



CALIMS

Agencija za lijekove
i medicinska sredstva Crne Gore

IZVJEŠTAJ

**AGENCIJE ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA CRNE GORE
(CALIMS) O PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA ZA
2014. GODINU**

Podgorica, 2015. godina

SADRŽAJ

Uvod

- 1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2014. godini**
- 2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova**
 - 2.1 Izvori prijava**
 - 2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač
 - 2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama
 - 2.1.3 Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama
 - 2.2 Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova**
 - 2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove
 - 2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva
 - 2.2.3 Očekivanost neželjenog dejstva
 - 2.2.4 Analiza prema polu i uzrastu
 - 2.2.5 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka
 - 2.2.6 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju
 - 2.2.7 Najčešće prijavljena neželjena dejstva
- 3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2014. godini**
 - 3.1 Nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu - efikasnost i bezbjednost u pedijatrijskoj populaciji
 - 3.2 Kombinovani hormonski kontraceptivi - najnoviji dokazi o riziku od nastanka tromboembolije
 - 3.3 Transdermalni flasteri koji sadrže fentanil - rizici od slučajne izloženosti
 - 3.4 Ljekovi koji djeluju na renin-angiotenzin sistem - ograničenje istovremene primjene
 - 3.5 Ljekovi koji sadrže metoklopramid - ograničenje primjene
 - 3.6 Ljekovi koji sadrže valproat i srodne supstance
 - 3.7 Ostalo

Zaključak

UVOD

Na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl. list CG" br. 56/11) 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) Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (u daljem tekstu: CALIMS) je nadležna za praćenje bezbjedne primjene lijekova u Crnoj Gori. 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 CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca. Pored obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji nakon popunjavanja zdravstveni radnik može dostaviti CALIMS lično, proslijediti poštom, tel./faksom ili mejlom, od maja 2012. godine izabranim doktorima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je omogućeno direktno prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova putem informacionog sistema zdravstvene zaštite, koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CALIMS. Uvođenjem ovakvog načina prijavljivanja postignut je značajan napredak u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova i ujedno predstavljen uspješan model za uvođenje istog načina prijavljivanja i na drugim nivoima zdravstvene zaštite. S tim u vezi, tokom 2013. godine omogućeno je putem informacionog sistema primarne zdravstvene zaštite prijavljivanje neželjenih dejstava vakcina kao i prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova i vakcina putem informacionog sistema opštih bolnica. U planu je da prijavljivanje neželjenih dejstava putem informacionog sistema bude omogućeno i drugim institucijama u sistemu javnog zdravstva, u prvom redu Kliničkom Centru Crne Gore, specijalnim bolnicama i apotekama koje posluju u okviru Zdravstvene ustanove apoteke Crne Gore "Montefarm".

Crna Gora je od oktobra 2009. godine punopravna članica *Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova*, tako da se sve prijave koje primi CALIMS, čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u globalnu bazu podataka ovog programa.

U 2014. godini usvajanjem relevantnog Pravilnika kojim se bliže uređuje oblast farmakovigilance stekli su se dodatni uslovi za dalje unapređenje sistema kroz jasno definisane obaveze i odgovornosti svih učesnika u sistemu farmakovigilance.

Ovo je **peti godišnji izvještaj** o rezultatima prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u Crnoj Gori, urađen od strane Odjeljenja za farmakovigilancu CALIMS, i odnosi se na prijave primljene i obrađene u periodu od 01.01.2014. do 31.12.2014.

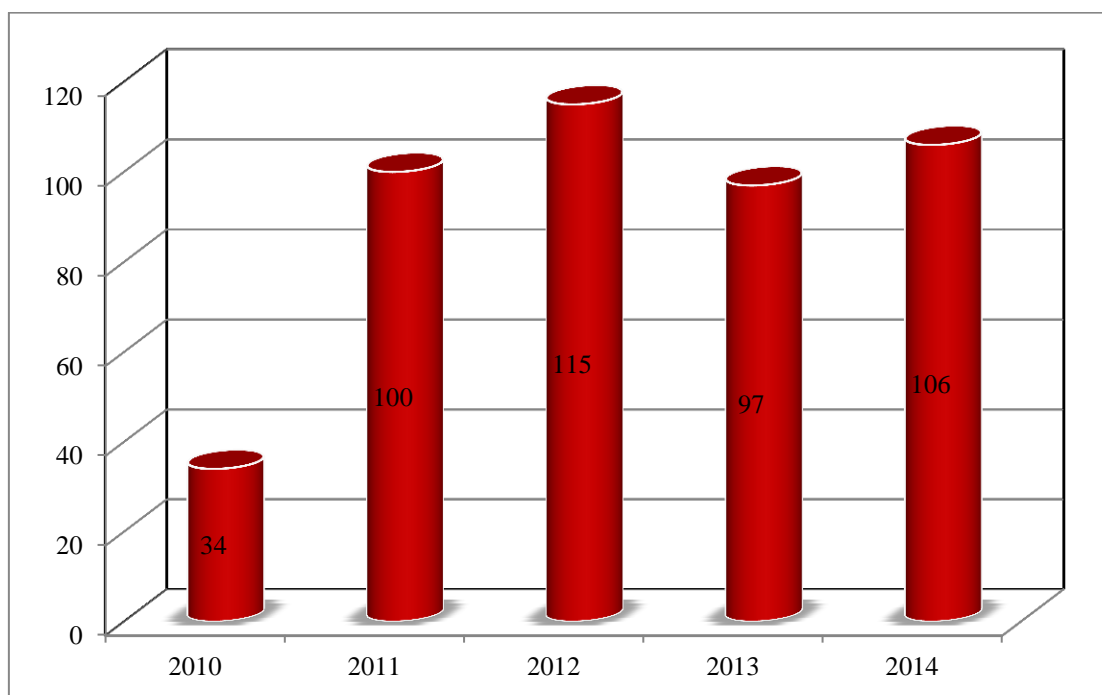


1. Prijave neželjenih dejstava u 2014. godini

U 2014. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 106 inicijalnih i 30 *follow up* prijava sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, koja se sprovode u Crnoj Gori, se čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u bazu podataka programa SZO za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova.

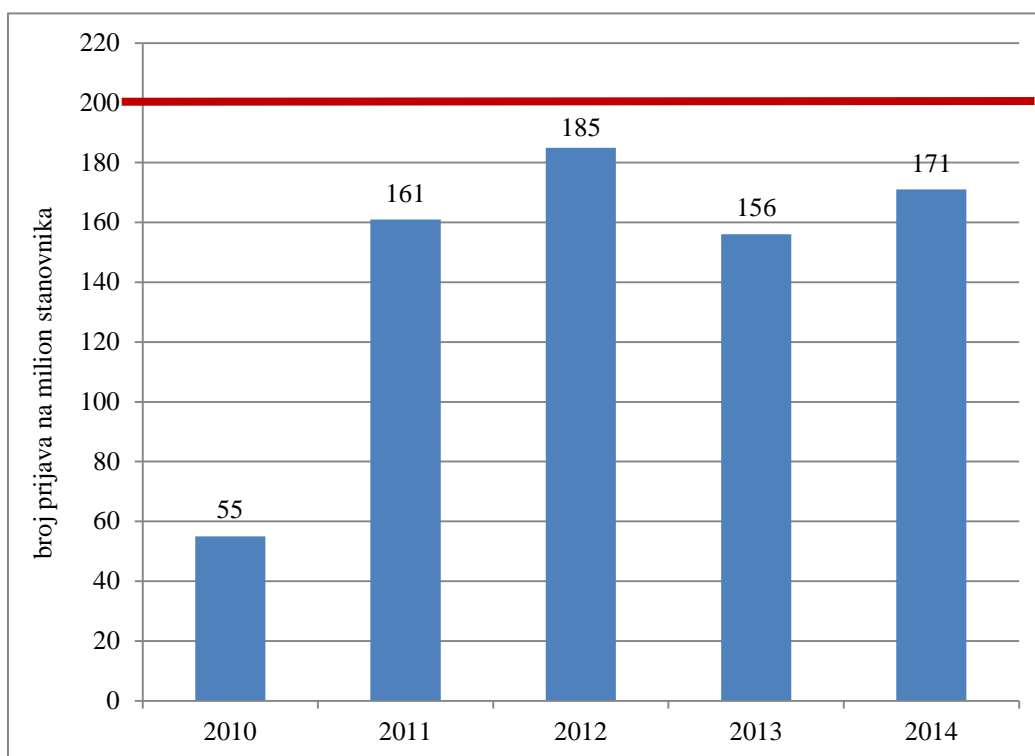
Ukupan broj prijava predstavlja zbir:

- spontanijh prijava prosljedenih CALIMS od strane zdravstvenih radnika
- spontanijh prijava prosljedenih CALIMS od strane predstavnika nosilaca dozvole za lijek/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije koja uvozi lijek
- prijava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, koje se CALIMS prosljeđuju od strane odgovorne osobe sponzora ispitivanja
- spontanijh prijava neželjenih reakcija nakon primjene vakcina, koje CALIMS dobija direktno od zdravstvenih radnika ili posredstvom Instituta za javno zdravlje, institucije koja je nadležna za sprovođenje i nadzor nad sprovođenjem imunizacija u Crnoj Gori (*Slika 1.*).



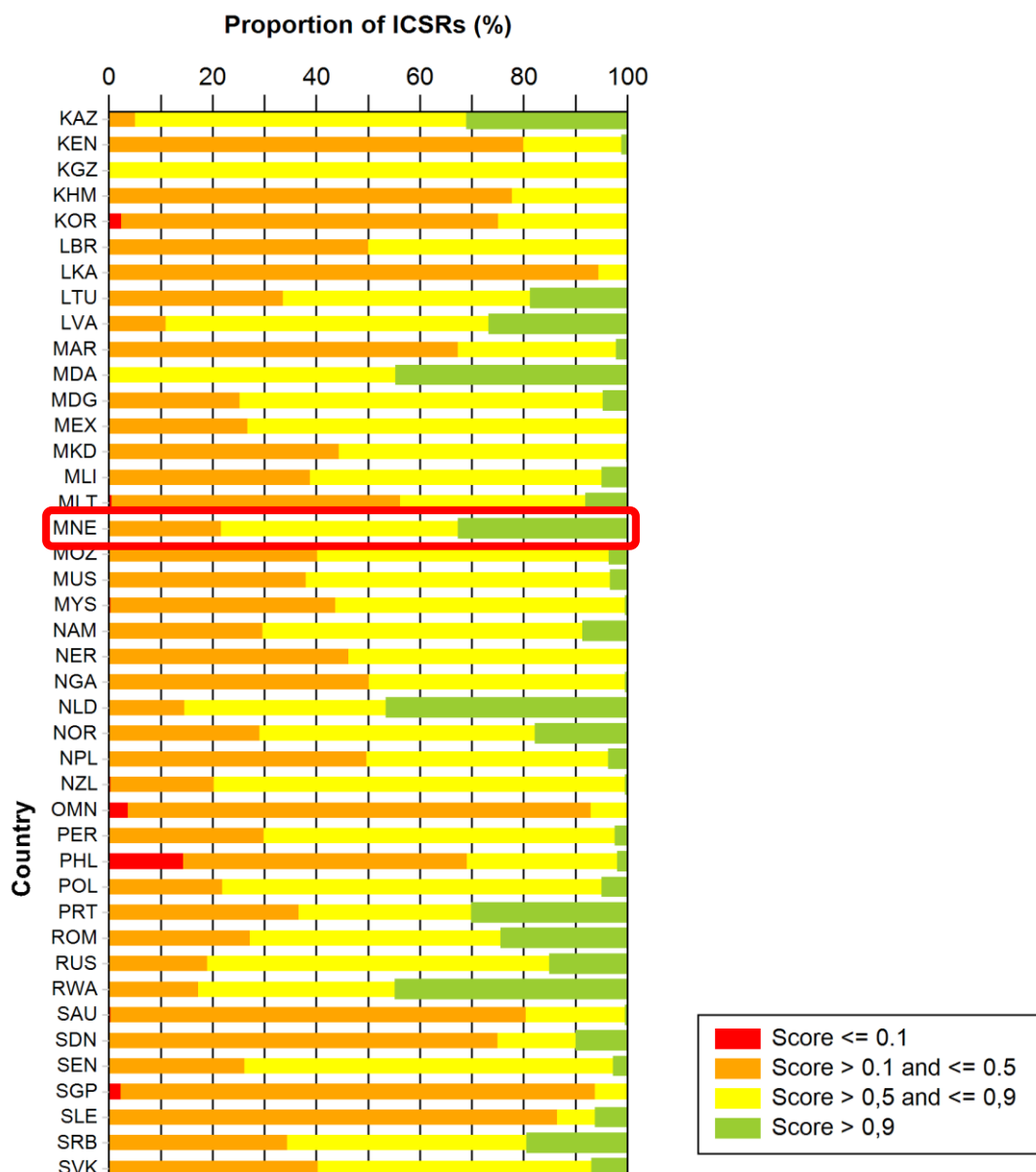
Slika 1. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

Jedan od kriterijuma SZO za ocjenjivanje efikasnosti nacionalnog sistema farmakovigilance je minimum 200 prijava neželjenih dejstava lijekova/milion stanovnika. Na *slici 2* prikazan je trend kretanja broja prijava neželjenih dejstava lijekova/milion stanovnika od 2010. zaključno sa 2014. godinom.



Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godinu

Pored broja prijavljenih neželjenih dejstava, od velikog značaja, posebno za CALIMS za procjenu svakog prijavljenog slučaja ispoljenog neželjenog dejstva, je kvalitet svake prijave, tj. dokumentovanost slučaja. Na *slici 3* prikazan je grafik koji se odnosi na analizu zemalja članica *Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova* i kvaliteta prijave (completeness score). Kao što se može i vidjeti prijave neželjenih dejstava lijekova koje stižu na adresu CALIMS, zajedno sa *follow up* informacijama su dobrog kvaliteta tj. u najvećem broju slučajeva omogućavaju pouzdanu procjenu uzročno-posljedične povezanosti između primijenjenih lijekova i ispoljenih neželjenih dejstava.



Slika 3. Kvalitet (completeness score) prijava prosljedenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova za period od 01.01.2015. do 02.03.2015.

2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

2.1 Izvori prijava

U toku 2014. godine CALIMS je primila ukupno 68 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Ukupan broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja je iznosio 38. Ukupan broj prijava zabilježio je rast od 9.28% u odnosu na 2013. godinu (106 prijava u 2014. godini, u odnosu na 97 prijava u 2013. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je opao za 9.33% (68 prijava u 2014. godini, u odnosu na 75 prijava u 2013.

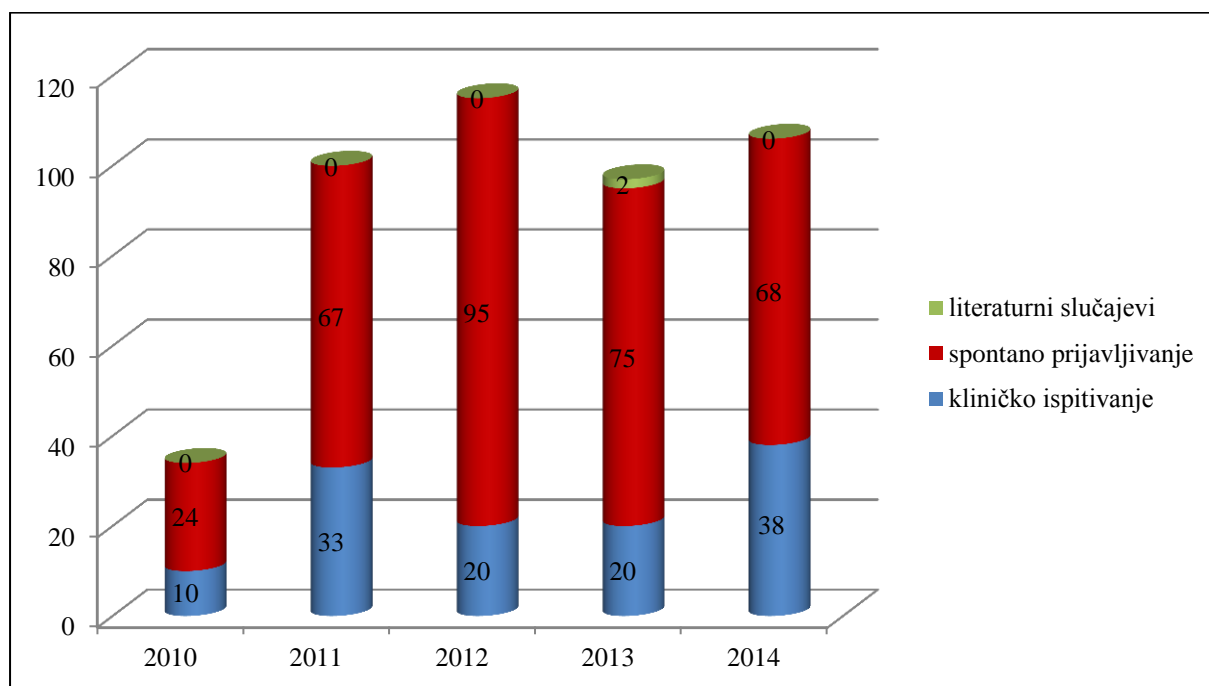
godini), dok je broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja porastao za 90% (38 prijava u 2014. godini, u odnosu na 20 prijava u 2013. godini) (*Slika 4.*).

Tokom 2014. godine CALIMS nije primila nijedan slučaj neželjenog dejstva iz literature. U relevantnom Pravilniku i uputstvu o načinu dostavljanja prijava koje se nalazi na portalu CALIMS, navodi se da je **obaveza odgovorne osobe nosioca dozvole da redovno pretražuje lokalnu relevantnu medicinsku literaturu.**

Svaku informaciju do koje dođe pretragom literature, koja se odnosi na moguće neželjeno dejstvo lijeka i koja se može dovesti u vezu sa lijekom za koji je odgovorna, odgovorna osoba za farmakovigilancu je u obavezi da proslijedi CALIMS.

Dva relevantna medicinska časopisa u Crnoj Gori kao mogući izvor literaturnih podataka o neželjenim dejstvima su:

- časopis Društva ljekara Crne Gore "Medicinski zapisi"
- časopis "Crnogorski medicinski arhiv".



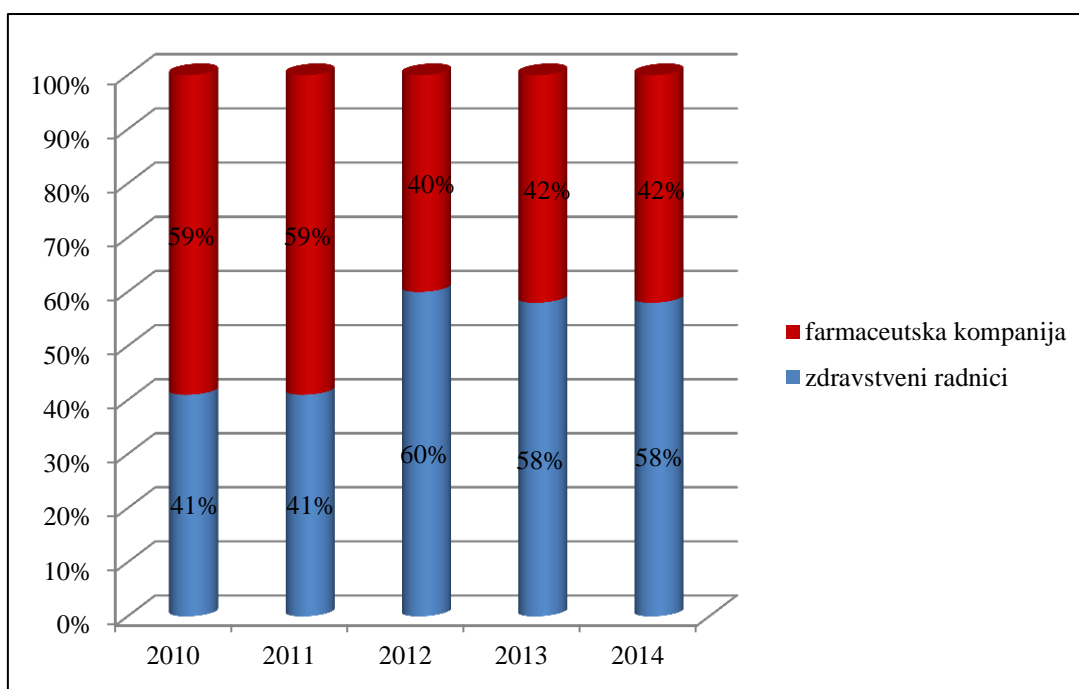
Slika 4. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

Od 68 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 36 slučajeva zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U preostalih 32 slučajeva CALIMS je prijava

dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, što sa 13 prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, čini ukupno 45 prijava koje su CALIMS proslijeđene od strane farmaceutske kompanije (*Tabela 1., Slika 5.*).

IZVJEŠTAČ	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	61 (58%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja	45 (42%)
UKUPNO PRIJAVA	106

Tabela 1. Prikaz broja prijava od strane zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora ispitivanja



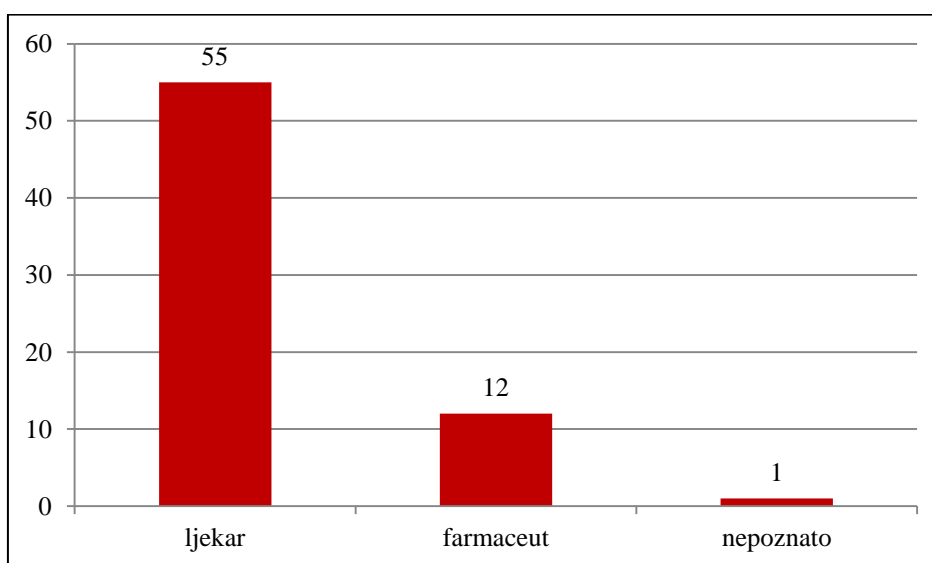
Slika 5. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

Kao što se može vidjeti na *slici 5* odnos prijavljivanja od strane zdravstvenih radnika i drugih učesnika u sistemu farmakovigilance u 2014. godini je ostao nepromijenjen u odnosu na 2013. godinu.

CALIMS očekuje dalje povećanje broja prijava od strane odgovornih lica za farmakovigilancu farmaceutskih kompanija i u tom smislu uložice napor u njihovu edukaciju i bolju informisanost o zakonskoj obavezi praćenja bezbjednosnog profila lijekova koje zastupaju na tržištu Crne Gore. Trend prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u zemljama Evropske unije i drugim zemljama sa razvijenim nacionalnim sistemom farmakovigilance, je pokazatelj dominacije farmaceutskih kompanija kada je riječ o broju prijava koje se direktno dostavljaju nadležnim Agencijama. Prijavljivanje neželjenih dejstava od strane odgovornih lica za farmakovigilancu farmaceutskih kompanija je kamen temeljac efikasnog lokalnog sistema farmakovigilance, koji su u obavezi da u kontinuitetu unapređuju.

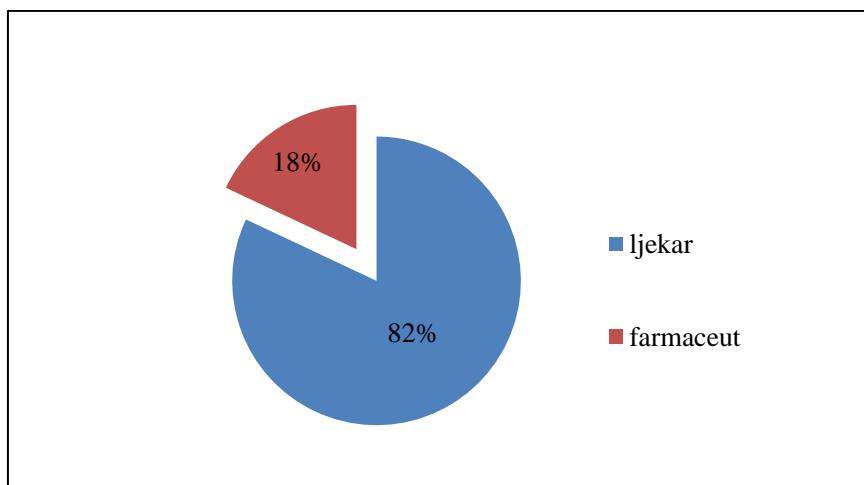
2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

Od ukupno 68 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 55 slučajeva, prijavu je poslao ljekar, dok je 12 prijava CALIMS dostavio farmaceut. Jednu prijavu neželjenog dejstva lijeka, nosilac dozvole je dostavio CALIMS, pri čemu je primarni izvještač nepoznat (*Slika 6.*).



Slika 6. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanih prijava

Tokom 2014. godine na adresu CALIMS proslijeđeno je ukupno 12 prijava od strane farmaceuta. Statistički jeste značajno povećanje u odnosu na prethodnu godinu ali je broj primljenih prijava od strane farmaceuta i dalje zabrinjavajuće mali (*Slika 7.*) kada se uzme u obzir činjenica da su farmaceuti zaposleni u apotekama, 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. Identifikujući problem nedovoljnog učešća farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova, CALIMS je tokom 2014. godine zvanično proslijeđila inicijativu prema Zdravstvenoj ustanovi apoteke Crne Gore "Montefarm" i Farmaceutskoj komori o neophodnosti zajedničkog djelovanja i unapređivanja sistema farmakovigilance kroz veće učešće i angažovanje farmaceuta.



Slika 7. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

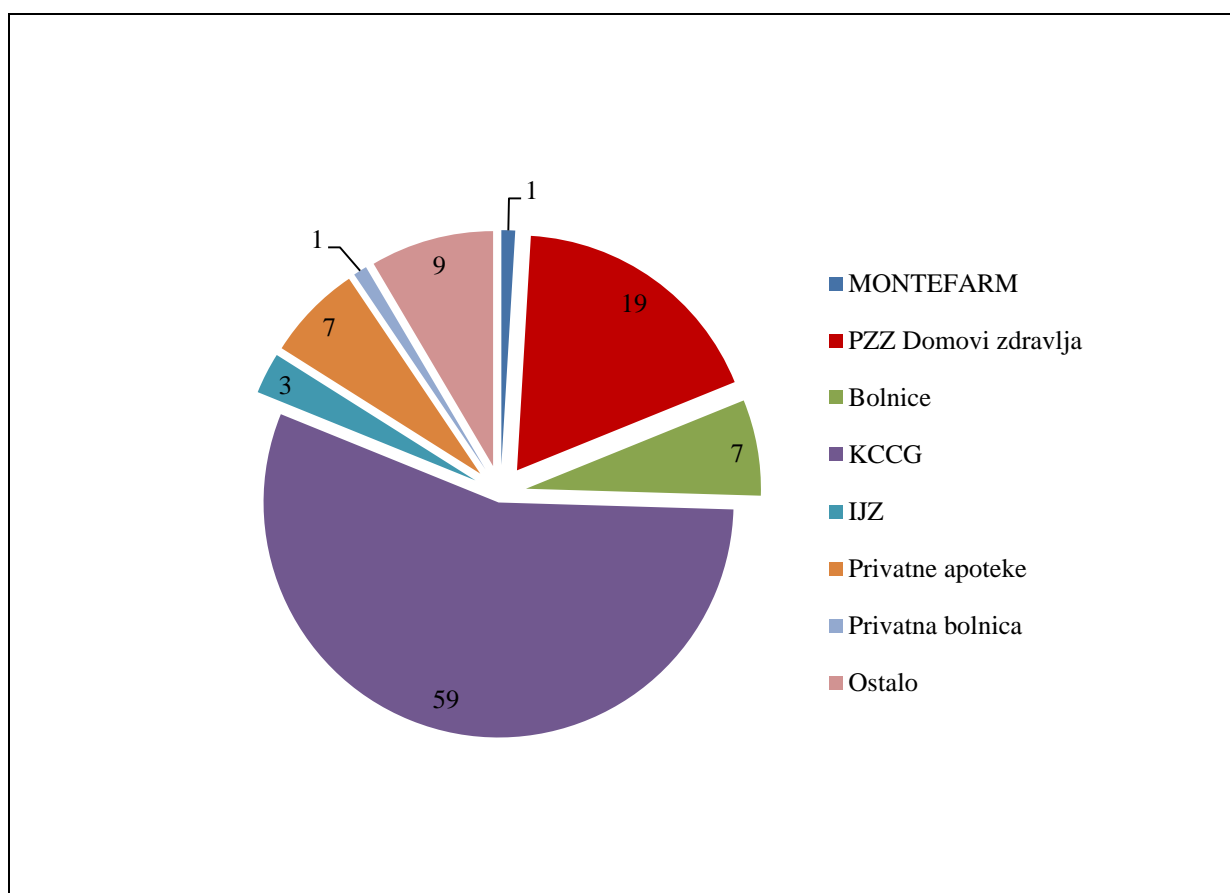
Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz Kliničkog centra Crne Gore (*Tabela 2., Slika 8.*). U prošloj godini bilježi se značajan pad broja prijava prosljeđenih iz domova zdravlja u odnosu na 2013. godinu. U domovima zdravlja, od maja 2012. izabrani doktori imaju mogućnost direktnog slanja prijava CALIMS kroz informacijski sistem PZZ, koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CALIMS. I pored činjenice da i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost slanja prijava kroz informacijski sistem, nijedna prijava iz opštih bolnica nije prosljeđena CALIMS na ovaj način.

CALIMS će zbog gore navedenog ponoviti komunikaciju prema direktorima zdravstvenih ustanova o zakonskoj obavezi prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova od strane svih zdravstvenih radnika i mogućnosti da ljekari u domovima zdravlja i opštim bolnicama prosljede prijavu neželjenog dejstva na komforan i brz način, kroz IS zdravstvene zaštite.

ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	59
Opšta bolnica Nikšić	7
Dom zdravlja Bijelo Polje	6
Dom zdravlja Podgorica	6
PZU Apoteka Lijek	3
Institut za javno zdravlje	3
PZU Apoteka Julija	2
Dom zdravlja Kotor	2
PZU Apoteka Tea Medica	1
PZU Apoteka Veselin	1
PZU Codra	1
Dom zdravlja Berane	1
Dom zdravlja Tivat	1
Dom zdravlja Cetinje	1

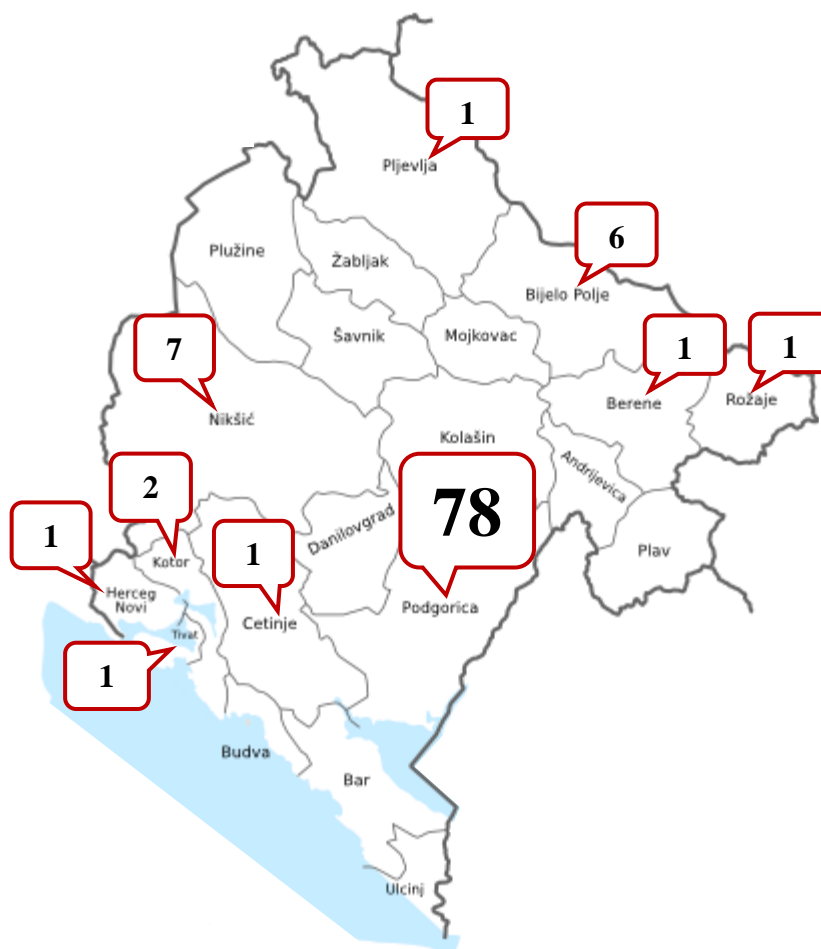
Dom zdravlja Pljevlja	1
Dom zdravlja Rožaje	1
Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm"	1
Zdravstveni radnik (ne obavlja zdravstvenu djelatnost)	2
Nepoznato	7
UKUPNO	106

Tabela 2. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova



Slika 8. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

CALIMS je uradila i analizu prijavljenih neželjenih dejstava po oštinama. Očekivano, najveći broj prijava je prosljeđen CALIMS iz opštine Podgorica (*Slika 9.*).



Slika 9. Prikaz broja prijavi neželjenih dejstava lijekova prema opštinama

2.1.3 Izvori prijavi prema farmaceutskim kompanijama

Broj prijavi koje CALIMS dostavljaju farmaceutske kompanije govori o aktivnom učešću pojedinih farmaceutskih kompanija u praćenju bezbjednosti lijekova u prometu (**Tabela 3.**). 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 bezbjedne primjene lijekova, za očekivati je da se u sljedećim godinama, poveća broj kompanija koje dostavljaju CALIMS prijave neželjenih dejstava lijekova.

FARMACEUTSKA KOMPANIJA
Abbvie
Bayer
Gedeon Richter
Glaxo Smith Kline
Merck
MSD
Novartis
Pfizer
Remedica
Roche

Tabela 3. Prikaz farmaceutskih kompanija koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2014. godine

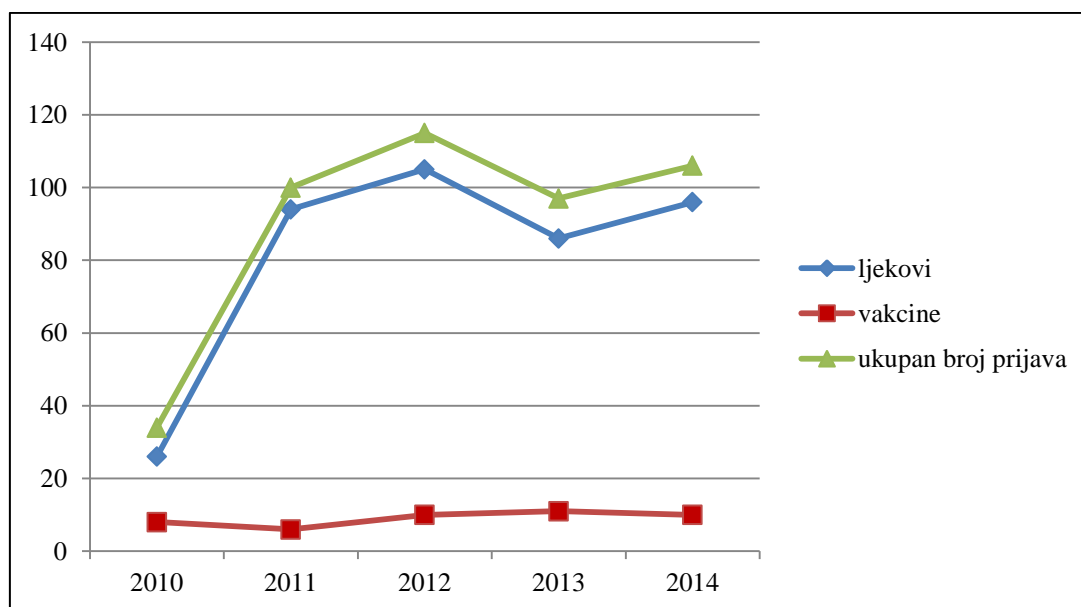
2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove

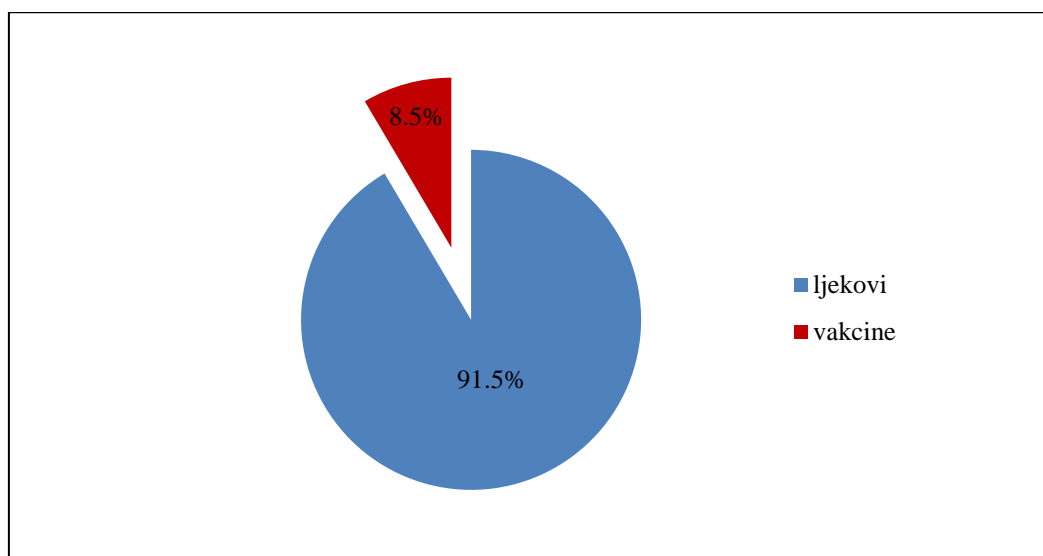
Putem spontanog prijavljivanja CALIMS dobija prijave koje se odnose na vakcine i prijave koje se odnose na ostale lijekove. Zdravstveni radnici su dužni da neželjenu reakciju nakon vakcinacije prijave i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore. Novost u 2013. godini je mogućnost prijavljivanja neželjenih dejstava nakon vakcinacije putem informacionog sistema zdravstvene zaštite. Prijave koje na ovaj način popuni zdravstveni radnik istovremeno stižu u informacioni sistem CALIMS i Instituta za javno zdravlje.

Uzročno posljedičnu povezanost (kauzalnost) između primjene vakcine i ispoljenog neželjenog dejstva, procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CALIMS, Instituta za javno zdravlje i Kliničkog centra Crne Gore, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2014. godine održan je jedan sastanak stručne grupe za vakcine, na kojem je procijenjivano ukupno jedanaest prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija nakon imunizacije s aspekta ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

CALIMS je u toku 2014. godine primila ukupno 10 prijava koje se odnose na vakcine. U 2013. taj broj je bio 11, u 2012. 10, u 2011. 6, a u 2010. 8 prijava (*Slika 10., Slika 11.*).



Slika 10. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vaccine u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini



Slika 11. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2014. godini

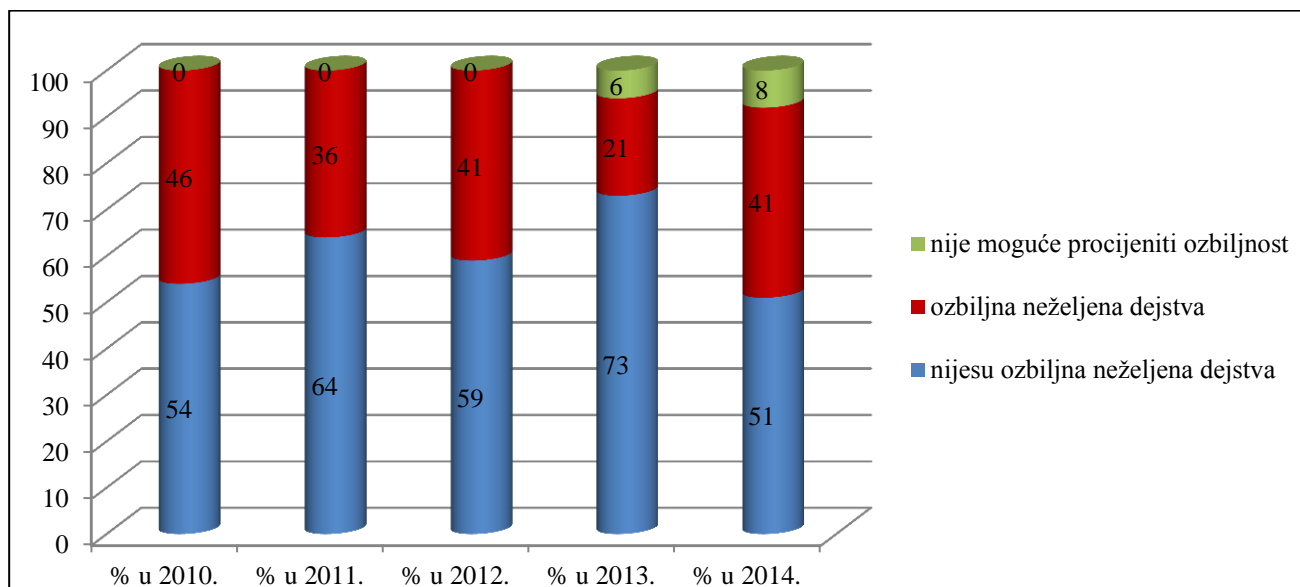
Kako je tokom 2013. godine stavljen u produkciju modul za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon vakcinacije CALIMS i Institutu za javno zdravlje iz primarne zdravstvene zaštite i opštih bolnica, putem informacionog sistema zdravstvene zaštite, očekuje se da ovaj način prijavljivanja bude dominantan u prijavljivanju neželjenih reakcija nakon primjene vakcina.

2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 106 primljenih prijava, 44 prijave (41%) su ispunile 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.

U 54 prijave (51%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera, dok u 8 prijava (8%) nije bilo moguće procijeniti ozbiljnost (*Slika 12.*).



Slika 12. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

U najvećem broju slučajeva su kao kriterijumi za ozbiljnost navedeni klinički značajno stanje koje je zahtijevalo hitnu intervenciju i hospitalizacija ili produžetak hospitalizacije, pri čemu jedna prijava može zadovoljavati i više od jednog kriterijuma za ozbiljnost, tj. broj ozbiljnih neželjenih dejstava može biti veći od samog broja prijava ozbiljnih neželjenih dejstava.

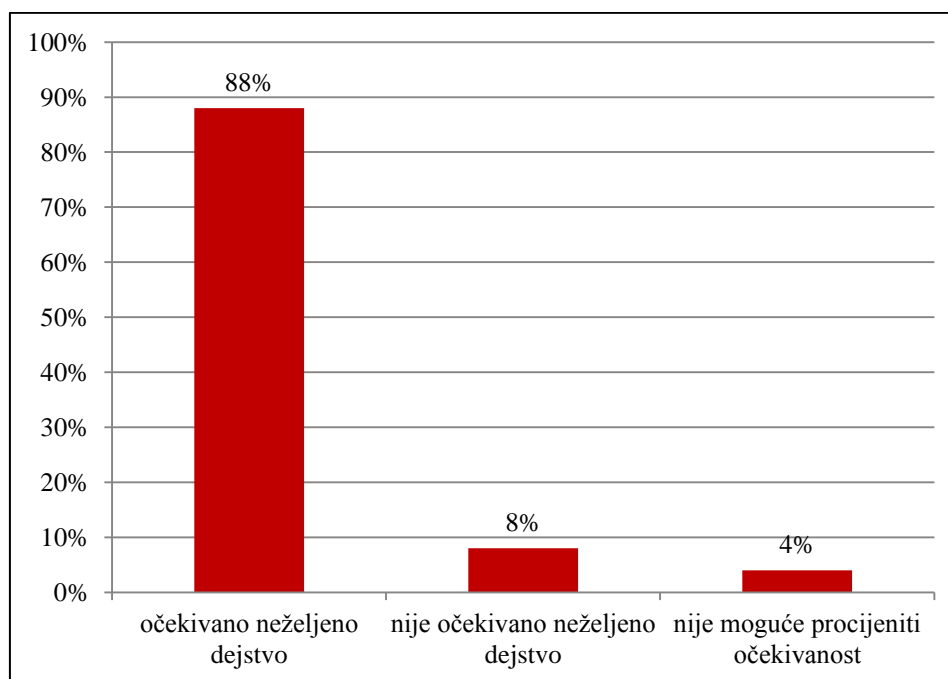
Kao vodič za procjenu ozbiljnosti ispoljenih neželjenih dejstava CALIMS koristi IME listu (*Important Medical Event List*).

Na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*) formirana je Lista medicinski značajnih stanja (*Important Medical Event Terms - IME List*), smjernica koja ima za cilj lakšu klasifikaciju, analizu i procjenu prikupljenih podataka o neželjenim dejstvima. Medicinski značajna stanja navedena na ovoj listi su označena sa CS (*Core Serious*) i smatraju se neželjenim dejstvima ozbiljnog karaktera i kada nijesu precizno definisana osnovnim kriterijumima ozbiljnosti. IME lista je zasnovana 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 regulatornih autoriteta i farmaceutskih kompanija. Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika.

2.2.3 Očekivanost neželjenog dejstva

Da li su prijavljena neželjena dejstva u regulatornom smislu očekivana nakon primjene lijekova koji su u prijavi neželjenog dejstva označeni kao suspekti, CALIMS procjenjuje na osnovu toga da li su ista opisana u sažetku karakteristika suspektnog lijeka. Sažetak karakteristika lijeka je nezavisna, objektivna, na naučnim dokazima zasnovana informacija o lijeku, koja je jedan od najboljih vodiča zdravstvenom radniku za efikasnu i bezbjednu primjenu određenog lijeka.

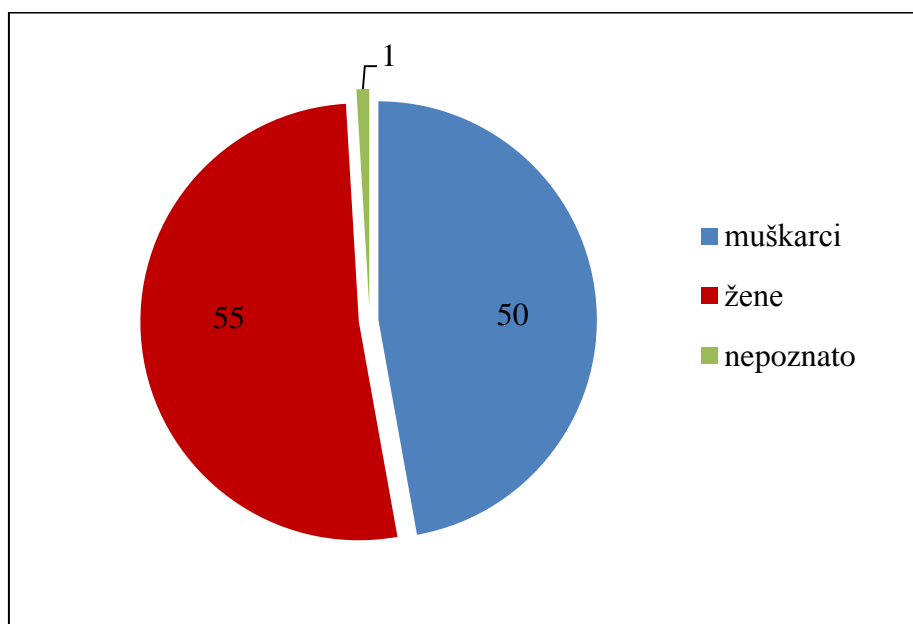
U 93 prijave (88%) radilo se o očekivanim neželjenim dejstvima, u 9 prijave (8%) radilo se o neočekivanim neželjenim dejstvima, dok u 4 prijave (4%) nije bilo moguće procijeniti očekivanost (*Slika 13.*).



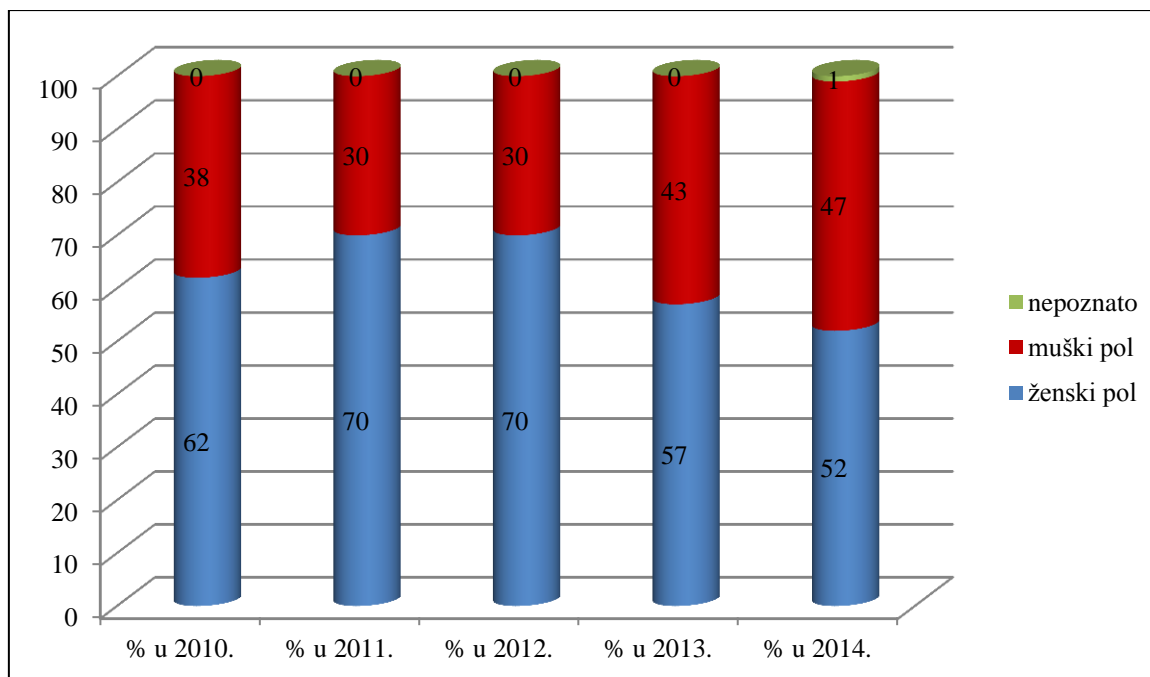
Slika 13. Prikaz prijave po očekivanosti u 2014. godini

2.2.4 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2014. godini kao i u 2010., 2011., 2012. i 2013. veći broj prijava neželjenih reakcija lijekova odnosio na osobe ženskog pola, što je slučaj i u evropskoj i svjetskoj bazi neželjenih reakcija lijekova (*Slika 14.*, *Slika 15.*).



Slika 14. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2014. godini

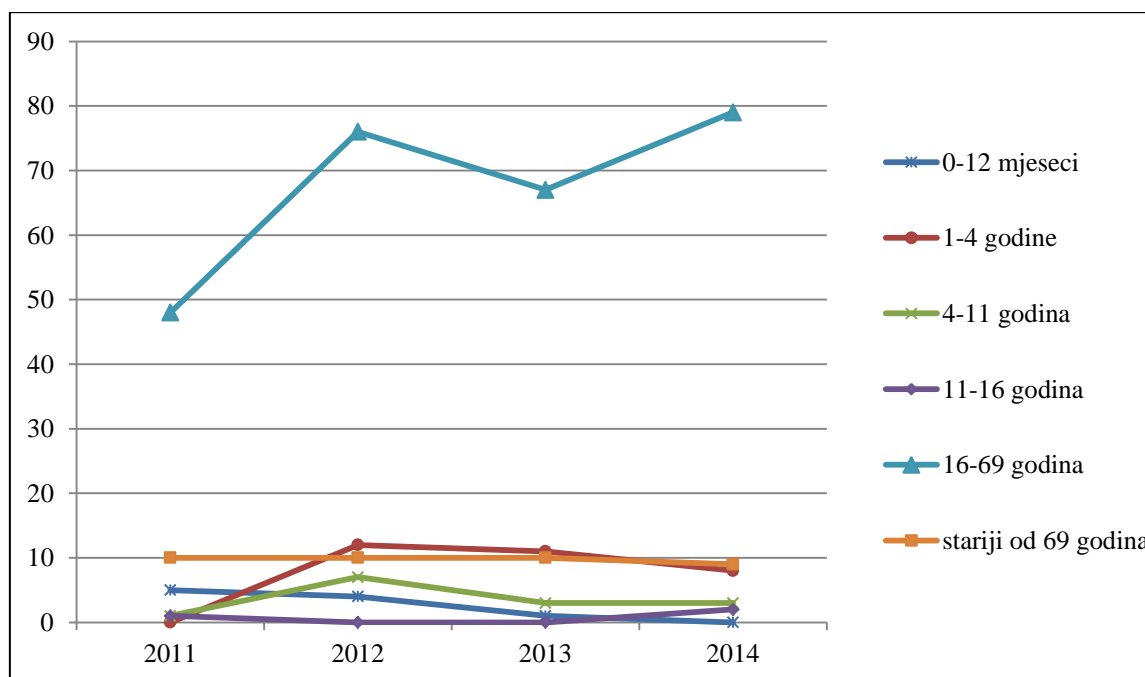


Slika 15. Udio prijava u odnosu na pol u 2010., 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija lijekova u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u *tabeli 4*. Kao i u prethodnim izvještajima, najveći broj prijava odnosi se na adultnu grupu pacijenata (16-69 godina). Takođe, može se uočiti pad broja prijava koje se odnose na mlađe grupe pacijenata (*Slika 16.*).

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-12 mjeseci <i>neonate</i>	0
1-4 godine <i>infant</i>	8
4-11 godina <i>child</i>	3
11-16 godina <i>adolescent</i>	2
16-69 godina <i>adult</i>	79
stariji od 69 godina <i>elderly</i>	9
Nepoznato	5
UKUPNO PRIJAVA	106

Tabela 4. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta



Slika 16. Kretanje broja prijava prema uzrastu u 2011., 2012., 2013 i 2014. godini

2.2.5 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka

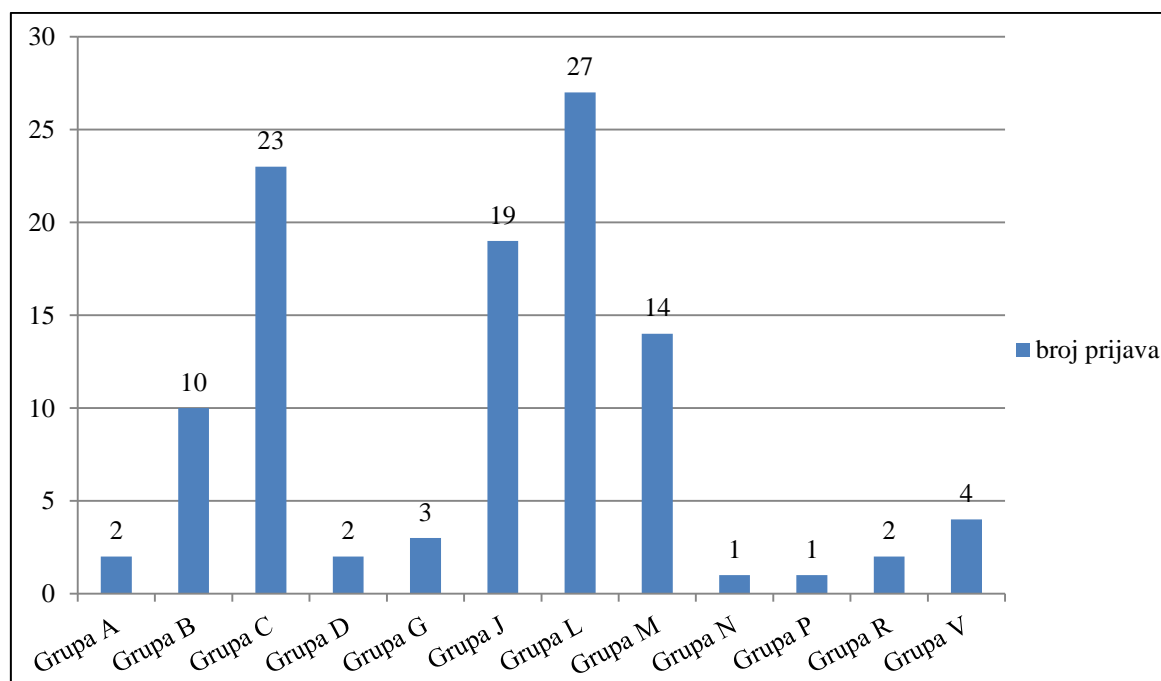
Suspektan lijek je lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo.

Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 106 prikupljenih prijava, 108 lijekova je označeno kao suspektan lijek.

Najveći broj prijava se, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi antineoplastika i imunomodulatora, lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sistem, kao i antiinfektivnih lijekova za sistemsku primjenu (*Tabela 5., Tabela 6., Slika 17., Slika 18.*).

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
A	Alimentarni trakt i metabolizam (lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	2
B	Krv i krvotvorni organi (lijekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	10
C	Kardiovaskularni sistem (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	23
D	Koža i potkožno tkivo (lijekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	2
G	Genitourinarni sistem i polni hormoni (lijekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	3
J	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	19
L	Antineoplastici i imunomodulatori	27
M	Mišićno-kostni sistem (lijekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	14
N	Nervni sistem (lijekovi koji djeluju na nervni sistem)	1
P	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	1
R	Respiratorni sistem (lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	2
V	Ostalo	4
	UKUPNO	108

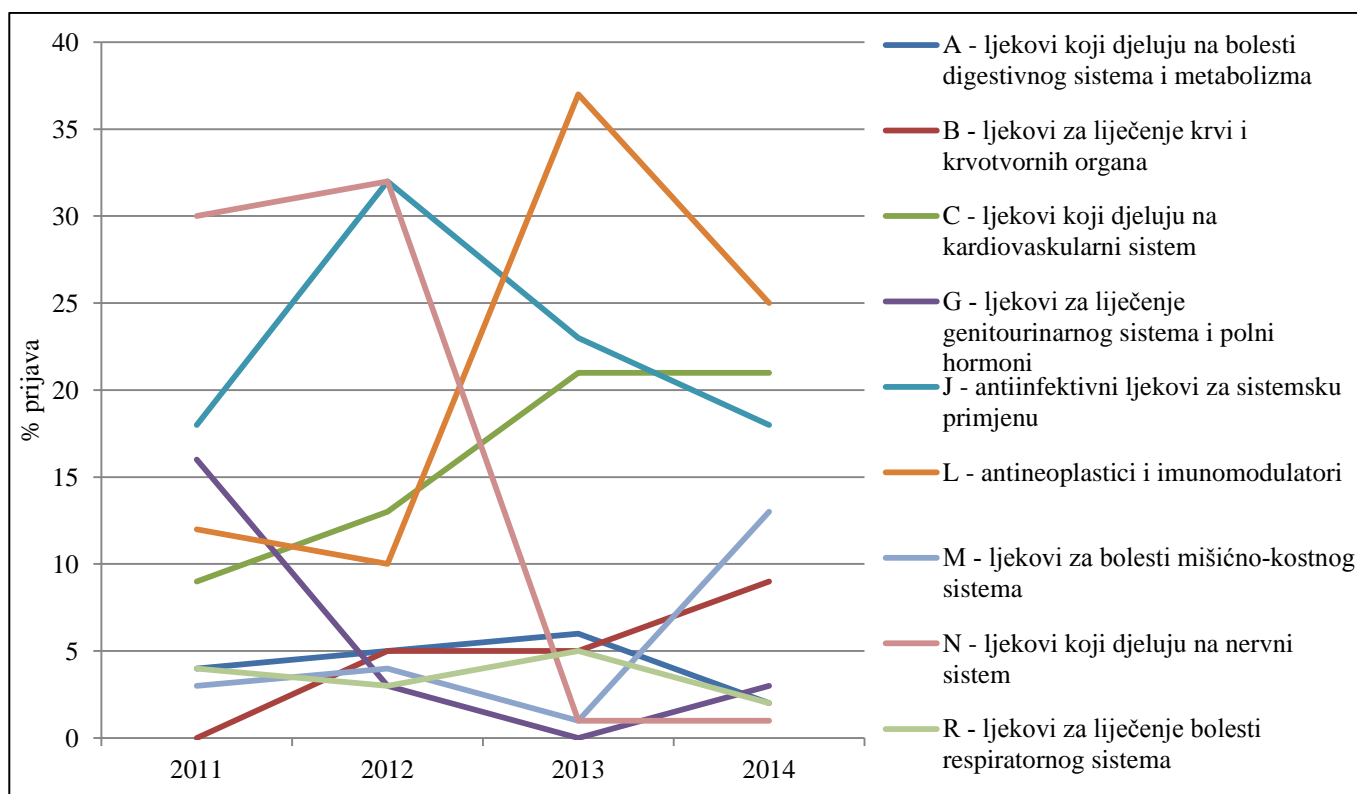
Tabela 5. Klasifikacija prijava prema lijekovima na koje je prijavljeno neželjeno dejstvo



Slika 17. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	%2014	%2013	%2012	%2011
A	Alimentarni trakt i metabolizam (lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	2%	6%	5%	4%
B	Krv i krvotvorni organi (lijekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	9%	5%	5%	0%
C	Kardiovaskularni sistem (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	21%	21%	13%	9%
G	Genitourinarni sistem i polni hormoni (lijekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	3%	0%	3%	16%
J	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	18%	23%	32%	18%
L	Antineoplastici i imunomodulatori	25%	37%	10%	12%
M	Mišićno-kostni sistem (lijekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	13%	1%	4%	3%
N	Nervni sistem (lijekovi koji djeluju na nervni sistem)	1%	1%	32%	30%
R	Respiratorni sistem (lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	2%	5%	3%	4%

Tabela 6. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u 2011., 2012., 2013. i 2014. godini



Slika 18. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

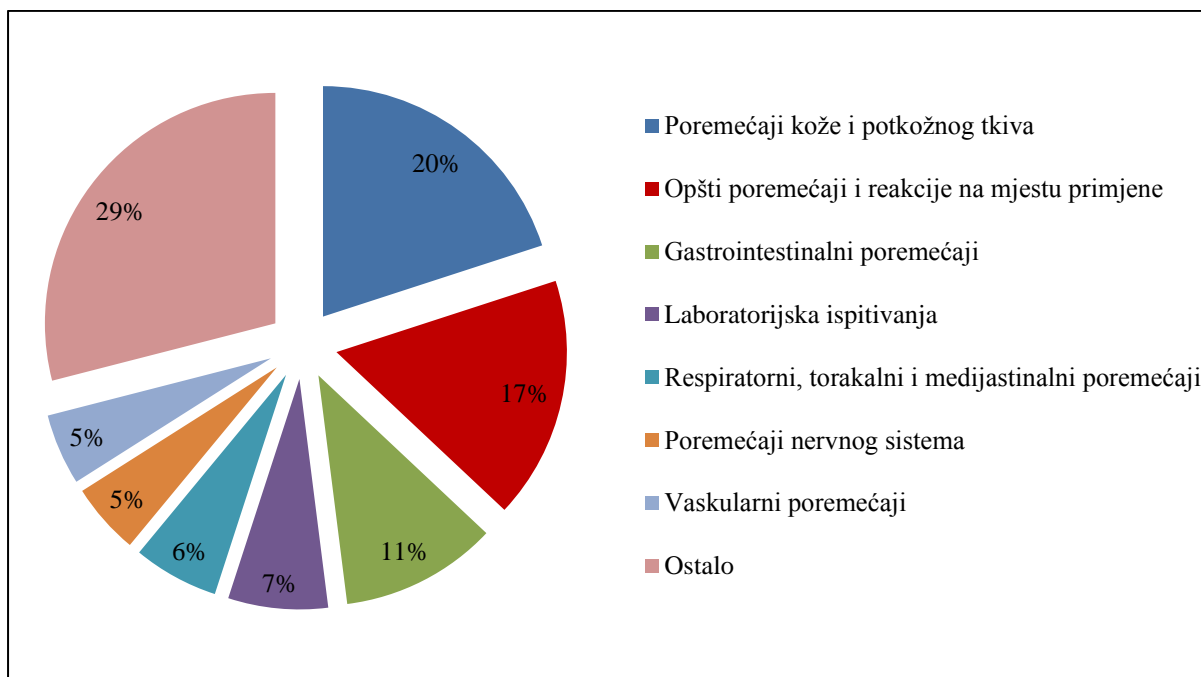
2.2.6 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

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 260 neželjenih reakcija.

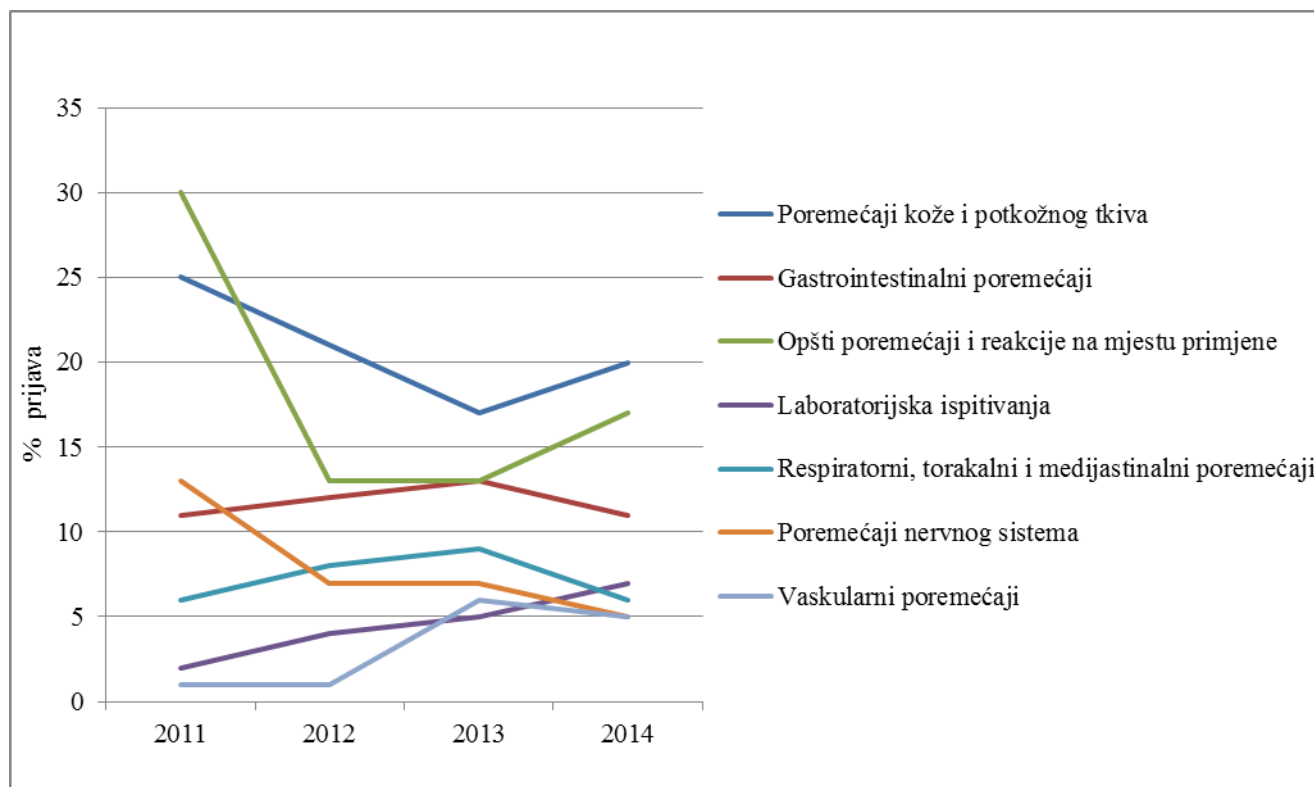
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju čine Poremećaji kože i potkožnog tkiva (20%), Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (17%), Gastrointestinalni poremećaji (11%), Laboratorijska ispitivanja (7%), Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (6%), Poremećaji nervnog sistema (5%) i Vaskularni poremećaji (5%) (*Tabela 7., Slika 19., Slika 20.*).

Sistem organa (SOC)	Broj neželjenih dejstava 2014. godina	2014. godina %	2013. godina %	2012. godina %	2011. godina %
I Poremećaji krvi i limfnog sistema	8				
II Srčani poremećaji	7				
III Poremećaji uha i labirinta	4				
IV Poremećaji oka	3				
V Gastrointestinalni poremećaji	28	11%	13%	12%	11%
VI Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	43	17%	13%	13%	30%
VII Hepatobilijarni poremećaji	5				
VIII Imunološki poremećaji	1				
IX Infekcije i infestacije	4				
X Laboratorijska ispitivanja	18	7%	5%	4%	2%
XI Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	2				
XII Poremećaji metabolizma i ishrane	11				
XIII Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	12				
XIV Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	2				
XV Poremećaji nervnog sistema	14	5%	7%	7%	13%
XVI Psihijatrijski poremećaji	6				
XVII Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	3				
XVIII Poremećaji reproduktivnog sistema i na nivou dojki	8				
XIX Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	16	6%	9%	8%	6%
XX Poremećaji kože i potkožnog tkiva	51	20%	17%	21%	25%
XXI Vaskularni poremećaji	14	5%	6%	1%	1%
UKUPNO	260	100%	100%	100%	100%

Tabela 7. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013. i 2014. godini



Slika 19. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2014. godini



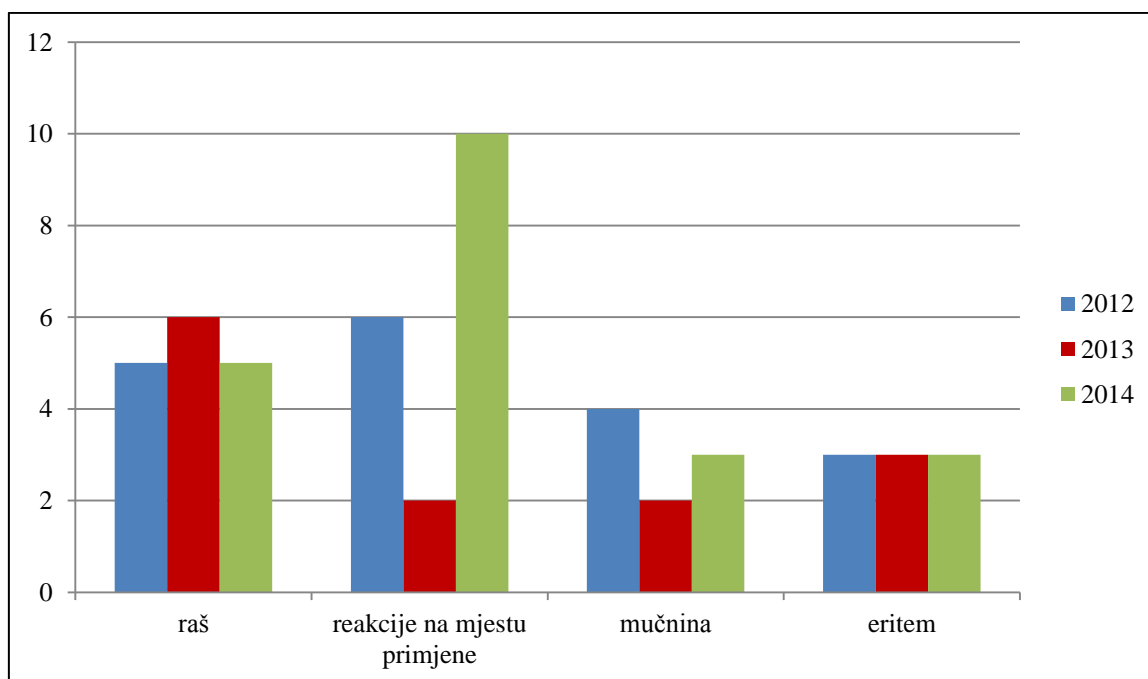
Slika 20. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013. i 2014. godini

2.2.7 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U *tabeli 8* dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2014. godine. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva uglavnom nijesu ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektnih lijekova. Na *slici 21* dat je uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013. i 2014. godini.

Neželjeno dejstvo	Broj prijava
reakcije na mjestu primjene	26 (10%)
raš	12 (5%)
glavobolja	9 (4%)
bronhospazam	7 (3%)
eritem	7 (3%)
svrab	7 (3%)
mučnina	7 (3%)
dijareja	6 (2%)
neutropenija	5 (2%)
hiperholesterolemija	5 (2%)
mialgija	5 (2%)
neutropenija	5 (2%)
vertoglavica	5 (2%)

Tabela 8. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2014. godini



Slika 21. Uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013. i 2014. godini

3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2014. godini

3.1 Nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu – efikasnost i bezbjednost u pedijatrijskoj populaciji

Usljed nekonzistentnosti podataka o opravdanosti primjene lijekova koji pripadaju grupi "ROIA - dekongestivi i ostali nazalni preparati za lokalnu primjenu" u starosnom uzrastu djece do šest godina života, za različite lijekove koji pripadaju ovoj farmakoterapijskoj upotrebi a nalaze se u prometu, CALIMS je zahtijevala od strane farmaceutskih kompanija koje prometuju ove lijekove u Crnoj Gori, da proslijede relevantnim zdravstvenim radnicima pismo, čiji je sadržaj odobrila CALIMS. Predmet pisma su bili lijekovi, koji sadrže oksimetazolin, ksilometazolin, fenilefrin i efedrin.

Ključna poruka, pored ostalih preporuka za efikasnu i bezbjednu primjenu ovih lijekova je da su nazalni dekongestivi za lokalnu primjenu (kapi za nos, sprej za nos) koji sadrže oksimetazolin, ksilometazolin i fenilefrin kontraindikovani za primjenu kod djece mlađe od 6 godina. Ukoliko kapi za nos i sprej za nos sadrže efedrin, kontraindikovani su za primjenu kod djece mlađe od 12 godina. Takva odluka je donijeta u odsustvu dokaza za pozitivan odnos korist/rizik od primjene ove grupe lijekova u pedijatrijskoj populaciji mlađoj od 6 godina.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me)

3.2 Kombinovani hormonski kontraceptivi – najnoviji dokazi o riziku od nastanka tromboembolije

U pismu je pored ostalih preporuka za efikasnu i bezbjednu primjenu ove farmakoterapijske grupe posebno ukazano na razlike u riziku od nastanka tromboembolije između različitih lijekova u grupi kombinovanih hormonskih kontraceptiva, na značaj individualnih faktora rizika i preporučeno je oprez pri njihovoj primjeni radi blagovremenog uočavanja znakova i simptoma tromboembolije, kao ozbiljnog neželjenog dejstva.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me).

3.3 Transdermalni flasteri koji sadrže fentanil - rizici od slučajne izloženosti

Problem slučajnog izlaganja transdermalnim flasterima fentanila nije novi bezbjednosni problem. Međutim slučajno izlaganje se u kontinuitetu dešava sa mogućim ozbiljnim posljedicama po zdravlje. Nadležna evropska tijela u oblasti lijekova su zaključila da je potreban oprez prilikom primjene transdermalnih flastera koji sadrže fentanil, kako bi se spriječilo slučajno izlaganje lica, koja nijesu korisnici flastera, npr. ukoliko su u bliskom kontaktu sa licima koja primjenjuju ove flastere. Slijedeći ove zaključke, CALIMS je odobrila tekst pisma za zdravstvene radnike sa preporukama o bezbjednom rukovanju flasterima.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me).

3.4 Ljekovi koji djeluju na renin - angiotenzin sistem - ograničenje istovremene primjene

U skladu sa preporukama nadležnih evropskih tijela u oblasti lijekova, CALIMS je obavijestila relevantne zdravstvene radnike o najnovijim preporukama koje se odnose na ograničenje kombinovane primjene lijekova iz različitih grupa koji djeluju na sistem renin - angiotenzin (RAS), hormonski sistem koji kontroliše krvni pritisak i volumen tečnosti u organizmu.

Postoje tri grupe lijekova koji djeluju na RAS: blokatori receptora angiotenzina (ARB ili sartani), inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) i direktni inhibitori renina kao što je aliskiren. Ne preporučuje se istovremena primjena bilo koje dvije grupe ovih lijekova, a posebno kombinovanje ARB i inhibitora ACE kod pacijenata sa dijabetičnom nefropatijom. Kada je kombinacija ovih lijekova apsolutno neophodna (radi postizanja dvostruke blokade RAS), njihovu primjenu treba sprovoditi pod nadzorom specijaliste uz intenzivno praćenje bubrežne funkcije, balansa tečnosti i soli, i krvnog pritiska. To se odnosi i na primjenu kandesartana ili valsartana kao dodatne terapije ACE inhibitorima u odobrenoj indikaciji kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom. Istovremena primjena aliskirena sa ARB ili inhibitorima ACE je strogo kontraindikovana kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili dijabetesom.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me).

3.5 Ljekovi koji sadrže metoklopramid - ograničenje primjene

CALIMS je tokom 2014. godine, u skladu sa preporukama nadležnih evropskih tijela u oblasti lijekova, prosljedila relevantnim zdravstvenim radnicima najnovije informacije, koje se odnose na bezbjednu primjenu lijekova koji sadrže metoklopramid. Informacije se odnose na potrebu ograničenja primjene lijekova koji sadrže metoklopramid, a koje se odnose na smanjenje doze i dužine trajanja terapije, u cilju minimizacije poznatog rizika od potencijalno ozbiljnih neuroloških dejstava.

Pored identifikovanih ozbiljnih neuroloških neželjenih dejstava, postoji i rizik od kardiovaskularnih neželjenih dejstava, uključujući rijetka, ali potencijalno ozbiljna neželjena dejstva poput bradikardije, atrioventrikularnog bloka, zastoja u radu srca, uglavnom za farmaceutske oblike, koji su namijenjeni intravenskoj primjeni.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me).

3.6 Ljekovi koji sadrže valproat i srodne supstance

Tokom 2014. godine na nivou EU urađena je opsežna procjena lijekova koji sadrže valproat i srodne supstance (natrijum valproat, valproatna kiselina, fiksna kombinacija natrijum valproata/valproatne kiseline i valpromid) zbog zabrinutosti u vezi sa rizikom od urođenih anomalija i problema u razvoju kod djece koja su valproatu bila izložena tokom trudnoće majke.

S obzirom na rizike, koji su detaljno opisani u pismu, koje je odobrila CALIMS, i koje je prosljeđeno relevantnim zdravstvenim radnicima, valproat se ne smije koristiti za liječenje epilepsije ili bipolarnog poremećaja tokom trudnoće, kod žena u reproduktivnom periodu,

osim ako je to neophodno tj. u slučajevima kada su druge terapije neefikasne ili ako ih pacijentkinja ne podnosi.

Potrebno je pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene valproata nakon prvog propisivanja, prilikom rutinskih pregleda/provjera toka liječenja, nakon što žensko dijete uđe u pubertet, odnosno ako pacijentkinja planira trudnoću ili zatrudni.

Ukoliko se donese odluka o propisivanju valproata kod žene u reproduktivnom periodu obavezno je da pacijentkinja koristi efikasnu kontraceptivnu zaštitu tokom liječenja i da bude u potpunosti informisana o rizicima za nerođeno dijete u slučaju da zatrudni za vrijeme liječenja valproatom.

Stručna javnost je informisana o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem portala CALIMS (www.calims.me).

3.7 Ostalo

Sve informacije koje se odnose na bezbjednost primjene lijekova u Crnoj Gori, a koje je po procjeni nadležnih evropskih tijela u oblasti lijekova i CALIMS bilo potrebno prenijeti zdravstvenim radnicima u vidu DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) se mogu naći na portalu CALIMS (www.calims.me), u dijelu Farmkovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima.

ZAKLJUČAK

Zaključak CALIMS je da je broj prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima još uvijek niži od očekivanog, tako da sistem spontanog prijavljivanja ne pruža dovoljno informacija o bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. Iz ovog razloga, osnovni ciljevi Odjeljenja za farmakovigilancu su omogućavanje zdravstvenim radnicima jednostavnijeg načina dostavljanja prijave, kao i kontinuirano informisanje zdravstvenih radnika o značaju njihovog aktivnog učešća u sistemu spontanog prijavljivanja. Takođe, aktivnosti CALIMS će biti usmjerene ka većem učešću farmaceutskih kompanija u sistemu farmakovigilance, kao i ka prikupljanju većeg broja prijava koje se odnose na ozbiljna i/ili neočekivana neželjena dejstva, koja bi potencijalno mogla biti signal za donošenje blagovremenih odluka od strane CALIMS, sve u cilju očuvanja javnog zdravlja i ranog otkrivanja potencijalnih rizika od primjene lijekova u Crnoj Gori.

Uvidom u regulatorne mjere koje je CALIMS donijela na osnovu odluka nadležnih evropskih tijela u oblasti lijekova i broja prijava neželjenih dejstava na te lijekove pregledom nacionalne baze neželjenih dejstava lijekova, zaključuje se da u Crnoj Gori ne postoji dovoljno učešće domaće stručne javnosti na pokretanje pitanja koja se tiču bezbjednosti lijekova, koji se nalaze u prometu u Crnoj Gori. Regulatorne mjere CALIMS isključivo donosi na osnovu informacija, koje dobija kao dio globalne mreže praćenja neželjenih dejstava lijekova.

Vrlo značajan izvor informacija za donošenje regulatornih mjera od strane CALIMS bi trebalo da budu prijave neželjenih dejstava lijekova koja su se ispoljila na teritoriji Crne Gore.

Kroz aktivnosti kontinuirane edukacije i promovisanja svoje uloge u zaštiti javnog zdravlja putem dostupnosti kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih lijekova CALIMS će uložiti dodatne napore, kako bi unaprijedila lokalni sistem farmakovigilance.

