



**CInMED**

Institut za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

**IZVJEŠTAJ  
O PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA U CRNOJ GORI  
U 2020. GODINI**

Podgorica, novembar 2021. godine

## SADRŽAJ

<b>I</b>	<b>Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2020. godini .....</b>	<b>3</b>
<b>II</b>	<b>Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova .....</b>	<b>6</b>
2.1.	Izvori prijava .....	6
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 .....	12
2.1.4.	Načini prijavljivanja .....	13
2.2.	Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova .....	14
2.2.1.	Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove .....	14
2.2.2.	Ozbiljnost neželjenog dejstva .....	16
2.2.3.	Analiza prema polu i uzrastu .....	17
2.2.4.	Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka .....	18
2.2.5.	Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju .....	21
2.2.6.	Najčešće prijavljena neželjena dejstva .....	23
2.2.7.	Prijave neželjenih dejstava lijekova koje se odnose na COVID-19 pacijente .....	24
<b>III</b>	<b>Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sproveo CInMED u 2020. godini .....</b>	<b>25</b>
3.1	Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od oštećenja jetre izazvanog lijekovima koji sadrže metamizol .....	26
3.2	Pismo zdravstvenim radnicima o novim preporukama za prevenciju oštećenja jetre kod primjene lijeka Esbriet (pirfenidon) .....	26
3.3	Pismo zdravstvenim radnicima o potrebi testiranja prije početka primjene lijekova koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.) i kapecitabin da bi se identifikovali pacijenti sa nedostatkom ili niskom aktivnošću dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) koji su pod povećanim rizikom od teške toksičnosti .....	26
3.4	Pismo zdravstvenim radnicima o ograničenju upotrebe ciproteron acetata zbog rizika od pojave meningeoma .....	27
3.5	Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od venske tromboembolije i riziku od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija prilikom primjene lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib) .....	27
3.6	Informisanje zdravstvenih radnika o bezbjednosti primjene lijekova u terapiji COVID-19 .....	28
<b>IV</b>	<b>Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sproveo CInMED u 2020. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova .....</b>	<b>29</b>
4.1	Novi Zakon o lijekovima .....	29
4.2	COVID-19: poziv zdravstvenim radnicima na prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova .....	29
4.3	Online edukacija zdravstvenih radnika o bezbjednosti primjene vakcina protiv sezonskog gripa .....	30
4.4	Edukativna kampanja #MedSafetyWeek .....	31
	<b>ZAKLJUČAK .....</b>	<b>32</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 prosljede 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 EU regulativom 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)). 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, 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 i odgovorne osobe proizvođača lijekova) daje svoj doprinos globalnom praćenju bezbjednosti primjene lijekova.

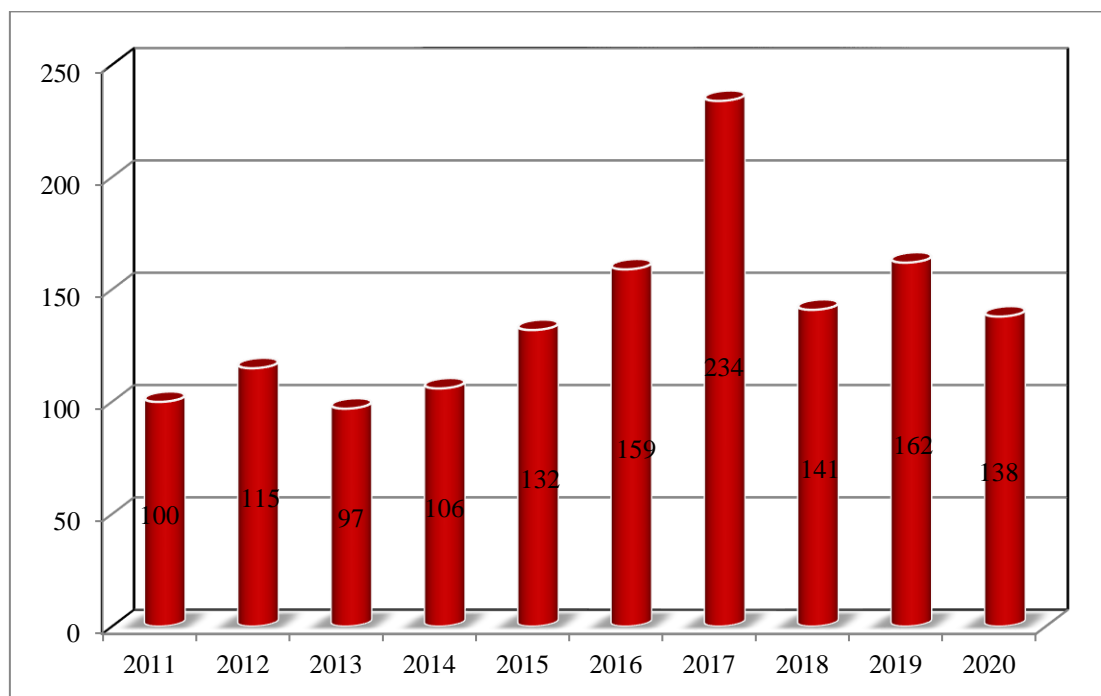
U jedanaestom po redu godišnjem izvještaju o neželjenim dejstvima lijekova, u kojem je prikazana detaljna analiza prijave neželjenih dejstava lijekova koje su proslijeđene na adresu CInMED u periodu od 01.01.2020. do 31.12.2020. predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su, u cilju očuvanja javnog zdravlja donijete tokom 2020. godine, kao i brojne aktivnosti koje je sproveo CInMED u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance.

## I Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2020. godini

U 2020. godini CInMED je dostavljeno ukupno 138 inicijalnih i 68 *follow up* prijava sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. 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 dostavljenih CInMED od strane zdravstvenih radnika
- spontanijh prijava dostavljenih CInMED od strane pacijenata
- spontanijh prijava dostavljenih 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 neželjenih reakcija nakon primjene vakcina, koje CInMED 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. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka od 2011. do 2020. godine*

U 2020. godini zabilježen je blagi pad u broju prijava neželjenih dejstava lijekova koje su zdravstveni radnici direktno, ili putem predstavnika proizvođača lijekova, prosljedili na adresu CInMED. Glavnim uzrokom negativnog trenda se smatra pandemija COVID-19 koja je uslovlila izuzetnu opterećenost zdravstvenih radnika u toku 2020. godine, te na taj način negativno uticala na praksu redovne evidencije i prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva lijekova.

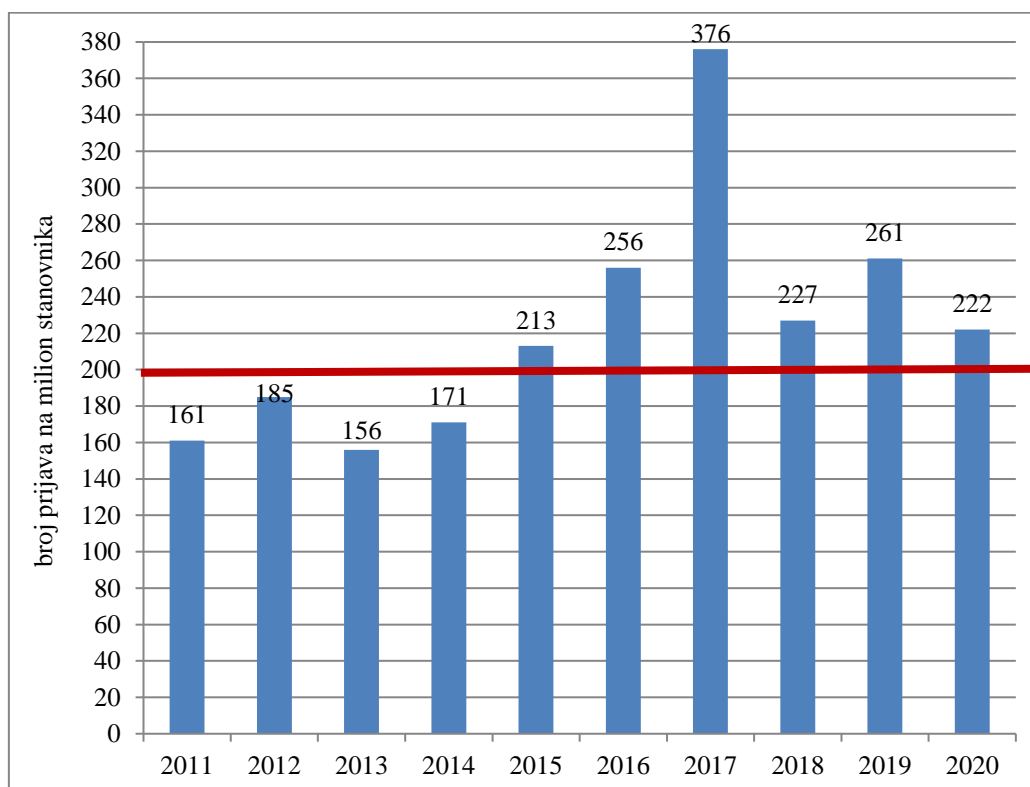
Analiza broja prijava neželjenih dejstava lijekova u 2020. godini ukazuje na porast broja prijava (62 od ukupno 138 prijava u odnosu na 35 od ukupno 162 prijave u 2019. godini) koje su dostavljene CInMED od strane odgovornih osoba za farmakovigilancu nosilaca dozvole za

lijek, koji su u zakonskoj obavezi da imaju sistem farmakovigilance i da ga u kontinuitetu unapređuju. Povećanje broja i kvaliteta prijava koje se prosljede na adresu CInMED je pouzdan pokazatelj postojanja i unapređenja njihovog sistema farmakovigilance. U toku 2020. godine CInMED su dostavljene četiri prijave iz neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, dok tri prijave potiču iz literature.

CInMED je i u toku 2020. godine ispunila kriterijume SZO za funkcionalan sistem farmakovigilance, što pored ostalog podrazumijeva više od 200 prijava/milion stanovnika.

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, CALIMS je tokom 2020. godine prosljedila u bazu podataka SZO ukupno 222 prijave/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 2020. 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

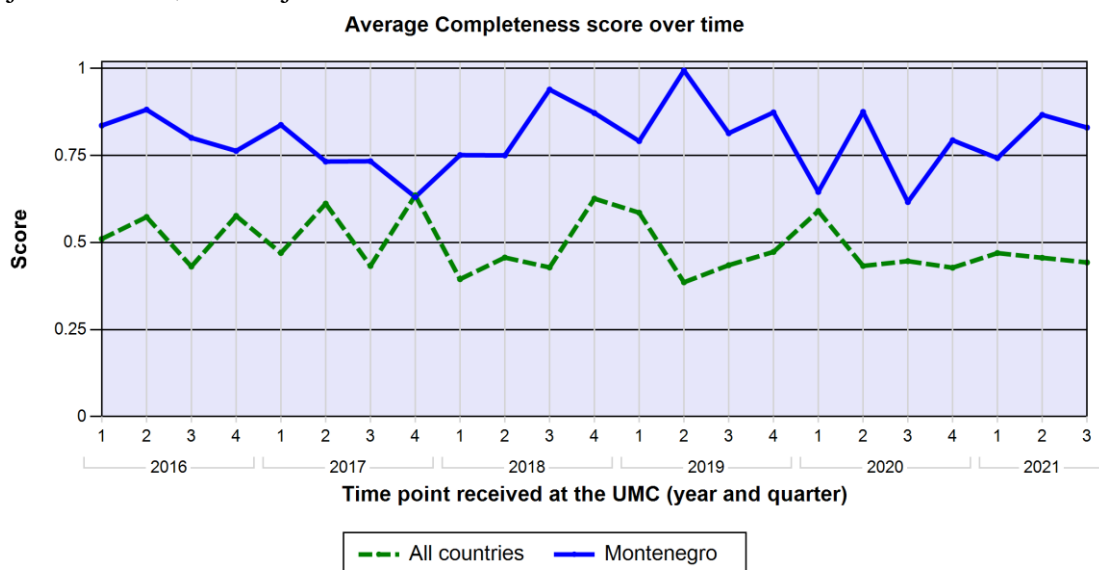
lijeka sa prijavljenim neželjenim reakcijama. Kolaborativni centar Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova koji se nalazi u Upsali (Švedska) je razvio **VigiGrade** - sistem koji mjeri zastupljenost relevantnih informacija na svakoj pojedinačnoj prijavi neželjenog dejstva lijeka.

U **tabeli 1** je dat prikaz podataka sa prijave neželjenog dejstva koji se uzimaju u obzir prilikom izračunavanja skora – brojčane 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 brojčana vrijednost koja se dobija na osnovu podataka navedenih u tabeli</b>

Na **slici 3** prikazan je grafikon 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 SZO.



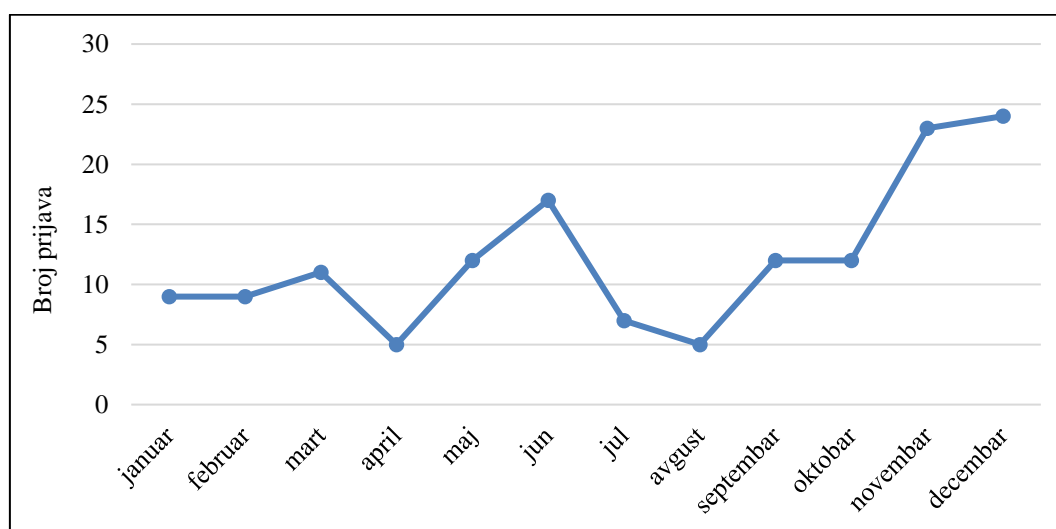
**Slika 3. Uporedni prikaz kvaliteta (*completeness score*) prijava prosljeđenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 01.01.2016. do 08.09.2021.**

Kao što se može i vidjeti, prijave neželjenih dejstava lijekova koje stižu na adresu CInMED, zajedno sa *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 2020. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su najveći broj prijava dostavili CInMED u novembru (*Slika 4.*).



**Slika 4. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2020. godine**

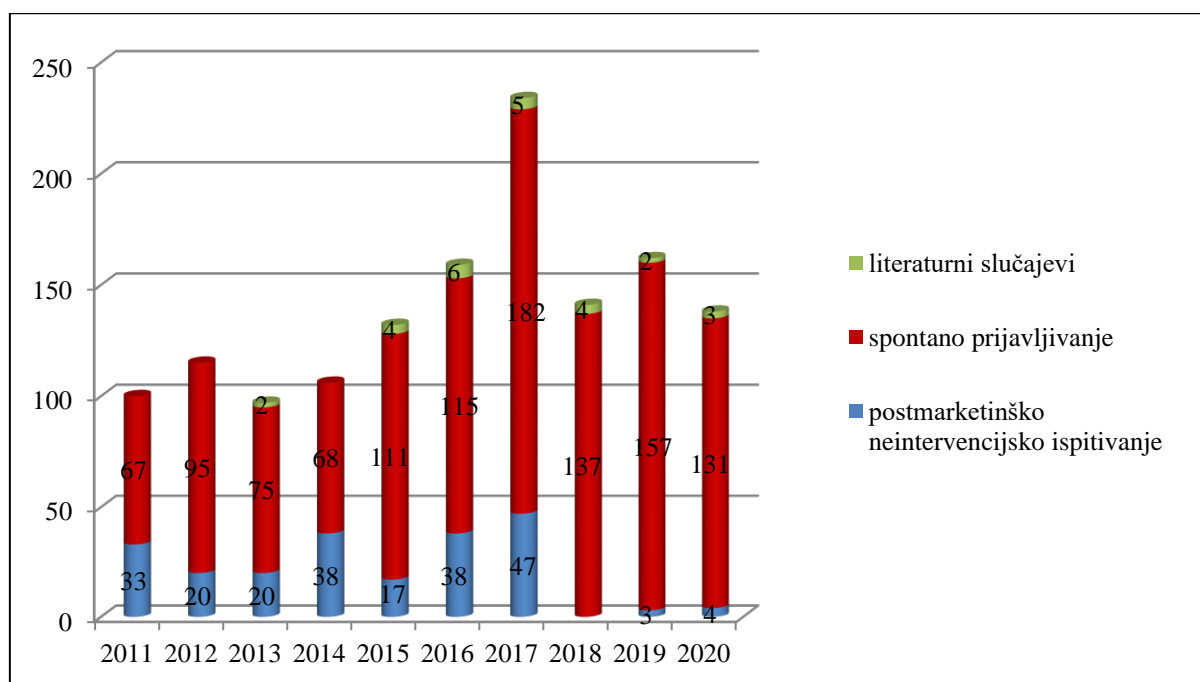
Povećan broj prijava u novembru se poklapa sa periodom održavanja godišnje kampanje #MedSafetyWeek u kojoj je CInMED učestvovao u saradnji sa UMC i brojnim regulatornim tijelima širom svijeta. Kampanja je bila peta po redu, a održana je putem društvenih mreža, u periodu od 02. do 08. novembra 2020. godine, pod sloganom „Svaka prijava je važna“. Više o kampanji možete naći u dijelu IV izvještaja, koji se odnosi na edukativne aktivnosti sprovedene u organizaciji CInMED u toku 2020. godine.

## II Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova

### 2.1. Izvori prijava

U toku 2020. godine CInMED je primio ukupno 131 prijavu spontanom prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika i pacijenata, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Dostavljene su i četiri prijave neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, kao i tri prijave iz literature. Ukupan broj prijava zabilježio je pad od 14.82% u odnosu na 2019. godinu (138 prijava u 2020. godini u odnosu na 162 prijave u 2019. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je smanjen za 16.56% (131 prijava u 2020. godini prema 157 prijavi u 2019. godini) (*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 2020. godine**

Tokom 2020. godine CInMED je primila 3 prijave neželjenih dejstava 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 neprijavlivanja 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 131 spontano prijavljene sumnje na neželjeno dejstvo lijeka, u 72 slučaja zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CInMED, dok su 4 prijave dostavili pacijenti. U 62 slučaja CInMED je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije (55 iz spontanog prijavljivanja, 4 prijave iz neintervencijskih ispitivanja i 3 prijave dobijene pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature). (**Tabela 2., Slika 6.**)

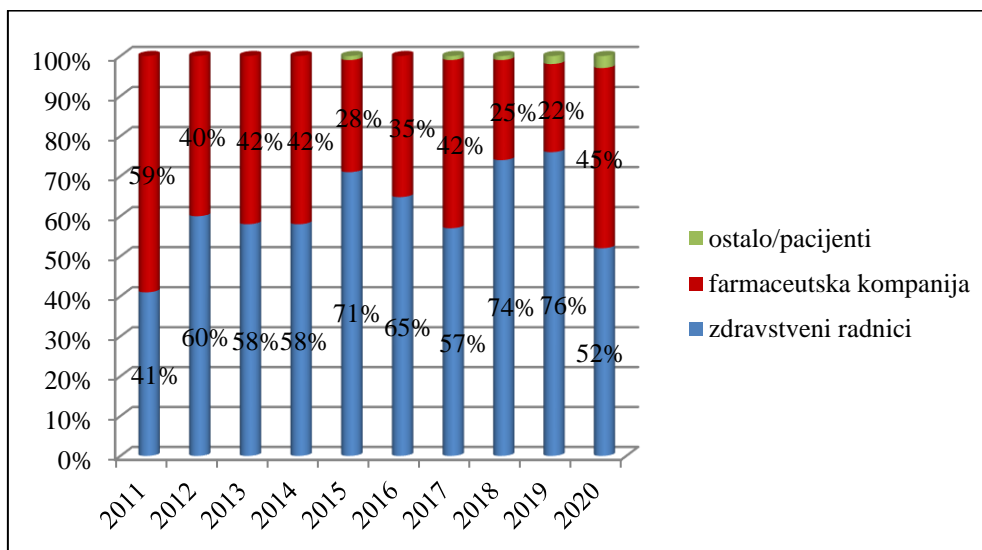
Kao što se može vidjeti na **slici 6** CInMED i dalje najveći broj prijava dobija direktno od zdravstvenih radnika. Učešće zdravstvenih radnika u prijavljivanju neželjenih dejstava u 2020. godini je ipak bilo manje u odnosu na 2019. godinu, a razlog tome je prije svega preopterećenost zdravstvenih radnika u uslovima pandemije COVID-19. Sa druge strane, primijećen je porast broja prijava dostavljenih od strane nosilaca dozvole za lijek, 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 2020. godine CInMED je primio 4 prijave direktno od pacijenata, koje su bile adekvatno popunjene i sadržale su dovoljno podataka potrebnih za stručnu procjenu prijave. U budućnosti CInMED očekuje sve veću zainteresovanost i učešće pacijenata u sistemu spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova, što je u skladu sa iskustvima zemalja sa razvijenim sistemom farmakovigilance koja pokazuju da je učešće pacijenata dragocjeno za unapređenje nadzora nad bezbjednom primjenom lijekova, kao i donošenje adekvatnih regulatornih mjera minimizacije rizika vezanih 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**

IZVJEŠTAČ	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	72 (52.17%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja	62 (44.93%)
Pacijenti	4 (2.90%)
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>138 (100%)</b>



**Slika 6. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2011. do 2020. godine**

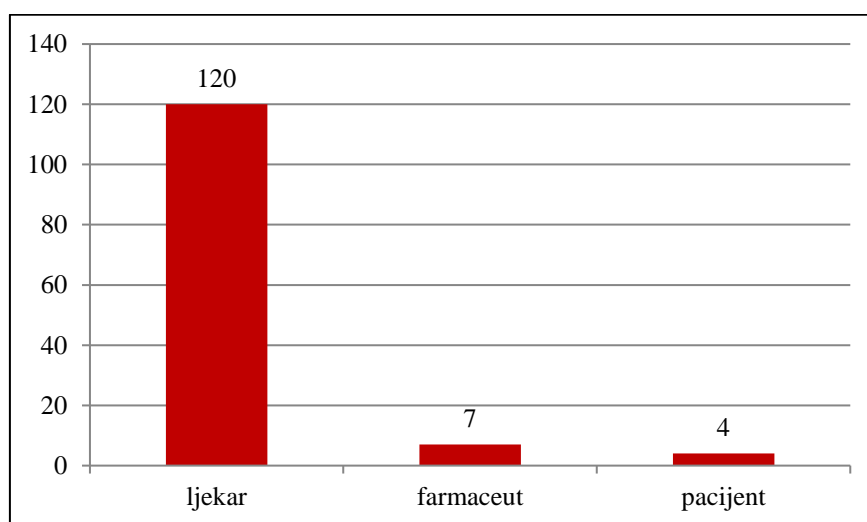
Povećanje broja prijava dostavljenih od strane nosilaca dozvole za lijek prati trend prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u zemljama Evropske unije i drugim zemljama sa razvijenim nacionalnim sistemom farmakovigilance, koji pokazuje dominaciju farmaceutskih kompanija, kada je riječ o broju prijava koje se direktno dostavljaju nadležnim Agencijama. Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova od strane odgovornih lica za farmakovigilancu je kamen temeljac

efikasnog lokalnog sistema farmakovigilance nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori, koji su odgovorna lica za farmakovigilancu u obavezi da u kontinuitetu unapređuju.

Usvajanjem Zakona o lijekovima ("Službeni list CG", br. 080/20) uvedena je i inspekcija u farmakovigilanci, kao nova nadležnost CInMED. Sprovođenje inspekcije u farmakovigilanci je efikasan instrument provjere ispunjenosti zahtjeva lokalne regulative u dijelu koji se odnosi na farmakovigilancu, od strane nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori. U skladu sa svojim nadležnostima, CInMED će se u narednom periodu fokusirati na implementaciju EU smjernica u ovoj oblasti i preduzeti prve korake sa ciljem razvoja inspeksijskog nadzora nad sistemom farmakovigilance farmaceutskih kompanija.

### 2.1.1. Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

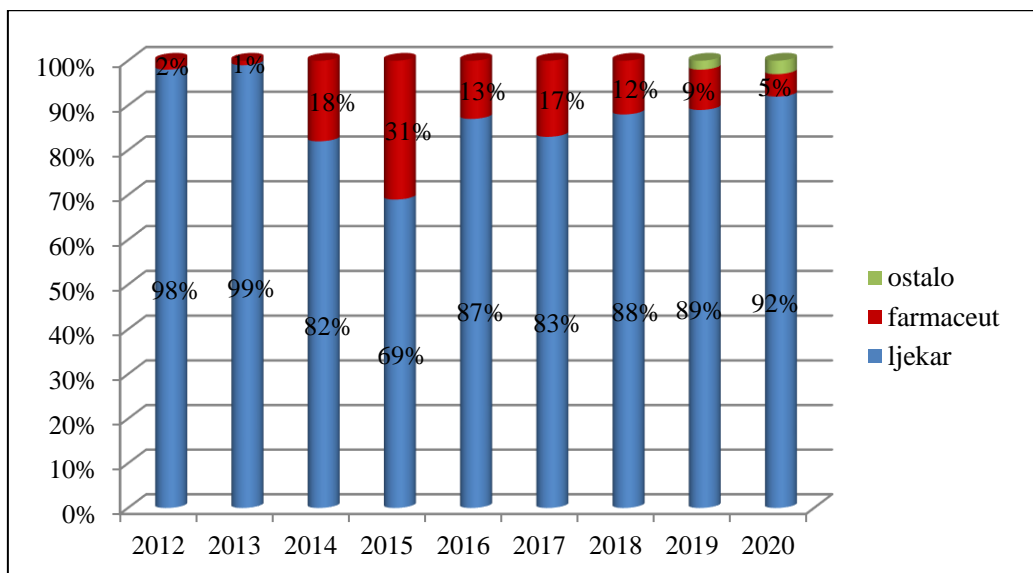
Od ukupno 131 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 120 slučajeva primarni izvještač je bio ljekar, dok je u 7 prijava to bio farmaceut (*Slika 7.*). Ljekari su, kao i u prethodnim godinama, zdravstveni radnici koji su najveći broj prijava prosljedili CInMED.



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

Tokom 2020. godine na adresu CInMED prosljeđeno je ukupno 7 prijavi od strane farmaceuta. U pitanju je pad broja prijavi u odnosu na prethodne godine, što je prije svega posljedica izloženosti i angažovanja farmaceuta u prevenciji i terapiji slučajeva COVID-19 u toku 2020. godine. Ipak, podaci govore i da 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. Neophodna je dalja edukacija i motivisanje farmaceuta u Crnoj Gori na aktivnije učešće u sistemu spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

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 2020. godine od ukupno 7 prijavi koje su dostavili farmaceuti, 4 prijave su dostavljene iz privatnog sektora.



**Slika 8. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u spontanom prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2012. do 2020. godine**

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 ciljanu edukaciju i dalju strategiju CInMED u pogledu unapređenja sistema farmakovigilance (**Tabela 3.**). Najveći broj prijavi u 2020. godini su dostavili onkolozi, kao zdravstveni radnici koji primjenjuju lijekove čiji je bezbjednosni profil takav da njihovu primjenu često prate brojna neželjena dejstva. Osim onkologa, značajan broj prijavi su dostavili pedijatri, zdravstveni radnici koji od osnivanja CInMED predstavljaju značajnu kategoriju zdravstvenih radnika, prijavitelja neželjenih dejstava lijekova, posebno neželjenih događaja nakon imunizacije, odnosno primjene vakcina. Ljekari iz domova zdravlja (primarna zdravstvena zaštita) predstavljaju značajnu grupu prijavitelja neželjenih dejstava lijekova (izabrani doktori za odrasle, djecu) koji prijavljuju neželjena dejstva uglavnom putem Integralnog informacionog sistema zdravstva (IISZ).

**Tabela 3. Broj prijavi prema specijalnosti primarnih izvještača**

SPECIJALIZACIJA	BROJ PRIJAVA
Onkologija	32
Pedijatrija	22
Medicina rada/porodična medicina	16
Neurologija	12
Opšta medicina	11
Kardiologija	6
Radiologija	3
Infektologija	2
Endokrinologija	2
Interna medicina	1
Dermatovenerologija	1
Gastroenterologija	1
Hematologija	1
Nepoznato	10
<b>UKUPNO</b>	<b>120</b>

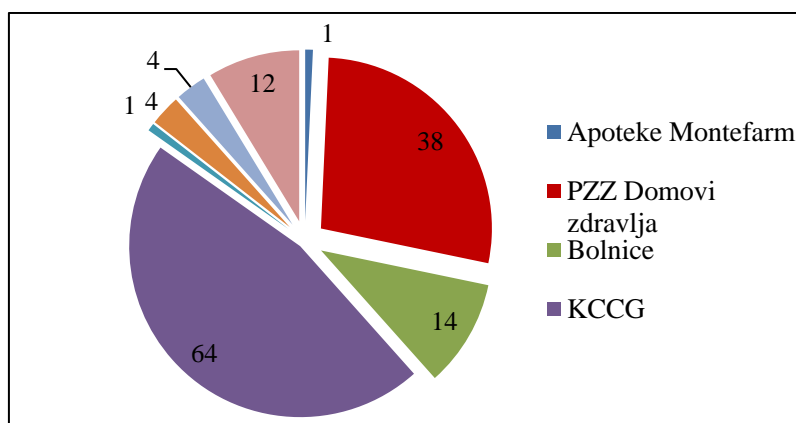
I u ovom izvještaju konstatujemo odsustvo prijavi neželjenih dejstava lijekova od medicinskih sestara/tehničara, kao vrlo značajnih zdravstvenih radnika koji učestvuju u pripremi/primjeni određenih lijekova.

### 2.1.2. Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini dostavili su zdravstveni radnici iz 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. I pored činjenice da i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost slanja prijava kroz IISZ, CInMED je u toku 2020. godine iz opštih bolnica prosljeđena samo 1 prijava na ovaj način, dok su ostale prijave dostavljene putem aplikacije za online prijavu ili posredstvom nosioca dozvole za lijek.

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

ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	56
Dom zdravlja Bijelo Polje	13
Institut za bolesti djece KCCG	8
Dom zdravlja Herceg Novi	7
Dom zdravlja Podgorica	5
Dom zdravlja Berane	4
Dom zdravlja Kotor	4
Specijalna bolnica Brezovik	4
Opšta bolnica Nikšić	3
Opšta bolnica Kotor	3
Opšta bolnica Berane	2
Dom zdravlja Danilovgrad	2
PZU Apoteka Latković, Tivat	2
PZU Apoteka Medicor, Kotor	2
Dom zdravlja Nikšić	1
Dom zdravlja Budva	1
Dom zdravlja Tivat	1
Opšta bolnica Cetinje	1
PZU Bolnica Codra, Podgorica	1
Zavod za hitnu medicinsku pomoć, Podgorica	1
ZU Apoteke Crne Gore Montefarm	1
Nepoznato	12
Pacijenti	4
<b>UKUPNO</b>	<b>138</b>



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

CInMED je uradio i analizu prijavljenih neželjenih dejstava po opštinama. Očekivano, najveći broj prijava 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 2020. godine primijećen je porast broja prijavi dostavljenih od strane nosilaca dozvole u odnosu na prethodne godine, što je prije svega rezultat intenzivnih aktivnosti CInMED sa ciljem podsticanja učešća farmaceutskih 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 farmaceutskih 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 farmaceutskih kompanija koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2020. godine**

FARMACEUTSKA KOMPANIJA	BROJ PRIJAVA
<b>Merck</b>	<b>17</b>
<b>Pfizer</b>	<b>15</b>
<b>Novartis</b>	<b>13</b>
<b>Roche</b>	<b>7</b>
<b>Alkaloid</b>	<b>3</b>
<b>Boehringer</b>	<b>2</b>
<b>Abbvie</b>	<b>2</b>
<b>Servier</b>	<b>1</b>
<b>Astellas</b>	<b>1</b>
<b>Bayer</b>	<b>1</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>62</b>

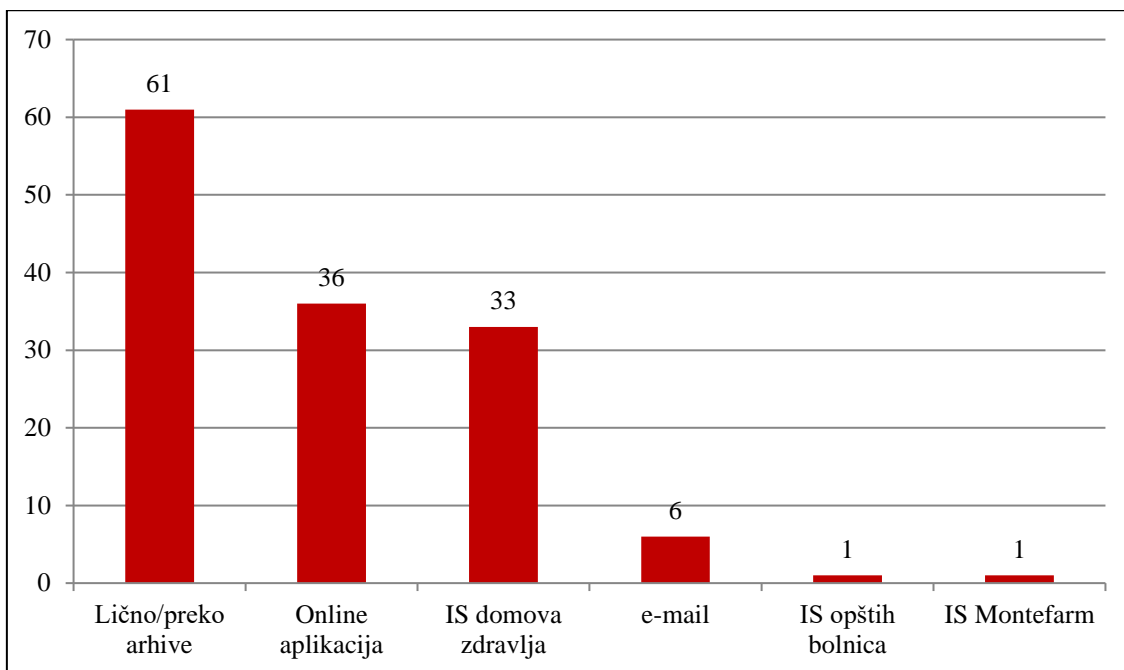
Analizom tabele može se zaključiti da u prijavljivanju neželjenih dejstava dominiraju nosioci dozvole za originalne lijekove. Zahtjevi regulative u oblasti farmakovigilance ne razlikuju sistem farmakovigilance za nosioce dozvole za originalne i generičke lijekove. Svi nosioci dozvole za lijek moraju 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 prijave 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 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", zdravstvenoj ustanovi koja okuplja najveći broj farmaceuta, koji su zbog direktnog kontakta sa pacijentom 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, kada se za to ostvare tehnički preduslovi.





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

Tokom 2020. godine putem *online* aplikacije zdravstveni radnici su prijavili ukupno 36 prijavi, što je značajan procenat učešća u ukupnom broju prijavi, imajući u vidu činjenicu da je funkcionalnost *online* prijave omogućena počev od 2017. godine. Najveći broj prijavi je u toku 2020. godine dostavljen preko arhive CInMED, što odgovara podatku o porastu udjela prijavi dostavljenih od strane farmaceutskih kompanija, koje imaju obavezu dostavljanja prijavi preko arhive, te smanjenom učešću zdravstvenih radnika u sistemu spontanog prijavljivanja u prethodnoj godini.

Sve prijave koje zdravstveni radnici i pacijenti dostave putem aplikacije za online prijavu se direktno prenose u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*VigiBase*) koju vodi Svjetska zdravstvena organizacija, što značajno olakšava i ubrzava proces obrade prijave od strane zaposlenih u CInMED. Zbog ove činjenice, kao i zbog toga što predstavlja izuzetno jednostavan način popunjavanja prijave za zdravstvenog radnika i pacijenta, CInMED će u kontinuitetu raditi na unapređenju i promociji ove forme, koja naročito olakšava postupak prijavljivanja prije svega pacijentima i zdravstvenim radnicima iz ustanova koje nijesu dio IISZ.

## 2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

### 2.2.1. Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove

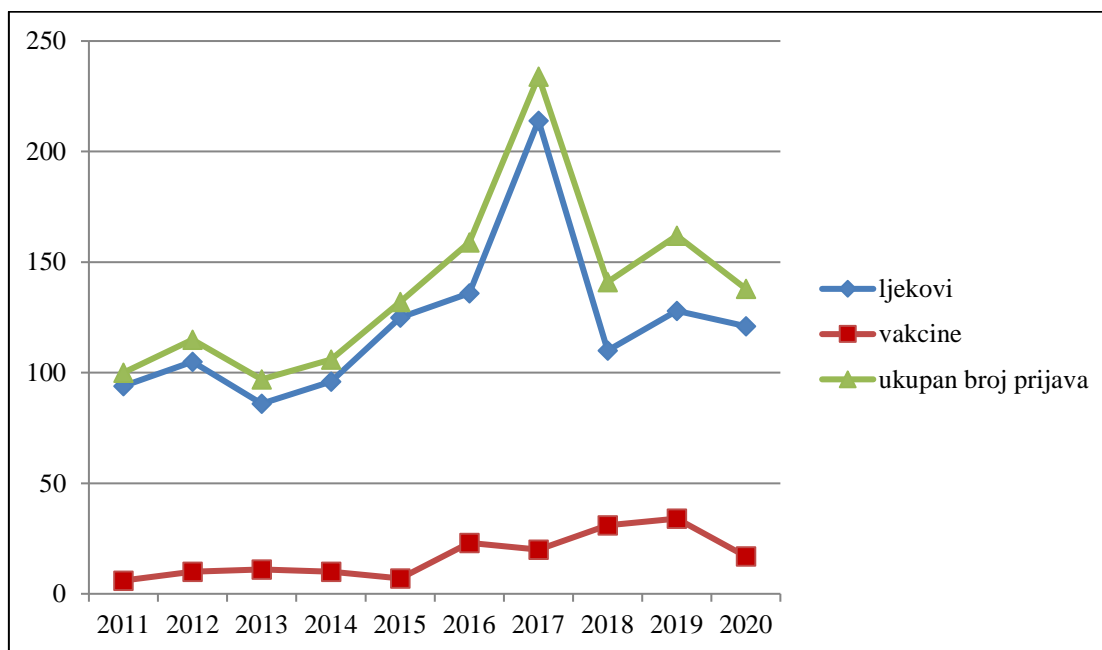
Prijave neželjenih dejstava na lijekove koje se prosleđuju CInMED od strane učesnika u sistemu farmakovigilance podrazumijevaju i prijave koje se odnose na sumnju na neželjene događaje nakon imunizacije. Zdravstveni radnici su dužni da neželjene događaje nakon imunizacije prijave CInMED i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore (IJZ). Od 2013. godine izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost prijavljivanja neželjenih događaja nakon imunizacije, putem IISZ. 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 u 2018. godini.

Uzročno posljedičnu povezanost (kauzalnost) između primjene vakcine i ispoljenih neželjenih događaja, procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CInMED, IJZ i zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2020. godine održan je jedan sastanak stručne grupe za vakcine, na kojem su procjenjivani neželjeni

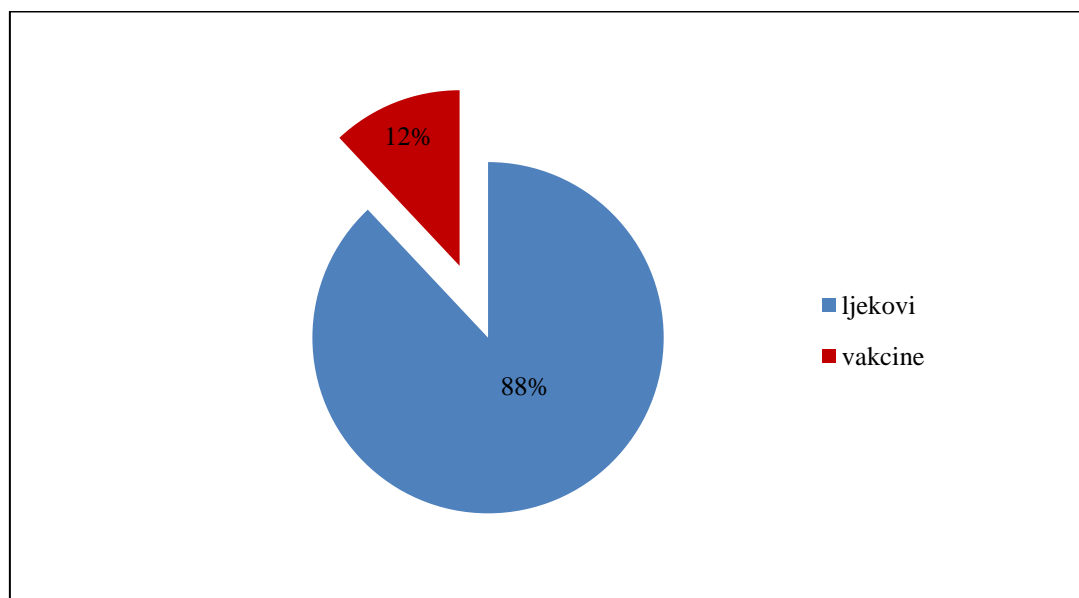


dogadjaji nakon imunizacije u pogledu ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

CInMED je u toku 2020. godine primila ukupno 17 prijava koje se odnose na vakcine. U 2019. godini je taj broj bio 34, u 2018. godini 31, a u 2017. godini 20 prijava... (*Slika 12., Slika 13.*). Najveći broj prijavljenih neželjenih reakcija na vakcine su reakcije koje nijesu ozbiljne i koje su očekivane nakon primjene vakcina. U toku 2020. godine je primijećena smanjena aktivnost zdravstvenih radnika vezana za evidenciju uobičajenih neželjenih reakcija nakon vakcinacije, vjerovatno zbog fokusiranosti na borbu protiv pandemije COVID-19.



*Slika 12. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vakcine u periodu od 2011. do 2020. godine*



*Slika 13. Udio prijava na vakcine u spontanom prijavljivanju u 2020. godini*

Svih 17 prijava sumnji na neželjene događaje nakon imunizacije u 2020. godini su dostavili ljekari, putem informacionog sistema primarne zdravstvene zaštite. Od ukupno 17, 15 prijava

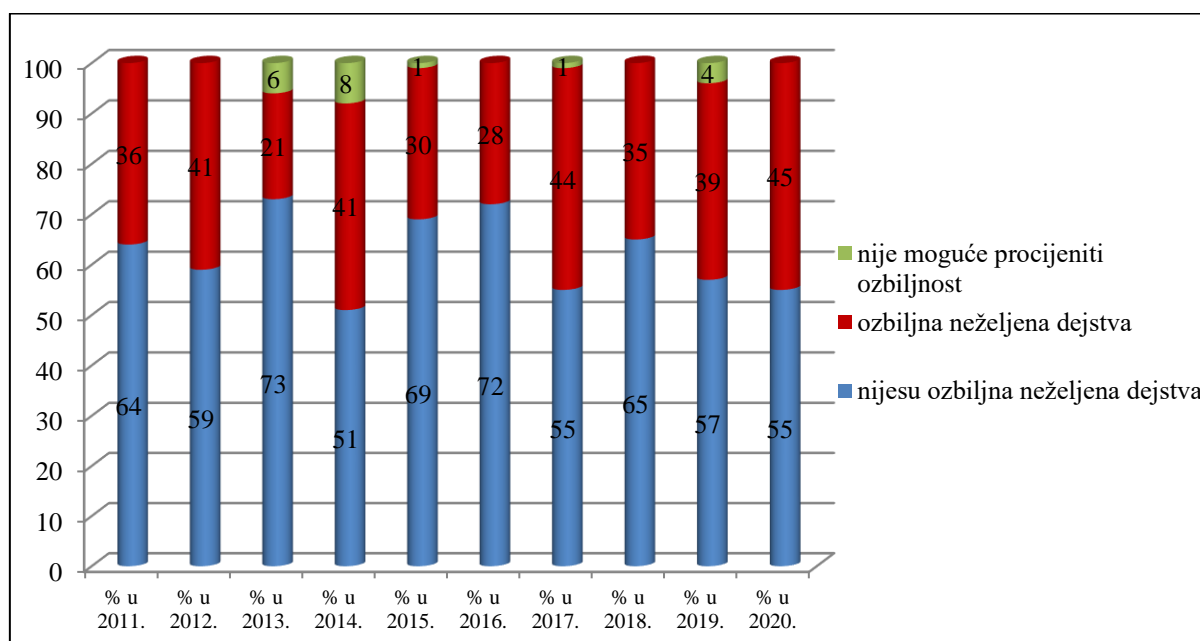
su dostavili pedijatri, a odnosile su se na uobičajene reakcije koje su zabilježene nakon redovne vakcinacije djece.

## 2.2.2. Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 138 primljenih prijava, 62 prijave (45%) 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 76 prijava (55%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera (*Slika 14.*).



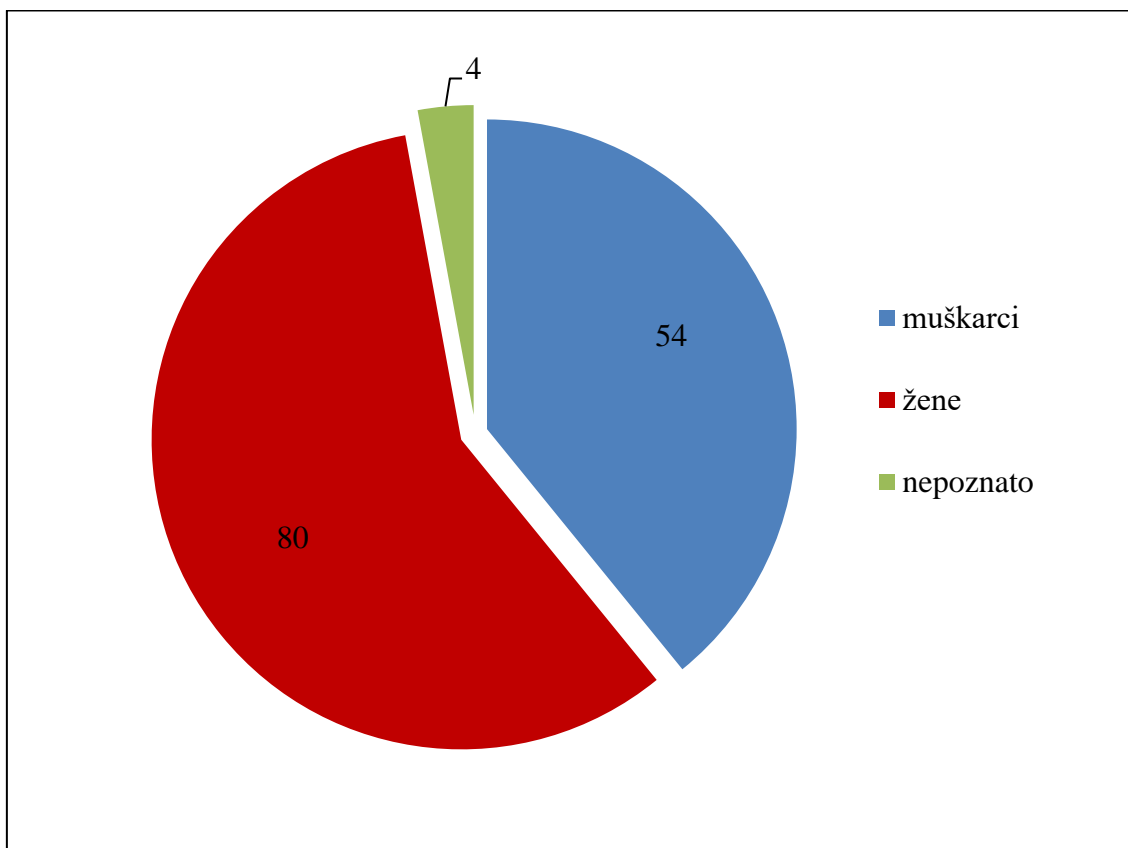
*Slika 14. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u periodu od 2011. do 2020. godine*

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 (na primjer jedan prijavljeni slučaj se može odnositi na više neželjenih dejstava, od kojih su neka zahtijevala hitnu intervenciju, a zatim i hospitalizaciju pacijenta).

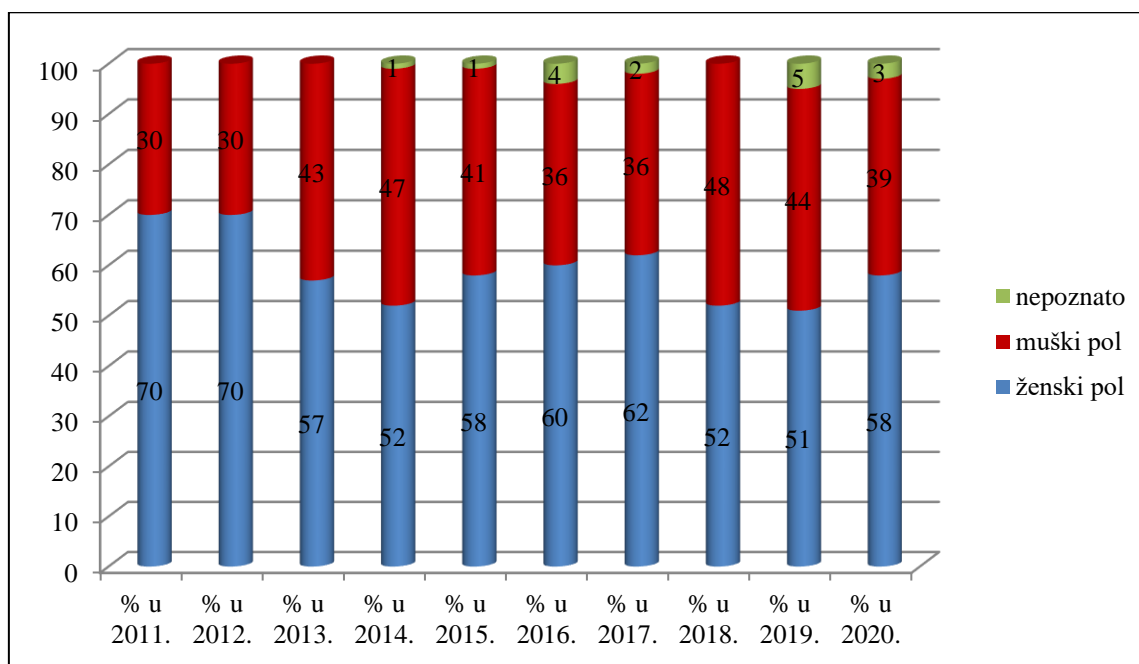
Kao vodič za procjenu ozbiljnosti ispoljenih neželjenih dejstava CInMED koristi IME listu (*Important Medical Event List*) formiranu na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*). IME lista predstavlja smjernicu za lakšu klasifikaciju, 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.

### 2.2.3. Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2020. godini kao i ranije, veći broj prijava neželjenih dejstava lijekova odnosio na osobe ženskog pola, što je slučaj i u evropskoj i svjetskoj bazi neželjenih reakcija na lijekove (*Slika 15.*, *Slika 16.*).



*Slika 15. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2020. godini*



*Slika 16. Udio prijava u odnosu na pol u periodu od 2011. do 2020. godine*

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lijekove u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u *tabeli 6.*

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

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-27 dana	0
28 dana-23 mjeseca	7
2-11 godina	8
12-17 godina	3
18-44 godine	33
45-64 godine	31
65-74 godine	19
≥75 godina	11
Nepoznato	26
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>138</b>

Od ukupno 26 pacijenata za koje na osnovu dostavljenih podataka nije moguće precizno utvrditi kojoj starosnoj grupi pripadaju, za 13 pacijenata je poznato da su u pitanju odrasle osobe, dok je u 4 slučaja navedeno da su u pitanju stariji. Za 9 pacijenata nije dostavljena nikakva informacija o uzrastu, odnosno godinama pacijenta u trenutku ispoljavanja neželjenog dejstva lijeka.

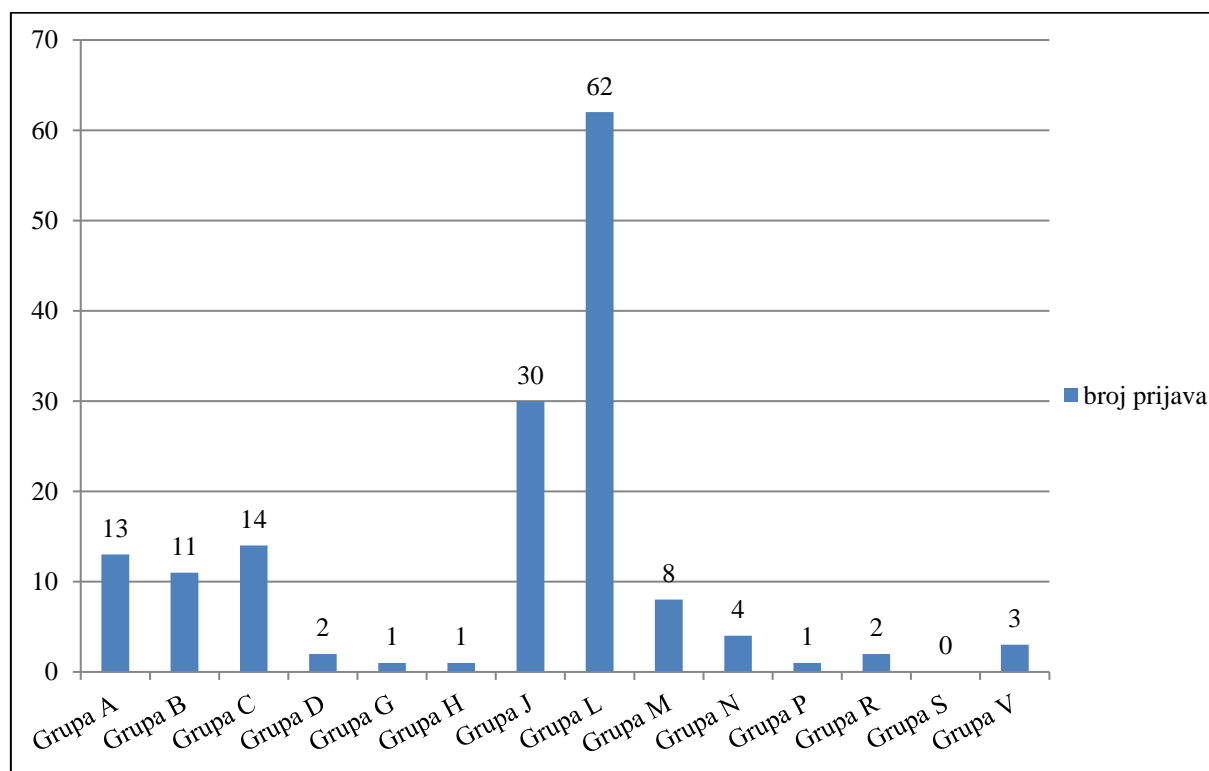
#### **2.2.4. Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka**

Kako se jedan prijavljeni slučaj može odnositi na neželjena dejstva jednog ili više primijenjenih suspektnih lijekova, u ukupno 138 prikupljenih prijava, 152 lijeka su označena kao suspektan lijek (lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo).

Najveći broj prijava se, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi L - antineoplastici i imunomodulatori. U pitanju je grupa lijekova u koju spadaju citostatici, lijekovi čiji je bezbjednosni profil takav da podrazumijeva često ispoljavanje brojnih neželjenih dejstava. Osim toga, kao i prethodnih godina, značajan broj prijava se odnosi na lijekove iz grupe J – Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu, u koju spadaju i vakcine, kao i grupu C – Lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem: *Tabela 7., Tabela 8., Slika 17., Slika 18.*

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

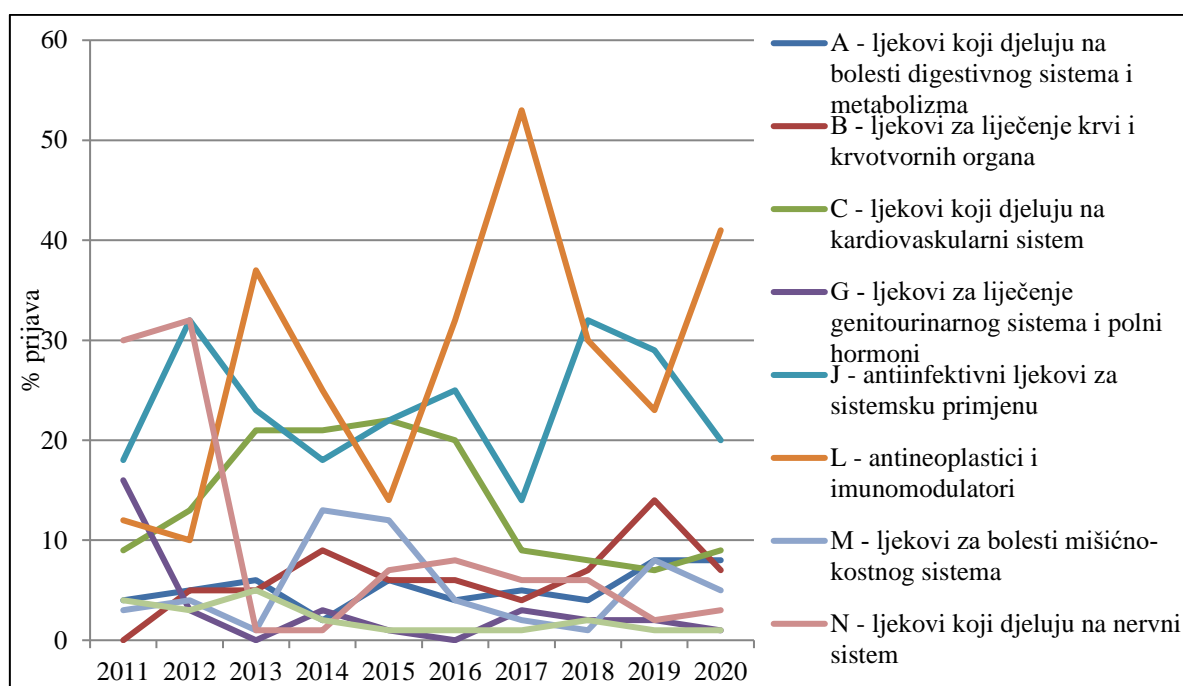
ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
<b>A</b>	Alimentarni trakt i metabolizam (ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	<b>13</b>
<b>B</b>	Krv i krvotvorni organi (ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	<b>11</b>
<b>C</b>	Kardiovaskularni sistem (ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	<b>14</b>
<b>D</b>	Koža i potkožno tkivo (ljekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	<b>2</b>
<b>G</b>	Genitourinarni sistem i polni hormoni (ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	<b>1</b>
<b>H</b>	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	<b>1</b>
<b>J</b>	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	<b>30</b>
<b>L</b>	Antineoplastici i imunomodulatori	<b>62</b>
<b>M</b>	Mišićno-kostni sistem (ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	<b>8</b>
<b>N</b>	Nervni sistem (ljekovi koji djeluju na nervni sistem)	<b>4</b>
<b>P</b>	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (ljekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	<b>1</b>
<b>R</b>	Respiratorni sistem (ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	<b>2</b>
<b>S</b>	Senzorni organi (ljekovi koji djeluju na oko i uho)	<b>0</b>
<b>V</b>	Razno	<b>3</b>
<b>UKUPNO</b>		<b>152</b>



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

*Tabela 8. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u periodu od 2011. do 2020. godine*

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	2020.	2019.	2018.	2017.	2016.	2015.	2014.	2013.	2012.	2011.
<b>A</b>	Alimentarni trakt i metabolizam (Ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	<b>8%</b>	8%	4%	5%	4%	6%	2%	6%	5%	4%
<b>B</b>	Krv i krvotvorni organi (Ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	<b>7%</b>	14%	7%	4%	6%	6%	9%	5%	5%	0%
<b>C</b>	Kardiovaskularni sistem (Ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	<b>9%</b>	7%	8%	9%	20%	22%	21%	21%	13%	9%
<b>G</b>	Genitourinarni sistem i polni hormoni (Ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	<b>1%</b>	2%	2%	3%	0%	1%	3%	0%	3%	16%
<b>J</b>	Antiinfektivni Ljekovi za sistemsku primjenu	<b>20%</b>	29%	32%	14%	25%	22%	18%	23%	32%	18%
<b>L</b>	Antineoplastici i imunomodulatori	<b>41%</b>	23%	30%	53%	32%	14%	25%	37%	10%	12%
<b>M</b>	Mišićno-kostni sistem (Ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	<b>5%</b>	8%	1%	2%	4%	12%	13%	1%	4%	3%
<b>N</b>	Nervni sistem (Ljekovi koji djeluju na nervni sistem)	<b>3%</b>	2%	6%	6%	8%	7%	1%	1%	32%	30%
<b>R</b>	Respiratorni sistem (Ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	<b>1%</b>	1%	2%	1%	1%	1%	2%	5%	3%	4%



**Slika 18. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2020. godine**

U toku 2020. godine najveći broj dostavljenih prijava se odnosio na lijekove iz grupe L - Antineoplastici i imunomodulatori, što je posljedica aktivnog učešća ljekara koji ih propisuju u sistemu farmakovigilance, ali i specifičnog bezbjednosnog profila ovih lijekova, koji podrazumijeva brojna neželjena dejstva. Osim toga, lijekovi iz ove grupe često predstavljaju nove terapije, a samim tim spadaju u lijekove čija se bezbjednost posebno budno prati. Listu lijekova koji su pod dodatnim praćenjem (i nose oznaku ▼) formira i ažurira Evropska Agencija za lijekove (EMA). Bezbjednost ovih lijekova uvijek se razmatra u kontekstu ozbiljnosti indikacija u kojima se primjenju. Značajan broj prijava se odnosi i na lijekove iz grupe J, u koju spadaju antibiotici i vaccine, a broj prijava dostavljenih na lijekove iz grupa B i C je takođe očekivan i sagledava se u kontekstu njihove značajne potrošnje. 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

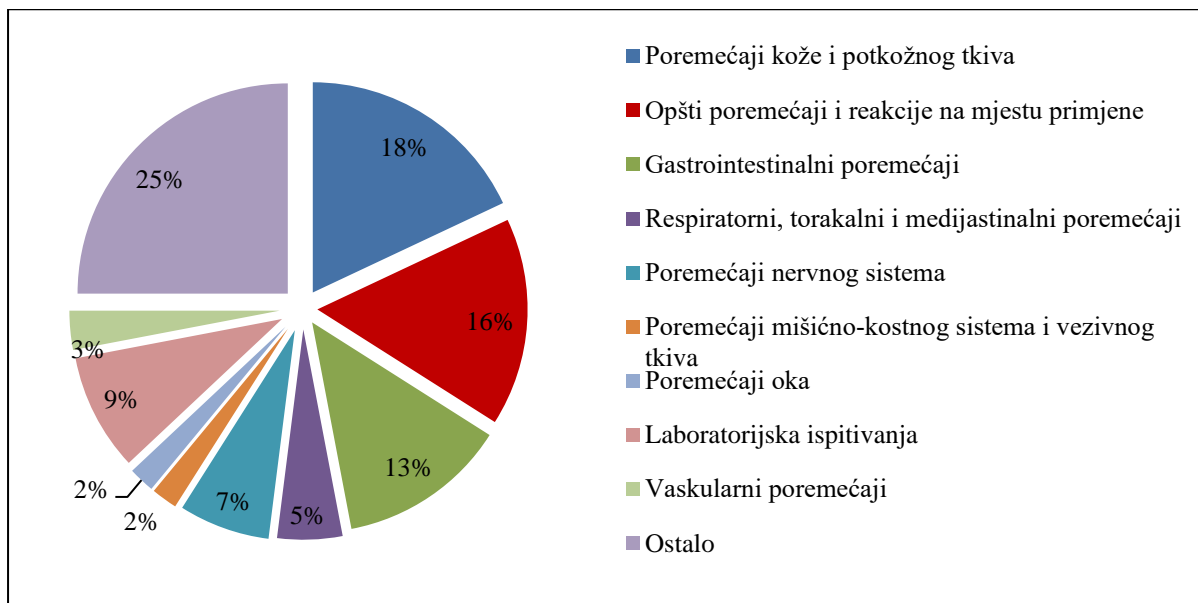
Kako je moguće da se kod jednog pacijenta istovremeno ispolji više neželjenih dejstava određenog lijeka, broj neželjenih dejstava opisanih u prijavama je znatno veći od broja primljenih prijava. U vremenskom periodu koji je obuhvaćen ovim izvještajem, ukupno je prijavljeno 328 neželjenih reakcija (*Tabela 9, Slika 19, Slika 20*).

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: Poremećaji kože i potkožnog tkiva (59, 18%), Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (53, 16%) i Gastrointestinalni poremećaji (44, 13%).

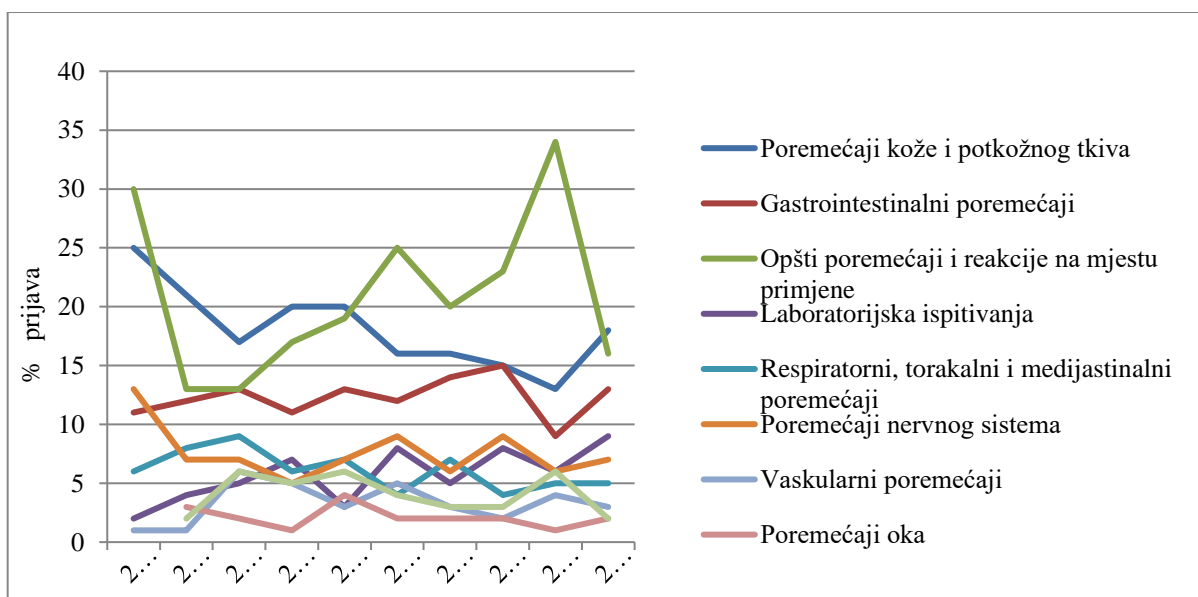


*Tabela 9. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju neželjena dejstva, u periodu od 2015. do 2020. godine*

Sistem organa (SOC, MedDRA)	Broj neželjenih dejstava 2020. godina	2020.	2019.	2018.	2017.	2016.	2015.
Poremećaji krvi i limfnog sistema	19	6%	-	-	-	-	-
Srčani poremećaji	10	3%	-	-	-	-	-
Hepatobilijarni poremećaji	3	1%	-	-	-	-	-
Endokrini poremećaji	1	0%	-	-	-	-	-
<b>Poremećaji oka</b>	<b>7</b>	<b>2%</b>	<b>1%</b>	<b>2%</b>	<b>2%</b>	<b>2%</b>	<b>4%</b>
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<b>44</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>53</b>	<b>16%</b>	<b>34%</b>	<b>23%</b>	<b>20%</b>	<b>25%</b>	<b>19%</b>
Imunološki poremećaji	0	0%	-	-	-	-	-
Infekcije i infestacije	9	3%	-	-	-	-	-
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	11	3%	-	-	-	-	-
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>	<b>29</b>	<b>9%</b>	<b>6%</b>	<b>8%</b>	<b>5%</b>	<b>8%</b>	<b>3%</b>
Poremećaji metabolizma i ishrane	7	2%					
<b>Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva</b>	<b>6</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)	10	3%	-	-	-	-	-
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<b>24</b>	<b>7%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>7%</b>
Prijave u vezi sa kvalitetom lijeka	0	0%	-	-	-	-	-
Psihijatrijski poremećaji	4	1%	-	-	-	-	-
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	3	1%	-	-	-	-	-
Poremećaji reproduktivnih organa i dojki	3	1%	-	-	-	-	-
Društvene okolnosti	0	0%	-	-	-	-	-
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	<b>17</b>	<b>5%</b>	<b>5%</b>	<b>4%</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>	<b>7%</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<b>59</b>	<b>18%</b>	<b>13%</b>	<b>15%</b>	<b>16%</b>	<b>16%</b>	<b>20%</b>
<b>Vaskularni poremećaji</b>	<b>9</b>	<b>3%</b>	<b>4%</b>	<b>2%</b>	<b>3%</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>



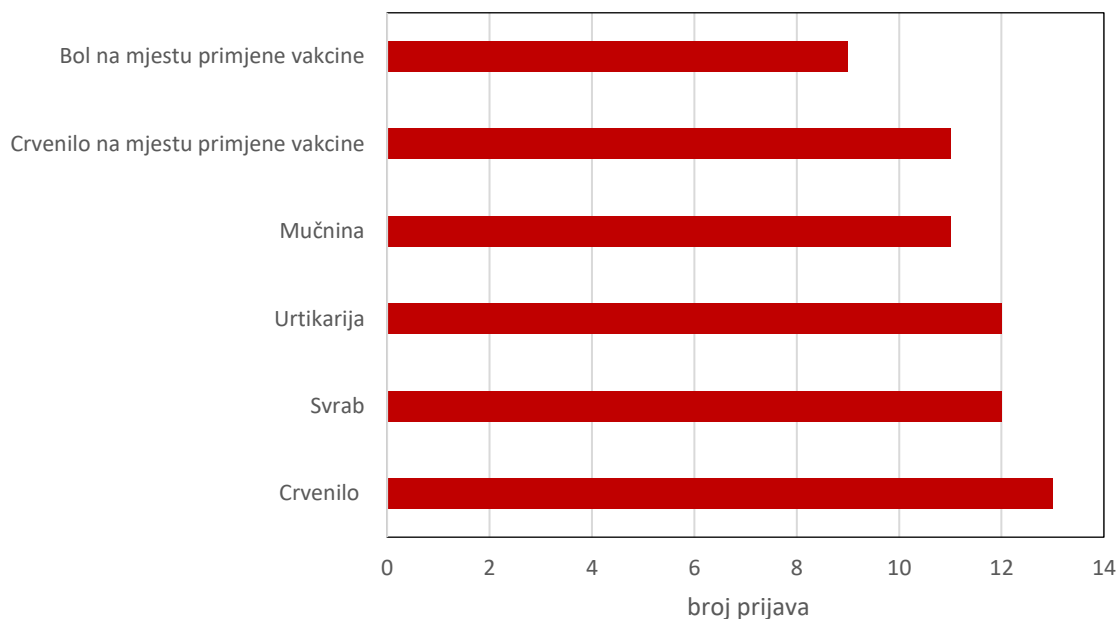
**Slika 19. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2020. godini**



**Slika 20. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2020. godine**

### 2.2.6. Najčešće prijavljena neželjena dejstva

**Slika 21** je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava lijekova tokom 2020. godine, prema PT terminu (*Preferred Term*) klasifikacije date MedDRA rječnikom. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva uglavnom nijesu ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektnih lijekova. U toku 2020. godine najčešće su prijavljivane neželjene reakcije na koži: crvenilo, urtikarija i svrab. Osim toga, često je prijavljivana mučnina, kao i lokalne reakcije (crvenilo i bol) na mjestu primjene vakcina.



**Slika 21. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva lijekova u 2020. godini**

### **2.2.7. Prijave neželjenih dejstava lijekova koje se odnose na COVID-19 pacijente**

U 2020. godini, godini proglašenja pandemije COVID-19, za nadležne institucije u oblasti lijekova, uključujući CInMED, izazov je bio i praćenje neželjenih dejstava lijekova koji su se koristili u liječenju bolesti COVID-19 i njenih komplikacija kao i lijekova koji su korišćeni kod pacijenata koji su bili COVID-19 pozitivni. S tim u vezi upućen je i poziv zdravstvenim radnicima za prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva ovih lijekova, a sve u cilju boljeg razumijevanja njihovog djelovanja na COVID-19 pacijente. Tokom 2020. godine na adresu CInMED dostavljeno je ukupno 9 prijava sumnji na neželjena dejstva lijekova od kojih su se 5 odnosile na liječenje komplikacija izazvanih bolešću COVID – 19 a 4 prijave su se odnosile na neželjena dejstva lijekova koji su primijenjeni u odobrenim indikacijama, kod pacijenata koji su bili COVID-19 pozitivni.

### III Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sproveo CInMED u 2020. godini

U protekloj godini CInMED je odobrio ukupno 11 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 2020. 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.



Početna Uslovi korišćenja Prijava

**Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore**

Lijekovi | Medicinska sredstva | Farmakovigilanca | Kontrolisane supstance | Klinička ispitivanja | Proizvodnja i promet

> Farmakovigilanca > Pisma zdravstvenim radnicima

**Pisma zdravstvenim radnicima**

**Pismo zdravstvenim radnicima** (eng. *DHPC-Direct Healthcare Professional Communication*) je informacija značajna za **bezbjednu i efikasnu** primjenu lijeka, koju zdravstvenim radnicima može uputiti nosilac dozvole za lijek ili Institut za lijekove i medicinska sredstva (CInMED).

Pružanje informacija o bezbjednoj i efikasnoj primjeni lijekova je jedan od preduslova njihovog racionalne primjene i smatra se javnozdravstvenom odgovornošću.

Institut upućuje "Pismo zdravstvenim radnicima" ukoliko nastanu značajne promjene u sažetku karakteristika lijeka (nove kontraindikacije, smanjenje preporučene doze, ograničenja u indikacijama, ograničenja u režimu izdavanja lijeka, nove mjere opreza i slično), prestanak važenja ili privremeno stavljanje van snage dozvole za lijek iz bezbjednosnih razloga, ili u drugim situacijama kada je potrebno zdravstvenim radnicima dostaviti informaciju važnu za bezbjednu primjenu lijeka.

Ukoliko pismo zdravstvenim radnicima upućuje nosilac dozvole za lijek, tekst pisma i plan komunikacije prema zdravstvenim radnicima **moraju biti prethodno odobreni od strane Instituta.**

Sadržaj pisma je odobren od strane Instituta za lijekove i medicinska sredstva (CInMED)

Institut tekst svakog odobrenog pisma zdravstvenim radnicima objavljuje na portalu.

U nastavku se nalaze pisma zdravstvenim radnicima koja su objavljena u tekućoj godini, a arhivu svih poslanih pisama možete pronaći [ovdje](#).

Opis	Datum	Download
Pismo zdravstvenim radnicima povodom rizika od miokarditisa i perikarditisa povezanog sa primjenom vakcine Comirnaty	21.07.2021.	<a href="#">Pfizer</a>
Pismo zdravstvenim radnicima povodom povećanog rizika od ozbiljnih kardiovaskularnih događaja i malignih		

**COVID-19** Informacije i saopštenja

**SISTEM MENADŽMENTA KVALITETOM**

**REKLAMACIJE**

Pretraga

**Bezbjednosne informacije namijenjene zdravstvenim radnicima**

21.07.2021  
Važne bezbjednosne informacije za lijek Xeljanz (tofacitinib)

21.07.2021  
Važne bezbjednosne informacije za vakcinu Comirnaty (mRNA vakcina protiv COVID-19)

24.06.2021  
Važne bezbjednosne informacije za COVID-19 Vaccine AstraZeneca

Prikaži sve

**ONLINE PRIJAVA NEŽELJENOG DEJSTVA LIJEKA/VAKCINE**

**OBRAZAC ZA PRIJAVU NEŽELJENOG DEJSTVA LIJEKA/VAKCINE**

**HITNO PRIJAVLJIVANJE**

Slika 22. 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.

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.

### **3.1 Pismo zdravstvenim radnicima o riziku od oštećenja jetre izazvanog lijekovima koji sadrže metamizol**

Nosilac dozvole za lijekove koji sadrže metamizol (Analgin, tableta, 500mg i Analgin rastvor za injekciju, 1g/2ml i 2.5g/5ml) je, po odobrenju CInMED, putem pisma informisao zdravstvene radnike o slučajevima oštećenja jetre koji su povezani sa primjenom metamizola. Nove informacije o takvim slučajevima su podstakle reviziju svih dostupnih podataka od strane Evropske Agencije za lijekove (EMA). Zabilježeno je da su oštećenja jetre pretežno hepatocelularnog tipa sa početkom pojavljivanja od nekoliko dana do nekoliko mjeseci nakon početka liječenja. Znaci i simptomi su uključivali povišene vrijednosti enzima jetre u serumu sa, ili bez žutice, često u kontekstu drugih reakcija preosjetljivosti na lijek (npr. kožni osip, krvne diskrazije, groznica i eozinofilija) ili praćene karakteristikama autoimunog hepatitisa. Mehanizam oštećenja jetre izazvanog metamizolom nije u potpunosti razjašnjen, ali dostupni podaci ukazuju na imunoalergijski mehanizam. Pacijente je potrebno upozoriti da obrate pažnju na rane simptome koji ukazuju na oštećenje jetre i prestanu sa primjenom lijeka ukoliko uoče takve simptome. Metamizol se ne smije ponovo uvesti u terapiju pacijenata koji su imali prethodnu epizodu oštećenja jetre prilikom primjene ovog lijeka, za koju nije utvrđen drugi uzrok.

### **3.2 Pismo zdravstvenim radnicima o novim preporukama za prevenciju oštećenja jetre kod primjene lijeka Esbriet (pirfenidon)**

U 2020. godini, zdravstveni radnici su putem pisma informisani o novim preporukama koje se odnose na prevenciju oštećenja jetre prilikom primjene lijeka Esbriet (pirfenidon) koji je indikovano za terapiju blagih do umjereno teških oblika idiopatske plućne fibroze. Zbog zabilježenih slučajeva ozbiljnih oštećenja jetre, potrebno je uraditi testove funkcije jetre (ALT, AST i bilirubin) prije početka primjene ovog lijeka i nakon toga svakog mjeseca tokom prvih 6 mjeseci, a zatim na svaka 3 mjeseca tokom trajanja liječenja. Potrebno je obaviti hitnu kliničku procjenu i testove funkcije jetre kod pacijenata sa simptomima koji ukazuju na oštećenje jetre, kao što su umor, anoreksija, nelagoda u desnom gornjem dijelu abdomena, taman urin ili žutica. Povišene vrijednosti aminotransferaza u jetri mogu zahtijevati prilagođavanje doze, privremeni ili trajni prekid primjene lijeka. U slučaju značajnog porasta aminotransferaza sa povišenom koncentracijom bilirubina ili kliničkim znacima oštećenja jetre, primjenu lijeka Esbriet treba trajno prekinuti.

### **3.3 Pismo zdravstvenim radnicima o potrebi testiranja prije početka primjene lijekova koji sadrže 5-fluorouracil (i.v.) i kapecitabin da bi se identifikovali pacijenti sa nedostatkom ili niskom aktivnošću dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD) koji su pod povećanim rizikom od teške toksičnosti**

Nosioci dozvole za promet lijekova koji sadrže 5-fluorouracil i.v. i kapecitabin su, u saradnji sa CInMED, uputili zajedničko pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od teške



toksičnosti prilikom liječenja fluoropirimidinima (5-FU, kapecitabin) pacijenata sa nedostatkom ili niskom aktivnošću dihidropirimidin dehidrogenaze (DPD). Fluoropirimidini su grupa lijekova za liječenje kancera koji sadrže 5-fluorouracil i njegove prolejekove kapecitabin i tegafur. Dihidropirimidin dehidrogenaza (DPD) je enzim koji ograničava brzinu katabolizma 5-FU. Aktivnost DPD podliježe velikoj varijabilnosti, pri čemu je potpuni nedostatak DPD rijedak. Preporučuje se testiranje fenotipa i/ili genotipa prije započinjanja liječenja fluoropirimidinima. Liječenje lijekovima koji sadrže 5-FU ili kapecitabin je kontraindikovano kod pacijenata za koje je poznato da imaju nedostatak DPD. Kod pacijenata kod kojih je identifikovana niska aktivnost DPD, potrebno je razmotriti smanjenje početne doze, dok terapijsko praćenje lijeka može poboljšati kliničke ishode kod pacijenata koji stalno primaju infuzije 5-fluorouracila.

### **3.4 Pismo zdravstvenim radnicima o ograničenju upotrebe ciproteron acetata zbog rizika od pojave meningeoma**

Zdravstveni radnici su u 2020. godini upoznati sa rizikom od meningeoma koji je povezan sa primjenom ciproteron acetata (Androcur, tableta, 50mg). Terapijske indikacije za primjenu lijeka ciproteron acetat, u dozi od 50 mg, kod muškaraca obuhvataju antiandrogenu terapiju kod inoperabilnog karcinoma prostate i smanjenje nagona kod seksualnih devijacija. Zabilježena je pojava meningeoma (pojedinačnih i višestrukih) u vezi sa primjenom ciproteron acetata (CPA), prvenstveno pri primjeni doza od 25 mg/dan i više. Meningeom je rijedak tumor koji nastaje od meninga. Klinički znakovi i simptomi meningeoma mogu biti nespecifični i mogu uključivati promjene vida, gubitak sluha ili zvonjenje u ušima, gubitak čula mirisa, glavobolje koje se vremenom pogoršavaju, gubitak pamćenja, pojavu konvulzivnih napada ili slabost ekstremiteta. Upotreba ciproteron acetata je kontraindikovana kod pacijenata sa postojećim meningeomom ili meningeomom u anamnezi. Rizik od pojave meningeoma povećava se sa povećanjem kumulativnih doza ciproteron acetata, tako da je pacijente na terapiji ovim lijekom potrebno pratiti u skladu sa kliničkom praksom. Ako se kod pacijenta na terapiji lijekom ciproteron acetat dijagnostikuje meningeom, terapija ciproteron acetatom se mora trajno obustaviti. Kod muškaraca za smanjenje nagona kod seksualnih devijacija, ciproteron acetat, 50 mg, tableta, se može koristiti kada se druge terapijske opcije smatraju neprikladnim, dok primjena ovog lijeka ostaje nepromijenjena za indikaciju antiandrogena terapija kod inoperabilnog karcinoma prostate.

### **3.5 Pismo zdravstvenim radnicima o povećanom riziku od venske tromboembolije i riziku od ozbiljnih i smrtonosnih infekcija prilikom primjene lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib)**

U februaru 2020. godine zdravstveni radnici su informisani o najnovijim saznanjima važnim za bezbjednu primjenu lijeka ▼ Xeljanz (tofacitinib) koji je indikovano za liječenje odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom reumatoidnog artritisa ili aktivnog psorijaznog artritisa kod pacijenata koji nisu pokazali adekvatan odgovor, ili ne podnose jedan ili više lijekova koji mijenjaju tok reumatske bolesti. Osim toga, lijek Xeljanz je indikovano i za liječenje odraslih pacijenata sa umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa, koji nisu pokazali adekvatan odgovor, koji su izgubili odgovor, ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološki lijek. U toku dugoročnih ispitivanja bezbjednosti, kod pacijenata koji uzimaju tofacitinib uočen je povećan rizik od ozbiljne venske tromboembolije, dozno zavisano, uključujući slučajeve plućne embolije od kojih su neki bili smrtonosni, kao i povećan rizik od duboke venske tromboze. Iz tog razloga, potreban je oprez pri primjeni tofacitiniba kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj venske tromboembolije, bez obzira na indikaciju i doziranje. Pacijente je potrebno informisati o znakovima i simptomima venske tromboembolije prije nego što započnu terapiju tofacitinibom i savjetovati ih da odmah potraže medicinsku pomoć ako se tokom liječenja kod njih razviju ti simptomi. Pacijenti stariji od 65 godina su izloženi dodatnom povećanom riziku od pojave ozbiljnih infekcija i smrti zbog

infekcija. Stoga je potrebno razmotriti primjenu tofacitiniba kod tih pacijenata samo ako nije dostupna odgovarajuća zamjenska terapija. Shodno ovim saznanjima, ažurirane su informacije o lijeku Xeljanz, kao i edukativni materijali za zdravstvene radnike i pacijente.

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

U toku 2020. godine CInMED je preko svog portala redovno informisao zdravstvene radnike i pacijente o bezbjednosti primjene lijekova u terapiji COVID-19.



The screenshot shows the CInMED website interface. At the top, there is a navigation bar with the CInMED logo and the text 'Institut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore'. Below this, there is a horizontal menu with categories: 'Ljekovi', 'Medicinska sredstva', 'Farmakovigilanca', 'Kontrolisane supstance', 'Klinička ispitivanja', and 'Proizvodnja i promet'. The main content area features a large red graphic of a virus particle with the text 'COVID-19' and 'Informacije i obaveštenja u vezi pandemije COVID-19'. To the right, there is a search bar and a section titled 'Bezbjednosne informacije namijenjene zdravstvenim radnicima' with a list of recent updates, including dates like 21.07.2021 and 24.06.2021.

**Slika 23. Dio portala CInMED posvećen informisanju u vezi sa COVID-19**

U više navrata, CInMED je putem svog portala prenosio preporuke Evropske Agencije za lijekove (EMA) kada je u pitanju bezbjednost primjene terapije kod COVID-19 pacijenata. Imajući u vidu da je u pitanju bila primjena lijekova van njihovih odobrenih indikacija, u potpuno novim uslovima, bilo je od izuzetnog značaja podijeliti sa zdravstvenim radnicima u Crnoj Gori najnovija iskustva i naučna saznanja. Na ovaj način zdravstveni radnici i pacijenti su u aprilu 2020. godine upozoreni na rizike od ozbiljnih neželjenih dejstava koji prate primjenu hlorohina i hidroksihlorohina u terapiji COVID-19. Na portalu CInMED objavljeno je saopštenje EMA da su prijavljeni ozbiljni, u nekim slučajevima fatalni, poremećaji srčanog ritma povezani sa primjenom hlorohina i hidroksihlorohina, naročito kada su primijenjeni u visokim dozama ili u kombinaciji sa antibiotikom azitromicin. Zdravstvenim radnicima je preporučeno da budno prate stanje pacijenata oboljelih od COVID-19 koji primaju hlorohin i hidroksihlorohin i da uzmu u obzir postojeće kardiološke poremećaje koji mogu dovesti do toga da su ovi pacijenti u većem riziku od pojave poremećaja rada srca. Takođe, zdravstveni radnici su pozvani da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka primijenjenog za terapiju COVID-19 prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva.



## IV Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sproveo CInMED u 2020. 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. Sljedeće aktivnosti su bile najznačajnije za razvoj farmakovigilance u 2020. godini.

### 4.1 Novi Zakon o lijekovima

Usvajanjem novog Zakona o lijekovima, u avgustu 2020. godine, značajno je unaprijeđen regulatorni okvir kojim su definisane obaveze i aktivnosti svih učesnika sistema farmakovigilance u Crnoj Gori. Usaglašavanjem sa EU regulativom iz ove oblasti stekli su se osnovni uslovi da sistem farmakovigilance u Crnoj Gori postane u potpunosti kompatibilan sa sistemima razvijenih zemalja, što u velikoj mjeri doprinosi unapređenju zdravstvene zaštite i bezbjednosti pacijenata. Novim Zakonom o lijekovima rokovi za dostavljanje prijave sumnje na neželjeno dejstvo lijeka od strane nosioca dozvole za lijek su usaglašeni sa rokovima koji su definisani EU regulativom, a definisani su i rokovi koji važe za dostavljanje prijave od strane zdravstvenih radnika. Takođe, novim Zakonom o lijekovima po prvi put u Crnoj Gori je, u skladu sa EU regulativom, omogućeno pacijentima da u direktnom kontaktu sa CInMED prijave sumnju na neželjeno dejstvo lijeka. Osim toga, usvajanjem novog Zakona o lijekovima CInMED je dobio nadležnost kontrolisanja sistema farmakovigilance nosioca dozvole za lijek u sprovođenju Dobre prakse u farmakovigilanci.

### 4.2 COVID-19: poziv zdravstvenim radnicima na prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

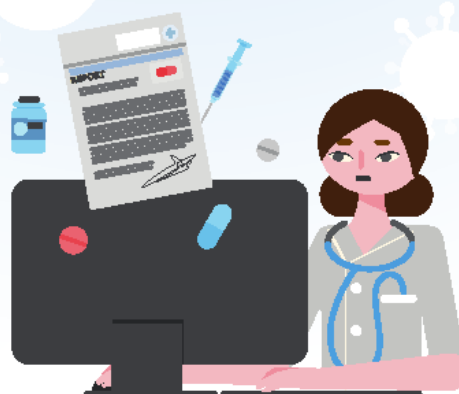
U saradnji sa Evropskom Agencijom za lijekove (EMA) i Upsala Monitoring Centrom (UMC) CInMED je u septembru 2020. godine pozvao zdravstvene radnike da aktivno učestvuju u praćenju bezbjednosti primjene lijekova za terapiju COVID-19. Edukativni materijali koji su pripremljeni od strane EMA, a prilagođeni od strane CInMED, su distribuirani u saradnji sa Farmaceutskom komorom Crne Gore, časopisom Medical i Domom zdravlja Podgorica. Materijali su objavljeni u časopisima, na portalima, ali i distribuirani putem društvenih mreža, kako bi što veći broj zdravstvenih radnika bio upoznat sa značajem praćenja bezbjednosti primjene lijekova kod COVID-19 pacijenata, kao i sa dostupnim načinima prijavljivanja sumnje na neželjeno dejstvo lijeka.

#### COVID-19: prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova

##### Pomozite nam da razumijemo kako lijekovi djeluju na COVID-19 pacijente

Pozivamo **zdravstvene radnike** da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva lijekova koja njihovi COVID-19 pacijenti iskuse dok su inficirani, uključujući lijekove koji su primijenjeni za liječenje ove bolesti, ili prethodno postojećih stanja.

**Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka** treba prijaviti i ako je u pitanju lijek koji nije registrovan za primjenu kod COVID-19.



## COVID-19: prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

### Pomozite nam da razumijemo kako lijekovi djeluju na COVID-19 pacijente

Očekujemo da nastavite da prijavljujete svaku sumnju na neželjena dejstva lijekova koje Vaši pacijenti koriste dok su inficirani.

Molimo Vas da prijavite svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka koje Vaši pacijenti iskuse dok su inficirani, uključujući lijekove koji su primijenjeni za liječenje ove bolesti, ili prethodno postojećih stanja.

Sumnju na neželjeno dejstvo lijeka treba prijaviti i kada je u pitanju lijek koji nije registrovan za primjenu kod COVID-19.



Za podsjećanje na koji način možete prijavu dostaviti Agenciji za lijekove i medicinska sredstva, molimo Vas da posjetite:  
[www.calims.me](http://www.calims.me)

Kada prijavljuju sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, zdravstveni radnici treba da dostave što tačnije i potpunije informacije.

### Kada prijavljujete sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, potrebno je da nam dostavite sljedeće podatke:

- Uzrast i pol pacijenta
- Da li je infekcija utvrđena testiranjem ili samo na osnovu kliničke slike
- Opis neželjenih dejstava
- Naziv suspektnog lijeka (fabrički naziv kao i aktivnu supstancu)
- Primijenjenu dozu i trajanje primjene suspektnog lijeka
- Broj serije primijenjenog lijeka (nalazi se na pakovanju lijeka)
- Nazive ostalih lijekova koji su istovremeno primjenjivani, uključujući lijekove koji se izdaju bez ljekarskog recepta, biljne lijekove i kontraceptive
- Bilo koji drugi značajan anamnestički podatak

Slika 24. COVID-19 infografika

### 4.3 Online edukacija zdravstvenih radnika o bezbjednosti primjene vakcina protiv sezonskog gripa

U toku novembra i decembra 2020. godine CinMED je u saradnji sa Institutom za javno zdravlje (IJZ) i uz podršku kancelarije Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) u Crnoj Gori, organizovao niz online sastanaka sa izabranim doktorima za odrasle, u cilju promocije vakcinacije protiv sezonskog gripa u populaciji zdravstvenih radnika. U okolnostima pandemije COVID-19, bilo je neophodno istaći značaj vakcinacije protiv sezonskog gripa i

otkloniti sve sumnje i nedoumice zdravstvenih radnika u vezi sa kvalitetom i bezbjednošću ove vakcine. Online edukacija zdravstvenih radnika o farmakovigilanci vakcina, na primjeru vakcine protiv sezonskog gripa, je imala za cilj i da osnaži kapacitete zdravstvenih radnika u farmakovigilanci, u susret vakcinaciji protiv COVID-19. Održano je ukupno 20 online radionica (inicijalnih i follow up), na kojima je učestvovalo 117 zdravstvenih radnika iz 18 domova zdravlja. Organizovani online sastanci su doveli do unapređenja znanja zdravstvenih radnika o vakcinama, s posebnim osvrtom na vakcinu protiv sezonskog gripa. Takođe, ostvareno je bolje razumijevanje uloga pojedinih institucija u sistemu zdravstva, kada je u pitanju praćenje bezbjednosti i efikasnosti vakcina. Zdravstveni radnici su upoznati sa načinima prijavljivanja neželjenih događaja nakon imunizacije, a saradnja svih učesnika u sistemu zdravstva vezano za praćenje bezbjednosti vakcina je značajno unaprijeđena. Održani online sastanci su pripremili zdravstveni sistem za period intenzivnog nadzora nad primjenom vakcina protiv COVID-19 koji je uslijedio.

#### 4.4 Edukativna kampanja #MedSafetyWeek

CInMED je u novembru 2020. godine, u saradnji sa *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, Domom zdravlja Podgorica, Farmaceutskom komorom, Udruženjem pedijatara i časopisom Medical obilježila Svjetsku nedjelju praćenja bezbjednosti primjene lijekova (*Medicines Safety Week, #MedSafetyWeek*). Već pet godina za redom, krajem novembra, Kolaborativni centar SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova (UMC) se udružuje sa regulatornim agencijama zemalja širom svijeta i organizuje #MedSafetyWeek, kampanju posvećenu prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova, koja se sprovodi putem društvenih mreža. Globalnoj inicijativi se od 2019. godine pridružila i Crna Gora, kao jedna od 76 zemalja učesnica kampanje. Kampanja ima za cilj promociju spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova na neuobičajen i zabavan način, putem kratkih animacija koje opisuju situacije vezane za neželjena dejstva lijekova.

Svake godine kampanja #MedSafetyWeek obrađuje neku važnu temu iz oblasti farmakovigilance. Teme prethodnih kampanja su bile bezbjednost primjene lijekova koji se izdaju bez recepta, rizici koji prate primjenu lijekova u toku trudnoće i dojenja, bezbjednost primjene lijekova kod djece, rizici koji prate istovremenu primjenu više lijekova. Tema kampanje za 2020. godinu je bila “Svaka prijava je važna” čime je ukazano na značaj pojedinačnih napora u cilju unapređenja zdravlja i bezbjednosti svih pacijenata.





Slika 25. #MedSafetyWeek - animacije

## ZAKLJUČAK

U 2020. godini zabilježen je blagi pad u broju prijava neželjenih dejstava lijekova koje su prosljeđene na adresu CInMED. Pad broja prijava se povezuje sa preopterećenošću zdravstvenih radnika u uslovima pandemije COVID-19, što je imalo za posledicu nedostatak vremena za evidenciju sumnji na neželjena dejstva lijekova. Kvalitet prijava je očuvan, što pokazuje i izvještaj prosljeđen iz *Uppsala Monitoring Centre*, najviše zahvaljujući angažovanju zaposlenih u Odjeljenju za farmakovigilancu u dobijanju dodatnih (*follow up*) informacija o prijavljenim simptomima. Ipak, pandemija COVID-19 je imala za posledicu i intenzivirane aktivnosti informisanja i edukacije zdravstvenih radnika o značaju praćenja bezbjednosti primjene lijekova, naročito novih terapija i lijekova koji se primjenjuju van odobrenih indikacija. Osim toga, posebna pažnja je posvećena unapređenju sistema praćenja bezbjednosti primjene vakcina, sa ciljem pripreme za nadzor nad vakcinacijom protiv COVID-19. Ove aktivnosti će imati pozitivan uticaj na dalji razvoj sistema farmakovigilance i rezultirale su boljim razumijevanjem njegovog značaja od strane stručne, ali i opšte javnosti.

Kroz aktivnosti kontinuirane edukacije i promovisanja svoje uloge u zaštiti javnog zdravlja putem dostupnosti kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih lijekova, CInMED će uložiti dodatne napore, kako bi, zajedno sa ostalim učesnicima u sistemu farmakovigilance, unaprijedio lokalni sistem praćenja bezbjednosti primjene lijekova. U predstojećem periodu CInMED će se fokusirati na saradnju sa strukovnim udruženjima i farmaceutskim kompanijama, u cilju postizanja još većeg stepena integracije sa zdravstvenim sistemom i implementacije principa farmakovigilance u savremenu kliničku praksu, što je preduslov njenog uspješnog razvoja. Konačno, za razvoj farmakovigilance u narednom periodu je od neprocjenjivog značaja saradnja CInMED sa pacijentima, čija iskustva predstavljaju dragocjen izvor informacija neophodnih za objektivnu procjenu odnosa koristi i rizika pri primjeni lijekova, te donošenje odovarajućih regulatornih mjera.