



**IZVJEŠTAJ  
O PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA U CRNOJ GORI  
U 2021. GODINI**

Podgorica, jun 2022. godine

## SADRŽAJ

<b>I</b>	<b>Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2021. godini .....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova .....</b>	<b>7</b>
2.1.	Izvori prijava .....	7
2.1.1.	Zdravstveni radnik kao primarni izvještač.....	9
2.1.2.	Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama .....	11
2.1.3.	Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama.....	13
2.1.4.	Načini prijavljivanja .....	14
2.2.	Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova .....	16
2.2.1.	Neželjena dejstva lijekova i neželjeni događaji nakon imunizacije.....	16
2.2.2.	Ozbiljnost neželjenog dejstva.....	17
2.2.3.	Analiza prema polu i uzrastu.....	18
2.2.4.	Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka .....	20
2.2.5.	Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju .....	24
2.2.6.	Najčešće prijavljena neželjena dejstva.....	27
2.2.7.	Prijave neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19 .....	28
<b>III</b>	<b>Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sproveo CInMED u 2021. godini .....</b>	<b>32</b>
3.1	Pisma zdravstvenim radnicima koja se odnose na vakcine protiv COVID-19.....	33
3.1.1.	Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od ispoljavanja tromboze praćene trombocitopenijom, nakon primjene vakcine ▼Vaxzevria .....	33
3.1.2.	Pismo zdravstvenim radnicima o kontraindikovanoj primjeni vakcine ▼ Vaxzevria kod osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja .....	33
3.1.3.	Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od trombocitopenije (uključujući imunološku) sa ili bez krvarenja nakon primjene vakcine ▼Vaxzevria .....	34
3.1.4.	Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od miokarditisa i perikarditisa nakon primjene vakcine ▼Comirnaty .....	34
3.1.5.	Pismo zdravstvenim radnicima o produženju roka upotrebe vakcine ▼Comirnaty .....	34
3.2	Informisanje zdravstvenih radnika o bezbjednosti primjene lijekova u terapiji COVID-19.....	34
3.3	Pismo zdravstvenim radnicima o stavljanju u promet nove formulacije tableta Euthyrox® (levotiroksin natrijum).....	35
3.4	Pismo zdravstvenim radnicima o suženju indikacionog područja lijeka Esmya® (ulipristal acetat) usljed rizika od ozbiljnog oštećenja funkcije jetre.....	35
3.5	Pismo zdravstvenim radnicima o primjeni lijeka Buscopan® (hioscin butilbromid) i podsjećanju na antiholinergički efekat lijeka.....	36
<b>IV</b>	<b>Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti CInMED realizovanih u 2021. godini u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova .....</b>	<b>37</b>
4.1	Informacioni sistem i portal CInMED .....	37
4.2	Uključivanje pacijenata u sistem farmakovigilance.....	37
4.3	Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance.....	38
4.4	Edukativna kampanja #MedSafetyWeek .....	39
	<b>ZAKLJUČAK.....</b>	<b>40</b>

## UVOD

Na osnovu Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", br. 080/20) i Pravilnika o načinu prikupljanja podataka i načinu prijavljivanja i praćenja neželjenih dejstava lijekova za upotrebu u humanoj medicini ("Sl. list CG" br. 46/14) Institut za lijekove i medicinska sredstva (u daljem tekstu: CInMED) je nadležan za praćenje bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. Farmakovigilanca je naučna disciplina i skup aktivnosti vezanih za detekciju, prikupljanje, procjenu, razumijevanje i prevenciju neželjenih dejstava lijekova, kao i drugih problema vezanih za bezbjednost njihove primjene. Zdravstveni radnici i nosioci dozvole/podnosioci zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije su u obavezi da svaku sumnju na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka prijave CInMED. Uspješno ostvarivanje ove nadležnosti, koja je od značaja za unapređenje zdravlja ljudi, direktno zavisi od angažovanja i učešća zdravstvenih radnika, koji su najznačajniji izvor informacija o bezbjednosti i efikasnosti lijekova koje propisuju/izdaju i primjenjuju. Od velikog je značaja da te informacije dostave CInMED, u vidu prijave sumnji na neželjena dejstva lijekova, posebno kada su u pitanju sumnje na ozbiljna i neočekivana neželjena dejstva i neželjena dejstva nakon primjene novih lijekova.

Usvajanjem novog Zakona o lijekovima, koji je usaglašen sa regulativom Evropske unije (EU) iz oblasti farmakovigilance, 2020. godine su i pacijenti u Crnoj Gori dobili mogućnost da direktno CInMED prijave svoju sumnju na neželjeno dejstvo lijeka. Pacijentima je na raspolaganju forma za online prijavu kojoj se pristupa preko portala CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)) kao i Obrazac za prijavu neželjenog dejstva lijeka od strane pacijenta, koji je takođe objavljen na portalu. Iskustva zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance, a i prva iskustva CInMED, pokazuju da su prijave koje dostave pacijenti jednako kvalitetne i značajne za procjenu bezbjednosnog profila lijeka kao i prijave koje potiču od zdravstvenih radnika. Ipak, kako CInMED nije zdravstvena ustanova, nadležna za davanje medicinskih savjeta i liječenje pacijenata, važno je pojasniti da se za terapiju prijavljenih simptoma, za koje sumnja da mogu biti izazvani primjenom nekog lijeka, pacijent mora obratiti svom izabranom doktoru.

Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova je na osnovu odgovarajućeg Pravilnika o bližim uputstvima za obavljanje monitoringa i uspostavljanje procesa evaluacije, sa indikatorima i kriterijumima pomoću kojih se vrši monitoring, odnosno evaluacija kvaliteta zdravstvene zaštite ("Sl. list CG" br. 17/15) jedan od kriterijuma kvaliteta rada zdravstvenih ustanova i od velike je važnosti da sve zdravstvene ustanove u Crnoj Gori aktivno učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova. Povećanje broja i kvaliteta prijave neželjenih dejstava lijekova koje se prosljede nadležnim institucijama nije pokazatelj njihove neadekvatne bezbjednosti, već unapređenja svijesti o značaju prijavljivanja, u cilju, od strane CInMED, kontinuirane procjene odnosa koristi i rizika od primjene lijekova u prometu.

Analiza podataka iz prijave pomaže brzom identifikaciji mogućih problema u vezi sa primjenom lijekova i blagovremenom rješavanju uočenih problema, što konačno unapređuje javno zdravlje i bezbjednost pacijenata.

Crna Gora je od oktobra 2009. godine punopravna članica Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, tako da se sve prijave koje primi CInMED čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u globalnu bazu podataka ovog Programa. Na taj način CInMED, zajedno sa ostalim učesnicima u sistemu farmakovigilance (zdravstveni radnici, pacijenti i odgovorne osobe proizvođača lijekova) daje svoj doprinos globalnom praćenju bezbjednosti primjene lijekova.

U dvanaestom po redu godišnjem izvještaju o neželjenim dejstvima lijekova, u kojem je prikazana detaljna analiza prijave neželjenih dejstava lijekova koje su dostavljene na adresu CInMED u periodu od 01.01.2021. do 31.12.2021. godine, predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su u ovom periodu preduzete u cilju očuvanja javnog zdravlja, kao i brojne aktivnosti koje je sproveo CInMED u cilju unapređenja svijesti o značaju

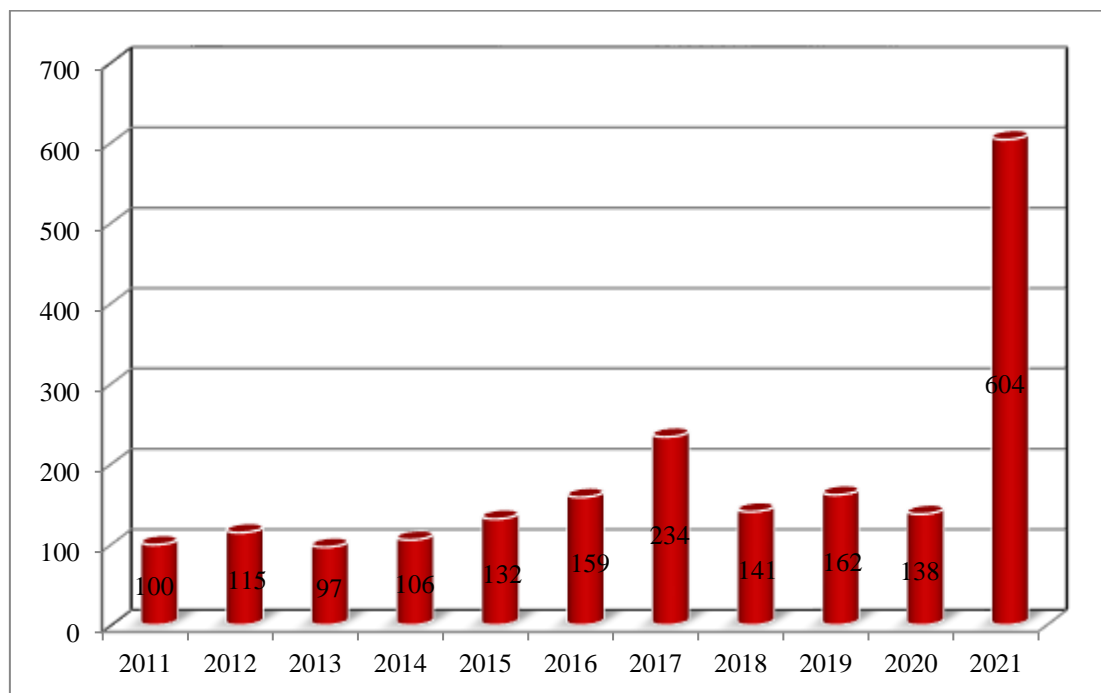
farmakovigilance. Praćenje bezbjednosti primjene vakcina protiv COVID-19 je obilježilo 2021. godinu kada je u pitanju farmakovigilanca, tako da je i u godišnjem izvještaju dat osvrt na prijave neželjenih događaja nakon primjene ovih vakcina.

## I Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2021. godini

U 2021. godini CInMED je dostavljeno ukupno 604 inicijalnih prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka i 69 *follow up* prijava (kojima su dostavljene dodatne informacije za prethodno prijavljeni slučaj). Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, se čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u bazu podataka Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova.

Ukupan broj prijava (*Slika 1.*) predstavlja zbir

- spontanijh prijava dostavljenijh CInMED od strane zdravstvenijh radnika
- spontanijh prijava dostavljenijh CInMED od strane pacijenata
- spontanijh prijava dostavljenijh CInMED od strane predstavnika nosilaca dozvole za lijek/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije koja uvozi lijek
- prijava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, koje CInMED prosljeđuju odgovorne osobe sponzora ispitivanja ili zdravstveni radnik koji učestvuje u ispitivanju
- spontanijh prijava neželjenijh događaja nakon primjene vakcina, koje CInMED dobija direktno od zdravstvenijh radnika, pacijenata, ili posredstvom Instituta za javno zdravlje, institucije koja je nadležna za sprovođenje i nadzor nad sprovođenjem imunizacija u Crnoj Gori.



*Slika 1. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka od 2011. do 2021. godine*

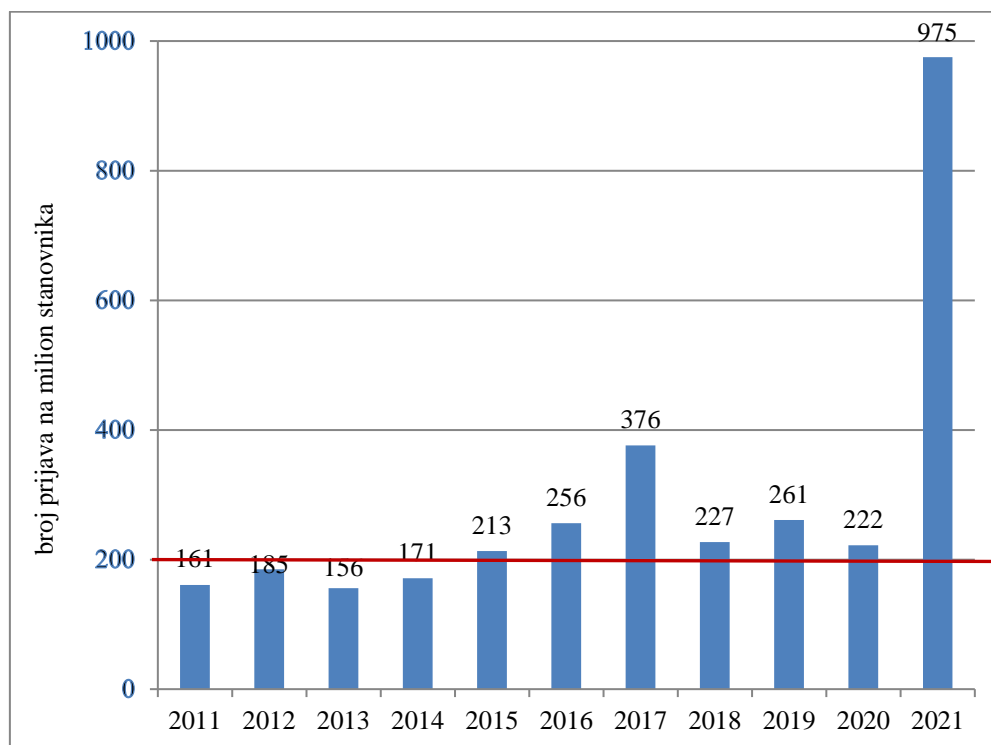
U 2021. godini zabilježen je izuzetan rast broja prijava neželjenijh dejstava lijekova koje su zdravstveni radnici i pacijenti direktno, ili putem predstavnika proizvođača lijekova, dostavili CInMED. Glavni uzrok ovog trenda je masovna imunizacija protiv COVID-19, koja je izazvala veliku pažnju i stručne i opšte javnosti, sa aspekta praćenja bezbjednosti njihove primjene. Zdravstveni radnici i pacijenti su aktivno učestvovali u sistemu farmakovigilance i dali značajan doprinos praćenju bezbjednosti primjene vakcina protiv COVID-19 u Crnoj Gori. Takođe,

dostavljene prijave su potvrdile poznati bezbjednosni profil vakcina i nijesu zahtijevale regulatorne mjere od strane CInMED kada je u pitanju imunizacija protiv COVID-19.

Analiza broja prijava neželjenih dejstava lijekova u 2021. godini ukazuje na porast broja prijava koje su dostavljene CInMED od strane odgovornih osoba za farmakovigilancu nosilaca dozvole za lijek, koji su u zakonskoj obavezi da imaju sistem farmakovigilance i da ga u kontinuitetu unapređuju (78 od 604 u 2021. godini, a 62 od ukupno 138 prijava u 2020. godini). Povećanje broja i kvaliteta prijava koje se prosljede na adresu CInMED je pouzdan pokazatelj postojanja i unapređenja njihovog sistema farmakovigilance. U toku 2021. godine CInMED je dostavljeno 55 prijava iz neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, dok jedna prijava potiče iz literature.

CInMED je i u toku 2021. godine ispunila kriterijume SZO za funkcionalan sistem farmakovigilance, što pored ostalog podrazumijeva više od 200 prijava/milion stanovnika godišnje. Kriterijumi koje je definisala SZO se odnose na:

- *redovno prosljeđivanje prijavljenih neželjenih dejstava u bazu podataka SZO (mjesečno, ili najmanje jednom kvartalno)*
- *prosljeđivanje više od 200 prijava na milion stanovnika godišnje\**  
\* Uzimajući u obzir zvanične podatke Zavoda za statistiku Crne Gore (MONSTAT) o broju stanovnika u Crnoj Gori, CInMED je tokom 2021. godine prosljedio u bazu podataka SZO ukupno 975 prijava/milion stanovnika
- *prosljeđivanje prijava iz različitih geografskih područja u Crnoj Gori*
- *prosljeđivanje prijava koje se odnose na različite farmakoterapijske grupe lijekova i neželjena dejstva ispoljena na različitim sistemima organa*
- *prosljeđivanje prijava neželjenih reakcija na vakcine*
- *prosljeđivanje prijava sa što je moguće više informacija o slučaju, koje su neophodne za pouzdanu procjenu uzročno posljedične povezanosti*
- *kompletna medicinska procjena koja uključuje pored procjene ozbiljnosti, očekivanosti i procjenu uzročno-posljedične povezanosti (kauzalitet) svih prijavljenih slučajeva neželjenih dejstava.*



**Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za period od 2011. do 2021. godine**

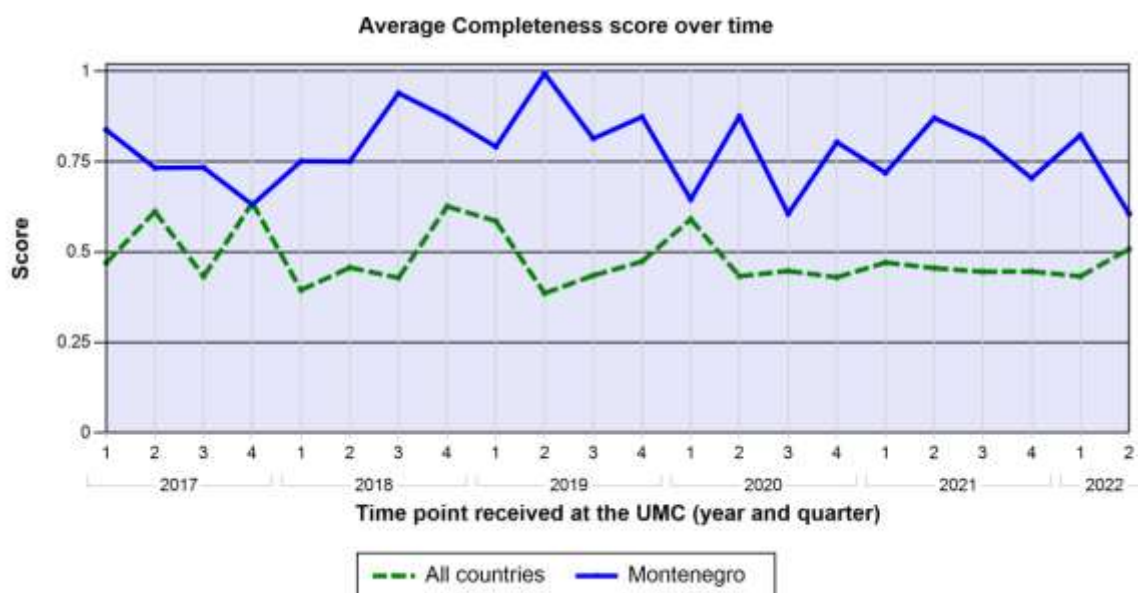
Pored broja prijavljenih neželjenih dejstava, jedan od indikatora uspješnosti i efikasnosti sistema farmakovigilance je i kvalitet svake prijave pojedinačno, u smislu informacija koje prijava sadrži. Prijave koje imaju dovoljno informacija o slučaju i koje su dobro dokumentovane, omogućavaju pouzdaniju procjenu kauzaliteta, tj. povezanosti suspektnog lijeka sa prijavljenim neželjenim reakcijama. Kolaborativni centar Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova koji se nalazi u Upsali (Švedska) je razvio **VigiGrade** - sistem koji mjeri zastupljenost relevantnih informacija na svakoj pojedinačnoj prijavi neželjenog dejstva lijeka.

U **tabeli 1** je dat prikaz podataka sa prijave neželjenog dejstva koji se uzimaju u obzir prilikom izračunavanja skora – broјčane vrijednosti koja ukazuje na kvalitet prijave.

**Tabela 1. Prosječna kompletost pojedinačne prijave neželjenog dejstva**

<b>Godište pacijenta</b>	Godine pacijenta u trenutku ispoljavanja neželjene reakcije
<b>Pol</b>	Pol pacijenta
<b>Država</b>	Država u kojoj je prijavljena neželjena reakcija
<b>Tip prijave</b>	Spontana, prijava iz ispitivanja, ostalo
<b>Primarni izvještač</b>	Kvalifikacija, npr farmaceut ili ljekar
<b>Komentari</b>	Narativ koji uključuje komentare, zapažanja primarnog izvještača
<b>Doziranje</b>	Ukupna dnevna doza za suspektne i lijekove koji stupaju u interakcije
<b>Indikacija</b>	Indikacija za suspektne i lijekove koji stupaju u interakcije
<b>Vremenski period do ispoljavanja neželjene reakcije</b>	Vremenski period od uzimanja lijeka do ispoljavanja neželjenih reakcija
<b>Ishod</b>	Ishod svake prijavljene reakcije
<b>KOMPLETNOST PRIJAVE</b>	<b>Prosječna broјčana vrijednost koja se dobija na osnovu podataka navedenih u tabeli</b>

Na **slici 3** prikazan je grafik koji se odnosi na analizu zemalja članica Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova u pogledu kvaliteta prijava (*completeness score*) koje prosleđuju u bazu podataka SZO. Analiza je dio izvještaja koji se na zahtjev CInMED, dostavlja od strane *Uppsala Monitoring Centre* (UMC).

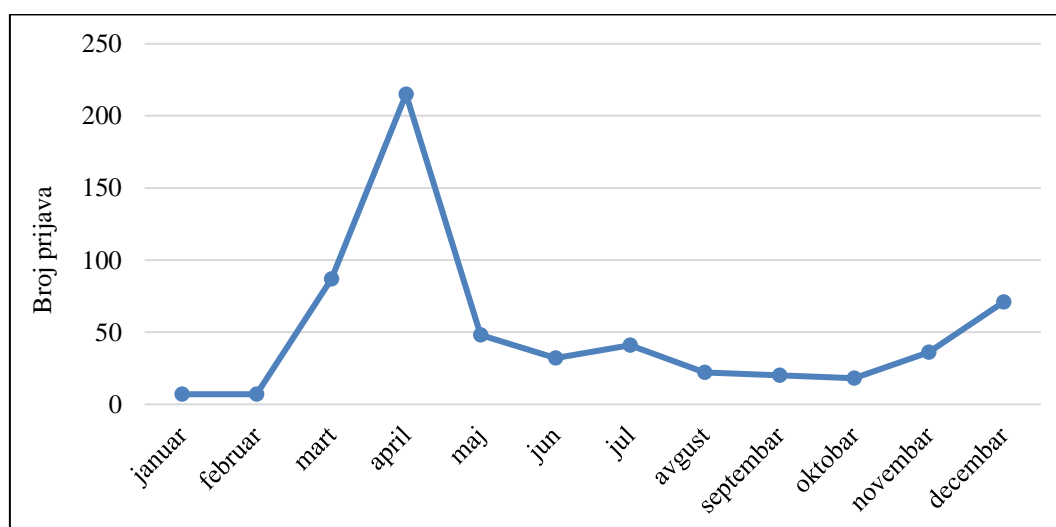


**Slika 3. Uporedni prikaz kvaliteta (completeness score) prijava prosljeđenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 2017. do 2021.godine**

Kao što se može vidjeti, prijave neželjenih dejstava lijekova koje stižu na adresu CInMED, zajedno sa dodatnim (*follow up*) informacijama koje dostave zdravstveni radnici i predstavnici proizvođača lijekova, su dobrog kvaliteta tj. u najvećem broju slučajeva omogućavaju pouzdanu procjenu uzročno-posljedične povezanosti između suspektnih lijekova i ispoljenih neželjenih dejstava. Tokom edukacija za zdravstvene radnike, u organizaciji CInMED, ukazuje se na značaj što većeg broja podataka na prijavi i u tom smislu saradnje sa zdravstvenim radnicima vezano za dobijanje dodatnih informacija, kada su iste dostupne.

Pored kvantiteta (broja prijava), kvaliteta (zastupljenosti ključnih informacija o slučaju na prijavi) za sistem farmakovigilance, posebno u smislu optimalnog korišćenja raspoloživih resursa, značajan je i podatak o učestalosti tj dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

Kada je riječ o dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2021. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su najveći broj prijava dostavili CInMED u aprilu, za razliku od prethodnih godina kada je najveći broj prijava dostavljan krajem godine (*Slika 4.*).



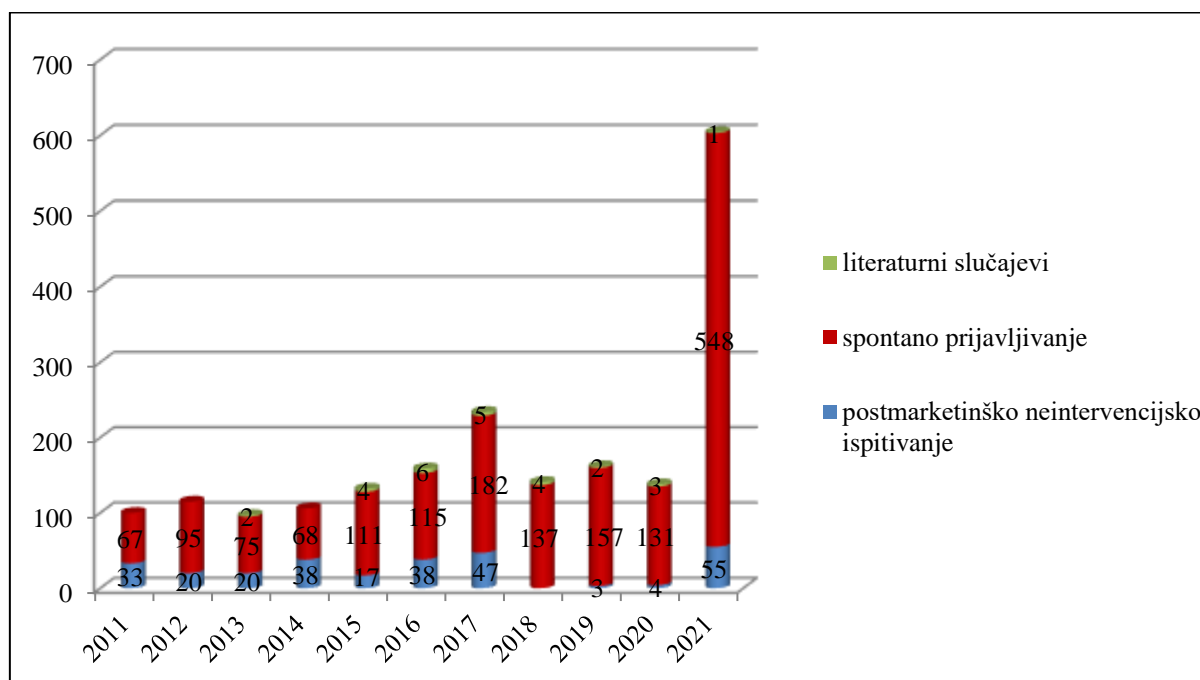
**Slika 4. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2021. godine**

Tokom prethodnih godina, porast broja prijava krajem godine se vezivao za održavanje godišnje globalne kampanje #MedSafetyWeek u novembru, koja ima za cilj promociju prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Period najčešćeg dostavljanja prijava u toku 2021. godine odgovara početku primjene vakcina protiv COVID-19 u Crnoj Gori, prije svega periodu vakcinacije zdravstvenih radnika, koji su u velikom broju prijavili CInMED neželjene reakcije koje su sami iskusili tom prilikom.

## II Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova

### 2.1. Izvori prijava

U toku 2021. godine CInMED je primio ukupno 548 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika i pacijenata, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Dostavljeno je i 55 prijava neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, kao i jedna prijava iz literature. Ukupan broj prijava zabilježio je porast od 337.68% u odnosu na 2020. godinu (604 prijave u 2021. a 138 prijave u 2020. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je povećan za 318.32% (548 prijava u 2021. godini, a 131 prijava u 2020.) (*Slika 5.*).



**Slika 5. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka u periodu od 2011. do 2021. godine**

Tokom 2021. godine CInMED je primio jednu prijavu iz medicinske literature. U relevantnom Pravilniku i uputstvu o načinu dostavljanja prijava koje se nalazi na portalu CInMED, navodi se da je obaveza odgovorne osobe za farmakovigilancu nosioca dozvole za lijek da redovno pretražuje lokalnu i globalnu relevantnu medicinsku literaturu, uključujući i publikovane radove/apstrakte sa održanih naučnih i stručnih skupova, kao značajan izvor informacija o bezbjednosti lijekova. Ukoliko su u navedenoj literaturi opisani slučajevi neželjenih dejstava koji su se ispoljili u Crnoj Gori, obaveza odgovorne osobe za farmakovigilancu nosioca dozvole za lijek je da ih bez odlaganja dostavi CInMED, u strogo definisanim vremenskim rokovima.

CInMED apeluje na zdravstvene radnike da svaki slučaj ispoljenog neželjenog dejstva koji je tema njihovog naučnog/stručnog rada bez odlaganja prijave, jer svako odloženo prijavljivanje može spriječiti blagovremenu detekciju signala i određenu regulatornu akciju/odluku. CInMED



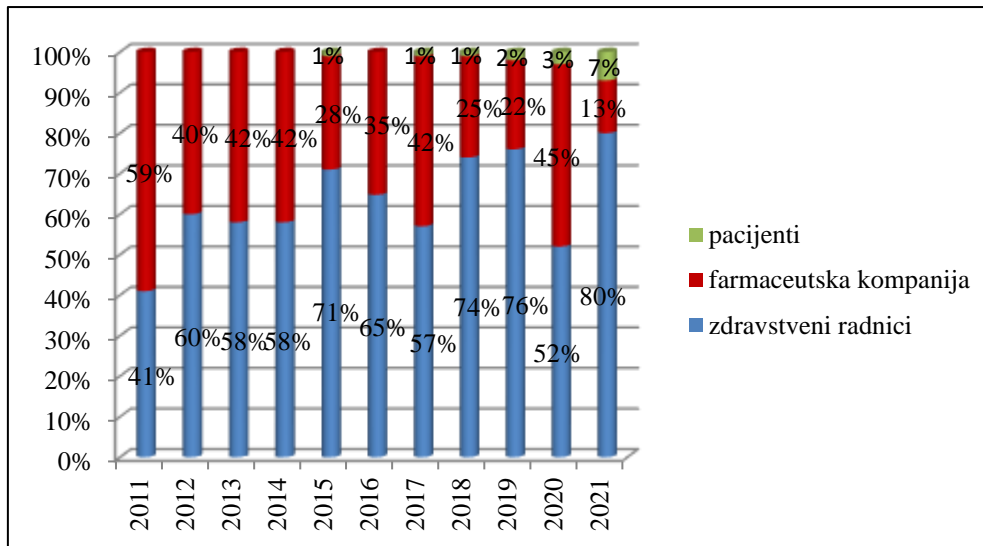
je identifikovao problem neprijavljivanja neželjenih dejstava od strane zdravstvenih radnika koji su autori radova na temu neželjenih dejstava lijekova, za potrebe naučnih i stručnih skupova. U kontinuiranoj edukaciji zdravstvenih radnika koju CInMED sprovodi i ova problematika se navodi kao jedan od bitnih razloga manjeg broja prijavljenih, u odnosu na broj ispoljenih neželjenih dejstava lijekova.

Od 548 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka, za 441 slučaj je zdravstveni radnik je poslao prijavu CInMED, dok su 42 prijave dostavili pacijenti, u direktnoj komunikaciji sa CInMED. U 78 slučajeva CInMED je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije (65 iz spontanog prijavljivanja, 12 prijava iz neintervencijskih ispitivanja i jedna prijava dobijena pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature). Kada su u pitanju spontane prijave koje su dostavili nosioci dozvole za lijek, primarni izvještači su bili zdravstveni radnici, osim u jednom slučaju kada je to bio pacijent (*Tabela 2., Slika 6.*).

Kao što se može vidjeti na *slici 6*, CInMED i dalje najveći broj prijava dobija direktno od zdravstvenih radnika. Učešće zdravstvenih radnika u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2021. godini je bilo značajno veće u odnosu na prethodne godine, pri čemu se ubjedljivo najveći broj prijava koje su zdravstveni radnici dostavili odnosio na neželjene događaje nakon primjene vakcina protiv COVID-19. Ovo predstavlja rezultat prethodnih brojnih edukacija zdravstvenih radnika na temu praćenja bezbjednosti primjene vakcina i govori o značaju njihovog aktivnog učešća u sistemu farmakovigilance, prije svega kada su u pitanju novi lijekovi. Sa druge strane, primijećen je i porast broja prijava dostavljenih od strane nosilaca dozvole za lijek u odnosu na prethodnu godinu, što govori o unapređenju sistema farmakovigilance i ispunjavanju zakonskih obaveza od strane farmaceutskih kompanija čiji su lijekovi u prometu u Crnoj Gori. Osim toga, u avgustu 2020. godine su pacijenti, usvajanjem novog Zakona o lijekovima, dobili mogućnost direktnog prijavljivanja sumnje na neželjeno dejstvo lijeka CInMED. U toku 2021. godine CInMED je primio 42 prijave direktno od pacijenata, dok je jednu prijavu pacijent dostavio posredstvom nosioca dozvole za lijek. Prijave dostavljene od strane pacijenata su bile adekvatno popunjene i sadržale su dovoljno podataka potrebnih za stručnu procjenu prijave. Ovo jasno pokazuje da su pacijenti takođe bili izuzetno zainteresovani za praćenje bezbjednosti primjene lijekova, prije svega vakcina protiv COVID-19, kao i da su prepoznali svoju ulogu u sistemu farmakovigilance. CInMED očekuje još aktivnije učešće pacijenata u sistemu spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u budućem periodu. Iskustva zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance pokazuju da je učešće pacijenata dragocjeno za unapređenje nadzora nad bezbjednom primjenom lijekova, kao i donošenje adekvatnih regulatornih mjera kojima se minimiziraju rizici vezani za njihovu primjenu.

**Tabela 2. Prikaz broja prijava od strane zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora ispitivanja**

PODNOŠILAC PRIJAVE	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	484 (80.13%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja	78 (12.91%)
Pacijent	42 (6.95%)
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>604 (100%)</b>



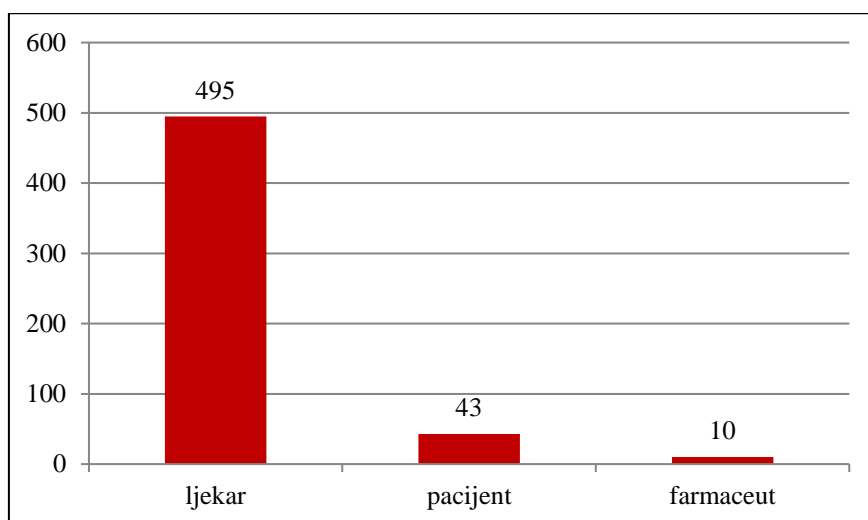
**Slika 6. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veleddrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2011. do 2021. godine**

Značajno povećanje broja prijava dostavljenih direktno od strane zdravstvenih radnika je prije svega odraz praćenja bezbjednosti primjene vakcina protiv COVID-19. Kada je u pitanju broj prijava dostavljen CInMED direktno od strane pacijenata, povećanje ovog broja je u skladu sa izmjenom zakonskog okvira koji sada prepoznaje pacijente kao direktne učesnike u sistemu farmakovigilance, ali predstavlja i rezultat povećanog interesovanja pacijenata za bezbjednost primjene vakcina u toku masovne imunizacije.

Broj prijava dostavljenih od strane nosilaca dozvole za lijek se takođe povećao u odnosu na prethodne godine, iako je u 2021. godini procentualno udio ovih prijava u ukupnom broju prijava manji. Usvajanjem Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", br. 080/20) uvedena je kontrola sistema farmakovigilance nosioca dozvole za lijek, kao nova nadležnost CInMED. Sprovođenje kontrole sistema farmakovigilance nosioca dozvole će biti efikasan instrument provjere ispunjenosti zahtjeva lokalne regulative od strane nosilaca dozvole za lijek, u dijelu koji se odnosi na farmakovigilancu.

### 2.1.1. Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

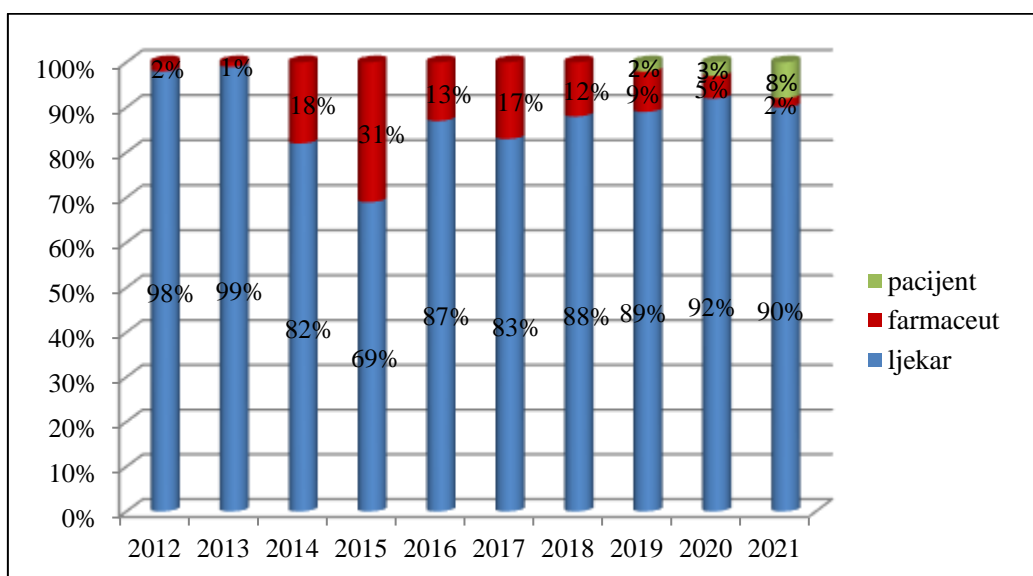
Od ukupno 548 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 495 slučajeva primarni izvještač je bio ljekar, dok je za 10 prijava to bio farmaceut (*Slika 7.*). Ljekari su, kao i prethodnih godina, zdravstveni radnici koji su prosljedili CInMED najveći broj prijava.



**Slika 7. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanijh prijavi**

Tokom 2021. godine na adresu CInMED dostavljeno je ukupno 10 prijavi od strane farmaceuta. Podaci govore da još uvijek veoma mali broj farmaceuta prijavljuje neželjena dejstva lijekova, uzimajući u obzir njihov broj i značaj u zdravstvenom sistemu (*Slika 8.*). Farmaceuti zaposleni u apotekama, koji obavljaju farmaceutsku zdravstvenu djelatnost, predstavljaju vrlo značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova, u prvom redu lijekova čiji je režim izdavanja bez ljekarskog recepta, u direktnom su kontaktu sa pacijentima i u značajnom procentu učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u državama sa razvijenim sistemom farmakovigilance. Iako je preopterećenost farmaceuta u periodu pandemije COVID-19 vjerovatno jedan od razloga niskog broja dostavljenih prijavi, potrebna je dalja edukacija i promocija spontanog prijavljivanja, kako bi učešće farmaceuta u sistemu farmakovigilance bilo aktivnije.

Od velike važnosti je da u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova pored zdravstvenih radnika koji su zaposleni u državnim zdravstvenim ustanovama, učestvuju i zdravstveni radnici zaposleni u privatnom sektoru, imajući u vidu činjenicu da je prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova jedan od kriterijuma kvaliteta rada svake zdravstvene ustanove. U toku 2021. godine od ukupno 10 prijavi koje su dostavili farmaceuti, 6 prijavi je dostavljeno iz privatnog sektora.



**Slika 8. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u spontanom prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2012. do 2021. godine**

Kada su u pitanju prijave dobijene iz postmarketinških ispitivanja i drugih oblika organizovanog prikupljanja podataka, od 55 dostavljenih prijava, za 9 prijava je izvještač bila medicinska sestra, a za ostale prijave izvještači su bili ljekari. Medicinske sestre, kao zdravstveni radnici koji su u svakodnevnom kontaktu sa pacijentima, mogu biti značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova, naročito kada su u pitanju rizici vezani za način primjene lijeka.

Vrlo značajan parametar za izvještavanje i praćenje je i specijalnost zdravstvenih radnika koji su prijavili neželjena dejstva CInMED. Izvještavanje po ovom parametru je od velikog značaja za ciljne edukacije i dalju strategiju CInMED u pogledu unapređenja sistema farmakovigilance (*Tabela 3.*). Najveći broj od ukupno 542 prijave za koje je izvještač ljekar, su dostavili epidemiolozi, što prije svega govori o dobro organizovanom nadzoru nad imunizacijom protiv COVID-19 i saradnji epidemioloških službi sa CInMED u smislu prijavljivanja neželjenih događaja nakon imunizacije. Osim toga, značajan broj prijava je prethodne godine dostavljen od strane izabranih doktora za odrasle. Ove prijave se takođe u najvećem dijelu odnose na prijave neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19, što pokazuje da su zdravstveni radnici u Crnoj Gori svjesni značaja sponatnog prijavljivanja u praćenju bezbjednosti primjene novih lijekova i detekcije potencijalnih problema vezanih za njihovu primjenu. Na trećem mjestu prema broju dostavljenih prijava u 2021. godini su bili onkolozi, što je prije svega posljedica bezbjednosnog profila lijekova koji se koriste u terapiji onkoloških pacijenata.

**Tabela 3. Broj prijava prema specijalnosti ljekara kao primarnih izvještača**

<b>SPECIJALIZACIJA</b>	<b>BROJ PRIJAVA</b>
<b>Epidemiologija</b>	<b>206</b>
<b>Doktor opšte medicine</b>	<b>120</b>
<b>Onkologija</b>	<b>76</b>
<b>Porodična medicina</b>	<b>29</b>
<b>Neurologija</b>	<b>24</b>
<b>Interna medicina</b>	<b>24</b>
<b>Opšta medicina</b>	<b>11</b>
<b>Hematologija</b>	<b>9</b>
<b>Pedijatrija</b>	<b>6</b>
<b>Anesteziologija</b>	<b>5</b>
<b>Reumatologija</b>	<b>5</b>
<b>Dermatovenerologija</b>	<b>4</b>
<b>Gastroenterologija</b>	<b>3</b>
<b>Infektologija</b>	<b>2</b>
<b>Endokrinologija</b>	<b>2</b>
<b>Ginekologija</b>	<b>1</b>
<b>Mikrobiologija</b>	<b>1</b>
<b>Neurohirurgija</b>	<b>1</b>
<b>Oftalmologija</b>	<b>1</b>
<b>Psihijatrija</b>	<b>1</b>
<b>Nepoznato</b>	<b>11</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>542</b>

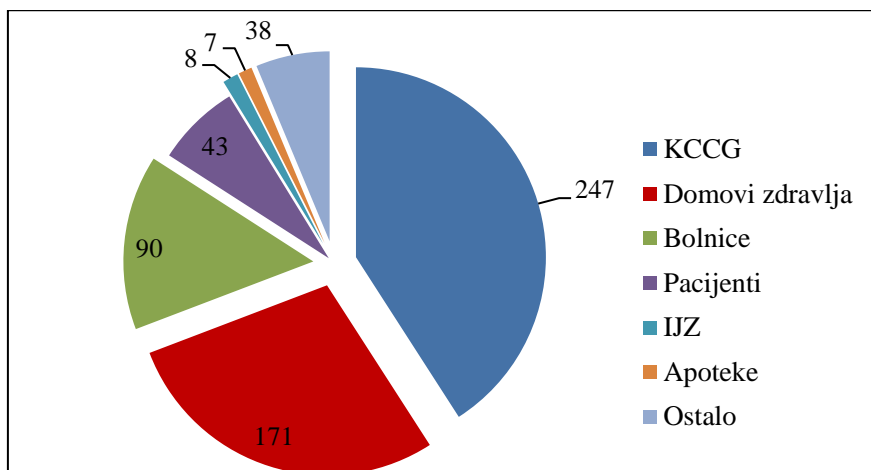
### 2.1.2. Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini dostavili su zdravstveni radnici Kliničkog centra Crne Gore, što je i za očekivati, imajući u vidu veliki broj zaposlenih zdravstvenih radnika i veliki broj pacijenata koji se zbrinjavaju u ovoj ustanovi (*Tabela 4., Slika 9.*). U domovima zdravlja, od maja 2012. godine izabrani doktori imaju mogućnost direktnog slanja prijava CInMED kroz

IISZ, koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CInMED, tako da je ovo najčešći način dostavljanja prijava iz primarne zdravstvene zaštite. Kada je u pitanju primarna zdravstvena zaštita, u toku 2021. godine najveći broj prijava je dostavljen iz Doma zdravlja Danilovgrad, što je rezultat brižljive evidencije neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19 od strane izabranog doktora za odrasle. Takođe, zbog praćenja bezbjednosti vakcinacije protiv COVID-19, značajan broj prijava je dostavljen iz Doma starih u Risnu, čiji su korisnici kao prioritarna grupa vakcinisani na samom početku imunizacije u Crnoj Gori.

**Tabela 4. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova**

ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	247
Dom zdravlja Danilovgrad	110
Opšta bolnica Bar	43
Opšta bolnica Kotor	23
Dom starih Grabovac, Risan	18
Dom zdravlja Bijelo Polje	16
Dom zdravlja Bar	16
Opšta bolnica Bijelo Polje	13
Dom zdravlja Tivat	11
Institut za javno zdravlje	8
Dom zdravlja Budva	7
Dom zdravlja Herceg Novi	6
PZU Bolnica Codra	5
Dom zdravlja Podgorica	3
PZU Apoteka Medicor, Kotor	3
Zavod za hitnu medicinsku pomoć	3
Specijalna bolnica Brezovik, Nikšić	3
Opšta bolnica Cetinje	2
Institut za lijekove i medicinska sredstva	1
Dom zdravlja Ulcinj	1
Dom zdravlja Kolašin	1
Opšta bolnica Nikšić	1
PZU Apoteka Latković, Tivat	1
PZU Apoteka Tea Medica, Danilovgrad	1
PZU Apoteka Uniprom, Nikšić	1
PZU dr Radović, Budva	1
PZU Medical Centar, Podgorica	1
ZU Apoteke Crne Gore Montefarm	1
Nepoznato	14
Pacijenti	43
<b>UKUPNO</b>	<b>604</b>



**Slika 9. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova i pacijenata u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova**

CInMED je uradio i analizu prijavljenih neželjenih dejstava po opštinama, pri čemu za 47 prijava ovaj podatak nije dostavljen. Očekivano, najveći broj prijavi je dostavljen iz opštine Podgorica (Slika 10.).



**Slika 10. Prikaz broja prijavi neželjenih dejstava lijekova prema opštinama**

### 2.1.3. Izvori prijavi prema farmaceutskim kompanijama

Broj prijavi koje CInMED dostavljaju pojedine farmaceutske kompanije, govori o njihovom aktivnom učešću u procesu praćenja bezbjednosti lijekova u prometu (Tabela 5.). CInMED pažljivo analizira, iz godine u godinu, učešće kompanija koje prometuju lijekove u Crnoj Gori, u procesu prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Redovno prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova od odgovornih lica je krajnje afirmativno za farmaceutsku kompaniju i govori o stepenu razvoja svijesti odgovornih lica, o zakonskoj obavezi aktivnog učešća u ovom procesu, izuzetno značajnom za očuvanje javnog zdravlja.

U toku 2021. godine primijećen je porast broja prijava dostavljenih od strane nosilaca dozvole u odnosu na prethodne godine, što je prije svega rezultat intenzivnih aktivnosti CInMED sa ciljem podsticanja učešća farmaceutske kompanija u praćenju bezbjednosti primjene lijekova za koje su odgovorne. Kako svaki nosilac dozvole mora imati odgovornu osobu za farmakovigilancu, koja mora biti edukovana o farmakovigilanci i edukovati stručni kadar koji je zaposlen u kompaniji o osnovnim načelima bezbjednosti primjene lijekova, za očekivati je da se u sljedećim godinama poveća broj kompanija koje dostavljaju CInMED prijave neželjenih dejstava lijekova.

Na osnovu informacija iz **tabele 5** može se zaključiti da i pored većeg broja dostavljenih prijava, još uvijek mali broj farmaceutske kompanija aktivno učestvuje u praćenju bezbjednosti lijekova za koje su odgovorni na tržištu Crne Gore. Kroz stalnu komunikaciju sa odgovornim osobama za farmakovigilancu u farmaceutskim kompanijama i sprovođenjem inspekcije u farmakovigilanci, za očekivati je da broj nosilaca dozvole koji aktivno dostavljaju prijave sumnji na neželjena dejstva lijekova raste.

**Tabela 5. Prikaz farmaceutske kompanija koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2021. godine**

FARMACEUTSKA KOMPANIJA	BROJ PRIJAVA
Novartis	19
Takeda	16
Pfizer	13
Merck	8
Roche	5
Sanofi	4
Biogen	4
Abbvie	1
Janssen	1
Astellas	1
Boehringer	1
MSD	1
Bayer	1
Ipsen	1
Krka	1
Alkaloid	1
<b>UKUPNO</b>	<b>78</b>

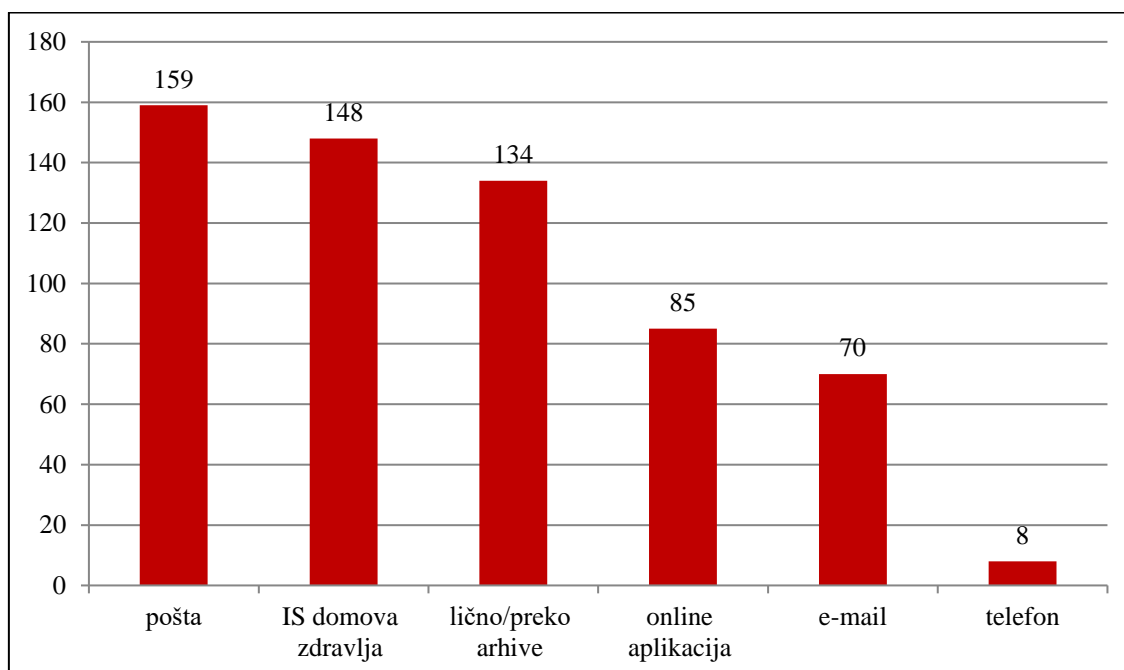
Analizom tabele može se zaključiti da u prijavljivanju neželjenih dejstava dominiraju nosioci dozvole za originalne lijekove. Zahtjevi regulative u oblasti farmakovigilance ne razlikuju sistem farmakovigilance za nosioce dozvole za originalne i generičke lijekove. Svi nosioci dozvole za lijek moraju imati sistem farmakovigilance. Broj i kvalitet prijava koje nosioci dozvole za lijek dostavljaju CInMED je jedan od najznačajnijih indikatora efikasnosti njihovog sistema farmakovigilance.

#### 2.1.4. Načini prijavljivanja

CInMED u kontinuitetu unapređuje i osmišljava nove načine za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova, kako bi proces prijavljivanja bio što jednostavniji za zdravstvene radnike i pacijente, u cilju boljeg praćenja bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. U ovom, kao i u

prethodnom izvještaju, urađena je analiza prijava u odnosu na način na koji su zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija dostavljali prijave (*Slika 11*).

Pored obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji nakon popunjavanja zdravstveni radnik ili pacijent može dostaviti CInMED lično, proslijediti poštom, telefonom/faksom ili mejlom, izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost direktnog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova i vakcina putem integralnog informacionog sistema zdravstva (IISZ), koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CInMED. Istu mogućnost imaju i farmaceuti iz ZU Apoteke Crne Gore "Montefarm", zdravstvene ustanove koja okuplja najveći broj farmaceuta, koji bi zbog direktnog kontakta sa pacijentom mogli biti vrlo značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. Uvođenjem ovakvog načina prijavljivanja postignut je značajan napredak u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova i vakcina i ujedno predstavljen uspješan model za uvođenje istog načina prijavljivanja i u ostalim javnim zdravstvenim ustanovama. Očekuje se da će već od 2023. godine sličan način prijavljivanja biti omogućen i zdravstvenim radnicima KCCG.



**Slika 11. Broj prijavi neželjenih dejstava lijekova prema načinu prijavljivanja**

Tokom 2021. godine najveći broj prijavi je dostavljen putem pošte, pri čemu su uglavnom u pitanju bile prijave neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19, koje su dostavljene od strane epidemioloških službi, nakon imunizacije zdravstvenih radnika zaposlenih u tim ustanovama. Veliki broj prijavi je dostavljen putem IS domova zdravlja, što je još jednom potvrdilo značaj ovog načina prijavljivanja, koji omogućava direktnu informatičku povezanost izabranog doktora sa CInMED. Lično, odnosno preko pisarnice CInMED, su prijave uglavnom dostavljale farmaceutske kompanije, za koje je to obavezan način prijavljivanja, dok su *online* aplikaciju najčešće koristili pacijenti i zdravstveni radnici iz privatnih zdravstvenih ustanova. U toku 2021. godine CInMED je kreirao i poseban obrazac za prijavu neželjenog dejstva lijeka od strane pacijenta, koji je dostupan na portalu ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)) a nakon popunjavanja može se dostaviti putem pošte, lično ili mejlom. Samo 8 prijavi je dostavljeno CInMED putem telefona, jer je u pitanju način prijavljivanja koji se koristi samo u izuzetnim situacijama, kada zdravstveni radnik ili pacijent nije u mogućnosti da popuni prijavu. U tom slučaju, na osnovu telefonskog razgovora, zaposleni Odjeljenja za farmakovigilancu CInMED popunjava prijavu, kako bi informacije o prijavljenom slučaju bile obrađene na odgovarajući način.

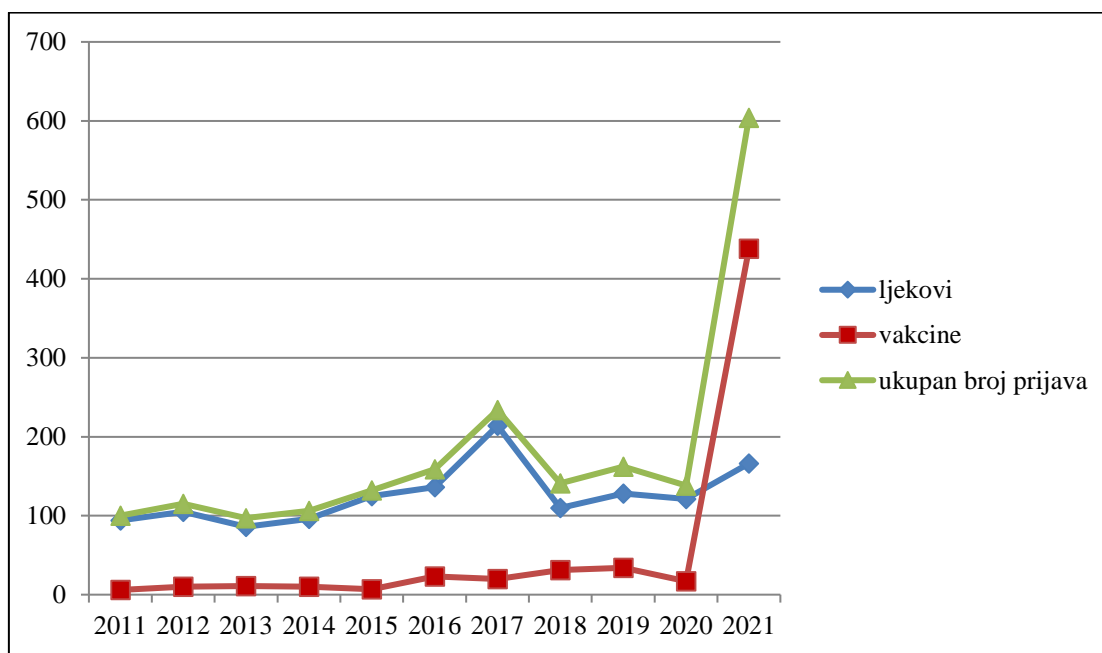


## 2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

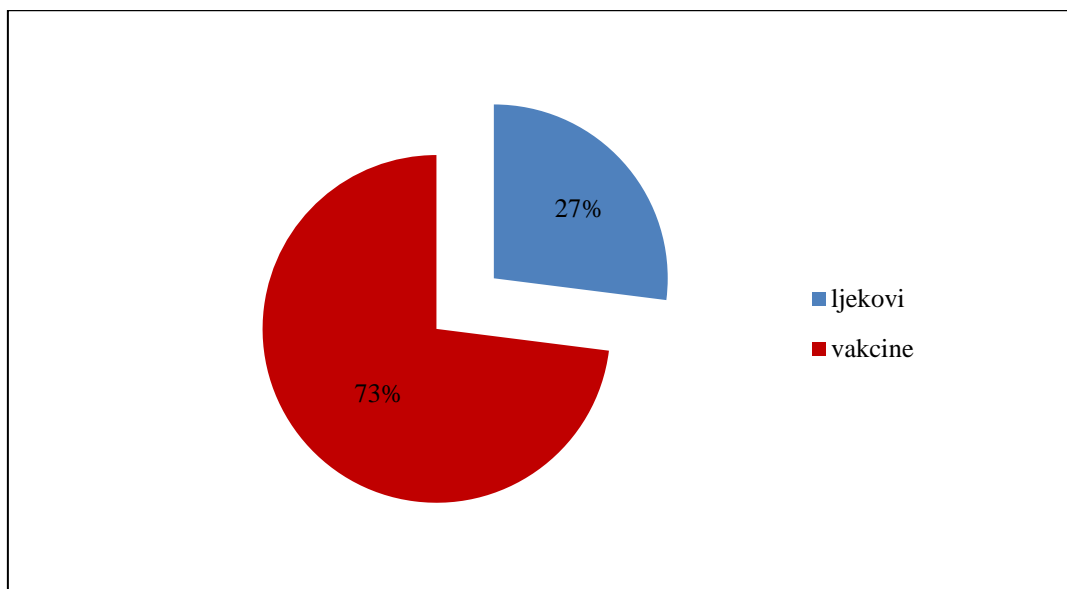
### 2.2.1. Neželjena dejstva lijekova i neželjeni događaji nakon imunizacije

Prijave neželjenih dejstava lijekova koje se dostavljaju CInMED od strane učesnika u sistemu farmakovigilance podrazumijevaju i prijave koje se odnose na sumnju na neželjene događaje nakon imunizacije (NDNI). Zdravstveni radnici su dužni da neželjene događaje nakon imunizacije prijave CInMED i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore (IJZ). Od 2013. godine izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost prijavljivanja NDNI putem integralnog informacionog sistema zdravstva. Prijave koje na ovaj način popuni zdravstveni radnik, istovremeno stižu u informacioni sistem CInMED i Instituta za javno zdravlje. Forma za prijavljivanje je značajno unaprijeđena 2018. godine.

CInMED je u toku 2021. godine primio ukupno 438 prijava koje se odnose na vakcine, dok je prethodnih godina taj broj bio višestruko niži (*Slika 12., Slika 13.*). Po prvi put, broj prijava koje se odnose na vakcine je veći od broja prijava koje se odnose na ostale lijekove. Kako je 2021. godine sprovedena masovna imunizacija protiv COVID-19, najveći broj dostavljenih prijava (433) se odnosi upravo na neželjene događaje prijavljene nakon primjene ovih vakcina. Prijave NDNI procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CInMED, IJZ i zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2021. godine održana su četiri sastanka stručne grupe za vakcine, na kojima su procjenjivani neželjeni događaji nakon imunizacije.



*Slika 12. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vakcine u periodu od 2011. do 2021. godine*



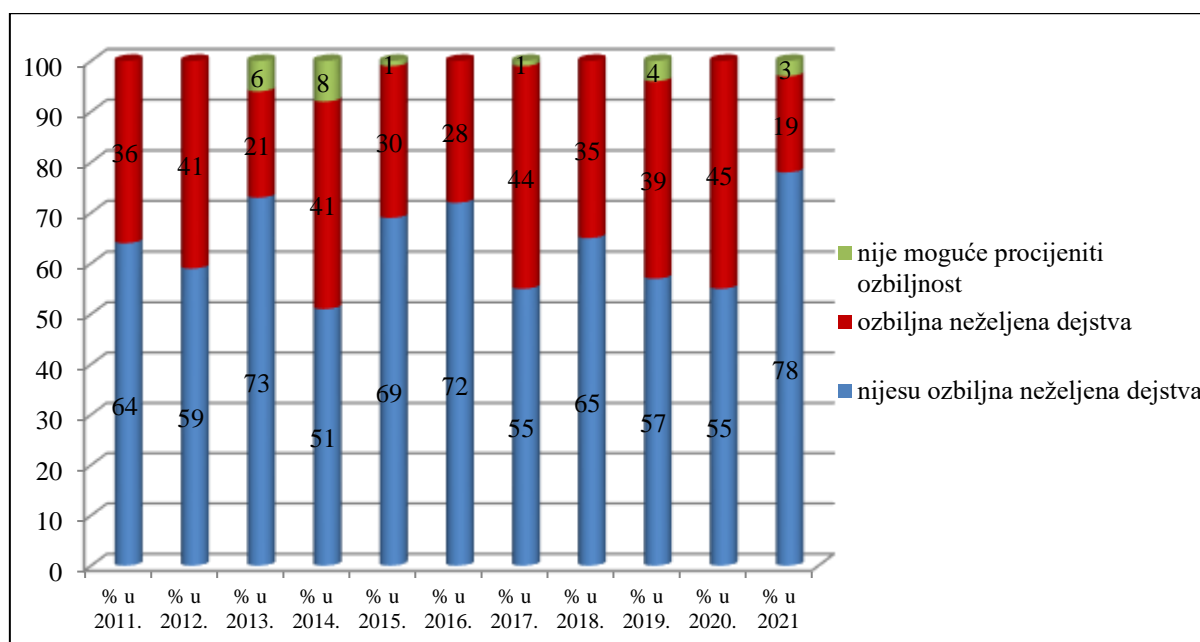
*Slika 13. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2021. godini*

### 2.2.2. Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 604 primljenih, 116 prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka (19%) je ispunilo najmanje jedan od kriterijuma ozbiljnosti. Prijava neželjenog dejstva se, u regulatornom smislu, smatra ozbiljnom ukoliko je neželjeno dejstvo lijeka:

- izazvalo smrt pacijenta
- dovelo do životne ugroženosti
- izazvalo hospitalizaciju ili produžetak hospitalizacije pacijenta
- rezultiralo kongenitalnim anomalijama ili poremećajima u dojenju
- dovelo do trajne ili značajne onesposobljenosti
- izazvalo klinički značajno stanje koje zahtijeva hitnu intervenciju.

Pošto jedna prijava može opisivati više ispoljenih neželjenih dejstava, slučaj se smatra ozbiljnim ako je makar jedno od prijavljenih neželjenih dejstava prema gore navedenim kriterijumima bilo ozbiljnog karaktera. U preostalih 469 (78%) prijava radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu bila ozbiljnog karaktera, dok za 19 (3%) slučajeva na osnovu dostavljenih informacija nije bilo moguće procijeniti ozbiljnost (*Slika 14.*). Naknadnim prikupljanjem dodatnih informacija o slučaju moguće je doći do podataka na osnovu kojih bi ozbiljnost slučaja bilo moguće procijeniti, ili izvršiti izmjenu prethodno izvršene procjene.



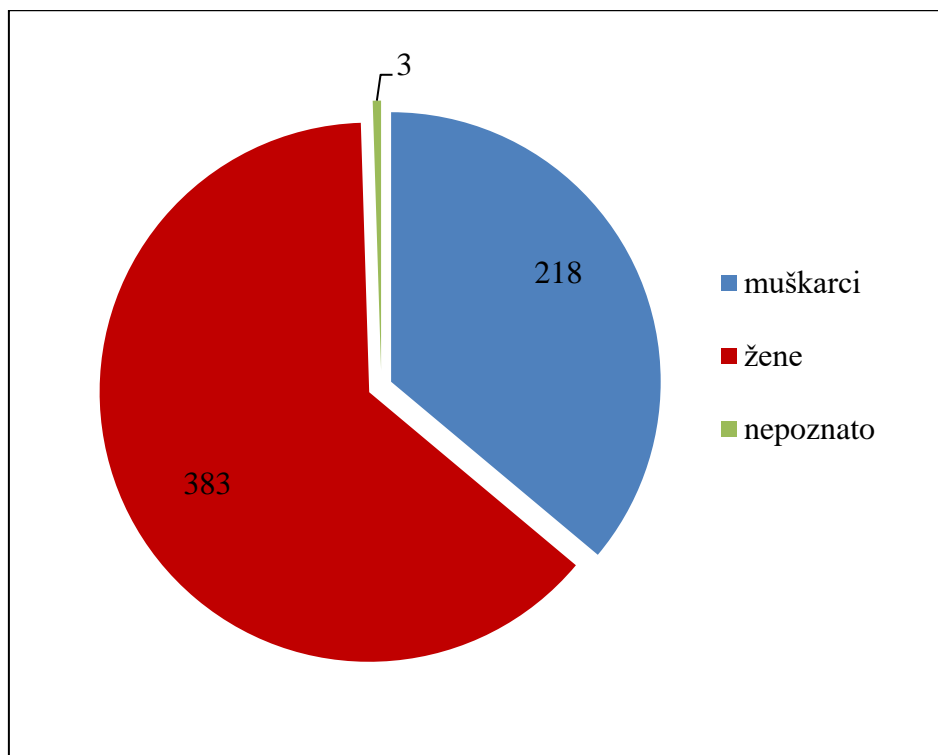
**Slika 14. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u periodu od 2011. do 2021. godine**

U najvećem broju ozbiljnih slučajeva su kao kriterijumi za ozbiljnost navedeni klinički značajno stanje koje je zahtijevalo hitnu intervenciju (95) i hospitalizacija ili produžetak hospitalizacije (16), pri čemu jedna prijava može zadovoljavati i više od jednog kriterijuma za ozbiljnost (na primjer jedan prijavljeni slučaj se može odnositi na više neželjenih dejstava, od kojih su neka zahtijevala hitnu intervenciju, a zatim i hospitalizaciju pacijenta).

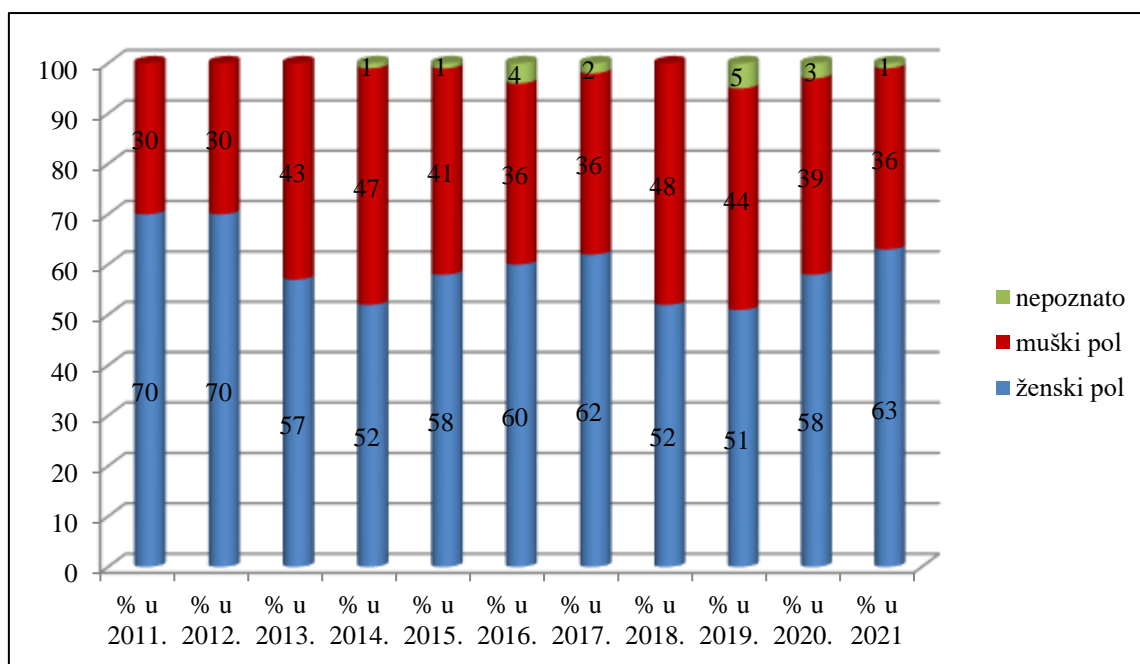
Kao vodič za procjenu ozbiljnosti ispoljenih neželjenih dejstava CInMED koristi IME listu (*Important Medical Event List*) formiranu na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*). IME lista predstavlja smjernicu za lakšu klasifikaciju, analizu i procjenu prikupljenih podataka o neželjenim dejstvima lijekova, a zasnovana je na kodiranju neželjenih dejstava pomoću medicinskog rječnika za regulatorne poslove MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Kodiranje pomoću MedDRA rječnika je nastalo kao posljedica potrebe za standardizacijom terminologije u komunikaciji između nadležnih Agencija za lijekove i farmaceutskih kompanija. Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika, a važeća verzija liste je dostupna na portalu CInMED.

### 2.2.3. Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2021. godini kao i ranije, veći broj prijava neželjenih dejstava lijekova odnosio na osobe ženskog pola, što je slučaj i u evropskoj i svjetskoj bazi podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*Slika 15., Slika 16.*).



**Slika 15. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2021. godini**



**Slika 16. Udio prijava u odnosu na pol u periodu od 2011. do 2021. godine**

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lijekove u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u **tabeli 6**. Najveći broj dostavljenih prijavi se odnosio na odrasle pacijente, starosti od 18 do 44 godine, kao i na pacijente starosti od 45 do 64 godine.

**Tabela 6. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta**

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-27 dana	0
28 dana-23 mjeseca	1
2-11 godina	3
12-17 godina	0
18-44 godine	254
45-64 godine	197
65-74 godine	86
≥75 godina	31
Nepoznato	32
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>604</b>

Od ukupno 32 pacijenta za koje na osnovu dostavljenih podataka nije moguće precizno utvrditi kojoj starosnoj grupi pripadaju, za 8 pacijenata je poznato da su u pitanju odrasle osobe, dok je u 2 slučaja navedeno da su u pitanju starije osobe. Za 22 pacijenta nije dostavljena nikakva informacija o uzrastu, odnosno godinama pacijenta u trenutku ispoljavanja neželjenog dejstva lijeka.

#### 2.2.4. Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka

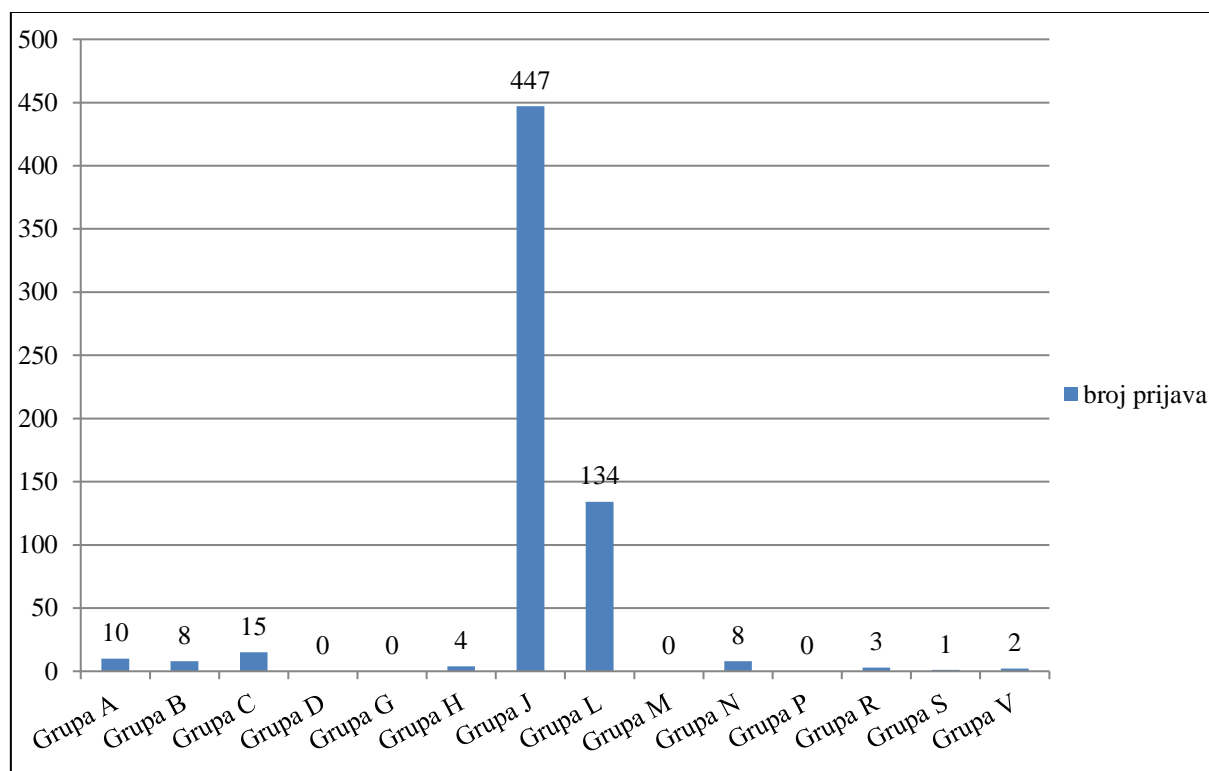
Kako se jedan prijavljeni slučaj može odnositi na neželjena dejstva jednog ili više primijenjenih suspektnih lijekova, u ukupno 604 prijave koje su dostavljene CInMED u toku 2021. godine, 632 lijeka su označena kao suspektan lijek (lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo).

Očekivano, 2021. godine se ubjedljivo najveći broj prijava, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi J – Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu, u koju spadaju i vakcine (*Tabela 7., Tabela 8., Slika 17., Slika 18.*). Na ovu grupu lijekova se i prethodnih godina odnosio značajan broj dostavljenih prijava, upravo zbog velike pažnje koja se posvećuje praćenju bezbjednosti primjene vakcina. Razumljivo, u toku 2021. godine je posebna pažnja bila posvećena praćenju bezbjednosti vakcina protiv COVID-19, koje su označene kao suspektan lijek u ubjedljivo najvećem broju dostavljenih prijava. Osim toga, značajan broj prijava se, kao i prethodnih godina, odnosi na lijekove iz grupe L - antineoplastici i imunomodulatori. U ovu grupu lijekova spadaju citostatici, lijekovi čiji je bezbjednosni profil takav da podrazumijeva često ispoljavanje brojnih neželjenih dejstava.

**Tabela 7. Klasifikacija prijava prema lijekovima za koje je prijavljeno neželjeno dejstvo**

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
A	Alimentarni trakt i metabolizam (lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	10
B	Krv i krvotvorni organi (lijekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	8
C	Kardiovaskularni sistem (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	15
D	Koža i potkožno tkivo (lijekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	0

<b>G</b>	Genitourinarni sistem i polni hormoni (ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	<b>0</b>
<b>H</b>	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	<b>4</b>
<b>J</b>	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	<b>447</b>
<b>L</b>	Antineoplastici i imunomodulatori	<b>134</b>
<b>M</b>	Mišićno-kostni sistem (ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	<b>0</b>
<b>N</b>	Nervni sistem (ljekovi koji djeluju na nervni sistem)	<b>8</b>
<b>P</b>	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (ljekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	<b>0</b>
<b>R</b>	Respiratorni sistem (ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	<b>3</b>
<b>S</b>	Senzorni organi (ljekovi koji djeluju na oko i uho)	<b>1</b>
<b>V</b>	Razno	<b>2</b>
<b>UKUPNO</b>		<b>632</b>



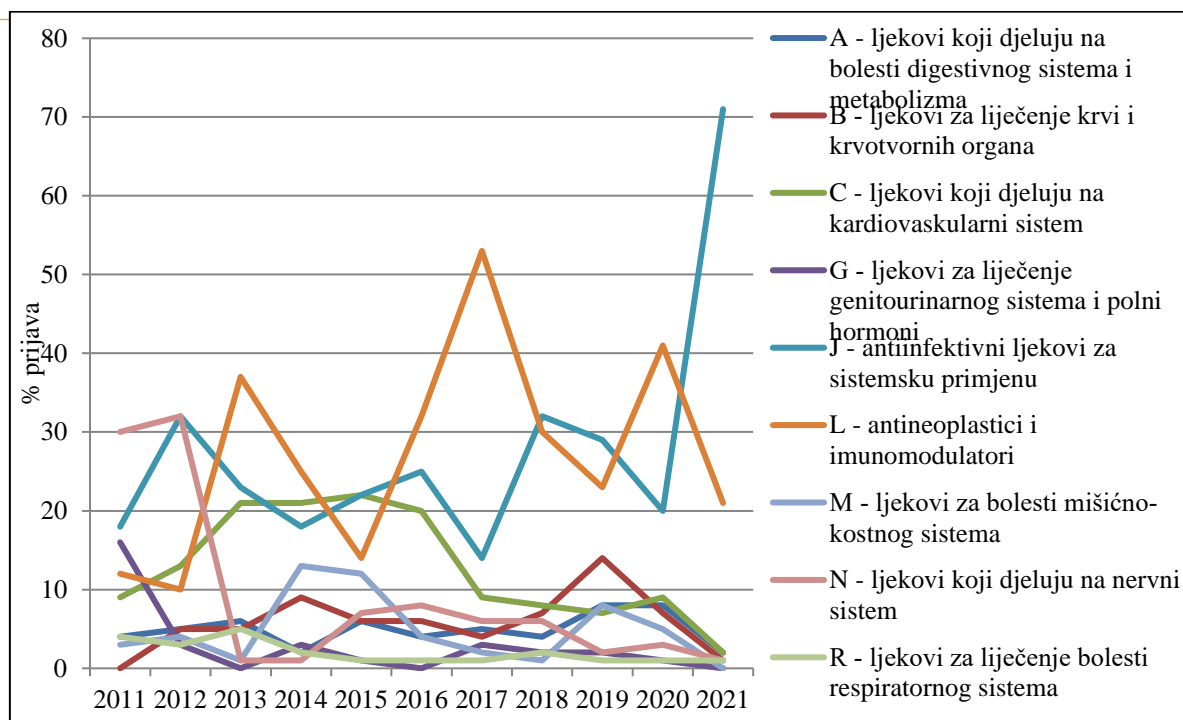
**Slika 17. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova**

**Tabela 8. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u periodu od 2015. do 2021. godine**

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	2021.	2020.	2019.	2018.	2017.	2016.	2015.
<b>A</b>	Alimentarni trakt i metabolizam (ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	<b>2%</b>	8%	8%	4%	5%	4%	6%
<b>B</b>	Krv i krvotvorni organi (ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	<b>1%</b>	7%	14%	7%	4%	6%	6%
<b>C</b>	Kardiovaskularni sistem (ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	<b>2%</b>	9%	7%	8%	9%	20%	22%
<b>D</b>	Koža i potkožno tkivo (ljekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	<b>0%</b>	1%	1%	1%	1%	0%	1%
<b>G</b>	Genitourinarni sistem i polni hormoni (ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	<b>0%</b>	1%	2%	2%	3%	0%	1%
<b>H</b>	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	<b>1%</b>	1%	2%	1%	0%	0%	1%
<b>J</b>	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	<b>71%</b>	20%	29%	32%	14%	25%	22%
<b>L</b>	Antineoplastici i imunomodulatori	<b>21%</b>	41%	23%	30%	53%	32%	14%
<b>M</b>	Mišićno-kostni sistem (ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	<b>0%</b>	5%	8%	1%	2%	4%	12%
<b>N</b>	Nervni sistem (ljekovi koji djeluju na nervni sistem)	<b>1%</b>	3%	2%	6%	6%	8%	7%

<b>P</b>	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (ljekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	<b>0%</b>	1%	1%	1%	0%	0%	0%
<b>R</b>	Respiratorni sistem (ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	<b>1%</b>	1%	1%	2%	1%	1%	1%
<b>S</b>	Senzorni organi (ljekovi koji djeluju na oko i uho)	<b>0%</b>	0%	1%	0%	0%	1%	1%
<b>V</b>	Razno	<b>0%</b>	2%	3%	7%	2%	0%	0%





**Slika 18. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2021. godine**

Broj prijava koje se odnose na lijekove iz ostalih grupa ATC klasifikacije je uglavnom srazmjernan njihovoj potrošnji, te se tako značajan broj prijava svake godine odnosi na lijekove koji djeluju na kardiovaskularni sistem, kao i na lijekove koji se koriste za liječenje bolesti koštano-mišićnog i digestivnog sistema. Kada se uporede podaci o suspektom lijeku sa istim podacima koji se mogu naći u izvještajima koje objavljuju Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), kao i uvidom u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova, zaključuje se da su podaci slični, iako zavise i od specifičnosti nacionalnih sistema farmakovigilance.

### 2.2.5. Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

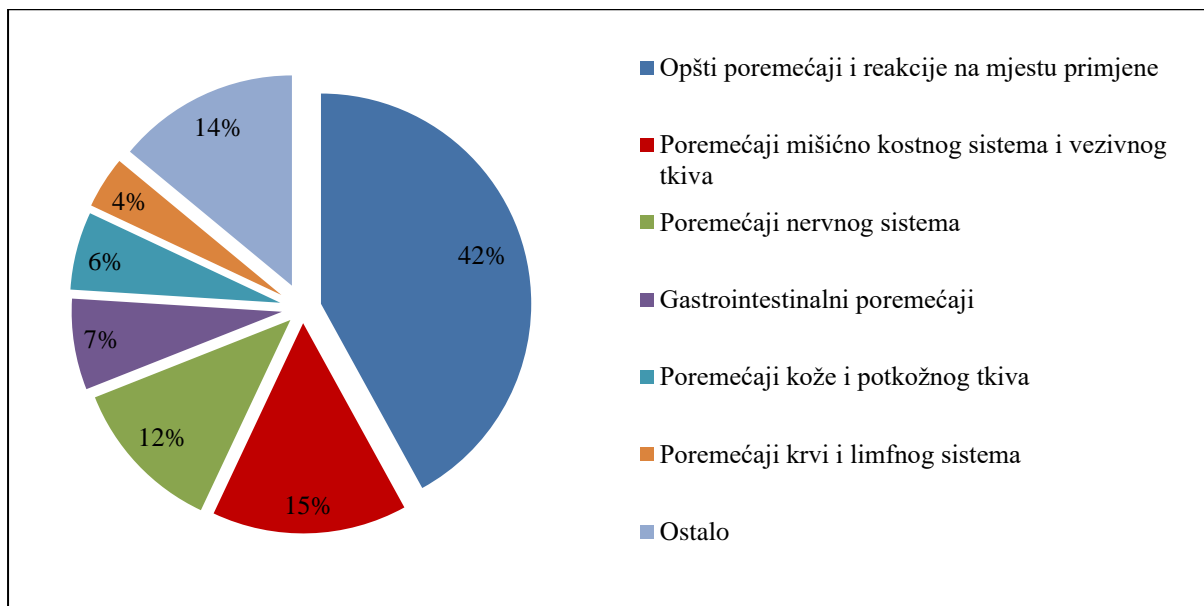
Kako je moguće da se kod jednog pacijenta istovremeno ispolji više neželjenih dejstava određenog lijeka, broj neželjenih dejstava opisanih u prijavama je znatno veći od broja primljenih prijava. U vremenskom periodu koji je obuhvaćen ovim izvještajem, ukupno je prijavljeno 1858 neželjenih reakcija (*Tabela 9, Slika 19, Slika 20*). Imajući u vidu da je ukupan broj dostavljenih prijava 604, dolazimo do podatka da je jedna prijava u prosjeku opisivala tri ispoljene neželjene reakcije.

Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CInMED koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju slučajeva pripadaju sljedećim SOC: Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (772, 42%), Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva (275, 15%) i Poremećaji nervnog sistema (230, 12%). Najčešće su prijavljivane reakcije sistema organa koje odgovaraju očekivanom, imajući u vidu da se ubjedljivo najveći broj dostavljenih prijava odnosi na neželjene reakcije vakcina protiv COVID-19.

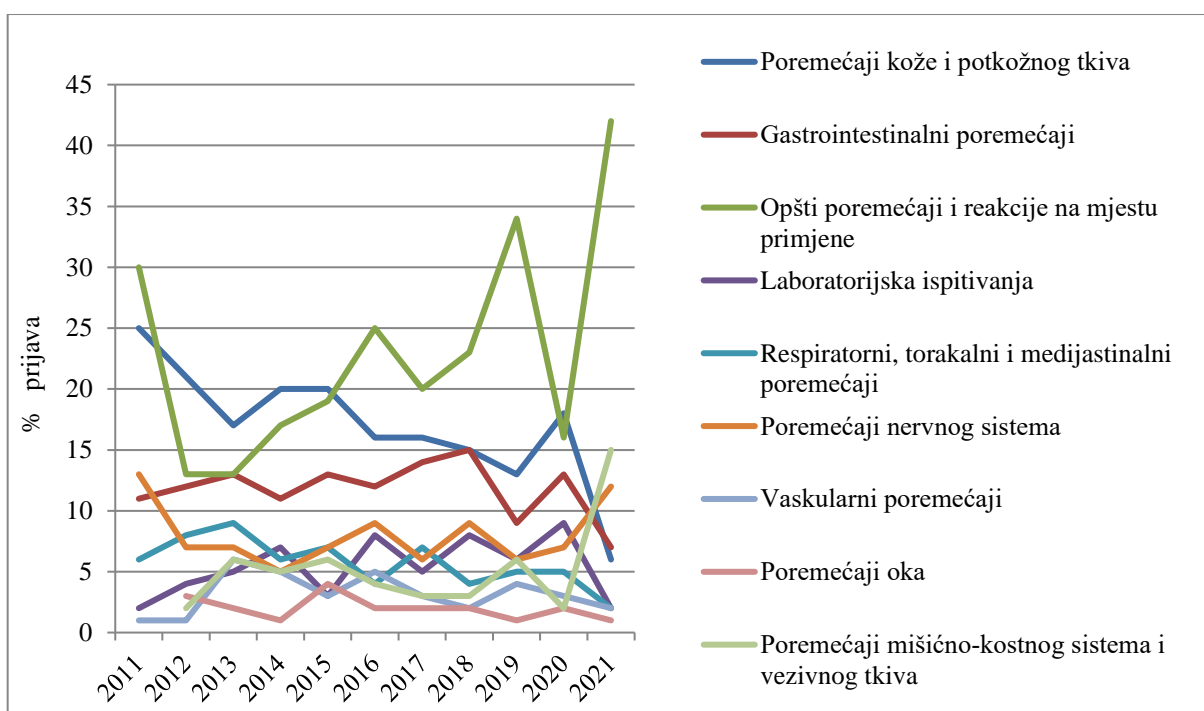
**Tabela 9. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju neželjena dejstva, u periodu od 2015. do 2021. godine**

Sistem organa (SOC, MedDRA)	Broj neželjenih dejstava 2021. godina	2021.	2020.	2019.	2018.	2017.	2016.	2015.
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	<b>70</b>	<b>4%</b>	<b>6%</b>	-	-	-	-	-
Srčani poremećaji	23	1%	3%	-	-	-	-	-
Kongenitalni i genetski poremećaji	0	0%	-	-	-	-	-	-
Poremećaji uha i labirinta	4	0%	-	-	-	-	-	-
Hepatobilijarni poremećaji	2	0%	1%	-	-	-	-	-
Endokrini poremećaji	12	1%	0%	-	-	-	-	-
Poremećaji oka	16	1%	2%	1%	2%	2%	2%	4%
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<b>136</b>	<b>7%</b>	<b>13%</b>	<b>9%</b>	<b>15%</b>	<b>14%</b>	<b>12%</b>	<b>13%</b>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<b>772</b>	<b>42%</b>	<b>16%</b>	<b>34%</b>	<b>23%</b>	<b>20%</b>	<b>25%</b>	<b>19%</b>
Imunološki poremećaji	4	0%	0%	-	-	-	-	-
Infekcije i infestacije	20	1%	3%	-	-	-	-	-
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	10	1%	3%	-	-	-	-	-
Laboratorijska ispitivanja	43	2%	9%	6%	8%	5%	8%	3%
Poremećaji metabolizma i ishrane	7	0%	2%	-	-	-	-	-
<b>Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva</b>	<b>275</b>	<b>15%</b>	<b>2%</b>	<b>6%</b>	<b>3%</b>	<b>3%</b>	<b>4%</b>	<b>6%</b>
Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	19	1%	3%	-	-	-	-	-
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<b>230</b>	<b>12%</b>	<b>7%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>7%</b>
Problemi vezani za lijek	0	0%	0%	-	-	-	-	-
Poremećaji u toku trudnoće	0	0%	-	-	-	-	-	-
Psihijatrijski poremećaji	20	1%	1%	-	-	-	-	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	8	0%	1%	-	-	-	-	-
Poremećaji reproduktivnih organa i dojki	4	0%	1%	-	-	-	-	-
Društvene okolnosti	0	0%	0%	-	-	-	-	-

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	44	2%	5%	5%	4%	7%	4%	7%
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<b>106</b>	<b>6%</b>	<b>18%</b>	<b>13%</b>	<b>15%</b>	<b>16%</b>	<b>16%</b>	<b>20%</b>
Hirurške i terapijske procedure	0	0%	-	-	-	-	-	-
Vaskularni poremećaji	32	2%	3%	4%	2%	3%	5%	3%



**Slika 19. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2021. godini**

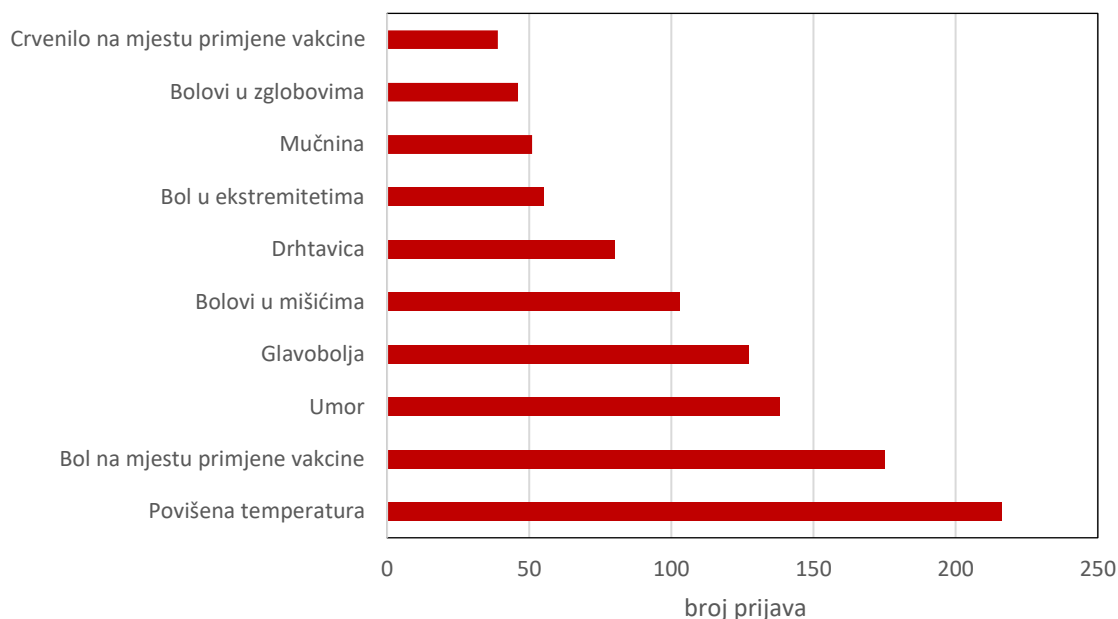


**Slika 20. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2021. godine**

### 2.2.6. Najčešće prijavljena neželjena dejstva

**Slika 21** je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava lijekova tokom 2021. godine, prema PT terminu (*Preferred Term*) klasifikacije date MedDRA rječnikom. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva u najvećem broju slučajeva nijesu bila ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektih lijekova. U toku 2021. godine najčešće su prijavljivane neželjene reakcije na vakcine protiv COVID-19, tako da i najčešće prijavljivana neželjena

dejstva lijekova ukupno odgovaraju očekivanim neželjenim reakcijama nakon primjene ovih vakcina.



**Slika 21. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva lijekova u 2021. godini**

### 2.2.7. Prijave neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19

Bezbednost primjene vakcina protiv COVID-19 u Crnoj Gori prate Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) i Institut za javno zdravlje Crne Gore (IJZ CG). Za razliku od ostalih lijekova, za koje prijava sumnje na neželjeno dejstvo podrazumijeva da prema procjeni izvještača postoji makar moguća uzročno posljedična povezanost sa suspektnim lijekom, kada su u pitanju vakcine evidentiraju se svi neželjeni događaji, pa i oni za koje je utvrđena samo vremenska, ali ne i uzročno posljedična povezanost. Sve dostavljene prijave sumnji na neželjene događaje nakon imunizacije (NDNI) se procjenjuju i čuvaju u nacionalnoj bazi podataka o prijavljenim neželjenim dejstvima lijekova. Osim toga, sve prijave se, u skladu sa našim međunarodnim obavezama, prosleđuju u globalnu bazu podataka o prijavljenim neželjenim dejstvima lijekova, koju vodi *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) sa sjedištem u Uppsali, Švedska. Imajući u vidu da je do 01.06.2022. godine u Crnoj Gori primijenjeno 673 929 doza vakcina protiv COVID-19 (<https://www.covidogovor.me/>) a da je do istog datuma CInMED dostavljeno 440 prijava sumnje na NDNI, dolazimo do zaključka da su na svakih 5 000 primijenjenih doza vakcina protiv COVID-19 dostavljene 3 prijave sumnje na NDNI. U toku masovne imunizacije, CInMED je na svom portalu redovno ažurirao informacije o broju i karakteristikama dostavljenih prijava.

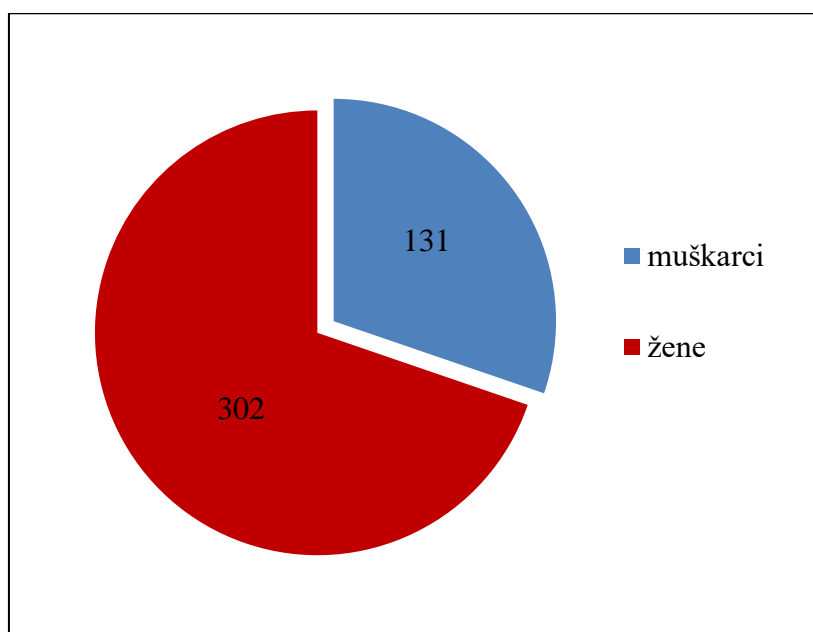
U toku 2021. godine, CInMED su dostavljene 433 prijave sumnji na neželjeni događaj nakon primjene vakcina protiv COVID-19 različitih proizvođača. Najveći broj dostavljenih prijava, ukupno 231, se odnosio na vakcinu Sputnik V (Gam Covid Vac Component I i Gam Covid Vac Component II, proizvođača FSBI "NRCEM N.A. N.F. GAMALEYA"). Osim toga, 93 prijave dostavljene u toku 2021. godine su se odnosile na vakcinu proizvođača Sinopharm (SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell) Inactivated), proizvođača Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd, NR Kina.), a 56 na vakcinu Vaxzevria proizvođača AstraZeneca (COVID-19 Vaccine AstraZeneca). U toku 2021. godine dostavljene su i 53 prijave sumnji na neželjene događaje nakon primjene vakcine Comirnaty, proizvođača Pfizer/BioNTech (**Tabela 10**).

**Tabela 10. Udio prijava na vakcine protiv COVID-19 različitih proizvođača**

NAZIV VAKCINE	Broj prijava u 2021. godini
<b>Gam-Covid-Vac (Sputnik V) - Gamaleya</b>	<b>231</b>
<b>SARS-CoV-2 Vaccine (Vero Cell), Inactivated - Sinopharm</b>	<b>93</b>
<b>Vaxzevria (Covid-19 Vaccine AstraZeneca) - AstraZeneca</b>	<b>56</b>
<b>Comirnaty - Pfizer</b>	<b>53</b>
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>433</b>

Nešto veći broj prijava koje se odnose na vakcinu Sputnik V u odnosu na vakcine ostalih proizvođača je posljedica činjenice da je veliki broj zdravstvenih radnika primio upravo ovu vakcinu, koja je bila prva dostupna vakcina protiv COVID-19 u Crnoj Gori. Svjesni značaja praćenja bezbjednosti primjene vakcina protiv COVID-19, zdravstveni radnici su u velikom broju prijavili neželjene reakcije koje su sami iskusili nakon vakcinacije. Broj prijavljenih neželjenih događaja koji se odnosi na vakcine različitih proizvođača zavisi od više faktora (broj pacijenata koji su primili određenu vakcinu, karakteristike populacije koja je primila vakcinu, informisanost i motivisanost zdravstvenog radnika/pacijenta da prijavi sumnju na neželjeni događaj...) tako da se ovaj podatak ne može koristiti za međusobno poređenje vakcina u pogledu bezbjednosti.

Neželjeni događaji nakon primjene vakcina protiv COVID-19 su češće prijavljivani kod žena nego kod muškaraca (*Slika 22*).



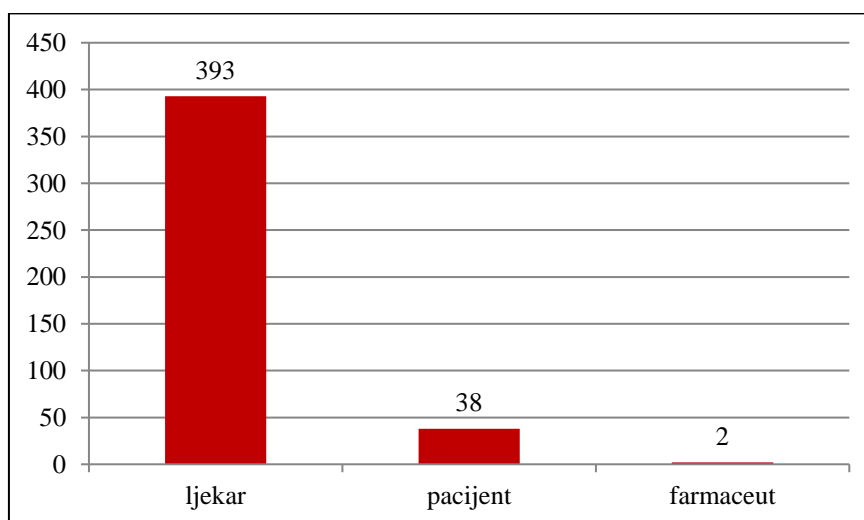
**Slika 22. Broj prijavljenih NDNI u odnosu na pol pacijenta**

Kada je u pitanju uzrast pacijenta, neželjeni događaji nakon primjene vakcina protiv COVID-19 su najčešće prijavljivani kod odraslih pacijenata, starosti od 18 do 65 godina. U toku 2021. godine nije dostavljena nijedna prijava sumnje na NDNI kod pacijenta mlađeg od 18 godina. Za dva pacijenta nije poznat tačan uzrast, ali je dostavljen podatak da su u pitanju odrasle osobe, dok za dva slučaja nije dostavljen nikakav podatak o uzrastu pacijenta u trenutku ispoljavanja neželjenog događaja (*Tabela 11*).

*Tabela 11. Udio prijava NDNI prema uzrastu pacijenta*

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-27 dana	0
28 dana-23 mjeseca	0
2-11 godina	0
12-17 godina	0
18-44 godine	220
45-64 godine	143
65-74 godine	48
≥75 godina	18
Nepoznato	4
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>433</b>

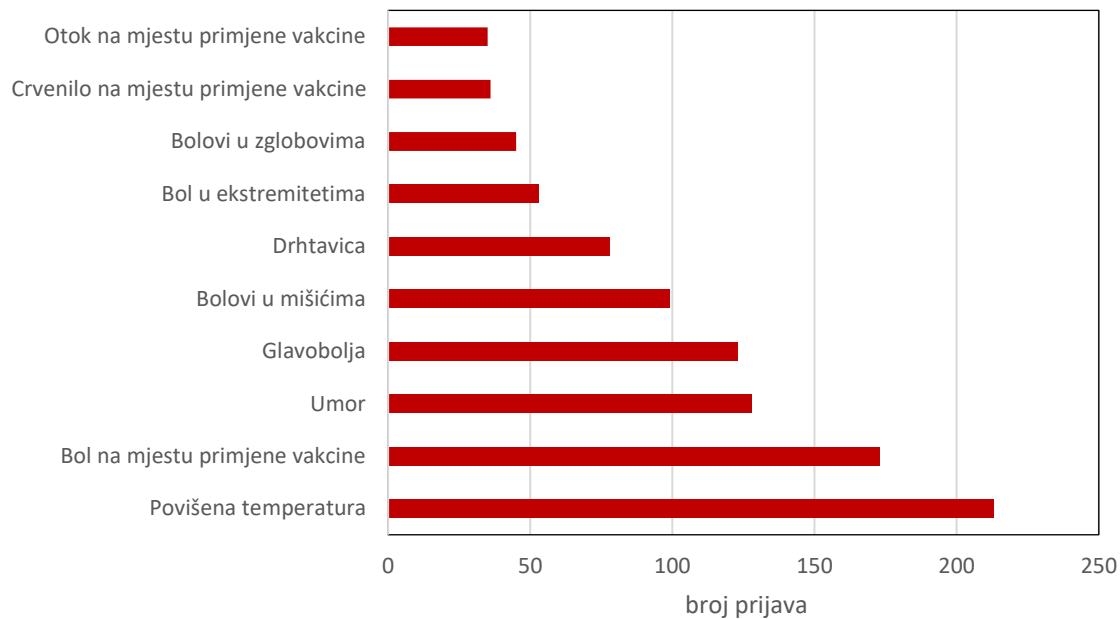
Najveći broj prijava NDNI je dostavljen CInMED od strane ljekara. Ipak, značajan broj prijava su dostavili i pacijenti u direktnoj komunikaciji sa CInMED, tako da prijave dostavljene od strane pacijenata čine 9% ukupnog broja dostavljenih prijava. Prijave koje su dostavili pacijenti su bile validne i sadržale su dovoljno podataka za procjenu, što potvrđuje da pacijenti mogu biti dragocjen izvor informacija o bezbjednosti lijekova u prometu (*Slika 23*).



*Slika 23. Broj dostavljenih prijava NDNI prema tipu izvještača*

Kako se kod jednog pacijenta može istovremeno ispoljiti više neželjenih reakcija, broj prijavljenih reakcija je značajno veći od broja dostavljenih prijava – 1361. Dakle, u prosjeku je jedna prijava sadržala podatke o 3 ispoljene neželjene reakcije. Nakon primjene vakcina protiv COVID-19 u 2021. godini su najčešće prijavljivani povišena temperatura, bol na mjestu primjene vakcine i umor ili malaksalost. Osim toga, često je prijavljivana glavobolja, drhtavica,

kao i bolovi u mišićima i zglobovima nakon primjene vakcine (*Slika 24*). U pitanju su očekivane neželjene reakcije, koje mogu biti različitog intenziteta.



**Slika 24. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije na vakcine protiv COVID-19**

Osim najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija, koje odgovaraju poznatom bezbjednosnom profilu vakcina, više od 10 prijava je dostavljeno i za sljedeće neželjene reakcije: bol u kostima, mučnina, pospanost, vrtoglavica, povraćanje i dijareja. Prijavljeni su i pojedinačni slučajevi reakcija preosjetljivosti različitog stepena. U ukupno 15 dostavljenih prijava opisani su simptomi kao što su osjećaj bola, nelagode ili stezanja u grudima, pri čemu CInMED nije prijavljen nijedan slučaj miokarditisa ili perikarditisa. Takođe, nije zabilježen nijedan slučaj sindroma tromboze sa trombocitopenijom (TTS). Prijave NDNI nakon primjene vakcina protiv COVID-19 koje su u toku 2021. godine dostavljene CInMED nijesu zahtijevale regulatorne mjere u smislu ograničenja ili restrikcije njihove primjene, već su potvrdile njihov poznati bezbjednosni profil, te pozitivan odnos koristi i rizika.



### III Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sproveo CInMED u 2021. godini

U protekloj godini CInMED je odobrio ukupno 16 pisama, koja su namijenjena zdravstvenim radnicima. Pisma zdravstvenim radnicima (*Direct Healthcare Professional Communication – DHPC*) i dalje predstavljaju osnovni vid komunikacije CInMED sa zdravstvenim radnicima, kada su u pitanju informacije od značaja za bezbjednu primjenu lijekova. DHPC su najčešće rezultat procjene rizika koji prati primjenu određenog lijeka (ili grupe lijekova) od strane Evropske agencije za lijekove (EMA), pri čemu je cilj CInMED da sva nova naučna saznanja i preporuke koje se implementiraju u zemljama EU, budu istovremeno dostupna i zdravstvenim radnicima u Crnoj Gori. Pismo zdravstvenim radnicima može uputiti CInMED, ili farmaceutska kompanija koja je nosilac dozvole za lijek, nakon odobrenja CInMED. U toku 2021. godine, sva pisma su upućena zdravstvenim radnicima od strane farmaceutskih kompanija koje su nosioci dozvole za odgovarajući lijek u Crnoj Gori, nakon odobrenja teksta pisma od strane CInMED. Distribuciju pisama vrše nosioci dozvole za lijek, dok CInMED po potrebi direktno informiše zdravstvene radnike zaposlene u domovima zdravlja i opštim bolnicama, pomoću sistema za slanje poruka u okviru integralnog zdravstvenog informacionog sistema. Nakon distribucije, svako pismo koje je upućeno zdravstvenim radnicima se objavljuje na portalu CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)) u dijelu Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima.



Opis	Datum	Download
Pismo zdravstvenim radnicima povodom poruke od proizvođača i periferična povezanost sa promjenom vakcine Comirnaty	21.07.2021.	Elazac
Pismo zdravstvenim radnicima povodom povećanog rizika od neželjenih kardiovaskularnih događaja i malignih		

**Slika 25. Prikaz pisama zdravstvenim radnicima na portalu CInMED**

Svako pismo sadrži i poziv zdravstvenim radnicima na prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova, kao i kontakt podatke CInMED i lokalne odgovorne osobe nosioca dozvole za lijek na koji se pismo odnosi.

Od ukupno 16 pisama prosljeđenih zdravstvenim radnicima, 7 pisama se odnosilo na vakcine protiv COVID-19. Vakcine protiv COVID-19 su novi lijekovi, koji se primjenjuju u prevenciji bolesti COVID-19. Velika pozornost stručne javnosti, radnih tijela EMA i nacionalnih Agencija/Instituta za lijekove je usmjerena na praćenje njihove bezbjednosti i blagovremeno informisanje javnosti o identifikovanim i potencijalnim rizicima njihove primjene.

Osim pisama, za sve veći broj lijekova u prometu se sprovode i druge dodatne mjere minimizacije rizika (najčešće distribucija edukativnih materijala za zdravstvene radnike i pacijente) kako bi se proaktivnim djelovanjem omogućila njihova bezbjednija i racionalnija primjena, te bolji ishodi liječenja. Kao i prethodnih godina, posebna pažnja posvećena je praćenju bezbjednosti primjene lijekova koji se nalaze na Listi lijekova pod dodatnim praćenjem Evropske agencije za lijekove (EMA) i označeni su obrnutim crnim trouglom ▼. U pitanju su lijekovi koji sadrže novu aktivnu supstancu, novi biološki lijekovi, lijekovi za koje se sprovodi postmarketinška studija bezbjednosti, kao i lijekovi za koje je izdata uslovna dozvola, ili je dozvola za lijek izdata pod posebnim okolnostima. Lista lijekova pod dodatnim praćenjem koja se jednom mjesečno ažurira od strane EMA je dostupna na portalu CInMED [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me) u dijelu Farmakovigilanca.

### **3.1 Pisma zdravstvenim radnicima koja se odnose na vakcine protiv COVID-19**

#### **3.1.1. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od ispoljavanja tromboze praćene trombocitopenijom, nakon primjene vakcine ▼Vaxzevria**

Nosilac dozvole za vakcinu Vaxzevria (vakcina protiv COVID-19 (ChAdOx1-S, rekombinantna)) proizvođača AstraZeneca je u tri navrata, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva (CInMED) informisao javnost o značajnom identifikovanom riziku od ispoljavanja tromboze sa trombocitopenijom (*engl. Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome, TTS*) nakon primjene ove vakcine. U pitanju je vrlo rijetko neželjeno dejstvo, za koje je moguća povezanost sa primjenom vakcine Vaxzevria. Zdravstveni radnici su putem pisma obaviješteni o tome da je ova vakcina kontraindikovana kod osoba kod kojih se razvio ovaj sindrom nakon primjene prve doze, kao i da se radi o klinički značajnom stanju, koje zahtijeva specijalističko zbrinjavanje, u skladu sa odgovarajućim smjernicama. Referentne informacije o ovom lijeku - Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek, koje je odobrio CInMED, u djelovima koji se odnose na bezbjednost, su dopunjene informacijama o *TTS*. Od posebnog značaja za zdravstvene radnike i pacijente su informacije o simptomima (kratkooća daha, bol u grudima, otok nogu, bolovi u nogama, konstatni bolovi u abdomenu, jake ili uporne glavobolje, zamućen vid nakon vakcinacije, zbunjenost ili epi napadi nakon vakcinacije) koji upućuju na mogući razvoj ovog sindroma, a koje je značajno blagovremeno uočiti, u cilju boljeg ishoda njihovog liječenja.

#### **3.1.2. Pismo zdravstvenim radnicima o kontraindikovanoj primjeni vakcine ▼ Vaxzevria kod osoba koje su prethodno imale sindrom kapilarnog curenja**

Veoma rijetki slučajevi sindroma kapilarnog curenja (*engl. Capillary Leak Syndrome, CLS*), prijavljivani su u prvih nekoliko dana nakon primjene vakcine Vaxzevria (vakcina protiv COVID-19 (ChAdOx1-S, rekombinantna)) proizvođača AstraZeneca. U pitanju je poremećaj koji se odlikuje poremećenim zapaljenskim odgovorom, disfunkcijom endotela, ekstravazacijom tečnosti iz kapilara u intersticijum, što može dovesti do posledičnog otkazivanja rada organa i fatalnog ishoda. Kao i u slučaju *TTS*, postoje simptomi koji upućuju na mogući razvoj *CLS*, poput naglog oticanja ruku i nogu, iznenadnog rasta tjelesne mase i nesvjesticice zbog niskog krvnog pritiska, koje je bitno blagovremeno uočiti u cilju boljeg ishoda njegovog liječenja. Relevantni zdravstveni radnici su putem pisma koje je pripremio nosilac dozvole za lijek, a čiji je sadržaj odobrio CInMED, obaviješteni o ovom značajnom identifikovanom riziku primjene vakcine. Informacije o istom su sastavni dijelovi

bezbjednosnih informaciju u referentnim informacijama o lijeku – Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek.

### **3.1.3. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od trombocitopenije (uključujući imunološku) sa ili bez krvarenja nakon primjene vakcine ▼Vaxzevria**

Slučajevi trombocitopenije, uključujući imunološku trombocitopeniju (engl. *Immune thrombocytopenia, ITP*), prijavljeni su nakon primjene vakcine Vaxzevria (vakcina protiv COVID-19 (ChAdOx1-S, rekombinantna)) proizvođača AstraZeneca. Zdravstveni radnici su informisani o ovom značajnom identifikovanom riziku primjene vakcine Vaxzevria, mjerama minimizacije rizika od ispoljavanja, kao i potrebi redovnog praćenja broja trombocita nakon vakcinacije, posebno kod osoba sa trombocitopenijskim poremećajima u anamnezi.

### **3.1.4. Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od miokarditisa i perikarditisa nakon primjene vakcine ▼Comirnaty**

Nosilac dozvole za lijek je u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva informisao zdravstvene radnike o vrlo rijetkim slučajevima miokarditisa i perikarditisa koji su se ispoljili nakon primjene vakcine Comirnaty (mRNA vakcina protiv COVID-19) proizvođača Pfizer. Slučajevi su se uglavnom javljali tokom prvih 14 dana nakon vakcinacije, češće nakon primjene druge doze i češće kod mlađih muškaraca. Zdravstvenim radnicima je pismom savjetovano da upoznaju pacijente sa simptomima miokarditisa i perikarditisa, kako bi u slučaju njihovog ispoljavanja, zatražili hitnu medicinsku pomoć. Informacijama o mogućem miokarditisu i perikarditisu ažurirane su i referentne informacije o lijeku – Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za lijek.

### **3.1.5. Pismo zdravstvenim radnicima o produženju roka upotrebe vakcine ▼Comirnaty**

Nosilac dozvole za lijek je u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva informisao zdravstvene radnike o produženju roka upotrebe vakcine Comirnaty (mRNA vakcina protiv COVID-19) proizvođača Pfizer. Rok upotrebe zamrznutih bočica je produžen sa 6 na 9 mjeseci, pri čemu su uslovi čuvanja ostali nepromijenjeni (na temperaturi od  $-90^{\circ}\text{C}$  do  $-60^{\circ}\text{C}$ ). U uslovima pandemije i velike potražnje za vakcinama produženje roka upotrebe i očuvanje efikasnosti i bezbjednosti vakcine u odobrenom, novom roku upotrebe je od velikog značaja za uspješan proces imunizacije.

## **3.2 Informisanje zdravstvenih radnika o bezbjednosti primjene lijekova u terapiji COVID-19**

U toku 2021. godine CInMED je preko svog portala nastavio sa redovnim informisanjem zdravstvenih radnika i pacijenata o bezbjednosti primjene vakcina/lijekova u prevenciji/terapiji COVID-19. U više navrata, CInMED je putem svog portala prenosio preporuke Evropske Agencije za lijekove (EMA) kada je u pitanju bezbjednost primjene različitih lijekova/vakcina kod pacijenata oboljelih od COVID-19. Zdravstveni radnici su redovno informisani o lijekovima koji su odobreni u zemljama Evropske unije za prevenciju/liječenje COVID-19, kao i ključnim fazama u ocjeni koje su prethodile izdavanju dozvola (*rolling review*, pozitivno mišljenje EMA i konačno odobravanje od Evropske Komisije). U dijelu portala posvećenom COVID-19, CInMED je redovno objavljivao informacije o broju i analizi prijavljenih neželjenih događaja nakon primjene vakcina protiv COVID-19 u Crnoj Gori. Takođe, zdravstveni radnici su pozivani da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka/vakcine primijenjenih za prevenciju/terapiju COVID-19 prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva.



*Slika 26. Dio portala CInMED posvećen informisanju u vezi sa COVID-19*

### **3.3 Pismo zdravstvenim radnicima o stavljanju u promet nove formulacije tableta Euthyrox® (levotiroksin natrijum)**

Nosilac dozvole za lijek je u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva informisao zdravstvene radnike o stavljanju u promet nove formulacije lijeka Euthyrox® (levotiroksin natrijum). Zdravstveni radnici su obaviješteni o tome da nova formulacija ima povećanu stabilnost aktivne supstance tokom cjelokupnog roka upotrebe lijeka i da ne sadrži laktozu, pomoćnu supstancu sa poznatim efektom kod pacijenata koji su intolerantni na laktozu. U cilju optimalnih terapijskih ishoda kod pacijenata koji su na terapiji ovim lijekom, zdravstveni radnici su informisani o potrebi pažljivog praćenja pacijenata pri prelasku na novu formulaciju lijeka Euthyrox®. Naime, zbog uske terapijske širine levotiroksina, može doći do nepravilnog rada štitaste žlijezde, prelaskom sa jedne na drugu formulaciju lijeka. Praćenje pacijenata uključuje kliničku i laboratorijsku procjenu, kako bi se osiguralo odgovarajuće individualno doziranje lijeka kod svakog pacijenta. Potrebno je naročito obratiti pažnju na vulnerabilne grupe pacijenata (npr. na pacijente sa karcinomom štitaste žlijezde, kardiovaskularnim oboljenjima, trudnice, djecu i starije osobe).

### **3.4 Pismo zdravstvenim radnicima o suženju indikacionog područja lijeka Esmya® (ulipristal acetat) usljed rizika od ozbiljnog oštećenja funkcije jetre**

Zbog prijavljenih slučajeva ozbiljnog oštećenja funkcije jetre (uključujući one koji su doveli do transplantacije jetre) nakon primjene ulipristal acetata, primjenu ovog lijeka treba razmotriti samo za intermitentno liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida materice kod žena koje nisu ušle u menopauzu, u slučaju kada embolizacija fibroida materice ili operacije nisu pogodne ili nisu bile uspješne. Pacijentkinje treba obavijestiti o mogućim znacima i simptomima oštećenja funkcije jetre, kako bi u slučaju njihovog ispoljavanja obustavile terapiju i odmah kontaktirale svog ljekara. Moguća hepatotoksičnost lijeka Esmya® je predmet rutinskih i dodatnih mjera minimizacije rizika koje je nosilac dozvole za ovaj lijek sproveo u Crnoj Gori, a koje se odnose na ažuriranje referentnih informacija o lijeku, prosljeđivanje pisma zdravstvenim radnicima i pripremu Kartice upozorenja za pacijentkinje, koja je sastavni dio pakovanja lijeka.

### **3.5 Pismo zdravstvenim radnicima o primjeni lijeka Buscopan® (hioscin butilbromid) i podsjećanju na antiholinergički efekat lijeka**

Nosilac dozvole za lijek je u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva pripremio pismo zdravstvenim radnicima na osnovu, u Crnoj Gori prijavljenih slučajeva prolaznog poremećaja vida, nakon primjene lijeka Buscopan® (hioscin butilbromid). Putem pisma, zdravstvenim radnicima je ukazano na značaj pravilne primjene ovog lijeka, u skladu sa informacijama iz Sažetka karakteristika lijeka. Intravensku injekciju treba davati sporo, vodeći računa da se ne prekorači maksimalna dnevna doza od 100mg. Pacijenti su upozoreni na mogućnost razvoja jakog bola u oku ili crvenila uz prateći gubitak vida, nakon primjene ovog lijeka, što zahtijeva da se hitno jave oftalmologu, kao i na mogućnost interakcija nakon istovremene primjene drugih lijekova sa antiholinergičkim djelovanjem. Zdravstvenim radnicima i pacijentima je ukazano na simptome predoziranja ovim lijekom i način liječenja mogućih respiratornih i kardiovaskularnih komplikacija.

## **IV Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti CInMED realizovanih u 2021. godini u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova**

CInMED u kontinuitetu unapređuje sistem farmakovigilance i sprovodi brojne aktivnosti u cilju boljeg nadzora nad bezbjednošću primjene lijekova u Crnoj Gori. U nastavku su najznačajnije aktivnosti koje je Odjeljenje za farmakovigilancu sprovedo u 2021. godini.

### **4.1 Informacioni sistem i portal CInMED**

Tokom 2021. godine Odjeljenje za farmakovigilancu je učestvovalo u pripremanju velikog broja obavještenja za portal CInMED, koja su se prvenstveno odnosila na pandemiju COVID-19. U 2021. godini, u saradnji sa UMC (*Uppsala Monitoring Centre*) unaprijeđena je online forma za prijavu neželjenih dejstava lijekova kojoj se pristupa preko portala CInMED ([www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)). Ova forma je adaptirana kako bi mogla biti korišćena od strane pacijenata, kao i zdravstvenih radnika, a prilagođena je i popunjavanju prijave putem mobilnog telefona. U toku 2021. godine započeto je i testiranje forme za prijavu neželjenih dejstava lijekova/vakcina putem informacionog sistema Kliničkog centra Crne Gore, kao i razvoj funkcionalnosti IS KCCG koja će omogućiti prosljeđivanje poruka o bezbjednosti lijekova od strane CInMED prema Kliničkom centru Crne Gore elektronskim putem.

### **4.2 Uključivanje pacijenata u sistem farmakovigilance**

Nakon usvajanja novog Zakona o lijekovima, u avgustu 2020. godine, pacijenti su dobili mogućnost da direktno CInMED prijave sumnju na neželjeno dejstvo lijeka/vakcine. Osim forme za online prijavu koja je ranije bila dostupna pacijentima, 2021. godine je kreiran i Obrazac za prijavu od strane pacijenta, koji je dostupan na portalu CInMED, a može se dostaviti putem pošte, faksom, ili mejlom. Obrazac je prilagođen pacijentima, a sastavni dio obrasca su i napomene važne za njegovo popunjavanje. Iskustva zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance govore da prijave koje dostavljaju pacijenti sadrže dovoljno podataka za procjenu i predstavljaju značajan izvor informacija o bezbjednosti lijekova u prometu. Slično pokazuju i prve prijave koje su pacijenti dostavili CInMED, tako da je za očekivati da ubuduće pacijenti budu aktivni učesnici sistema farmakovigilance u Crnoj Gori.

U cilju promocije učešća pacijenata u praćenju bezbjednosti primjene lijekova, u okviru *Twining* projekta saradnje sa Agencijom za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED) – "Podrška Institutu za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)" u prostorijama CInMED je održan edukativni sastanak na temu "Zajedno za bezbjednu primjenu lijekova". Na sastanku su pored predstavnika CInMED i HALMED u svojstvu predavača, učešće uzeli i predstavnici strukovnih udruženja i udruženja pacijenata. Sastanak je bio i prilika za promociju publikacije *Prijava sumnje na neželjeno dejstvo lijeka – Vodič za pacijente*, koja je kreirana u toku projekta. Publikacija je distribuirana u štampanoj formi putem časopisa *Medical*, a dostupna je i na portalu CInMED.



**Slika 27. Publikacija namijenjena pacijentima**

#### **4.3 Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance**

U prvom kvartalu 2021. godine, u okviru aktivnosti koje su se odnosile na pripremu zdravstvenog sistema za prijem i primjenu vakcina protiv COVID-19, predstavnici CInMED i IJZ su održali ukupno 50 radionica, na kojima su ciljana kategorija bili zdravstveni radnici iz zdravstvenih ustanova na svim nivoima zdravstvene zaštite, strukovna udruženja, Medicinski fakultet Univerziteta Crne Gore i predstavnici medija. Ove aktivnosti su rezultirale boljim razumijevanjem značaja i uloge farmakovigilance od strane stručne i opšte javnosti, aktivnim učešćem zdravstvenih radnika u praćenju bezbjednosti primjene vakcina protiv COVID-19, kao i adekvatnim informisanjem o potencijalnim rizicima koji prate njihovu primjenu.

Predstavnicu Odjeljenja za farmakovigilancu je na Osmoj Medical Konferenciji (17-20. jun 2021. godine, Petrovac) u okviru sesije u organizaciji CInMED održala prezentaciju na temu "Uloga i značaj CInMED u pandemiji COVID19, s posebnim osvrtom na praćenje bezbjednosti vakcina". Uzimajući u obzir značaj farmaceuta u praćenju bezbjednosti primjene lijekova i nezadovoljavajući broj prijava sumnji na neželjena dejstva lijekova, koje na adresu CInMED prosleđuju farmaceuti, CInMED je u saradnji sa Farmaceutskom komorom u 2021. godini realizovao dvije edukativne radionice koje se odnose na farmakovigilancu. Teme edukativnih radionica koje su akreditovane od strane Komisije za kontinuiranu edukaciju Farmaceutske komore i koje su privukle pažnju velikog broj farmaceuta, bile su:

- Ključni aspekti sistema farmakovigilance
- Uloga farmaceuta u kontinuiranom praćenju bezbjednosti primjene lijekova.

Zaposleni u Odjeljenju za farmakovigilancu su pripremili dva teksta za Broj 12 Farmaceutskog biltena, stručne publikacije Farmaceutske komore na teme:

- Primjena biljaka u trudnoći: da li je prirodno uvijek bezbjedno
- Pisma zdravstvenim radnicima – sistem za brzu implementaciju novih saznanja važnih za bezbjednu primjenu lijekova.

Zaposleni Odjeljenja za farmakovigilancu su poster prezentacijom aktivno učestvovali u godišnjem sastanku Internacionalnog udruženja profesionalaca u farmakovigilanci (*International Society of Pharmacovigilance, ISoP*) koji je 2021. godine, usljed pandemije COVID-19, održan u hibridnoj formi.

#### 4.4 Edukativna kampanja #MedSafetyWeek

CInMED je u novembru 2021. godine, u saradnji sa *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, Farmaceutskom komorom Crne Gore i časopisom *Medical*, obilježio Svjetsku nedjelju praćenja bezbjednosti primjene lijekova ([#MedSafetyWeek](#)). Treću godinu za redom CInMED se pridružio inicijativi UMC i kao jedna od 64 zemlje učesnice kampanje podsjetio zdravstvene radnike, ali i opštu javnost, na značaj praćenja bezbjednosti lijekova u prometu. Kampanja je imala za cilj da podstakne zdravstvene radnike, ali i pacijente, da svaku sumnju na neželjeni događaj nakon primjene vakcina protiv COVID-19 prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED). Materijali korišćeni u kampanji su dostupni na [YouTube](#) kanalu CInMED. U saradnji sa UMC pripremljeni su tekstovi za animacije i portal, kao i za štampano izdanje časopisa *Medical* i *Biltena Farmaceutske komore*.



Slika 28. #MedSafetyWeek 2021 – animacije



## ZAKLJUČAK

U 2021. godini, usljed masovne imunizacije protiv COVID-19, zabilježen je izrazit porast broja prijava neželjenih dejstava lijekova koje su dostavljene CInMED, ali i ostalih aktivnosti iz oblasti farmakovigilance, prije svega kada je u pitanju edukacija i informisanje stručne i opšte javnosti. Uvođenje vakcina protiv COVID-19, kao novih lijekova, koji su u kratkom vremenskom periodu primijenjeni kod velikog broja ljudi, predstavljalo je izazov za zdravstveni sistem u cjelini, a naročito za sistem farmakovigilance. Aktivno učešće zdravstvenih radnika i pacijenata u praćenju bezbjednosti ovih vakcina je pokazalo da postoji svijest o značaju spontanog prijavljivanja sumnje na neželjeno dejstvo, naročito kada su u pitanju novi lijekovi. Uprkos velikom broju dostavljenih prijava, njihov kvalitet je očuvan, što pokazuje i izvještaj *Uppsala Monitoring Centre (UMC)* o kompletnosti prosljeđenih prijava. Dostavljene prijave su u najvećem broju slučajeva sadržale dovoljno podataka za procjenu, pri čemu su od strane Odjeljenja za farmakovigilancu aktivno prikupljane dodatne informacije kada je to bilo potrebno. Broj prijava prikupljenih u toku 2021. godine je pokazao da je sistem farmakovigilance funkcionalan, te da postoji saradnja zdravstvenih radnika sa CInMED kada je u pitanju nadzor nad primjenom lijekova. Podaci o bezbjednosti prikupljeni putem spontanog prijavljivanja nijesu rezultirali sprovođenjem regulatornih mjera od strane CInMED u smislu ograničenja ili restrikcije primjene vakcina protiv COVID-19, već su potvrdili njihov poznati bezbjednosni profil, te pozitivan odnos koristi i rizika.

U toku 2021. godine bile su posebno intenzivne aktivnosti vezane za edukaciju zdravstvenih radnika i promociju značaja spontanog prijavljivanja sumnje na neželjeno dejstvo lijeka, kako u stručnoj tako i opštoj javnosti. Takođe, u toku 2021. godine je potvrđen značaj uloge koju CInMED ima kada je u pitanju objektivno informisanje stručne i opšte javnosti po pitanju rizika koji prate primjenu lijekova. Nadamo se da su ove aktivnosti doprinijele boljem razumijevanju uloge i značaja farmakovigilance u zdravstvenom sistemu, te da će imati pozitivan efekat na dalji razvoj sistema praćenja bezbjednosti lijekova u prometu. Bezbjednost primjene vakcina protiv COVID-19 je tema koja je izazvala veliku pažnju zdravstvenih radnika, ali i pacijenata, te tako ukazala na činjenicu da je za uspješno liječenje i prevenciju bolesti, osim dostupnosti novih lijekova i savremenih terapija, neophodno imati i razvijen sistem farmakovigilance, koji osigurava njihovu bezbjednu primjenu.

CInMED će uložiti dodatne napore kako bi putem dostupnosti kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih lijekova, ali i pouzdanih i na dokazima zasnovanih informacija o lijekovima, unaprijedio bezbjednost pacijenata u Crnoj Gori. Konačno, za razvoj farmakovigilance u narednom periodu je od posebnog značaja saradnja CInMED sa pacijentima, čija iskustva predstavljaju dragocjen izvor informacija neophodnih za objektivnu procjenu odnosa koristi i rizika pri primjeni lijekova.