



CALIMS

Agencija za lijekove
i medicinska sredstva Crne Gore

IZVJEŠTAJ

**AGENCIJE ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA CRNE GORE
(CALIMS) O PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA ZA
2015. GODINU**

Podgorica, 2016. godina

SADRŽAJ

Uvod

- 1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2015. godini**
- 2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima lijekova**
 - 2.1 Izvori prijava**
 - 2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač
 - 2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama
 - 2.1.3 Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama
 - 2.2 Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova**
 - 2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove
 - 2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva
 - 2.2.3 Očekivanost neželjenog dejstva
 - 2.2.4 Analiza prema polu i uzrastu
 - 2.2.5 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka
 - 2.2.6 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju
 - 2.2.7 Najčešće prijavljena neželjena dejstva
- 3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2015. godini**
 - 3.1 Preporuke za bezbjednu i racionalnu primjenu lijekova koji sadrže diklofenak
 - 3.2 Preporuke za primjenu visokih doza ibuprofena
 - 3.3 Intrauterini kontraceptivi i rizik od perforacije uterusa
 - 3.4 Prevencija trudnoće pri primjeni mikofenolata
 - 3.5 Prevencija trudnoće prilikom primjene lenalidomida
 - 3.6 Ostalo
- 4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2015. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova**
 - 4.1 Revizija liste koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama
 - 4.2 Unapređenje postojeće forme za prijavljivanje neželjenih dejstava kroz informacioni sistem domova zdravlja i opštih bolnica
 - 4.3 Uvođenje mogućnosti prosljeđivanja bezbjednosnih poruka od CALIMS kroz informacioni sistem domova zdravlja i opštih bolnica
 - 4.4 Edukativne aktivnosti u organizaciji CALIMS, u cilju podizanja svijesti o značaju farmakovigilance

Zaključak

UVOD

Na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11 i "Sl. list CG" br. 06/13) i Pravilnika o načinu prikupljanja podataka i načinu prijavljivanja i praćenja neželjenih dejstava lijekova za upotrebu u humanoj medicini ("Sl. list CG" br. 46/14) Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (u daljem tekstu: CALIMS) je nadležna za praćenje bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. Zdravstveni radnici i nosioci dozvole/podnosioci zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije su u obavezi da svaku sumnju na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka prijave CALIMS, pomoću odgovarajućeg obrasca. Pored obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka, koji nakon popunjavanja zdravstveni radnik može dostaviti CALIMS lično, proslijediti poštom, tel./faksom ili mejlom, od maja 2012. godine izabranim doktorima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti je omogućeno direktno prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova putem informacionog sistema (IS) zdravstvene zaštite, koji je kompatibilan sa IS CALIMS. Uvođenjem ovakvog načina prijavljivanja postignut je značajan napredak u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova i ujedno predstavljen uspješan model za uvođenje istog načina prijavljivanja i na drugim nivoima zdravstvene zaštite. S tim u vezi, tokom 2013. godine omogućeno je putem IS primarne zdravstvene zaštite prijavljivanje neželjenih dejstava na vakcine kao i prijavljivanje neželjenih dejstava na lijekove i vakcine, putem IS opštih bolnica. U 2015. godini značajno je unaprijeđena i pojednostavljena postojeća forma za prijavu neželjenih dejstava lijekova kroz IS primarne zdravstvene zaštite i opštih bolnica. U planu je da, kada se za to steknu tehnički preduslovi, prijavljivanje neželjenih dejstava putem IS 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". Tokom 2015. godine održan je sastanak sa predstavnicima zdravstvene ustanove "Montefarm", u okviru koje posluje više od 50 državnih apoteka, na kojem je razmotrena mogućnost razvoja forme za prijavu neželjenih dejstava lijekova kroz IS koji koriste u radu farmaceuti. Napravljen je projektni zadatak i za očekivati je da se tokom 2016. godine započnu konkretne aktivnosti na omogućavanju farmaceutima iz ove ustanove da prijavljuju neželjena dejstva lijekova kroz IS, koji koriste u svakodnevnom radu. Tokom 2015. godine revidirana je i proširena lista koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama. Njihova uloga je da kroz stalnu komunikaciju sa CALIMS, unapređuju i promovišu farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama, u kojima su imenovani kao koordinatori za farmakovigilancu.

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 CALIMS, čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u globalnu bazu podataka ovog programa.

Brojne aktivnosti koje je odjeljenje za farmakovigilancu sproveo tokom 2015. godine rezultirale su najvećim brojem prijava neželjenih dejstava lijekova, koje su stigle na adresu CALIMS, od njenog osnivanja. Broj prijava neželjenih dejstava koje stignu na adresu nadležnih Agencija za lijekove je najznačajniji indikator uspješnosti i efikasnosti sistema farmakovigilance u određenoj državi. Kvalitet prijava prosljeđenih iz Crne Gore, na osnovu analize koju redovno sprovodi Kolaborativni centar SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova je bio značajno viši od prosječne vrijednosti za kvalitet prijava, ostalih država članica SZO Programa.

U šestom po redu godišnjem izvještaju o neželjenim dejstvima lijekova, u kojem je prikazama detaljna analiza prijava neželjenih dejstava lijekova koje su proslijeđene na adresu CALIMS u periodu od 01.01.2015. do 31.12.2015, predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su, u cilju očuvanja javnog zdravlja donijete tokom 2015. godine.

Na kraju izvještaja dat je kratak osvrt na brojne aktivnosti Odjeljenja za farmakovigilancu tokom 2015. godine, koje su za rezultat imale najveći broj primljenih prijava neželjenih dejstava lijekova, od osnivanja CALIMS.

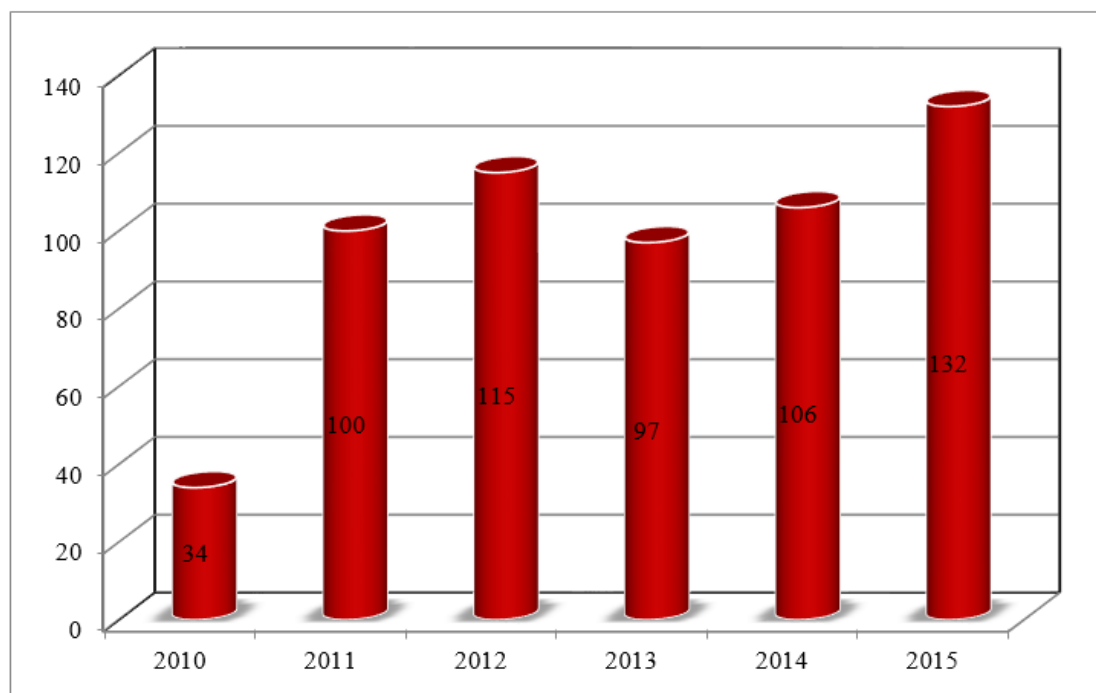


1. Prijave neželjenih dejstava u 2015. godini

U 2015. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 132 inicijalne i 62 *follow up* prijave sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, koja se sprovode u Crnoj Gori, se čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u bazu podataka Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova.

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

- spontanih prijava prosljeđenih CALIMS od strane zdravstvenih radnika
- spontanih 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 CALIMS prosljeđuju odgovorne osobe sponzora ispitivanja ili zdravstveni radnik koji učestvuje u ispitivanju
- spontanih 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.

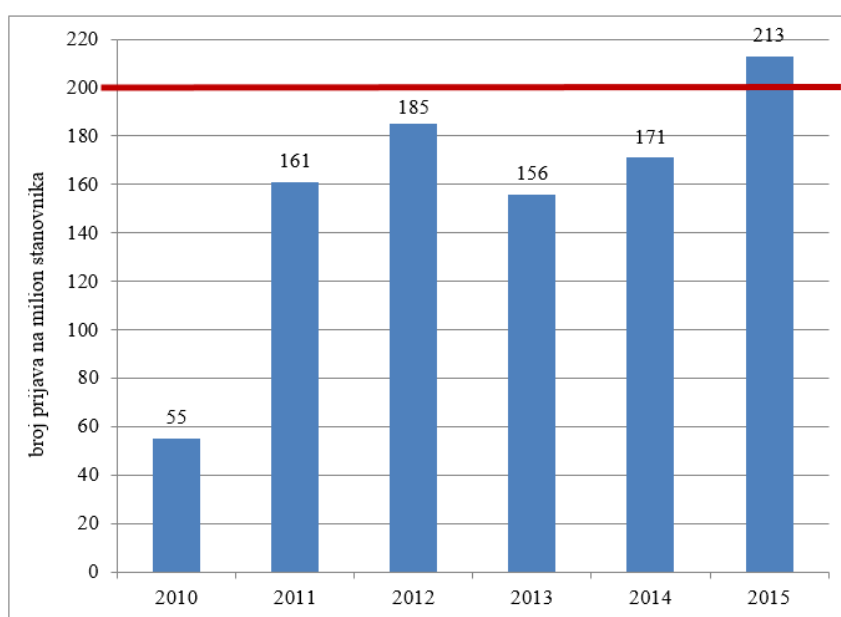


Slika 1. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

Po prvi put od osnivanja CALIMS, Crna Gora se uvrstila na listu zemalja koje imaju efikasan sistem farmakovigilance (bezbjedna primjena lijekova), ispunivši sljedeće kriterijume, koje je u tom smislu definisala SZO:

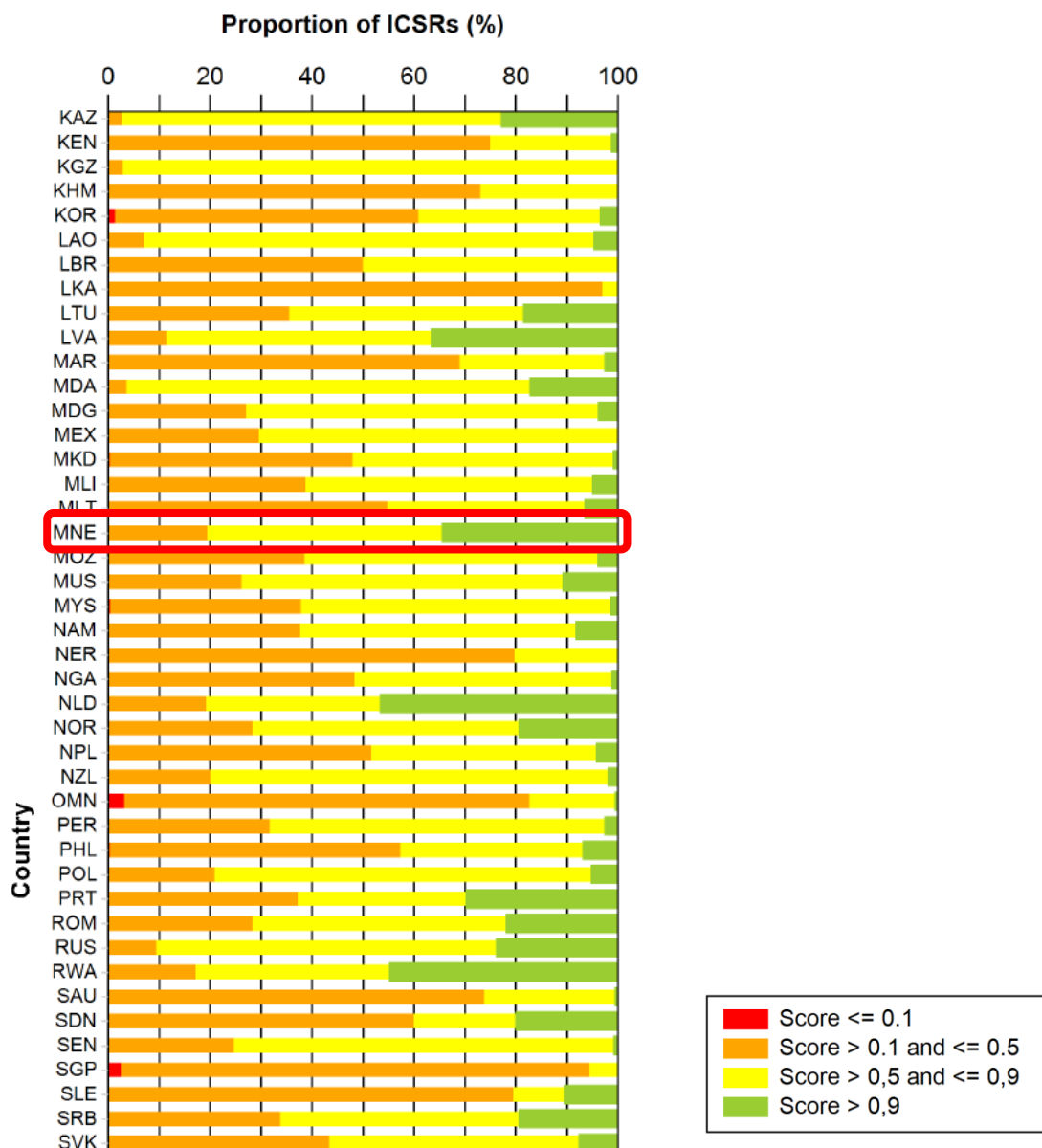
- *redovno prosljeđivanje prijavljenih neželjenih dejstava u bazu podataka SZO (mjesečno, ili najmanje jednom kvartalno)*
- *prosljeđivanje više od 200 prijava na milion stanovnika godišnje**
Uzimajući u obzir zvanične podatke Zavoda za statistiku Crne Gore (MONSTAT) o broju stanovnika u Crnoj Gori, CALIMS je tokom 2015. godine prosljedila u bazu podataka SZO ukupno 213 prijava/milion stanovnika
- *prosljeđivanje prijava iz različitih geografskih područja u Crnoj Gori*
- *prosljeđivanje prijava koje se odnose na različite farmakoterapijske grupe lijekova i neželjena dejstva ispoljena na različitim sistemima organa*
- *prosljeđivanje prijava neželjenih dejstava 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.*

Na *slici 2* prikazan je trend kretanja broja prijava neželjenih dejstava lijekova/milion stanovnika od 2010. zaključno sa 2015. godinom.



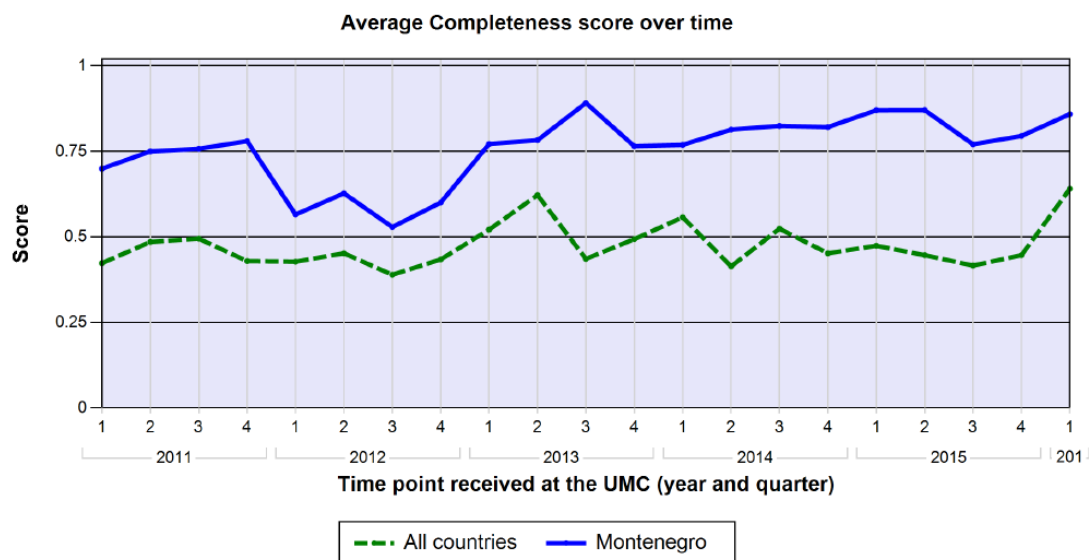
Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za 2010., 2011., 2012., 2013., 2014 i 2015. godinu

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. Na *slici 3* prikazan je grafik koji se odnosi na analizu zemalja članica Programa SZO za *internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova* u pogledu kvaliteta prijave (*completeness score*). Kao što se može i vidjeti prijave neželjenih dejstava lijekova koje stižu na adresu CALIMS, zajedno sa *follow up* informacijama su dobrog kvaliteta tj. u najvećem broju slučajeva omogućavaju pouzdanu procjenu uzročno-posljedične povezanosti između suspektnih lijekova i ispoljenih neželjenih dejstava.



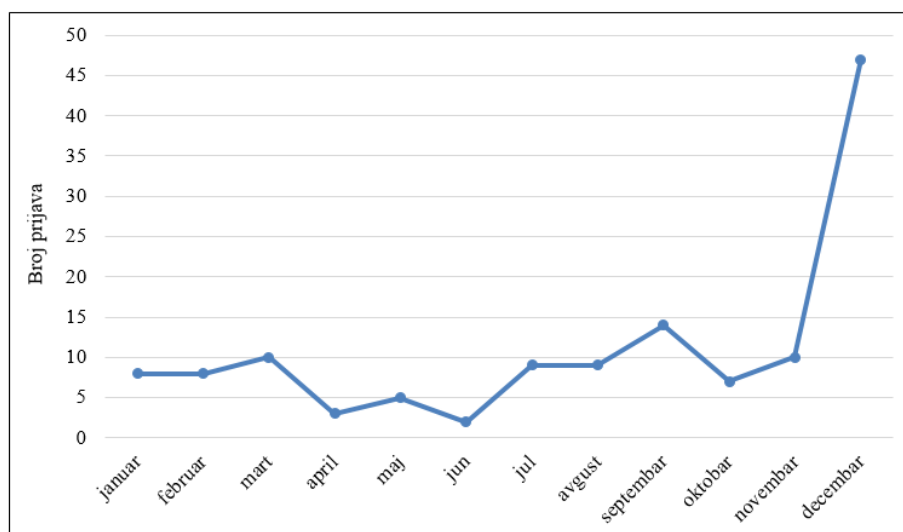
Slika 3. Uporedni prikaz kvaliteta (*completeness score*) prijave proslijeđenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova za period od 01.01.2011. do 02.02.2016.

CALIMS je početkom februara prosljeđena od strane SZO informacija da je kvalitet prijava neželjenih dejstava prosljeđenih iz Crne Gore izuzetan, što se može zaključiti na osnovu visoke vrijednosti parametra koji to potvrđuje (Completeness score), koji je viši od prosječne vrijednosti ovog skora koji se računa za prijave neželjenih dejstava, koje su prosljeđene od svih zemalja članica Programa SZO za praćenje bezbjednosti primjene lijekova (*Slika 4.*).



Slika 4. Prosječni kvalitet (average completeness score) prijava prosljeđenih od strane CALIMS u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjedne primjene lijekova za period od 01.01.2011. do 02.02.2016. u poredenju sa ostalim zemljama članicama

Kada je riječ o dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2015. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su ubjedljivo najveći broj prijava dostavili CALIMS u decembru, odnosno krajem godine (*Slika 5.*).



Slika 5. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2015. godine

2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

2.1 Izvori prijava

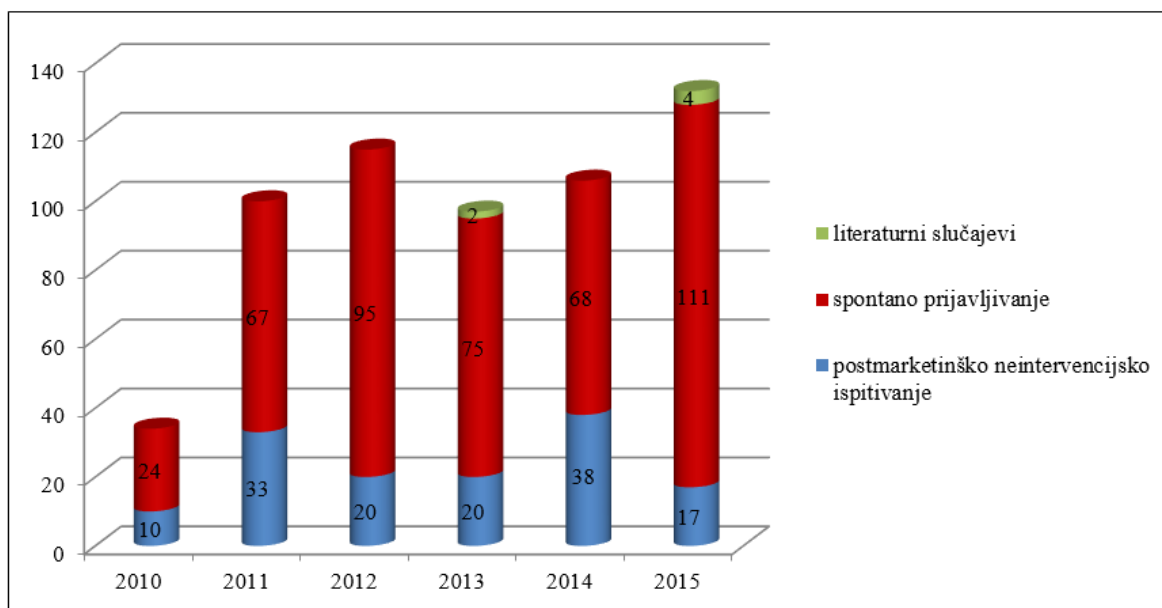
U toku 2015. godine CALIMS je primila ukupno 111 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Ukupan broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja je iznosio 17. Ukupan broj prijava zabilježio je rast od 24.53% u odnosu na 2014. godinu (132 prijave u 2015. godini, u odnosu na 106 prijave u 2014. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je porastao za 63.23% (111 prijava u 2015. godini, u odnosu na 68 prijave u 2014. godini), dok je broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja opao za 55.26% (17 prijava u 2015. godini, u odnosu na 38 prijave u 2014. godini) (*Slika 6.*).

Tokom 2015. godine CALIMS je primila 4 slučaja neželjenih dejstava iz medicinske literature. U relevantnom Pravilniku i uputstvu o načinu dostavljanja prijave koje se nalazi na portalu CALIMS, navodi se da je **obaveza odgovorne osobe nosioca dozvole da redovno pretražuje lokalnu relevantnu medicinsku literaturu.**

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

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

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

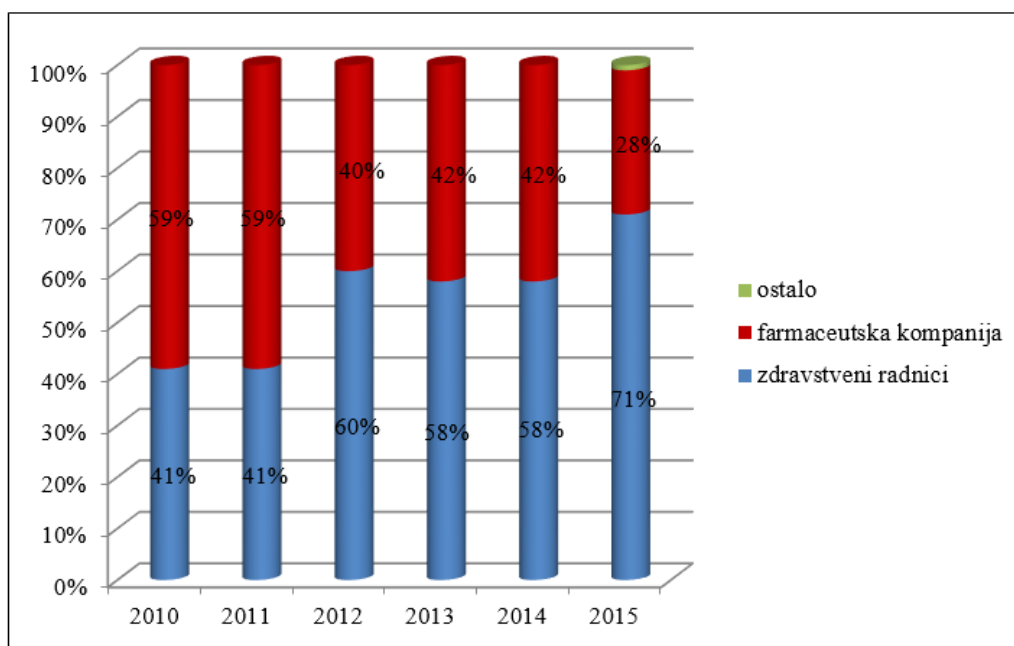


Slika 6. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

Od 111 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 83 slučaja zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U 27 slučajeva CALIMS je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, što sa 6 prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja, koje je CALIMS dostavio sponsor ispitivanja i 4 prijave dobijene pretraživanjem lokalne, relevantne stručne literature, čini ukupno 37 prijava koje su CALIMS prosljeđene od strane farmaceutske kompanije (*Tabela 1., Slika 7.*).

IZVJEŠTAČ	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	94 (71.21%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponsor neintervencijskog ispitivanja	37 (28.03%)
Ostalo	1 (0.76%)
UKUPNO PRIJAVA	132

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



Slika 7. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

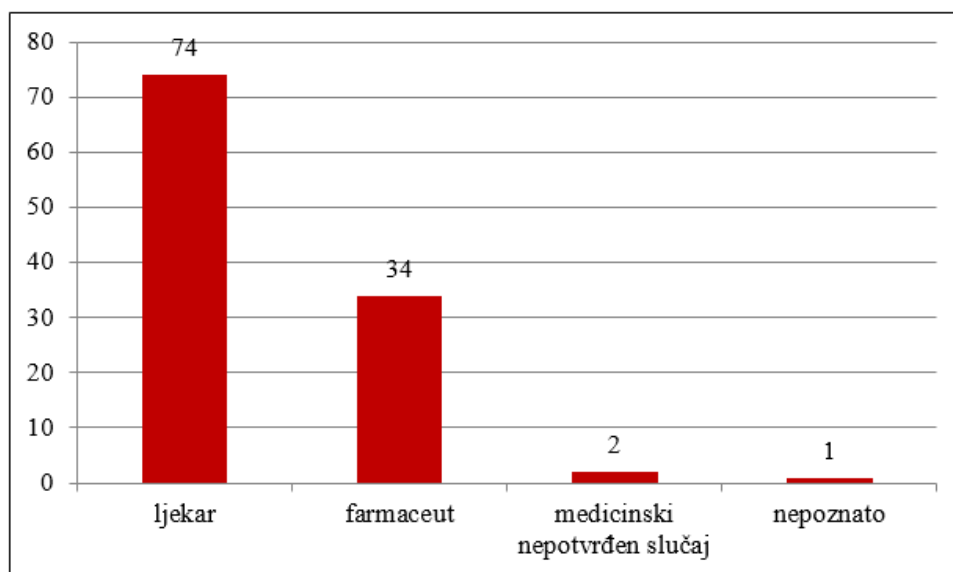
Kao što se može vidjeti na *slici 7* prisutan je pad broja prijava dostavljenih od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, dok se bilježi porast broja prijava dostavljenih CALIMS direktno od strane zdravstvenih radnika.

CALIMS očekuje povećanje broja prijava od strane odgovornih lica za farmakovigilancu u farmaceutskim kompanijama, kao dokaz adekvatnog praćenja bezbjednosti lijekova, za koje su odgovorni na tržištu Crne Gore. Trend prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u zemljama Evropske unije i drugim zemljama sa razvijenim nacionalnim sistemom farmakovigilance, je pokazatelj dominacije farmaceutskih kompanija, kada je riječ o broju prijava koje se direktno dostavljaju nadležnim Agencijama. Prijavljivanje neželjenih dejstava od strane odgovornih lica za farmakovigilancu farmaceutskih kompanija je kamen temeljac efikasnog lokalnog sistema farmakovigilance, koji su odgovorna lica u obavezi da u kontinuitetu unapređuju.

S tim u vezi, u 2015. godini na portalu CALIMS, objavljeno je detaljno uputstvo o strukturi i sadržaju lokalnog sistema farmakovigilance. Značajan dio uputstva posvećen je organizaciji sistema farmakovigilance kod nosioca dozvole, koji se odnosi na različite aspekte prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Odgovorna lica za farmakovigilancu moraju da imaju razvijenu svijest o tome da veći broj prijava neželjenih dejstava lijekova koje prosljeđuju na adresu CALIMS ne znači da je kompromitovana bezbjednost lijekova koje zastupaju, već da se njihova bezbjednost bolje i adekvatnije prati.

2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

Od ukupno 111 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 74 slučaja prijavu je poslao ljekar, dok je 34 prijave CALIMS dostavio farmaceut. Za jednu prijavu podaci o zdravstvenom radniku kao primarnom izvještaču nijesu poznati CALIMS, dok preostale dvije prijave predstavljaju medicinski nepotvrđene slučajeve (*Slika 8.*).

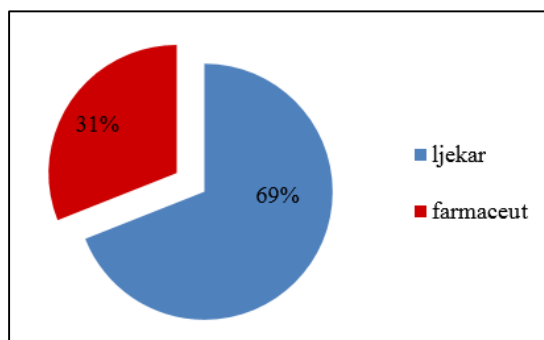


Slika 8. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanih prijava

Tokom 2015. godine na adresu CALIMS prosljeđene su ukupno 34 prijave od strane farmaceuta. U pitanju je statistički značajan porast učešća farmaceuta u prijavljivanju

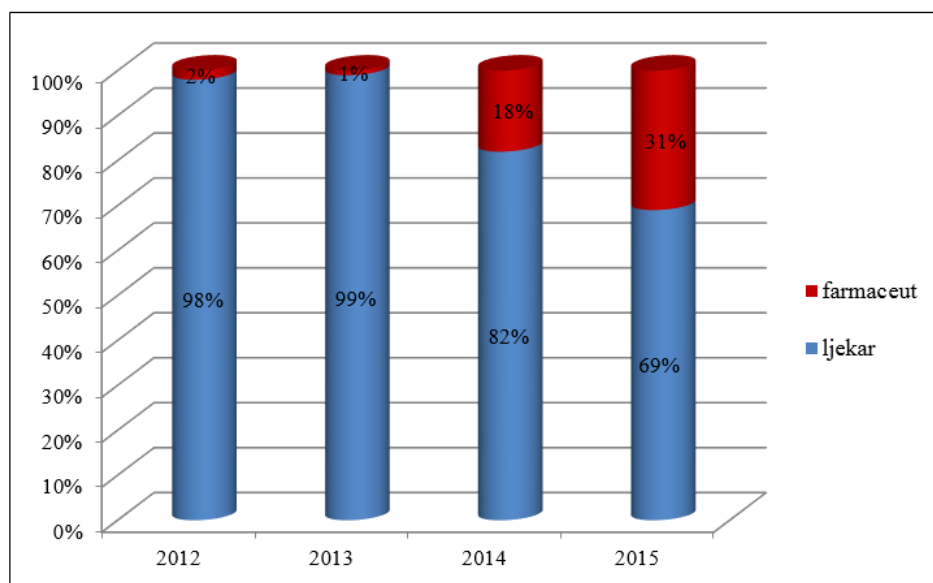
neželjenih dejstava lijekova (*Slika 9.*). Farmaceuti zaposleni u apotekama, koji obavljaju farmaceutsku zdravstvenu djelatnost, predstavljaju vrlo značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova, u prvom redu lijekova čiji je režim izdavanja bez lješkarskog recepta, u direktnom su kontaktu sa pacijentima i u značajnom procentu učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u državama sa razvijenim sistemom farmakovigilance. Značajan porast u broju prijava koje CALIMS dostavljaju farmaceuti je rezultat unapređenja i intenziviranja saradnje CALIMS sa Farmaceutskom komorom, kao strukovnim udruženjem farmaceuta.

Prepoznata je neophodnost zajedničkog djelovanja i unapređivanja sistema farmakovigilance kroz veće učešće i angažovanje farmaceuta. U saradnji sa Farmaceutskom komorom CALIMS je organizovala tri edukativne radionice o farmakovigilanci, na kojima su učešće uzeli farmaceuti iz državnih i privatnih apoteka.



Slika 9. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

Na *slici 10* dat je prikaz, po godinama, odnosa učešća farmaceuta i ljekara u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova. Evidentan je značajan porast učešća i angažovanja farmaceuta u ovom procesu.



Slika 10. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

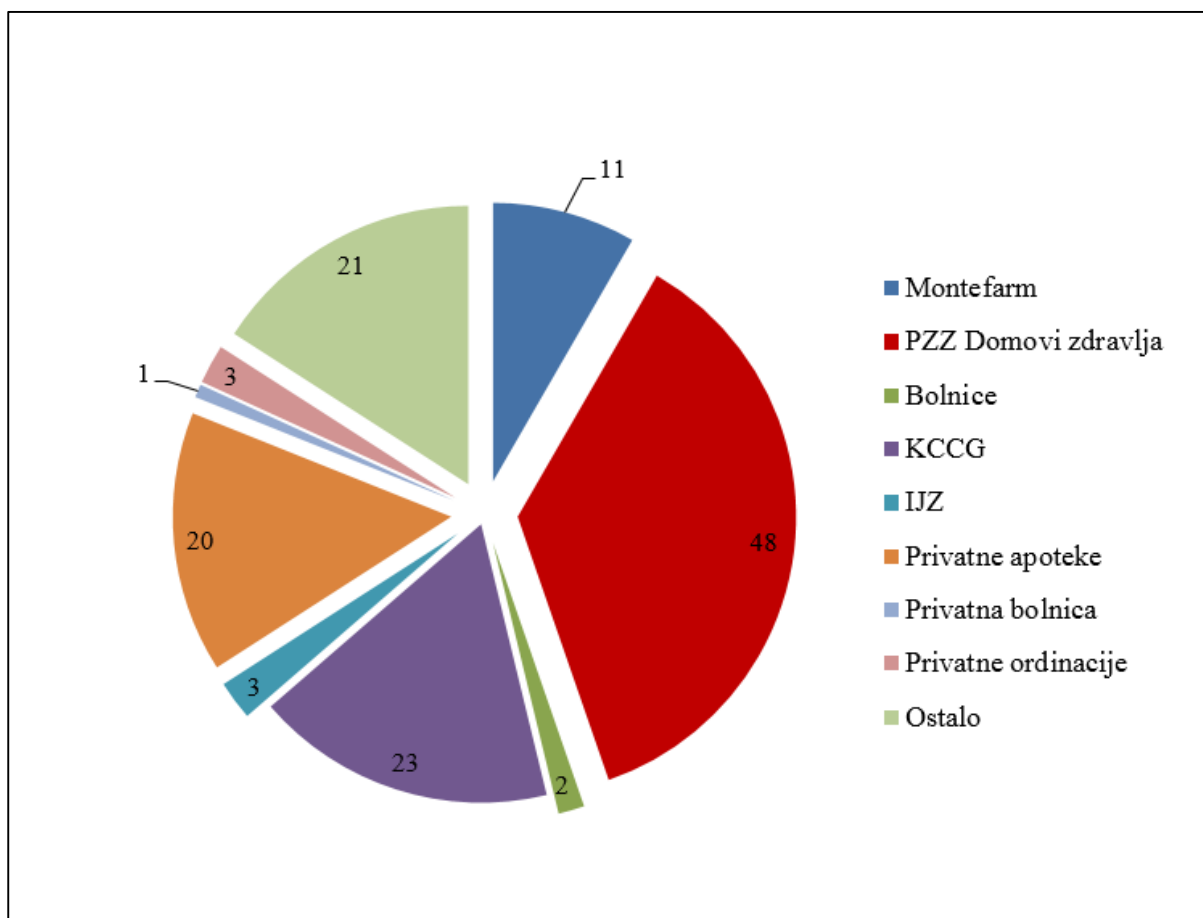
2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz domova zdravlja (*Tabela 2., Slika 11.*). U domovima zdravlja, od maja 2012. izabrani doktori imaju mogućnost direktnog slanja prijave CALIMS kroz IS domova zdravlja, koji je kompatibilan sa IS CALIMS. I pored činjenice da i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost slanja prijave kroz informacioni sistem, samo je jedna prijava iz opštih bolnica prosljeđena CALIMS na ovaj način.

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

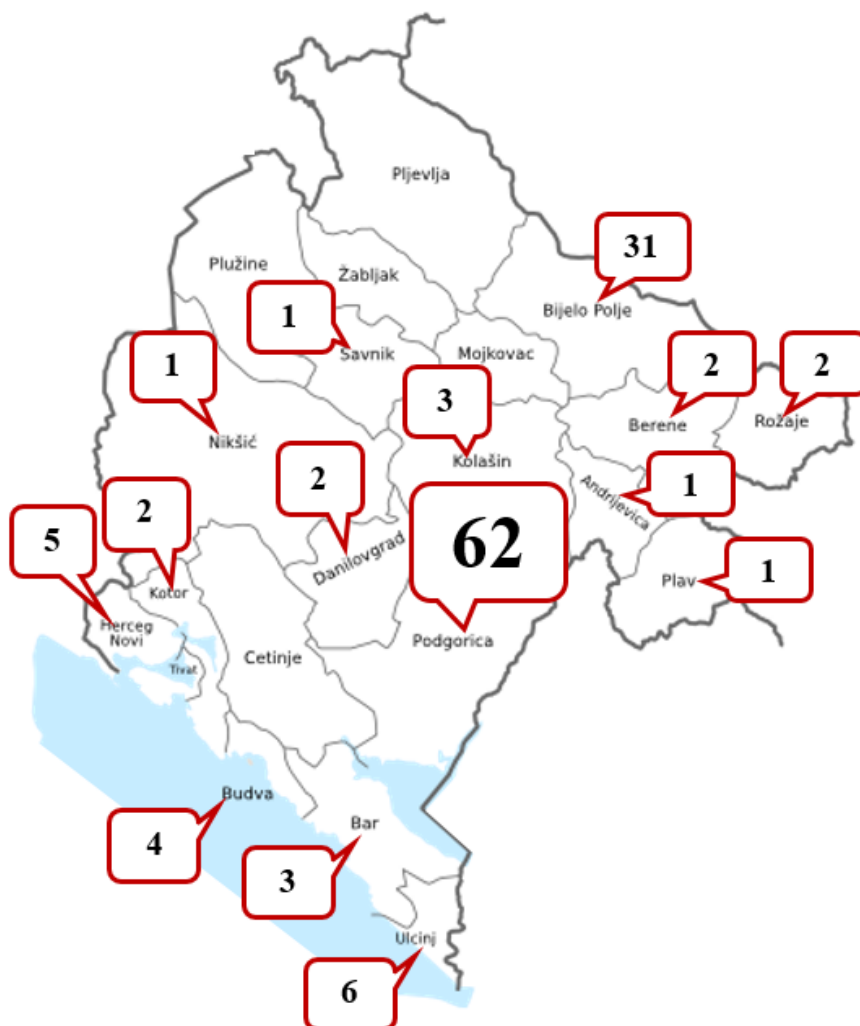
ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Dom zdravlja Bijelo Polje	31
Klinički centar Crne Gore	23
Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm"	11
Dom zdravlja Budva	4
Dom zdravlja Podgorica	4
Institut za javno zdravlje	3
PZU Apoteka Lijek, Podgorica	3
PZU Apoteka Kalina, Kolašin	3
PZU Apoteka Tea Medica, Podgorica	3
PZU Apoteka Maxima, Podgorica	3
PZU Apoteka Eskulap, Kotor	2
PZU Apoteka Achillea, Herceg Novi	2
PZU Dr Štilet, Podgorica	2
Dom zdravlja Herceg Novi	2
Dom zdravlja Rožaje	2
Opšta bolnica Bar	1
Opšta bolnica Berane	1
PZU Opšta bolnica Meljine	1
PZU Doktorica Mica, Podgorica	1
PZU Apoteka Iva Pharm, Bar	1
PZU Apoteka Belladonna, Bar	1
PZU Apoteka Medeon Farm, Podgorica	1
PZU Apoteka Marija farm, Golubovci	1
Dom zdravlja Andrijevića	1
Dom zdravlja Berane	1
Dom zdravlja Nikšić	1
Dom zdravlja Plav	1
Dom zdravlja Ulcinj	1
Zdravstveni radnik (ne obavlja zdravstvenu djelatnost)	15
Nepoznato	6
UKUPNO	132

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



Slika 11. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

CALIMS je uradila i analizu prijavljenih neželjenih dejstava po oštinama. Očekivano, najveći broj prijava je prosljeđen CALIMS iz opštine Podgorica (*Slika 12.*).



Slika 12. Prikaz broja prijava neželjenih dejstava lijekova prema opštinama

2.1.3 Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama

Broj prijava koje CALIMS dostavljaju pojedine farmaceutske kompanije, govori o njihovom aktivnom učešću u procesu praćenja bezbjednosti lijekova u prometu (**Tabela 3.**). CALIMS 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.

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 CALIMS prijave neželjenih dejstava lijekova.

FARMACEUTSKA KOMPANIJA	BROJ PRIJAVA
Roche	13
Novartis	6
Bayer	4
Hemofarm	4
Sandoz	2
Sanofi Aventis	2
Menarini group	2
Novo Nordisk	2
Merck	1
Remedica	1

Tabela 3. Prikaz farmaceutskih kompanija koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2015. godine

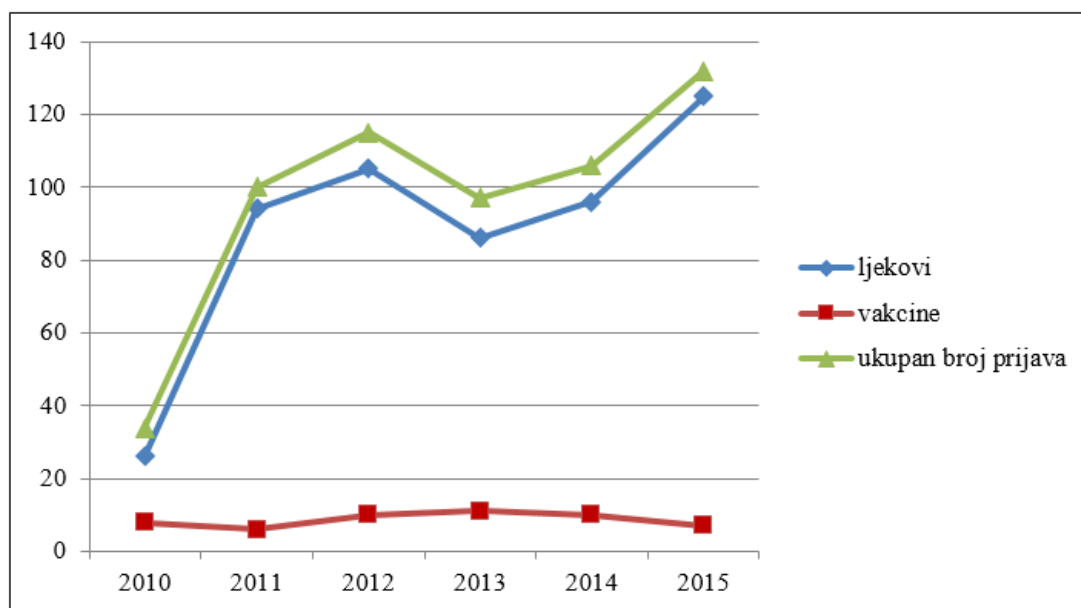
2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove

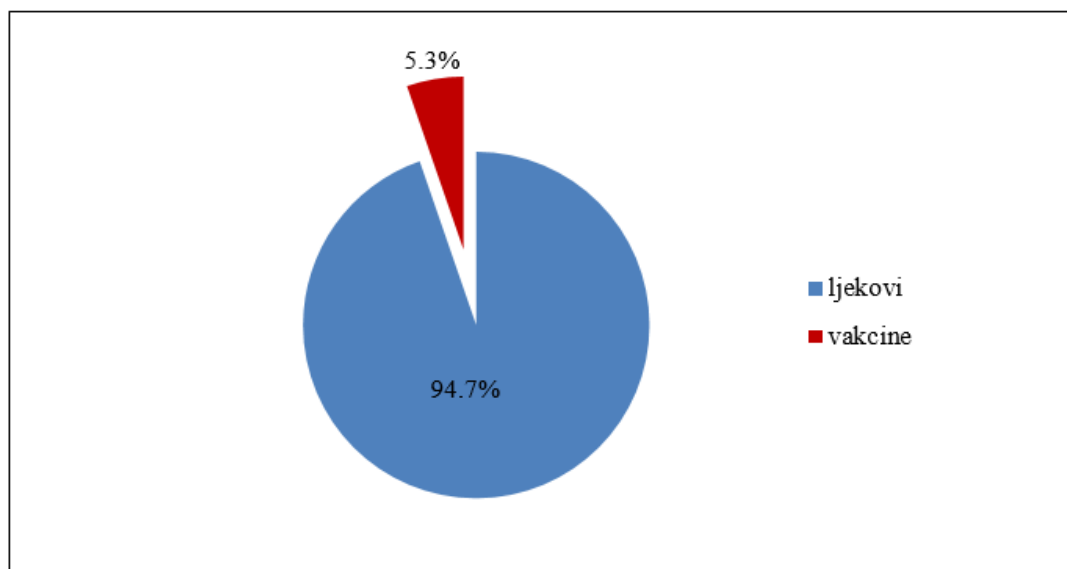
Putem spontanog prijavljivanja CALIMS dobija prijave neželjenih dejstava, koje se odnose na vakcine i prijave koje se odnose na ostale lijekove. Zdravstveni radnici su dužni da neželjenu reakciju nakon vakcinacije prijave i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore. Od 2013. godine izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost prijavljivanja neželjenih dejstava nakon vakcinacije, putem IS zdravstvene zaštite. Prijave koje na ovaj način popuni zdravstveni radnik, istovremeno stižu u IS 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 zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2015. godine održana su dva sastanka stručne grupe za vakcine, na kojima su procijenjivane neželjene reakcije nakon imunizacije s aspekta ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

CALIMS je u toku 2015. godine primila ukupno 7 prijava koje se odnose na vakcine. U 2014. taj broj je bio 10, u 2013. 11, u 2012. 10, u 2011. 6, a u 2010. 8 prijava (*Slika 13., Slika 14.*).



Slika 13. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vaccine u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini



Slika 14. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2015. godini

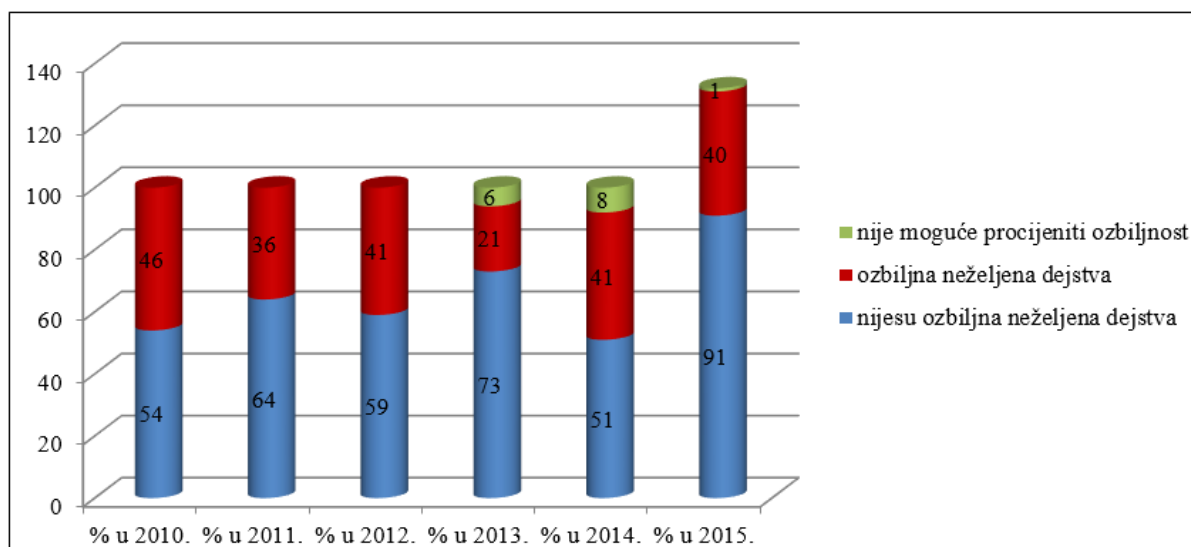
Kako je tokom 2013. godine stavljen u produkciju modul za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon vakcinacije CALIMS i Institutu za javno zdravlje iz domova zdravlja i opštih bolnica, putem IS zdravstvene zaštite, očekuje se da ovaj način prijavljivanja bude dominantan u prijavljivanju neželjenih reakcija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

2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 132 primljene prijave, 40 prijava (30%) je ispunilo najmanje jedan od kriterijuma ozbiljnosti. Prijava neželjenog dejstva se, u regulatornom smislu, smatra ozbiljnom ukoliko je neželjeno dejstvo lijeka:

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

U 91 prijavi (69%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera, dok u 1 prijavi (1 %) nije bilo moguće procijeniti ozbiljnost (*Slika 15.*).



Slika 15. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. 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*).

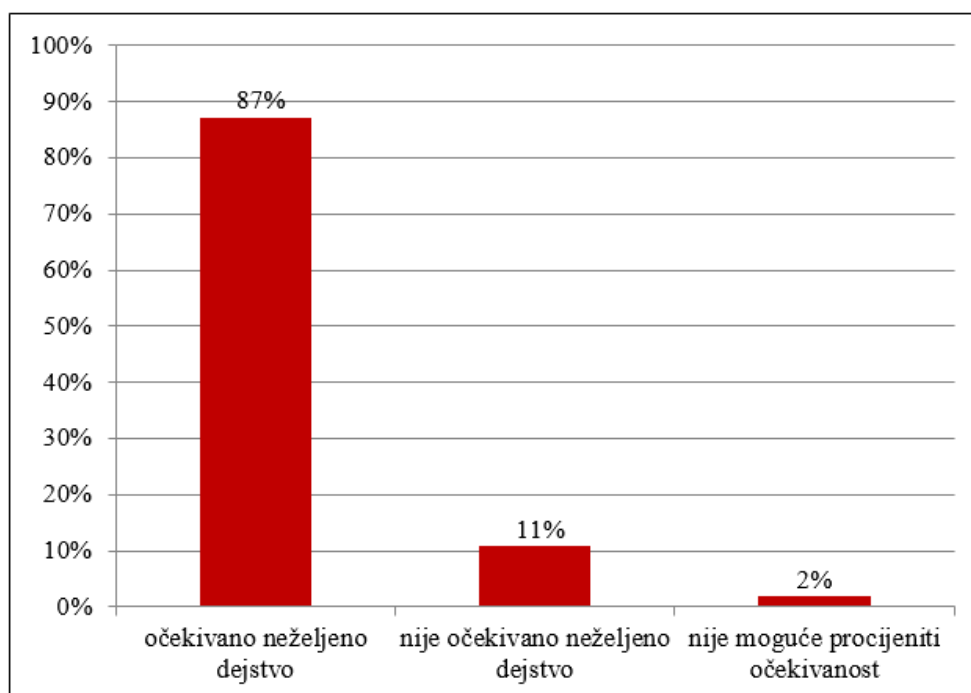
Na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*) formirana je Lista medicinski značajnih stanja (*Important Medical Event Terms - IME List*), koja predstavlja smjernicu za lakšu klasifikaciju, analizu i procjenu prikupljenih podataka 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 nisu precizno definisana osnovnim kriterijumima ozbiljnosti. IME lista je zasnovana na kodiranju neželjenih dejstava pomoću medicinskog rječnika za regulatorne poslove MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Kodiranje pomoću MedDRA rječnika je nastalo kao posljedica potrebe za standardizacijom terminologije u komunikaciji regulatornih autoriteta i farmaceutskih kompanija.

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

2.2.3 Očekivanost neželjenog dejstva

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

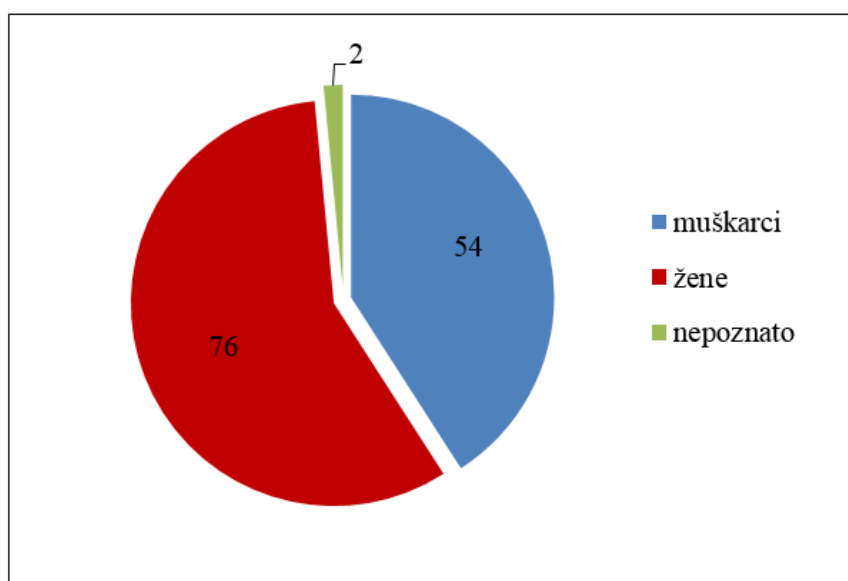
U 114 prijava (87%) radilo se o očekivanim neželjenim dejstvima, u 15 prijava (11%) radilo se o neočekivanim neželjenim dejstvima, dok u 3 prijave (2%) nije bilo moguće procijeniti očekivanost (**Slika 16.**).



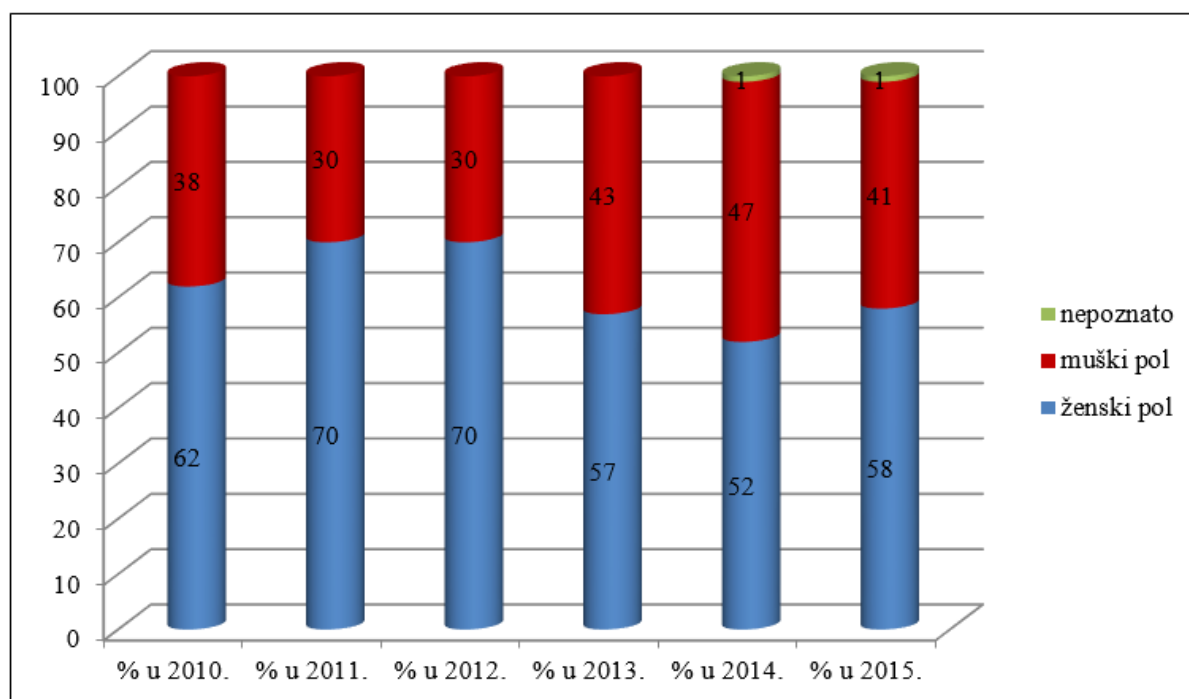
Slika 16. Prikaz prijava po očekivanosti u 2015. godini

2.2.4 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2015. godini kao i u 2010., 2011., 2012., 2013 i 2014. 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 17., Slika 18.*).



Slika 17. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2015. godini

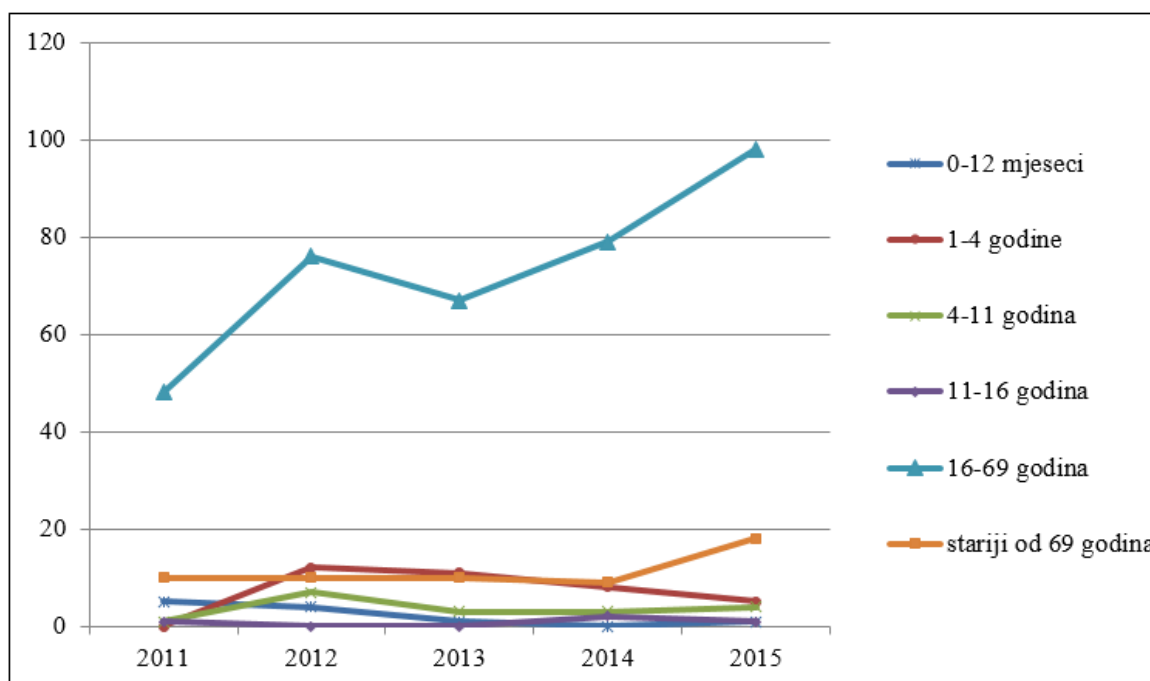


Slika 18. Udio prijava u odnosu na pol u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lijekove 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 19**).

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-12 mjeseci <i>neonate</i>	1
1-4 godine <i>infant</i>	5
4-11 godina <i>child</i>	4
11-16 godina <i>adolescent</i>	1
16-69 godina <i>adult</i>	98
stariji od 69 godina <i>elderly</i>	18
Nepoznato	5
UKUPNO PRIJAVA	132

Tabela 4. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta



Slika 19. Kretanje broja prijava prema uzrastu u 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

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

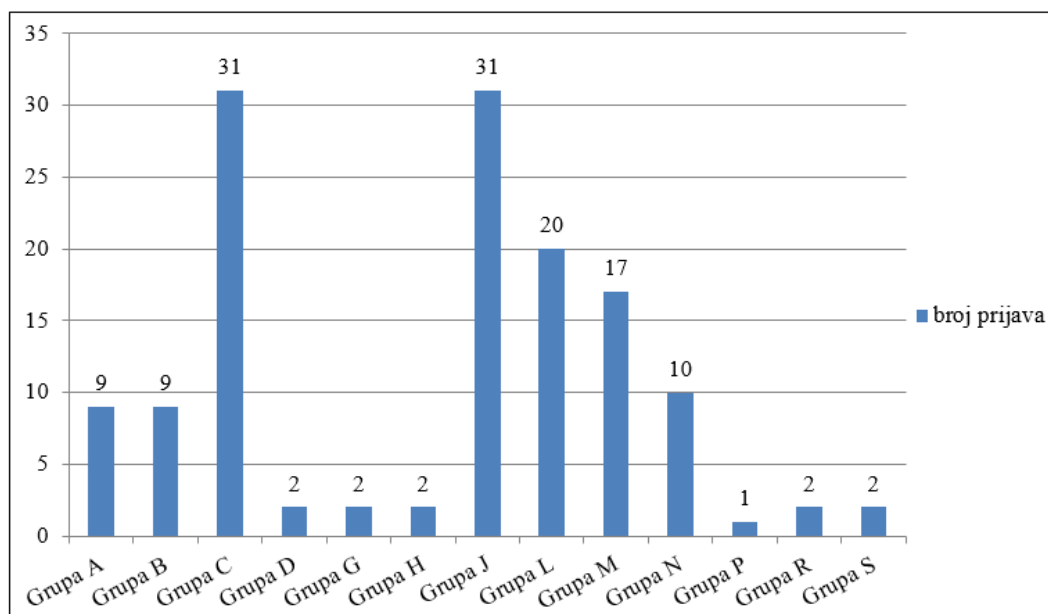
Suspektan lijek je lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo.

Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 132 prikupljene prijave, 138 lijekova je označeno kao suspektan lijek.

Najveći broj prijava se, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi lijekova koji djeluju na kardiovaskularni sistem, antiinfektivnim lijekovima za sistemsku primjenu, kao i antineoplasticima i imunomodulatorima (*Tabela 5., Tabela 6., Slika 20., Slika 21.*).

ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
A	Alimentarni trakt i metabolizam (lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	9
B	Krv i krvotvorni organi (lijekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	9
C	Kardiovaskularni sistem (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	31
D	Koža i potkožno tkivo (lijekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	2
G	Genitourinarni sistem i polni hormoni (lijekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	2
H	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	2
J	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	31
L	Antineoplastici i imunomodulatori	20
M	Mišićno-kostni sistem (lijekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	17
N	Nervni sistem (lijekovi koji djeluju na nervni sistem)	10
P	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	1
R	Respiratorni sistem (lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	2
S	Senzorni organi (lijekovi koji djeluju na oko i uho)	2
UKUPNO		138

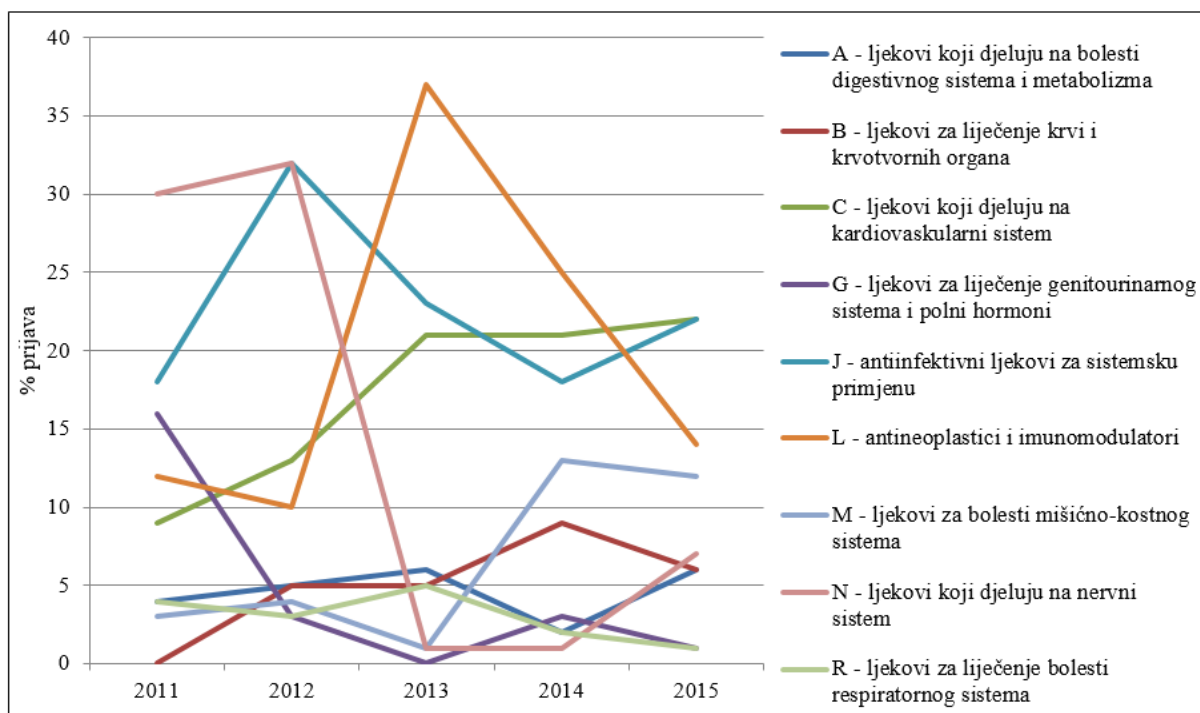
Tabela 5. Klasifikacija prijava prema lijekovima na koje je prijavljeno neželjeno dejstvo



Slika 20. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova

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

Tabela 6. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini



Slika 21. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

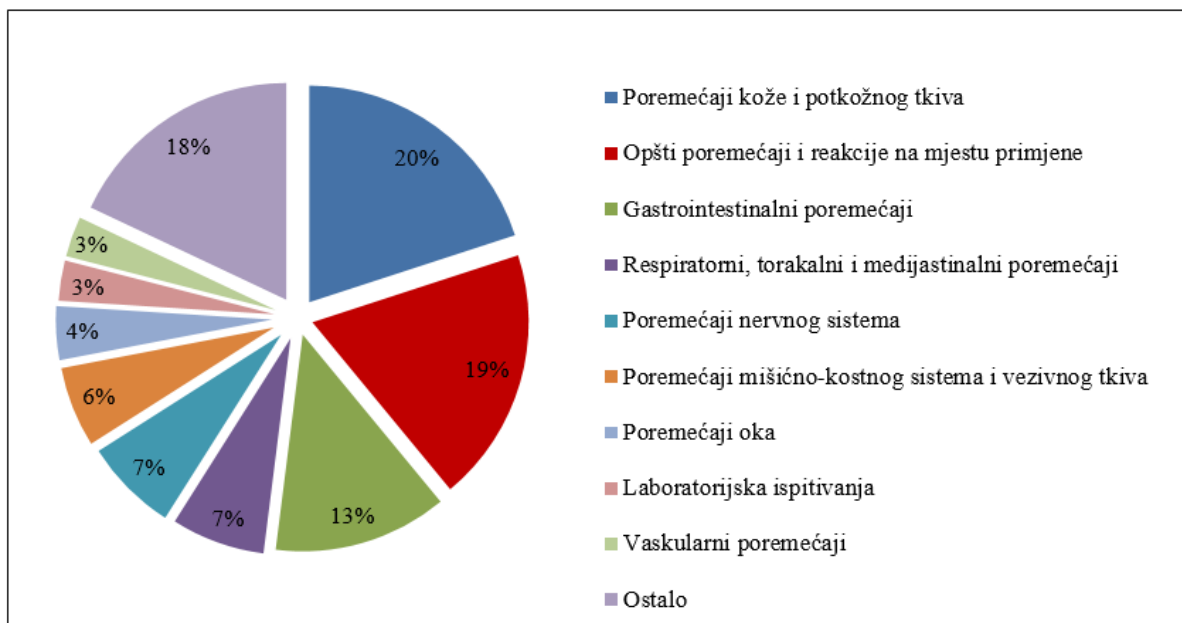
2.2.6 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

Kako je moguće da se kod jednog pacijenta istovremeno ispolji više neželjenih dejstava određenog lijeka, broj neželjenih dejstava opisanih u prijavama je znatno veći od broja primljenih prijava. U vremenskom periodu koji je obuhvaćen ovim izvještajem, ukupno je prijavljeno 317 neželjenih reakcija.

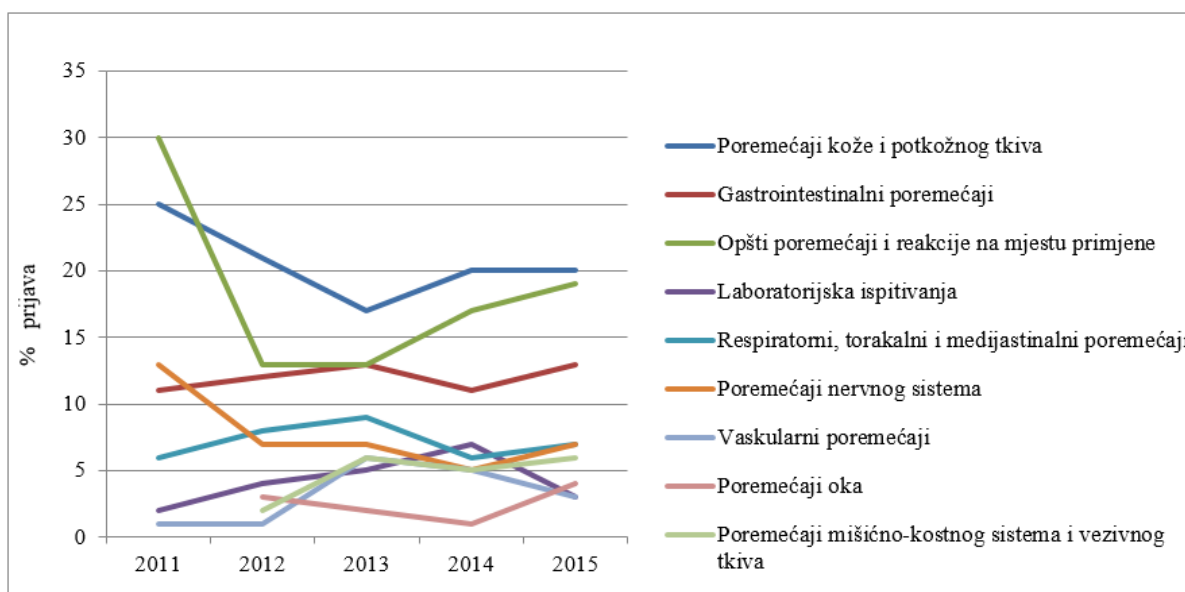
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju čine Poremećaji kože i potkožnog tkiva (20%), Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (19%), Gastrointestinalni poremećaji (13%), Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (7%), Poremećaji nervnog sistema (7%) i Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva (6%) (**Tabela 7., Slika 22., Slika 23.**).

Sistem organa (SOC)	Broj neželjenih dejstava 2015. godina	2015. godina %	2014. godina %	2013. godina %	2012. godina %	2011. godina %
I Poremećaji krvi i limfnog sistema	9					
II Srčani poremećaji	8					
III Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	2					
IV Poremećaji uha i labirinta	2					
V Poremećaji oka	12	4%	1%	2%	3%	-
VI Gastrointestinalni poremećaji	43	13%	11%	13%	12%	11%
VII Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	61	19%	17%	13%	13%	30%
VIII Imunološki poremećaji	8					
IX Infekcije i infestacije	5					
X Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	4					
XI Laboratorijska ispitivanja	10	3%	7%	5%	4%	2%
XII Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	19	6%	5%	6%	2%	-
XIII Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	5					
XIV Poremećaji nervnog sistema	21	7%	5%	7%	7%	13%
XV Trudnoća, puerperium i perinatalna stanja	2					
XVI Psihijatrijski poremećaji	5					
XVII Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	3					
XVIII Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	23	7%	6%	9%	8%	6%
XIX Poremećaji kože i potkožnog tkiva	64	20%	20%	17%	21%	25%
XX Društvene okolnosti	1					
XXI Hirurške i medicinske procedure	1					
XXII Vaskularni poremećaji	9	3%	5%	6%	1%	1%
UKUPNO	317	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 7. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini



Slika 22. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2015. godini



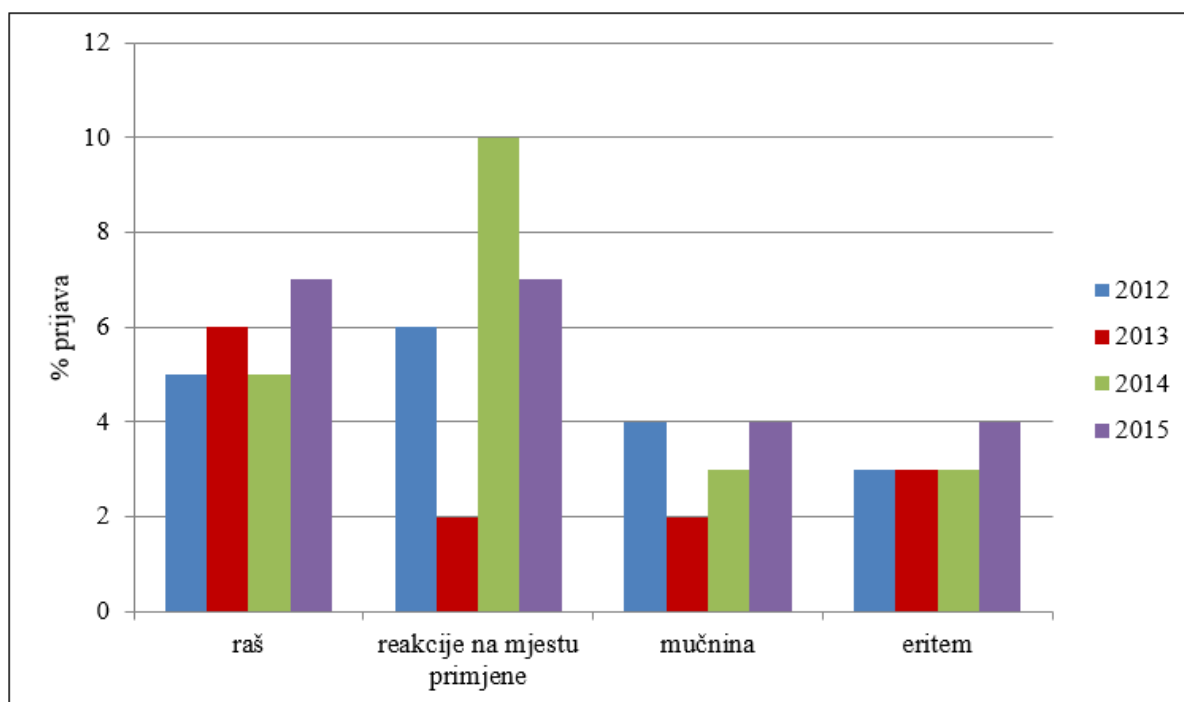
Slika 23. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

2.2.7 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U **tabeli 8** dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2015. godine. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva uglavnom nijesu ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektnih lijekova. Na **slici 24** dat je uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013., 2014. i 2015. godini.

Neželjeno dejstvo	Broj prijava
raš	22 (7%)
reakcije na mjestu primjene	21 (7%)
eritem	14 (4%)
mučnina	13 (4%)
kašalj	12 (4%)
svrab	10 (3%)
glavobolja	9 (3%)
urtikarija	6 (2%)
periferni edem	6 (2%)
abdominalni bol	6 (2%)

Tabela 8. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2015. godini



Slika 24. Uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013., 2014. i 2015. godini

3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2015. godini

Osnovni vid komunikacije CALIMS sa zdravstvenim radnicima, kada su u pitanju informacije od značaja za bezbjednu primjenu lijekova, jeste putem pisma zdravstvenim radnicima (*Direct Healthcare Professional Communication – DHPC*). Pismo zdravstvenim radnicima može uputiti Agencija, ili nosilac dozvole za lijek nakon odobrenja CALIMS. Na ovaj način zdravstveni radnici se informišu o značajnim promjenama u sažetku karakteristika lijeka (nove kontraindikacije, izmjene doziranja, ograničenja u indikaciji, režimu propisivanja ili izdavanja i slično), kao i o privremenom stavljanju van snage dozvole za određeni lijek i drugim važnim bezbjednosnim pitanjima. Sva pisma koja su upućena zdravstvenim radnicima se objavljuju na portalu CALIMS (www.calims.me), u dijelu Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima. Od jula 2015. godine CALIMS je na raspolaganju i sistem dostavljanja bezbjednosnih poruka kroz informacioni sistem (IS) zdravstvene zaštite, što komunikaciju sa zdravstvenim radnicima čini još jednostavnijom i bržom.

Osim informisanja zdravstvenih radnika o novim saznanjima važnim za bezbjednu primjenu lijekova, aktivnosti Odjeljenja za farmakovigilancu CALIMS su sve više usmjerene ka proaktivnom djelovanju, sa ciljem njihove racionalne primjene, kao i minimizacije rizika identifikovanih za pojedine lijekove. U tom smislu, kao dio dodatnih mjera koje se sprovode sa ciljem minimizacije rizika koji prate primjenu određenog lijeka, zdravstvenim radnicima se u velikom broju slučajeva distribuiraju odgovarajući edukativni materijali (brošure za ljekare, brošure i podsjetnici za pacijente, upitnici, audio i video materijali...). Svrha edukativnih materijala jeste da zdravstvenom radniku i pacijentu jasno ukažu na prepoznati rizik vezan za primjenu nekog lijeka, kao i da pruže savjete o tome na koji način se dati rizik može svesti na najmanju moguću mjeru. Trenutno se u Crnoj Gori sprovode dodatne mjere minimizacije rizika za 32 lijeka.

3.1 Preporuke za bezbjednu i racionalnu primjenu lijekova koji sadrže diklofenak

U novembru 2015. godine CALIMS je zdravstvenim radnicima uputila pismo, kako bi još jednom skrenula pažnju na značaj racionalne primjene lijekova koji sadrže diklofenak, a namijenjeni su za sistemsku primjenu. Ovo pismo predstavlja nastavak komunikacije iz 2013. godine, a inicirano je od strane CALIMS nakon analize podataka o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori u toku 2013. i 2014. godine, koji ukazuju na to da je problem neracionalne primjene ovih lijekova još uvijek veoma izražen.

Nakon što je 2013. godine procjena kardiovaskularne bezbjednosti diklofenaka, izvršena na nivou zemalja EU, pokazala da korist primjene diklofenaka nadmašuje rizike, ali da postoji povećan rizik od arterijskih trombotičkih događaja pri njegovoj primjeni, CALIMS je preduzela niz regulatornih mjera sa ciljem što bezbjednije primjene ovih lijekova u Crnoj Gori (pismo zdravstvenim radnicima, ograničenje indikacionog područja, uvođenje novih kontraindikacija, upozorenja i mjera opreza, izdavanje isključivo uz ljekarski recept).

Međutim, i nakon sprovedenih regulatornih mjera, podaci o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori, naročito u poređenju sa podacima o potrošnji ovih lijekova u zemljama okruženja i zemljama EU, ukazuju na potrebu za daljom kontrolom njihove primjene. Iz ovih razloga, zaključak CALIMS je da je osim kontrole nad odobrenim režimom izdavanja potrebna i kontrola propisivanja lijekova koji sadrže diklofenak, i to na svim nivoima zdravstvene zaštite.

3.2 Preporuke za primjenu visokih doza ibuprofena

U toku 2015. godine je, takođe na inicijativu CALIMS, zdravstvenim radnicima upućeno pismo koje sadrži najnovije preporuke za minimizaciju kardiovaskularog rizika pri primjeni visokih doza ibuprofena. Preporuke, koje se odnose na mjere minimizacije kardiovaskularnog rizika pri primjeni doza ibuprofena od 2400mg dnevno i više, je na nivou zemalja EU donijela Evropska Agencija za lijekove (*European Medicines Agency – EMA*).

Ovo pismo je bila prva poruka koju je CALIMS uputila zdravstvenim radnicima putem nove funkcionalnosti IS zdravstvene zaštite, koja omogućava još efikasniju komunikaciju sa zdravstvenim radnicima kada je potrebno proslijediti važne informacije o bezbjednoj primjeni lijekova ili sprovesti hitne regulatorne mjere.

3.3 Intrauterini kontraceptivi i rizik od perforacije uterusa

Zdravstvenim radnicima su putem pisma dostavljene ažurirane informacije o riziku od perforacije uterusa kod žena koje koriste intrauterinu kontracepciju. Intrauterina kontracepcija obuhvata bakarna intrauterina sredstva (IUD) i intrauterine sisteme koji otpuštaju levonorgestrel (LNG-IUS). Na osnovu rezultata velike studije sprovedene na nivou Evrope (*European Active Surveillance Study for Intrauterine Devices, EURAS-IUD*), koja je obuhvatala i intrauterina sredstva i intrauterine sisteme, CALIMS je odobrila tekst pisma za zdravstvene radnike koje sadrži informacije o faktorima rizika koji utiču na pojavu perforacije uterusa pri primjeni intrauterine kontracepcije, kao i odgovarajuće preporuke za pacijentkinje.

3.4 Prevencija trudnoće pri primjeni mikofenolata

U skladu sa činjenicom da je mikofenolat snažan humani teratogen, koji povećava rizik od spontanih abortusa i kongenitalnih malformacija prilikom izloženosti u toku trudnoće, zdravstvenim radnicima je upućeno pismo koje sadrži važne informacije o neophodnosti prevencije trudnoće pri primjeni lijekova koje sadrže ovu aktivnu supstancu. Ljekove koji sadrže mikofenolate ne bi trebalo koristiti u toku trudnoće, osim ukoliko ne postoji odgovarajuća alternativna terapija za prevenciju odbacivanja transplantata. Takođe, ove lijekove ne bi trebalo da koriste žene u reproduktivnoj dobi koje ne koriste visoko efikasna sredstva za kontracepciju, a prije početka njihove primjene neophodno je pouzdano utvrditi nepostojanje trudnoće, kako bi se isključila mogućnost nenamjerne primjene lijeka u toku trudnoće.

Osim pisma, zdravstvenim radnicima su dostavljeni i odgovarajući edukativni materijali, koji sadrže upozorenja vezana za teratogenost mikofenolata, kao i savjete za zdravstvene radnike i pacijente.

3.5 Prevencija trudnoće prilikom primjene lenalidomida

Kao dio mjera minimizacije rizika od teratogenosti, imajući u vidu i ukupan bezbjednosni profil ovog lijeka, zdravstvenim radnicima su dostavljene informacije o potrebi sprovođenja programa prevencije trudnoće prilikom primjene lenalidomida. Primjena lenalidomida je kontraindikovana tokom trudnoće. Prema definisanom programu, prije početka njegove primjene kod žena u reproduktivnoj dobi neophodno je utvrditi nepostojanje trudnoće, a u toku

primjene, kao i određeni period nakon završetka terapije, je neophodno sprovoditi niz mjera definisanih sa ciljem sprečavanja izloženosti lijeku u trudnoći.

Osim pisma, zdravstvenim radnicima je dostavljen i edukativni materijal koji sadrži jasna upozorenja vezana za rizike koji prate primjenu ovog lijeka, kao i informacije o potrebi ograničenog i strogo kontrolisanog propisivanja i izdavanja. Terapija lenalidomidom se mora započeti i odvijati pod nadzorom ljekara specijaliste sa iskustvom u liječenju hematoloških malignih bolesti, koji je prošao odgovarajuću edukaciju vezanu za mjere neophodne za minimizaciju rizika od teratogenosti. Takođe, odgovarajuća edukacija je neophodna za farmaceute koji su uključeni u proces distribucije i izdavanja ovog lijeka.

3.6 Ostalo

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

4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2015. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene ljekova

CALIMS u kontinuitetu unapređuje sistem farmakovigilance i sprovodi brojne aktivnosti u cilju boljeg nadzora nad bezbjednošću primjene ljekova u Crnoj Gori. Slijede aktivnosti koje je Odjeljenje za farmakovigilancu sprovelo u 2015. godini.

4.1 Revizija liste koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama

Tokom 2015. godine u komunikaciji sa direktorima zdravstvenih ustanova, revidirana je i proširena postojeća lista koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama. U zdravstvenim ustanovama u Crnoj Gori, imenovano je ukupno 82 koordinatora za farmakovigilancu. Uloga koordinatora za farmakovigilancu je da posreduje u komunikaciji između CALIMS i ostalih zdravstvenih radnika u zdravstvenoj ustanovi, da prima i prosjeđuje ostalim zdravstvenim radnicima najnovije informacije o bezbjednosti ljekova, koje dobije od CALIMS i da afirmiše među kolegama ulogu i značaj farmakovigilance.

CALIMS ulaže napore da maksimalno afirmiše ulogu koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenom sistemu Crne Gore i da ih uključi u edukacije koje sprovodi, u cilju sticanja neophodnih znanja i vještina u prepoznavanju, procjeni i prijavljivanju neželjenih dejstava ljekova. Uloga koordinatora za farmakovigilancu u zdravstvenim ustanovama je od posebnog značaja za kvalitet rada zdravstvene ustanove, imajući u vidu da je jedan od indikatora kvaliteta, u skladu sa važećom regulativom u ovoj oblasti i prijavljivanje neželjenih dejstava ljekova i medicinskih sredstava.

4.2 Unapređenje postojeće forme za prijavljivanje neželjenih dejstava kroz informacioni sistem domova zdravlja i opštih bolnica

U okviru projekta povezivanja IS CALIMS sa Zdravstvenim IS, tokom 2012. odnosno 2013. godine, izabrani doktori zaposleni u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama su dobili mogućnost prijavljivanja neželjenih dejstava ljekova/vakcina, kroz IS koji koriste u svakodnevnom radu.

Nakon trogodišnjeg iskustva i komunikacije sa zdravstvenim radnicima - korisnicima forme za prijavu neželjenih dejstava ljekova, CALIMS je unaprijedila i pojednostavila postojeću formu za prijavu, u cilju stvaranja mogućnosti za još brži i jednostavniji unos podataka od strane zdravstvenih radnika. Forma je unaprijeđena i u domovima zdravlja i u opštim bolnicama. Istovremeno su revidirana i korisnička uputstva za prijavu neželjenog dejstva lijeka pomoću IS domova zdravlja i opštih bolnica. Ova uputstva su dostupna na portalu CALIMS (<https://www.calims.me>).

O novim i unapređenju postojećih funkcionalnosti u IS zdravstvenih ustanova, zvanično su, putem dopisa koji je pripremila i prosljedila CALIMS, obaviješteni direktori svih relevantnih zdravstvenih ustanova u Crnoj Gori.

Povodom unapređenja postojeće forme za prijavu neželjenih dejstava kroz IS zdravstvene zaštite pripremljen je flajer *Prijavljivanje NDL putem informacionog sistema domova zdravlja i opštih bolnica*, kao vodič sa najznačajnijim koracima u popunjavanju prijave neželjenog dejstva, koja se prosjeđuje CALIMS kroz IS zdravstvene zaštite.



Slika 25. Flajer - Prijavlivanje neželjenih dejstava lijekova putem informacionog sistema domova zdravlja i opštih bolnica

Tokom 2015. godine održan je sastanak sa predstavnicima zdravstvene ustanove "Montefarm", na kojem je razmotrena mogućnost razvoja forme za prijavu neželjenih dejstava lijekova kroz IS koji koriste u radu farmaceuti zaposleni u državnim apotekama, koje posluju u okviru zdravstvene ustanove "Montefarm". Napravljen je projektni zadatak i za očekivati je da se tokom 2016. godine započnu konkretne aktivnosti na omogućavanju farmaceutima iz ove ustanove da prijavljuju neželjena dejstva lijekova, kroz IS koji koriste u svakodnevnom radu. Tokom 2015. godine, u komunikaciji sa Kolaborativnim centrom SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, koji se nalazi u Upsali (Švedska) dogovoreno je da tokom 2016. godine započnu zajedničke aktivnosti na implementaciji u Crnoj Gori *on-line* prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova (elektronska prijava). Aplikacija bi bila dostupna na CALIMS portalu i sve prijave prosljeđene od zdravstvenih radnika na ovaj način, bi se direktno importovale u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (VigiBase).

4.3 Uvođenje mogućnosti prosljeđivanja bezbjednosnih poruka od CALIMS kroz informacioni sistem domova zdravlja i opštih bolnica

Uspješnom realizacijom projekta koji su sproveli CALIMS i Fond za zdravstveno osiguranje razvijena je još jedna funkcionalnost u IS domova zdravlja i opštih bolnica, koja omogućava slanje bezbjednosnih poruka-alerta o bezbjednosti primjene lijekova, od strane CALIMS prema zdravstvenim radnicima, direktno kroz IS. Ovaj vid komunikacije obezbjeđuje blagovremenu

informisanost zdravstvenih radnika o najnovijim informacijama koje se tiču bezbjedne i racionalne primjene lijekova.

Informacije koje CALIMS u vidu poruka prosljeđuje zdravstvenim radnicima se odnose na nova saznanja o bezbjednosti primjene određenog lijeka, povlačenje lijeka (serije lijeka) zbog odstupanja od standarda kvaliteta, ograničenja indikacija, uvođenje novih kontraindikacija i sl. Ove informacije su zasnovane na naučnim dokazima, i od velikog značaja za bezbjednost pacijenata je da se uzmu u obzir, prilikom propisivanja/izdavanja i primjene lijekova, kao preduslov njihove adekvatne i racionalne primjene.

4.4 Edukativne aktivnosti u organizaciji CALIMS, u cilju podizanja svijesti o značaju farmakovigilance

CALIMS je tokom 2015. godine značajan dio aktivnosti posvetila edukaciji učesnika u sistemu farmakovigilance o njenom značaju i načinu ispunjavanja obaveza u dijelu farmakovigilance, koje su definisane važećom regulativom u oblasti lijekova.

U prostorijama CALIMS, 15.05. održana je edukativna radionica za odgovorna lica za farmakovigilancu u farmaceutskim kompanijama. Povod za održavanje radionice je bio dodatno podsjetiti odgovorne osobe, zaposlene u farmaceutskim kompanijama na njihovu zakonsku obavezu uspostavljanja i kontinuiranog unapređenja sistema farmakovigilance. Radionici je prisustvovalo 58 učesnika. Gosti predavači na radionici koju je organizovala CALIMS su bili predstavnici Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED). Tradicija kada je riječ o spontanom prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova na prostorima zemalja bivše SFRJ pripada Hrvatskoj, koja je u 2014. godini proslavila značajan jubilej "40 godina spontanog prijavljivanja neželjenih dejstava u Hrvatskoj". Saradnja sa kolegama iz HALMED i kolegama iz Agencija regiona, sa kojima postoje potpisani protokoli o saradnji, uz međusobnu razmjenu informacija, značajno doprinose podizanju kapaciteta CALIMS u vršenju brojnih nadležnosti, koje su definisane Zakonom o lijekovima.



Slika 26. Radionica za odgovorna lica za farmakovigilancu

Tokom 2015. godine, u saradnji sa Farmaceutskom komorom, održane su ukupno tri radionice za farmaceute o značaju njihovog aktivnog učešća u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova. Značaj edukacija farmaceuta o farmakovigilanci je prepoznat i podržan od strane nadležnog Ministarstva zdravlja, u dijelu obaveza zdravstvenih radnika vezano za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova, čime se značajno unapređuje zdravlje građana Crne Gore. Radionice za farmaceute CALIMS će organizovati i tokom 2016. godine, posebno u dijelu obuke farmaceuta iz zdravstvene ustanove "Montefarm" koja će pored stručne uključiti i tehničku komponentu obuke za prijavljivanje neželjenog dejstva kroz IS zdravstvene zaštite.



Slika 27. Radionica za farmaceute



Slika 28. Radionica za farmaceute

Predstavnici Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), su u okviru posjete Crnoj Gori i misije koja se odnosi na komunikaciju u oblasti vakcina i promociju imunizacije posjetili Agenciju za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS).

Na sastanku je predstavljena uloga CALIMS u očuvanja javnog zdravlja, putem dostupnosti kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih vakcina pacijentima u Crnoj Gori.

Sastanku su prisustvovali i predstavnici Stručne radne grupe za vakcine, koju čine predstavnici CALIMS, Instituta za javno zdravlje i Kliničkog centra Crne Gore, koja se bavi procjenom ispoljenih neželjenih reakcija nakon imunizacije i drugim pitanjima od značaja za bezbjednu vakcinaciju.

Predstavnici SZO su nakon obilaska svih značajnih institucija u sistemu zdravstva uključениh u proces imunizacije pohvalili angažovanje, dosadašnje rezultate i dali preporuke za unapređenje postojećeg sistema do najviših standarda u ovoj oblasti.



Slika 29. Sastanak sa predstavnicima Svjetske zdravstvene organizacije

ZAKLJUČAK

U 2015. godini učinjen je značajan korak naprijed u razvoju sistema farmakovigilance u Crnoj Gori. Naime, CALIMS je prosljedila u svjetsku bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova više od 200 prijava na milion stanovnika, što je svrstalo Crnu Goru u red zemalja koje su na dobrom putu uspostavljanja efikasnog lokalnog sistema farmakovigilance. Međutim, broj prijava o neželjenim dejstvima, koje se prosljeđuju na adresu CALIMS, još uvijek je značajno niži od stvarne učestalosti njihovog ispoljavanja, zbog čega se ne mogu donijeti pouzdani zaključci o zdravstvenoj i ekonomskoj opterećenosti neželjenim dejstvima zdravstvenog sistema u Crnoj Gori.

Najznačajniji cilj Odjeljenja za farmakovigilancu je povećanje broja kvalitetno popunjenih prijava neželjenih dejstava lijekova, zbog čega ulaže maksimalne napore u razvoj rješenja za što je moguće jednostavnije popunjavanje i prosljeđivanje prijava od strane zdravstvenih radnika, kao i u kontinuirano informisanje zdravstvenih radnika o značaju njihovog aktivnog učešća u razvoju sistema farmakovigilance u Crnoj Gori.

Aktivnosti CALIMS u budućem periodu će posebno biti usmjerene prema zdravstvenim ustanovama na višim nivoima zdravstvene zaštite (Klinički centar, opšte i specijalizovane bolnice) u cilju dobijanja informacija o bezbjednosti primjene lijekova u ovim ustanovama. To je od posebnog značaja kada se ima u vidu činjenica da se ozbiljna neželjena dejstva (hospitalizacija, produženje hospitalizacije, životna ugroženosti...) i njihovo liječenje najčešće događaju u ovim ustanovama.

Aktivnosti CALIMS su, u skladu sa najboljim evropskim praksama u ovoj oblasti, sve više usmjerene prema proaktivnom djelovanju i obavještanju zdravstvenih radnika o mjerama prevencije određenih rizika tj. ozbiljnih neželjenih dejstava koja se dovode u vezu sa primjenom određenih lijekova.

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 podataka o neželjenim dejstvima lijekova, zaključuje se da u Crnoj Gori ne postoji dovoljno učešće domaće stručne javnosti u pokretanju pitanja koja se tiču bezbjednosti lijekova koji se nalaze u prometu u Crnoj Gori. Regulatorne mjere CALIMS isključivo donosi na osnovu informacija koje dobija kao dio globalne mreže praćenja neželjenih dejstava lijekova.

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

Kroz aktivnosti kontinuirane edukacije i promovisanja svoje uloge u zaštiti javnog zdravlja putem dostupnosti kvalitetnih, bezbjednih i efikasnih lijekova, CALIMS će uložiti dodatne napore, kako bi, zajedno sa ostalim učesnicima u sistemu farmakovigilance, unaprijedila lokalni sistem praćenja bezbjednosti primjene lijekova.

