

Uloga veterinaru u prijavljivanju nuspojava lijekova u životinja

Hrvoje Pavasović^{1*}, Iva Gruden Zdunić², Ena Oster¹, Nikola Čudina¹,
Andreja Prevendar Crnić¹, Frane Božić¹

¹*Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska*

²*Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, Ministarstvo poljoprivrede, Zagreb, Hrvatska*

SAŽETAK

Veterinarska farmakoterapija neizostavni je dio praktičnog rada veterinaru, no primjena lijekova životinjama predstavlja i određeni rizik tj. mogu se očitovati nuspojave. Prikupljanje i obrada podataka o nuspojavama omogućuju praćenje sigurnosti primjene lijekova u praksi, a djelatnost iz područja farmakologije i toksikologije koja se s tim bavi zove se farmakovigilancija. Veterinari su najvažnija karika u sustavu prikupljanja podataka o nuspojavama. U svrhu prijavljivanja nuspojava izrađeni su više-manje standardizirani obrasci prilagođeni prije svega veterinarima. Znanje i stručnost veterinaru omogućuju im precizno i stručno izvješćavanje o nuspojavi. Kvalitetni i cjeloviti izvještaji omogućuju realnu prosudbu prijavljenih nuspojava. Statističke analize i stručna prosudba prikupljenih podataka omogućuju kontinuirano praćenje omjera rizika i koristi od primjene lijekova.

Ključne riječi: lijek, nuspojava, veterinar, farmakovigilancija

Uvod

Farmakoterapija je sastavni dio veterinarske prakse koja bi bez lijekova bila nezamisliva, ali sa sobom nosi i određene rizike. Unatoč tome što se neškodljivost lijeka provjerava tijekom pretkliničkih i kliničkih istraživanja u okviru razvoja lijeka, zbog ograničenog broja životinja i njihove nedovoljne raznolikosti, ne mogu se identificirati svi potencijalni štetni učinci lijeka. Stoga, nakon što lijek dospije na tržište tj. počne se primjenjivati u realnim uvjetima prakse, može se pratiti njegova stvarna sigurnost. Takvim praćenjem mogu se otkriti štetne reakcije koje se javljaju vrlo rijetko, nepoznate interakcije s drugim proizvodima, neželjeni učinci u izloženih ljudi, štetan utjecaj na okoliš i dr. Djelatnost iz područja farmakologije i toksikologije koja se bavi praćenjem sigurnosti primjene lijekova zove se farmakovigilancija (Woodward, 2009). Nadležna tijela i farmaceutske tvrtke uspostavljaju sustav farmakovigilancije sa svrhom otkrivanja i

*Dopisni autor:

Hrvoje Pavasović, dr.med.vet, Zavod za farmakologiju i toksikologiju, Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, 10000 Zagreb, R. Hrvatska, Tel: + 385 1 2390 165; Fax: + 385 1 2390 159; E-mail: hpavasovic@vef.unizg.hr

saniranja potencijalnih sigurnosnih problema lijeka nakon stavljanja u promet (Ministarstvo poljoprivrede, 2009). Poznato je da primjena lijeka nosi sa sobom rizike u vidu nuspojava i izostanka učinka u životinja, neželjenih reakcija u izloženih ljudi, prekoračenja najvećih dozvoljenih ostataka farmakološki aktivnih tvari u životinjskim namirnicama te štetnih utjecaja na okoliš. S obzirom da većinu veterinarskih lijekova primjenjuju doktori veterinarske medicine tj. veterinari ili u najmanju ruku propisuju lijekove vlasnicima životinja koji ev. štetne reakcije prijave njima, većina izvještaja o nuspojavama bude zaprimljena od veterinara. K tome, takva praksa je poželjna i potiče se jer izvještaji o nuspojavama od veterinara sadrže stručne i cjelovitije podatke temeljem kojih se može obaviti realnija prosudba slučaja u odnosu na prijave od strane laika. Stoga se veterinari smatraju najvažnijom karikom u prikupljanju podataka o nuspojavama lijekova prilikom njihove primjene u praksi. Veterinari mogu prijaviti nuspojave lijekova nacionalnom nadležnom tijelu za farmakovigilanciju ili nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet (Europska agencija za lijekove, 2021). U R. Hrvatskoj nadležno tijelo za veterinarske lijekove, Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, delegirala je Veterinarski fakultet - Centar za veterinarsku farmakovigilanciju za praćenje sigurnosti primjene lijekova u veterini. Za prijavljivanje se koriste više ili manje standardizirani obrasci koji se mogu skinuti s relevantnih mrežnih stranica nadležnih tijela za farmakovigilanciju ili nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, ispuniti i poslati elektroničkom poštom ili izravno ispuniti putem on-line obrasca. Prijave zatim budu obrađene i unesene u centralnu bazu podataka o nuspojavama Europske unije (EVVet) gdje su dostupne za daljnje analize. Da bi prijava bila valjana, mora sadržavati odgovarajuće ispunjene četiri osnovne skupine podataka: prijavitelj nuspojave, primijenjeni lijek, životinja ili čovjek koji su reagirali i opis nuspojave. Navedeni elementi dio su svakog obrasca za prijavu nuspojave, a dalje u tekstu podrobnije se osvrćemo na pravilno ispunjavanje podataka unutar službenog obrasca Centra za veterinarsku farmakovigilanciju (Veterinarski fakultet, 2023).

Podaci o prijavitelju nuspojave

Prijavitelj je osoba koja se smatra podnositeljem izvještaja o nuspojavi i kontakt za daljnju komunikaciju vezanu uz prijavljenu nuspojavu, ukoliko je to potrebno. Poželjno je da ta osoba bude veterinar, no nuspojave mogu prijaviti i laici u kojem slučaju se savjetuje da to naprave uz nadzor veterinara. Stoga je u ovom odjeljku nužno navesti ime i prezime prijavitelja, njegovo zanimanje i ustanovu u kojoj radi te adresu, broj telefona (ev. faksa) i e-mail. Navedeni podaci

služe isključivo za komunikaciju između Centra za veterinarsku farmakovigilanciju i prijavitelja, ukoliko je potrebno razjasniti ili dopuniti podatke u prijavi ili pratiti ishod slučaja. Podaci o prijavitelju su povjerljivi te se ne prosljeđuju dalje niti se koriste u bilo koje druge svrhe.

Kada se prijava o nuspojavi uvrštava u bazu EVVet, navode se samo inicijali prijavitelja i prve dvije znamenke poštanskog broja te država porijekla i zanimanje (Europska agencija za lijekove, 2023). Isto tako ti podaci nisu dostupni javnosti već samo nadležnim tijelima za farmakovigilanciju u EU koja također moraju poštivati propise o zaštiti osobnih podataka.

Podaci o primijenjenom lijeku

Veterinarski lijekovi su primarni fokus veterinarske farmakovigilancije, no s obzirom da se određeni broj lijekova za ljude koristi u veterinarskoj farmakoterapiji, prijave nuspojava na takve lijekove također se zaprimaju, obrađuju i evidentiraju u bazi EVVet.

Naziv lijeka treba biti napisan kako je navedeno u uputi/etiketi/kutiji, a važno je navesti njegov puni trgovački naziv jer se iz toga pr. odmah zna njegova jačina tj. koncentracija djelatnih tvari kada se radi o lijekovima koji dolaze u različitim jačinama prema ciljnoj vrsti i/ili tjelesnoj masi životinje. Seriju lijeka je bitno navesti jer se u nekim slučajevima farmakovigilancijskom analizom više prijava može utvrditi povezanost između serije i očitovanih nuspojava, a što ukazuje na nesukladnost u kakvoći pojedine serije lijeka. Rok valjanosti, ukoliko je istekao, dovodi u pitanje lijek kao uzrok nuspojave jer se za njega više ne može jamčiti kakvoća te se obrađuje u suradnji s Upravom za veterinarstvo i sigurnost hrane koje je nadležno za nesukladnosti u kvaliteti (Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane, 2023). Datum primjene je informacija koja se smatra obaveznom radi provjere izračuna vremena od aplikacije lijeka do uočavanja nuspojave. Podaci o putu aplikacije, dozi i trajanju liječenja, bez obzira da li je lijek primijenjen u skladu s uputom ili ne, važni su zbog toga što, ovisno o indikaciji, kategoriji životinje i dr., ti se podaci mogu razlikovati. Prethodna primjena i/ili reakcije na lijek mogu ukazati na specifičnu osjetljivost životinje prema tom lijeku ili ev. prethodnu senzibiliziranost, primjerice kod cjepiva, te stoga ako je taj podatak poznat treba ga navesti.

Informacija o tome tko je primijenio lijek, stručna osoba ili laik, važni su sa stajališta prosudbe ispravne primjene lijeka. Za očekivati je da su veterinari odgovarajuće educirani i obučeni za pravilno razumijevanje upute i posljedičnu ispravnu primjenu lijeka te se kod njih ne dovodi u pitanje odgovor na pitanje o tome da li je lijek primijenjen u skladu s uputom.

Prilog 1. Obrazac „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“, , stranica 1/2

 	HR prijava štetnog događaja VMP	
	Oznaka:	OB-STR-FIT-32-04
	Vrijedi od:	24. 03. 2023.
	Izdanje:	04

HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP

Datum slanja prijave:	
Vrsta prijave:	Štetna reakcija ☐
	Izostanak učinka ☐
	Prekoračenje karencije ☐ Utjecaj na okoliš ☐
Da li je slučaj prijavljen nositelju odobrenja:	

PRIJAVITELJ	
Ime i prezime, zanimanje:	
Organizacija:	
Adresa:	
Tel., Fax.:	
E-mail:	

POSJEDNIK ŽIVOTINJE	
Ime i prezime:	
Adresa:	
Kontakt (tel., e-mail):	
JIBG*:	

* jedinstveni identifikacijski broj gospodarstva

VETERINARSKO-MEDICINSKI PROIZVOD (VMP)	
Naziv VMP:	
Serija:	
Rok valjanosti:	
Tko je primijenio VMP (veterinar, vlasnik...):	
Datum primjene:	
Razlog primjene:	
Put aplikacije i doza:	
Trajanje tretmana:	
Da li je VMP apliciran u skladu s uputom:	
Prethodna primjena i reakcije na VMP:	

ŽIVOTINJA / ČOVJEK*	
ID oznaka životinje:	
Vrsta i pasmina:	
Spol, dob, težina:	

Prilog 2. Obrazac „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“, stranica 2/2

 	HR prijava štetnog događaja VMP	
	Oznaka:	OB-STR-FIT-32-04
	Vrijedi od:	24. 03. 2023.
	Izdanje:	04

Graviditet/laktacija:	
Zdravstveno stanje prije tretmana:	
Broj tretiranih:	
Broj reagiranih (ukupno, uklj. uginuća):	
Broj uginulih i njihove ID oznake:	

* ukoliko se radi o štetnom događaju u čovjeka, navesti samo spol, dob i težinu

ŠTETAN DOGAĐAJ	
Datum kada se javio štetan događaj:	
Razdoblje između primjene VMP i očitovanja reakcija:	
Opis štetnog događaja (simptomi):	
Trajanje štetnih reakcija:	
Da li je štetna reakcija prestala nakon prekida primjene i da li (ili) se opet javila nakon ponovljene primjene VMP-a:	
Liječenje štetnih reakcija (datum primjene i proizvod), tijek i ishod (oporavak, posljedice, uginuće):	
Datum oporavka ili uginuća:	
Smatrate li da se reakcija javila zbog primjene ovog VMP:	

OSTALI PODACI	
Dodatne pretrage (razudbeni nalaz, lab. nalaz i sl.):	
Ukoliko postoji dodatna dokumentacija (nalazi), molimo priložite ih uz prijavu.	

Ispunjenu prijavu pošaljite e-mailom ili ev. poštom na sljedeću adresu:
 Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za farmakologiju i toksikologiju
 Heinzelova 55, 10000 Zagreb, Tel./Fax.: + 385 1 2390 165, Fax.: + 385 1 2390 159, e-mail:
farmakovigilancija@vef.unizg.hr

Ukoliko lijek nije primijenila stručna osoba, ispravna aplikacija lijeka se u komunikaciji s prijaviteljem može dodatno provjeriti.

Podaci o životinji ili čovjeku u kojih se nuspojava očitovala

Kada se govori o nuspojavama u veterinarskoj farmakoterapiji, primarno se misli na reakcije u životinja. No, veterinarska farmakovigilancija također prati štetne učinke u operatera tj. osoba, većinom veterinara, koje rukuju s lijekom i apliciraju ga životinjama, a nakon nehotičnog izlaganja istom.

Iako nije nužno, dobro je navesti identifikacijsku oznaku životinje jer se na taj način može suradnjom Centra za veterinarsku farmakovigilanciju i Uprave za veterinarstvo i sigurnost hrane ev. doći do dodatnih podataka i/ili ishoda slučaja. Osnovni podatak je vrsta životinje, a svakako boljoj analizi pridonose informacije o pasmini, spolu, dobi i tjelesnoj masi, s obzirom na određene specifičnosti pasmina, spola te dobnih i težinskih kategorija. Nadalje, fiziološko stanje životinje pr. graviditet/laktacija može biti presudan čimbenik prilikom prosudbe prijave. Podatak o zdravstvenom stanju životinje iznimno je važan, posebice kod lijekova koji se primjenjuju zdravim životinjama, jer znatno mijenja osnovne premise za prosudbu slučaja. Broj životinja koje su reagirale i/ili uginule svakako je važan podatak za sve kasnije obrade, posebice statističke analize, i treba ga navesti u ovom odjeljku.

Ukoliko se radi o štetnoj reakciji u ljudi tj. osobe koja rukuje i/ili primjenjuje lijek životinji, navodi se samo spol, dob i težina, a koristan je i podatak o prisutnoj trudnoći u žena. Dodatni podaci o dijagnostici i liječenju osobe, ako postoje, svakako su korisni za prosudbu slučaja.

Podaci o uočenim nuspojavama

Datum kada se uočila nuspojava te razdoblje od aplikacije lijeka do očitovanja štetne reakcije od važnosti je za utvrđivanje vremenske povezanosti primjene lijeka i nuspojave. Također, taj podatak služi veterinarima kao jedan od bitnih kriterija za postavljanje sumnje na štetan učinak primijenjenog lijeka u životinje. Opis nuspojava tj. svih uočenih simptoma treba biti što precizniji, a preporučuje se korištenje stručnih izraza gdje god je to moguće radi njihovog točnijeg kasnijeg kodiranja u bazi EVVet. Osim navođenja simptoma, preporučuje se opisati tijek bolesti tj. kako se simptomi razvijaju od pojave do povlačenja. Trajanje simptoma je važan podatak u prosudbi slučaja jer može ukazivati na ozbiljnost nuspojave, a ako se simptomi povuku nakon prestanka

liječenja i/ili opet jave nakon ponovljene aplikacije, izravno ukazuje na uzročno-posljedičnu povezanost nuspojava s primjenom lijeka. Podaci o liječenju nuspojava svakako su korisni, kao i informacije o ishodu slučaja tj. da li i kada se životinja oporavila sa ili bez posljedica ili je uginula. Na taj način, posebice ako se koriste antidoti ili standardni protokoli liječenja za pojedina stanja (pr. anafilaksija), iz pozitivnog ishoda slučaja može se dobiti jasnija slika o uzročno-posljedičnoj povezanosti primijenjenog lijeka i uočene nuspojava. U ovom odjeljku prijavitelj može napisati svoje mišljenje o tome da li smatra nuspojavu uzrokovanu primjenom lijeka ili ne, a što se uzima u obzir prilikom prosudbe slučaja i svakako se upisuje u bazu EVVet.

Ostalo

Od administrativnih podataka koji se još mogu navesti u prijavi ili priložiti su datum slanja prijave, vrsta prijave i da li je slučaj prijavljen nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Datum slanja se može evidentirati onog dana kada je prijava zaprimljena te ne predstavlja ključan podatak. Vrsta prijave može biti štetna reakcija (životinja ili čovjek), izostanak učinka, prekoračenje karencije ili utjecaj na okoliš. Nije presudno naznačiti o kojoj se vrsti prijave radi jer to bude razvidno prije svega iz opisa štetne reakcije. Podatak o tome da li je nuspojava istovremeno prijavljena nositelju odobrenja svakako je važan, s obzirom da se može dogoditi dupliciranje slučajeva u bazi EVVet, no redovitom kontrolom svih prijava u bazi takve situacije nisu izgledne.

Od medicinske dokumentacije, iako neobavezni, za prosudbu slučaja od koristi su laboratorijski ili razudbeni nalaz, ako su napravljeni. Stoga se prijavitelje uvijek potiče da prilože svu popratnu medicinsku dokumentaciju kako bi prilikom analize dobili što kompletniju sliku o prijavljenom slučaju.

Prilikom prvog pregleda zaprimljene prijave, ukoliko određeni podaci nedostaju, bilo da se radi o esencijalnim informacijama ili ne, oni se bilježe i traži se nadopuna podataka od prijavitelja. Kada se prikupe svi ključni podaci o prijavitelju, životinji/čovjeku, lijeku i nuspojavi, prijava se obrađuje i unosi u bazu EVVet za potrebe daljnjih analiza omjera rizika i koristi lijeka.

Prijavljivanje nuspojava Centru za veterinarsku farmakovigilanciju

U Centar za veterinarsku farmakovigilanciju nuspojave lijekova standardno se prijavljuju putem službenog obrasca „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“ trenutne verzije OB-STR-FIT-32-04 od 24. ožujka 2023. godine (vidi Prilog 1 i Prilog 2), koji se može skinuti s mrežne

stranice www.farmakovigilancija.hr. Nakon što se obrazac ispuni na računalu, pošalje se elektroničkom poštom na adresu farmakovigilancija@vef.unizg.hr. Ispunjeni obrazac može se također ispisati na pisaču i poslati običnom poštom na adresu Centar za veterinarsku farmakovigilanciju, Veterinarski fakultet, Heinzelova 55, 10000 Zagreb ili putem faks uređaja na broj + 385 1 2390 159. U krajnjem slučaju prijava se može dojaviti telefonski na broj + 385 1 2390 165.

Zaključak

Prijavljivanje nuspojava lijekova u životinja obaveza je i odgovornost svakog veterinara praktičara (Ministarstvo poljoprivrede, 2008). Obrasci za prijavu nuspojava su više-manje standardizirani i prilagođeni prije svega veterinarima. Znanje i stručnost veterinara te njihova izravna uključenost u slučaj, omogućuju im jasno, precizno, stručno i cjelovito ispunjavanje prijave o nuspojavi. Kvalitetni i cjeloviti izvještaji omogućuju bolju i točniju analizu prijavljenih nuspojava. Obradeni i evidentirani izvještaji o nuspojavama vrijedan su izvor informacija, a njihovom analizom kontinuirano se provjerava omjer rizika i koristi od primjene lijekova.

Literatura

1. Europska agencija za lijekove. 2021. Guideline on veterinary good pharmacovigilance practices (VGVP) od 18. studenog 2021. godine. EMA/306663/2021.
2. Europska agencija za lijekove. 2023. EudraVigilance Veterinary. <https://eudravigilance-veterinary.ema.europa.eu/>.
3. Ministarstvo poljoprivrede. 2008. Zakon o veterinarsko-medicinskim proizvodima. NN br. 84/08. Zagreb, RH.
4. Ministarstvo poljoprivrede. 2009. Pravilnik o veterinarsko-medicinskim proizvodima. NN br. 30/09. Zagreb, RH.
5. Uprava za veterinarstvo i sigurnost hrane. 2023. Nesukladnost u kvaliteti veterinarskog lijeka. <http://www.veterinarstvo.hr/default.aspx?id=4593>.
6. Veterinarski fakultet. 2023. Obrazac „HR PRIJAVA ŠTETNOG DOGAĐAJA VMP“ oznake OB-STR-FIT-32-04 od 24. ožujka 2023. godine. Zagreb, R. Hrvatska.
7. Woodward, K.N. 2009. Veterinary Pharmacovigilance: Adverse Reactions to Veterinary Medicinal Products. Wiley-Blackwell, UK.

ABSTRACT

Veterinary pharmacotherapy is an essential part of everyday work for veterinary practitioners; however, the application of medicines to animals presents a certain risk i.e. adverse reactions may occur. Collection and assessment of data on adverse reactions enables monitoring of the safety of medicines used in practice and it is covered by the part of pharmacology and toxicology that is called pharmacovigilance. Veterinarians play the most important role in collecting data on adverse reactions. For the purpose of adverse reactions reporting, more or less standardized forms were created, adjusted primarily for veterinarians. Knowledge and expertise of veterinarians allows them precise and professional reporting on adverse reactions. Quality and comprehensive reports enable realistic assessment of reported adverse reactions. Statistical analysis and expert assessment of collected data enable continuous monitoring of the risk-benefit ratio for medicine use.

Key words: medicine, adverse reaction, veterinarian, pharmacovigilance