



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
2016. GODINU**

Podgorica, 2017. godina

SADRŽAJ

Uvod

- 1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2016. 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 regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2016. godini**
 - 3.1 Ograničenje indikacije za primjenu lijeka Tarceva
 - 3.2 Ažurirane informacije o riziku od dijabetičke ketoacidoze tokom terapije SGLT2 inhibitorima
 - 3.3 Rizik od atipične frakture femura prilikom primjene lijeka Prolia
 - 3.4 Rizik od reaktivacije virusa prilikom primjene lijeka Revlimid i ažurirane informacije o planu prevencije trudnoće
 - 3.5 Ostalo
- 4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2016. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova**
 - 4.1 Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ od strane farmaceuta iz ZU Apoteke Crne Gore "Montefarm"
 - 4.2 Unapređenje postojeće forme za prijavljivanje neželjenih dejstava vakcina kroz informacioni sistem domova zdravlja i opštih bolnica
 - 4.3 Saradnja sa WHO – UMC u dijelu razvoja aplikacije za *online* prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova
 - 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, telefonom/faksom ili mejlom, izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost direktnog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova i vakcina putem integralnog informacionog sistema zdravstva (IISZ), koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CALIMS. Mali broj zemalja, uključujući i razvijene zemlje EU, može da se pohvali postojanjem informatičke povezanosti između nadležne Agencije za lijekove i zdravstvenih ustanova, u dijelu prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Uvođenjem ovakvog načina prijavljivanja postignut je značajan napredak u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova i vakcina i ujedno predstavljen uspješan model za uvođenje istog načina prijavljivanja i u ostalim javnim zdravstvenim ustanovama, kada se za to ostvare tehnički preduslovi. CALIMS u kontinuitetu unapređuje i uvodi nove načine prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova za zdravstvene radnike, u cilju boljeg praćenje bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova je jedan od kriterijuma kvaliteta rada zdravstvenih ustanova i od velike je važnosti da sve zdravstvene ustanove u Crnoj Gori aktivno učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova. Povećanje broja prijave neželjenih dejstava lijekova pruža CALIMS veći broj podataka o bezbjednosti lijekova, čija analiza pomaže brzom identifikaciji mogućih problema u vezi sa njihovom primjenom, što konačno unapređuje javno zdravlje i bezbjednost pacijenata.

Uspješnom realizacijom projekta "*Povezivanje informacionih sistema CALIMS i Montefarm - Elektronska prijava neželjenog dejstva lijeka*", farmaceuti iz zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm" od 01.07.2016. imaju mogućnost da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijave direktno, kroz informacioni sistem koji koriste u svakodnevnom radu. U okviru zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm" posluje više od 50 apoteka sa velikim brojem farmaceuta i farmaceutskih tehničara, kao vrlo značajnih zdravstvenih radnika i izvora informacija o bezbjednosti primjene lijekova.

Tokom 2016. godine CALIMS je u saradnji sa Kolaborativnim centrom Svjetske zdravstvene organizacije za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, koji se nalazi u Upsali (Švedska), kroz brojne aktivnosti i međusobnu komunikaciju, privela kraju rad na uvođenju *online* prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova (elektronska prijava), direktno putem portala CALIMS. Za očekivati je da u 2017. godini značajan broj prijave neželjenih dejstava lijekova, zdravstveni radnici prosljede CALIMS korišćenjem ove jednostavne i moderne aplikacije. Sve prijave proslijeđene CALIMS na ovaj način bi se direktno importovale u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*VigiBase*), čime bi se postigla značajna ušteda vremena zaposlenih u odjeljenju za farmakovigilancu i optimalnije korišćenje resursa u svrhu kvalitetne stručne procjene prijave i kodiranje neželjenih dejstava, u skladu sa međunarodno prihvaćenim terminologijama.

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 2016. 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 i unapređenja svijesti o značaju prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Kvalitet prijava proslijeđenih 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 sedmom 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 01.01.2016. do 31.12.2016, predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su, u cilju očuvanja javnog zdravlja donijete tokom 2016. godine.

Na kraju izvještaja dat je kratak osvrt na brojne aktivnosti Odjeljenja za farmakovigilancu tokom 2016. godine, koje su za rezultat imale najveći broj primljenih prijava neželjenih dejstava lijekova, od osnivanja CALIMS.

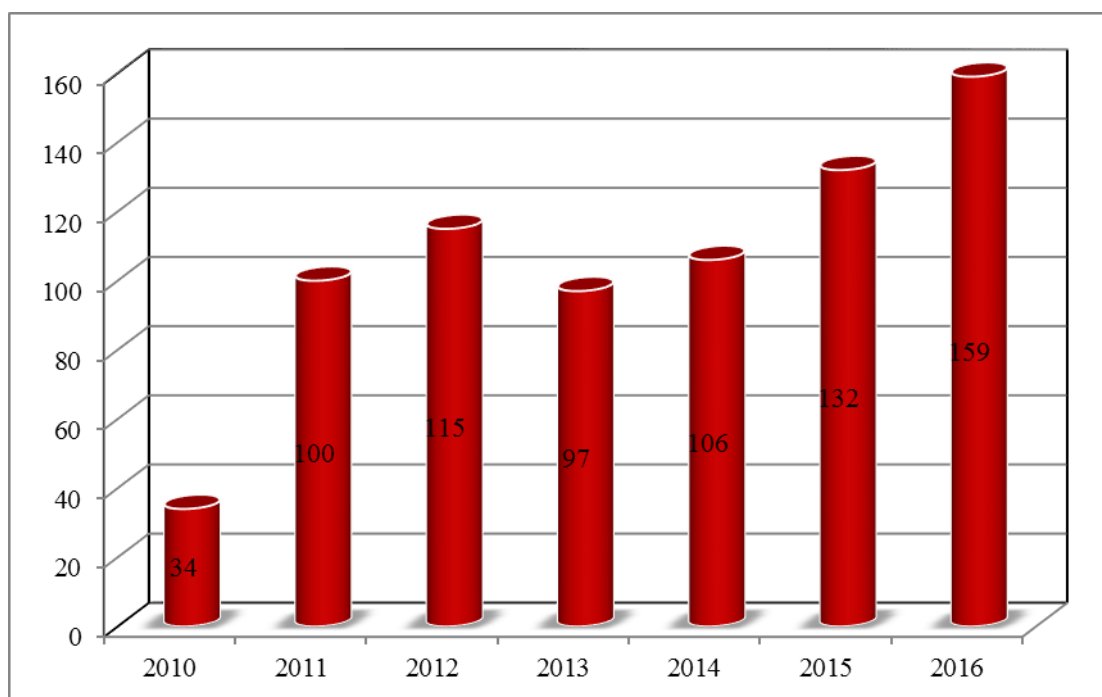


1. Prijave neželjenih dejstava u 2016. godini

U 2016. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 159 inicijalnih i 86 *follow up* prijave sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, se čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u bazu podataka Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova.

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

- spontanijh prijava prosljedenih CALIMS od strane zdravstvenih radnika
- spontanijh prijava prosljedenih CALIMS od strane predstavnika nosilaca dozvole za lijek/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije koja uvozi lijek
- prijava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, koje CALIMS prosljeđuju odgovorne osobe sponzora ispitivanja ili zdravstveni radnik koji učestvuje u ispitivanju
- 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., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

Kontinuirano povećanje broja prijava neželjenih dejstava lijekova, zabilježeno i u 2016. godini je pokazatelj unapređenja svijesti u Crnoj Gori o značaju prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova. Na taj način su ispunjeni i kriterijumi koje je definisala SZO, kada je riječ o zemljama za koje se smatra da imaju efikasan sistem farmakovigilance. Ti kriterijumi se odnose na:

- *redovno prosljeđivanje prijavljenih neželjenih dejstava u bazu podataka SZO (mjesečno, ili najmanje jednom kvartalno)*

- *prosljeđivanje više od 200 prijava na milion stanovnika godišnje**

* Uzimajući u obzir zvanične podatke Zavoda za statistiku Crne Gore (MONSTAT) o broju stanovnika u Crnoj Gori, CALIMS je tokom 2016. godine prosljedila u bazu podataka SZO ukupno 256 prijava/milion stanovnika

- *prosljeđivanje prijava iz različitih geografskih područja u Crnoj Gori*

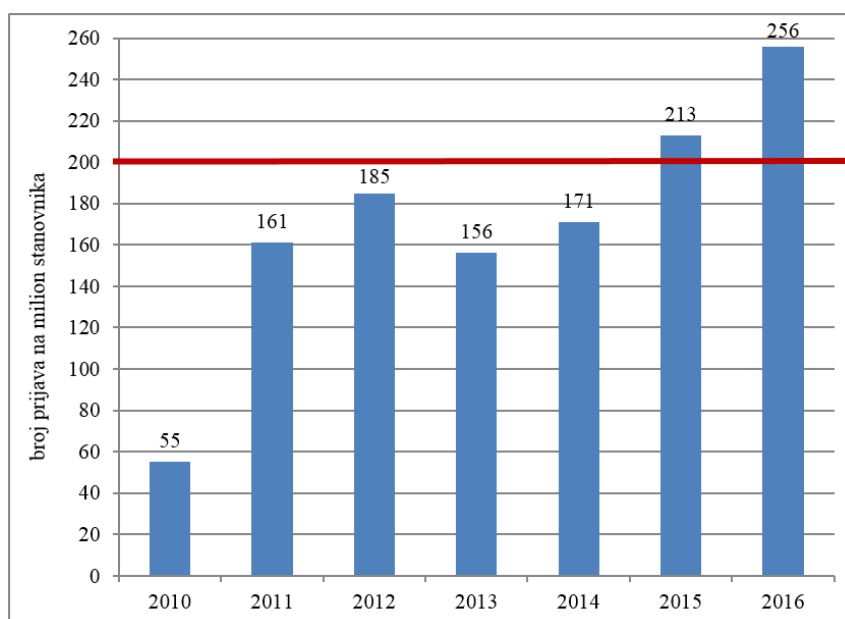
- *prosljeđivanje prijava koje se odnose na različite farmakoterapijske grupe lijekova i neželjena dejstva ispoljena na različitim sistemima organa*

- *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*

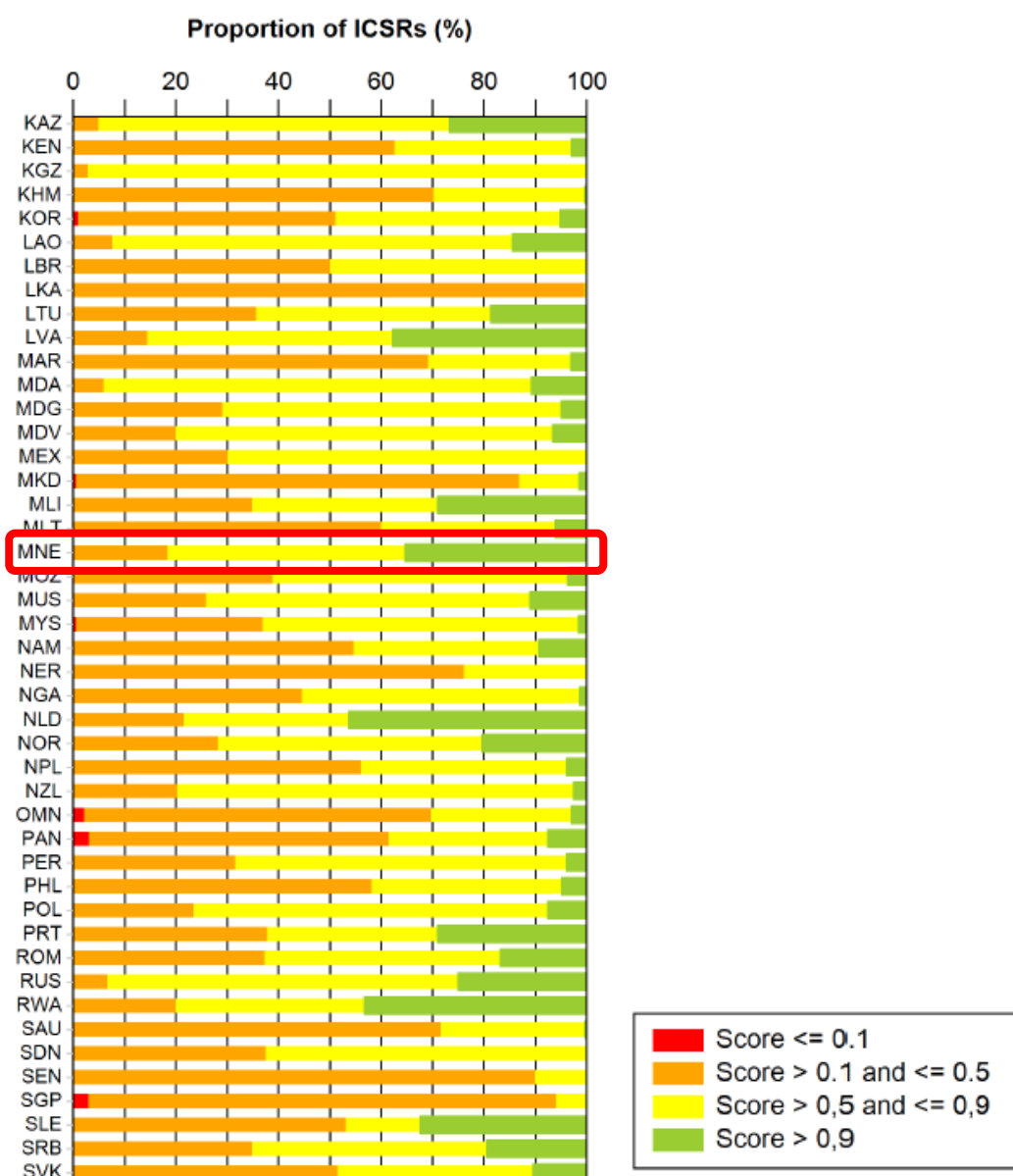
- *kompletna medicinska procjena koja uključuje pored procjene ozbiljnosti očekivanosti i procjenu uzročno-posljedične povezanosti (kauzalitet) svih prijavljenih slučajeva neželjenih dejstava.*

Na **slici 2** prikazan je trend kretanja broja prijava neželjenih dejstava lijekova/milion stanovnika od 2010. zaključno sa 2016. godinom.



Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015 i 2016. godinu

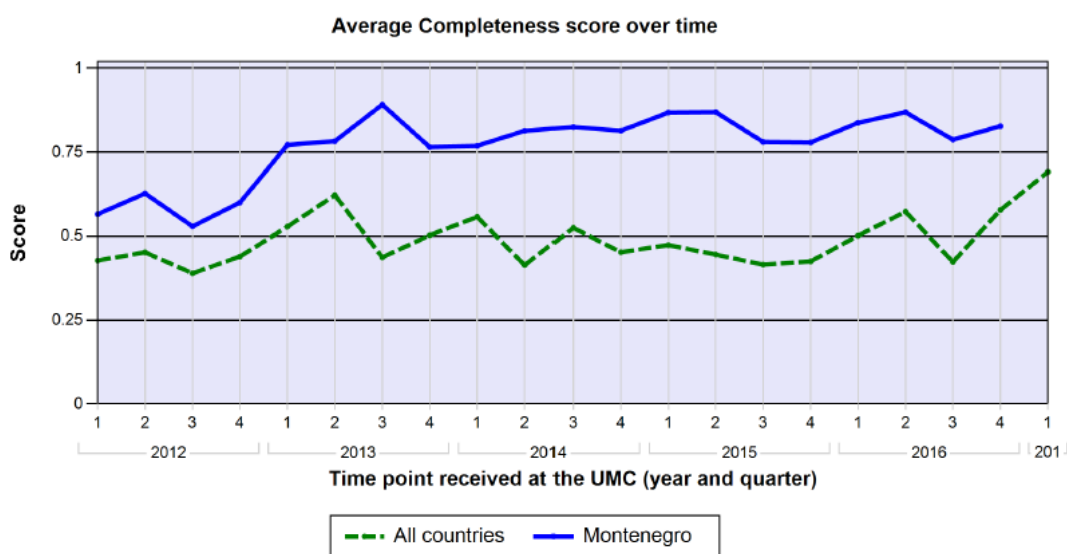
Pored broja prijavljenih neželjenih dejstava, jedan od indikatora uspješnosti i efikasnosti sistema farmakovigilance je i kvalitet svake prijave pojedinačno, u smislu informacija koje prijava sadrži. Prijave koje imaju dovoljno informacija o slučaju i koje su dobro dokumentovane, omogućavaju pouzdaniju 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 prijava (*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) prijava prosljedenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 01.01.2012. do 01.01.2017.

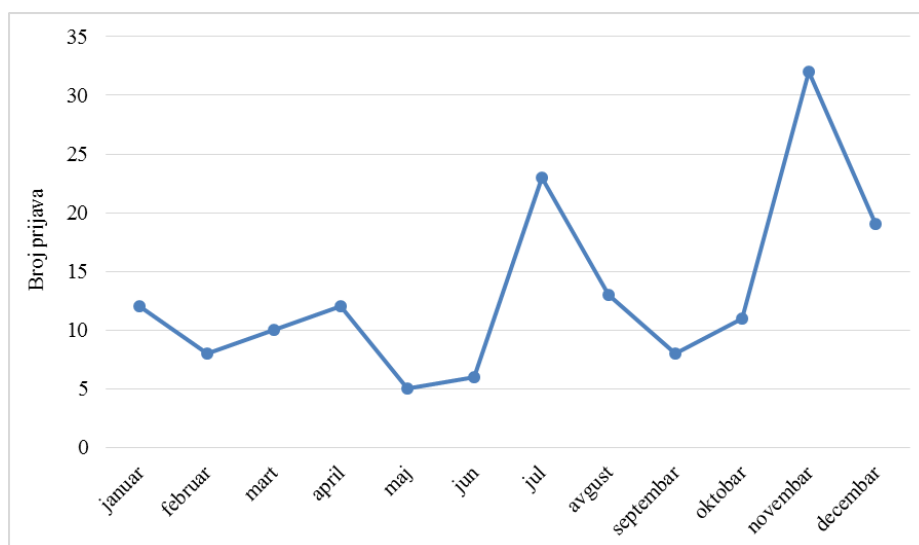
Unapređenje forme za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ, koje je CALIMS sprovela u saradnji sa zdravstveni radnicima - korisnicima forme je podrazumijevalo i uvođenje određenih obaveznih polja, kako bi i kvalitet prijava bio odgovarajući. Tokom edukacija za zdravstvene radnike, u organizaciji CALIMS, ukazuje se na značaj većeg broja podataka na prijavi za pouzdaniju procjenu slučaja i donošenje odgovarajućih zaključaka.

CALIMS je krajem januara 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.*).



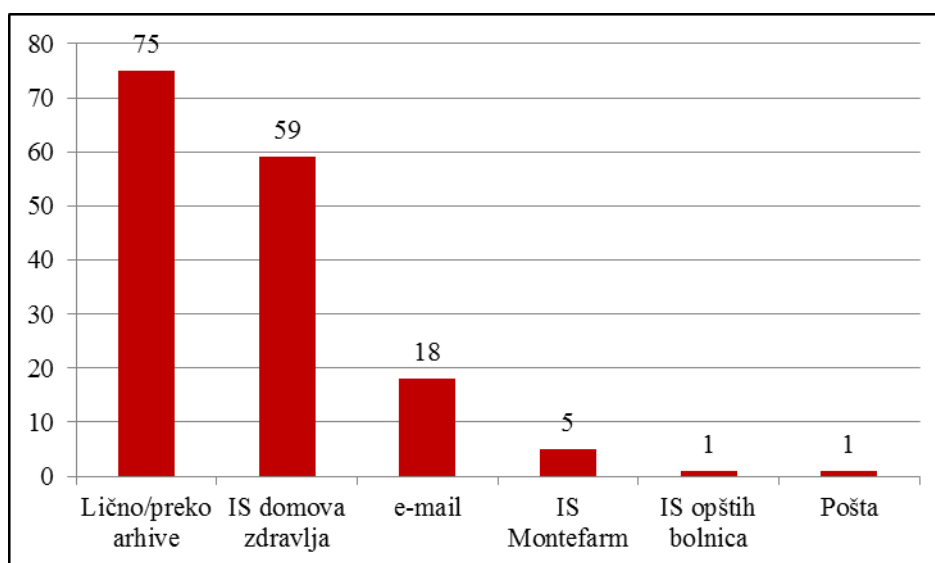
Slika 4. Prosječni kvalitet (average completeness score) prijava prosljeđenih od strane CALIMS u globalnu bazu podataka Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 01.01.2012. do 01.01.2017. u poređenju sa ostalim zemljama članicama

Kada je riječ o dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2016. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su ubjedljivo najveći broj prijava dostavili CALIMS u novembru, odnosno krajem godine (*Slika 5.*).



Slika 5. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2016. godine

Novina u ovom godišnjem izvještaju o neželjenim dejstvima lijekova je izvještavanje po načinu dostavljanja prijave CALIMS (*Slika 6.*). Izvještavanje ovog tipa je vrlo značajno za CALIMS u smislu planiranja edukativnih aktivnosti i istraživanja razloga nekorišćenja postojećih načina za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova. CALIMS u kontinuitetu ulaže napore u kreiranje novih i unapređenju i pojednostavljenju postojećih načina za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova. Prethodnu godinu je obilježio neočekivano mali broj prijava iz opštih bolnica i ZU Apoteke Crne Gore "Montefarm", ustanova koje su informatički povezane sa CALIMS, u dijelu prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

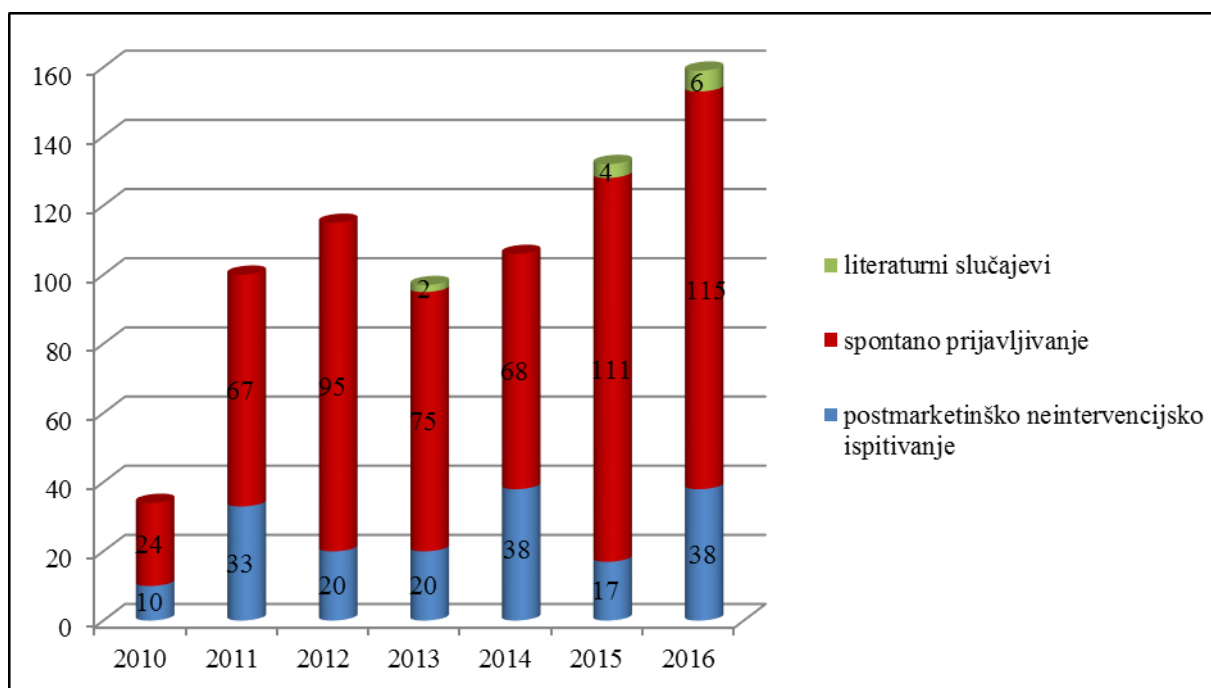


Slika 6. Broj prijavi neželjenih dejstava prema načinu prijavljivanja

2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

2.1 Izvori prijava

U toku 2016. godine CALIMS je primila ukupno 115 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Ukupan broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka je iznosio 38. Ukupan broj prijava zabilježio je rast od 20.45% u odnosu na 2015. godinu (159 prijava u 2016. godini, u odnosu na 132 prijave u 2015. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je porastao za 3.60% (115 prijava u 2016. godini, u odnosu na 111 prijava u 2015. godini), dok je broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka porastao za 123.53% (38 prijava u 2015. godini, u odnosu na 17 prijava u 2015. godini) (*Slika 7.*).



Slika 7. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

Tokom 2016. godine CALIMS je primila 6 prijava neželjenih dejstava iz medicinske literature. U relevantnom Pravilniku i uputstvu o načinu dostavljanja prijava koje se nalazi na portalu CALIMS, navodi se da je obaveza odgovorne osobe za farmakovigilancu nosioca dozvole da redovno pretražuje lokalnu relevantnu medicinsku literaturu kao i da pretražuje globalnu medicinsku literaturu, i ukoliko su u istoj objavljeni radovi koji se odnose na slučajeve neželjenih dejstava koji su ispoljeni u Crnoj Gori da ih bez odlaganja, u strogo definisanim vremenskim rokovima dostavi CALIMS.

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".

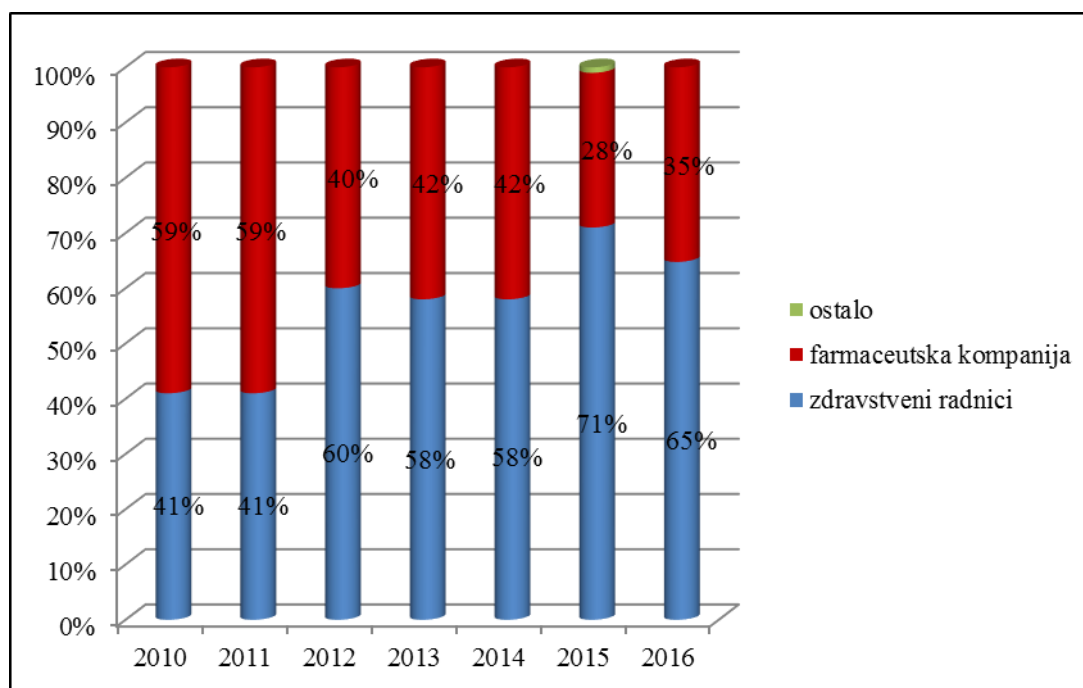
CALIMS je identifikovala problem neprijavljivanja neželjenih dejstava od strane zdravstvenih radnika, autora radova na temu neželjenih dejstava, za potrebe naučnih i stručnih Kongresa. U kontinuiranoj edukaciji zdravstvenih radnika koju CALIMS sprovodi i ova problematika se navodi kao jedan od bitnih razloga manjeg broja prijavljenih neželjenih dejstava u nacionalnoj bazi podataka neželjenih dejstava, u odnosu na broj ispoljenih neželjenih dejstava.

Od 115 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 97 slučajeva zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U 18 slučajeva CALIMS je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, što sa 32 prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka i 6 prijava dobijenih pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, čini ukupno 56 prijava koje su CALIMS prosljeđene od strane farmaceutskih kompanija (*Tabela 1., Slika 8.*).

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

IZVJEŠTAČ	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	103 (64.78%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja	56 (35.22%)
UKUPNO PRIJAVA	159

Kao što se može vidjeti na *slici 8* prisutan je porast broja prijava dostavljenih od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, dok se bilježi pad broja prijava dostavljenih CALIMS direktno od strane zdravstvenih radnika. Razlog tome je značajno manji broj prijava prosljeđenih CALIMS od strane farmaceuta u 2016. godini, u odnosu na 2015. godinu. Međutim i broj spontanih prijava od nosioca dozvole je zabrinjavajuće mali, kada se uzme u obzir broj nosilaca dozvole u Crnoj Gori i portfolio lijekova za koje su odgovorni. Najveći broj prijava od nosioca dozvole je dobijen podsticanim prijavljivanjem iz različitih vrsta ispitivanja koja se sprovode u Crnoj Gori i to je razlog povećanja ukupnog broja prijava od strane nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja.



Slika 8. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veleodrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

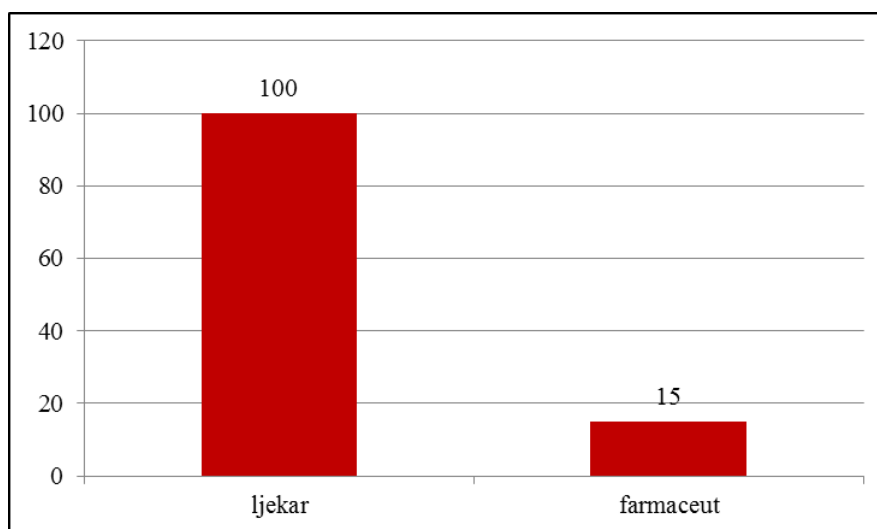
CALIMS očekuje povećanje broja prijava od strane odgovornih lica za farmakovigilancu u farmaceutskim kompanijama, kao dokaz adekvatnog praćenja bezbjednosti lijekova, za koje su odgovorni na tržištu Crne Gore. Trend prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u zemljama Evropske unije i drugim zemljama 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.

Sprovođenje inspekcije u farmakovigilanci je, pokazalo se i u zemljama EU, efikasan instrument provjere ispunjenosti zahtjeva lokalne regulative u dijelu koji se odnosi na farmakovigilancu, od strane nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori.

Za jačanje kapaciteta zaposlenih u CALIMS, u pogledu efikasne provjere načina funkcionisanja sistema farmakovigilance kod nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori, od velikog značaja će biti podrška Evropske komisije, kroz TAIEX (*Technical Assistance and Information Exchange Instrument*) ekspertsku podršku relevantnih stručnjaka koji dolaze iz zemalja EU. Projekat je kandidovan od strane CALIMS, odobren od Evropske komisije i biće realizovan u julu 2017. godine.

2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

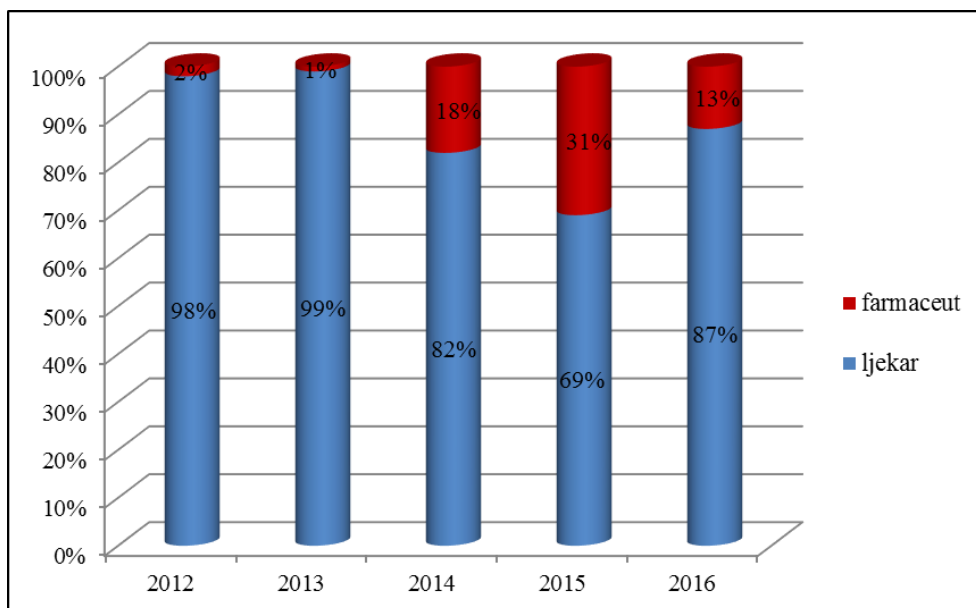
Od ukupno 115 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 100 slučajaja prijavu je poslao ljekar, dok je 15 prijava CALIMS dostavio farmaceut (*Slika 9.*).



Slika 9. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanih prijava

Tokom 2016. godine na adresu CALIMS proslijeđeno je ukupno 15 prijava od strane farmaceuta. U pitanju je statistički značajan pad u broju prijava neželjenih dejstava, u kojima je primarni izvještač farmaceut. Zabrinjava mali broj prijava od strane farmaceuta, posebno imajući u vidu da je tokom 2016. godine farmaceutima iz ZU apoteke Crne Gore Montefarm omogućeno direktno prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ i da je tim povodom održana i intenzivna obuka farmaceuta o načinu korišćenja forme za prijavljivanje, od strane zaposlenih u CALIMS (*Slika 10.*). Farmaceuti zaposleni u apotekama, koji obavljaju farmaceutsku zdravstvenu djelatnost, predstavljaju vrlo značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova, u prvom redu lijekova čiji je režim izdavanja bez ljekarskog recepta, u direktnom su kontaktu sa pacijentima i u značajnom procentu učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u državama sa razvijenim sistemom farmakovigilance.

Kada je riječ o privatnim apotekama, po broju prijava neželjenih dejstava koje su proslijeđene CALIMS istakla se apoteka "Medicor" iz Kotora. Od velike je važnosti da u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova pored zdravstvenih radnika koji su zaposleni u državnim zdravstvenim ustanovama, učestvuju i zdravstveni radnici zaposleni u privatnom sektoru.



Slika 10. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

Novi parametar za izvještavanje, od velikog značaja za dalju strategiju CALIMS u pogledu unapređenja sistema farmakovigilance je specijalnost zdravstvenih radnika koji su prijavili neželjena dejstva CALIMS (**Tabela 2.**). Kako u ukupnom broju prijava neželjenih dejstava lijekova, dominiraju prijave iz domova zdravlja, najveći broj ljekara koji su prijavili neželjena dejstva lijekova su izabrani doktori za odrasle, po specijalnosti specijalisti medicine rada, porodične medicine ili opšte medicine. Nakon njih slijede pedijatri koji su u protekloj godini uglavnom izvještavali o neželjenim reakcijama nakon vakcinacije.

Tabela 2. Broj prijava prema specijalnosti primarnih izvještača

SPECIJALIZACIJA	BROJ PRIJAVA
Medicina rada/porodična medicina	19
Anesteziologija i reanimatologija	1
Endokrinologija	2
Epidemiologija	1
Hematologija	1
Gastroenterologija	1
Onkologija	8
Neurologija	5
Pedijatrija	24
Psihijatrija	1
Reumatologija	2
Interna medicina	7
Opšta medicina	13
Kardiologija	2
Doktor medicine	1
Doktor stomatologije	1
Nepoznato	11
UKUPNO	100

Raduje činjenica da se, kao izvještači o neželjenim dejstvima lijekova pojavljuju i stomatolozi. Nažalost i u ovom izvještaju konstatujemo odsustvo prijava neželjenih dejstava lijekova od medicinskih sestara/tehničara, kao vrlo značajnih zdravstvenih radnika koji učestvuju u pripremi/primjeni određenih lijekova.

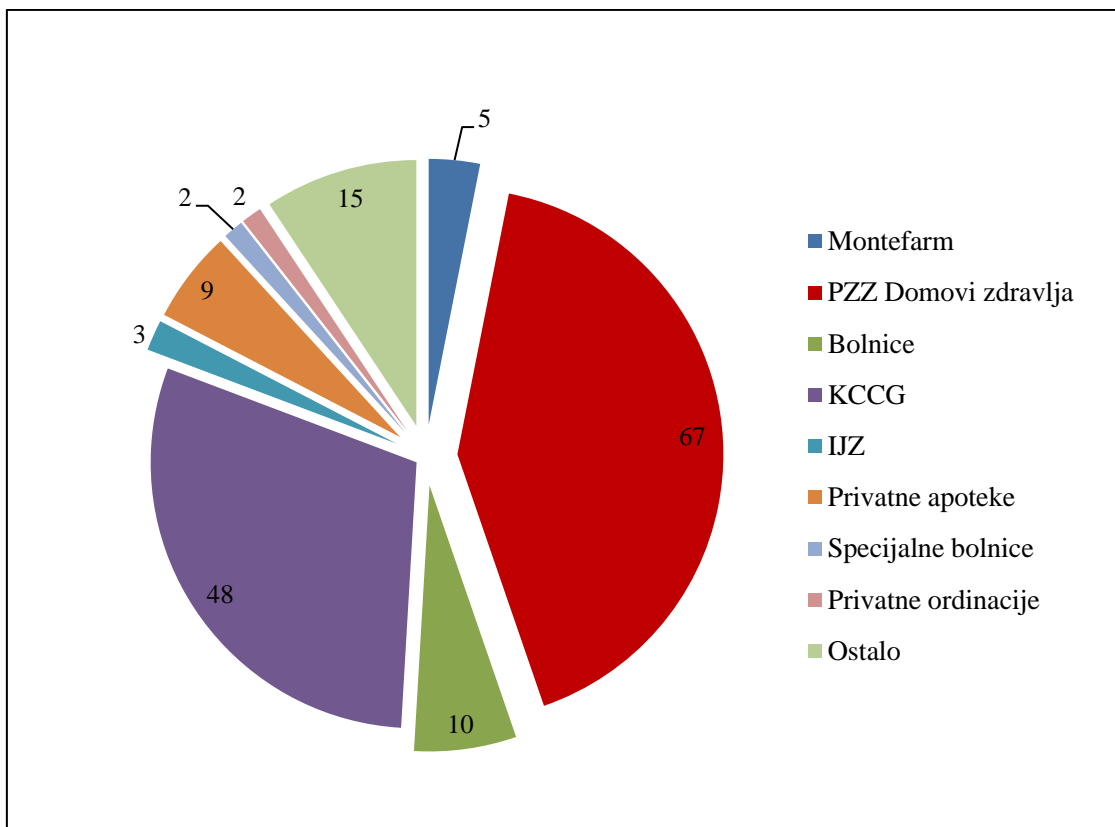
2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz domova zdravlja (*Tabela 3., Slika 11.*). U domovima zdravlja, od maja 2012. izabrani doktori imaju mogućnost direktnog slanja prijava CALIMS kroz IISZ, koji je kompatibilan sa informacionim sistemom CALIMS. I pored činjenice da i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost slanja prijava kroz IISZ, samo je jedna prijava iz opštih bolnica prosljeđena CALIMS na ovaj način.

Tabela 3. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova

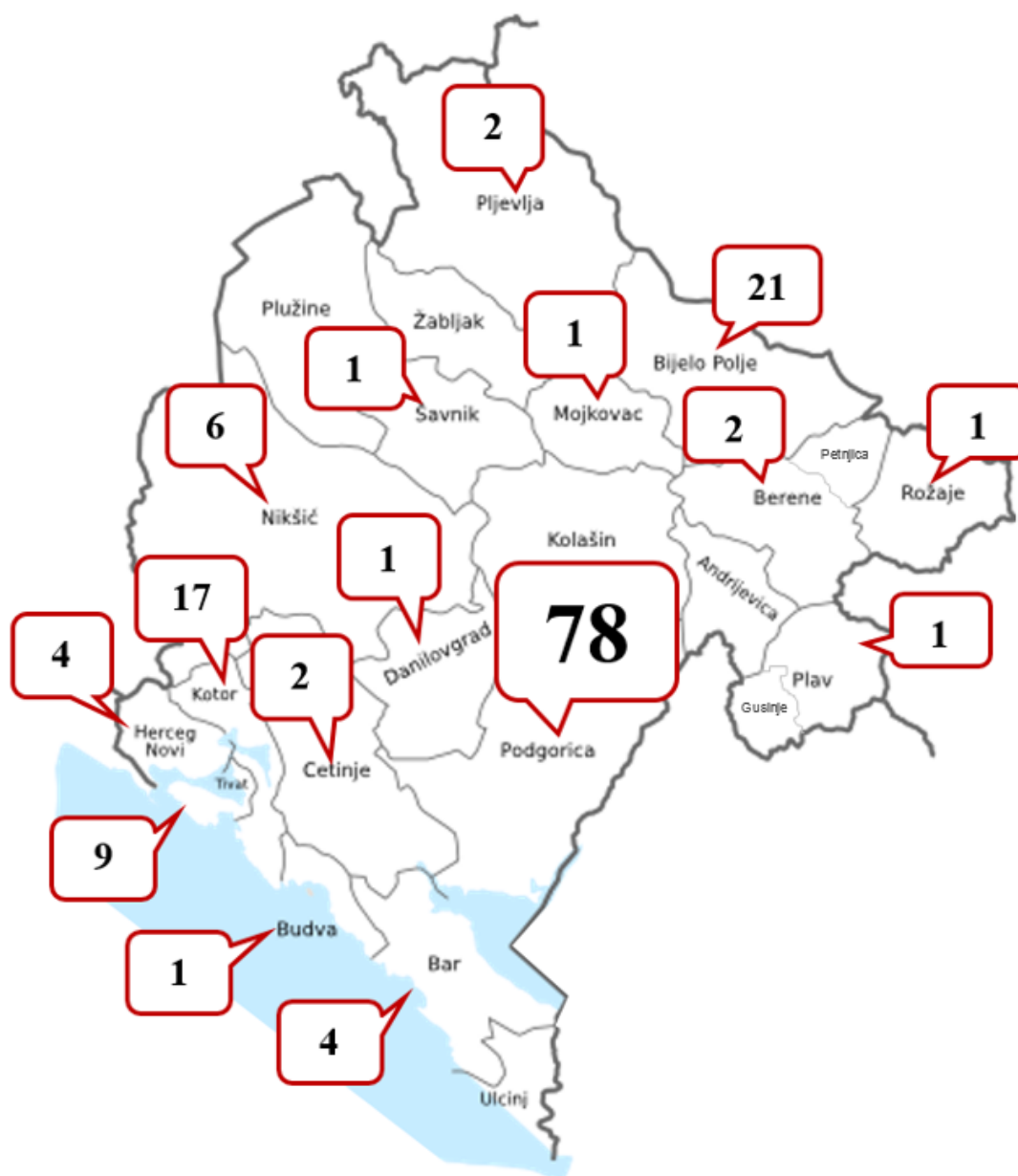
ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	48
Dom zdravlja Bijelo Polje	20
Dom zdravlja Podgorica	14
Dom zdravlja Tivat	9
Dom zdravlja Kotor	7
Opšta bolnica Nikšić	6
PZU Apoteka Medicor, Kotor	5
Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm"	5
Dom zdravlja Bar	3
Dom zdravlja Herceg Novi	3
Institut za javno zdravlje	3
Dom zdravlja Berane	2
Dom zdravlja Cetinje	2
Dom zdravlja Pljevlja	2
Opšta bolnica Kotor	2
Dom zdravlja Danilovgrad	1
Dom zdravlja Mojkovac	1
Dom zdravlja Plav	1
Opšta bolnica Bar	1
Opšta bolnica Bijelo Polje	1
PZU Apoteka Cosmetics pharmacy, Podgorica	1
PZU Apoteka Fidami, Kotor	1
PZU Apoteka Holos, Podgorica	1
PZU Apoteka Prima Pharm, Podgorica	1
PZU Dr Kostić, Podgorica	1
PZU Intermedica, Herceg Novi	1
Specijalna bolnica Dobrota	1
Specijalna bolnica Risan	1
Zdravstveni radnik (ne obavlja zdravstvenu djelatnost)	7
Nepoznato	8
UKUPNO	159

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 IISZ.



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 4.**). 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.

Na osnovu informacija iz *tabele 4* može se zaključiti da svega nekoliko farmaceutskih kompanija aktivno učestvuje u praćenju bezbjednosti lijekova za koje su odgovorni na tržištu Crne Gore. Kroz stalnu komunikaciju sa odgovornim osobama za farmakovigilancu u farmaceutskim kompanijama i sprovođenjem inspekcije u farmakovigilanci, za očekivati je da broj i kvalitet prijava dostavljenih CALIMS od strane farmaceutskih kompanija poraste.

Tabela 4. Prikaz farmaceutskih kompanija koje su dostavljale prijave neželjenog dejstva lijeka tokom 2016. godine

FARMACEUTSKA KOMPANIJA	BROJ PRIJAVA
Roche	30
Pfizer	5
Sanofi	5
Hemofarm	4
Astellas	2
AstraZeneca	2
Bayer	2
Menarini group	1
Merck	1
Novartis	1
Novo Nordisk	1
PharmaSwiss	1
Zdravlje	1

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 IISZ. Prijave koje na ovaj način popuni zdravstveni radnik, istovremeno stižu u informacioni sistem CALIMS i Instituta za javno zdravlje.

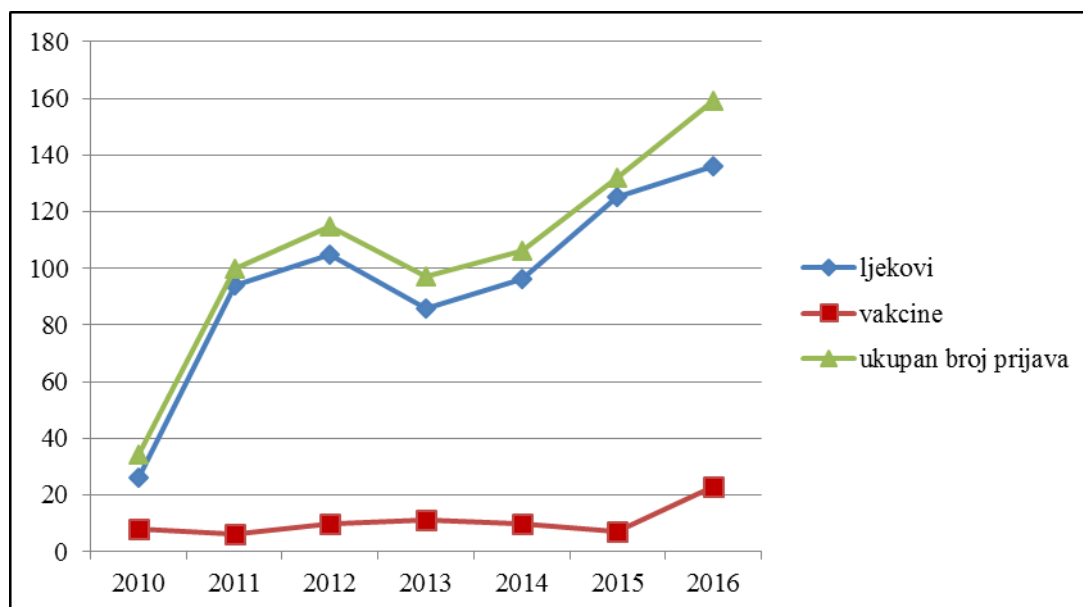
Uzročno posljedičnu povezanost (kauzalnost) između primjene vakcine i ispoljenog neželjenog dejstva, procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CALIMS, Instituta za javno zdravlje i zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2016. godine održana su dva sastanka stručne grupe za vakcine, na kojima su

procijenjivane neželjene reakcije nakon imunizacije s aspekta ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

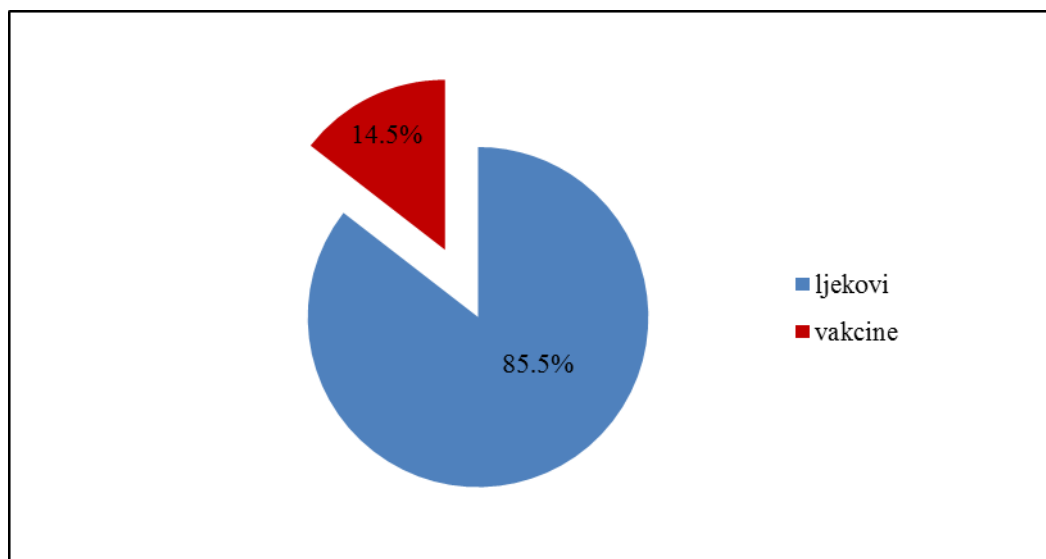
CALIMS je u toku 2016. godine primila ukupno 23 prijave koje se odnose na vakcine. U 2015. taj broj je bio 7, u 2014. 10, u 2013. 11, u 2012. 10, u 2011. 6, a u 2010. 8 prijava (*Slika 13., Slika 14.*).

Veći broj prijava neželjenih reakcija na vakcine u prethodnoj godini je rezultat intenzivne kontinuirane edukacije zdravstvenih radnika uključenih u sprovođenje imunizacije, koju sprovodi Institut za javno zdravlje. Na sastancima u okviru kontinuirane edukacije koji su dijelom posvećeni i praćanju bezbjednosti primjene vakcina, učešće su uzeli i zaposleni u odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS. Tokom 2016. godine održano je ukupno 5 sastanaka u različitim gradovima Crne Gore, na kojima je pored ostalog istaknut značaj prepoznavanja i prijavljivanja neželjenih dejstava vakcina CALIMS i Institutu za javno zdravlje. U 2016. godini održana je i tribina u Kotoru namijenjena stručnoj i opštoj javnosti, na temu bezbjednosti vakcina.

Najveći broj prijavljenih neželjenih reakcija na vakcine su reakcije koje nijesu ozbiljne i koje su očekivane nakon primjene vakcina.



Slika 13. Prikaz kretanja broja prijava neželjenih reakcija na lijekove i vakcine u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini



Slika 14. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2016. godini

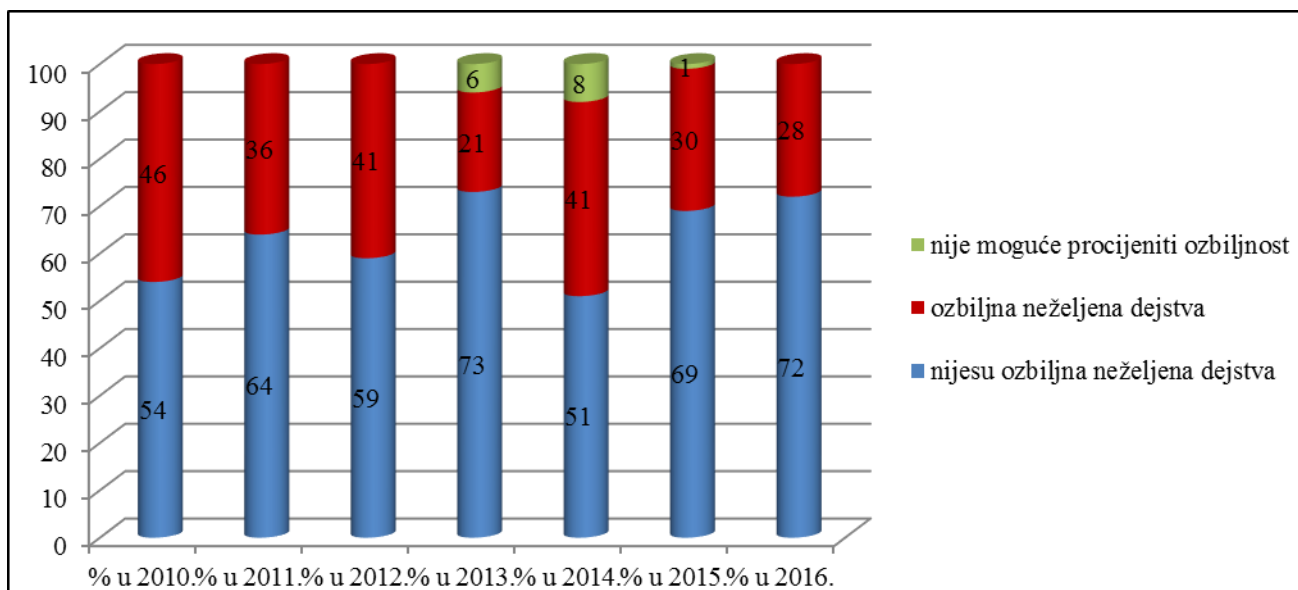
Kako je tokom 2013. godine stavljen u produkciju modul za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon vakcinacije CALIMS i Institutu za javno zdravlje iz domova zdravlja i opštih bolnica, putem IISZ, očekuje se da ovaj način prijavljivanja bude dominantan u prijavljivanju neželjenih reakcija nakon primjene vakcina. Najveći broj prijava neželjenih dejstava vakcina u 2016. godini je prosljeđen CALIMS i Institutu za javno zdravlje upravo na ovaj način.

2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 159 primljene prijave, 45 prijava (28%) 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 114 prijava (72%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera (**Slika 15.**).



Slika 15. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. 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*).

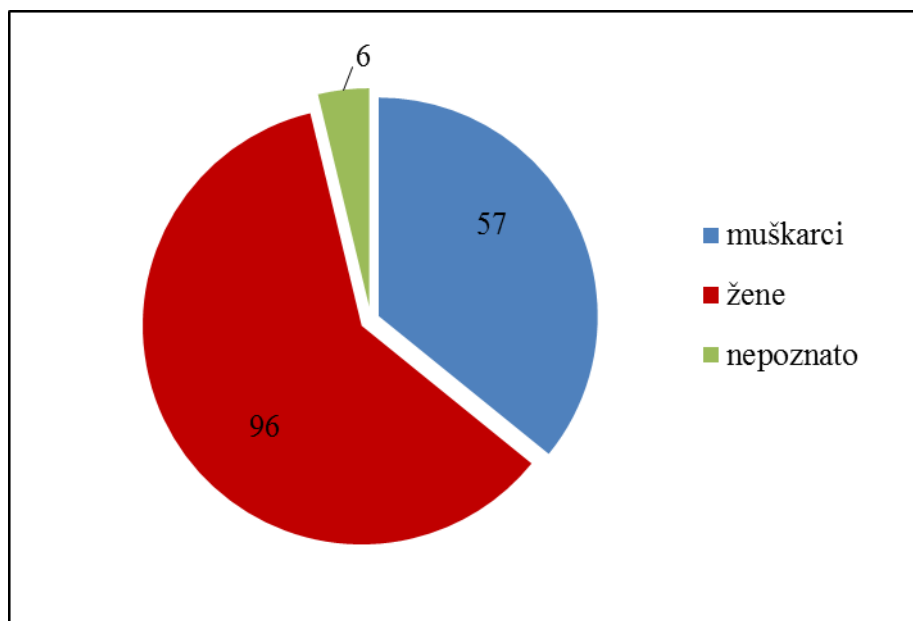
Na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*) formirana je Lista medicinski značajnih stanja (*Important Medical Event Terms - IME List*), koja predstavlja smjernicu za lakšu klasifikaciju, analizu i procjenu prikupljenih podataka 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 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.

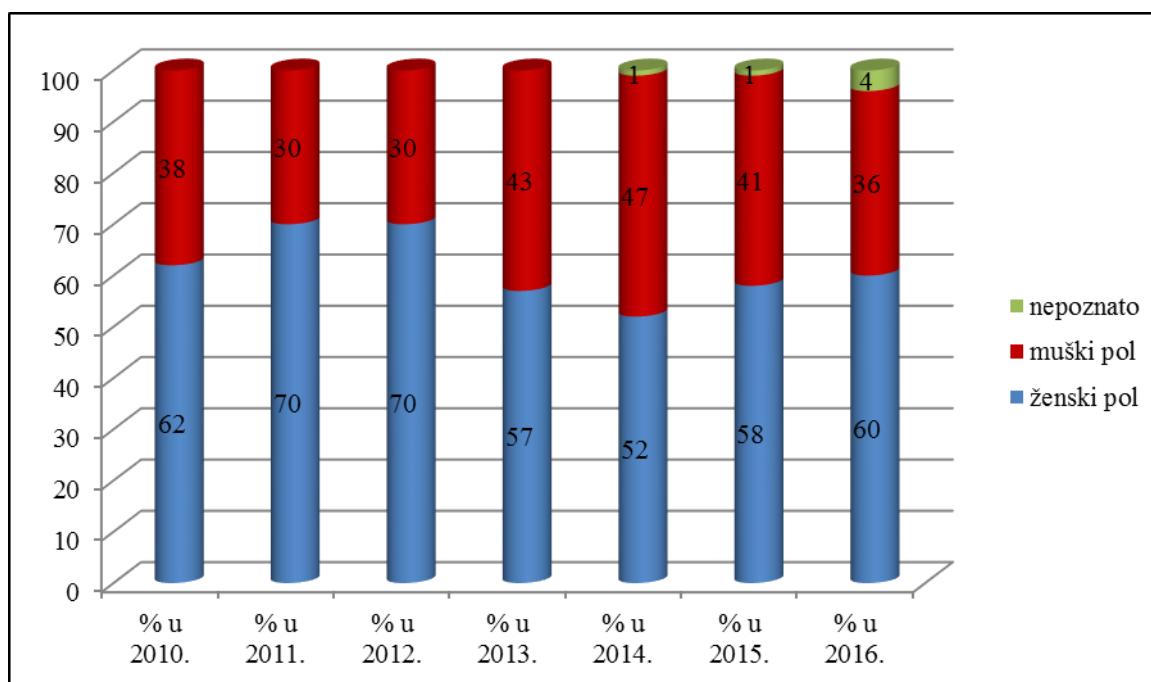
Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika.

2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2016. godini kao i u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014. i 2015. 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 16., Slika 17.*).



Slika 16. Broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na pol u 2016. godini

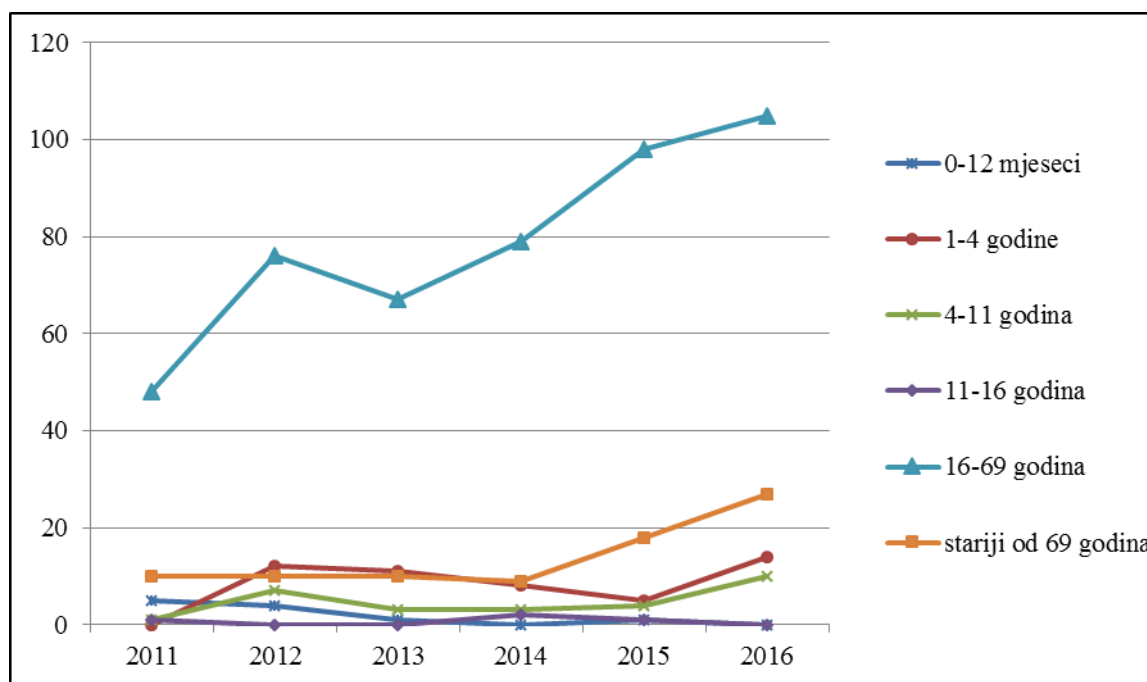


Slika 17. Udio prijava u odnosu na pol u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lijekove u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u **tabeli 5**. Kao i u prethodnim izvještajima, najveći broj prijavi odnosi se na adultnu grupu pacijenata (16-69 godina). Takođe, može se uočiti pad broja prijavi koje se odnose na mlađe grupe pacijenata (**Slika 18.**).

Tabela 5. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
0-12 mjeseci <i>neonate</i>	0
1-4 godine <i>infant</i>	14
4-11 godina <i>child</i>	10
11-16 godina <i>adolescent</i>	0
16-69 godina <i>adult</i>	105
stariji od 69 godina <i>elderly</i>	27
Nepoznato	3
UKUPNO PRIJAVA	159



Slika 18. Kretanje broja prijava prema uzrastu u 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

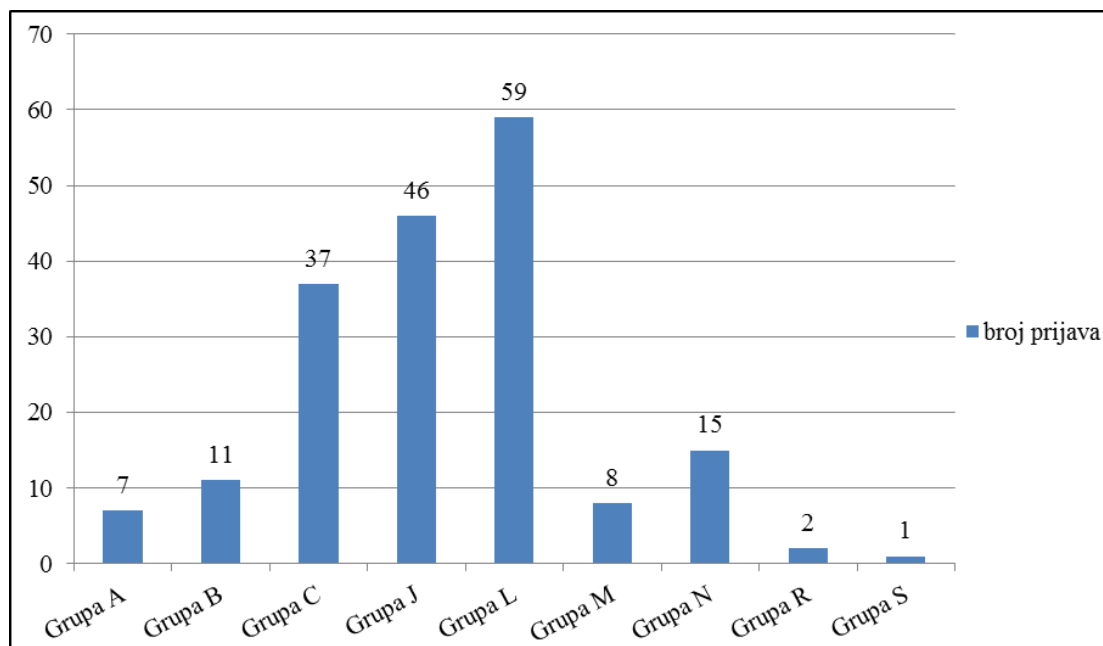
2.2.4 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka

Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 159 prikupljenih prijava, 186 lijekova je označeno kao suspektan lijek (lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo).

Najveći broj prijava se, prema ATC klasifikaciji suspektnih lijekova, odnosio na lijekove koji pripadaju grupi antineoplastika i imunomodulatora, antiinfektivnim lijekovima za sistemsku primjenu kao i lijekovima koji djeluju na kardiovaskularni sistem (*Tabela 6., Tabela 7., Slika 19., Slika 20.*).

Tabela 6. Klasifikacija prijava prema lijekovima na koje je prijavljeno neželjeno dejstvo

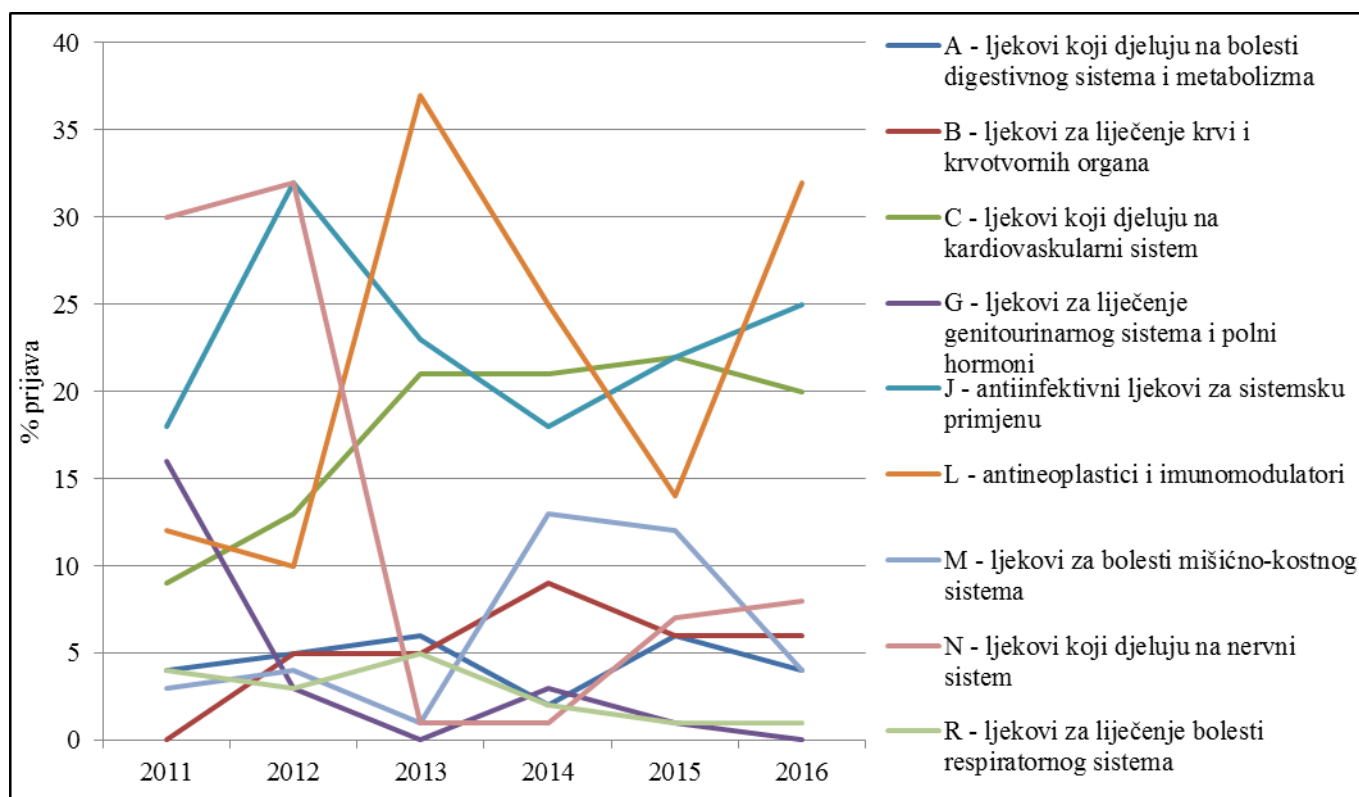
ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
A	Alimentarni trakt i metabolizam (lijekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	7
B	Krv i krvotvorni organi (lijekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	11
C	Kardiovaskularni sistem (lijekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	37
J	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	46
L	Antineoplastici i imunomodulatori	59
M	Mišićno-kostni sistem (lijekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	8
N	Nervni sistem (lijekovi koji djeluju na nervni sistem)	15
R	Respiratorni sistem (lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	2
S	Senzorni organi (lijekovi koji djeluju na oko i uho)	1
UKUPNO		186



Slika 19. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova

Tabela 7. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektnog lijeka u 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

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



Slika 20. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

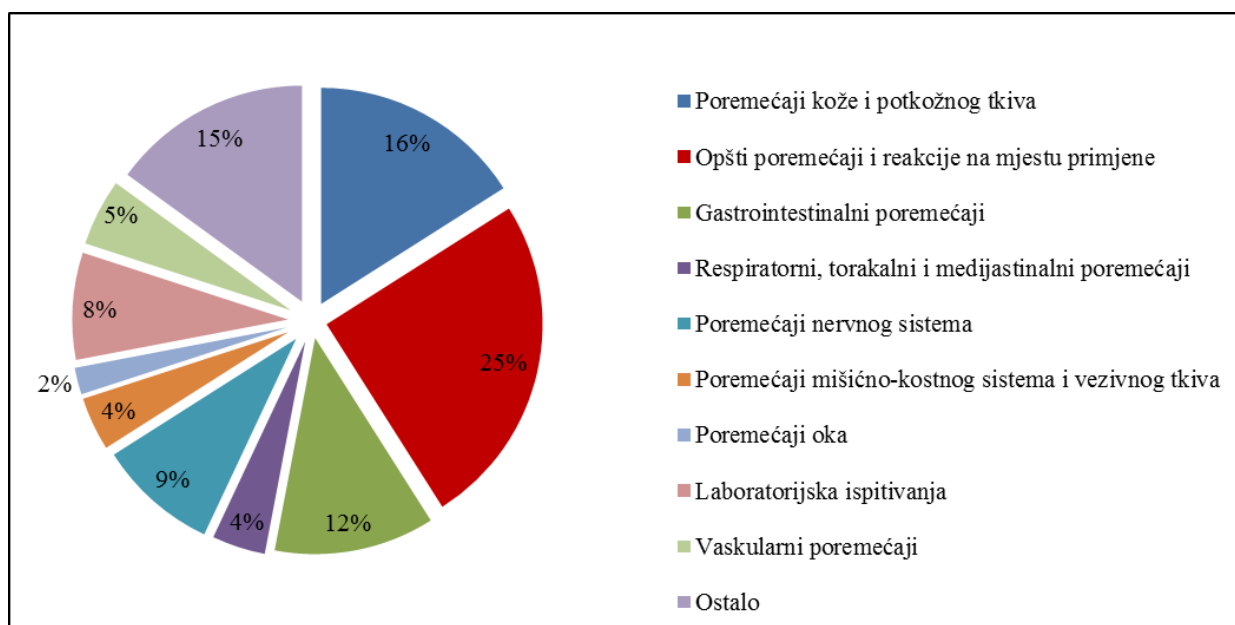
2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

Kako je moguće da se kod jednog pacijenta istovremeno ispolji više neželjenih dejstava 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 394 neželjenih reakcija.

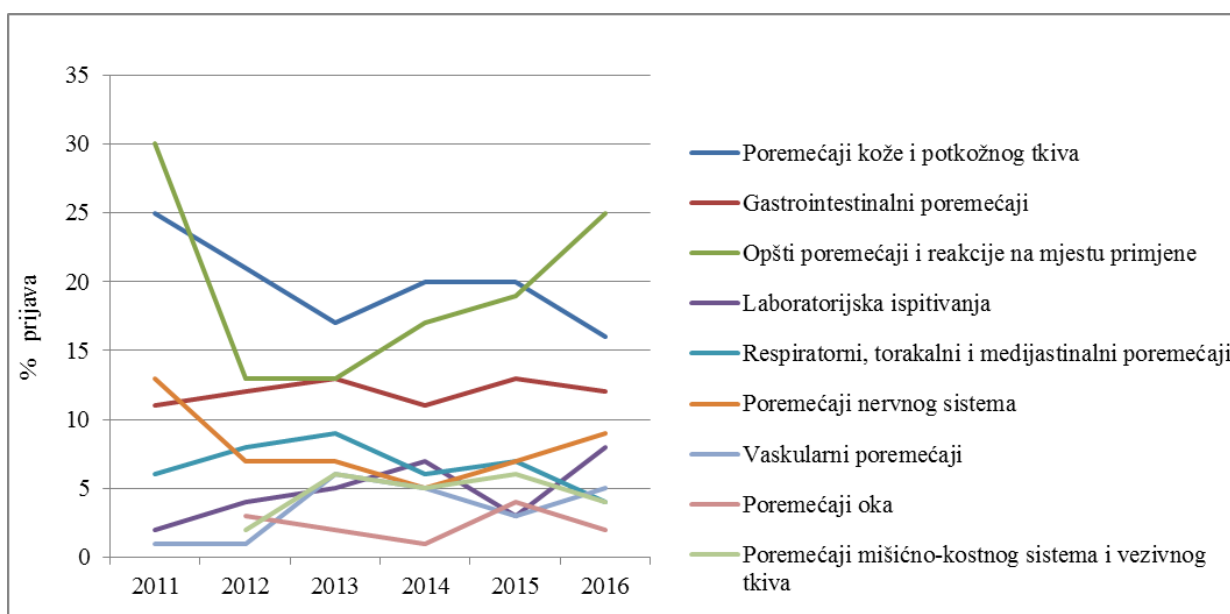
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju čine Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (25%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (16%), Gastrointestinalni poremećaji (12%), Poremećaji nervnog sistema (9%), Laboratorijska ispitivanja (8%) i Vaskularni poremećaji (5%) (*Tabela 8., Slika 21., Slika 22.*).

Tabela 8. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

Sistem organa (SOC)	Broj neželjenih dejstava 2016. godina	2016. godina %	2015. godina %	2014. godina %	2013. godina %	2012. godina %	2011. godina %
I Poremećaji krvi i limfnog sistema	9						
II Srčani poremećaji	2						
IV Poremećaji uha i labirinta	3						
V Poremećaji oka	6	2%	4%	1%	2%	3%	-
VI Gastrointestinalni poremećaji	49	12%	13%	11%	13%	12%	11%
VII Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	100	25%	19%	17%	13%	13%	30%
VIII Hepatobilijarni poremećaji	6						
VIII Imunološki poremećaji	2						
IX Infekcije i infestacije	2						
X Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	6						
XI Laboratorijska ispitivanja	30	8%	3%	7%	5%	4%	2%
XIII Poremećaji metabolizma i ishrane	9						
XII Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	16	4%	6%	5%	6%	2%	-
XIII Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	1						
XIV Poremećaji nervnog sistema	36	9%	7%	5%	7%	7%	13%
XVI Psihijatrijski poremećaji	8						
XVII Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	7						
XVIII Poremećaji reproduktivnih organa i na nivou dojki	1						
XVIII Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	15	4%	7%	6%	9%	8%	6%
XIX Poremećaji kože i potkožnog tkiva	65	16%	20%	20%	17%	21%	25%
XXI Hirurške i medicinske procedure	1						
XXII Vaskularni poremećaji	20	5%	3%	5%	6%	1%	1%
UKUPNO	394	100%	100%	100%	100%	100%	100%



Slika 21. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2016. godini



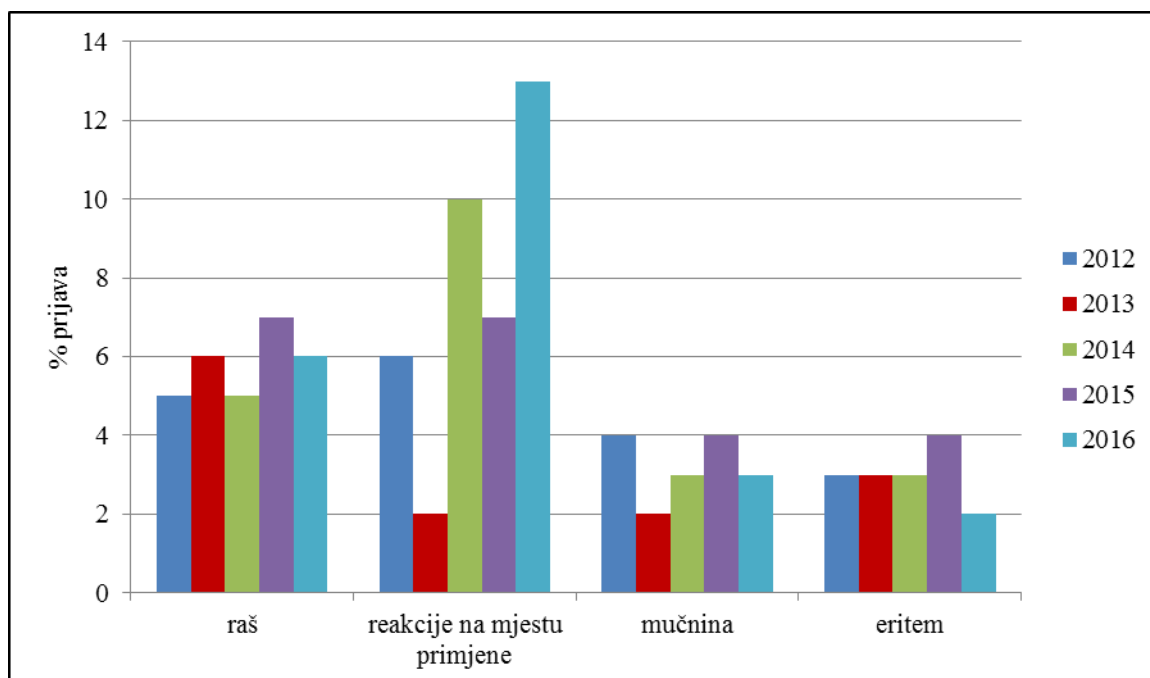
Slika 22. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U **tabeli 9** dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2016. godine. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva uglavnom nijesu ozbiljnog karaktera i očekivana su nakon primjene suspektnih lijekova. Na **slici 23** dat je uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini.

Tabela 9. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2016. godini

Neželjeno dejstvo	Broj prijava
reakcije na mjestu primjene	52 (13%)
raš	24 (6%)
hipertenzija	14 (4%)
svrab	13 (3%)
vrtoglavica	12 (3%)
glavobolja	11 (3%)
mučnina	10 (3%)
povišena temperatura	10 (3%)
urtikarija	9 (2%)
eritem	8 (2%)
abdominalni bol	8 (2%)
kašalj	7 (2%)
dijareja	7 (2%)
umor	7 (2%)



Slika 23. Uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. godini

3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2016. godini

U protekloj godini CALIMS je odobrila ukupno 9 pisama, koja su namijenjena zdravstvenim radnicima i sadrže značajne informacije i preporuke važne za bezbjednu primjenu određenih lijekova. Pisma zdravstvenim radnicima (*Direct Healthcare Professional Communication – DHPC*) predstavljaju osnovni vid komunikacije CALIMS sa zdravstvenim radnicima, kada su u pitanju informacije od značaja za bezbjednu primjenu lijekova. 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. CALIMS je od 2015. godine na raspolaganju funkcionalnost u integralnom zdravstvenom informacionom sistemu koja omogućava direktno slanje poruka o bezbjednosti primjene lijekova, zdravstvenim radnicima u domovima zdravlja i opštim bolnicama. Ovaj sistem omogućava CALIMS da svaku važnu informaciju dostavi svim zdravstvenim radnicima zaposlenim u ovim ustanovama, ili odgovarajućoj grupi zdravstvenih radnika na koje se informacija odnosi, uz minimalan utrošak vremena, kroz informacioni sistem koji oni koriste u svakodnevnom radu.

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 racionalne primjene lijekova, kao i minimizacije rizika koji prate njihovu primjenu. 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 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 38 lijekova.

3.1 Ograničenje indikacije za primjenu lijeka Tarceva

U januaru 2016. godine CALIMS je odobrila tekst pisma zdravstvenim radnicima povodom ograničenja indikacije za primjenu lijeka Tarceva (erlotinib). Na osnovu rezultata IUNO kliničkog ispitivanja, prema preporuci Evropske agencije za lijekove (*European Medicines Agency – EMA*), indikacija za primjenu ovog lijeka je izmijenjena, tako da je lijek Tarceva sada indikovana u terapiji održavanja pacijenata sa lokalno uznapredovalim ili metastatskim nemikrocelularnim karcinomom pluća sa aktivirajućim mutacijama receptora epidermalnog faktora rasta (*epidermal growth factor receptor - EGFR*) i stabilnom bolešću nakon prve linije hemoterapije koja nije uključivala erlotinib (*engl. switch maintenance*).

Osim upućenog pisma zdravstvenim radnicima, u Crnoj Gori se sprovode i odgovarajuće mjere minimizacije rizika, koje podrazumijevaju distribuciju edukativnih materijala zdravstvenim radnicima koji propisuju ovaj lijek. Edukativni materijali koji su u prethodnom periodu

distribuirani zdravstvenim radnicima sadrže preporuke vezane za doziranje, kao i za liječenje neželjenih dejstava povezanih sa primjenom lijeka Tarceva.

3.2 Ažurirane informacije o riziku od dijabetičke ketoacidoze tokom terapije SGLT2 inhibitorima

U toku 2016. godine CALIMS je odobrila i pismo zdravstvenim radnicima koje se odnosilo na nove preporuke vezane za rizik od dijabetičke ketoacidoze povezan sa primjenom dapagliflozina, jednog od lijekova iz grupe SGLT2 inhibitora, čija je primjena odobrena u Crnoj Gori. Rijetki, ali ozbiljni slučajevi dijabetičke ketoacidoze, uključujući i one opasne po život i sa smrtnim ishodom, zabilježeni su kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 koji su bili na terapiji SGLT2 inhibitorima. Kod određenog broja ovih slučajeva, klinička slika je bila atipična, sa samo umjereno povećanim nivoima glukoze u krvi. Ovakva atipična slika dijabetičke ketoacidoze kod pacijenata sa dijabetesom može da odloži dijagnozu i liječenje. Posebno je važno istaći da se značajan broj slučajeva ketoacidoze ispoljio prilikom neodobrene primjene ovih lijekova kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1. Iz ovog razloga, zdravstveni radnici su putem pisma upozoreni da lijekovi iz grupe SGLT2 inhibitora nijesu odobreni za liječenje dijabetesa tipa 1.

3.3 Rizik od atipične frakture femura prilikom primjene lijeka Prolia

Zdravstvenim radnicima su putem pisma dostavljene preporuke koje se odnose na primjenu lijeka Prolia kod pacijentkinja sa postmenopauzalnom osteoporozom. Kod ovih pacijentkinja su veoma rijetko prijavljivani slučajevi atipične frakture femura, te su zdravstveni radnici informisani o potrebi individualne procjene odnosa koristi i rizika, kao i eventualnog prekida terapije, kod pacijentkinja kod kojih je suspektna atipična fraktura femura u toku kliničke procjene. Osim toga, tokom terapije ovim lijekom zdravstveni radnici su dužni da o ovom riziku informišu pacijentkinje i savjetuju ih da prijave svaki nov ili neobičan bol u butini, kuku ili preponama. Kako dio dodatnih mjera minimizacije rizika, zdravstvenim radnicima je u toku 2016. godine distribuirana i kartica za pacijenta. Ova kartica, koju propisivač lijeka daje pacijentu prilikom započinjanja terapije, sadrži informacije i upozorenja važna za smanjenje rizika od osteonekroze vilice prilikom primjene lijeka Prolia.

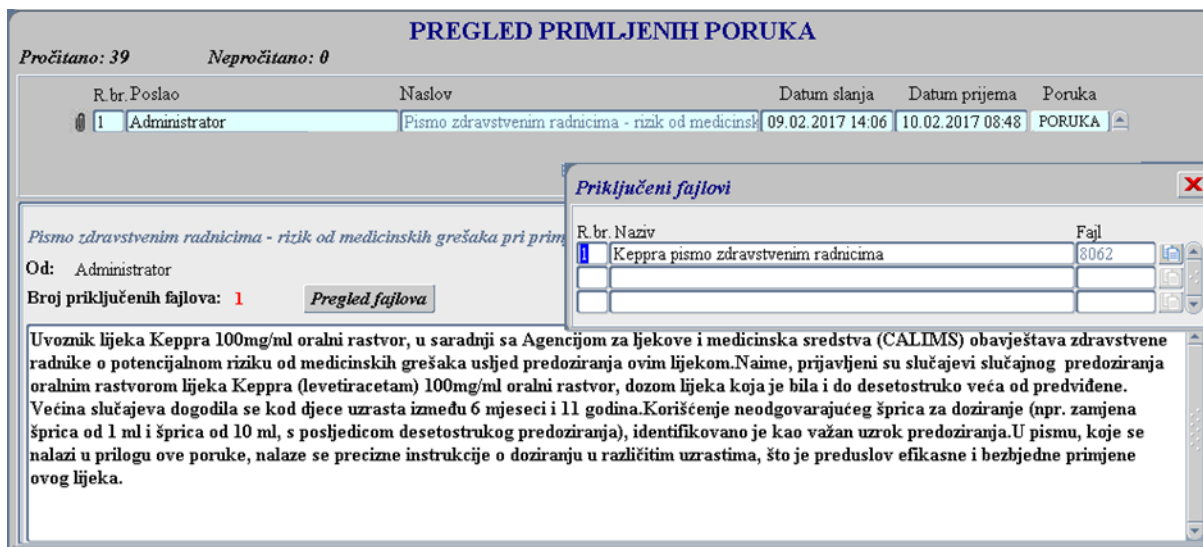
3.4 Rizik od reaktivacije virusa prilikom primjene lijeka Revlimid i ažurirane informacije o planu prevencije trudnoće

U toku 2016. godine zdravstveni radnici su informisani o novim saznanjima važnim za bezbjednu primjenu lijeka Revlimid (lenalidomid). Putem pisma, zdravstveni radnici su informisani o novim preporukama koje se odnose na rizik od reaktivacije virusa tokom primjene lenalidomida. Slučajevi reaktivacije virusa, uključujući viruse herpes zostera i hepatitisa B, prijavljeni su u periodu nakon stavljanja lijeka u promet. Neki slučajevi reaktivacije virusa hepatitisa B su napredovali do akutne insuficijencije jetre, dok je reaktivacija virusa herpes zostera u određenim slučajevima zahtijevala antivirusno liječenje i trajan ili privremen prestanak terapije lenalidomidom. Iz ovih razloga, zdravstveni radnici su informisani da je prethodno zaražene pacijente potrebno pomno pratiti tokom trajanja terapije, zbog mogućih znakova i simptoma reaktivacije virusa.

Putem pisma, zdravstvenim radnicima su dostavljene i ažurirane informacije o riziku od teratogenosti i planu prevencije trudnoće koji je neophodno sprovoditi tokom terapije lijekom Revlimid. Primjena lenalidomida je kontraindikovana tokom trudnoće, o čemu su zdravstveni radnici informisani i u prethodnom periodu. 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 su dostavljeni i ažurirani edukativni materijali, sa ciljem blagovremenog informisanja zdravstvenih radnika uključenih u propisivanje i izdavanje ovog lijeka o svim novim saznanjima vezanim za rizike koji prate njegovu primjenu.

3.5 Ostalo

Tokom 2016. godine redizajnirana je stranica na CALIMS portalu, koja se odnosi na pisma zdravstvenim radnicima. Pisma su arhivirana po godinama u kojima su odobravana od CALIMS i distribuirana zdravstvenim radnicima. U ovom dijelu opisana je i vizuelno predstavljena mogućnost prosleđivanja pisama prema zdravstvenim ustanovama, kroz IISZ (*Slika 24.*).



PREGLED PRIMLJENIH PORUKA

Pročitano: 39 Nepročitano: 0

R.br. Poslao	Naslov	Datum slanja	Datum prijema	Poruka	
1	Administrator	Pismo zdravstvenim radnicima - rizik od medicinskih grešaka pri primjeni lijeka Keppra	09.02.2017 14:06	10.02.2017 08:48	PORUKA

Prikjučeni fajlovi

R.br.	Naziv	Fajl
1	Keppra pismo zdravstvenim radnicima	8062

Pismo zdravstvenim radnicima - rizik od medicinskih grešaka pri primjeni lijeka Keppra

Od: Administrator

Broj priklučenih fajlova: 1 [Pregled fajlova](#)

Uvoznik lijeka Keppra 100mg/ml oralni rastvor, u saradnji sa Agencijom za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS) obavještava zdravstvene radnike o potencijalnom riziku od medicinskih grešaka usljed predoziranja ovim lijekom. Naime, prijavljeni su slučajevi slučajnog predoziranja oralnim rastvorom lijeka Keppra (levetiracetam) 100mg/ml oralni rastvor, dozom lijeka koja je bila i do desetostruko veća od predviđene. Većina slučajeva dogodila se kod djece uzrasta između 6 mjeseci i 11 godina. Korišćenje neodgovarajućeg šprica za doziranje (npr. zamjena šprica od 1 ml i šprica od 10 ml, s posljedicom desetostrukog predoziranja), identifikovano je kao važan uzrok predoziranja. U pismu, koje se nalazi u prilogu ove poruke, nalaze se precizne instrukcije o doziranju u različitim uzrastima, što je preduslov efikasne i bezbjedne primjene ovog lijeka.

Slika 24. Prosleđivanje pisama zdravstvenim radnicima kroz IISZ

4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2016. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova

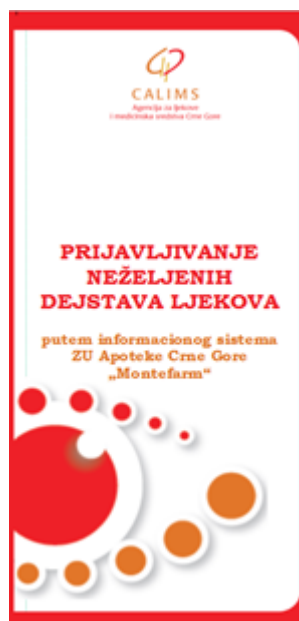
CALIMS u kontinuitetu unapređuje sistem farmakovigilance i sprovodi brojne aktivnosti u cilju boljeg nadzora nad bezbjednošću primjene lijekova u Crnoj Gori. Slijede aktivnosti koje je Odjeljenje za farmakovigilancu sprovelo u 2016. godini.

4.1 Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ, od strane farmaceuta iz zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm"

Uspješnom realizacijom projekta "Povezivanje informacionih sistema CALIMS i MONTEFARM - Elektronska prijava neželjenog dejstva lijeka", farmaceuti iz zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm" od 01.07.2016. imaju mogućnost da svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka prijave direktno, kroz informacioni sistem koji koriste u svakodnevnom radu.

U projektu su pored Agencije za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) i zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm" učestvovali i Fond za zdravstveno osiguranje, u kojem se nalazi integralni informacioni sistem zdravstva (IISZ) i partnerska firma, koja je bila angažovana na kreiranju rješenja i njegovoj implementaciji u postojeći informacioni sistem, koji koriste farmaceuti u apotekama "Montefarm".

Povodom puštanja u rad forme za prijavu neželjenih dejstava lijekova kroz IS od strane farmaceuta iz Montefarm pripremljen je flajer u kojem su detaljno opisani koraci u popunjavanju prijave sa odgovarajućim *printscreens* (Slika 25.).



Slika 25. Flajer - Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova putem informacionog sistema ZU Apoteke Crne Gore "Montefarm"

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

Tokom 2016. godine u saradnji sa epidemiolozima iz Instituta za javno zdravlje, koji su ujedno i članovi stručne grupe za vakcine, započete su aktivnosti na unapređivanju postojeće forme za prijavljivanje neželjenih dejstava nakon vakcinacije, kroz IISZ. Zajednički cilj svih institucija u sistemu zdravstva, koji su uključeni u sprovođenje i nadzor nad bezbjednom vakcinacijom, je da najveći broj prijava neželjenih dejstava nakon vakcinacije bude proslijeđen CALIMS i Institutu za javno zdravlje, upravo na ovaj način.

4.3 Saradnja sa WHO – UMC u dijelu razvoja aplikacije za online prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova

Tokom 2016. godine, u komunikaciji sa Kolaborativnim centrom SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, koji se nalazi u Upsali (Švedska) započete su i privedene kraju aktivnosti na uvođenju *online* prijavljivanja neželjenih dejstava u Crnoj Gori (elektronska prijava). Aplikacija će biti dostupna na CALIMS portalu i sve prijave proslijeđene od zdravstvenih radnika na ovaj način, će se direktno importovale u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*VigiBase*). Aplikacija će biti namijenjena svim zdravstvenim radnicima u Crnoj Gori.

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

CALIMS je tokom 2016. godine značajan dio aktivnosti posvetila edukaciji zdravstvenih radnika o značaju farmakovigilance i prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova za bezbjednost pacijenata.



Slika 26. Radionica za zdravstvene radnike u okviru projekta praćenje bezbjednosti i potrošnje lijekova

U okviru projekta obuke zdravstvenih radnika za praćenje potrošnje i bezbjednosti lijekova održano je ukupno šest radionica u različitim gradovima Crne Gore. Na završnoj radionici koja je održana u Podgorici, iskustva u pogledu praćenja bezbjednosti primjene lijekova u Hrvatskoj učesnicima radionice je prenio voditelj odsjeka za farmakovigilanciju i racionalnu farmakoterapiju u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED) (*Slika 26.*).

Prije zvaničnog puštanja u rad elektronske prijave neželjenog dejstva lijeka, sprovedena je u organizaciji CALIMS obuka farmaceuta-budućih korisnika nove forme za prijavu neželjenog dejstva lijeka. Svi polaznici obuke su, uz pomoć zaposlenih u odjeljenju za farmakovigilancu CALIMS, uspješno testirali novu formu za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova i pokazali izuzetno interesovanje i spremnost da je u budućnosti koriste. Na obuci je ukazano i na činjenicu da je uspješna realizacija projekta “*Povezivanje informacionih sistema CALIMS i MONTEFARM - Elektronska prijava neželjenog dejstva lijeka*”, još jedan korak više u unapređenju saradnje CALIMS i farmaceuta, što konačno unapređuje javno zdravlje i doprinosi boljoj bezbjednosti pacijenata (*Slika 27.*).



Slika 27. Obuka o prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ za farmaceute iz Montefarma



Slika 28. V Sajam medicine, Podgorica, oktobar, 2016. godine

Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kroz IISZ, od strane farmaceuta iz zdravstvene ustanove Apoteke Crne Gore "Montefarm", je bila i jedna od tema na V Sajmu medicine, koji je održan u Podgorici (*Slika 28.*).

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) je početkom novembra 2016. uspješno realizovala projekat jačanja institucionalnih kapaciteta, kroz podršku *TAIEX* Instrumenta za pružanje pomoći i razmjenu informacija, koji se odvija pod pokroviteljstvom Evropske komisije. Prvi projekat ove vrste bio je posvećen jačanju sistema farmakovigilance u Crnoj Gori i realizovan je u vidu radionice za zdravstvene radnike. Zabilježen je izuzetan odziv naših zdravstvenih radnika, od kojih su većina imenovani koordinatori za farmakovigilancu i članovi Komisija za kontrolu kvaliteta zdravstvenih usluga u zdravstvenim ustanovama. Specijalnu pozivnicu da prisustvuju ovom skupu dobili su oni zdravstveni radnici koji su CALIMS tokom 2015. godine prijavili najveći broj sumnji na neželjena dejstva lijekova (*Slika 29. i Slika 30.*).



Slika 29. TAIEX radionica "Jačanje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori"



Slika 30. TAIEX radionica "Jačanje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori"

U dvodnevnoj radionici svoja znanja i iskustva našim zdravstvenim radnicima prenijeli su g-đa Pia Caduff, rukovodilac za medicinske poslove u *Uppsala Monitoring Centre* (Kolaborativni centar Svjetske zdravstvene organizacije za internacionalno praćenje bezbjednosti lijekova), g-din Lennart Waldenlind, delegat Švedske u *PRAC* (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) komitetu EMA (*European Medicines Agency*) i kolege iz Agencije za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske (HALMED) na čelu sa g-đom Violom Macolić Šarinić, g-dinom Darkom Krnić i g-đom Željansom Margan Koletić (*Slika 31.*).



Slika 31. TAIEX radionica "Jačanje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori"

Jedan od predavača na radionici, g-đa Pia Caduff iz *Uppsala Monitoring Centre* ujedno i uvaženi stručnjak u oblasti bezbjednosti primjene lijekova je nakon održane radionice zvanično posjetila CALIMS. Preporuke i dragocjeni savjeti koje je tom prilikom g-đa Pia Caduff prenijela zaposlenima u CALIMS će biti iskorišćeni za dalje unapređenje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori.

U organizaciji Svjetske zdravstvene organizacije u Budvi je od 21. – 25. novembra 2016. godine organizovana međunarodna radionica na temu nadzora nad neželjenim dejstvima vakcina i procjene uzročno–posljedične povezanosti između primijenjenih vakcina i ispoljenih neželjenih dejstava "*WHO Workshop on surveillance and causality assessment of adverse events following immunization*". Na radionici su iz Crne Gore pored predstavnika CALIMS bili prisutni i epidemiozi iz Instituta za javno zdravlje, kao i zdravstveni radnici koji su direktno uključeni u sprovođenje vakcinacije u Crnoj Gori. Uoči održavanja radionice SZO je uputila državama učesnicima radionice upitnik na temu samoprocjene nacionalnog sistema farmakovigilance "*Self-assessment of the national vaccine pharmacovigilance system.*" Upitnik je popunjen od strane zaposlenih u Odjeljenju za farmakovigilancu i epidemiologa iz Instituta za javno zdravlje. Na kraju radionice svaka država je predstavila akcioni plan i prioritete u radu na promociji bezbjedne primjene vakcina tokom sljedeće dvije godine.

ZAKLJUČAK

U 2016. godini postignuto je dalje unapređenje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori. Ukupan broj prijava neželjenih dejstava lijekova je povećan za 20.45%, kvalitet prijava je bio na visokom nivou i održan je značajan broj edukativnih skupova o značaju farmakovigilance i prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

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 svih učesnika u sistemu farmakovigilance o značaju njihovog aktivnog učešća u razvoju sistema farmakovigilance u Crnoj Gori.

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

CALIMS se zahvaljuje svim učesnicima u sistemu farmakovigilance koji prijavljuju neželjena dejstva lijekova na budnosti kada je u pitanju praćenje bezbjednosti lijekova u Crnoj Gori, posebno zdravstvenim radnicima čija je aktivna uloga u ovom procesu od neprocjenjivog značaja za bezbjednost pacijenata.

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.

