

IZVJEŠTAJ

AGENCIJE ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA CRNE GORE (CALIMS) O PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA ZA 2013. GODINU

Podgorica, 2014. godina

SADRŽAJ

Uvod

1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2013. 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 Analiza prema polu i uzrastu
- 2.2.4 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka
- 2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju
- 2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

3. Kratak pregled najznačajnijih bezbjednosnih regulatornih mjera koje su u cilju očuvanja javnog zdravlja sprovedene u 2013. godini

- 3.1 Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) treće i četvrte generacije
- 3.2 Ljekovi koji sadrže ciproteronacetat i etinilestradiol
- 3.3 Ljekovi za sistemsku primjenu koji sadrže diklofenak
- 3.4 Rastvori za infuziju koji sadrže HES (hidroksietil skrob)
- 3.5 Ljekovi za oralnu primjenu koji sadrže ketokonazol
- 3.6 Kratkodjelujući beta-agonisti

Zaključak

UVOD

Na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11) Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) je nadležna za praćenje bezbjedne primjene lijekova u Crnoj Gori, a zdravstveni radnici su dužni 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 poslati CALIMS poštom, 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 kroz informacioni sistem primarne zdravstvene zaštite prijavljivanje neželjenih dejstava nakon vakcinacije kao i prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova i vakcina iz 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".

Nosioci dozvole za lijek su u obavezi da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka, za koje su u saznanju u direktnoj komunikaciji sa zdravstvenim radnicima, prosljede CALIMS, u Zakonom o lijekovima (u daljem tekstu: Zakon) definisanim vremenskim rokovima. 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.

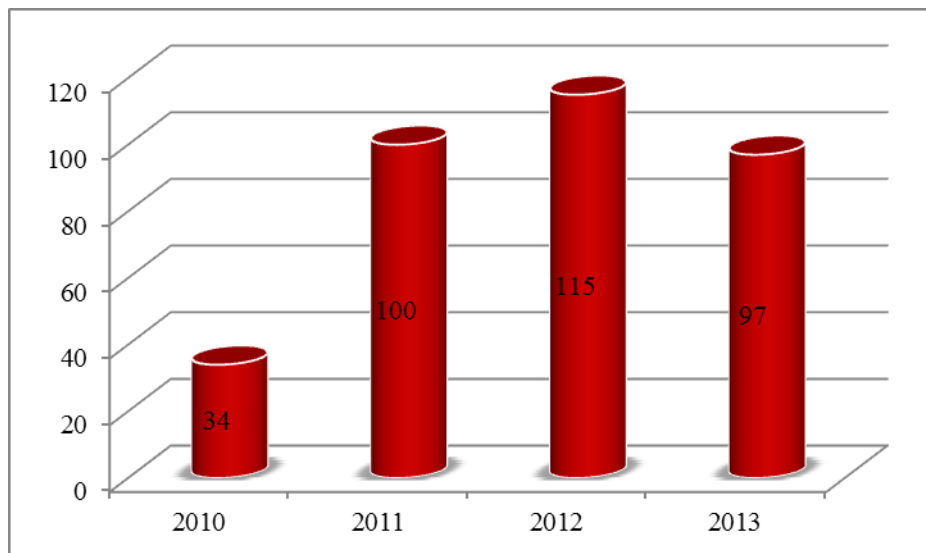
Ovo je **četvrti godišnji izvještaj** o rezultatima prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u Crnoj Gori, urađen od strane Odjeljenja za farmakovigilancu CALIMS, i odnosi se na prijave primljene i obrađene u periodu od 01.01.2013. do 31.12.2013.

1. Prijave neželjenih dejstava u 2013. godini

U 2013. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 97 inicijalnih i 35 follow up prijava sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih kliničkih 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 prosljeđenih CALIMS od strane zdravstvenih radnika
- spontanijh prijava prosljeđenih 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 kliničkog 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. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka u 2010., 2011., 2012. i 2013. godini

2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

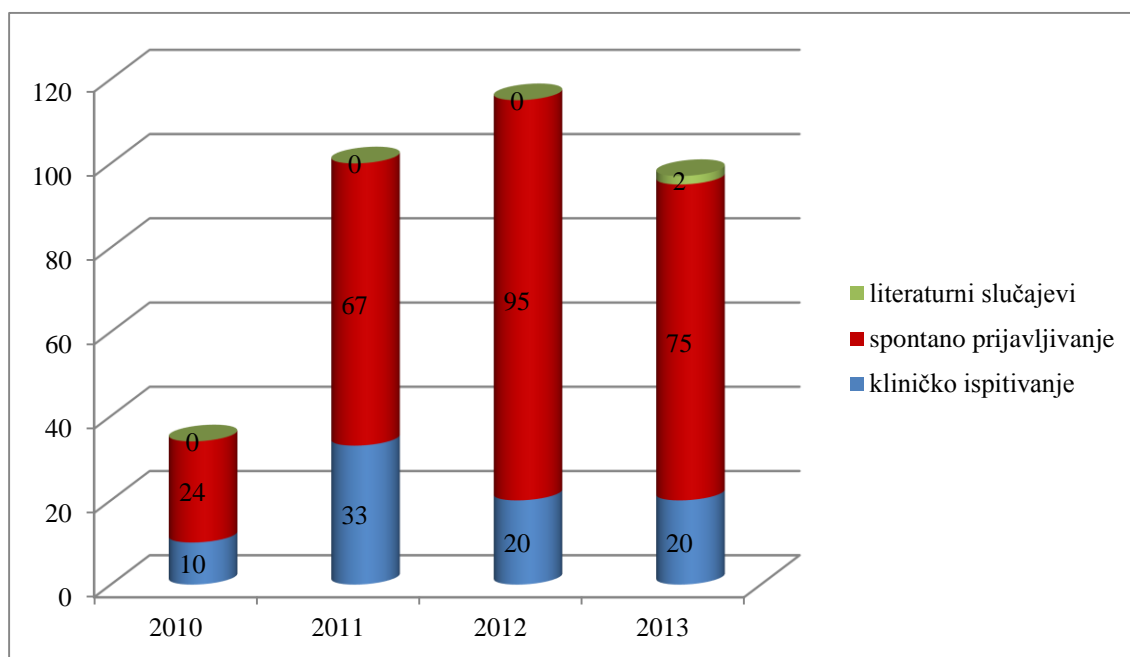
2.1. Izvori prijava

U toku 2013. godine CALIMS je primila ukupno 75 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Ukupan broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih kliničkih ispitivanja je iznosio 20, dok su 2 prijave dobijene iz objavljenih literaturnih podataka o neželjenim dejstvima zabilježenim u Crnoj Gori. Ukupan broj prijava zabilježio je pad od 16% u odnosu na 2012. godinu (97 prijava u 2013. godini, u odnosu na 115 prijava u 2012. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je opao za 21% (75 prijava u 2013. godini, u odnosu na 95 prijava u 2012. godini), dok se broj prijavljenih neželjenih dejstava iz kliničkih ispitivanja zadržao na prošlogodišnjem nivou (20 prijava) (*Slika 2.*).

Novinu predstavljaju slučajevi dobijeni pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature (2 slučaja).

CALIMS je u vezi sa obavezom dostavljanja literaturnih slučajeva revidirala postojeće uputstvo o obavezama nosioca dozvole u farmakovigilanci lijekova, koji su u prometu u Crnoj Gori. Dva relevantna medicinska časopisa u Crnoj Gori su:

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

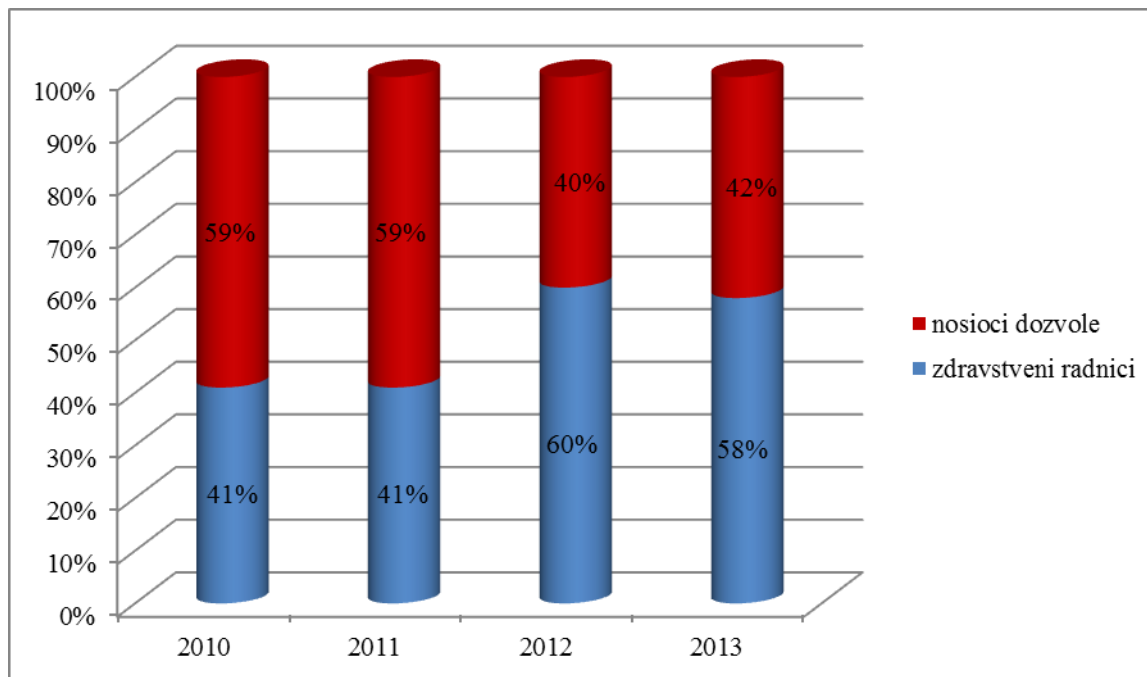


Slika 2. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških kliničkih ispitivanja u 2010., 2011., 2012. i 2013. godini

Od 75 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 56 slučajeva zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U preostalih 19 slučajeva CALIMS je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole, što sa 20 prijavljenih neželjenih dejstava iz kliničkih ispitivanja i 2 prijave dobijene pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature, čini ukupno 41 prijavu koje su CALIMS prosljeđene od strane farmaceutske kompanije, odnosno 42% ukupnog broja prijava (*Tabela 1., Slika 3.*).

| IZVJEŠTAČ | BROJ PRIJAVA |
|----------------------------|--------------|
| Zdravstveni radnik | 56 (58%) |
| Nosilac dozvole/sponzor KI | 41 (42%) |
| UKUPNO PRIJAVA | 97 |

Tabela 1. Prikaz broja prijava od strane zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole



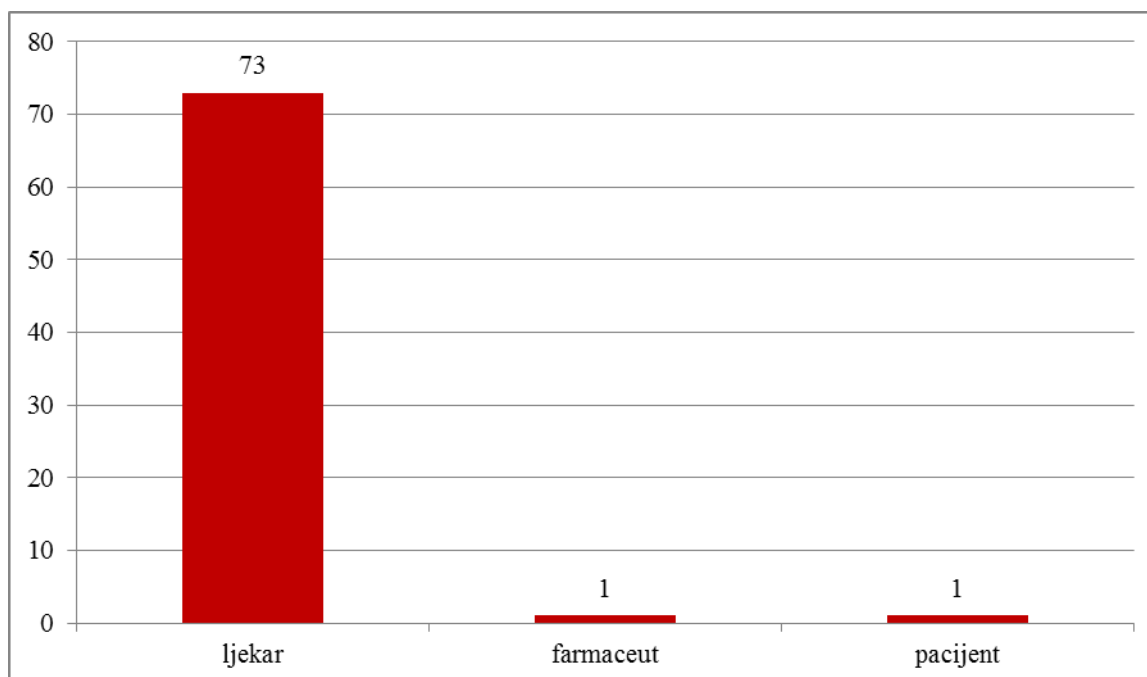
Slika 3. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/sponzora kliničkog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2010., 2011., 2012. i 2013. godini

CALIMS očekuje dalje povećanje broja prijava od strane nosioca dozvole i u tom smislu uložiće napor u edukaciju i bolju informisanost predstavnika nosioca dozvole, o njihovoj zakonskoj ulozi u praćenju 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

predstavnik proizvođača kada je riječ o broju prijava koje se direktno dostavljaju nadležnim Agencijama.

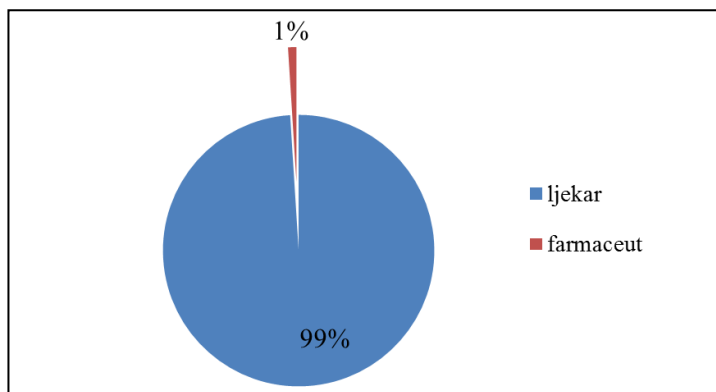
2.1.1 Profil primarnog izvještača

Od ukupno 75 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 73 slučaja, prijavu je poslao ljekar, dok je jednu prijavu CALIMS dostavio farmaceut. Jednu prijavu neželjenog dejstva lijeka, nosilac dozvole je dostavio CALIMS, na osnovu informacije dobijene direktno od pacijenta (*Slika 4.*).



Slika 4. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanijh prijavi

Broj primljenih prijavi od strane farmaceuta je i dalje zabrinjavajuće mali (*Slika 5.*) 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 će u saradnji sa Farmaceutskom komorom inicirati održavanje radionica i kontinuiranu edukaciju farmaceuta o osnovnim principima i značaju farmakovigilance.



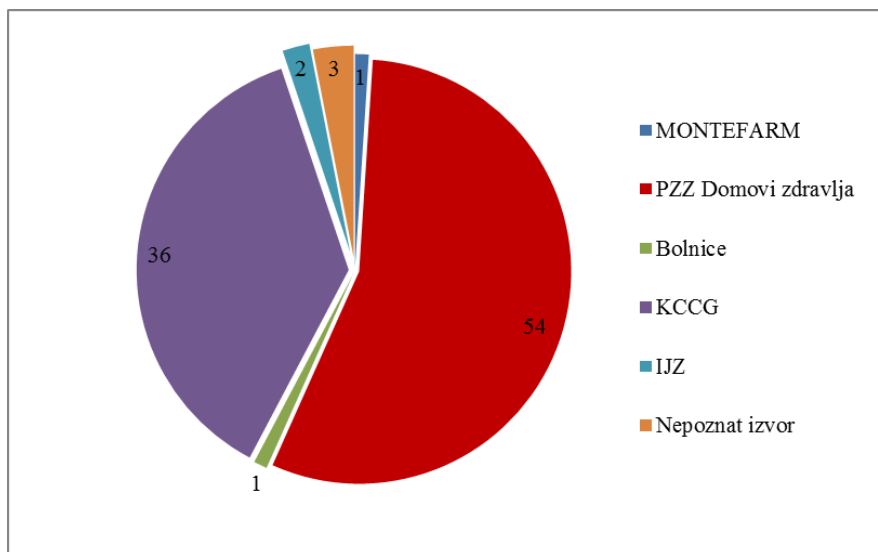
Slika 5. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz domova zdravlja, ustanova koje obavljaju primarnu zdravstvenu zaštitu (*Tabela 2., Slika 6.*). U domovima zdravlja, od maja 2012. izabrani doktori imaju mogućnost direktnog slanja prijave CALIMS kroz informacijski sistem PZZ, koji je kompatibilan sa informacijskim sistemom CALIMS. Prijave od strane drugih zdravstvenih ustanova su nažalost još uvijek na veoma niskom nivou, što predstavlja signal CALIMS da nastavi sa kontinuiranom edukacijom i održavanjem radionica i tokom 2014. godine.

| ZDRAVSTVENA USTANOVA | BROJ PRIJAVA |
|--|--------------|
| Klinički centar Crne Gore | 36 |
| Dom zdravlja Bijelo Polje | 22 |
| Dom zdravlja Podgorica | 12 |
| Dom zdravlja Berane | 4 |
| Dom zdravlja Herceg Novi | 4 |
| Dom zdravlja Tivat | 3 |
| Dom zdravlja Bar | 2 |
| Dom zdravlja Golubovci | 2 |
| Institut za javno zdravlje | 2 |
| Dom zdravlja Budva | 1 |
| Dom zdravlja Kolašin | 1 |
| Dom zdravlja Plav | 1 |
| Dom zdravlja Pljevlja | 1 |
| Dom zdravlja Rožaje | 1 |
| Opšta bolnica Kotor | 1 |
| Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm" | 1 |
| Nepoznato | 3 |
| UKUPNO | 97 |

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



Slika 6. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

2.1.3 Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama

Broj prijava koje CALIMS dostavljaju farmaceutske kompanije govori o aktivnom učešću pojedinih farmaceutskih kompanija u praćenju bezbjednosti lijekova u prometu. 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 |
|-----------------------------------|
| Novartis |
| Roche |
| Schering-Plough Labo N.V. |
| Pfizer |
| MSD |
| Zdravlje A.D. |
| Novo Nordisk |

Tabela 3. Prikaz farmaceutskih kompanija/sponzora kliničkih ispitivanja koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2013.godine

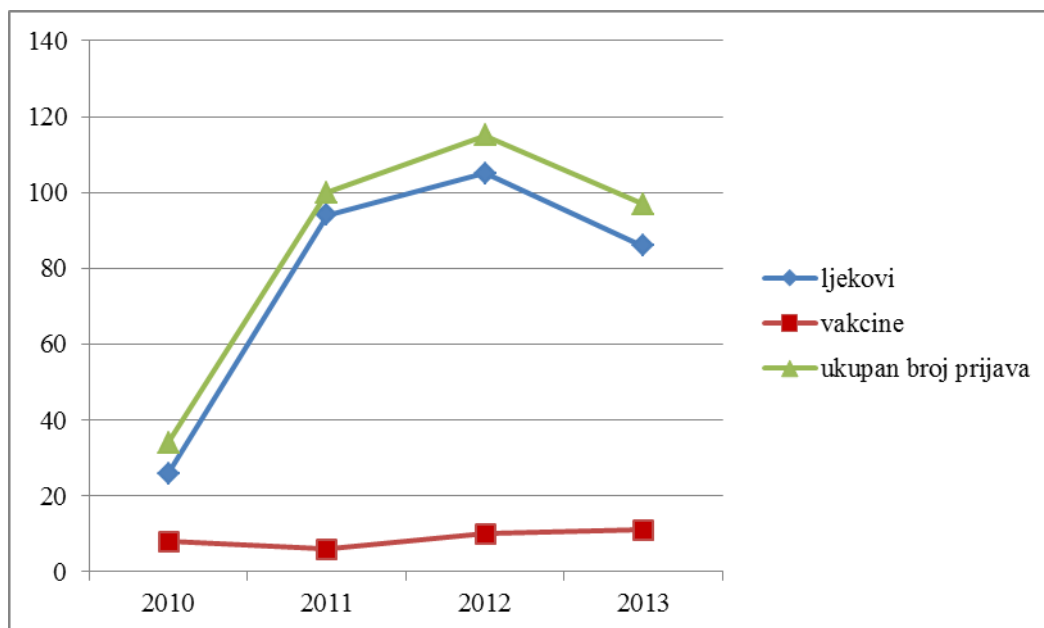
2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

2.2.1 Neželjene reakcije na vakcine i ostale lijekove

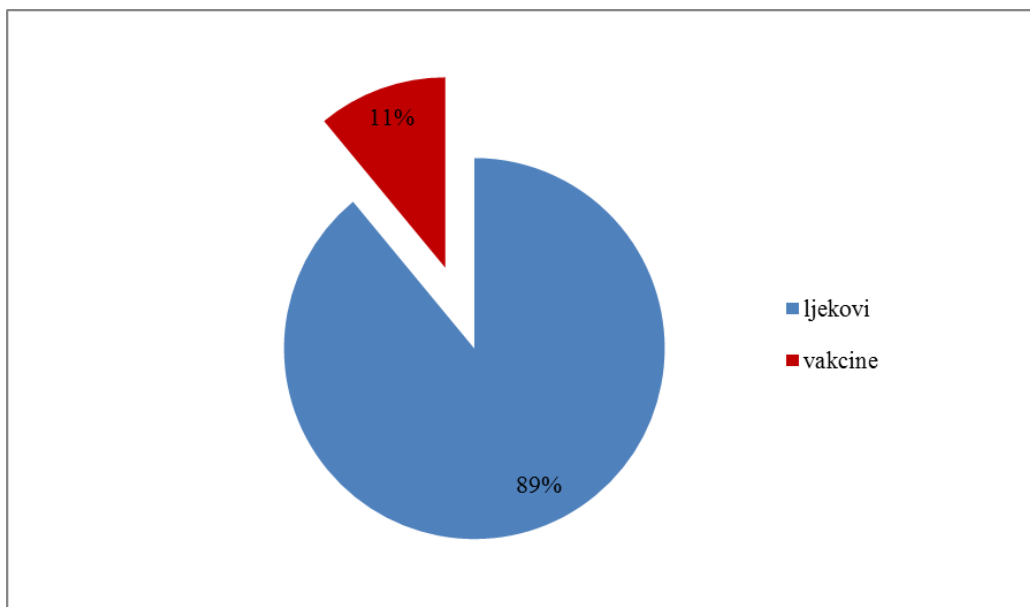
Putem spontanog prijavljivanja CALIMS dobija prijave koje se odnose na vakcine i prijave koje se odnose na ostale lijekove. Zdravstveni radnici su dužni da neželjenu reakciju nakon vakcinacije prijave i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore. Novost u 2013. godini je mogućnost prijavljivanja neželjenih 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 2013. 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 2013. godine primila ukupno 11 prijava koje se odnose na vakcine. U 2012. taj broj bio 10, u 2011. 6, a u 2010. 8 prijava (*Slika 7., Slika 8.*).



Slika 7. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vakcine u 2010., 2011., 2012. i 2013. godini



Slika 8. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2013. godini

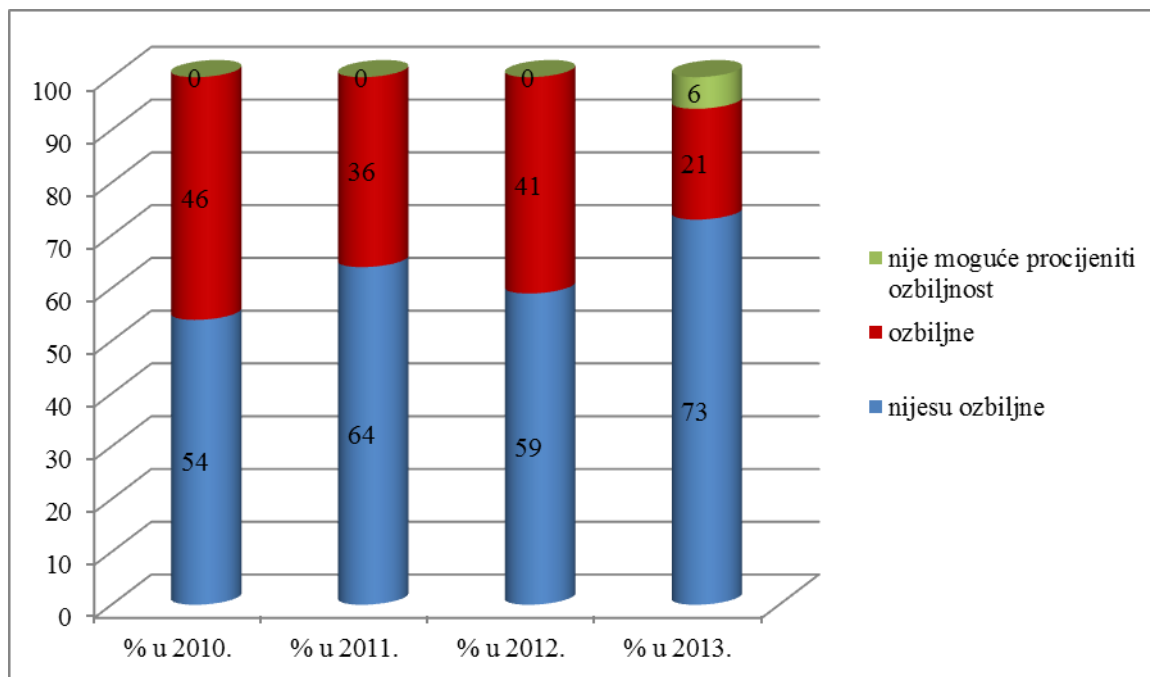
Kako je tokom 2013. godine stavljen u produkciju modul za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon vakcinacije CALIMS i Institutu za javno zdravlje iz primarne zdravstvene zaštite i opštih bolnica, putem informacionog sistema zdravstvene zaštite, očekuje se da ovaj način prijavljivanja bude dominantan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

2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 97 primljenih prijava, 20 prijava (21%) 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 71 prijavi (73%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera, dok u 6 prijavi (6%) nije bilo moguće procijeniti ozbiljnost (**Slika 9.**).



Slika 9. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u 2010., 2011., 2012. i 2013. 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.

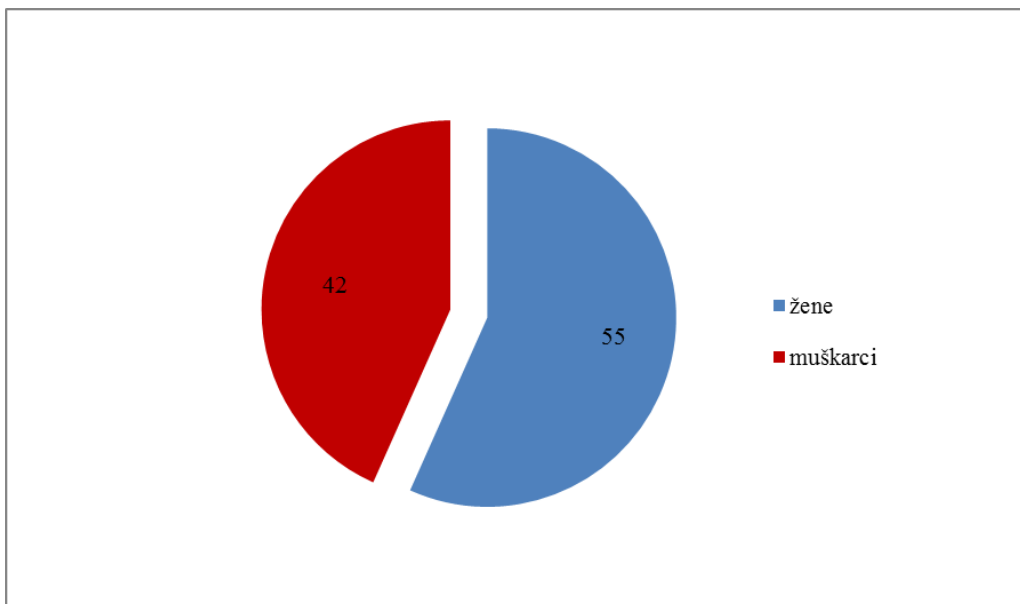
Kao vodič za procjenu ozbiljnosti ispoljenih neželjenih dejstava CALIMS koristi IME listu (*Important Medical Event List*).

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.

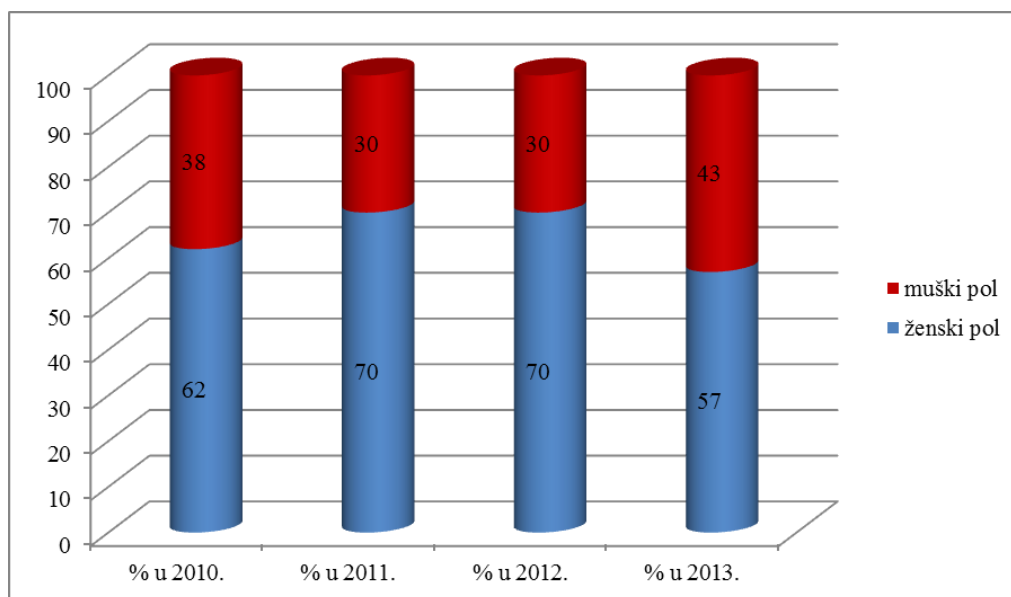
Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika.

2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2013. godini kao i u 2010., 2011. i 2012. veći broj prijava neželjenih reakcija lijekova odnosio na osobe ženskog pola, što je slučaj i u evropskoj i svjetskoj bazi neželjenih reakcija lijekova (*Slika 10., Slika 11.*).



Slika 10. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2013. godini

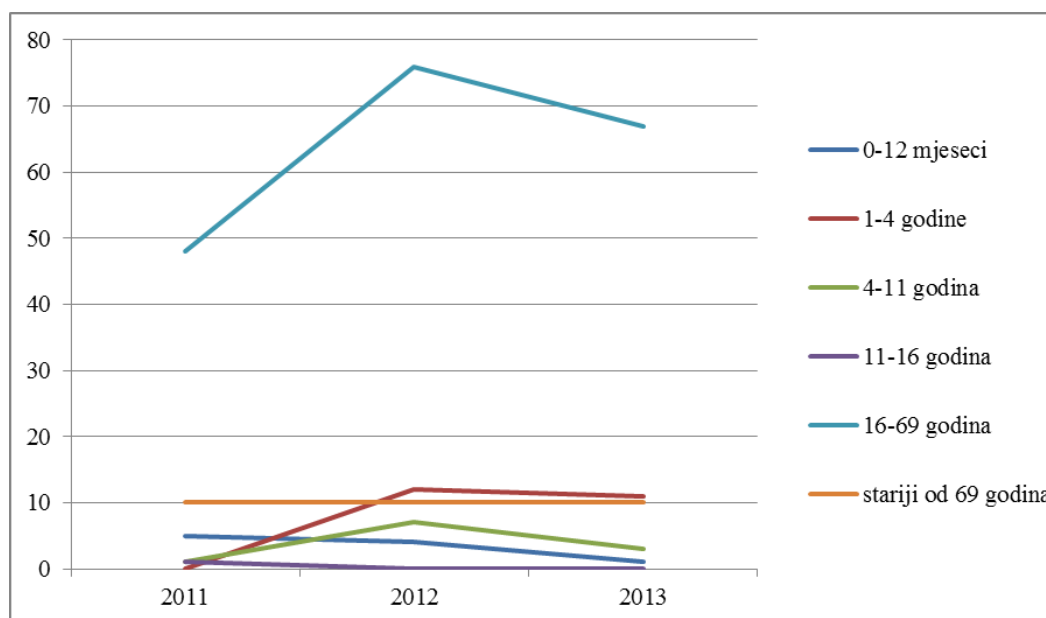


Slika 11. Udio prijava u odnosu na pol u 2010., 2011., 2012. i 2013. godini

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 12**).

| STAROSNA GRUPA | BROJ PRIJAVA |
|---|---------------------|
| 0-12 mjeseci neonate | 1 |
| 1-4 godine infant | 11 |
| 4-11 godina child | 3 |
| 11-16 godina adolescent | 0 |
| 16-69 godina adult | 67 |
| stariji od 69 godina elderly | 10 |
| Nepoznato | 5 |
| UKUPNO PRIJAVA | 97 |

Tabela 4. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta



Slika 12. Kretanje broja prijava prema uzrastu u 2011., 2012. i 2013. godini

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

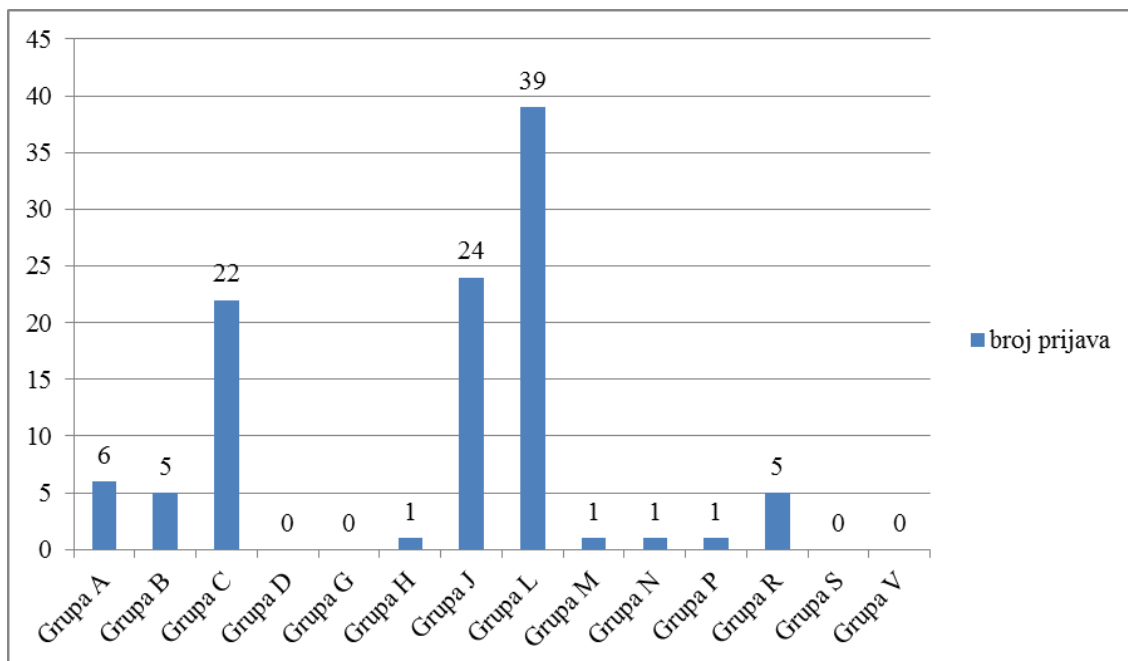
Suspektan lijek je lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo.

Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 97 prikupljenih prijava, 105 lijekova je označeno kao suspektan lijek.

Najveći broj prijava se, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi antineoplastika i imunomodulatora, kao i antiinfektivnih lijekova za sistemsku primjenu (*Tabela 5., Tabela 6., Slika 13., Slika 14.*).

| ATC | Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije | Broj prijava |
|----------|--|--------------|
| A | Alimentarni trakt i metabolizam (ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma) | 6 |
| B | Krv i krvotvorni organi (ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa) | 5 |
| C | Kardiovaskularni sistem (ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem) | 22 |
| D | Koža i potkožno tkivo (ljekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva) | 0 |
| G | Genitourinarni sistem i polni hormoni (ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni) | 0 |
| H | Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone | 1 |
| J | Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu | 24 |
| L | Antineoplastici i imunomodulatori | 39 |
| M | Mišićno-kostni sistem (ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema) | 1 |
| N | Nervni sistem (ljekovi koji djeluju na nervni sistem) | 1 |
| P | Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (ljekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima) | 1 |
| R | Respiratorni sistem (ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema) | 5 |
| S | Senzorni organi (ljekovi koji djeluju na oko i uho) | 0 |
| V | Ostalo | 0 |

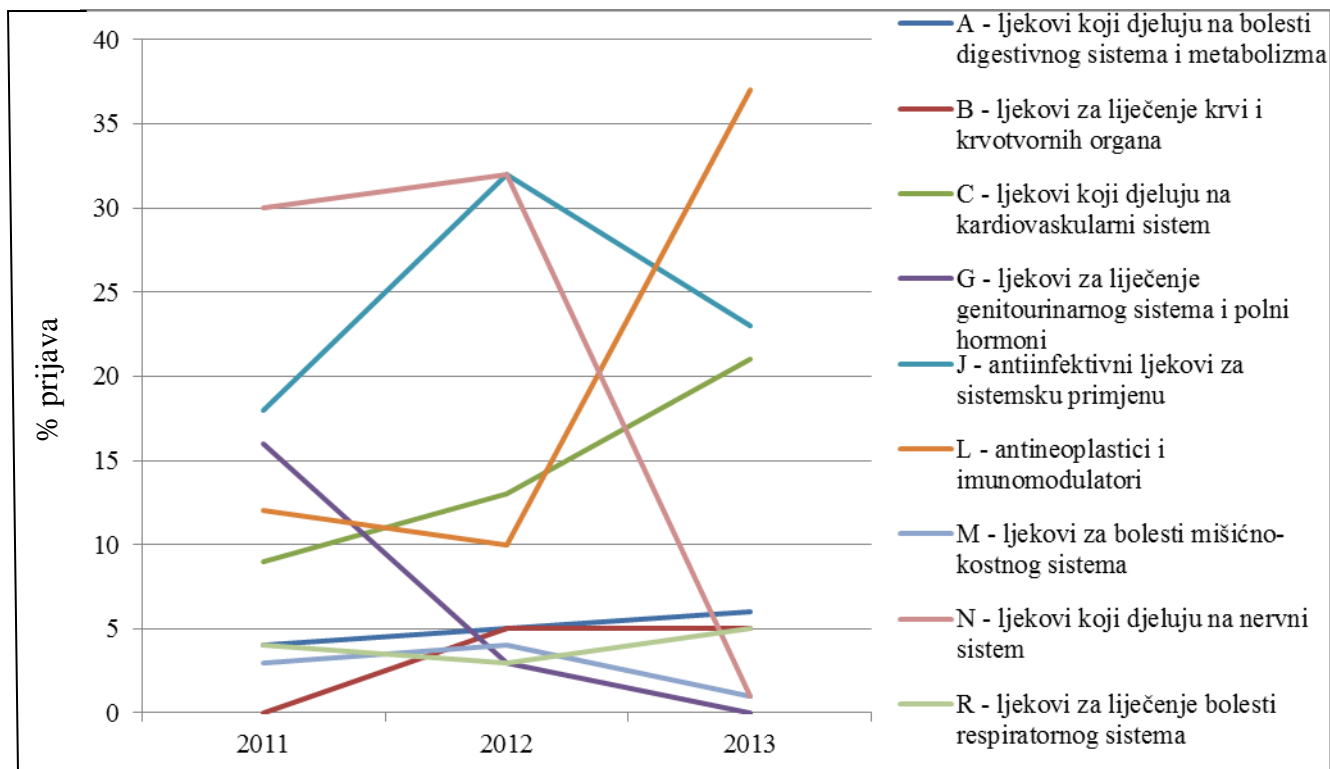
Tabela 5. Klasifikacija prijava prema lijekovima na koje je prijavljeno neželjeno dejstvo



Slika 13. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova

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

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



Slika 14. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u 2011., 2012. i 2013. godini

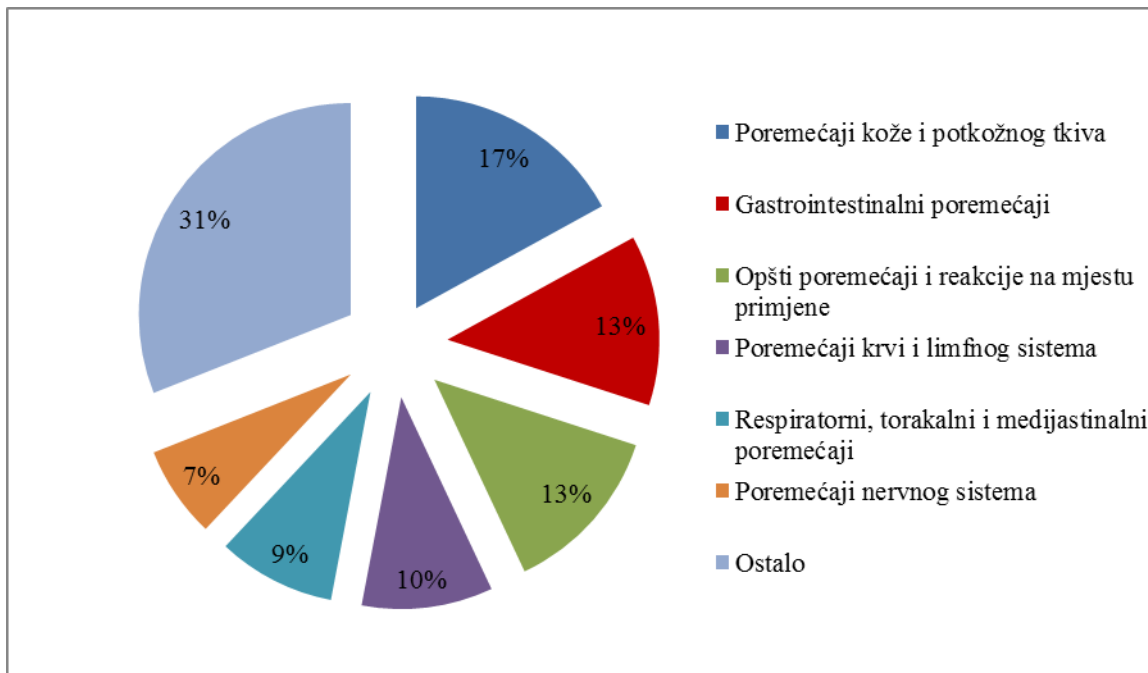
2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

Kako je moguće da se kod jednog pacijenta istovremeno ispolji više neželjenih dejstava 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 175 neželjenih reakcija.

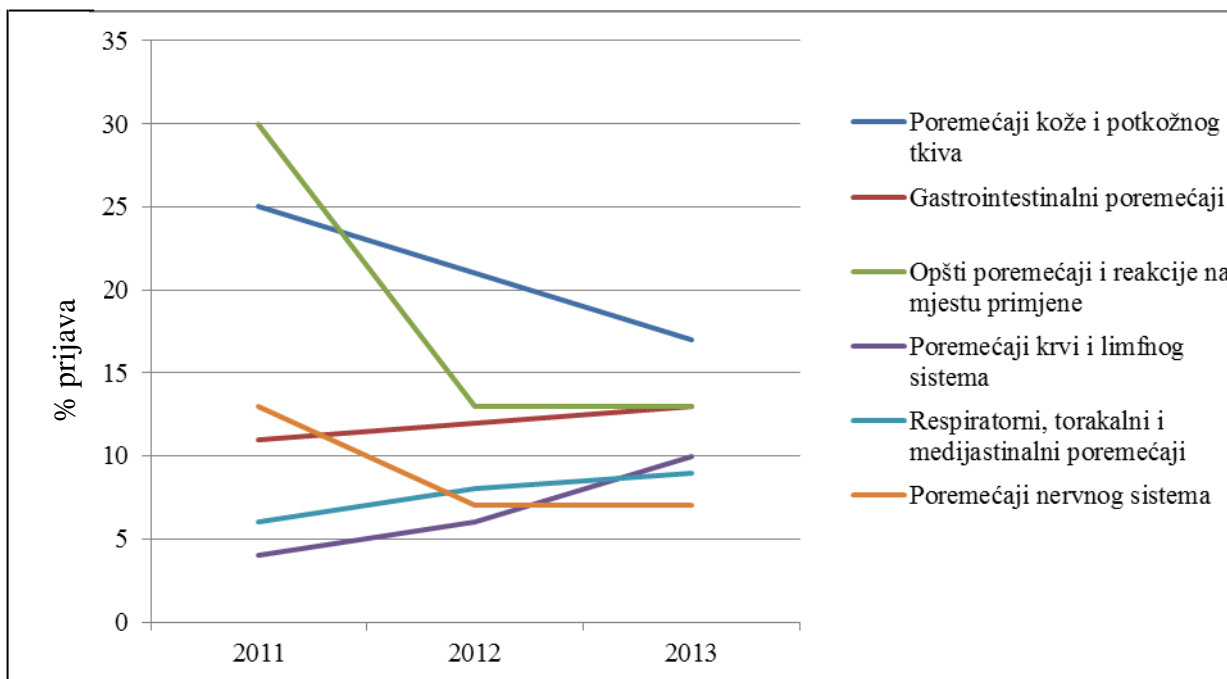
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju čine Poremećaji kože i potkožnog tkiva (17%), Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (13%), Gastrointestinalni poremećaji (13%), Poremećaji krvi i limfnog sistema (10%), Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (9%) i Poremećaji nervnog sistema (7%) (*Tabela 7., Slika 15., Slika 16.*).

| Sistem organa (SOC) | Broj neželjenih dejstava 2013. godina | 2013. godina % | 2012. godina % | 2011. godina % |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| I Poremećaji krvi i limfnog sistema | 18 | 10% | 6% | 4% |
| II Srčani poremećaji | 1 | | | |
| III Poremećaji uha i labirinta | 4 | | | |
| IV Endokrini poremećaji | 3 | | | |
| V Poremećaji oka | 4 | | | |
| VI Gastrointestinalni poremećaji | 23 | 13% | 12% | 11% |
| VII Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene | 22 | 13% | 13% | 30% |
| VIII Hepatobilijarni poremećaji | 2 | | | |
| IX Imunološki poremećaji | 2 | | | |
| X Infekcije i infestacije | 4 | | | |
| XI Laboratorijska ispitivanja | 8 | | | |
| XII Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije | 2 | | | |
| XIII Poremećaji metabolizma i ishrane | 1 | | | |
| XIV Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva | 10 | | | |
| XV Poremećaji nervnog sistema | 13 | 7% | 7% | 13% |
| XVI Psihijatrijski poremećaji | 1 | | | |
| XVII Poremećaji bubrega i urinarnog sistema | 3 | | | |
| XVIII Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji | 15 | 9% | 8% | 6% |
| XIX Poremećaji kože i potkožnog tkiva | 29 | 17% | 21% | 25% |
| XX Vaskularni poremećaji | 10 | | | |
| UKUPNO | 175 | 100% | 100% | 100% |

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



Slika 15. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2013. godini



Slika 16. Kretanje broja prijave prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012. i 2013. godini

2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U **Tabeli 8.** dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2013. godine. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva uglavnom nijesu ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektnih lijekova.

| Neželjeno dejstvo | Broj prijava |
|-----------------------------|--------------|
| raš | 10 (6%) |
| neutropenija | 9 (5%) |
| kašalj | 7 (4%) |
| dijareja | 5 (3%) |
| vertoglavica | 5 (3%) |
| eritem | 5 (3%) |
| hipertenzija | 5 (3%) |
| mučnina | 4 (2%) |
| reakcije na mjestu primjene | 4 (2%) |
| urtikarija | 4 (2%) |
| epistaksa | 4 (2%) |
| leukopenija | 4 (2%) |
| oticanje zglobova | 4 (2%) |
| umor/malaksalost | 4 (2%) |

Tabela 8. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2013. godini

3. Kratak pregled najznačajnijih bezbjednosnih regulatornih mjera u 2013. godini

3.1 Kombinovani hormonski kontraceptivi (KHK) treće i četvrte generacije

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene KHK treće i četvrte generacije (tkz. "noviji" kombinovani hormonski kontraceptivi). Posebna pažnja prilikom procjene je posvećena već identifikovanom riziku od nastanka venske tromboembolije, koji se vezuje za ovu grupu lijekova. Navedena procjena potvrdila je da je rizik od nastanka venske tromboembolije prilikom primjene KHK mali, uz preporuke (vodiče) za zdravstvene radnike i pacijentkinje o bezbjednoj primjeni lijekova koji sadrže KHK.

Zbog navedenog bezbjednosnog pitanja CALIMS je uputila pismo zdravstvenim radnicima, i edukativni paket koji je obuhvatio kontrolnu listu za ljekare koji propisuju KHK, važne informacije za pacijentkinje o riziku od nastanka krvnih ugrušaka prilikom primjene KHK i pitanja i odgovore o KHK: informacije za pacijentkinje.

Stručna i opšta javnost su informisani o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem Internet stranica CALIMS (www.calims.me Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima/Pismo zdravstvenim radnicima o riziku nastanka tromboembolije, povezane sa primjenom određenih kombinovanih hormonskih kontraceptiva)

3.2 Ljekovi koji sadrže ciproteronacetat i etinilestradiol

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene lijekova koji sadrže ciproteron acetat i etinilestradiol. Posebna pažnja prilikom procjene je posvećena već identifikovanom riziku od nastanka venske tromboembolije. Zabrinjavajuća činjenica u vezi sa primjenom ovih lijekova u zemljama Evropske unije je bila neusaglašenost odobrenih indikacija, tj. u nekim zemljama ovi lijekovi su bili odobreni samo za liječenje akni, dok su u ostalim zemljama bili odobreni i za liječenje akni kod žena koje žele uzimati hormonsku kontracepciju, kao i za liječenje drugih kožnih bolesti. Rezultati procjene ukazuju da se ovi lijekovi bezbjedno mogu koristiti isključivo u liječenju umjerenih do teških oblika akni povezanih sa androgenizacijom i/ili hirzutizmom kod žena u reproduktivnoj dobi. Liječenje ovim lijekovima treba započeti tek ukoliko se ostale terapijske opcije pokažu neuspješnim. Kako ovi lijekovi imaju kontraceptivno djelovanje ne smiju se koristiti u kombinaciji sa drugim kontraceptivima. Lijek Diane-35® je odobren za primjenu od strane CALIMS isključivo za terapiju izraženih akni, koje su otporne na dugotrajnu terapiju antibioticima i umjereno izraženog hirzutizma. Kontracepcija, kao indikacija nije odobrena od strane CALIMS.

Stručna i opšta javnost su informisani o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem Internet stranica CALIMS

(www.calims.me Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima/Bezbjednost primjene KHK za oralnu primjenu)

3.3 Ljekovi za sistemsku primjenu koji sadrže diklofenak

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene lijekova koji sadrže diklofenak. Posebna pažnja posvećena je daljoj analizi već identifikovanog rizika od nastanka krvnih ugrušaka u arterijama, koji mogu dovesti do srčanog ili moždanog udara. Ljekovi koji sadrže diklofenak se često primjenjuju i u zemljama Evropske unije, pri čemu se kratkoročno primjenjuju u liječenju bolnih stanja, dok se dugoročno primjenjuju u cilju ublažavanja simptoma reumatskih bolesti.

Rezultati procjene ukazuju na to da je odnos korist/rizik od primjene ovog lijeka i dalje pozitivan, uz brojna ograničenja koja su navedena u pismu, koje je povodom bezbjedne primjene diklofenaka pripremila CALIMS. CALIMS je dodatno skrenula pažnju zdravstvenim radnicima, pacijentima i nadležnoj zdravstveno-sanitarnoj inspekciji neophodnost poštovanja režima izdavanja, koji je za ovaj lijek isključivo na ljekarski recept, posebno kada se ima u vidu da je diklofenak po rezultatima potrošnje lijekova u Crnoj Gori za 2012. godini treći na listi lijekova koji se najviše primjenjuju, izračunato metodologijom SZO prema DDD/1000/dan.

Stručna i opšta javnost su informisani o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem Internet stranica CALIMS (www.calims.me *Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima/Pismo zdravstvenim radnicima povodom novih preporuka za bezbjednu primjenu diklofenaka*)

3.4 Rastvori za infuziju koji sadrže HES (hidroksietil skrob)

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene lijekova koji sadrže hidroksietil skrob. Posebna pažnja posvećena je analizi rizika od oštećenja bubrega koje zahtijeva dijalizu i od smrtnosti kod određenih kategorija pacijenata.

Rastvori za infuziju koji sadrže HES pripadaju kategoriji lijekova, koji su poznati pod nazivom koloidi i primjenjuju se za nadoknadu volumena krvi.

Rezultati procjene ukazali su na neophodnost ograničenja indikacionog područja primjene ovih lijekova, uz neophodan nadzor funkcije bubrega.

Stručna i opšta javnost su informisani o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem Internet stranica CALIMS (www.calims.me *Farmakovigilanca/Pismo zdravstvenim radnicima o bezbjednosti primjene rastvora koji sadrže hidroksietil skrob*)

3.5 Ljekovi za oralnu primjenu koji sadrže ketokonazol

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene lijekova koji sadrže ketokonazo, a namijenjeni su za oralnu primjenu. Posebna pažnja posvećena je analizi od ranije poznatog rizika od oštećenja jetre.

Ketokonazol je lijek koji se koristi u liječenju gljivičnih infekcija.

Rezultati sprovedene procjene ukazuju da korist lijekova za oralnu primjenu koji sadrže ketokonazol i namijenjeni su liječenju gljivičnih infekcija zbog toksičnog efekta na jetru ne nadmašuje rizik od primjene ovog lijeka, usljed čega se oralni oblici ovog lijeka povlače iz prometa.

Stručna i opšta javnost su informisani o konkretnom bezbjednosnom pitanju i putem Internet stranica CALIMS (www.calims.me Farmakovigilanca/ Pismo zdravstvenim radnicima o novim informacijama koje se odnose na bezbjednost oralne primjene ketokonazola).

3.6 Kratkodjelujući beta-agonisti

U toku 2013. godine na nivou zemalja Evropske unije sprovedena je ponovna procjena (reevaluacija) odnosa korist/rizik od primjene lijekova koji sadrže kratkodjelujuće beta-agoniste, a primjenjuju se u opstetričkim indikacijama. Posebna pažnja posvećena je analizi od ranije poznatih rizika od kardiovaskularnih neželjenih dejstava.

Kratkodjelujući beta-agonisti su lijekovi koji se zbog efekta relaksacije glatke muskulature koriste prvenstveno u liječenju reverzibilne opstrukcije disajnih puteva. Neki od ovih lijekova su u zemljama Evropske unije korišćeni, zbog svog mehanizma djelovanja za sprečavanje prijevremenog porođaja (opstetrička indikacija).

Rezultati sprovedene analize ukazuju na nepovoljan odnos korist/rizik od primjene ovih lijekova usljed kardiovaskularnih neželjenih dejstava kod majke i fetusa. S druge strane ne postoje naučni podaci o dovoljnoj efikasnosti ovih lijekova u prevenciji prijevremenog porođaja kod žena, sa visokim rizikom od prijevremenog porođaja. Zbog navedenog kratkodjelujući beta agonisti za oralnu primjenu se više ne smiju primjenjivati ni u jednoj opstetričkoj indikaciji. Parenteralni oblici kratkodjelujućih beta-agonista, sa brojnomo ograničenjima ostaju u primjeni.

Za lijekove koji sadrže fenoterol i heksoprenalin, lijekove koji su pored ostalih bili obuhvaćeni navedenom procjenom, a nalaze se u prometu u Crnoj Gori, CALIMS je pripremila obavještenje za stručnu i opštu javnost (www.calims.me Farmakovigilanca/ Pismo zdravstvenim radnicima o važnim ograničenjima u primjeni kratkodjelujućih beta-agonista u opstetričkim indikacijama).

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 nosilaca dozvole za stavljanje lijeka u promet 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 dovoljan input odnosno uticaj domaće stručne javnosti na pokretanje pitanja koja se tiču bezbjednosti lijekova, koji se nalaze u prometu u Crnoj Gori. Glavni izvor tih informacija predstavljaju prijave neželjenih dejstava lijekova.

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.