



BEZBJEDNA PRIMJENA LJEKOVA



Vodič za otkrivanje i prijavljivanje
neželjenih dejstava lijekova

Uloga i važnost zdravstvenih radnika





CInMED

Institut za ljekove
i medicinska sredstva Crne Gore



UVOD

Ovaj vodič zamišljen je kao pomoć zdravstvenim radnicima pri uključivanju u izuzetno važan proces neprekidnog praćenja bezbjednosti i efikasnosti ljekova, s kojima se susrijeću u svakodnevnoj praksi. **Kontinuirana procjena odnosa rizika i koristi primjene ljekova neophodan je dio procesa, čiji je krajnji cilj dostupnost bezbjednijih i efikasnijih ljekova pacijentima.**

Ovaj vodič ima za cilj podizanje svijesti zdravstvenih radnika o značaju praćenja bezbjednosti ljekova, budući da je učestvovanje u tom procesu njihova **moralna, profesionalna, ali i zakonska obaveza**. Naime, broj neželjenih dejstava ljekova i smrtnih ishoda koji su posljedica istih, moguće je smanjiti ranim otkrivanjem problema vezanih za bezbjednost primjene lijeka, kao i edukacijom o racionalnom propisivanju ljekova od strane zdravstvenih radnika.

DEFINICIJE

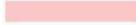
- 1 **Farmakovigilanca** je skup aktivnosti vezanih za prikupljanje, otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i reagovanje na neželjena dejstva ljekova, kao i druge probleme vezane za njihovu primjenu
- 2 **Bezbjednost lijeka** je prihvatljiv odnos efikasnosti i štetnosti lijeka
- 3 **Rizik vezan uz primjenu lijeka** je svaki rizik za zdravlje pacijenta ili za stanovništvo povezan sa kvalitetom, bezbjednošću ili efikasnošću lijeka, kao i svaki rizik od neželjenih efekata na okolinu
- 4 **Odnos koristi i rizika** je procjena pozitivnih terapijskih efekata lijeka s obzirom na rizik iz prethodne definicije
- 5 **Sažetak karakteristika lijeka** je dokument koji sadrži osnovne informacije o lijeku, zasnovan na predlogu proizvođača, a namijenjen je stručnoj javnosti
- 6 **Neželjeno dejstvo lijeka** podrazumijeva štetni i nemamjerno izazvani efekat lijeka
- 7 **Neočekivano neželjeno dejstvo lijeka** je svako štetno neželjeno dejstvo lijeka koje nije navedeno u odobrenom sažetku osnovnih karakteristika lijeka
- 8 **Lijek** je supstanca ili kombinacija supstanci, koji je proizведен i namijenjen za liječenje ili sprečavanje bolesti, postavljanje dijagnoze, poboljšanje ili promjene fizioloških funkcija, kao i za postizanje drugih medicinski opravdanih ciljeva
- 9 **Neželjeni događaj** je neželjeno iskustvo nastalo u periodu primjene lijeka za koje uzročno-posljedična veza sa primjenom lijeka ne mora da bude dokazana i predstavlja bilo koji nemamjeravani i neželjeni znak, simptom ili bolest, vremenski povezani sa primjenom lijeka

- 10** **Ozbiljno neželjeno dejstvo lijeka** je svako neželjeno dejstvo lijeka koje ima za posljedicu smrt, neposrednu životnu ugroženost, bolničko liječenje, odnosno produžetak bolničkog liječenja ako za tim nije bilo potrebe prije upotrebe lijeka, trajno ili značajno oštećenje ili nesposobnost, kongenitalne anomalije ili poremećaje tokom dojenja kao i drugo medicinski značajno stanje
- 11** **Signal** predstavlja prijavljenu informaciju o mogućoj uzročno-posljedičnoj povezanosti lijeka i neželjenog događaja, koja ranije nije bila poznata ili dovoljno dokumentovana. Obično je potrebno više prijava kako bi se uočio signal, a nekad je dovoljna i samo jedna, u zavisnosti od ozbiljnosti događaja i kvaliteta prijavljenih informacija.

ZNAČAJ PRIJAVLJIVANJA NEŽELJENIH DEJSTAVA

U posljednjih nekoliko decenija brojne studije su pokazale visoku učestalost morbiditeta i mortaliteta uzrokovanih ljekovima. Procjenjuje se da su neželjena dejstva 4. – 6. najčešći uzrok mortaliteta u SAD-u, a broj pacijenata koji pate od posljedica neželjenih dejstava još je veći. U pojedinim zemljama broj hospitalizacija uzrokovanih neželjenim dejstvima ljekova je oko 10%.

Norveška 11,5% 

Francuska 13% 

Ujedinjeno Kraljevstvo 16% 

Liječenje posljedica neželjenih dejstava lijekova predstavlja veliko finansijsko opterećenje za budžet zdravstva. U nekim zemljama se 15-20% bolničkog budžeta troši na liječenje stanja prouzrokovanih neželjenim dejstvima ljekova.

Poseban značaj kada je o neželjenim dejstvima lijekova riječ, imaju zloupotreba, neodobrena primjena lijeka, predoziranje (trovanje), izostanak efikasnosti i medicinska greška.

POTREBA ZA PRAĆENJEM BEZBJEDNOSTI LIJEKA KOJI SE NALAZI U PROMETU

Podaci prikupljeni tokom predmarketinške faze razvoja lijeka ne mogu predvidjeti sva neželjena dejstva lijeka koja se mogu pojaviti nakon što lijek dođe u promet.

Razlozi su sljedeći:

- 1 Ispitivanja na životinjama ne mogu u potpunosti predvidjeti bezbjednost primjene lijeka kod ljudi
- 2 Ispitanici koji učestvuju u kliničkim ispitivanjima su odabrani, uslovi za primjenu lijeka u kliničkim ispitivanjima drugačiji su od onih u uobičajenoj kliničkoj praksi, trajanje kliničkog ispitivanja je ograničeno, a obuhvata i relativno mali broj ispitanika
- 3 S obzirom da je prije stavljanja lijeka u promet manje od 5000 pacijenata podvrgnuto ispitivanom lijeku, mogu se uočiti jedino neželjena dejstva koja se često ispoljavaju
- 4 Najmanje 30000 pacijenata mora uzeti lijek, da bismo bili sigurni da nijesmo propustili da uočimo neželjeno dejstvo čija je učestalost pojavljivanja 1 u 10000
- 5 Podaci o rijetkim neželjenim dejstvima, toksičnom djelovanju dugotrajne upotrebe lijeka, upotrebi u posebnim grupama pacijenata (poput djece, starijih osoba i trudnica) ili o interakcijama ljekova su nepotpuni ili nijesu dostupni

Postmarketinško praćenje bezbjednosti primjene lijeka od posebne je važnosti za uočavanje **ozbiljnih** neželjenih dejstava, **niske učestalosti** i neželjenih dejstava koja se pojavljuju **nakon dugotrajne primjene lijeka** (npr. karcinogeneza) ili **poslije izvjesnog vremenskog perioda**. Iz tog razloga su zdravstveni radnici u obavezi da prijavljuju neželjena dejstva, kako bi spasili živote pacijenata.

FARMAKOVIGILANCA JE POTREBA I OBAVEZA SVAKE ZEMLJE

Postoje razlike u incidenci ispoljavanja neželjenih dejstava i drugih problema prouzrokovanih primjenom ljekova među različitim zemljama. Razlozi za to mogu biti sljedeći:

- 1 Različita oboljenja karakteristična za određeno područje i različita praksa propisivanja ljekova
- 2 Genetski faktori, ishrana, običaji ljudi
- 3 Različit proces proizvodnje, što utiče na kvalitet i sastav lijeka
- 4 Razlike u primjeni lijeka, uključujući terapijske indikacije i režim doziranja
- 5 Istovremena primjena tradicionalnih i biljnih ljekova koji mogu prouzrokovati specifične toksikološke probleme, bilo da se primjenjuju sami, ili u kombinaciji sa drugim ljekovima.

Informacije prikupljene u jednoj zemlji ne moraju biti relevantne za druge regije svijeta, jer se uslovi primjene lijeka razlikuju.

Praćenje bezbjednosti ljekova u prometu je od neprocjenjivog značaja i kao oruđe za otkrivanje neželjenih dejstava koja su posljedica **falsifikovanja ili neadekvatnog kvaliteta lijeka**.

Dakle, praćenje neželjenih dejstava je važan faktor u procesu obezbjeđivanja pacijentima kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih ljekova.

SPONTANIM PRIJAVLJIVANJEM NEŽELJENIH DEJSTAVA MOGU SE SPRIJEĆITI TRAGEDIJE IZAZVANE LJEKOVIMA

Bilo je potrebno mnogo decenija da se uoči štetno dejstvo aspirina na gastrointestinali trakt i gotovo isto toliko da se otkrije da produžena upotreba fenacetina može za posljedicu imati renalnu papilarnu nekrozu; 35 godina je prošlo prije nego što se otkrilo da amidopirin može da izazove agranulocitozu, a nekoliko godina da se fokomelija poveže sa primjenom talidomida.

Primjeri ljekova koji su bili povučeni iz prometa kao rezultat spontanog prijavljivanja neželjениh dejstava

INN	Razlog za povlačenje	Godina stavljanja lijeka u promet	Godina povlačenja iz prometa
bromfenak	ozbiljna hepatotoksičnost	1997	1998
enkainid	povećana smrtnost	1987	1991
temafloksacin	hemolitička anemija	1992	1992
benoksaprofen	nekroza jetre	1982	1982
mibepradil	potencijalno opasne interakcije sa drugim ljekovima	1997	1998
terfenadin	fatalne srčane aritmije	1985	1998
rofekoksib	infarkt miokarda i cerebro-vaskularni inzult	1999	2004

Toksična dejstva ovih ljekova nijesu uočena u toku pretkliničkih i kliničkih ispitivanja. Tek se na temelju podataka prikupljenih sistemom spontanog prijavljivanja neželjениh dejstava, moglo odlučiti da se navedeni ljekovi **povuku iz prometa zbog nepovoljnog odnosa koristi i rizika pri njihovoj primjeni.**

Poslije "talidomidske katastrofe" mnoge zemlje su uspostavile sistem praćenja bezbjednosti ljekova u cilju omogućavanja ranog otkrivanja i sprečavanja mogućih morbiditeta i mortaliteta povezanih sa njihovom primjenom. Uspjeh ovog procesa zavisi od učešća zdravstvenih radnika u prijavljivanju suspektnih neželjenih dejstava, naročito kada su u pitanju novi ljekovi.

KAKO SPONTANO PRIJAVLJIVANJE NEŽELJENIH DEJSTAVA MOZE DOVESTI DO PROMJENA POZNATIH INFORMACIJA O BEZBJEDNOSTI LIJEKA

(u okviru uputstva za pacijenta i sažetka karakteristika lijeka)

Brojni primjeri ukazuju na važnu ulogu spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava u dobijanju novih informacija o ljekovima koji su već u prometu (nova neželjena dejstva, kontraindikacije, doziranje i slično).

Na primjer, **ciklofosfamid** se nalazio na tržištu mnogih zemalja dugi niz godina, a u januaru 2001. su, na temelju saznanja dobijenih putem spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava, u sažetak karakteristika lijeka i uputstvo za pacijenta uvrštena nova neželjena dejstva kao što su Stiven -Džonsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza.

Losartan je dobio dozvolu za stavljanje u promet u SAD-u 1995. godine. U nastavku su nabrojana neka od neželjenih dejstava, koja su otkrivena nakon stavljanja lijeka u promet i koja su naknadno bila uvrštena u sažetak karakteristika lijeka i uputstvo za pacijenta.

Vaskulitis
Alergijska purpura
Anafilaktički šok
Anafilaktoidna reakcija

Levofloksacin je stavljen u promet u SAD-u 1997., a tek je u februaru 2000. neželjeno dejstvo **torsade de pointes** bilo dodato u informacije o lijeku.

ZAŠTO SU ZDRAVSTVENI RADNICI U NAJBOLJEM POLOŽAJU DA OTKRIJU I PRIJAVE NEŽELJENO DEJSTVO LIJEKA ?

Efikasnost nacionalnog programa postmarketinškog praćenja bezbjednosti lijekova direktno zavisi od aktivnog učešća zdravstvenih radnika. Zdravstveni radnici su, kroz svoju svakodnevnu kliničku praksu, u takvoj poziciji da mogu najlakše da identifikuju i prijave suspektna neželjena dejstva lijekova.

Stoga, svi zdravstveni radnici (ljekari, farmaceuti, stomatolozi, medicinske sestre i ostali) treba da znaju da je prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova njihova **profesionalna, moralna, ali i zakonska obaveza**. Neželjena dejstva treba prijaviti i onda kada ne postoje pouzdani dokazi o uzročno-posljedičnoj povezanosti sa primijenjenim lijekom.

UBLAŽITE TEGOBE I SPASITE
HILJADE PACIJENATA



PRIJAVITE SUMNUJU NA NEŽELJENO
DEJSTVO LIJEKA!

KAKO PREPOZNATI NEŽELJENA DEJSTVA LJEKOVA?

S obzirom da neželjena dejstva mogu imati iste fiziološke i patološke puteve nastanka kao i različite bolesti, ponekad je vrlo teško napraviti razliku između neželjenih dejstava i simptoma same bolesti.

Sljedeći pristup može pomoći u procjeni moguće povezanosti lijeka i neželjenog dejstva:

- 1 Provjerite** da li je pacijent zaista koristio propisani lijek u propisanoj dozi
- 2 Provjerite** da li je neželjeno dejstvo na koje sumnjate zaista uslijedilo nakon, a ne prije početka primjene lijeka, te pažljivo zabilježite zapažanja pacijenta o neželjenom dejstvu
- 3 Odredite** vremenski period između početka terapije i početka mogućeg neželjenog dejstva
- 4 Procijenite** sumnju na neželjeno dejstvo nakon prestanka primjene lijeka ili smanjenja doze, te pratite stanje pacijenta. Ukoliko je prikladno, počnite ponovo sa primjenom lijeka, ali pažljivo motrite na ponovnu pojavu neželjenog dejstva.
- 5 Procijenite** i druge moguće uzroke (osim lijeka) koji su mogli uzrokovati neželjenu reakciju
- 6 Koristite** najnovija saznanja iz literature i ličnog, profesionalnog iskustva u vezi sa primjenom lijekova i njihovim neželjenim dejstvima. Za informacije o prijavljenim neželjenim dejstvima lijekova možete se obratiti Odjelu za farmakovigilancu Instituta za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore , ili od nosioca dozvole za stavljanje lijeka u promet zatražiti odobreni sažetak karakteristika lijeka.
- 7 Prijavite** sumnju na neželjeno dejstvo Institutu za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore

ŠTA SVE TREBA PRIJAVITI?

- Prijavite **SVAKU SUMNJU** na neželjeno dejstvo lijeka (ne morate biti 100% sigurni da je neželjena reakcija izazvana lijekom)
- Prijavite **SVE NEŽELJENE REAKCIJE**, i one koje su očekivane i one koje nijesu ozbiljne
- Prijavite primijećenu **POVEĆANU UČESTALOST** pojave neželjenih dejstava određenog lijeka
- Prijavite svaku sumnju na neželjena dejstva koja su nastala kao posljedica **INTERAKCIJE** lijeka sa drugim ljekovima, hranom, ili dodacima ishrani (uključujući biljne proizvode, vitamine, minerale i slično)
- Prijavite neželjena dejstva lijekova u vezi sa kategorijama od posebnog značaja, kao što su **ZLOUPOTREBA LJEOKOVA ILI PRIMJENA LJEKOVА U PERIODU TRUDNOЋЕ I DOJENJA**
- Prijavite neželjena dejstva u vezi sa **PREDOZIRANJEM ILI MEDICINSKIM GREŠKAMA**
- Prijavite **IZOSTANAK EFIKASNOSTI LIJEKA ILI SUMNJU U KVALITET LIJEKA**

PRIJAVITE ŠTO JE PRIJE MOGUĆE SVAKU SUMNJU NA NEŽELJENO DEJSTVO LIJEKA!

KAKO PRIJAVITI NEŽELJENO DEJSTVO LIJEKA?

Prijavljivanje neželjenog dejstva lijeka se vrši popunjavanjem odgovarajućih obrazaca koji se mogu preuzeti na internet stranici Instituta za ljekove i medicinska sredstva: www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Prijava neželjenog dejstva lijeka. Popunjeni obrasci se mogu dostaviti Institutu na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu:

Institut za ljekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a

81000 Podgorica

Tel: 020 310 280

Fax: 020 310 581

Elektronskom poštom na e-mail: nezeljenadejstva@cinmed.me

Takođe, sumnja na neželjeno dejstvo lijeka se može prijaviti i kroz aplikaciju za online prijavu neželjenog dejstva, kojoj se može pristupiti direktno sa portala CInMED (www.cinmed.me) ili skeniranjem QR koda:



Izabrani ljekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti od 21.05.2012. godine imaju mogućnost da prijave sumnju na ispoljeno neželjeno dejstvo nakon primjene lijeka putem informacionog sistema. Ovaj, značajno unaprijeden način prijavljivanja od polovine 2013. godine je dostupan i ljekarima opštih bolnica. Takođe, farmaceuti iz Zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm" od 01.07.2016. imaju mogućnost da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijave direktno, kroz informacioni sistem koji koriste u svakodnevnom radu.

OBRAZAC ZA PRIJAVU NEŽELJENOG DEJSTVA LIJEKA

Obrazac se sastoji iz sljedećih djelova:

1. Podaci o pacijentu i neželjenom dejstvu lijeka:

podaci o pacijentu

- inicijali
- datum i godina rođenja
- pol
- tjelesna masa

podaci o neželjenom dejstvu lijeka

- **POČETAK/KRAJ** neželjenog dejstva
- **OPIS** neželjenih reakcija (simptomi, uključujući relevantna ispitivanja, laboratorijske nalaze)
- ukoliko je neželjeno dejstvo **OZBILJNO** potrebno je označiti razlog (smrt, zahtijeva hospitalizaciju ili produženje hospitalizacije, trajno oštećenje ili invalidnost, životna ugroženost, kongenitalna anomalija/poremećaji tokom dojenja, klinički značajno stanje/zahtijeva intervenciju
- **ISHOD** neželjenog dejstva

2. Podaci o ljekovima pod sumnjom

- naziv (**ZAŠTIĆENO IME**, generičko ime, farmaceutski oblik)
- način primjene
- doza
- režim doziranja
- proizvođač
- broj serije
- vrijeme primjene terapije
- indikacije za primjenu
- označiti da li su reakcije prestale nakon obustave lijeka
- označiti da li su se reakcije pojavile poslije ponovnog davanja lijeka

3. Podaci o ljekovima u istovremenoj primjeni

- naziv (**ZAŠTIĆENO IME**, generičko ime, proizvođač)
- režim doziranja
- način primjene
- vrijeme primjene terapije

4. Ostali važniji anamnestički podaci

- alergija, pušenje, alkohol, bolesti jetre, bubrega i sl.

5. Podaci o izvještaču

- ime i prezime
- specijalnost
- ustanova
- adresa
- tel/fax
- e-mail
- datum prijave

Na kraju, poželjno je da zdravstveni radnik da svoju procjenu stepena uzročno-posljedične povezanosti između suspektog lijeka i ispoljenog neželjenog dejstva.

Kriterijumi koji Vam mogu pomoći, a koji ujedno predstavljaju i kriterijume SZO su sljedeći:

1. **SIGURNA** povezanost

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

(+) Dogadjaj se sigurno može objasniti farmakološkim djelovanjem lijeka (neželjeno dejstvo tip A)

ILI

Nestanak simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka

(pozitivan dechallenge)

(+) Ponovno pojavljivanje simptoma nakon ponovnog uzimanja lijeka (pozitivan rechallenge)

2. **VJEROVATNA** povezanost

Dogadjaj ili laboratorijska abnormalnost vremenski je povezana s uzimanjem lijeka, nije vjerovatno da se radi o simptomu bolesti

(+) Nestanak simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka (pozitivan dechallenge)

3. **MOGUĆA** povezanost

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

(+) Podatak o prestanku simptoma neželjenog dejstva nedostaje ili nije jasan

Ponekad u slučajevima kada se neželjeno dejstvo prijavi dok je još u toku – u nekim slučajevima potrebno dodatno praćenje, tzv. “follow up”

Kod istovremene primjene više ljekova

4. Povezanost **NIJE VJEROVATNA**

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

(+) Bolest ili neki drugi dogadjaj mogu biti objašnjenje za simptome

PODSTICANJE SPONTANOG PRIJAVLJIVANJA U CRNOJ GORI

Uspjeh sistema farmakovigilance svake zemlje zavisi od učešća zdravstvenih radnika u tom sistemu. Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED) sprovodi brojne aktivnosti koje imaju za cilj promociju farmakovigilance, ukazivanje na značaj spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava ljekova, kao i edukaciju zdravstvenih radnika iz ove oblasti.

Do sada je u organizaciji CInMED održan veliki broj edukativnih radionica, koje su prilika da se zdravstveni radnici informišu o farmakovigilanci kao naučnoj disciplini, praksi u drugim zemljama, do sada ostvarenim rezultatima i ulozi koju spontano prijavljivanje neželjenih dejstava ljekova ima u zaštiti zdravlja stanovništva. Ovaj vid edukacije ima za cilj da se zdravstvenim radnicima pojasni na koji način oni, u okviru svoje svakodnevne prakse, mogu biti aktivni učesnici u sistemu farmakovigilance i na taj način učiniti da primjena ljekova u Crnoj Gori bude bezbjednija.



10.05.2012. - Vila Lovćenka, Meljine



01.07.2021. – online edukacija, CInMED

Na radionicama se zdravstveni radnici upoznaju sa osnovnim pojmovima u farmakovigilanci, klasifikacijom neželjenih dejstava, načinom dostavljanja prijave, kao i načinom popunjavanja obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka. Ovi skupovi su uvijek i dobra prilika za diskusiju i razmjenu iskustava kada su u pitanju aktuelni problemi iz prakse. CInMED planira da na ovaj način ostvari intenzivnu i trajnu saradnju sa svim zdravstvenim ustanovama u Crnoj Gori kada je u pitanju praćenje bezbjednosti ljekova u prometu.

U saradnji sa Institutom za javno zdravlje Crne Gore, kao nadležnom ustanovom za sprovodenje imunizacije, CInMED prati bezbjednost primjene vakcina koje su u prometu u Crnoj Gori.

Edukativne radionice, kao i spontano prijavljivanje neželjenih dejstava ljekova, su prepoznate kao vid kontinuirane edukacije zdravstvenih radnika i bodovane su od strane Ljekarske komore Crne Gore i Farmaceutske komore Crne Gore.

Ovu brošuru je pripremio Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore, na osnovu brošure Svjetske zdravstvene organizacije „Safety of Medicines – A guide to detecting and reporting adverse drug reactions” iz 2002. godine.



Institut za ljekove i medicinska sredstva
Bulevar Ivana Crnojevića 64A, Podgorica

Kontakt:

Odjeljenje za farmakovigilancu

Tel: +382 20 310 280; +382 20 310 281; +382 20 310 580

Fax: +382 20 310 581

Web: www.cinmed.me

Email: nezeljenadejstva@cinmed.me



