

# Informacije o lijekovima: jesu li sve u kutijicama?

---

**Trkulja, Vladimir**

**Conference presentation / Izlaganje na skupu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:876447>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-21**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine](#)  
[Digital Repository](#)



**MICC 2019**

## **Informacije o lijekovima:**

jesu li sve u kutijicama?

Vladimir Trkulja

Zavod za farmakologiju

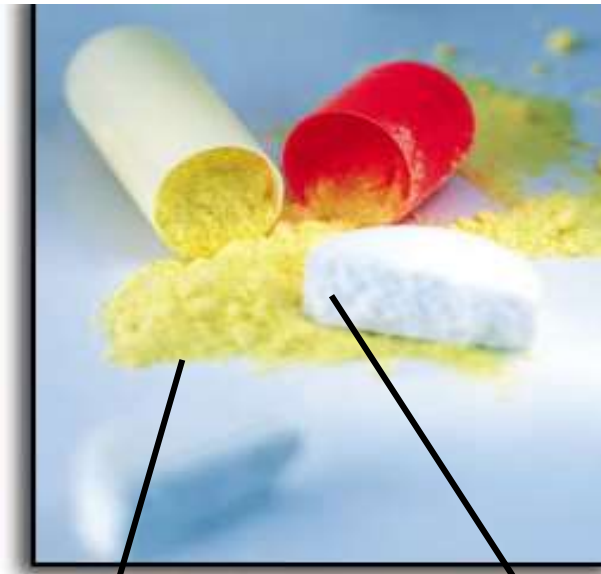
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagreb



# Pitanje i nije najpreciznije...



## Lijek-proizvod



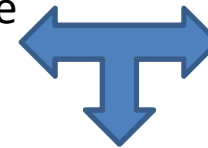
Djelatna tvar  
Pomoćne tvari

Farmaceutski  
oblik



Primarno pakovanje

Sekundarno pakovanje



**OZNAČAVANJE: Dio informacija o lijeku**

## Informacija za bolesnika – Uputa (PIL)

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

Zaštićeni naziv lijeka  
Generički naziv lijeka

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako je opisano u ovoj uputi ili kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako trebate dodatne informacije ili savjet, obratite se Vašem ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti Vašeg liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi, vidjeti dio 4.
- Obavezno se obratite liječniku ako se ne osjećate bolje ili ako se osjećate lošije nakon 3 dana.
- Dozvoljeno trajanje liječenja bez savjetovanja s liječnikom: 3 dana u slučaju vrućice i 5 dana u slučaju boli.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što su [ ] tablete i za što se koriste?
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [ ] tablete?
3. Kako uzimati [ ] tablete?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati [ ] tablete?
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

**1. Što su [ ] tablete i za što se koriste?**

[ ] [ ] tablete sadrže acetilsalicilatnu kiselinu, tvar koja se uz ostale salicilate ubraja u skupinu tzv. nesteroidnih protuupalnih lijekova.

[ ] tablete ublažavaju bolove, snižavaju vrućicu i djeluju protuupalno.

[ ] tablete upotrebljava se kratkotrajno:

- za simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova uključujući glavobolju, zubobolju, grlobolju uslijed prehlade, menstrualne bolove, bolove u mišićima i zglobovima, bolove u leđima i blage artrične bolove
- za simptomatsko ublažavanje bolova i sniženje vrućice kod prehlade ili gripe.

Aspirin 500 mg tablete namijenjene su liječenju odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

Obavezno se obratite liječniku ako se ne osjećate bolje ili ako se osjećate lošije nakon 3 dana.

**2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [ ] tablete**

**Nemojte uzimati [ ] tablete:**

- ako ste alergični na acetilsalicilatnu kiselinu, druge salicilate ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste u prošlosti imali astmatske napadaje nakon primjene salicilata ili drugih nesteroidnih protuupalnih lijekova (lijekovi protiv boli, vrućice ili upale);
- ako imate ulkus (čir) ili krvarenje u probavnom sustavu;
- ako imate povećanu sklonost krvarenjima;
- ako imate teško zatajenje jetre ili teško zatajenje bubrega;
- ako imate teško zatajenje srca;

HALMED  
17-05-2018  
ODOBRENO

## Sažetak opisa svojstava lijeka – SPC

Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

[ ] tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži [ ] acetilsalicilatne kiseline.  
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta.  
Bijele tablete s oznakom [ ] na gornjoj strani i [ ] na donjoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Za kratkotrajno simptomatsko ublažavanje blagih do umjerenih bolova uključujući glavobolju, zubobolju, grlobolju uslijed prehlade, menstrualne bolove, bolove u mišićima i zglobovima, bolove u leđima, blage artrične bolove.

Kod prehlade ili gripe za simptomatsko ublažavanje bolova i sniženje vrućice.

[ ] tablete namijenjene su liječenju odraslih i adolescenata starijih od 16 godina.

#### 4.2. Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Odrasli i adolescenti stariji od 16 godina

Pojedinačna doza od 1–2 tablete (500–1000 mg acetilsalicilatne kiseline), koja se može ponoviti nakon 4 do 8 sati. Najveća dnevna doza je 8 tableta (4000 mg acetilsalicilatne kiseline).

##### Pedijatrijska populacija

Lijek se ne smije primijeniti u djece mlađe od 16 godina, osim ako nije posebno indicirano od strane liječnika.

##### Stariji bolesnici (osobe od 65 godina i starije):

Pojedinačna doza od 1 tablete (500 mg acetilsalicilatne kiseline), koja se može ponoviti nakon 4 do 8 sati. Najveća dnevna doza je 4 tablete (2000 mg acetilsalicilatne kiseline).

##### Bolesnici sa zatajenjem jetre:

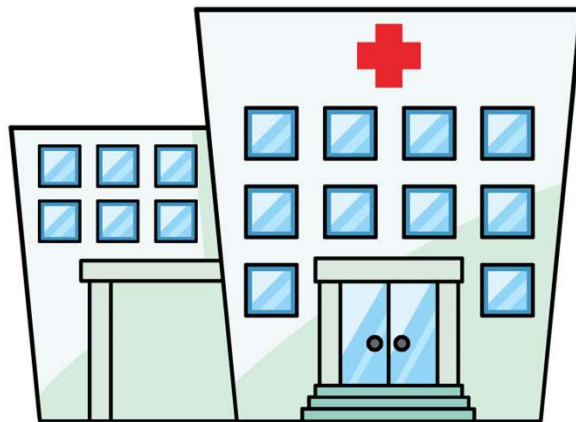
Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem jetre (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja. Acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana u bolesnika s teškim zatajenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.3).

##### Bolesnici sa zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom:

Acetilsalicilatna kiselina se mora koristiti s oprezom u bolesnika s blagim do umjerenim zatajenjem bubrega ili oštećenom kardiovaskularnom cirkulacijom (vidjeti dio 4.4). Preporučeno je smanjenje doze ili produljenje intervala doziranja.

HALMED  
17-05-2018  
ODOBRENO

# Neke specifičnosti ovisno o načinu izdavanja



**Bolnički**

**Vanbolnički**

**Samo na recept**



**Bezreceptni**

## **Zakonski je propisano (uniformno u EU) – i nadzire se...**

- ❖ Koje informacije (sadržaj)
- ❖ U kojem obliku (format)
- ❖ Gdje (u kojoj sastavnici lijeka-proizvoda)
- ❖ Kako ih nadopunjavati

## **Za mnoge djelatne tvari-farmaceutske oblike**

- ❖ Uniforman „*template*” – isti za sve proizvode tog tipa u EU

## **(dominantno) Farmaceutске („tehničke“)**

- ❖ Zaštićeni (trgovački) i nezaštićeni (generički, INN, za djelatnu tvar) naziv
- ❖ Popis pomoćnih tvari
- ❖ Farmaceutski oblik, jedinična doza (jačina)
- ❖ Rok valjanosti

## **(dominantno) Medicinske**

- ❖ Indikacije, način primjene i doziranje
- ❖ Farmakodinamska i farmakokinetička svojstva
- ❖ Terapijski učinci
- ❖ Posebna upozorenja i mjere opreza
- ❖ Štetni učinci / neželjene pojave – tip i učestalost; i mogućnost smanjena rizika
- ❖ Posljedice predoziranja i terapijske mjere

# Kako informacije „ulaze” u SPC ⇒ PIL?



## U ČASU PRVOG REGULATORNOG ODOBRENJA („stavljanja u promet”)

### Novi lijek-proizvod

s djelatnom tvari koja  
**PRVI PUT** ulazi u medicinsku praksu  
**“INOVATIVNI” lijek-proizvod**

Nezavisno evaluirani  
Farmaceutsko-proizvodni podaci  
Neklinički podaci  
Klinički podaci

**SPC → PIL**

### Novi lijek-proizvod

s poznatom djelatnom tvari  
koja je u istom obliku već u upotrebi  
(ali drugi proizvođač)  
**GENERIČKI** lijek-proizvod  
Uz neke specifičnosti:  
**BIOLOŠKI SLIČAN** lijek-proizvod

Nezavisno evaluirani  
Farmaceutsko-proizvodni podaci  
Terapijska ekvivalencija vs. ref.  
Biološki - “product-specific” podaci

**SPC, PIL kao  
za ref. lijek  
ili uz specifičnosti**

### Novi lijek-proizvod

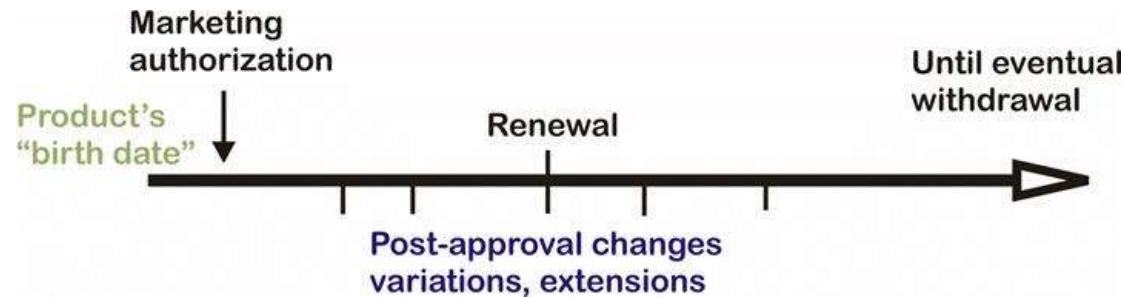
s djelatnom tvari i u obliku  
u kojem (ta kombinacija)  
ima dugotrajnu provjerenu upotrebu  
**WEU** lijek-proizvod

Nezavisno evaluirani  
Farmaceutsko-proizvodni podaci  
Literaturni neklinički i klinički  
podaci

**SPC → PIL**



# A kasnije?



## Lijek-proizvod nadzire se *specifično* (i djelatna tvar općenito) - **STALNO**

- ❖ Svaka se farmaceutska i proizvodna izmjena – evaluira i „unosi” u SPC/PIL
- ❖ Svaka nova indikacija, doza, farmaceutski oblik – NOVO ODOBRENJE – SPC/PIL
- ❖ Svaki nova neželjena pojava / interakcija / unosi se
  - Izvor – proizvođač (obavezan na „nadzor”)
  - Izvor – nezavisan
    - Neklinički, klinički, epidemiološki, farmakovigilancijski
- ❖ **PRAC** – „Pharmacovigilance Risk Assessment Committee” – EMA
- ❖ Redovita evaluacija svih mogućih „sigurnosnih signala” (zasjeda svaki mjesec)

## **„Jaki” sigurnosni signali (jak efekt, medicinski važan događaj)**

- ❖ Evaluiraju se trenutno – lijek-proizvod može biti privremeno „on-hold”
- ❖ Odlučuje se o: a) ukupnom odnosu djelotvornosti – sigurnosti (eventualno povlačenje lijeka) i b) eventualno potrebnim izmjenama SPC-PIL

## **„Banalniji” sigurnosni signali**

- ❖ Može biti određene „latencije” između opažanja i eventualnih izmjena/dopuna SPC- PIL

**„U kutijici” je „živi organizam” – stalno podložan re-evaluaciji i ažuriranju**

- ❖ Definirano odgovarajućim zakonom
- ❖ Ustrojena infrastruktura: EMA – PRAC – ChMD – nacionalne agencije – komisije za sigurnost primjene lijekova (pri nacionalnim agencijama)

**Određeni raskorak između „činjeničnog stanja” i sadržaja PIL-a**

- ❖ Samo „latencija” – između evaluacije i formalnog ažuriranja

# Koje informacije ne ulaze „u kutijicu“?



**Kada se lijek u praksi koristi u stanjima za koja nije odobren (*off-label*)**

- ❖ Te INDIKACIJE NE NAVODE se, kao niti doze/doziranje

**ALI**

- ❖ Mogući štetni učinci takve primjene – moraju biti „u kutijici“

(npr. *bevacizumab* intravitrealno u oftalmologiji)

**Znanja o lijeku koja u određenom trenutku postoje – a potrebna su za uspješnu primjenu - u „kutijici” su**

- ❖ Nema „sivih” zona
- ❖ Može postojati samo trenutni „raskorak” između opaženog i ažuriranja dokumenta

**Je li moguće da postoje neka znanja – ali da su npr. zatajena od regulatorne i stručne javnosti?**

- ❖ Teorijski – moguće je
- ❖ Bilo je sporadičnih slučajeva (npr. suicidalne misli – prvi RCT paroksetina za depresiju u djece i adolescenata – sponzor zatajio)
- ❖ No – „signali” su uvijek ubrzo prepoznaju
- ❖ No – ne radi se o „sivoj informacijskoj zoni” – već o laži: takve su informacije praktično NEDOSTUPNE

**Je li moguće da neka opažanja u određenom trenutku ne prepoznamo na pravi način?**

- ❖ Moguće je
- ❖ Pogrešna procjena realiteta o odnosu djelotvornosti i sigurnosti – povremeno se dešava: za neke stvari tek *post hoc* shvatimo da su bile vidljive i prije

**ALI NISMO GLEDALI NA PRAVI NAČIN**

(npr. kardiovaskularni rizik združen s *rofekoksibom*)

- ❖ **Uputa o lijeku (PIL)** – informacija za bolesnika – integralni je dio lijeka-proizvoda
- ❖ Podliježe zakonskoj regulativi o lijekovima:
  - Propisan je njezin sadržaj i forma
  - Propisana je obaveza i definiran način ažuriranja
- ❖ **U danom trenutku, sadrži, prema našem najboljem saznanju, sve informacije potrebne za uspješnu primjenu**
- ❖ Definirana je indikacija, način primjene i doza
- ❖ Definirani su i jasno deklarirani mogući rizici – i mjere opreza s tim u vezi



# Zaključno



- ❖ Uputa, međutim, ne sadrži informacije koje relativno pozicioniraju predmetni lijek-proizvod u odnosu na druge lijekove/terapijske mogućnosti za istu indikaciju
- ❖ **To spada u stručna znanja koja su u „nadležnosti” propisivača**