

# SIGURNA PRIMJENA LIJEKOVA

*Kako uočiti i prijaviti nuspojavu*

*Uloga i važnost zdravstvenih radnika*



## Uvod

Ovaj vodič zamišljen je kao poticaj i pomoć zdravstvenim radnicima pri uključivanju u iznimno važan proces neprekidnog praćenja neškodljivosti i djelotvornosti lijekova s kojima se susreću u svakodnevnoj praksi. **Kontinuirana procjena omjera rizika i koristi primjene lijekova** neophodan je dio procesa čiji je krajnji cilj **dostupnosti sigurnijih i djelotvornijih lijekova pacijentima**.

Zdravstveni radnici moraju razviti svijest o veličini problema koji praćenje sigurnost lijeka predstavlja, budući je sudjelovanje u tom procesu njihova **moralna, profesionalna, ali i zakonska obveza**.

Broj nuspojava i njihovih smrtnih ishoda moguće je smanjiti **ranim otkrivanjem problema vezanih uz sigurnost primjene lijeka**, kao i edukacijom o racionalnom propisivanju lijekova.

## Rječnik

**Farmakovigilancija** obuhvaća aktivnosti vezane uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i reagiranje na nuspojave lijekova i nova saznanja o škodljivosti primjene lijekova.

Farmakovigilancijske aktivnosti uključuju praćenje sigurnosti primjene lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet, kao i lijekova koji su u kliničkim ispitivanjima.

**Spontano prijavljivanje nuspojava** jest samoinicijativno prijavljivanje nuspojava lijekova koji se nalaze u prometu od strane zdravstvenih radnika.

**Nuspojava** jest svaka štetna i neželjena reakcija na lijek koji je primijenjen u terapijskim dozama i na ispravan način u odobrenoj indikaciji.

**Neočekivana nuspojava** jest svaka nuspojava čija priroda, težina ili ishod nije u skladu sa navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka.

**Sažetak opisa svojstava lijeka** jest stručna informacija o gotovome lijeku odobrena u postupku dobivanja odobrenja, namijenjena liječniku, doktoru stomatologije i ljekarniku. Koristi se i kao izvor podataka za izradu upute o lijeku za pacijenta i označavanje lijeka.

**Štetni** 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.

**Ozbiljna nuspojava/štetan događaj** jest svaka/i koji uključuje sljedeće:

- smrt osobe
- po život opasno stanje
- potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećeg bolničkog liječenja
- trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost
- prirodenu anomaliju/manu od rođenja
- ostala medicinski značajna stanja prema procjeni prijavitelja

**Signal** jest svaka nova, prije nezabilježena informacija o uzročno-posljedičnoj povezanosti primjene lijeka i nuspojave, ili općenitije, svaka prije nezabilježena informacija o sigurnosti primjene lijeka. Obično je potrebno više prijava kako bi se uočio signal, ali ponekad je dovoljan i jedan slučaj (to se dešava kada je sigurna povezanost nuspojave i lijeka, kada je nuspojava ozbiljna i kada prijava sadrži sve podatke potrebne za procjenu).

## Značaj prijavljivanja nuspojava

Posljednjih nekoliko desetljeća brojne su studije pokazale visoku učestalost morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih lijekovima. Procjenjuje se da su nuspojave 4.-6. najčešći uzrok smrtnosti u SAD-u, a broj pacijenata koji pate od posljedica nuspojava još je veći. U nekim zemljama 10% svih hospitalizacija uzrokovano je nuspojavama.

Liječenje nuspojava predstavlja veliki teret za zdravstvo u novcu, ali i slobodnim posteljama. U nekim zemljama troši se i 15-20% bolničkog proračuna na liječenje stanja uzrokovanih nuspojavama.

Osim nuspojava postoje i drugi problemi povezani s primjenom lijekova, kao što su njihova zlouporaba, pogrešna uporaba, trovanje, izostanak djelotvornosti i medikacijske pogreške.

## Potreba za praćenjem sigurnosti lijeka koji se nalazi u prometu

Podaci prikupljeni tijekom predmarketinške faze razvoja ne mogu predvidjeti sve nuspojave koje se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet.

Razlozi su sljedeći:

- ispitivanja na životinjama ne mogu u potpunosti predvidjeti sigurnost primjene lijeka u ljudi
- ispitanici koji sudjeluju u kliničkim ispitivanjima su odabrani, uvjeti za primjenu lijeka u kliničkim ispitivanjima drugačiji su od onih u uobičajenoj kliničkoj praksi, trajanje kliničkog ispitivanja je ograničeno, a obuhvaća i relativno mali broj ispitanika
- budući je prije nego lijek prvi put dođe na tržište, manje od 5000 pacijenata bilo podvrgnuto ispitivanju lijeka, mogle su biti uočene jedino češće nuspojave
- najmanje 30000 pacijenata mora uzeti lijeka da bismo bili sigurni da nismo propustili uočiti nuspojavu čija je učestalost pojavljivanja 1 u 10000
- podaci o rijetkim nuspojavama, toksičnim učincima dugotrajne uporabe lijeka, uporabi u posebnim skupinama bolesnika (poput djece, starijih osoba i trudnica) ili o interakcijama lijekova su nepotpuni ili nisu dostupni

Postmarketinško praćenje sigurnosti primjene lijeka od posebne je važnosti za uočavanje ozbiljnih nuspojava niske učestalosti i nuspojava koje se pojavljuju nakon dugotrajne primjene lijeka (npr. karcinogeneza) ili s odgodom. Iz tog su razloga zdravstveni radnici obavezni prijavljivati nuspojave kako bi spasili živote pacijenata.

## Farmakovigilancija je potreba i obveza svake pojedine zemlje

Učestalosti pojavljivanja nuspojava i drugih reakcija izazvanih lijekovima može biti različita u različitim zemljama.

Razlozi tome mogu biti:

- različite bolesti karakteristične za određeno područje i različita praksa propisivanja lijekova
- genetski faktori, prehrana, tradicija
- različiti proizvodni postupci koji utječu na kakvoću lijeka
- razlike u načinu i mjestu izdavanja lijekova
- razlike u uporabi lijeka, uključujući odobrene indikacije i doziranje
- istovremeno uzimanje tradicionalnih pripravaka i dodataka prehrani koji mogu pridonijeti posebne toksikološke probleme kada se koriste s lijekovima, ali i sami

Podaci dobiveni u jednoj zemlji (npr. kada bi samo zemlja proizvođača lijeka bila odgovorna za praćenje nuspojava) ne moraju biti od važnosti u drugoj zemlji gdje postoje prije navedene razlike.

Praćenje sigurnosti lijekova jest od neprocjenjive važnosti i kao oruđe otkrivanja nuspojava nastalih kao posljedica krivotvorenja lijekova i nezadovoljavajuće kakvoće lijeka.

## Kako spontanom prijavljivanjem nuspojava možemo spriječiti tragedije izazvane uporabom lijekova?

Začetak razvoja farmakovigilancije veže se uz tzv. „talidomidsku katastrofu“. Talidomid se u ranim 60-tim godinama prošlog stoljeća trudnicama propisivao za uspavlivanje i smanjenje mučnina. No, njegova je primjena naposljetku rezultirala s 10000-15000 slučajeva teške deformiranosti udova (fokomelije) u djece čije majke su ga uzimale. „Talidomidska katastrofa“ bila je poticaj za organiziranje sustava praćenja sigurnosti lijekova u mnogim zemljama kako bi se pravovremeno otkrile i time spriječile moguće tragične posljedice primjene lijekova.

Primjeri lijekova koji su bili povučeni s tržišta kao rezultat spontanog prijavljivanja nuspojava

Internacionalno nezaštićeno ime	Uporaba	Razlog povlačenja lijeka iz prometa	Godina stavljanja lijeka u promet	Godina povlačenja lijeka iz prometa
praktolol	Kardioselektivni $\beta$ -blokator	Sljepoća	1970.	1975.
benoksaprofen	NSAID	Otpadanje noktiju, toksično djelovanje na koštano srž, nekroza jetre	1982.	1982.
temafloxacín	Fluorokinolonski antimikrobik	Hemolitička anemija	1992.	1992.
terfenadin	Antihistaminik	Fatalne kardijalne aritmije	1985.	1998.
bromfenac	NSAID	Teška hepatotoksičnost	1997.	1998.
rofekoksib	Cox-2-inhibitor	Infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult	1999.	2004.

Toksični učinci ovih lijekova nisu bili uočeni u predkliničkim i kliničkim istraživanjima, i tek se na temelju podataka prikupljenih spontanom prijavljivanjem nuspojava moglo zaključiti o potrebi povlačenja lijekova iz prometa zbog nepovoljnog omjera rizika i koristi njihove primjene.

## Kako spontano prijavljivanje nuspojava može utjecati na promjene u informaciji o lijeku (uputa o lijeku i sažetak opisa svojstava lijeka)?

Brojni primjeri ukazuju na važnu ulogu spontanog prijavljivanja nuspojava u poboljšanju informacija o lijekovima koji su već u primjeni (nove nuspojave, kontraindikacije, doziranje i slično).

Primjerice, **ciklofosfamid** se nalazio na tržištu mnogih zemalja dugi niz godina, a u siječnju 2001. su na temelju saznanja dobivenih putem spontanog prijavljivanja nuspojava, u sažetke opisa svojstava lijeka i upute o lijeku uvrštene nove nuspojave kao npr. Stevens Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroza.

**Losartan** je dobio odobrenje za stavljanje u promet u SAD-u 1995. godine. U nastavku su nabrojane neke od nuspojava koje su otkrivene nakon stavljanje lijeka u promet i koje su naknadno bile uvrštene u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku.

- Vaskulitis

- Alergijska purpura (npr. Henoch-Schoenlein purpura)

- Anafilaktički šok

- Anafilaktoidna reakcija

**Levofloksacin** je stavljen u promet u SAD-u 1997., a tek je u veljači 2000. nuspojava torsade de pointes bila uvrštena u informacije o lijeku.

# OBRAZAC ZA PRIJAVU NUSPOJAVE

LIJEKOVIMEDICINSKI PROIZVODI

IME I PREZIME PRIJAVITELJA \_\_\_\_\_ USTANOVA \_\_\_\_\_ ADRESA \_\_\_\_\_ TELEFON: e-mail \_\_\_\_\_

I. PODACI O NUSPOJAVI									
BOLESNIK inicijali matični br.	DATUM ROĐENJA dan mjesec godina	DOB	TEŽINA* dan	SPOL <input type="checkbox"/> muški <input type="checkbox"/> ženski	POČETAK NUSPOJAVE		KRAJ NUSPOJAVE		
					dan	mjesec	godina	dan	mjesec
DIJAGNOZA/SINDROM NUSPOJAVE:									

OPIS REAKCIJE (uključujući relevantne podatke laboratorijskih testova i pridružene znakove ili simptome)

zarijeva bolničko zbrinjavanje ili produžetak boravka u bolnici

uzrokovala smrtnost

uzrokovala invalidnost/nesposobost

ugrožava život

je kongenitalna anomalija/prirođena mana<sup>1</sup>

ostalo (specificirati)

LIJEČENJE NUSPOJAVE:  oporavak bez posljedica  oporavak s posljedicama  u liječenju  smrt  nepoznato

<sup>1</sup> molimo navesti sve lijekove koje je majka uzimala za vrijeme trudnoće i datum zadnje menaracije; <sup>2</sup> za djecu

II. PODACI O SUMNJI OVIŠNOSTI I LIJEKOVIMA/MEDICINSKOM PROIZVODU (IMA)										
Br	SUMNJI (1) LIJEK(OVI)MED. PROIZVOD(I) (generičko i tvorničko ime i proizvođač)	DNEVNA DOZA	PUT/NACIN	TRAJANJE TERAPIJE	NUSPOJAVA PRESTALA NAKON PRESTANKA UZIMANJA LIJEKA/MP	<input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> NEPRIMJENIVO NUSPOJAVA SE JAVILA NAKON PONOVNE PRIMJENE LIJEKA/MP				
VRIJEME PRIMJENE TERAPIJE							INDIKACIJA(E) ZA PRIMJENU			
br.	od	do								
	mjesec	godina	dan	mjesec	godina					
1.										
2.										
3.										

III. DRUGI LIJEKOVIMEDICINSKI PROIZVODI I ISTOVREMENO PRIMJENI*										
Br.	LIJEK(OVI)MED. PROIZVOD(I) (generičko i tvorničko ime i proizvođač)	DNEVNA DOZA	PUT/NACIN	PRIMJENE	od dan	do dan	mjesec	godina	mjesec	godina
1.										
2.										
3.										

\*Uključujući automedikaciju i biljne pripravke

IV. OSTALI VAŽNI IZJAVNI ČINIOCI									

Službeni uzročni posljedice veze nuspojave i primijenjenog lijeka ili medicinskog proizvoda (prema ocjeni prijavitelja)

sigurna  vjerojatna  moguća  nije vjerojatna  ne postoji  nije moguće klasificirati  nije procijenjeno od strane liječnika

Datum prijave: \_\_\_\_\_ Potpis (i faksimil) prijavitelja: \_\_\_\_\_

## Iz kojeg su razloga zdravstveni radnici u najboljem položaju da opaze i prijave nuspojavu ?

Učinkovitost nacionalnog programa postmarketinškog praćenja sigurnosti lijeka direktno je ovisna o aktivnom sudjelovanju zdravstvenih radnika.

**Zdravstveni radnici su u najboljem položaju da prijave nuspojave budući su u svakodnevnom kontaktu s pacijentima i njihovom terapijom.**

Prijavljivanje nuspojava **profesionalna je, moralna i zakonska odgovornost** svih zdravstvenih djelatnika (liječnici, ljekarnici, medicinske sestre, stomatolozi i dr.) i onda kada niste potpuno sigurni u povezanost nuspojave i određenog lijeka.

**UBLAŽITE PATNJE TISUĆE  
PACIJENATA:**

**!PRIJAVITE NUSPOJAVU!**

## Kako prepoznati nuspojavu?

Budući nuspojave mogu imati iste fiziološke i patološke putove nastanka kao i različite bolesti, ponekad je vrlo teško razlučiti nuspojave od simptoma same bolesti.

Sljedeći pristup može pomoći u **procjeni moguće povezanosti lijeka i nuspojave:**

1. Provjerite da li je pacijent uistinu koristio propisani lijek u propisanoj dozi
2. Provjerite da li je nuspojava na koju sumnjate zaista uslijedila nakon, a ne prije početka primjene lijeka, te pažljivo zabilježite zapažanja pacijenta o nuspojavi
3. Odredite vremenski period između početka terapije i početka moguće nuspojave
4. Procijenite sumnju na nuspojavu nakon prestanka primjene lijeka ili smanjenja doze, te pratite stanje pacijenta. Ukoliko je prikladno, započnite ponovno s primjenom lijeka, te pažljivo motrite na ponovnu pojavu nuspojave.
5. Procijenite druge moguće uzroke (osim lijeka) koji su mogli uzrokovati reakciju
6. **Prijavite nuspojavu Agenciji za lijekove i medicinske proizvode**
7. Koristite najnovija saznanja iz literature i Vaše osobno iskustvo s lijekovima i njihovim nuspojavama. Za informacije o zabilježenim nuspojavama lijekova možete se obratiti Odsjeku za farmakovigilanciju Agencije za lijekove i medicinske proizvode ili od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet možete zatražiti odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka.



## Što sve treba prijaviti?

- Prijavite **SVAKU SUMNJU** na nuspojavu (ne morate biti 100% sigurni da je reakcija izazvana lijekom)!!!
- Prijavite **SVE** nuspojave; i one koje su već opisane i one koje nisu ozbiljne!
- Prijavite opaženo povećanje u broju nuspojava na određeni lijek
- Prijavite sve sumnje na nuspojave koje su nastale kao posljedica **INTERAKCIJE** lijeka s drugim lijekom, hranom ili dodacima prehrani (uključujući biljne proizvode, vitamine, minerale i sl.)
- Prijavite saznanja o područjima od posebnog interesa kao što su **zlouporeba lijekova, ovisnost o lijeku, upotreba lijekova u trudnoći i za vrijeme dojenja**
- Prijavite nuspojave povezane s **predoziranje i medikacijskim pogreškama**
- Prijavite **nedjelotvornost lijeka ili neispravnost u kakvoći lijeka**

**!PRIJAVITE ŠTO JE PRIJE MOGUĆE SVAKU SUMNJU NA NUSPOJAVU!**

## Kako prijaviti nuspojavu?

Prijavljivanje nuspojava vrši se putem propisanog obrasca. Obrazac za prijave nuspojave možete u bilo kojem trenutku pronaći na web-stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode [www.almp.hr](http://www.almp.hr).

Ispunjeni obrazac se dostavlja Agenciji za lijekove i medicinske proizvode na jedan od sljedećih načina:

- poštom na adresu Agencija za lijekove i medicinske proizvode, Ksaverska cesta 4, Zagreb
- telefaksom na broj 01/4673-275
- elektronskom poštom (obrazac u word formatu nalazi se na web-stranici Agencije <http://www.almp.hr>, a šalje se na e-mail adresu [nuspojave@almp.hr](mailto:nuspojave@almp.hr)
- elektronskom prijavom (sa web-stranice [www.cybermed.hr](http://www.cybermed.hr))

Obrazac se sastoji od 5 osnovnih dijelova:

### 1. Podaci o prijavitelju:

- ime i prezime
- ustanova
- adresa
- telefonski broj/e-mail

### 2. Podaci o nuspojavi:

#### Podaci o bolesniku:

- inicijali i bolesnički matični broj ukoliko je pacijent hospitaliziran, odnosno broj kartona
- datum rođenja i dob
- težina (ukoliko je bolesnik dijete)
- spol

#### Podaci o nuspojavi:

- datum početka nuspojave
- datum kraja nuspojave
- dijagnoza/sindrom nuspojave
- opis reakcije (opisati razvoj reakcije, pridružene znakove ili simptome uključujući podatke laboratorijskih testova)
- liječenje nuspojave
- ishod nuspojave (označiti jedno od sljedećeg: oporavak bez posljedica/oporavak s posljedicama/u tijeku/smrt/ nepoznato)
- ukoliko je nuspojava bila OZBILJNA, potrebno je označiti iz kojeg razloga (uzrokovala smrt/zahtijeva bolničko zbrinjavanje ili produžetak boravka u bolnici/uzrokovala invalidnost ili nesposobnost/ugrožava život/kongenitalna anomalija ili prirođena mana/ostalo prema mišljenju prijavitelja što nuspojavu čini ozbiljnom)

### 3. Podaci o sumnjivom lijeku

- naziv (obvezno napisati PUNO TVORNIČKO ime lijeka, generičko ime lijeka i proizvođača); ukoliko ste u mogućnosti, bilo bi dobro navesti i serijski broj i istek roka valjanosti lijeka
- dnevna doza, put/način primjene i trajanje terapije (brojčano dani, mjeseci ili godine)
- vrijeme primjene terapije (od-do)
- indikacije za primjenu za koji se sumnja da je uzrokovao nuspojavu
- da li je nuspojava prestala nakon prestanka uzimanja lijeka (označiti da/ne/neprijemljivo; neprijemljivo označite ukoliko na ovo pitanje ne možete odgovoriti, npr. oporavak je u tijeku ili ste izgubili kontakt s pacijentom)
- da li se nuspojava javila nakon ponovne primjene lijeka (označiti da/ne/neprijemljivo; neprijemljivo označite ukoliko na ovo pitanje ne možete odgovoriti, npr. pacijent nije ponovno uzimao lijek)

### 4. Drugi lijekovi u istovremenoj primjeni

- naziv (obvezno napisati PUNO TVORNIČKO ime lijeka, generičko ime lijeka i proizvođača)
- dnevna doza, put/način primjene
- vrijeme primjene terapije (od-do)

### 5. Ostali važniji anamnestički podaci

- navedite podatke o alergijama, pušenju, alkoholu i sl.

Na kraju obrasca potrebno je procijeniti **stupanj uzročno-posljedične veze** između primjene lijeka i nuspojave. Kriteriji koji Vam mogu pomoći pri procjeni stupnja povezanosti prema WHO-klasifikaciji jesu sljedeći:

#### 1. **SIGURNA** povezanost:

Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski su povezani s uzimanjem lijeka i ne mogu se objasniti s bolešću

+

Događaj se sigurno može objasniti farmakološkim djelovanjem lijeka (nuspojava tip A)

ILI

Nestanak simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka

(pozitivan dechallenge)

+

Ponovno pojavljivanje simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka

(pozitivan rechallenge)

#### 2. **VJEROJATNA** povezanost:

Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski je povezana s uzimanjem lijeka, ali nije vjerojatno da se radi o simptomu bolesti

+

Nestanak simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka

(pozitivan dechallenge)

#### 3. **MOGUĆA** povezanost:

Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski je povezana s uzimanjem lijeka, ali se može objasniti i simptomima bolesti

+

Podatak o prestanku simptoma nuspojave nedostaje ili nije jasan

- Ponekad u slučajevima kada se nuspojava prijavi dok je još u toku– u nekim slučajevima potrebno dodatno praćenje, tzv. “follow up”
- Kod istovremene primjene više lijekova

#### 4. Povezanost **NIJE VJEROJATNA**:

Događaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski nije u potpunosti povezana s uzimanjem lijeka, što čini njihovu vezu manje vjerojatnom, ali ne i nemogućom

+

Bolest ili neki drugi događaj mogu biti objašnjenje za simptome

#### 5. Povezanost **NE POSTOJI**:

- Nuspojavu za koju pretpostavljate da nije povezana s primjenom lijeka prijaviti ćete jedino ukoliko to od Vas traži pacijent

Svaku prijavljenu nuspojavu Agencija za lijekove i medicinske proizvode prosljeđuje nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet uz zaštitu podataka o prijavitelju.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode jednom godišnje Hrvatskoj liječničkoj komori i Hrvatskoj ljekarničkoj komori šalje popis prijavitelja u svrhu bodovanja svake prijave nuspojave s 0,5 boda.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode posreduje u komunikaciji između nositelja odobrenja i prijavitelja.

Za svaku prijavljenu nuspojavu zdravstveni radnik dobiva pisani odgovor Odsjeka za farmakovigilanciju Agencije za lijekove i medicinske proizvode u kojem se navode podaci o očekivanosti, ozbiljnosti, učestalosti i mogućem mehanizmu nastanka nuspojave, te preporuke o daljnjem postupanju s bolesnikom.

## Poticanje prijavljivanja nuspojava u Republici Hrvatskoj

Agencija za lijekove i medicinske proizvode od 2005. godine organizira poludnevne Radionice o ulozi liječnika/ljekarnika u praćenju nuspojava lijekova i farmakovigilancijskom sustavu u Republici Hrvatskoj.



*Slika s Radionice za liječnike održane u prostorijama Agencije za lijekove i medicinske proizvode*



*Slika s Radionice za ljekarnike održane u Trakošćanu*

Na Radionicama se liječnici i ljekarnici upoznaju sa sustavom praćenja nuspojava u Republici Hrvatskoj, osnovnim pojmovima vezanim uz farmakovigilanciju, klasifikacijom nuspojava, načinom prijavljivanja nuspojava, novostima iz područja sigurnosti primjene lijekova, a na kraju slijedi praktični dio Radionice koji obuhvaća ispunjavanje obrazaca za prijavljivanje nuspojava i rješavanje testa.

Radionice su besplatne, održavaju se diljem Hrvatske i bodovane su od strane Hrvatske liječničke komore i Hrvatske ljekarničke komore u svrhu trajne edukacije.

*Ovu brošuru pripremila je Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske na temelju brošure Sojetske zdravstvene organizacije „Safety of Medicines – A guide to detecting and reporting adverse drug reactions“ iz 2002. godine.*

[www.who.int/medicines/](http://www.who.int/medicines/)  
Section: Quality Assurance and Safety: Medicines  
WHO Collaborating Centre for International Drug  
Monitoring (Uppsala Monitoring Centre)

[www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)



AGENCIJA ZA LIJEKOVE I MEDICINSKE PROIZVODE



World Health Organization