



CALIMS

AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE

PRIMJENA LJEKOVA KOJI SADRŽE DIKLOFENAK U CRNOJ GORI

Broj: 2090-6178

Podgorica, 06.11.2015.godine



Sadržaj pisma je odobren od strane
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Predmet: Ponovna komunikacija prema zdravstvenim radnicima o preporukama za bezbjednu primjenu lijekova koji sadrže diklofenak, u svjetlu njihove neracionalne potrošnje u Crnoj Gori

Poštovani,

Kao nastavak komunikacije iz 2013. godine, u kojoj je Agencija za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS), u skladu sa Zakonom o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11 i "Sl. list CG" br. 06/13) definisanom nadležnošću, informisala stručnu javnost o najnovijim preporukama u vezi sa bezbjednom primjenom lijekova koji sadrže diklofenak a koji su namijenjeni za sistemsku primjenu, u svjetlu i dalje visoke potrošnje ovih lijekova, obavještavamo Vas o sljedećem.

Nakon prosljeđivanja pisma zdravstvenim radnicima, bilo je za očekivati da ograničenje indikacionog područja, uvođenje novih kontraindikacija, neželjenih dejstava, upozorenja i mjera opreza za lijekove koji sadrže diklofenak, a namijenjeni su za sistemsku primjenu, u značajnoj mjeri ograniči propisivanje i izdavanje ovih lijekova, i konačno dovede do njihove smanjene potrošnje. Međutim, analiza izvještaja o potrošnji lijekova koji sadrže diklofenak u 2013. i 2014. godini, tj. nakon prosljeđivanja preporuka od strane CALIMS, navodi na zaključak da se lijekovi koji sadrže diklofenak, i dalje neracionalno primjenjuju u Crnoj Gori.

Napominjemo, da su preporuke koje je tada CALIMS prosljedila zdravstvenim radnicima, i koje ovim putem ponovo upućuje, zasnovane na formalno pravnoj odluci Evropske komisije, koja je donijeta 25.09.2013. godine i koja je pravno obavezujuća za sve države članice Evropske unije.

U svjetlu preporuka o bezbjednoj primjeni lijekova koji sadrže diklofenak, koje su donijete od strane najznačajnijih evropskih autoriteta u oblasti lijekova i koje su od strane CALIMS prosljeđene zdravstvenim radnicima u Crnoj Gori, njihova dalja neracionalna potrošnja, predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem.

Osnovne informacije o diklofenaku i njegovoj bezbjednoj primjeni

Diklofenak je široko primjenjivan nesteroidni antiinflamatorni lijek (*NSAIDs - Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) za liječenje bola i upalnih stanja (ATC: M01AB05). Spada u grupu neselektivnih inhibitora sinteze prostaglandina (inhibitora ciklooksigenaze).



CALIMS

AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE

Još tokom 2012. godine stručnjaci Komisije za humane lijekove Evropske Agencije za lijekove (EMA - *European Medicines Agency*) razmotrili su najnovije dostupne podatke o riziku od ispoljavanja kardiovaskularnih neželjenih dejstava (poput srčanog ili moždanog udara) nakon primjene neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, kojima pripada i diklofenak. Zaključeno je da ti podaci pružaju dodatne dokaze o ranije poznatim rizicima primjene ovih lijekova. Sveukupno, istraživanja su konzistentno upućivala na malo povećanje rizika od kardiovaskularnih neželjenih dejstava nakon primjene diklofenaka, slično kao i kod selektivnih inhibitora ciklooksigenaze.

Kako je ovaj zaključak otvorio pitanje sigurnosti primjene diklofenaka, stručnjaci Komisije za ocjenu rizika na području farmakovigilance (*PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) Evropske Agencije za lijekove, pokrenuli su u oktobru 2012. opsežnu analizu kardiovaskularnog rizika primjene diklofenaka.

Akadska istraživanja bila su u fokusu analize *NSAIL*-a i diklofenaka. To je podrazumijevalo nezavisni istraživački projekat „Bezbednost primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (*"SOS - Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs"*) koji je pokrenula i finansirala Evropska komisija u okviru *"Seventh Framework"* programa. Istraživanja kardiovaskularnih neželjenih dejstava sprovodile su i druge grupe naučnika, naročito "Coxib i tradicionalni *NSAIL*-i" (*CNT*) istraživačka grupa koja je ustupila Evropskoj Agenciji za lijekove rezultate meta analize više od 600 randomizovanih kliničkih ispitivanja. Dobijeni rezultati su uključeni u opsežnu analizu diklofenaka, koja je potom uslijedila. Rezultati istraživanja pokazuju da je na svakih 1000 pacijenata koji su u istraživanjima uzimali diklofenak godinu dana, dodatnih troje doživjelo veći vaskularni događaj, u poređenju s placebom.

Uzevši u obzir sve dostupne dokaze, *PRAC* je podržao zaključke prethodnog pregleda od strane Komisije za humane lijekove i zaključio da korist primjene diklofenaka nadmašuje rizike. Međutim, postoji povećani rizik arterijskih trombotičkih događaja povezanih s primjenom diklofenaka, slično kao kod selektivnih inhibitora ciklooksigenaze.

Zaključci preporuka, koje je usvojila Evropska komisija

Ocjena kardiovaskularne bezbednosti lijekova koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije) sprovedena je na nivou zemalja EU. Saznanja koja su proistekla iz opsežne procjene, potvrđuju sljedeće:

- Korist primjene diklofenaka veća je od rizika, međutim, trenutno dostupni podaci upućuju na povezanost primjene diklofenaka i povećanog rizika od arterijske tromboembolije, koji je uporediv sa rizikom primjene selektivnih inhibitora ciklooksigenaze
- Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata s utvrđenom kongestivnom insuficijencijom srca (*New York Heart Association - NYHA*, klasa II–IV), ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću ili cerebrovaskularnom bolešću



CALIMS

**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE**

- Liječenje diklofenakom kod pacijenata sa značajnim faktorima rizika za ispoljavanje neželjenih kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i pušenje) smije se započeti, samo nakon pažljive procjene odnosa korist/rizik primjene ovog lijeka
- Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na povećan rizik od tromboembolijskih događaja (npr. moždani udar i infarkt miokarda) povezan sa primjenom diklofenaka, naročito visokih doza (150mg) u toku dužeg vremenskog perioda. Kod svih pacijenata liječenje diklofenakom treba sprovesti najnižom efikasnom dozom, u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma.

Regulatorne mjere koje je donijela CALIMS

Odmah nakon usvajanja preporuka od strane PRAC, prije formalno donijete odluke od strane Evropske komisije, CALIMS je kao regulatornu mjeru sprovela informisanje stručne javnosti o najnovijim preporukama o bezbjednoj primjeni sistemskih formulacija lijekova, koji sadrže diklofenak. Pismo je prosljeđeno koordinatorima za farmakovigilancu u svim zdravstvenim ustanovama, strukovnim udruženjima i Upravi za inspeksijske poslove.

U svijetlu racionalizacije potrošnje lijekova koji sadrže diklofenak u Crnoj Gori, CALIMS je predložila nadležnoj Upravi za inspeksijske poslove pojačan nadzor nad režimom izdavanja diklofenaka. CALIMS je u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet (registracije) sistemskih formulacija koje sadrže diklofenak, odobrila njihovo izdavanje isključivo uz ljekarski recept.

Međutim, i nakon sprovedenih regulatornih mjera od strane CALIMS, prosljeđivanja preporuka o bezbjednoj primjeni diklofenaka, koje su u skladu sa preporukama koje su donijete u zemljama Evropske unije, analiza podataka o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori u 2013. i 2014. godini, potvrđuje neopravdano visok trend u potrošnji diklofenaka, posebno u poređenju sa zemljama regiona, zemljama Evropske unije i drugim zemljama koje primjenjuju visoke standarde u politici propisivanja i potrošnje lijekova.

Potrošnja lijekova u Crnoj Gori se prati u skladu sa međunarodnim standardima u ovoj oblasti, tj. na osnovu ATC koda lijeka i dnevne definisane doze (*DDD- Defined Daily Dose*). *DDD* predstavlja statističku jedinicu praćenja potrošnje lijekova. Ona izražava utvrđenu količinu lijeka koja se najčešće upotrebljava, za najčešću indicaciju (za odrasle) i nezavisna je od cijene, farmaceutskog oblika, koncentracije u jediničnom obliku i veličine pakovanja.

CALIMS je na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11 i "Sl. list CG" br. 06/13) nadležna za prikupljanje podataka o potrošnji lijekova i objavljivanje izvještaja, koji se pripremaju za svaku kalendarsku godinu. Izvještaji CALIMS pružaju sveobuhvatni prikaz potrošnje lijekova u javnom i privatnom sektoru.

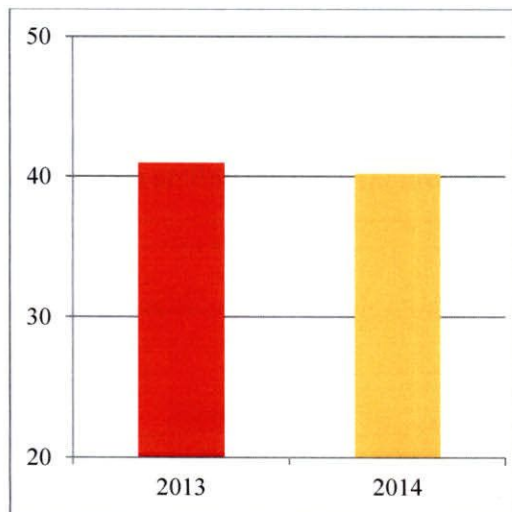
Slijede podaci o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori, poređenja sa zemljama regiona i zemljama koje su prepoznate kao zemlje, u kojima se lijekovi racionalno primjenjuju.



CALIMS

AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE

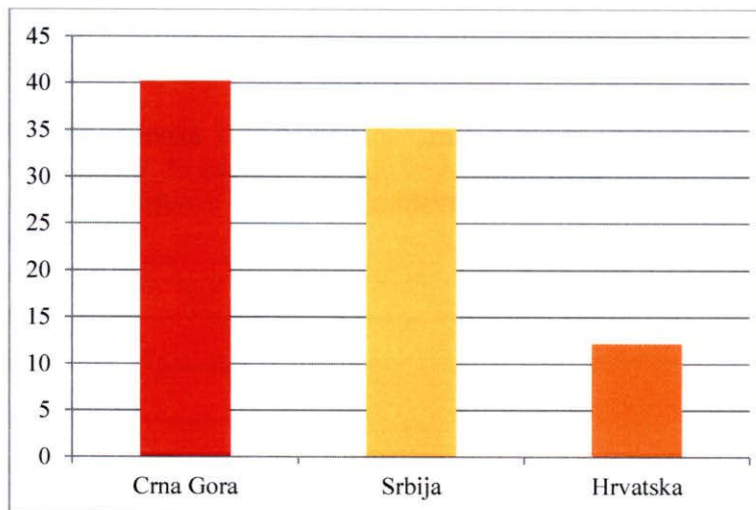
Na **Grafikonu 1** prikazana je potrošnja diklofenaka u Crnoj Gori u 2013. i 2014. godini.



Grafikon 1 - Potrošnja diklofenaka u Crnoj Gori, u DDD/1000/dan, u 2013. i 2014. godini

Analiza izvještaja je pokazala da je potrošnja diklofenaka u 2014. godini, i pored preporuka CALIMS, neznatno smanjena u odnosu na 2013. godinu, za svega 1,87%.

Slijedi uporedni prikaz (**Grafikon 2**) potrošnje diklofenaka za 2014. godinu sa zemljama iz okruženja (Srbija i Hrvatska).



Grafikon 2 - Uporedni prikaz potrošnje diklofenaka (DDD/1000/dan) u 2014. godini

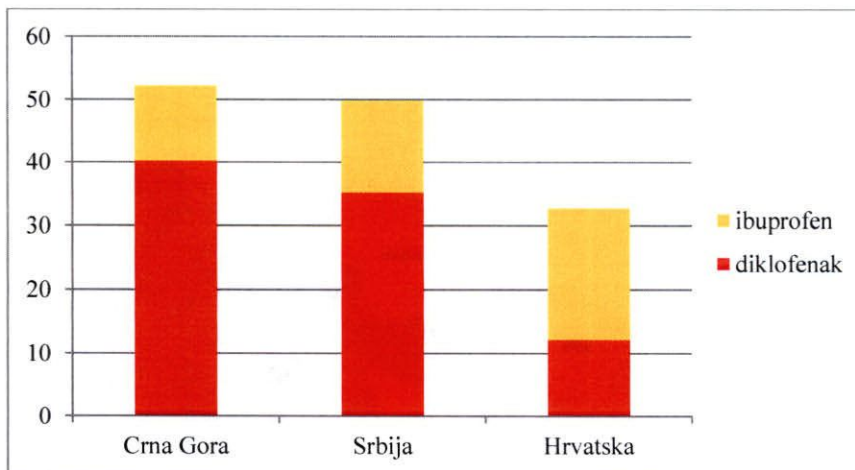


CALIMS

**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE**

Na osnovu **Grafikona 2** zaključuje se da je potrošnja diklofenaka najveća u Crnoj Gori. Posebno su podaci alarmantni u poređenju sa potrošnjom diklofenaka u Hrvatskoj, novom članicom Evropske unije.

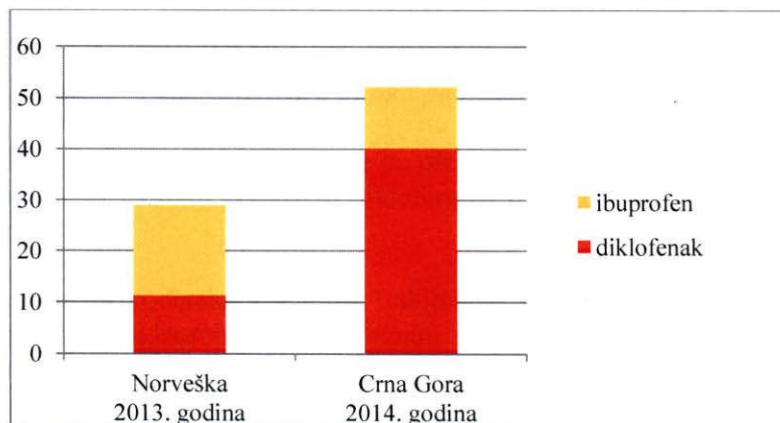
Slijedi uporedni prikaz (**Grafikon 3**) potrošnje diklofenaka i ibuprofena u Crnoj Gori, Srbiji i Hrvatskoj. Poređenja su urađena sa ibuprofenom iz razloga što ibuprofen takođe pripada farmakoterapijskoj grupi: nesteroidni antiinflamatorni i antireumatski lijekovi.



Grafikon 3 - Uporedni prikaz odnosa potrošnje diklofenaka i ibuprofena (DDD/1000/dan) u 2014. godini

Na osnovu **Grafikona 3** zaključuje se da je odnos potrošnje diklofenaka i ibuprofena u korist primjene diklofenaka najviše izražen u Crnoj Gori.

Podaci o potrošnji diklofenaka i ibuprofena u Crnoj Gori su upoređivani i sa podacima o potrošnji ova dva lijeka u Norveškoj, zemlji koja primjenjuje visoke standarde u politici propisivanja i potrošnje lijekova i koja je kolijevka ATC/DDD metodologije za praćenje potrošnje lijekova.



Grafikon 4 - Uporedni prikaz odnosa potrošnje diklofenaka i ibuprofena (DDD/1000/dan)

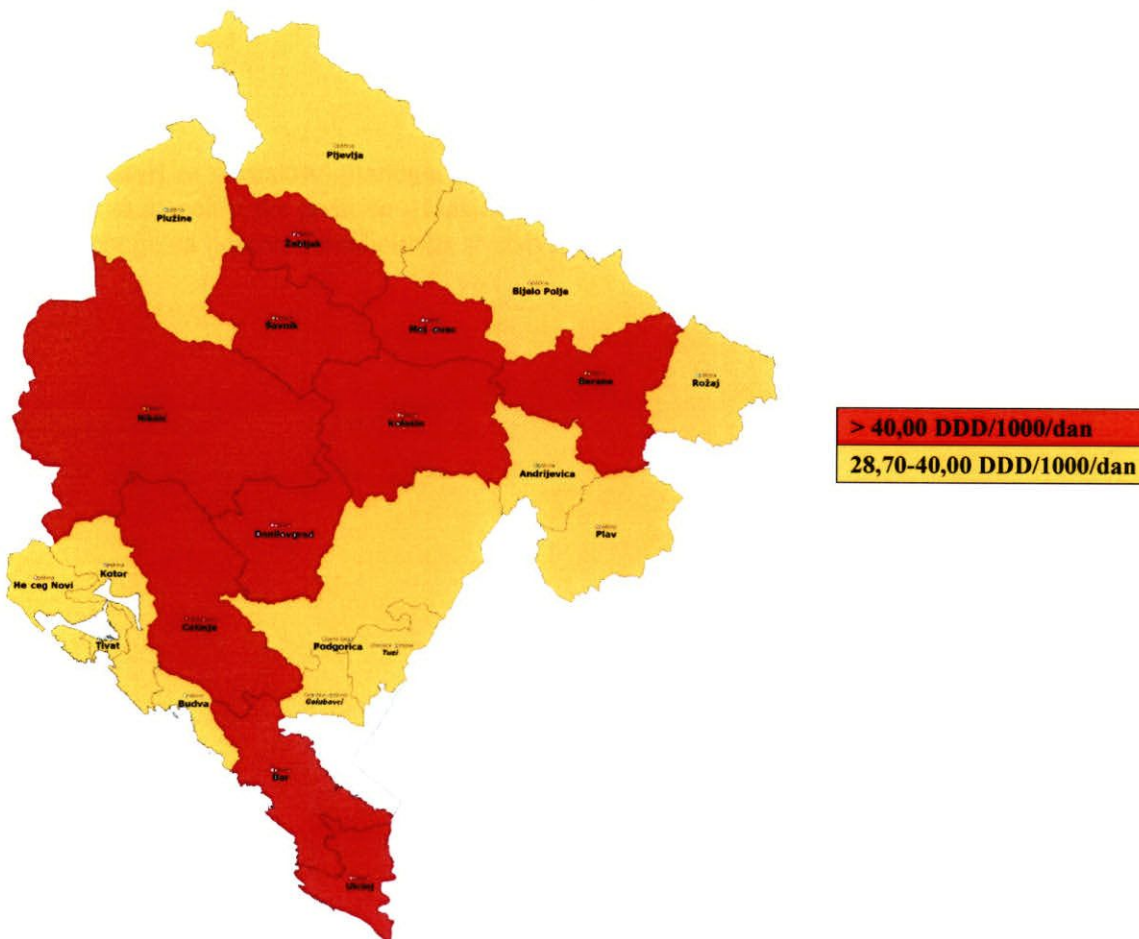


CALIMS

**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE**

Analiza odnosa potrošnje u Crnoj Gori ova dva lijeka sa potrošnjom u Skandinavskim zemljama, konkretno sa Norveškom (**Grafikon 4**), dodatno ide u prilog zaključku da se lijekovi koji sadrže diklofenak, u Crnoj Gori neracionalno primjenjuju.

CALIMS je zbog ukupne potrošnje diklofenaka, koja je zabrinjavajuća, analizirala njegovu potrošnju i po opštinama u Crnoj Gori (**Slika 1**).



Slika 1 - Potrošnja diklofenaka po opštinama u 2014. godini

Na osnovu ovih podataka i analize potrošnje po oštinama u Crnoj Gori, vidi se da je potrošnja u 10 opština veća od ukupne potrošnje diklofenaka u Crnoj Gori, koja je iznosila 40,22 DDD/1000/dan.

Iz svih gore iznesenih podataka i analiza, zaključuje se da je potrebna kontrola upotrebe diklofenaka, ne samo nadzorom nad odobrenim režimom izdavanja, koji je isključivo na ljekarski recept, već i propisivanja, i to na svim nivoima zdravstvene zaštite.



CALIMS

**AGENCIJA ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA
CRNE GORE**

Sprovođenje ovih mjera i saradnja svih subjekata u zdravstvenom sistemu, posebno uzimajući u obzir ozbiljne rizike po zdravlje od neracionalne primjene diklofenaka, su u svrsi očuvanja javnog zdravlja i bezbjednosti naših pacijenata.



DIREKTOR

dr Milorad Drljević

Co:

- Koordinator za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama
- Uprava za inspekcijske poslove – Odsjek za poslove zdravstveno sanitarne inspekcije
- a/a Agencije za lijekove i medicinska sredstva