izložene mofetilmikofenolatu tijekom trudnoće (36). Odobreni dodatni edukacijski materijali su vodič za zdravstvene radnike, upitnik za zdravstvene radnike, obrazac za prijavu i praćenje trudnoće za zdravstvene radnike, vodič i upitnik za bolesnike.

Erivedge 150 mg tvrde kapsule sadrže vismodegib. Erivedge je indiciran za liječenje odraslih bolesnika sa simptomatskim metastatskim karcinomom bazalnih stanica. Vismodegib u trudnica može uzrokovati smrt embrija/fetusa ili teška prirođena oštećenja. Također, ispitivanja na životinjama pokazala su da je vismodegib embriotoksičan i teratogen te da može uzrokovati teške malformacije, uključujući kraniofacijalne anomalije, oštećenja središnje linije i oštećenja ekstremiteta (37). Dodatni odobreni edukacijski materijali su knjižica za zdravstvenog djelatnika, obrazac potvrde o savjetovanju, podsjetnik za zdravstvenog radnika, knjižica za bolesnika, obrazac potvrde o savjetovanju, podsjetnik za bolesnika.

Vyndaqel 20 mg meke kapsule sadrže djelatnu tvar tafamidismeglumin te pripadaju skupini lijekova za rijetke bolesti (lijekovi siročad, eng. orphan drugs). Indicirane su za terapiju transtiretinske amiloidoze što je vrlo rijetka bolest. Neklinički podaci nisu pokazali teratogeni potencijal, no dokazana je reproduktivna te posljedično razvojna toksičnost kod kunića. Uočeno je blago povećanje malformacija i varijacija kostura, pobačaji u malog broja ženki i smanjenje fetalne tjelesne težine (38). Stoga žene reproduktivne dobi moraju koristiti kontracepciju tijekom liječenja i do mjesec dana nakon prestanka liječenja, zbog dugog poluživota lijeka. Kao dodatni edukacijski materijal odobrena je brošura za zdravstvene radnike.

#### *1.4.3. Aktualne aktivnosti vezane za mjere minimalizacije rizika teratogenosti*

Prema preporukama PRAC-a, CMDh je u ožujku 2018. godine potvrdio nove mjere za sprječavanje primjene valproata u trudnoći (39). Lijekovi koji sadrže valproat indicirani su za liječenje epilepsije i bipolarnog poremećaja, no u nekim državama članica EU-a valproat je odobren i za liječenje migrene. Djelatna tvar tih lijekova može biti valproatna kiselina, magnezijev valproat, natrijev valproat, valproat seminatrij ili valpromid. S obzirom da prethodno provedene mjere ne pružaju pacijenticama pravodobno odgovarajuće informacije, postoji veliki rizik od nastanka kongenitalnih anomalija poznatih kao fetalni antikonvulzivni sindrom u djece čije su majke uzimale valproat tijekom trudnoće. Taj se rizik nastoji smanjiti uvođenjem novih mjera koje uključuju zabranu primjene valproata u trudnoći za liječenje bipolarnog poremećaja i migrene, zabranu primjene valproata u trudnoći za liječenje epilepsije osim ako nema druge učinkovite metode liječenja, zabrana primjene u djevojaka i žena generativne dobi osim ako ne ispunjavaju sve uvjete PPP-a (39). Također će biti izmijenjene informacije o lijeku (SmPC i uputa o lijeku) te edukacijski materijali u obliku vodiča za bolesnike i zdravstvene radnike. Novo pakiranje lijeka sadržavat će vizualno upozorenje u obliku posebno istaknutog teksta i dodatno pričvršćenu karticu za bolesnike, na vanjskom pakiranju lijeka, koju će ljekarnici prilikom izdavanja lijeka proći zajedno s bolesnicima. Nositelji odobrenja za stavljanje lijekova u promet koji sadrže valproat morat će provoditi dodatne studije radi utvrđivanja rizika primjene valproata u trudnoći (39). U prometu u RH lijekovi koji sadrže valproate su Depakine Chrono 300 mg i 500mg tablete s prilagođenim oslobađanjem (vidjeti str. 13).

Osim dodatnih mjera za primjenu valproata u trudnoći, u ožujku 2018. godine EMA je izmijenila mjere za sprječavanje trudnoće prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida (40). Retinoidi su derivati vitamina A koji su dostupni u obliku kapsula koje se uzima na usta ili u obliku krema ili gelova koji se primjenjuju na kožu. Retinoidi koji se primjenjuju na usta indicirani su za liječenje teških oblika akni i teških ekcema ruku dok oni koji se primjenjuju na koži indicirani su za liječenje blažih oblika akni te različitih kožnih stanja. U retinoide se ubrajaju sljedeće djelatne tvari: acitretin, adapalen, alitretinoin, beksaroten, izotretinoin, tazaroten i tretinoin (40). Utvrđeno je da retinoidi mogu

imati štetan učinak na nerođeno dijete i ne smiju se primjenjivati u trudnoći. Acitretin, alitretinoin i izotretinoin moraju se primjenjivati u skladu s uvjetima novog PPP-a namijenjenog za žene koje mogu ostati trudne. Novi PPP uključuje provođenje testa na trudnoću prije početka tijekom i po prestanku liječenja, korištenje barem jedne učinkovite metode kontracepcije, ispunjavanje specifičnog obrasca potvrde, distribuciju Kartice - podsjetnika za bolesnike (40). Informacije o novom PPP-u će biti uvrštene u uputi o lijeku te na vanjskom pakiranju u obliku posebno označenog upozorenja. U EU-u je PPP za izotretinoin uveden 2003. godine, a u SAD-u se koristi kompjuterizirani PPP iPLEDGE. Na tržištu RH lijek koji sadrži retinoide je Roaccutane 10mg meke kapsule (vidjeti str. 15).

## **2.CILJ**

Cilj ovog diplomskog rada je analizirati prijave sumnji na teratogeni učinak lijekova na embrij/fetus, grupirane prema organskom sustavu razvrstavanja nuspojava u SOC „Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji“ iz nacionalne baze nuspojava Vigiflow, svjetske baze Vigibase te europske baze nuspojava EudraVigilance te usporediti podatke o prijavljenim djelatnim tvarima i prijavljenim nuspojavama prema PT (eng. Preferred Term) razini kodiranja prema MedDRA-i.

Za prijave iz Hrvatske poseban je osvrt dan na sadržaje sažetaka opisa svojstava lijekova onih lijekova koji sadrže djelatne tvari prijavljene u prijavama sumnji na teratogene učinke te na postojeće dodatne mjere minimizacije rizika i na program prevencije trudnoće u svrhu ocjene trenutne sigurnosti primjene lijekova u trudnoći.

### 3. MATERIJALI I METODE

U ovom radu analizirane su prijave sumnji na nuspojave lijekova koje navode teratogeni učinak lijeka. Kongenitalne nuspojave nastale na embriju/fetusu uslijed uporabe lijekova s mogućim teratogenim ili poznatim teratogenim učinkom svrstane su prema MedDRA klasifikaciji u SOC Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. Podatke o prijavama sumnji na nuspojave iz SOC-a Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji ustupio je HALMED-ov odsjek za farmakovigilanciju. Prikupljeni podaci nisu sadržavali osobne podatke pacijenata koji bi omogućili njihovu identifikaciju.

Nuspojave koje pripadaju SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji smatraju se ozbiljnim nuspojavama. „Ozbiljna nuspojava je svaka nuspojava koja uključuje sljedeće: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja“ (12). Osim navedenih kriterija, ozbiljnost se određuje prema listi medicinskih ozbiljnih stanja (IME, eng. *Important medical events*) baziranoj na PT (eng. *Preferred Term*) razini kodiranja prema MedDRA-i. Listu ozbiljnih nuspojava redovito ažurira HALMED na svojim internetskim stranicama.

Analizirana su sva sigurnosna izvješća o pojedinom slučaju (ICSRs, eng. *individual case safety reports*) iz Republike Hrvatske iz SOC-a Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji koji su evidentirani u nacionalnoj bazi nuspojava VigiFlow. Podaci su preuzeti s VigiLyze sustava dana 9. ožujka 2018. godine. Primarno su analizirane prijave sumnji na nuspojave povezane s teratogenosti i teratogenim učinkom lijekova na embrij/fetus, no određene se nuspojave, bazirano na PT razini kodiranja prema MedDRA-i, nalaze u više organskih sustava (Tablica 3.). Detaljnom analizom svakog pojedinog slučaja (ICSR) utvrđeno je da li prijavljena nuspojava pripada SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji.

**Tablica 3. Klasifikacija organskih sustava (SOC) prema Medicinskom rječniku za regulatorne poslove (MedDRA)**

| <b>SOC</b>    |                                                            |
|---------------|------------------------------------------------------------|
| <b>I.</b>     | Poremećaji krvi i limfnog sustava                          |
| <b>II.</b>    | Srčani poremećaji                                          |
| <b>III.</b>   | Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji                |
| <b>IV.</b>    | Poremećaji uha i labirinta                                 |
| <b>V.</b>     | Endokrini poremećaji                                       |
| <b>VI.</b>    | Poremećaji oka                                             |
| <b>VII.</b>   | Poremećaji probavnog sustava                               |
| <b>VIII.</b>  | Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene              |
| <b>IX.</b>    | Poremećaji jetre i žuči                                    |
| <b>X.</b>     | Poremećaji imunološkog sustava                             |
| <b>XI.</b>    | Infekcije i infestacije                                    |
| <b>XII.</b>   | Pretrage                                                   |
| <b>XIII.</b>  | Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije              |
| <b>XIV.</b>   | Poremećaji metabolizma i prehrane                          |
| <b>XV.</b>    | Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva       |
| <b>XVI.</b>   | Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine         |
| <b>XVII.</b>  | Poremećaji živčanog sustava                                |
| <b>XVIII.</b> | Stanja vezana uz trudnoću, babinje i perinatalno razdoblje |
| <b>XIX.</b>   | Psijatrijski poremećaji                                    |
| <b>XX.</b>    | Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava                     |
| <b>XXI.</b>   | Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki                  |
| <b>XXII.</b>  | Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja            |
| <b>XXIII.</b> | Poremećaji kože i potkožnog tkiva                          |
| <b>XXIV.</b>  | Socijalne okolnosti                                        |
| <b>XXV.</b>   | Operativni i medicinski postupci                           |
| <b>XXVI.</b>  | Krvožilni poremećaji                                       |

Prijavljeni slučajevi sumnji na nuspojave lijekova analizirani su prema djelatnoj tvari lijeka, anatomsko-terapijsko-kemijskoj (ATK) klasifikaciji prijavljenog lijeka (Tablica 4.), prijavljenoj nuspojavi sukladno MedDRA izrazima, ishodu nuspojave te prisutnosti/odsutnosti prijavljene nuspojave u SPC-u lijeka pod sumnjom.

Prijavljene djelatne tvari lijekova analizirane su kroz dvije kategorije: lijekovi pod sumnjom (eng. *Suspected drugs*) i lijekovi u istovremenoj primjeni (eng. *Concomitant drugs*). Lijekovi pod sumnjom moguće su odgovorni za nastanak nuspojave koja je prijavljena. Lijekovi u istovremenoj prijavi (konkomitantni lijekovi) primijenjeni su u istom vremenskom periodu s lijekom na koji se sumnja da je prouzročio nuspojavu kod pacijenta.

Sukladno ICH smjernici E2B (R2) ishodi nuspojave svrstani su u kategorije: oporavak bez posljedice, oporavak u tijeku, oporavak s posljedicom, bez oporavka, smrt te nepoznato (41). U slučaju ireverzibilnih kongenitalnih anomalija za ishod nuspojave koristi se izraz bez oporavka. Smrtni ishod se navodi samo kada je takav ishod moguće povezan s prijavljenom nuspojavom.

Nuspojava može biti očekivana, odnosno neočekivana (24). „Neočekivana nuspojava 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“ (12).

**Tablica 4. Anatomsko-terapijsko-kemijska (ATK) klasifikacija lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO)**

| ATK klasifikacija lijekova |                                                               |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>                   | Lijekovi s učinkom na probavni sustav i mijenu tvari          |
| <b>B</b>                   | Lijekovi koji djeluju na krv i krvotvorne organe              |
| <b>C</b>                   | Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sustav              |
| <b>D</b>                   | Lijekovi koji djeluju na kožu – dermatici                     |
| <b>G</b>                   | Lijekovi koji djeluju na urogenitalni sustav i spolni hormoni |
| <b>H</b>                   | Sustavni hormonski lijekovi, izuzev spolnih hormona           |
| <b>J</b>                   | Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija                     |
| <b>L</b>                   | Lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori     |
| <b>M</b>                   | Lijekovi koji djeluju na koštano-mišićni sustav               |
| <b>N</b>                   | Lijekovi koji djeluju na živčani sustav                       |
| <b>P</b>                   | Lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima          |

|          |                                              |
|----------|----------------------------------------------|
| <b>R</b> | Lijekovi koji djeluju na respiratorni sustav |
| <b>S</b> | Lijekovi koji djeluju na osjetila            |
| <b>V</b> | Različito                                    |

Također, analizirane su sve prijave sumnji na nuspojave lijekova iz SOC-a Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji koje su evidentirane u europskoj bazi nuspojava EudraVigilance do 14. ožujka 2018. godine. Zaprimljene prijave sumnji na nuspojave analizirane su prema PT razini kodiranja prema MedDRA-i. Za nuspojavu rascjep nepca (eng. PT *Cleft palate*), jednu od češće prijavljivanih nuspojava u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, analizirane su djelatne tvari prijavljenih lijekova evidentirane u bazi EudraVigilance do 14. ožujka 2018. godine.

Podaci preuzeti iz baza prijava sumnji na nuspojave VigiBase i EudraVigilance obrađivani su deskriptivnom statistikom korištenjem programa Microsoft Office i prikazani su kao cijeli brojevi i postotci.

## 4.REZULTATI

### 4.1.Analiza podataka iz svjetske baze nuspojava Vigibase

#### 4.1.1.Prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz Republike Hrvatske

U nacionalnoj bazi prijava sumnji na nuspojave lijekova Vigiflow izdvojeni su svi ICSRs koji pripadaju SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. Podaci su preuzeti s Vigilyze aplikacije za analizu podataka 9. ožujka 2018. godine. Ukupno je preuzeto 25 ICSRs-a koji mogu sadržavati više prijavljenih nuspojava.

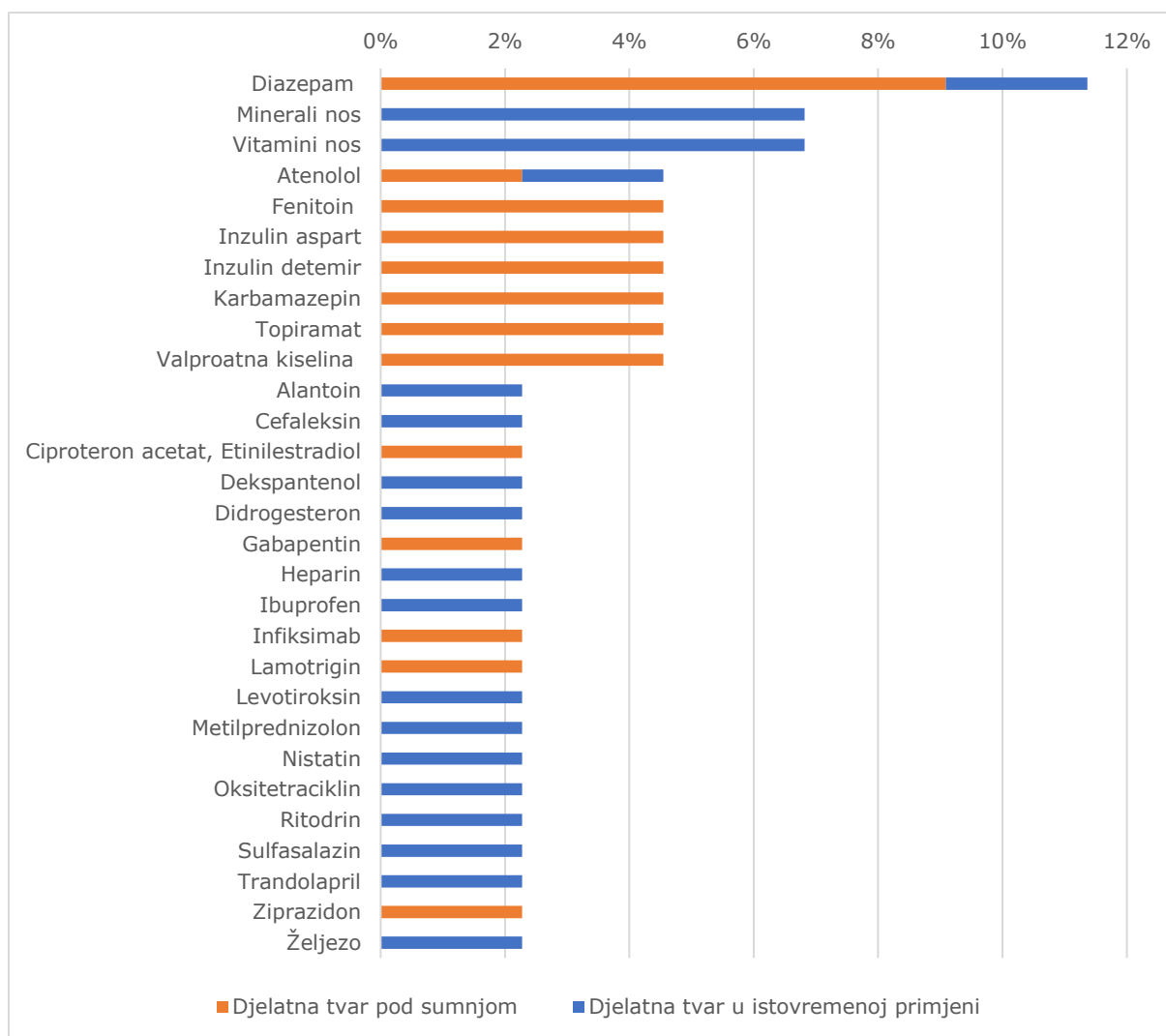
Nuspojave su navedene prema PT razini kodiranja prema MedDRA-i. Nuspojave prema PT razini kodiranja mogu pripadati u više od jednog organskog sustava. Analizom svakog pojedinog slučaja utvrđeno je da pojedine nuspojave ne pripadaju u SOC Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. S obzirom da je fokus ovoga rada na analizi prijava sumnji na nuspojave koje opisuju teratogeni učinak lijekova, devet ICSRs-a nije uvršteno u analizu podataka jer je utvrđeno da prijavljene nuspojave ne pripadaju SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji.

U sigurnosnim izvješćima o pojedinom slučaju (ICSRs) vođenim pod šiframa HR-HALMED-2017-02138, HR-HALMED-2017-01046, HR-HALMED-2013-01904, HR-HALMED-2010-01283 te HR-HALMED-2009-01162 prijavljena je nuspojava epidermoliza (eng. PT *Epidermolysis*). Prijavljena je nuspojava prema PT kodiranju multiaksijalna, odnosno spada u dva SOC-a od kojih je jedan SOC Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, a drugi je SOC Poremećaji kože i potkožnog tkiva. Analizom slučaja utvrđeno je da prijavljena epidermoliza pripada u SOC Poremećaji kože i potkožnog tkiva. U ICSR-u pod šifrom HR-HALMED-2017-04264 prijavljena je nuspojava hipertrofična kardiomiopatija (eng. PT *Hypertrophic cardiomyopathy*). Analizom slučaja utvrđeno je da nuspojava pripada SOC-u Srčani poremećaji. U slučaju pod šifrom HR-HALMED-2016-00596 prijavljena je nuspojava mišićna distrofija (eng. PT *Muscular dystrophy*). Analizom slučaja utvrđeno je da reakcija ne pripada SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. Pod šifrom HR-HALMED-2014-00207 prijavljena je fimoza

(eng. PT *Phimosis*). Analizom slučaja također je utvrđeno da reakcija ne pripada u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. U ICSR-u vođenim pod šifrom HR-ALMP-2007-00232 prijavljena je Huntingtonova bolest koja prema PT kodiranju (eng. PT *Huntington's disease*) upada u dva SOC-a od kojih je jedan primaran SOC Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, a drugi je SOC Poremećaji živčanog sustava. Analizom slučaja utvrđena je pripadnost SOC-u Poremećaji živčanog sustava.

16 ICSRs-a uvršteno je u analizu podataka. Prijavljene su sumnje na teratogeni učinak lijekova na embrij/fetus. Najstariji slučaj unesen je u VigiFlow bazu podataka 1998. godine, a najnoviji slučaj unesen je 2017. godine. Sve nuspojave prikupljene su spontanim prijavljivanjem nuspojava direktno od strane zdravstvenih radnika. Nuspojave su klasificirane kao ozbiljne nuspojave, odnosno kao kongenitalne anomalije i prirođeni poremećaji, a u jednom slučaju naveden je smrtni ishod.

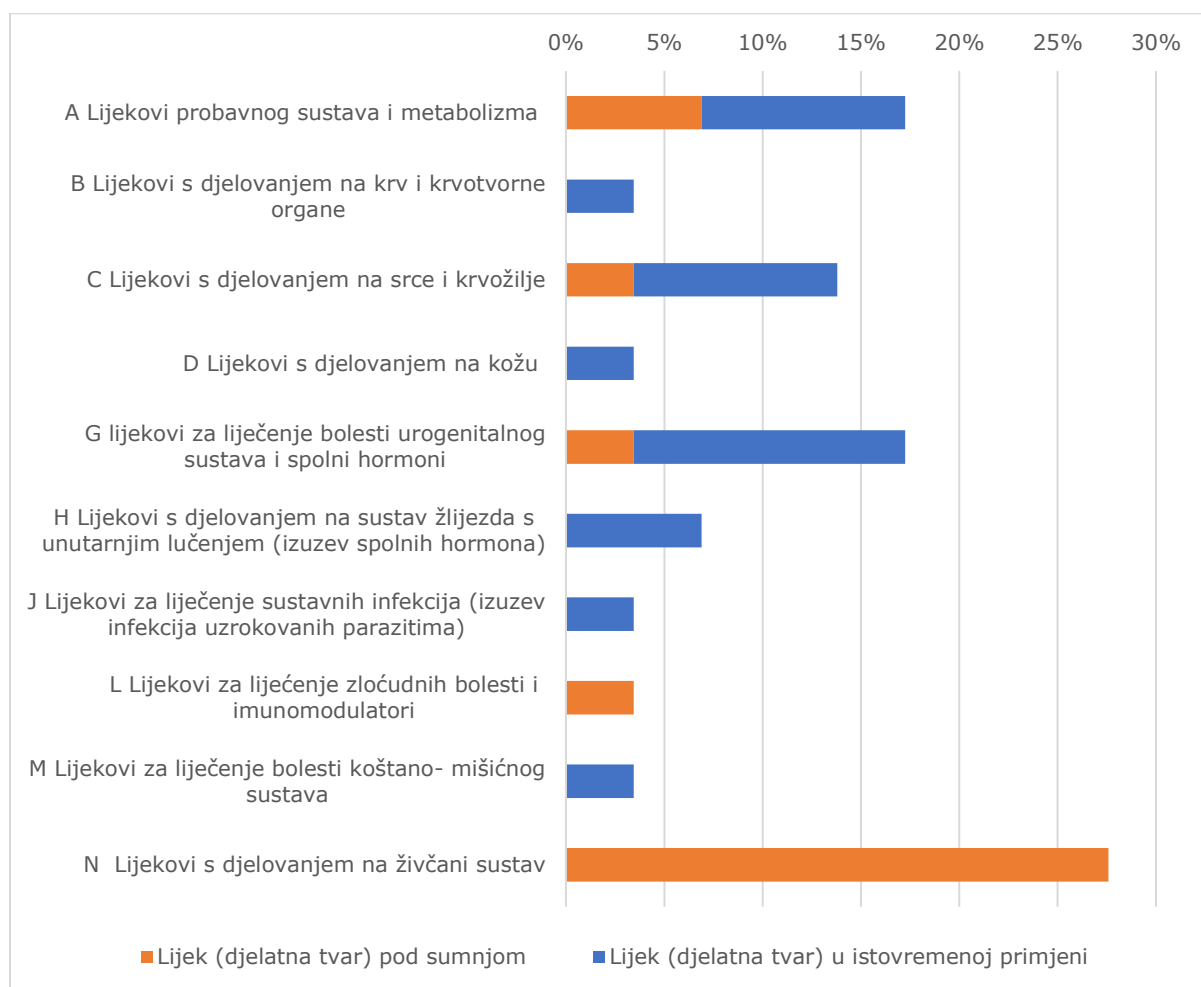
U 16 ICSRs-a prijavljeno je ukupno 29 različitih djelatnih tvari klasificiranih kao djelatne tvari pod sumnjom te kao konkomitantne djelatne tvari. Diazepam je najviše puta prijavljivana djelatna tvar od kojih četiri puta pod sumnjom dok jedanput kao konkomitantna djelatna tvar, odnosno tvar u istovremenoj primjeni. Gledajući samo suspektne lijekove, diazepam čini 18,2% (4/22) svih prijavljenih suspektnih lijekova u nacionalnoj bazi nuspojava VigiFlow. Ostale više puta prijavljivane djelatne tvari pod sumnjom su: atenolol, fenitoin, inzulin aspart, inzulin detemir, karbamazepin, topiramet, valproatna kiselina, ciproteron acetat (etinilestradiol), gabapentin, infliksimab, lamotrigin te ziprasidon (Slika 3.).



**Slika 3. Raspodjela prijavljenih djelatnih tvari s mogućim teratogenim učinkom prema kategorijama djelatna tvar pod sumnjom i djelatna tvar u istovremenoj primjeni** (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji zaprimljene u nacionalnoj bazi nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)

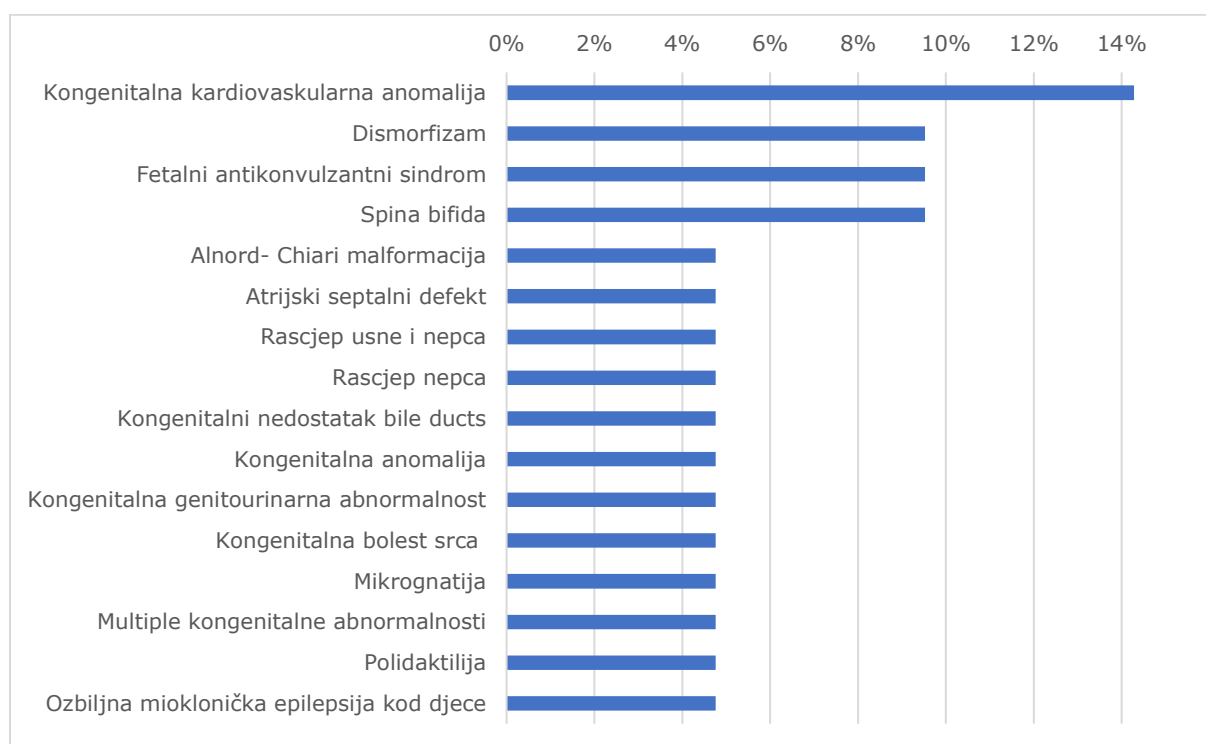
Prema ATK klasifikaciji lijekova, 27,59% (8/29) lijekova, odnosno djelatnih tvari prisutnih u prijavama sumnji na teratogene učinke, pripada skupini lijekova s djelovanjem na živčani sustav. Prijavljene djelatne tvari s djelovanjem na živčani sustav su: diazepam, karbamazepin, fenitoin, topiramat, valproatna kiselina, gabapentin, lamotrigin i ziprazidon. Svi navedeni lijekovi, odnosno djelatne tvari klasificirane su kao djelatne tvari pod sumnjom s mogućim teratogenim učinkom na embrij/fetus. Diazepam je indiciran za liječenje anksioznosti, nesanice udružene s anksioznošću, liječenju mišićnog spazma, terapiji simptoma sindroma ustezanja od alkohola te kao dodatak u terapiji nekih vrsta epilepsija. Karbamazepin, fenitoin, valproatna kiselina, gabapentin te

lamotrigin primarno su indicirani za liječenje epilepsije. Topiramat je indiciran za migrenske glavobolje i napadaje, a ziprazidon za paranoidnu šizofreniju. (42) U skupini A Lijekovi probavnog sustava i metabolizma nalazi se 17,24% (5/29) prijavljenih djelatnih tvari od kojih su dvije pod sumnjom: inzulin aspart i inzulin detemir indicirani za terapiju diabetes melitusa tipa 1. U skupini G Lijekovi za liječenje bolesti urogenitalnog sustava i spolni hormoni nalazi se 17,24% (5/29) prijavljenih djelatnih tvari od kojih je pod sumnjom ciprotenil acetat; etinilestradiol. Ciproteron acetat; etinilestradiol je kombinacija djelatnih tvari indicirana za liječenje akni, dlakavosti i masne kože (42). Ostale skupine lijekova prema ATK klasifikaciji manje su zastupljene. (Slika 4.)



**Slika 4. Raspodjela prijavljenih djelatnih tvari pod sumnjom i u istovremenoj primjeni prema Anatomsko terapijsko kemijskoj (ATK) klasifikaciji lijekova Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)**

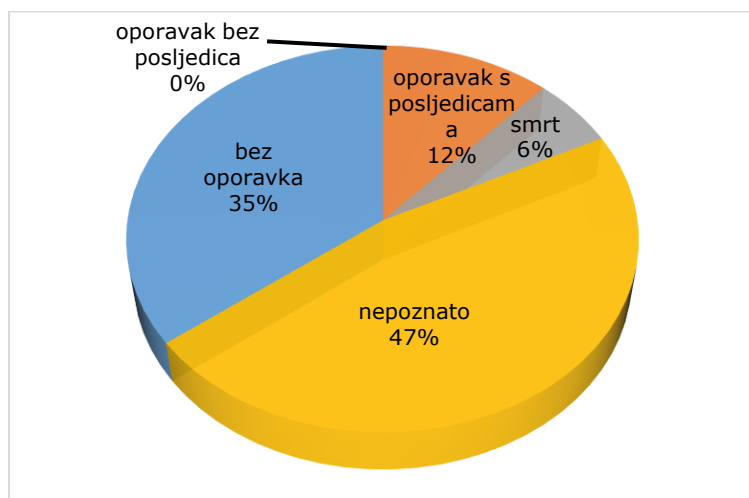
Najčešće prijavljivane prirođene anomalije su kongenitalna kardiovaskularna anomalija, dismorfizam, fetalni antikonvulzantni sindrom i spina bifida (rascjep kralježnice). Kongenitalna malformacija prijavljena je u tri slučaja te iznosi 14,29% (3/21) svih prijavljenih nuspojava. Djelatna tvar pod sumnjom da je prouzročila kongenitalne kardiovaskularne anomalije je diazepam. Svaka od sljedećih nuspojava: dismorfizam, fetalni antikonvulzantni sindrom te spina bifida prijavljena je u dva slučaja te iznosi 9,52% (2/21) svih prijavljenih nuspojava. Za karbamazepin i topiramet se sumnja da su prouzročili dismorfizam. Za nuspojavu spinu bifidu prijavljene su djelatne tvari pod sumnjom inzulin detemir i inzulin aspart u jednom slučaju te infliksimab u drugom. Za fetalni antikonvulzantni sindrom prijavljena je valproatna kiselina. Ostale nuspojave su manje zastupljene poput Alnord-Chiari malformacije, atrijskog septalnog defekta, rascjepa usne i nepca, rascjepa nepca. (Slika5.)



**Slika 5. Prijavljene prirođene anomalije, naziv prema PT (eng. Preferred Term) razini kodiranja Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (MedDRA) (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)**

S obzirom na ishod nuspojave potpuni oporavak od kongenitalnih malformacija i poremećaja nije moguć. Niti u jednom slučaju nije zabilježen oporavak bez posljedica. Oporavak s posljedicama čini 12% svih ishoda dok bez

oporavka čini 35% svih ishoda. Zabilježen je jedan smrtni slučaj što odgovara 6 % svih ishoda nuspojava. 47% ishoda nuspojava nije poznato. (Slika6.)



**Slika 6. Ishodi prijavljenih prirođenih anomalija** (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)

Za svaki ICSRs provedena je analiza sadržaja SmPC-a prijavljene djelatne tvari pod sumnjom (eng. *Suspected drugs*) kako bi se ustvrdilo da li je prijavljena nuspojava navedena u SmPC-u lijeka (Tablica 5.). Posebno su analizirani dijelovi SmPC-a: 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje i 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene. Preuzeti su SmPC-i svih lijekova iz Baze lijekova HALMED-a koji sadrže djelatnu tvar navedenu u prijavi sumnje na nuspojavu. (Baza lijekova dostupna na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>, pristupano: 27. ožujka 2018. godine)

**Tablica 5. Djelatne tvari pod sumnjom s pripadajućim prijavljenim nuspojavama i upozorenjima navedenim u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) lijekova koji sadrže prijavljenu djelatnu tvar** (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)

| Šifra ICSRs          | Djelatna tvar pod sumnjom                                                                                                                      | Prijavljena nuspojava                                                                               | Nuspojava navedena u SmPC-u lijekova koji sadrže djelatnu tvar pod sumnjom (DA/NE)                                                                                                   |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HR-HALMED-2017-01778 | <b>Gabapentin</b><br>( <i>gabapentinum</i> )                                                                                                   | Atrijski septalni defekt, ozbiljna mioklonička epilepsija kod djece, smanjene psihomotorne vještine | NE za gabapentin<br>DA (moguće kardiovaskularne malformacije kod primjene antiepileptika općenito)                                                                                   |
| HR-HALMED-2016-01217 | <b>Infliksimab</b>                                                                                                                             | Hidrocefalus, spina bifida, cerebralna ventrikulomegalija, Arnold- Chiari malformacija              | NE                                                                                                                                                                                   |
| HR-HALMED-2015-02290 | <b>Diazepam</b><br>( <i>diazepamum</i> )                                                                                                       | Kongenitalna kardiovaskularna anomalija                                                             | DA (ukoliko se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija)                                                       |
| HR-HALMED-2015-02289 | <b>Diazepam</b><br>( <i>diazepamum</i> )                                                                                                       | Kongenitalna kardiovaskularna anomalija                                                             | DA (ukoliko se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija)                                                       |
| HR-HALMED-2015-02287 | <b>Diazepam</b><br>( <i>diazepamum</i> )                                                                                                       | Kongenitalna kardiovaskularna anomalija                                                             | DA (ukoliko se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija)                                                       |
| HR-HALMED-2015-02288 | <b>Diazepam</b><br>( <i>diazepamum</i> )                                                                                                       | Kongenitalna genitourinarna abnormalnost                                                            | DA (ukoliko se diazepam koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija)                                                       |
| HR-HALMED-2010-00988 | <b>Ciproteron, Etinilestradiol</b><br>( <i>cypoteronom, ethinylestradiolum</i> )                                                               | Rascjep usne i nepca, mikrognatija                                                                  | NE                                                                                                                                                                                   |
| HR-HALMED-2012-01685 | <b>Lamotrigin</b><br>( <i>lamotriginum</i> )                                                                                                   | Multiple kongenitalne abnormalnosti                                                                 | DA (slabi inhibitor dihidrofolat reduktaze, mogao bi dovesti do povećanog rizika od embriofetalnog oštećenja smanjenjem koncentracije folne kiseline)                                |
| HR-HALMED-2012-01767 | <b>Topiramat</b><br>( <i>topiramatum</i> ),<br><b>Karbamazepin</b><br>( <i>carbamazepinum</i> ),<br><b>Fenitoin</b><br>( <i>phenytoinum</i> ), | Restrikcija fetalnog rasta, dismorfizam                                                             | DA (postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalije koje su uključivale razne tjelesne sustave) |
| HR-HALMED-2011-00687 | <b>Topiramat</b><br>( <i>topiramatum</i> ),<br><b>Karbamazepin</b><br>( <i>carbamazepinum</i> ),<br><b>Fenitoin</b><br>( <i>phenytoinum</i> ), | Restrikcija fetalnog rasta, dismorfizam                                                             | DA (postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalije koje su uključivale razne tjelesne sustave) |
| HR-ALMP-2010-00374   | <b>Ziprasidon</b><br>( <i>ziprasidonum</i> )                                                                                                   | Rascjep nepca                                                                                       | NE                                                                                                                                                                                   |
| HR-ALMP-2009-01016   | <b>Atenolol</b><br>( <i>atenololum</i> )                                                                                                       | Kongenitalna anomalija                                                                              | NE                                                                                                                                                                                   |
| HR-ALMP-2010-00224   | <b>Inzulin detemir, Inzulin aspart</b>                                                                                                         | Polidaktilija                                                                                       | NE                                                                                                                                                                                   |
| HR-ALMP-2008-00972   | <b>Inzulin detemir, Inzulin aspart</b>                                                                                                         | Kongenitalni nedostatak žučnih puteva, kongenitalna bolest srca, spina bifida                       | NE                                                                                                                                                                                   |
| 112408               | <b>Valproatna kiselina</b><br>( <i>acidum valproicum</i> )                                                                                     | Fetalni valproatni sindrom                                                                          | DA (valproat se povezuje s patološkim ishodima trudnoće)                                                                                                                             |
| 112409               | <b>Valproatna kiselina</b><br>( <i>acidum valproicum</i> )                                                                                     | Fetalni valproatni sindrom                                                                          | DA (valproat se povezuje s patološkim ishodima trudnoće)                                                                                                                             |

Za djelatnu tvar gabapentin (*gabapentinum*) nisu provedene studije na trudnicama i ne postoje odgovarajući podaci o procjeni rizika uporabe tijekom trudnoće. Gabapentin se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako korist za majku ne premašuje potencijalne rizike za plod. U SmPC-u navedeni su rizici koji se odnose općenito na primjenu antiepileptika u trudnoći. Najčešće malformacije ploda su: rascjep nepca, kardiovaskularne malformacije i defekti neuralne cijevi, dok su smanjene psihomotorne vještine rijetko zabilježene. Nije moguće ustvrditi jesu li smanjene psihomotorne vještine posljedica epilepsije majke, antiepileptičkog liječenja ili genetskih i socijalnih faktora. Istraživanja na životinjama pokazala su retardaciju intrauterinog rasta.

Infliksimab je kimerično monoklonsko antitijelo protiv tumorskog nekroznog faktora alfa (TNF- $\alpha$ ) koji se koristi za liječenje autoimunih bolesti. Pod dodatnim je praćenjem s ciljem dobivanja dodatnih informacija o primjeni lijeka. Prijavljene nuspojave: hidrocefalus, spina bifida, cerebralna ventrikulomegalija, Arnold- Chiari malformacija nisu navedene u SmPC-u lijeka. Dosadašnje studije na trudnicama ne ukazuju na porast stope malformacija ploda.

Primjena diazepama (*diazepamum*) u trudnoći nije preporučljiva, osobito tijekom prvog i posljednjeg tromjesečja. Prijavljena nuspojava kongenitalna kardiovaskularna anomalija nije striktno navedena. Moguća je nepravilnost u srčanom ritmu novorođenčeta. Tijekom prvog tromjesečja može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija, posebno rascjepa nepca, ali uzročna povezanost nije sa sigurnošću dokazana. Uporaba tijekom posljednjeg tromjesečja može imati štetne učinke na novorođenče kao što su: hipotermija, hipotonija, nepravilnosti srčanog ritma, smetnje sisanja i umjerena depresija disanja. Prijavljena nuspojava kongenitalna genitourinarna abnormalnost nije navedena u SmPC-u.

Ciproteron; etinilestradiol (*cyproteronum, ethinylestradiolum*) kao kontraceptiv kontraindiciran je u trudnoći. Prijavljene nuspojave rascjep usne i nepca i mikrognatija nisu navedene u SmPC-u. Ispitivanja na životinjama su pokazala da može doći do feminizacije muškog fetusa ako se ciproteronacetat primjenjuje tijekom faze embriogeneze kada dolazi do diferencijacije vanjskih spolnih organa.

Za lamotrigin (*lamotriginum*) navedene su općenite mjere opreza kod primjene antiepileptika kao i za gabapentin. Iako postmarketinški podaci

prikupljeni u više od 2000 trudnoća ne pokazuju rizik od većih kongenitalnih malformacija ne može se isključiti umjereno povećanje rizika od nastanka oralnih rascjepa. Kao slabi inhibitor dihidrofolat reduktaze, lamotrigin bi mogao dovesti do povećanog rizika od embriofetalnog oštećenja smanjenjem koncentracije folne kiseline čime su moguće višestruke kongenitalne abnormalnosti.

Topiramata (*topiramatum*), karbamazepin (*carbamazepinum*), fenitoin (*phenytoinum*) pripadaju skupini antikonvulziva i antiepileptika te kao i za gabapentin te lamotrigin postoje općenite mjere opreze za primjenu antiepileptika tijekom trudnoće. Prijavljena restrikcija fetalnog rasta i dismorfizam odgovaraju u štetnim učincima topiramata, karbamazepina i fenitoina navedenim u SmPC-u. Postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija, npr. kraniofacijalni defekti, poput rascjepa usne/nepca, hipospadije i anomalija koje uključuju razne tjelesne sustave.

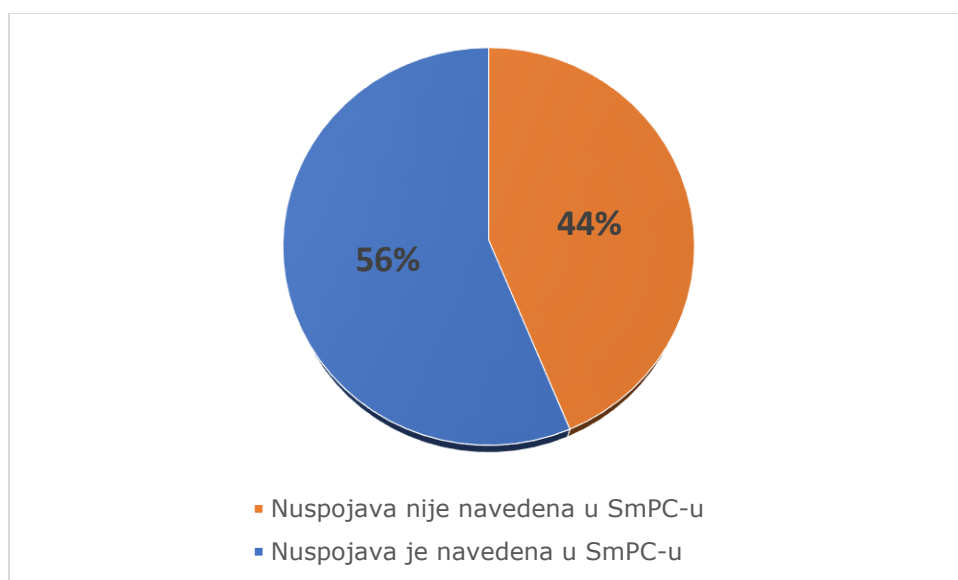
Za ziprazidon nisu provedena ispitivanja u trudnica. Plod koji je tijekom trećeg tromjesečja trudnoće bio izložen antipsihoticima (među kojima je ziprazidon) u opasnosti je nakon poroda od nuspojava poput ekstrapiramidnih i/ili apstinencijskih simptoma. Prijavljena nuspojava rascjep nepca nije navedena u SmPC-u. U reproduktivnim studijama u kunića i štakora, ziprazidon nije pokazao znakove teratogenosti.

Za primjenu atenolola u prvom tromjesečju nisu provedena ispitivanja. Atenolol prolazi kroz placentu i pojavljuje se u krvi pupkovine, pa se mogućnost štetnog djelovanja na fetus ne može isključiti. Primjena atenolola u trećem tromjesečju za liječenje blage do umjerene hipertenzije povezana je s retardacijom intrauterinog rasta.

Inzuli detemir i inzulin aspart analozi su humanog inzulina proizvedeni u kvascu *Saccharomyces cerevisiae* tehnologijom rekombinantne DNK. Za dugodjelujući inzulin detemir i kratkodjelujući inzulin aspart prijavljene su nuspojave polidaktilija, kongenitalni nedostatak žučnih puteva, kongenitalna bolest srca te spina bifida. U SmPC-u nije navedeno ništa od tih reakcija. Kontrolirana klinička ispitivanja ne ukazuju na pojavu štetnih učinaka aspart inzulina i detemir inzulina na trudnoću ni na zdravlje fetusa/novorođenčeta u usporedbi s humanim inzulinom.

Valproatna kiselina (*acidum valproicum*) pod dodatnim je praćenjem i raspisane su mjere minimizacije rizika za njezinu upotrebu u trudnoći. Programom prevencije trudnoće (PPP) nastoji se smanji rizik štetnih učinaka na plod. Žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja jer je valproatna kiselina povezana s patološkim ishodima trudnoće: prirođenim malformacijama i razvojnim poremećajima. Primjena valproatne kiseline u trudnoći može uzrokovati fetalni valproatni sindrom koji objedinjuje dismorfije lica (mikrocefalija, hipertelorizam, prominentno čelo, zaravnjen korijen nosa).

U 44% (7/16) ICSRs-a prijavljena nuspojava nije navedena u SmPC-u lijekova koji sadrže prijavljenu djelatnu tvar pod sumnjom (Slika 7.).

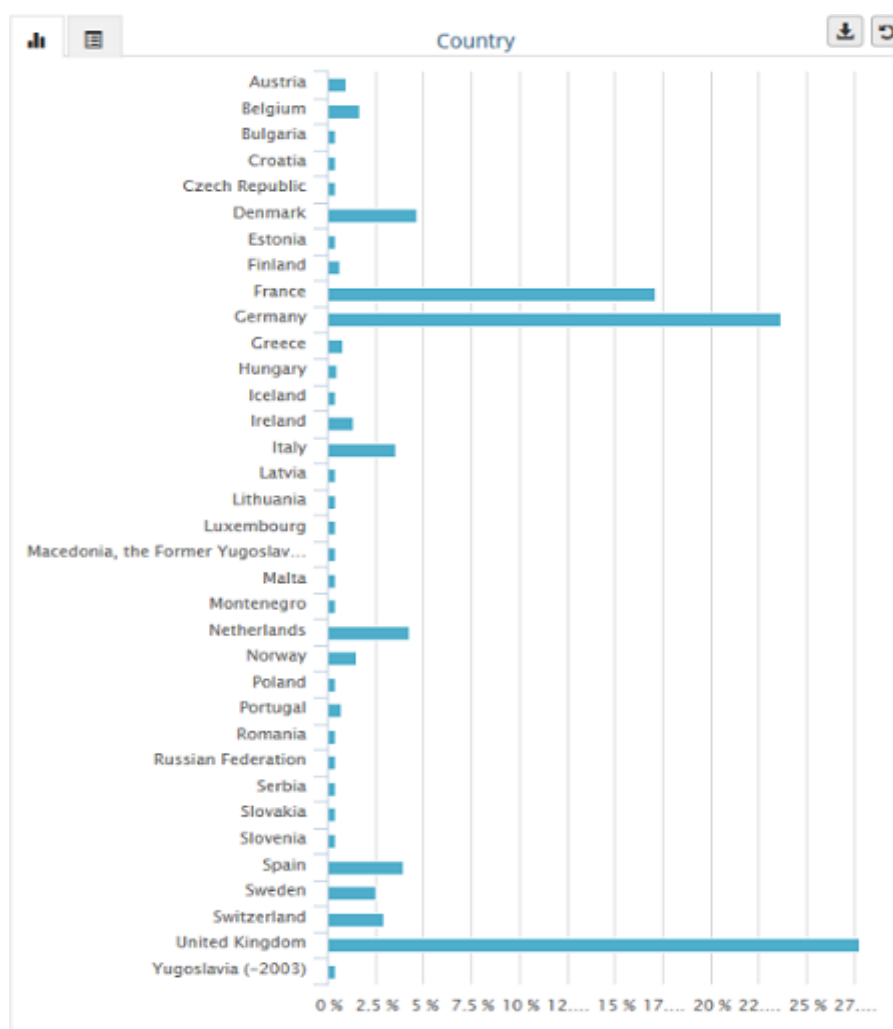


**Slika7. Omjer očekivanosti prijavljenih nuspojava iz sigurnosnih izvješća o pojedinom slučaju (ICSRs) u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) (prijave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava VigiFlow do 9. ožujka 2018. god.)**

#### 4.1.2. Prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz Europe

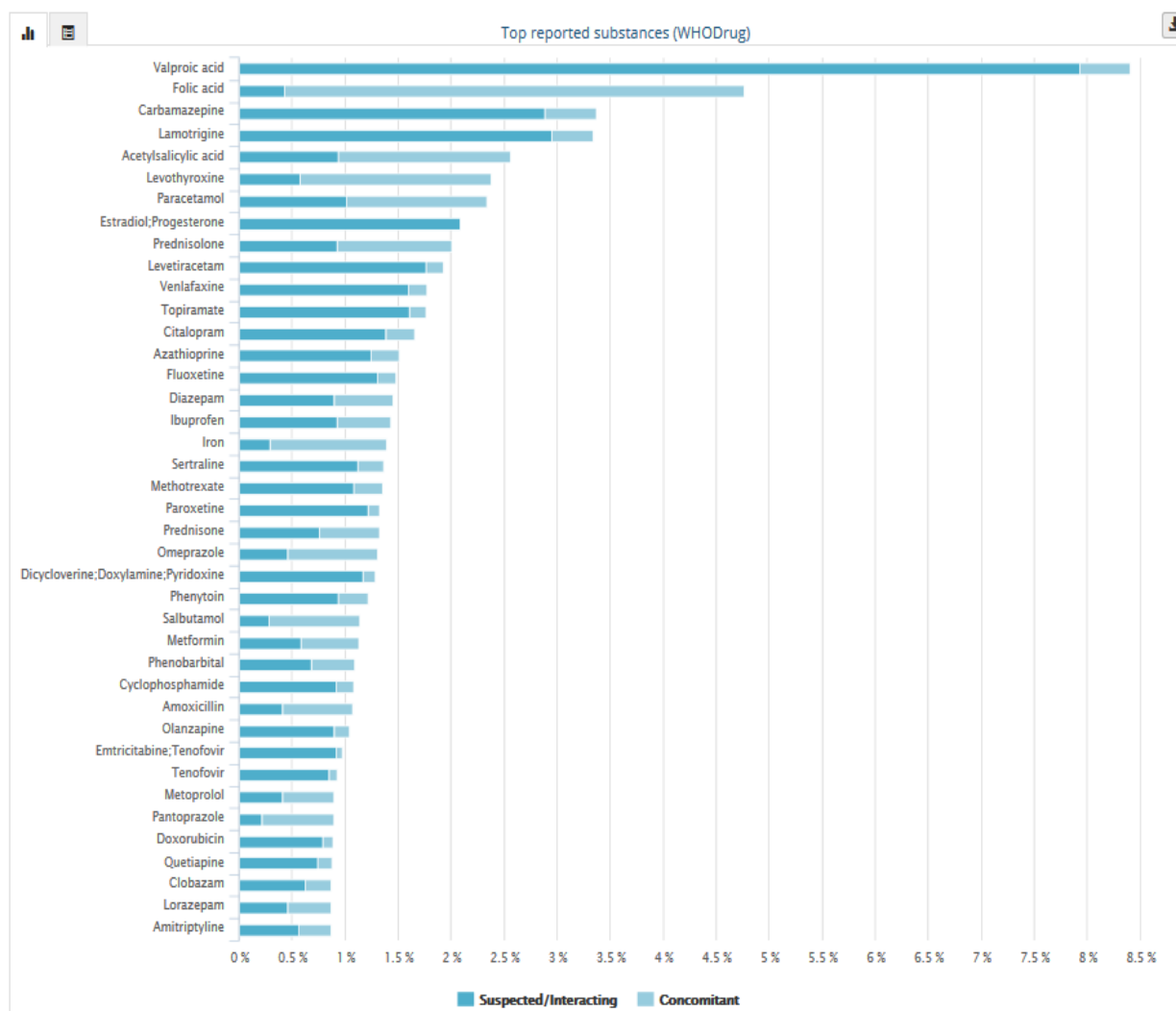
Preuzeta je statistička analiza s VigiLyze sustava svih 17 758 ICSRs-a iz SOC-a Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz Europe do datuma 9.ožujka 2018. godine. Treba imati na umu da nisu svi ICSRs-i povezani s teratogenim učincima lijekova. Prijavljene nuspojave iako primarno prema PT klasifikaciji pripadaju SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, detaljnijom analizom može se ustanoviti pripadnost drugom organskom sustavu.

Najviše prijavljenih ICSRs-a u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji je iz Ujedinjenog Kraljevstva, potom iz Njemačke, Francuske, Danske te Nizozemske (Slika 8.).



**Slika 8. Prijavljena sigurnosnih izvješća o pojedinom slučaju (ICSRs) prema državama prijaviteljima iz Europe u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz svjetske baze nuspojava VigiBase (preuzeto s VigiLyze aplikacije dana 9. ožujka 2018. godine)**

Najzastupljenije djelatne tvari u prijavama gledajući samo djelatne tvari pod sumnjom su valproatna kiselina, karbamazepin, lamotrigin i estradiol; progesteron. Valproatna kiselina je najviše prijavljivana djelatna tvar. U samo 0,5% prijava navedena je kao konkomitantna djelatna tvar dok u ostalima kao djelatna tvar pod sumnjom. (Slika 9.) Najzastupljenije djelatne tvari: valproatna kiselina, karbamazepin i lamotrigin pripadaju antiepilepticima i najčešće se koriste u liječenju epilepsije.



**Slika 9. Najčešće prijavljivane djelatne tvari (pod sumnjom i u istovremenoj primjeni) iz Europe u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski pomećaji iz svjetske baze nuspojava Vigibase (preuzeto s Vigilyze aplikacije dana 9. ožujka 2018. godine)**

**Slika 10. Najzastupljenije nuspojave prema PT (eng. Preferred Term) razini kodiranja u prijavama iz Europe u organskom sutavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz svjetske baze nuspojava VigiBase (preuzeto s VigiLyze aplikacije dana 9. ožujka 2018. godine)**



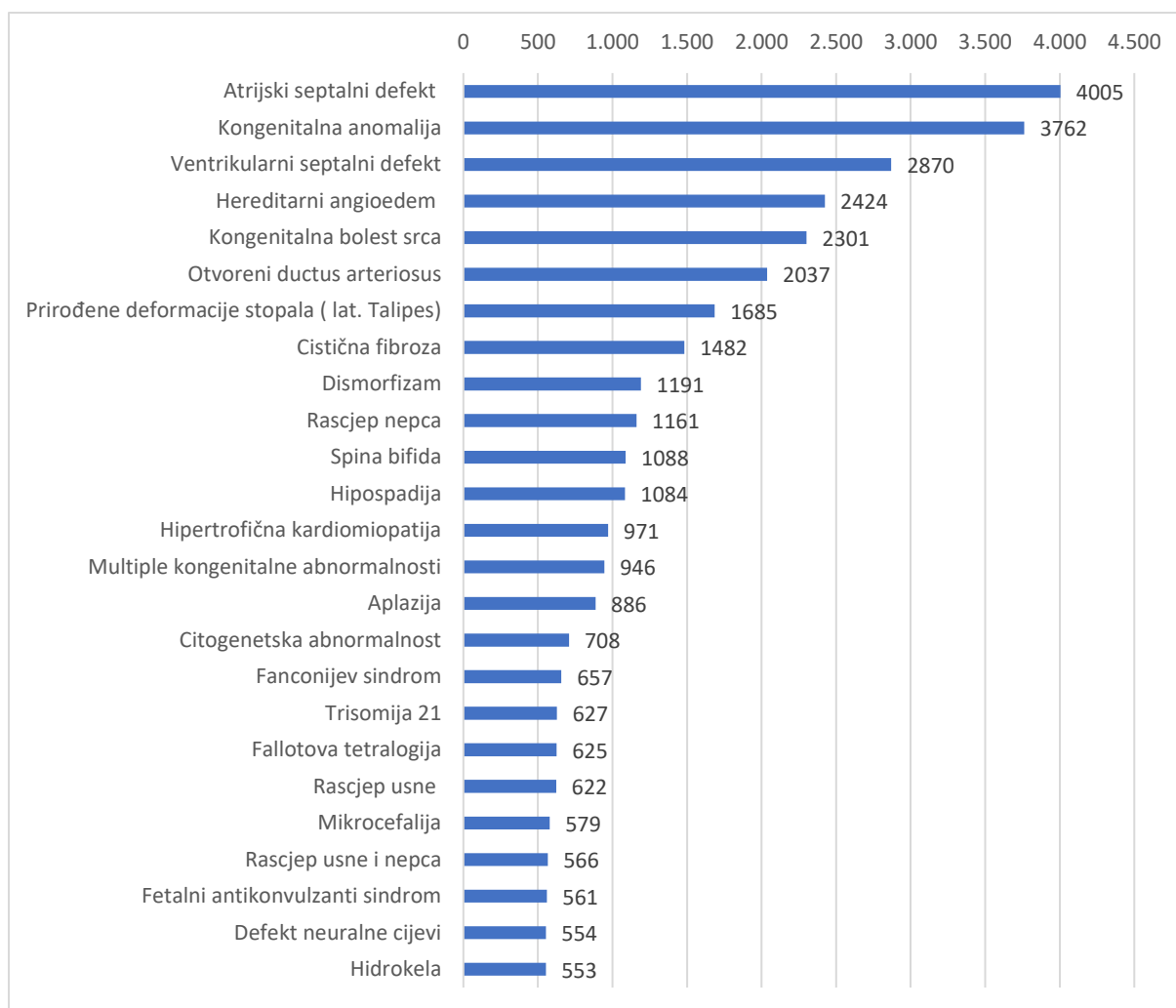
#### **4.2. Analiza podataka iz europske baze nuspojava EudraVigilance – prijave sumnji na nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji**

Iz europske baze nuspojava EudraVigilance preuzete su sve prijavljene nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji do datuma 14. ožujka 2018. godine. Treba imati na umu da nisu sve preuzete prijavljene nuspojave povezane s teratogenim učincima lijekova. Prijavljene nuspojave iako primarno prema PT klasifikaciji pripadaju u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji, detaljnijom analizom može se ustanoviti pripadnost drugom organskom sustavu.

Ukupno je zaprimljeno 79076 nuspojava u 52396 slučajeva. Prijavljeno je 1071 različitih nuspojava kodiranih prema MedDRA izrazima. U najčešće prijavljivanih 25 nuspojava ukupno je 33945 prijava što čini 42,93% svih prijavljenih nuspojava u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. (Tablica 6.) Najzastupljenije nuspojave sa više od 2500 prijava su atrijski septalni defekt, kongenitalna anomalija te ventrikularni septalni defekt. (Slika 11.)

**Tablica 6. Ukupni broj prijava na nuspojavu i broj 25 najčešće prijavljivanih nuspojava u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz europske baze nuspojava EudraVigilance do datuma 14. ožujka 2018. godine**

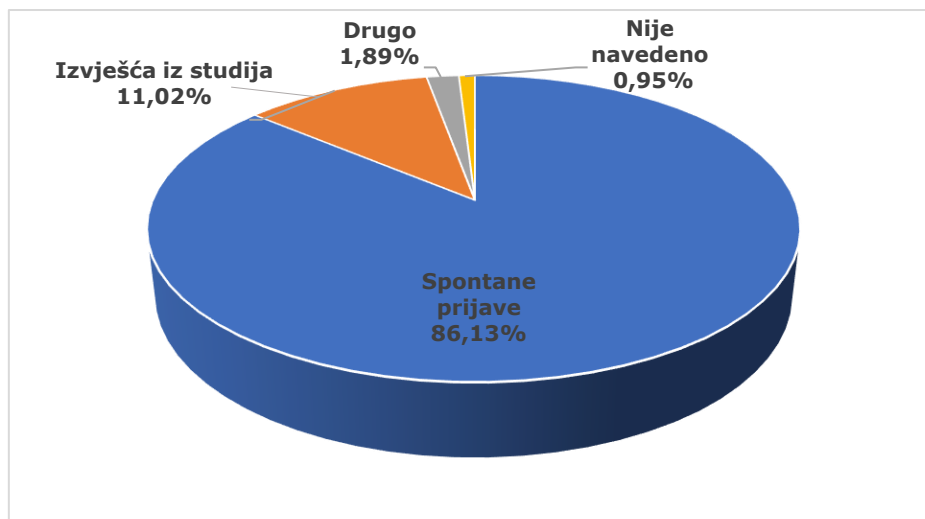
|                                                                                    | Broj različitih nuspojava prema MedDRA izrazima | Ukupni broj prijavljenih nuspojava | Ukupni postotak prijavljenih nuspojava |
|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|
| Sve prijavljene nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji      | 1071                                            | 79076                              | 100%                                   |
| Najčešće prijavljene nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji | 25                                              | 33945                              | 42,93%                                 |



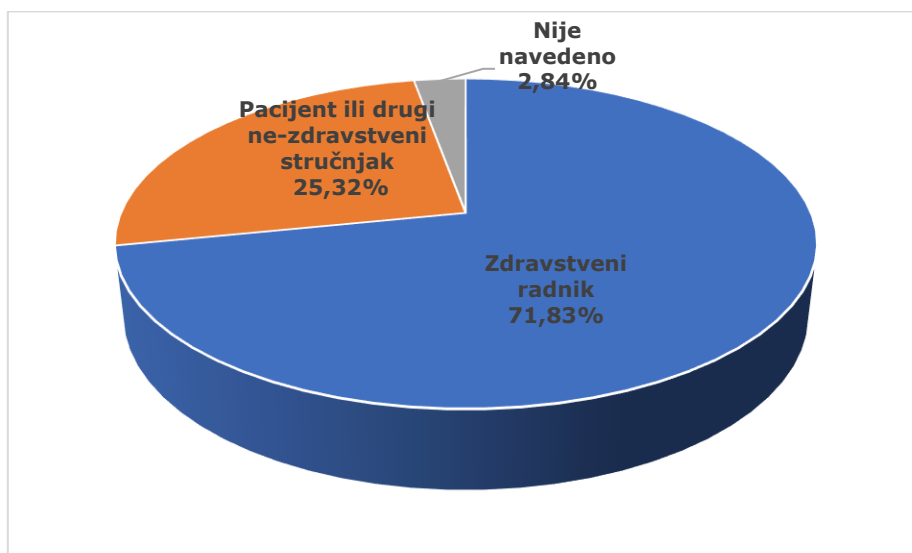
**Slika 11. Najzastupljenije nuspojave u organskom sustavu (SOC) Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz europske baze nuspojava EudraVigilance do datuma 14. ožujka 2018. godine**

#### 4.2.1. Analiza podataka nuspojave Rascjep nepca (eng. PT Cleft palate)

Jedna od češće prijavljivanih prirođenih nuspojava je rascjep nepca. Rascjep nepca prijavljen je u 1161 prijavi (Slika 11.) od čega spontane prijave čine 86,13% (1000/1161), dok izvješća iz studije čine 11,02% (128/1161) (Slika 12.). 71,83% prijava sumnji na nuspojavu (834/1161) rascjep nepca prijavljeno je od strane zdravstvenog radnika, dok 25,32% (294/1161) nuspojava prijavljeno je od strane pacijenta ili drugog ne-zdravstvenog stručnjaka (Slika 13.).



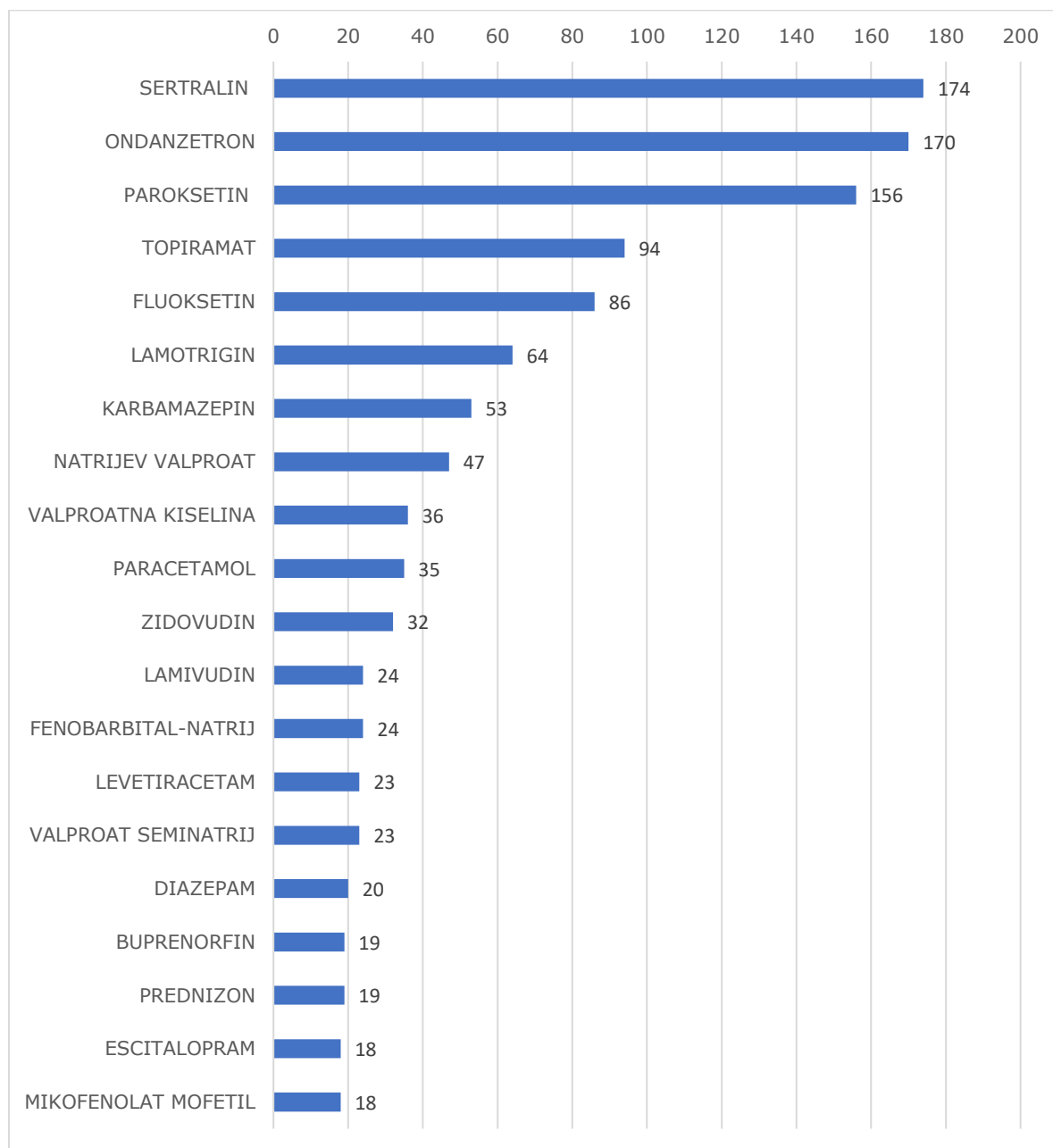
**Slika 12. Raspodjela prijava sumnji na nuspojavu rascjep nepca prema izvoru prikupljanja** (prijave rascjepa nepca iz europske baze nuspojava EudraVigilance do datuma 14. ožujka 2018. godine)



**Slika 13. Raspodjela prijava sumnji na nuspojavu rascjep nepca prema prijavitelju** (prijave rascjepa iz europske baze nuspojava EudraVigilance do datuma 14. ožujka 2018. godine)

Najčešće prijavljivane djelatne tvari pod sumnjom sa više od 100 prijava su sertralin, ondanzetron te paroksetin (Slika14.). Sertalin i paroksetin pripadaju lijekovima s djelovanjem na živčani sustav i indicirani su za depresiju, panične poremećaje te posttraumatske stresne poremećaje. Djelatna tvar ondanzetron pripada lijekovima probavnog sustava i metabolizma te je indicirana za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom i za prevenciju postoperativne mučnine i povraćanja. (42) Većim brojem prijava izdvajaju se djelatne tvari s djelovanjem na živčani sustav topiramat, fluoksetin lamotrigin, karbamazepin, natrijev valproat te valproatna kiselina (Slika 14.).

Fluoksetin je indiciran za velike depresivne epizode, opsesivno-kompulzivni poremećaj i bulimiju. Topiramat, lamotrigin, karbamazepin, natrijev valproat te valproatna kiselina pripadaju grupi antiepileptika za koje se općenito ne preporuča primjena u trudnoći zbog mogućih anomalija ploda. (42)



**Slika 14. Najčešće prijavljivane djelatne tvari pod sumnjom da su prouzročile prirođenu anomaliju rascjep nepca (prijava rascjepa nepca iz europske baze nuspojava EudraVigilance do datuma 14. ožujka 2018. godine)**

## 5.RASPRAVA

Prijavljivanje sumnji na nuspojave lijekova bitna je stavka u praćenju sigurnosti primjene lijekova prije i nakon stavljanja lijeka u promet. Razvoj farmakovigilancije i praćenje postmarketinške sigurnosti primjene lijekova nastupilo je nakon talidomidske krize 1962. godine kada se saznalo da je više od 10 000 djece rođeno s prirođenim anomalijama uslijed primjene lijeka talidomida (2) tijekom trudnoće. Iz etičkih razloga klinička ispitivanja na trudnicama se ne provode, stoga je postmarketinško praćenje sigurnosti lijekova izrazito važno za prikupljanje dodatnih saznanja o primjeni lijekova u trudnoći. S obzirom da je oko 50% trudnoća neplanirano (2) postoji veliki rizik od nastanka prirođenih anomalija uzrokovanih uporabom lijekova, posebno u prvom tromjesečju. Iako, općenito uporaba lijekova u trudnoći nije preporučljiva, nekada je ona neizbježna, npr. kod žena koje se liječe od epilepsije ili drugih sličnih dugoročnih neuroloških poremećaja. Tada je bitno ocijeniti kolika je korist terapije za ženu i koliki je pritom rizik od nastanka prirođenih anomalija za embrij/fetus te je potrebno prilagoditi dozu lijeka.

Analizom prijava sumnji na nuspojavu lijekova u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz nacionalne baze nuspojava, svjetske baze nuspojava VigiBase i europske baze nuspojava EudraVigilance ustanovljeno je da većina prijavljenih lijekova, odnosno djelatnih tvari pripada prema ATK klasifikaciji lijekova, u lijekove s djelovanjem na živčani sustav. U prijavama iz RH, djelatne tvari s djelovanjem na živčani sustav za koje se sumnja da su imale teratogeni učinak na embrij/fetus su diazepam, fenitoin, karbamazepin, topiramat i valproatna kiselina. Dizepam čini 18,2% (4/22) svih prijavljenih suspektnih lijekova u nacionalnoj bazi nuspojava VigiFlow. U manjoj mjeri u prijavama su zastupljeni gabapentin, lamotrigin i ziprazidon. Slične djelatne tvari nalaze se i u prijavama sumnji na nuspojave iz Europe u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji zaprimljene u VigiBase-u. Valproatna kiselina, karbamazepin i lamotrigin zastupljeni su u većem broju prijava, dok su u manjoj mjeri zastupljeni topiramat, diazepam i fenitoin. Fenitoin, karbamazepin, valproatna kiselina, gabapentin, topiramat i lamotrigin pripadaju skupini antiepileptika i koriste za liječenje epilepsije kao monoterapija ili u kombinaciji.

Kao dodatna farmakovigilancijska mjera za praćenje sigurnosti primjene antiepileptika u trudnoći osnovan je registar primjene antiepileptika u trudnoći EURAP. Izvješće EURAP-a iz studenog 2017. godine obuhvaća podatke od 13,100 trudnoća žena iz 42 zemlje svijeta. 99,2% (12,992/13,100) žena uzimalo je antiepileptike za potrebe liječenja epilepsije. 225 trudnoća završilo je induciranim abortusom zbog kromosomalnih abnormalnosti i teških malformacija. Uzimajući u obzir inducirane pobačaje i živorođene, u 707 trudnoća uočena je prirođena anomalija od čega su 614 bile teške kongenitalne malformacije, 20 sindroma ili monogenetskih stanja, dok su u 73 trudnoće zabilježene kromosomske aberacije. 80,03% žena (10,514/13,100) primalo je monoterapiju, najčešće su to bili lamotrigin, karbamazepin, valproatna kiselina i levetiracetam, dok su ostalo bile politerapije. (43)

Također, istraživanja su pokazala da intrauterina izloženost antiepilepticima, a posebno karbamazepinu, može biti povezana s povećanim rizikom fetalne smrti tijekom trudnoće te povećanim rizikom od fetalnih malformacija (44; 45). Povećani rizik od fetalnih malformacija uočen je kod fenobarbitala, fenitoina, topiramata te valproata (45). Iako istraživanja pokazuju da nema značajne razlike u opasnosti primjene politerapije u odnosu na monoterapiju, monoterapija valproatnom kiselinom u prvom tromjesečju trudnoće pokazala se izrazito rizičnom za nastanak malformacija u odnosu na druge antiepileptike (46).

Kod primjene lijekova u trudnoći bitno je informirati zdravstvene radnike, a tako i pacijente o mogućim rizicima za embrij/fetus. Informiranje se provodi putem raznih edukacijskih materijala, a najbitniji i osnovni izvor informacija za zdravstvene radnike je sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC), a za bolesnika uputa o lijeku. Za sve antiepileptike prisutne na hrvatskom tržištu postoje posebna upozorenja za njihovu primjenu tokom trudnoće, dok se za valproatnu kiselinu dodatno provodi program prevencije trudnoće (PPP). Također, u ožujku 2018. godine EMA je propisala nove poboljšane mjere minimalizacije rizika i novi PPP za primjenu valproata u trudnoći (39).

Osim antiepileptika, anksiolitik diazepam je jedan od češće prijavljivanih lijekova. U ICSRs-ima prijavljenima u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz RH, diazepam je prijavljen za nuspojave kongenitalne kardiovaskularne i kongenitalne genitourinarne anomalije.

Diazepam je prisutan i u prijavama iz Europe u bazi VigiBase te u prijavama za nuspojavu rascjep nepca (eng. PT *Cleft palate*) u bazi podataka EudraVigilance. U SmPC-u lijekova na HR tržištu koji sadrže djelatnu tvar diazepam postoji upozorenje da ukoliko se koristi tijekom prvog tromjesečja trudnoće može doći do blagog porasta rizika od prirođenih anomalija. U kros-sekcijskom istraživanju sigurnosti primjene benzodiazepina u trudnoći provedenom u četiri bolnice u Zagrebu praćene su 893 trudnoće, a u 33.9% (303/893) trudnoća primjenjivan je diazepam. Uporaba diazepama u praćenih trudnoća uzrokovala je tri kardiovaskularne i tri genitourinarne malformacije (47). Iako je diazepam jedan od najčešće propisivanih lijekova u trudnoći (47), ne postoje raspisane dodatne mjere niti edukacijski materijali koji bi smanjili rizik od mogućeg teratogenog učinka na embrij/fetus prilikom uporabe u trudnoći.

Zanimljivo je da su u dva slučaja u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz RH prijavljeni inzulin detemir i inzulin aspart za nuspojave polidaktiliju, kongenitalni nedostatak žučnih vodova, kongenitalnu bolest srca te spinu bifidu, iako u SmPC-u inzulina detemir i inzulina aspart piše da su oni potpuno sigurni za primjenu u trudnoći. Također, u EudraVigilance bazi nuspojava u nekoliko prijava sumnji na nuspojavu rascjep nepca naveden je inzulin kao djelatna tvar pod sumnjom.

Za djelatnu tvar infliksimab prijavljene nuspojave u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz RH su hidrocefalus, spina bifida, cerebralna ventrikulomegalija, Arnold-Chiari malformacija. U SmPC-u lijeka ne spominju se navedene anomalije, niti se spominju drugi mogući prirođeni poremećaji. Istaknuto je da je lijek pod dodatnim praćenjem u svrhu dobivanja novih informacija o sigurnosti primjene.

Rascjep usne i nepca te mikrognatija prijavljene su nuspojave ciproterona; etinilestradiola, a rascjep nepca prijavljena je nuspojava djelatne tvari ziprazidona. U SmPC-u lijekova na hrvatskom tržištu koji sadrže navedene djelatne tvari nema posebnih upozorenja za navedene nuspojave. Ciproteron; etinilestradiol je kontraindiciran u trudnoći jer ima kontraceptivno djelovanje. Ziprazidon u nekliničkim ispitivanjima nije pokazao teratogeni učinak i nema značajnih podataka o primjeni u trudnoći (42). U 44% (7/16) prijavljenih slučajeva ICSRs-a iz RH prijavljene nuspojave nisu navedene u SmPC-u lijekova koji sadrže djelatnu tvar po sumnjom da je izazvala prirođenu anomaliju.

Najčešće prijavljivane prirođene anomalije iz RH su kongenitalna kardiovaskularna anomalija, dismorfizam, fetalni antikonvulzantni sindrom te spina bifida, dok su iz Europe (prema bazi VigiBase) kongenitalna anomalija, atrijski septalni defekt, multiple kongenitalne anomalije, kongenitalna bolest srca te ventrikularni septalni defekt.

U bazi EudraVigilance najčešće prijavljene prirođene anomalije su atrijski septalni defekt, kongenitalna anomalija i ventrikularni septalni defekt. Veliki broj prirođenih anomalija su kardiovaskularne anomalije i defekti srca. Lijekovi za koje se zna da povećavaju rizik od kongenitalnih anomalija srca su talidomid, inhibitori enzima za konverziju angiotenzina (ACE-inhibitori), statini, izotretinoin i litij (48). Epidemiološka ispitivanja upućuju na povećan rizik od kongenitalnih malformacija, osobito kardiovaskularnih (kao što su ventrikularni i atrijski septalni defekt) povezanih s uzimanjem paroksetina tijekom prvog tromjesečja (49). Podaci govore da se rizik od kardiovaskularnih malformacija kod novorođenčadi čije su majke uzimale paroksetin javlja s učestalošću 2/100, a očekivana učestalost takvih malformacija u općoj populaciji je 1/100 (49).

Prirođena anomalija rascjep nepca prijavljena je u bazi EudraVigilance u 1161 prijavi. Djelatne tvari koje su prijavljene u najvećem broju prijava su sertralin, ondanzetron i paroksetin. Paroksetin i sertralin prema ATK klasifikaciji pripadaju u skupinu lijekova s djelovanjem na živčani sustav i indicirani su za liječenje velikih depresivnih epizoda, posttraumatskog stresnog poremećaja i opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Ondanzetron prema ATK klasifikaciji pripada skupini lijekova s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam i indiciran je za liječenje mučnine i povraćanja uzrokovanih citotoksičnom kemoterapijom i radioterapijom. U SmPC-ovima lijekova prisutnih na hrvatskom tržištu koji sadrže djelatne tvari ondanzetron i sertralin nema upozorenja da navedene djelatne tvari induciraju kongenitalne malformacije. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala teratogene učinke, a ispitivanja na trudnicama nisu provedena (42). S obzirom da se rezultati ispitivanja na životinjama ne mogu interpolirati s rezultatima ispitivanjima na ljudima, uvijek se oprezno postupa s primjenom lijekova u trudnoći. Za paroksetin postoji povećan rizik od kongenitalnih malformacija tijekom prvog tromjesečja, osobito kardiovaskularnih (42). Primjena paroksetina u trudnoći moguća je ako je strogo indicirana. Mogućnost nastanka prirođene anomalije rascjepa nepca nije navedena.

Antikonvulzant lamotrigin također je prijavljivao u većem broju slučajeva kao djelatna tvar pod sumnjom da je prouzročila rascjep nepca. U istraživanju koje je koristilo podatke iz Sjeverno Američkog registra trudnoće (NAAPR, eng. *North American-AED-Pregnancy Registry*) uočen je povećan rizik od nastanka rascjepa nepca i usne ili samo rascjepa nepca ako su žene primale lamotrigin kao monoterapiju tijekom prvog tromjesečja trudnoće (50).

Uglavnom se sumnje na kongenitalne poremećaje uzrokovane uporabom lijekova prijavljuju putem spontanog prijavljivanja nuspojava od strane zdravstvenih radnika. Sve kongenitalne anomalije u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz RH prijavljene su od strane zdravstvenih radnika. U bazi EudraVigilance nuspojava rascjep nepca u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji prijavljena je u 1161 prijavi od čega spontane prijave čine 86,13% (1000/1161), dok postmarketinške studije čine 11,02% (128/1161). 71,83% (834/1161) prijava sumnji na nuspojavu rascjep nepca prijavljeno je od strane zdravstvenog radnika, dok je 25,32% (294/1161) prijavljeno od strane pacijenta ili drugog ne-zdravstvenog stručnjaka.

Stanje farmakovigilancijskog (PV) sustava u zemlji odražava se na broj i kvalitetu prijavljenih nuspojava, ponajviše na prijave iz spontanog izvora. Statistička analiza preuzete s VigiLyze aplikacije o broju prijavljenih ICSRs-a iz Europe u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji pokazuje znatnu razliku u broju prijavljenih ICSRs-a među državama. Njemačka, Francuska i Velika Britanija prednjače po broju prijavljenih slučajeva u SOC-u Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji. Zanimljivo je da Poljska ima jako mali broj prijavljenih ICSRs-a s obzirom na broj stanovnika. Nizozemska i Danska kao države s manjim brojem stanovnika od Poljske imaju veći broj prijavljenih ICSRs-a. Manji broj prijavljenih ICSRs-a ne znači da je incidencija kongenitalnih poremećaja uzrokovanih uporabom lijekova u trudnoći manja nego u drugim državama. Razlog tome je vrlo vjerojatno slabije razvijen PV sustav prijavljivanja i praćenja nuspojava u nekim zemljama Europe te moguće manje razvijena svijest o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojavu. Kako bi se razvila svijest o važnosti prijavljivanja sumnji na nuspojave lijekova bitno je konstantno educirati zdravstvene radnike i pacijente.

## 6.ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju utvrđeno da su u najvećem broju prijava sumnji na nuspojave teratogenih lijekova prijavljene djelatne tvari koje prema ATK klasifikaciji pripadaju skupini lijekovima s djelovanjem na živčani sustav. U organskom sustavu Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji iz svjetske baze nuspojava VigiBase prijavljene djelatne tvari pod sumnjom da su prouzročile teratogeni učinak na embrij/fetus slične su kako u prijavama iz RH tako i u prijavama iz cijele Europe. Među prijavljenim djelatnim tvarima ističu se antiepileptici fenitoin, karbamazepin, valproatna kiselina, gabapentin, topiramat i lamotrigin. Po broju prijava od anksiolitika ističe se diazepam. Iako je diazepam jedan od češće propisanih lijekova u trudnoći, ne postoje dodatne mjere minimizacije rizika. Najčešće prijavljivane kongenitalne anomalije u svjetskoj bazi nuspojava VigiBase te u europskoj bazi nuspojava EudraVigilance su prirođene kardiovaskularne anomalije. Za nuspojavu rascjep nepca veliki broj prijava odnosi se na djelatne tvari sertralin, ondanzetron i paroksetin. Zanimljivo je da za lijekove prisutne na hrvatskom tržištu koji sadrže djelatne tvari ondanzetron i sertralin nema naznaka za nastanak kongenitalnih malformacija uslijed primjene u trudnoći. Bitno je naglasiti da su kongenitalne anomalije uzrokovane uporabom lijekova u trudnoći teške nuspojave te da rijetko dolazi do potpunog oporavka. Na temelju proučene literature, rezultata i rasprave može se zaključiti da za mnoge djelatne tvari nije dovoljno istražena sigurnost primjene u trudnoći, najvećim dijelom zbog nemogućnosti provođenja kliničkih ispitivanja te da nema posebnih dodatnih upozorenja za trudnice u sažetku opisa svojstava lijeka i u uputama o lijeku. Za poboljšanje sigurnosti primjene lijekova u trudnoći i za smanjivanje rizika nastanka kongenitalnih poremećaja uzrokovanih lijekovima, važnu ulogu ima spontano prijavljivanje nuspojava u postmarketinškoj fazi lijeka te konstantan rad na dodatnim mjerama minimizacije rizika (MMR) uključujući i provođenje programa prevencije trudnoće (PPP) kao i edukacija zdravstvenih radnika i žena reproduktivne dobi.

## 7.LITERATURA

1. Nina Pereza, Saša Ostojić, Ljiljana Zergollern-Čupak, Miljenko Kapović, Borut Peterlin. Klinička dismorfologija i razvojne anomalije. *Medicina Fluminensis*. 2010., Svez. 46 (1), str. 5-18.
2. Mirjana Huić, Marinko Bilušić. Lijekovi u trudnoći. *MEDICUS: Klinička farmakologija*. 2002., Svez. 11(1), str. 87-91.
3. Viktorija Erdeljić Turk, Dinko Vitezić. Lijekovi i trudnoća. *MEDICUS: Farmakovigilancija*. 2017, Svez. 26(1), str. 23-36.
4. Maja Bajs Janković, Špiro Janković, Milena Skočić Hanžek, Zoran Štimac, Alma Mihaljević- Peleš. Antidepresivi i antipsihitici u trudnoći. *MEDICUS: Psihijatrija danas*. 2017., Svez. 26(2), str. 229-237.
5. Erin Wilmer MD, Sandy Chai MD, George Kroumpouzou MD, PhD. Drug safety: Pregnancy rating classifications. *Clinics in Dermatology*. 2016., Svez. 34, str. 401-409.
6. Kathleen Uhl MD, Anne Trontell MD, MPH and Dianne Kennedy MPH, RPh. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2006., Svez. 16, str. 337-348.
7. Vergesson, Neil. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research*. 2015., Svez. 152(2), str. 140-156.
8. Vergesson, Neil. Thalidomide Embryopathy: An Enigmatic Challenge. *ISRN Developmental Biology*. 2013.
9. Povijesni prikaz praćenja sigurnosti primjene lijekova u Hrvatskoj. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Povijesni-prikaz-pracenja-sigurnosti-primjene-lijekova-u-Hrvatskoj/>. Pristupano dana: 20. Ožujak 2018.
10. Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule. *FDA U.S. Food and Drug Administration*. Dostupno na: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
11. Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy. *Australian Government, Department of Health, Therapeutic Goods Administration*. Dostupno na: <https://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
12. *Zakon o lijekovima*. br.76/13, s.l. : Narodne novine. 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)
13. Farmakovigilancija. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Pojmovi/>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
14. Uppsala Monitoring Centre . *VigiBase*. Dostupno na: <https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
15. EudraVigilance. *European Medicines Agency* .Dostupno na: <http://www.adrreports.eu/hr/eudravigilance.html>. Pristupano dana:15. Ožujak 2018.

16. About MedDRA. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Dostupno na: <https://www.meddra.org/>. Pristupano dana 15. Ožujak 2018.
17. Mission, Harmonisation for Better Health. *ICH Harmonisation for Better Health*. Dostupno na: <http://www.ich.org/about/mission.html>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
18. MedDRA Hierarchy. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. Dostupno na: <https://www.meddra.org/how-to-use/basics/hierarchy>. Pristupano dana: 15. Ožujak 2018.
19. Human, ICH The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for. Introductory Guide MedDRA Version 20.0. Ožujak 2017.
20. Committees, working parties and other groups. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000217.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000217.jsp&mid=). Pristupano dana: 16. Ožujak 2018.
21. O HALMED-u. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/O-HALMED-u/Osnovni-podaci-i-dokumenti/Profil/>. Pristupano dana: 17. Ožujak 2018.
22. Hrvatski farmakovigilancijski sustav danas. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Farmakovigilancija/40-godina-spontanog-prijavljivanja-nuspojava-u-Hrvatskoj/Hrvatski-farmakovigilancijski-sustav-danas/>. Pristupano dana: 17. Ožujak 2018.
23. Kako pratimo sigurnost lijekova. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Farmakovigilancija/Sto-je-farmakovigilancija/Kako-pratimo-sigurnost-lijekova/>. Pristupano dana: 20. Ožujak 2018.
24. *Pravilnik o farmakovigilanciji*. br. 83/13, s.l. : Narodne novine. 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)
25. Medicines, European Medicines Agency and Heads of. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev 2). 28. Ožujak 2017.
26. Klaudija Marijanović Barać, Vanesa Ivetić Tkalčević, Gabriella Letinić Klier, Sanja Perko, Jelena Žanetić, Azra Omerović. Upravljanje rizicima – maksimalan učinak minimizacijskih mjera. *MEDICUS: Farmakovigilancija*. 2017., Svez. 26 (1), str. 79-85.
27. Mjere minimizacije rizika (MMR). *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Farmakovigilancija/Mjere-minimizacije-rizika-MMR/>. Pristupano dana: 20. Ožujak 2018.
28. Sažetak opisa svojstava lijeka, Alvogen 10mg tvrde kapsule. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Lenalidomid-Alvogen-10-mg-tvrde-kapsule/14580/>. Pristupano dana: 19. Lipanj 2018.
29. Sažetak opisa svojstava lijeka, Depakine Chrono (300 mg, 500mg) tablete s prilagođenim oslobađanjem. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Depakine-Chrono-300-mg-tablete-s-prilagodenim-oslobađanjem/13782/>. Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.

30. Sažetak opisa svojstava lijeka, Roaccutane 10 mg meke kapsule. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Roaccutane-10-mg-meke-kapsule/12804/>. Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.
31. Sažetak opisa svojstava lijeka, Olumiant (2mg, 4mg) filmom obložene tablete. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004085/WC500223723.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004085/WC500223723.pdf). Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.
32. Sažetak opisa svojstava lijeka, Stayveer (62,5mg, 125mg) filmom obložene tablete. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002644/WC500145145.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002644/WC500145145.pdf). Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.
33. Sažetak opisa svojstava lijeka, Opsumit 10 mg filmom obložene tablete. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002697/WC500160899.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002697/WC500160899.pdf). Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.
34. Sažetak opisa svojstava lijeka, Ebetrexat 20 mg/ml otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Ebetrexat-20-mg-ml-otopina-za-injekciju-u-napunjenoj-strcaljki/14402/>. Pristupano dana: 21. Ožujak 2018.
35. Sažetak opisa svojstava lijeka, Myfortic (180mg, 360mg) želučanootporne tablete. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Myfortic-360-mg-zelucanootporne-tablete/12014/>. Pristupano dana: 24. Travanj 2018.
36. Sažetak opisa svojstava lijeka, CellCept 250 mg kapsule. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_\\_Product\\_Information/human/000082/WC500021864.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR__Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf). Pristupano dana: 24. Travanj 2018.
37. Sažetak opisa svojstava lijeka, Erivedge 150 mg tvrde kapsule. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002602/WC500146817.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002602/WC500146817.pdf). Pristupano dana: 24. Travanj 2018.
38. Sažetak opisa svojstava lijeka, Vyndaqel 20 mg meke kapsule. *European Medicines Agency*. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/docs/hr\\_HR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002294/WC500117862.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/hr_HR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002294/WC500117862.pdf). Pristupano dana: 23. Svibanj 2018.
39. Nove mjere za sprječavanje primjene valproata u trudnoći. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Nove-mjere-za-sprjecavanje-primjene-valproata-u-trudnoci/1928>. Pristupano dana: 23. Travanj 2018.
40. Izmijenjene mjere za sprječavanje trudnoće prilikom primjene lijekova iz skupine retinoida. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Novosti-i-edukacije/Novosti/2018/Izmijenjene-mjere-za->

sprjecavanje-trudnoce-prilikom-primjene-lijekova-iz-skupine-retinoida/1929.Pristupano dana: 23. Travanj 2018.

41. ICH Harmonised Tripartite Guideline, Maintenance of the ICH Guideline on Clinical Safety Data Management: Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports E2B(R2). 5. February 2001. Step version 4.

42. Baza lijekova- Sažetak opisa svojstava lijekova . *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>. Pristupano dana: 15. Travanj 2018.

43. Interim Report - November 2017. *EURAP (An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry)*. Dostupno na: [http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep\\_Nov\\_2017.pdf](http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_Nov_2017.pdf).

44. F. J. E. Vajda, T. J. O'Brien, J. Graham, A. A. Hitchcock, C. M. Lander, M. J. Eadie. Anti-epileptic drug exposure and risk of foetal death in utero. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017., Svez. 127(1), str. 20-23.

45. Jennifer Weston, Rebecca Bromley, Cerian F Jackson, Naghme Adab, Jill Clayton-Smith, Janette Greenhalgh, Juliet Hounscome, Andrew J McKay, Catrin Tudur Smith, Anthony G Marson. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016., (11).

46. Janneke Jentink, M.Sc., Maria A. Loane, M.Sc., Helen Dolk, Dr.P.H., Ingeborg Barisic, Dr.P.H., Ester Garne, M.D., Joan K. Morris, Ph.D., and Lolkje T.W. de Jong-van den Berg, Ph.D. for the EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic Acid Monotherapy in Pregnancy and Major Congenital Malformations. *The New England Journal of Medicine*. 2010., Svez. 362(23), str. 2185-2193.

47. Leppée M, Culig J, Eric M, Sijanovic S. The effects of benzodiazepines in pregnancy. *Acta Neurologica Belgica*. 2010., Svez. 110(2), str. 163-167.

48. Congenital heart defects in children. *Mayo Clinic*. Dostupno na: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/congenital-heart-defects-children/symptoms-causes/syc-20350074>. Pristupano dana: 27. Travanj 2018.

49. Sažetak opisa svojstava lijeka, Paroksetin PharmaS (20 mg, 30mg) filmom obložene tablete. *Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED*. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Paroksetin-PharmaS-20-mg-filmom-oblozene-tablete/11808/>. Pristupano dana: 27. Travanj 2018.

50. L. B. Holmes, E. J. Baldwin, C. R. Smith, E. Habecker, L. Glassman, S. L. Wong and D. F. Wyszynski. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008., Svez. 70(22), str. 2152-2158.

## 8. ŽIVOTOPIS

### OSOBNJE INFORMACIJE

Mia Minković

📍 Ivana Pergošića 3, 10090, Zagreb, Hrvatska

☎ (+385)913652666

✉ mia.minkovic@gmail.com

### OBRAZOVANJE

- 03/2017 -07/2017 Erasmus studentski boravak  
Sveučilište u Trstu (Italija)- Odjel za prirodne znanosti  
Smjer: Funkcionalna genomika
- 2016- danas Diplomski sveučilišni studij „Biotehnologija u medicini“  
Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju  
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)  
[www.biotech.uniri.hr](http://www.biotech.uniri.hr)
- 2013-2016 Sveučilišna prvostupnica biotehnologije i istraživanja lijekova  
Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju  
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)  
[www.biotech.uniri.hr](http://www.biotech.uniri.hr)
- 2009-2013 Srednjoškolsko obrazovanje  
XVI. gimnazija-jezični smjer, Zagreb (Hrvatska)

### RADNO ISKUSTVO

- 03/2018-07/2018 Izrada diplomskog rada  
Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED  
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9, Zagreb (Hrvatska)  
[www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)  
Tema: Nuspojave teratogenih lijekova  
Mentor: Izv. prof. dr. sc. Siniša Tomić
- 06/2016-07/2016 Studentska praksa IAESTE  
Odjel za molekularnu kancerogenezu, Medicinski fakultet Lodz (Poljska)
- Laboratorijski rad u području istraživanja raka
  - Korištenje biološko-molekularnih tehnika: RNA , DNA i izolacija proteina, elektroforeza, RT-PCR, Western Blot, rad s tumorskim staničnim linijama, indukcija apoptoze u staničnim linijama i test aktivnosti kaspaza
  - Bioinformatičke analize uključujući identifikaciju mutacija u skupinama pacijenata s rakom (TCGA baza podataka)
- 06/2016 Stručna praksa JGL( Jadran Galenski Laboratorij)  
Poslovna jedinica/odjel : Proizvodnja  
Svilno 20, 51000 Rijeka (Hrvatska)  
[www.jgl.hr](http://www.jgl.hr)

10/2015–06/2016

Volonterski rad

Laboratorij za bihevioralnu genetiku i genetiku ponašanja

Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju

Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)

[www.biotech.uniri.hr](http://www.biotech.uniri.hr)

- Istraživanja osnovnih genetskih i neuralnih mehanizama uključenih u razvoj ovisnosti o psihostimulansima, kokainu i metamfetaminu
- Rad na modelnom organizmu *Drosophila melanogaster*, bazični principi održavanja modelnog organizma
- Bihevioralni eseji (testovi budnosti i spavanja, negativna geotaksija, rezistencija na inducirane stresore)

12/2016

Demonstrator na kolegiju Organska kemija

Sveučilište u Rijeci - Odjel za biotehnologiju

Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka (Hrvatska)

[www.biotech.uniri.hr](http://www.biotech.uniri.hr)

- Pomoć pri pripremi i izvođenju laboratorijskih vježbi

OSOBNJE VJEŠTINE

Materinski jezik

hrvatski

Ostali jezici

engleski

talijanski

njemački

| RAZUMIJEVANJE |         | GOVOR               |                    | PISANJE |
|---------------|---------|---------------------|--------------------|---------|
| Slušanje      | Čitanje | Govorna interakcija | Govorna produkcija |         |
| C1            | C1      | C1                  | C1                 | C1      |
| B1            | B1      | B1                  | B1                 | B1      |
| A2            | A2      | A2                  | A2                 | A2      |

Komunikacijske vještine

Organizacijske vještine

- Dobre komunikacijske vještine i služenje stranim jezicima stečene tijekom izvršavanja studentske prakse u Poljskoj i ERASMUS studijskog boravka u Trstu
- Organizacijske vještine stečene radom u studentskoj udruzi IAESTE (International Association for the Exchange of Students for Technical Experience) te sezonskim radom u turizmu- vođenje manjeg turističkog objekta

Digitalna  
kompetencija

SAMOPROCJENA

| Obrada<br>informacija  | Komunikacija           | Stvaranje<br>sadržaja  | Sigurnost              | Rješavanje<br>problema |
|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Samostalni<br>korisnik | Samostalni<br>korisnik | Samostalni<br>korisnik | Samostalni<br>korisnik | Samostalni<br>korisnik |

- dobro upravljanje uredskim protokolom (Word, PowerPoint, Excel)
- temeljni korisnik programa za molekularno modeliranje (UCSF Chimera, PyMOL, MarvinSketch, Avogadro, VMD-NAMD, Spark, AutoDock Vina)
- temeljni korisnik programa Statistica

Vozačka dozvola

B

DODATNE INFORMACIJE

Projekti

Jedan od organizatora Centralne Europske konvencije u sklopu IAESTE studentske organizacije

- 36 th Central European Convention, 28.10 - 30.10.2016. Krk, Croatia

Konferencije

Bez prisustovanja:

Symposium "Comprehensive approach to personalized medicine – Medical, Legal and Economic Implications for Croatian Healthcare System"  
(Odjel za biotehnologiju, Rijeka, Hrvatska  
Villa Antonio, Opatija, Hrvatska)  
Studenj 2016.

5th International Conference on Experimental Biology and Medicine:  
"Biological Clocks: Mechanisms and Applications"  
(Odjel za biotehnologiju, Rijeka, Hrvatska)  
Listopad 2017.

Priznanja i stipendije

Završen preddiplomski studij s pohvalom MAGNA CUM LAUDE  
Erasmus stipendija za studentski boravak 2016./2017.