



**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  
2017. GODINU**

**Podgorica, 2018. godina**

## SADRŽAJ

<b>Uvod .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Prijave neželjenih dejstava u 2017. godini.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima .....</b>	<b>8</b>
2.1 Izvori prijava .....	8
2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač .....	10
2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama.....	13
2.1.3 Izvori prijava prema farmaceutskim kompanijama .....	15
2.1.4 Načini prijavljivanja .....	16
2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova .....	18
2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove .....	18
2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva .....	20
2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu .....	21
2.2.4 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka .....	23
2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju.....	26
2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva .....	28
<b>3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u     2017. godini.....</b>	<b>30</b>
3.1 Doziranje lijeka Keppra .....	31
3.2 Rizik od PML-a nakon primjene lijeka Tysabri.....	31
3.3 Nova kontraindikacija injekcionih lijekova metilprednizolona .....	31
3.4 Gadolinijumska kontrastna sredstva – ažurirane preporuke .....	32
<b>4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2017. godini,     u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova .....</b>	<b>33</b>
4.1 <i>Online</i> prijavljivanje neželjenih dejstava putem portala CALIMS .....	33
4.2 <i>TAIEX</i> ekspertska misija o sprovođenju inspekcije u farmakovigilanci .....	33
4.3 Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance.....	34
4.4 Aktivno učešće CALIMS na <i>WHO Sub-regional advanced training workshop on         AEFI causality assessment</i> , Rumunija, septembar 2017.....	35
<b>Zaključak.....</b>	<b>36</b>

## 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.

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 i kvaliteta prijava je jedan od najznačajnijih pokazatelja efikasnosti sistema farmakovigilance i pozornosti zdravstvenih radnika u praćenju bezbjednosti primjene lijekova. Analiza podataka iz prijava pomaže brzoj identifikaciji mogućih problema u vezi sa primjenom lijekova, blagovremenom rješavanju uočenih problema, što konačno unapređuje javno zdravlje i bezbjednost pacijenata.

Crna Gora je od oktobra 2009. godine punopravna članica Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova, tako da se sve prijave koje primi CALIMS, čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u globalnu bazu podataka ovog programa. U 2017. godini CALIMS je kroz saradnju sa ovim programom, omogućena nova funkcionalnost za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova. U pitanju je *online* forma za prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka, direktno putem portala CALIMS. Ova forma je namijenjena zdravstvenim radnicima.

Brojne aktivnosti koje je odjeljenje za farmakovigilancu sprovedo tokom 2017. godine rezultirale su najvećim brojem prijava neželjenih dejstava lijekova, koje su stigle na adresu CALIMS, od njenog osnivanja. Takođe, kvalitet prijava proslijeđenih iz Crne Gore je bio značajno veći od prosječne vrijednosti za kvalitet prijava, ostalih država članica SZO Programa. U 2017. godini CALIMS je inicirala uspostavljanje saradnje sa Zavodom za hitnu medicinsku pomoć, u cilju aktivnijeg učestvovanja zdravstvenih radnika iz ove ustanove u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova, posebno onih koja su rezultat zloupotrebe, pogrešne primjene lijekova, predoziranja, odnosno trovanja lijekovima.

U osmom 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 01.01.2017. do 31.12.2017, predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su, u cilju očuvanja javnog zdravlja donijete tokom 2017. godine.

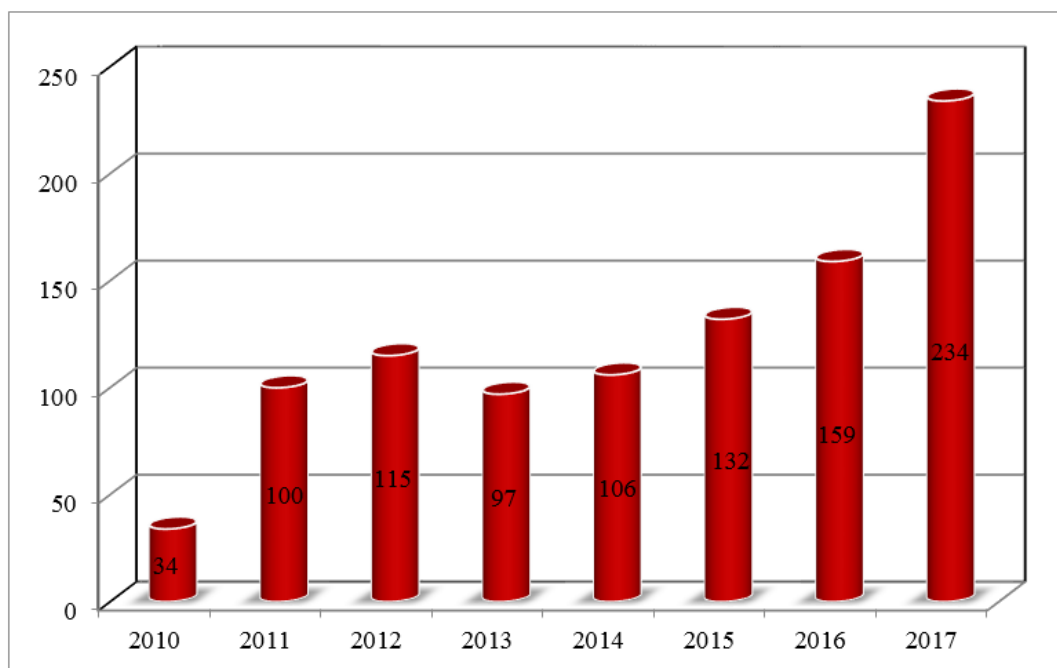


## 1. Prijave neželjenih dejstava u 2017. godini

U 2017. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 234 inicijalne i 75 *follow up* prijava sumnji na ispoljeno neželjeno dejstvo lijeka. Prijave prikupljene putem spontanog prijavljivanja i prijavljivanja iz postmarketinških neintervencijskih i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, se čuvaju u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u bazu podataka Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova.

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

- 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 i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, 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.

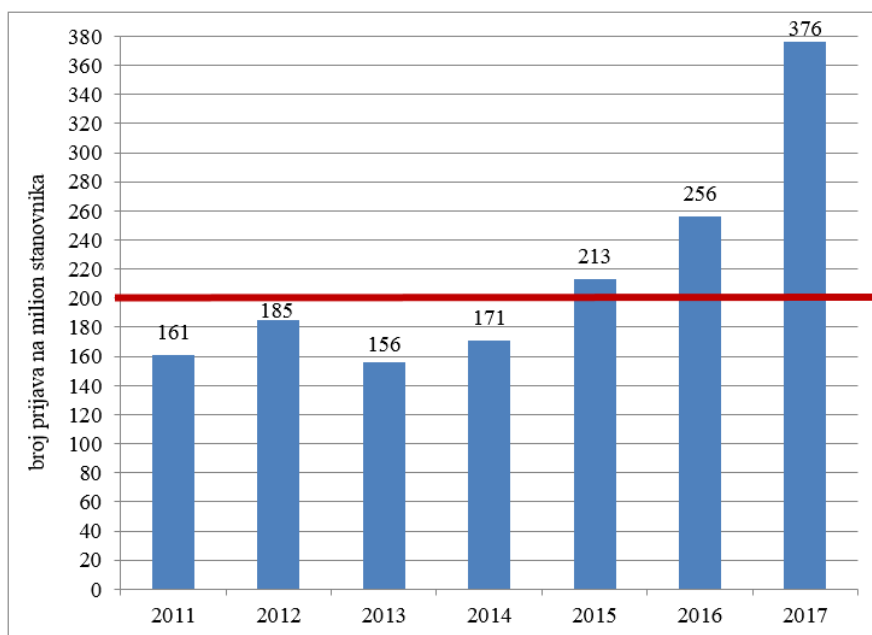


*Slika 1. Ukupan broj prijava u nacionalnoj bazi podataka u periodu od 2010. do 2017. godine*

Kontinuirano povećanje broja prijava neželjenih dejstava lijekova, zabilježeno i u 2017. 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:

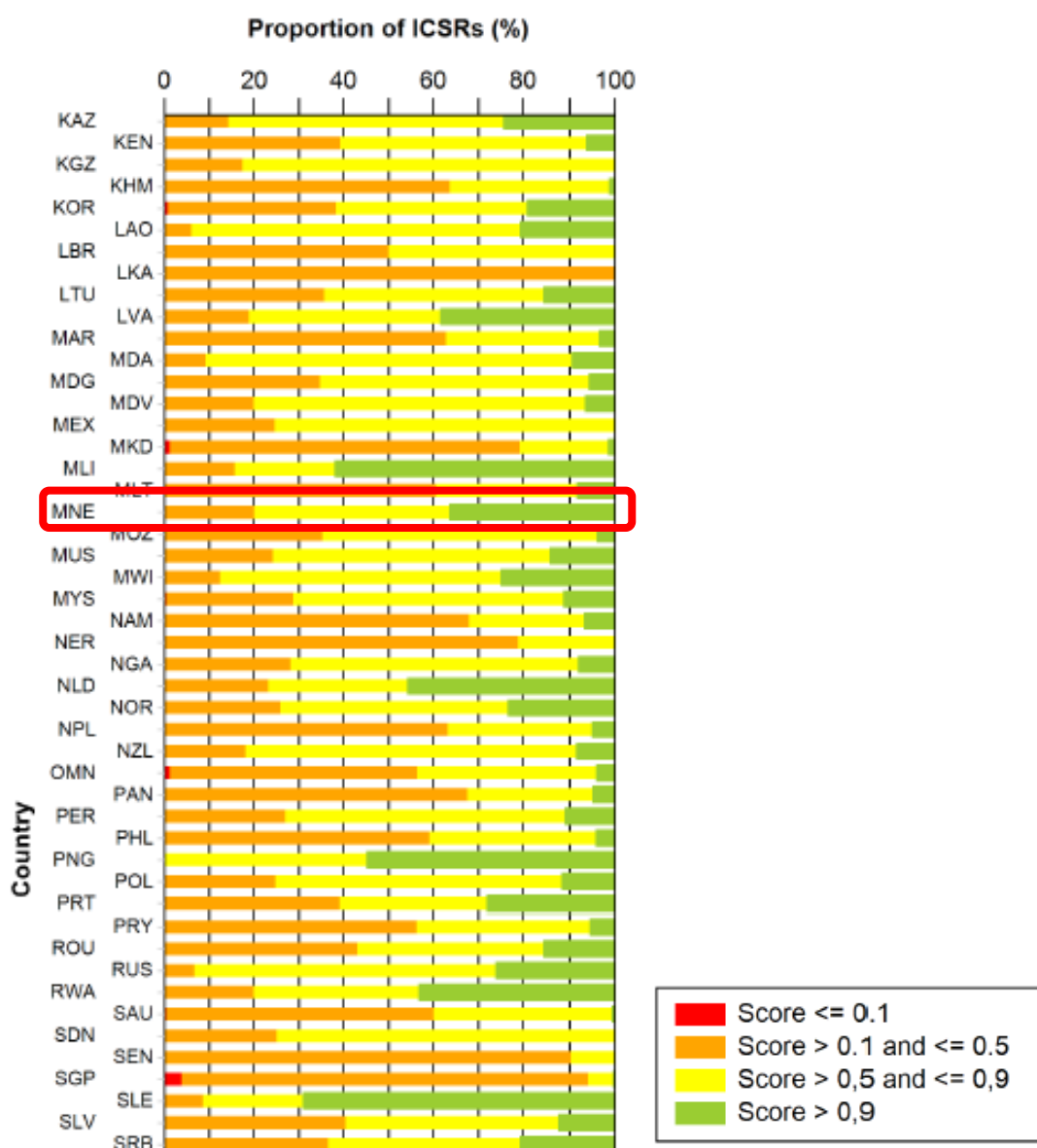
- *redovno prosljeđivanje prijavljenih neželjenih dejstava u bazu podataka SZO (mjesečno, ili najmanje jednom kvartalno)*
- *prosljeđivanje više od 200 prijava na milion stanovnika godišnje\**  
\* Uzimajući u obzir zvanične podatke Zavoda za statistiku Crne Gore (MONSTAT) o broju stanovnika u Crnoj Gori, CALIMS je tokom 2017. godine prosljedila u bazu podataka SZO ukupno 376 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 2017. godinom.



**Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za period od 2010. do 2017. godine**

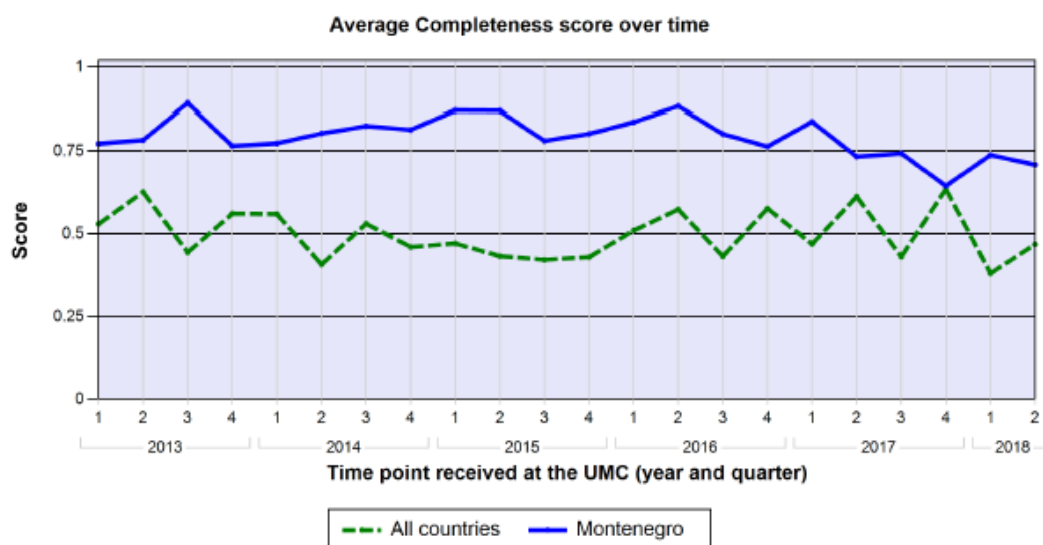
Pored broja prijavljenih neželjenih dejstava, jedan od indikatora uspješnosti i efikasnosti sistema farmakovigilance je i kvalitet svake prijave pojedinačno, u smislu informacija koje prijava sadrži. Prijave koje imaju dovoljno informacija o slučaju i koje su dobro dokumentovane, omogućavaju pouzdaniju procjenu kauzaliteta, tj. povezanosti suspektnog lijeka sa prijavljenim neželjenim reakcijama. 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 01.01.2013. do 15.05.2018.**

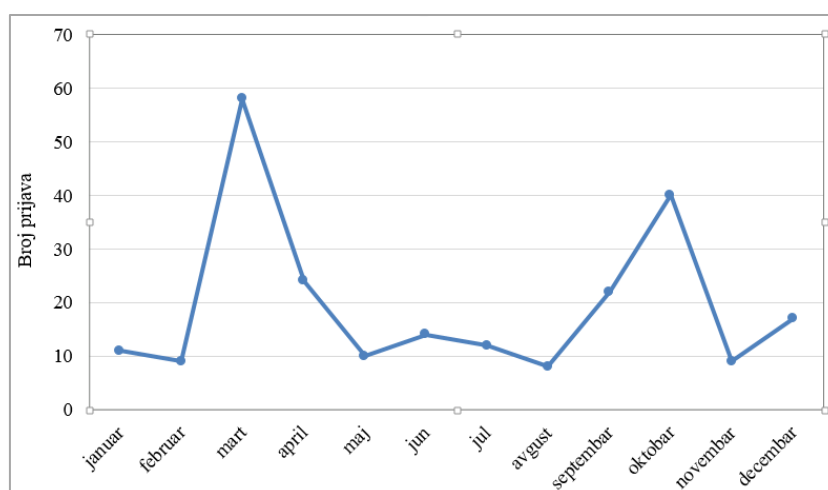
Tokom edukacija za zdravstvene radnike, u organizaciji CALIMS, ukazuje se na značaj većeg broja podataka na prijavi za pouzdaniju procjenu slučaja i donošenje odgovarajućih zaključaka.

CALIMS je krajem maja ove godine, prosljeđen od strane SZO izvještaj o kvalitetu prijava neželjenih dejstava koje potiču iz Crne Gore. Na osnovu izvještaja se može zaključiti da je parametar koji ukazuje na kvalitet prijava (*Completeness score*), veći od prosječne vrijednosti ovog parametra 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 01.01.2013. do 15.05.2018. u poređenju sa ostalim zemljama članicama**

Kada je riječ o dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2017. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su ubjedljivo najveći broj prijava dostavili CALIMS u martu (*Slika 5.*).

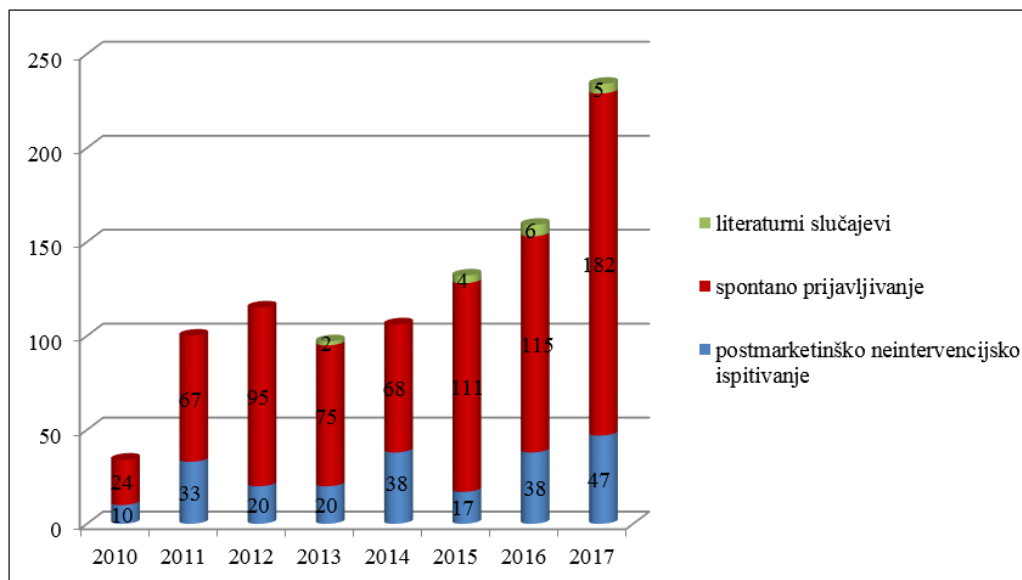


**Slika 5. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2017. godine**

## 2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

### 2.1 Izvori prijava

U toku 2017. godine CALIMS je primila ukupno 182 prijave 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 47. Ukupan broj prijava zabilježio je rast od 47.17% u odnosu na 2016. godinu (234 prijave u 2017. godini, u odnosu na 159 prijava u 2016. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je porastao za 58.26% (182 prijave u 2017. godini, u odnosu na 115 prijava u 2016. godini), dok je broj prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka porastao za 23.68% (47 prijava u 2017. godini, u odnosu na 38 prijava u 2016. godini) (*Slika 6.*).



**Slika 6. Broj prijava prikupljenih pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, spontanom prijavljivanjem i prijavljivanjem iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka u periodu od 2010. do 2017. godine**

Tokom 2017. godine CALIMS je primila 5 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 za lijek da redovno pretražuje lokalnu i globalnu relevantnu medicinsku literaturu, uključujući i publikovane radove/apstrakte sa održanih naučnih i stručnih skupova, kao značajan izvor informacija o bezbjednosti lijekova. Ukoliko su u navedenoj literaturi opisani slučajevi neželjenih dejstava koji su se ispoljili u Crnoj Gori, obaveza odgovorne osobe za farmakovigilancu nosioca dozvole za lijek je da ih bez odlaganja dostavi CALIMS, u strogo definisanim vremenskim rokovima.



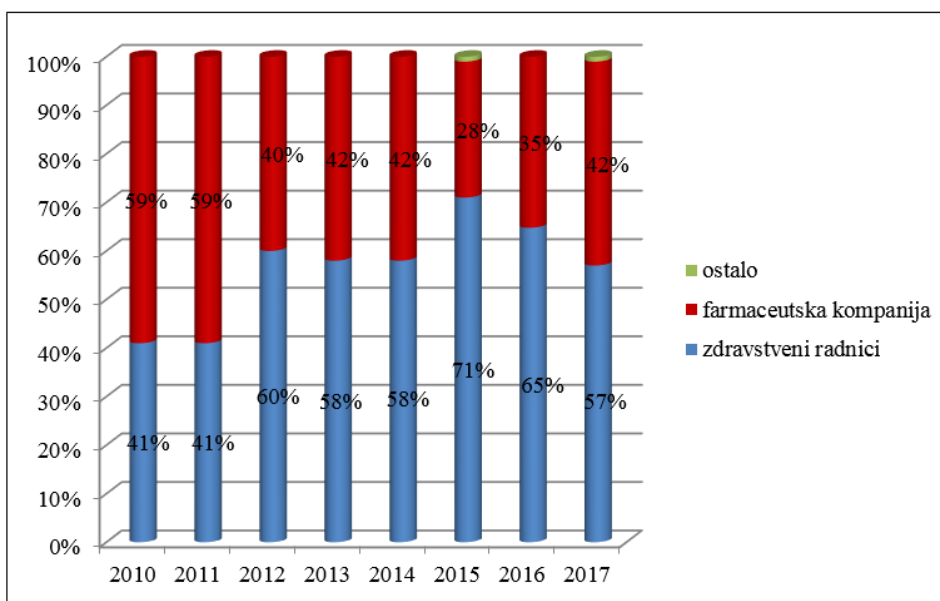
CALIMS apeluje na zdravstvene radnike da svaki slučaj ispoljenog neželjenog dejstva koji je tema njihovog naučnog/stručnog rada bez odlaganja prijave CALIMS, iz razloga što svako odloženo prijavljivanje može spriječiti blagovremenu detekciju signala i određenu regulatornu akciju/odluku CALIMS. CALIMS je identifikovala problem neprijavlivanja 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 182 spontano prijavljene sumnje na neželjeno dejstvo lijeka u 134 slučaja zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U 47 slučajeva CALIMS je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, što sa 47 prijavljenih neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka i 5 prijava dobijenih pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, čini ukupno 99 prijava koje su CALIMS prosljeđene od strane farmaceutskih kompanija (*Tabela 1., Slika 7.*).

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

<b>IZVJEŠTAČ</b>	<b>BROJ PRIJAVA</b>
<b>Zdravstveni radnik</b>	<b>134 (57.26%)</b>
<b>Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja</b>	<b>99 (42.31%)</b>
<b>Ostalo</b>	<b>1 (0.43%)</b>
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>234</b>

Kao što se može vidjeti na *slici 7* CALIMS i dalje najveći broj prijava dobija direktno od zdravstvenih radnika. Učešće zdravstvenih radnika u prijavljivanju neželjenih dejstava u 2017. godini je manje u odnosu na 2016. godinu. Razlog tome, pored i dalje skromnog učešća farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava je i veći broj prijava u prethodnoj godini iz ispitivanja i organizovanog prikupljanja podataka. Broj spontanih prijava od nosioca dozvole je i dalje mali, kada se uzme u obzir broj lijekova u prometu i broj nosilaca dozvole za lijek u Crnoj Gori. 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.



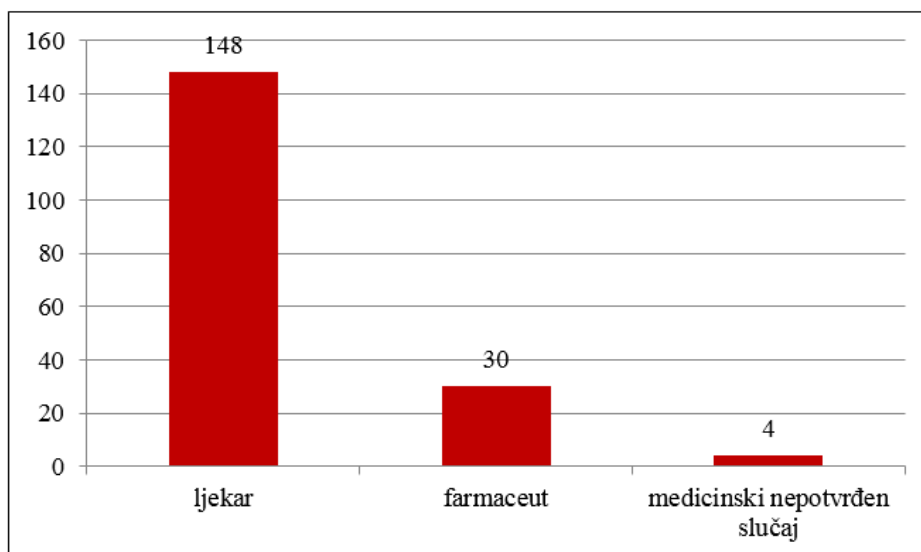
**Slika 7. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/vele drogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2010. do 2017. godine**

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

Sprovođenje inspekcije u farmakovigilanci je efikasan instrument provjere ispunjenosti zahtjeva lokalne regulative u dijelu koji se odnosi na farmakovigilancu, od strane nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori. Imajući to u vidu a u cilju jačanja internih kapaciteta CALIMS, u julu 2017. godine, u organizaciji CALIMS i Evropske komisije (TAIEX Instrument za pružanje pomoći i razmjenu informacija) u Podgorici je održana trodnevna ekspertska misija na temu sprovođenja inspekcije u farmakovigilanci. U pitanju je drugi projekat koji CALIMS uspješno realizuje uz podršku Evropske komisije, putem TAIEX programa, koji je namijenjen državama, kandidatima za članstvo u Evropskoj uniji. Cilj ekspertske misije je bio unaprijediti znanja zaposlenih u CALIMS u sprovođenju inspekcije u farmakovigilanci, što je konačno u službi zdravlja i bezbjednosti pacijenata.

### 2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

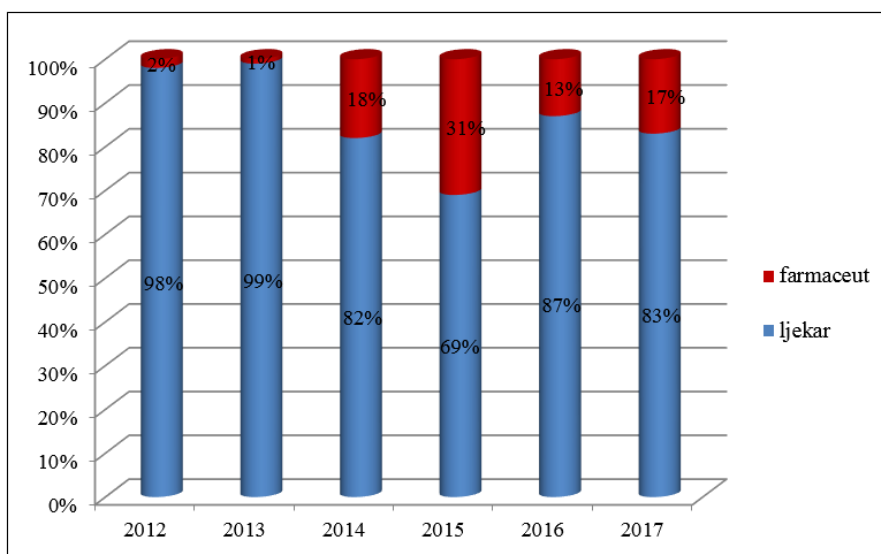
Od ukupno 182 spontano prijavljene sumnje na neželjeno dejstvo lijeka u 148 slučajeva prijavu je poslao ljekar, dok je 30 prijava CALIMS dostavio farmaceut (**Slika 8.**). Ljekari su, kao i u prethodnim godinama, zdravstveni radnici koji su najveći broj prijava prosljedili CALIMS.



**Slika 8. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanih prijava**

Tokom 2017. godine na adresu CALIMS proslijeđeno je ukupno 30 prijava od strane farmaceuta. U pitanju je statistički blag porast u odnosu na 2016. godinu, ali i dalje mali broj farmaceuta prijavljuje neželjena dejstva lijekova, uzimajući u obzir njihov broj i značaj u zdravstvenom sistemu (*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 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 i kvalitetu prijava neželjenih dejstava koje su proslijeđene CALIMS, ponovo se istakla apoteka "Medicor" iz Kotora. Od velike važnosti je da u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova pored zdravstvenih radnika koji su zaposleni u državnim zdravstvenim ustanovama, učestvuju i zdravstveni radnici zaposleni u privatnom sektoru, imajući u vidu činjenicu da je prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova jedan od kriterijuma kvaliteta rada svake zdravstvene ustanove.



**Slika 9. Prikaz učešća ljekara i farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2012. do 2017. godine**

Vrlo značajan parametar za izvještavanje i praćenje je i specijalnost zdravstvenih radnika koji su prijavili neželjena dejstva CALIMS. Izvještavanje po ovom parametru je od velikog značaja za ciljne edukacije i dalju strategiju CALIMS u pogledu unapređenja sistema farmakovigilance (**Tabela 2.**). Najveći broj prijava u 2017. godini su dostavili reumatolozi, zdravstveni radnici koji od osnivanja CALIMS predstavljaju značajnu kategoriju zdravstvenih radnika, prijavitelja neželjenih dejstava lijekova. Ljekari iz Domova zdravlja (PZZ) takođe predstavljaju značajnu grupu prijavitelja neželjenih dejstava lijekova (izabrani doktori za odrasle, djecu) koji uglavnom prijavljuju neželjena dejstva putem IISZ

**Tabela 2. Broj prijava prema specijalnosti primarnih izvještača**

<b>SPECIJALIZACIJA</b>	<b>BROJ PRIJAVA</b>
Reumatologija	50
Medicina rada/porodična medicina	28
Pedijatrija	27
Gastroenterologija	11
Onkologija	7
Radiologija	5
Interna medicina	6
Opšta medicina	3
Endokrinologija	1
Epidemiologija	1
Infektologija	1
Neurologija	1
Doktor medicine	5
Nepoznato	2
<b>UKUPNO</b>	<b>148</b>

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.

Tokom 2017. godine u komunikaciji sa Stomatološkom komorom, vezano za usvajanje Pravilnika o kontinuiranoj edukaciji i načinu vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja doktora stomatologije, na predlog CALIMS, prijavljivanje neželjenog dejstva lijeka je prepoznato kao vid kontinuirane edukacije stomatologa. Svaka validna prijava neželjenog dejstva lijeka, prosljeđena od strane stomatologa i prihvaćena od CALIMS, biće bodovana od ovog strukovnog udruženja sa 5 bodova.

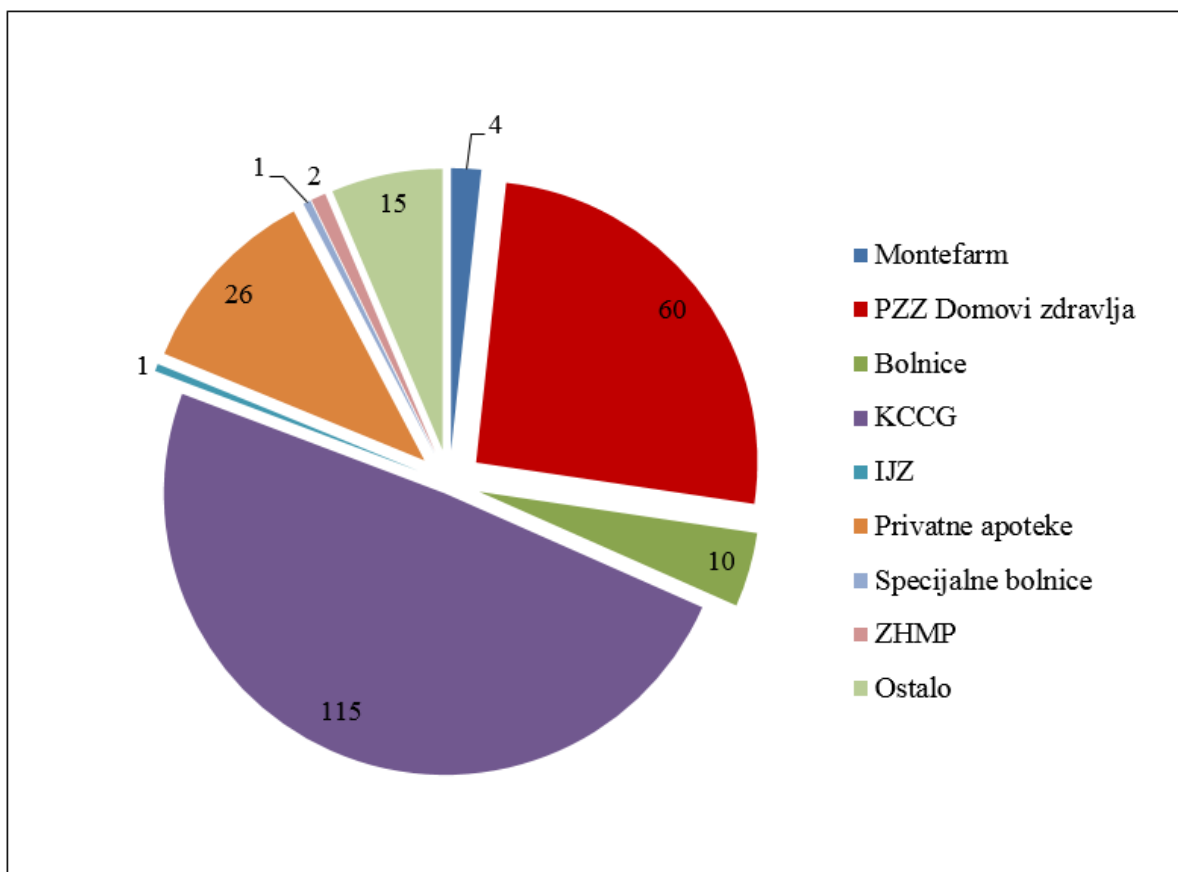
### 2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz Kliničkog Centra Crne Gore, što je i za očekivati, imajući u vidu, veliki broj zaposlenih zdravstvenih radnika i veliki broj pacijenata koji se zbrinjavaju u ovoj ustanovi (*Tabela 3., Slika 10.*). U domovima zdravlja, od maja 2012. godine 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 su četiri prijave iz opštih bolnica prosljeđene CALIMS na ovaj način.

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

ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	115
Dom zdravlja Bijelo Polje	18
PZU Apoteka Medicor, Kotor	18
Dom zdravlja Berane	10
Opšta bolnica Bar	9
Dom zdravlja Podgorica	8
Dom zdravlja Tivat	4
Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm"	4
Dom zdravlja Bar	4
Dom zdravlja Rožaje	4
Dom zdravlja Mojkovac	4
Dom zdravlja Danilovgrad	3
PZU Apoteka Cosmetics pharmacy	3
Dom zdravlja Herceg Novi	2
Dom zdravlja Cetinje	2
Zavod za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore	2
Opšta bolnica Nikšić	1
Dom zdravlja Nikšić	1
Institut za javno zdravlje	1
PZU Apoteka Molekul, Budva	1
PZU Apoteka Benu	1
PZU Apoteka Tea Medica	1
PZU Apoteka Čukvas, Herceg Novi	1
PZU Apoteka Sreća, Podgorica	1

<b>Specijalna bolnica Brezovik</b>	<b>1</b>
<b>Nepoznato</b>	<b>15</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>234</b>



**Slika 10. Prikaz učešća zdravstvenih ustanova u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova**

CALIMS je uradila i analizu prijavljenih neželjenih dejstava po opštinama. Očekivano, najveći broj prijava je prosljeđen CALIMS iz opštine Podgorica (*Slika 11.*).



*Slika 11. Prikaz broja prijavi neželjenih dejstava lijekova prema opštinama*

### 2.1.3 Izvori prijavi prema farmaceutskim kompanijama

Broj prijavi 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 2017. godine**

<b>FARMACEUTSKA KOMPANIJA</b>	<b>BROJ PRIJAVA</b>
<b>Roche</b>	<b>37</b>
<b>Pfizer</b>	<b>21</b>
<b>Sanofi</b>	<b>4</b>
<b>Astellas</b>	<b>3</b>
<b>Hemofarm</b>	<b>4</b>
<b>Janssen</b>	<b>8</b>
<b>N.V. Organon</b>	<b>1</b>
<b>GlaxoSmithKline</b>	<b>1</b>
<b>Actavis</b>	<b>2</b>
<b>Takeda</b>	<b>2</b>
<b>Bayer</b>	<b>7</b>
<b>Merck Sharp &amp; Dohme</b>	<b>1</b>
<b>Merck KGaA</b>	<b>3</b>
<b>Novartis</b>	<b>4</b>
<b>Novo Nordisk</b>	<b>1</b>

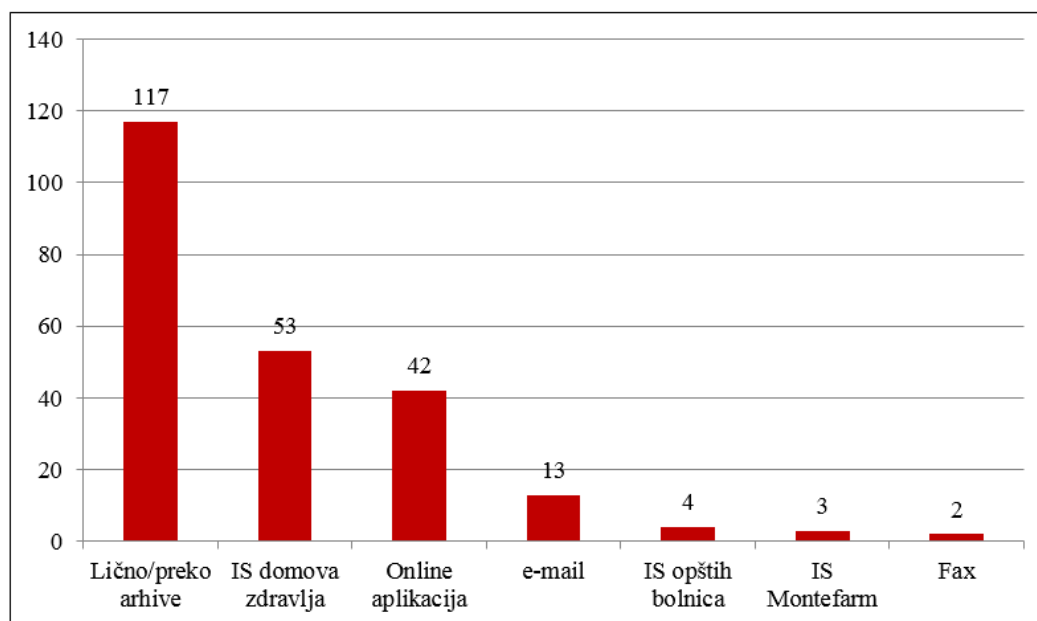
Analizom tabele može se zaključiti da u prijavljivanju neželjenih dejstava dominiraju nosioci dozvole za originalne lijekove. Zahtjevi lokalne regulative u oblasti farmakovigilance ne razlikuju sistem farmakovigilance za nosioce dozvole za originalne i generičke lijekove. Svi nosioci dozvole za lijek moraju imati sistem farmakovigilance. Broj i kvalitet prijava koje nosioci dozvole za lijek dostavljaju CALIMS je jedan od najznačajnijih indikatora efikasnosti njihovog sistema farmakovigilance.

#### **2.1.4 Načini prijavljivanja**

CALIMS u kontinuitetu unapređuje i osmišljava nove načine za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova, kako bi proces prijavljivanja učinila što jednostavnijim za zdravstvene radnike, u cilju boljeg praćenja bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori.



U ovom, kao i u prethodnom izvještaju urađena je analiza prijava u odnosu na način na koji su zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija dostavljali prijave CALIMS (*Slika 12*).



**Slika 12. Broj prijavi neželjenih dejstava prema načinu prijavljivanja**

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. Istu mogućnost imaju i farmaceuti iz ZU Apoteke Crne Gore "Montefarm", zdravstvenoj ustanovi koja okuplja najveći broj farmaceuta, koji su zbog direktnog kontakta sa pacijentom, vrlo značajan izvor informacija o bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori. 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.

Tokom 2017. godine putem *online* aplikacije zdravstveni radnici su prijavili ukupno 42 prijave, što je značajan procenat učešća u ukupnom broju prijavi, imajući u vidu činjenicu da je funkcionalnost *online* prijave omogućena počev od 16.03.2017. godine.

Sve prijave koje zdravstveni radnici prosljede na ovaj način CALIMS, se direktno prenose u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*VigiBase*) koju vodi Svjetska zdravstvena organizacija, što značajno olakšava i ubrzava proces obrade prijave od strane zaposlenih u CALIMS. Zbog ove činjenice kao i zbog toga što predstavlja izuzetno jednostavan način popunjavanja prijave za zdravstvenog radnika, CALIMS će u kontinuitetu raditi na

promociji ove forme, posebno za zdravstvene radnike iz ustanova koje nijesu dio IISZ, sve u cilju jednostavnog i efikasnog prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova.

Prijavljivanje neželjenih dejstava putem IISZ, unaprijeđeno i pojednostavljeno zahvaljujući povratnim informacijama od zdravstvenih radnika – korisnika forme, treba da bude dominantan način prijavljivanja iz zdravstveni ustanova koje su dio ovog sistema. Na taj način, u bazi medicinskih podataka, raspoloživi su i podaci o neželjenim dejstvima koja su se ispoljila kod određenog pacijenta.

## **2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova**

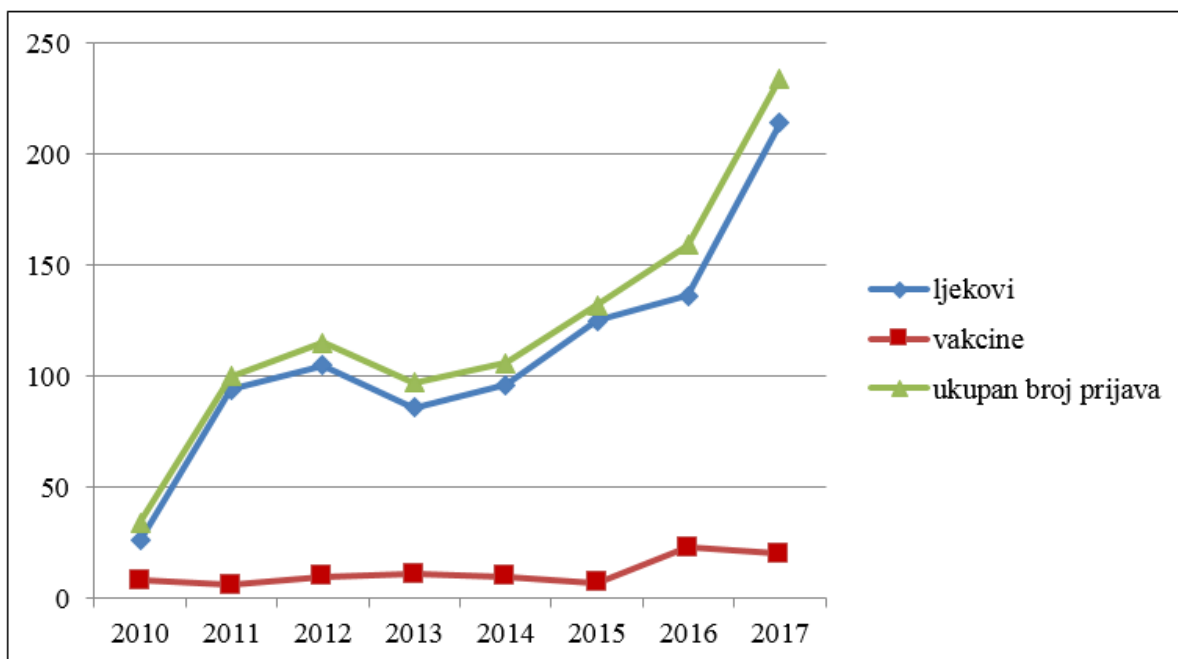
### **2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove**

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.

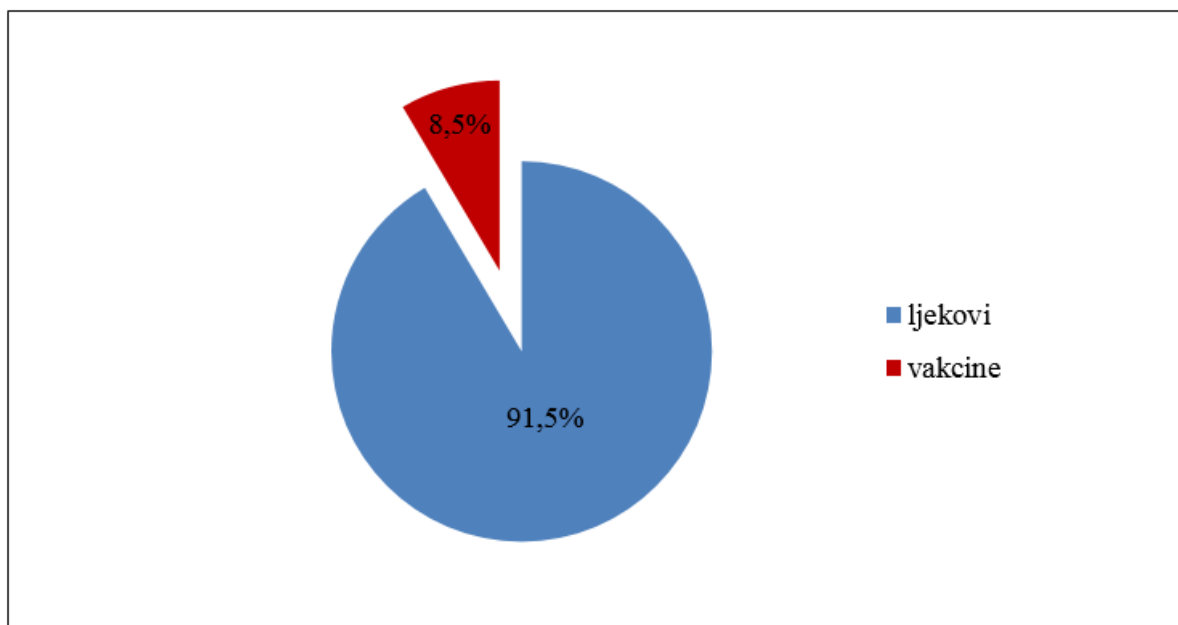
Uzročno posljedičnu povezanost (kauzalnost) između primjene vakcine i ispoljenog neželjenog dejstva, procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CALIMS, Instituta za javno zdravlje i zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2017. godine održana su dva sastanka stručne grupe za vakcine, na kojima su procijenjivane neželjene reakcije nakon vakcinacije u pogledu ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

CALIMS je u toku 2017. godine primila ukupno 20 prijava koje se odnose na vakcine. U 2016. taj broj je bio 23, u 2015. 7, u 2014. 10, u 2013. 11, u 2012. 10, u 2011. 6, a u 2010. 8 prijava (*Slika 13., Slika 14.*).

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 vaccine u periodu od 2010. do 2017. godine**



**Slika 14. Udio prijava na vaccine u spontanom prijavljivanju u 2017. godini**

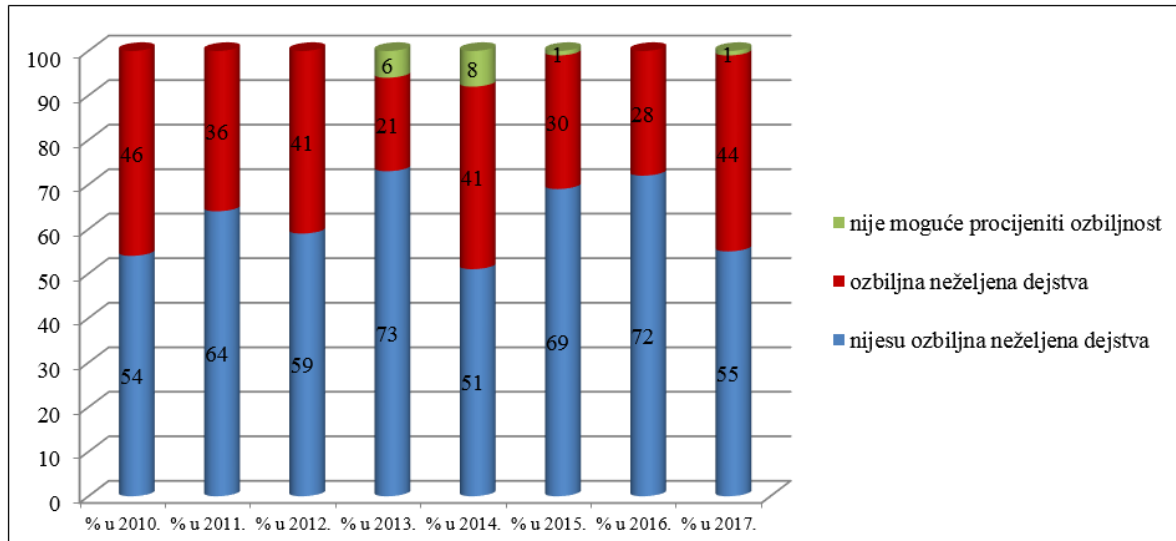
Najveći broj prijava sumnji na neželjene reakcije nakon vakcinacije u 2017. godini je prosljeđen CALIMS i Institutu za javno zdravlje putem IISZ.

## 2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 234 primljene prijave, 102 prijave (44%) 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 129 prijava (55%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera, dok u 3 prijave (1%) nije bilo moguće procijeniti ozbiljnost (*Slika 15.*).



**Slika 15. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u periodu od 2010. do 2017. godine**

U najvećem broju slučajeva su kao kriterijumi za ozbiljnost navedeni klinički značajno stanje koje je zahtijevalo hitnu intervenciju i hospitalizacija ili produžetak hospitalizacije, pri čemu jedna prijava može zadovoljavati i više od jednog kriterijuma za ozbiljnost, 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

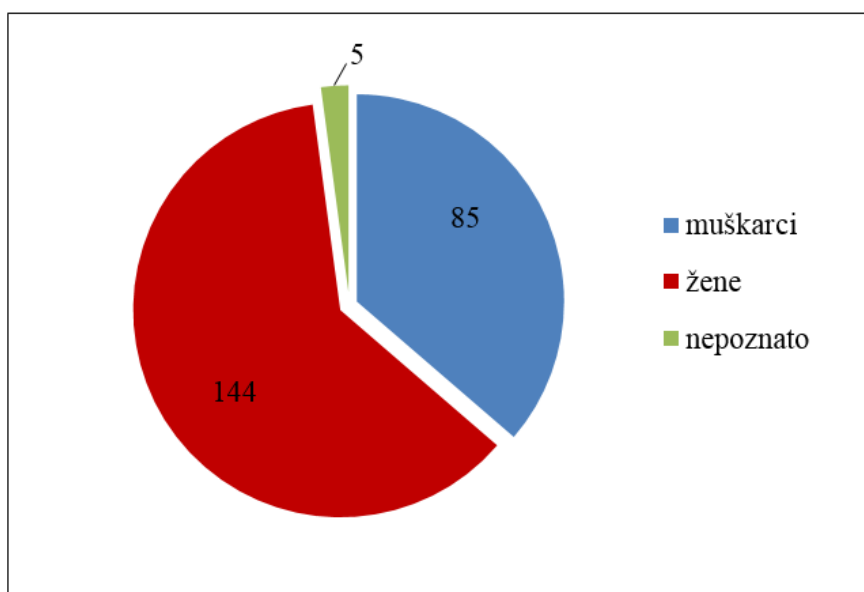
značajnih stanja (*Important Medical Event Terms - IME List*), koja predstavlja smjernicu za lakšu klasifikaciju, analizu i procjenu prikupljenih podataka o neželjenim dejstvima.

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 između nadležnih Agencija za lijekove i farmaceutskih kompanija.

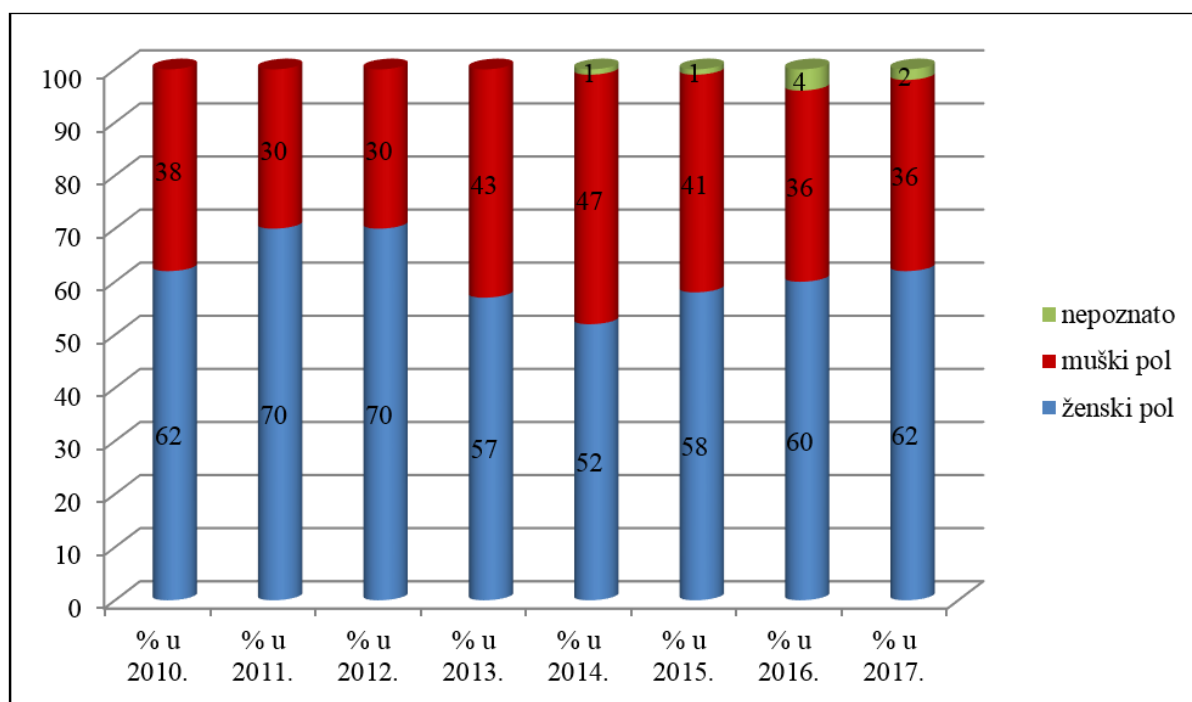
Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika.

### 2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijava prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2017. godini kao i u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015. i 2016. 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 2017. godini**

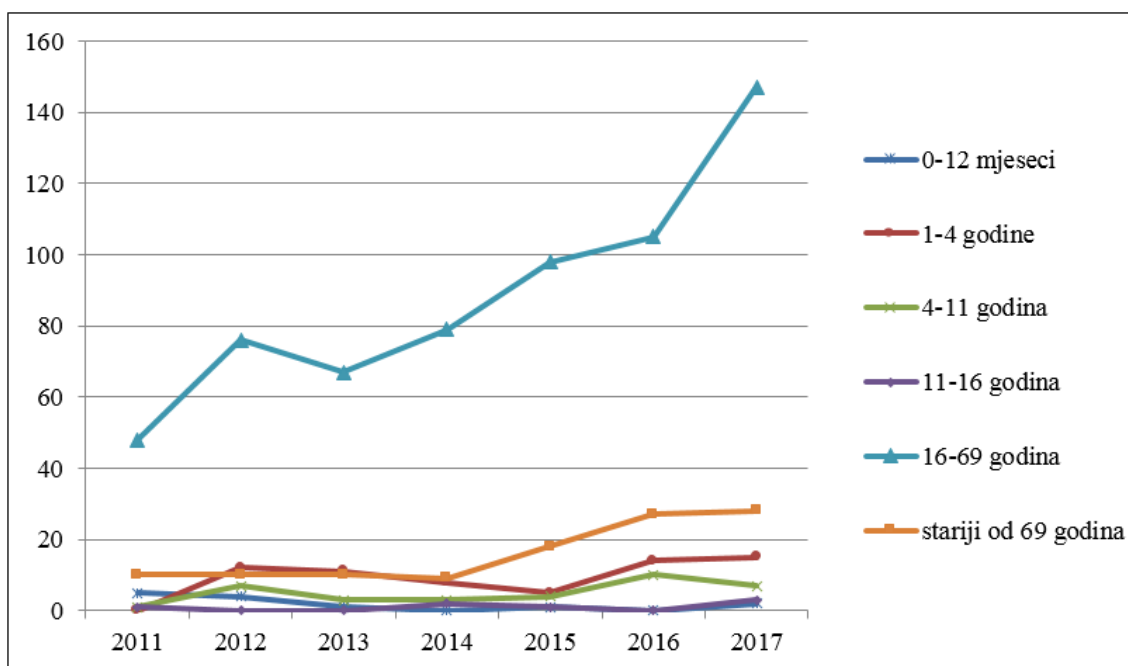


**Slika 17. Udio prijava u odnosu na pol u periodu od 2010. do 2017. godine**

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lijekove u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u **tabeli 5**. 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 18.**).

**Tabela 5. Klasifikacija prijava prema uzrastu pacijenta**

STAROSNA GRUPA	BROJ PRIJAVA
<b>0-12 mjeseci</b> <i>neonate</i>	<b>2</b>
<b>1-4 godine</b> <i>infant</i>	<b>15</b>
<b>4-11 godina</b> <i>child</i>	<b>7</b>
<b>11-16 godina</b> <i>adolescent</i>	<b>3</b>
<b>16-69 godina</b> <i>adult</i>	<b>147</b>
<b>stariji od 69 godina</b> <i>elderly</i>	<b>28</b>
<b>Nepoznato</b>	<b>32</b>
<b>UKUPNO PRIJAVA</b>	<b>234</b>



*Slika 18. Kretanje broja prijava prema uzrastu u periodu od 2011. do 2017. godine*

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

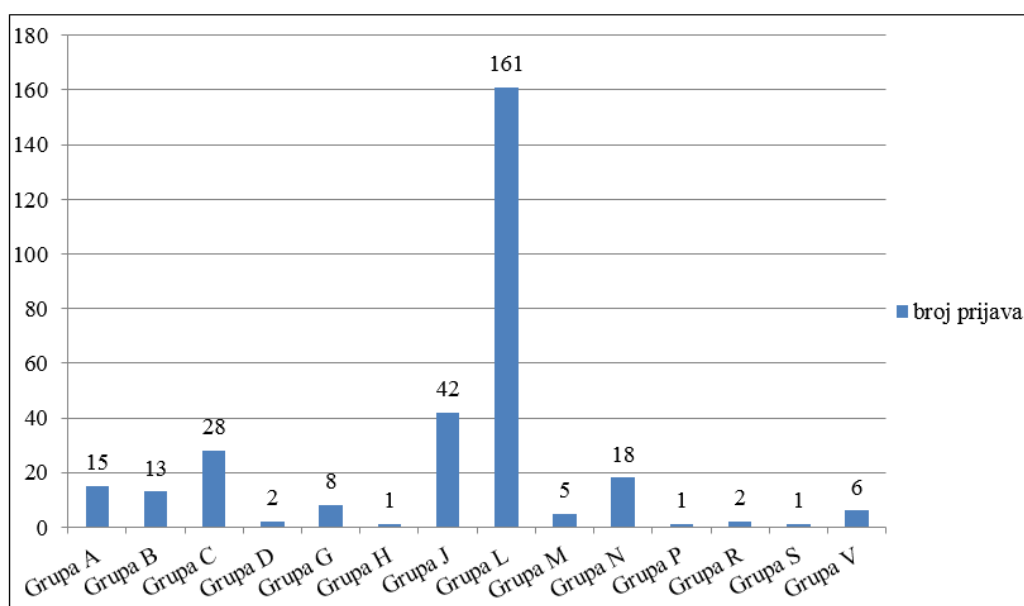
Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 234 prikupljenih prijava, 303 lijekova je označeno kao suspektan lijek (lijek za koji postoji sumnja da je izazvao neželjeno dejstvo).

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
<b>A</b>	Alimentarni trakt i metabolizam (Ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	<b>15</b>
<b>B</b>	Krv i krvotvorni organi (Ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	<b>13</b>
<b>C</b>	Kardiovaskularni sistem (Ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	<b>28</b>
<b>D</b>	Koža i potkožno tkivo (Ljekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	<b>2</b>
<b>G</b>	Genitourinarni sistem i polni hormoni (Ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	<b>8</b>

<b>H</b>	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	<b>1</b>
<b>J</b>	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	<b>42</b>
<b>L</b>	Antineoplastici i imunomodulatori	<b>161</b>
<b>M</b>	Mišićno-kostni sistem (lijekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	<b>5</b>
<b>N</b>	Nervni sistem (lijekovi koji djeluju na nervni sistem)	<b>18</b>
<b>P</b>	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (lijekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	<b>1</b>
<b>R</b>	Respiratorni sistem (lijekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	<b>2</b>
<b>S</b>	Senzorni organi (lijekovi koji djeluju na oko i uho)	<b>1</b>
<b>V</b>	Razno	<b>6</b>
<b>UKUPNO</b>		<b>303</b>

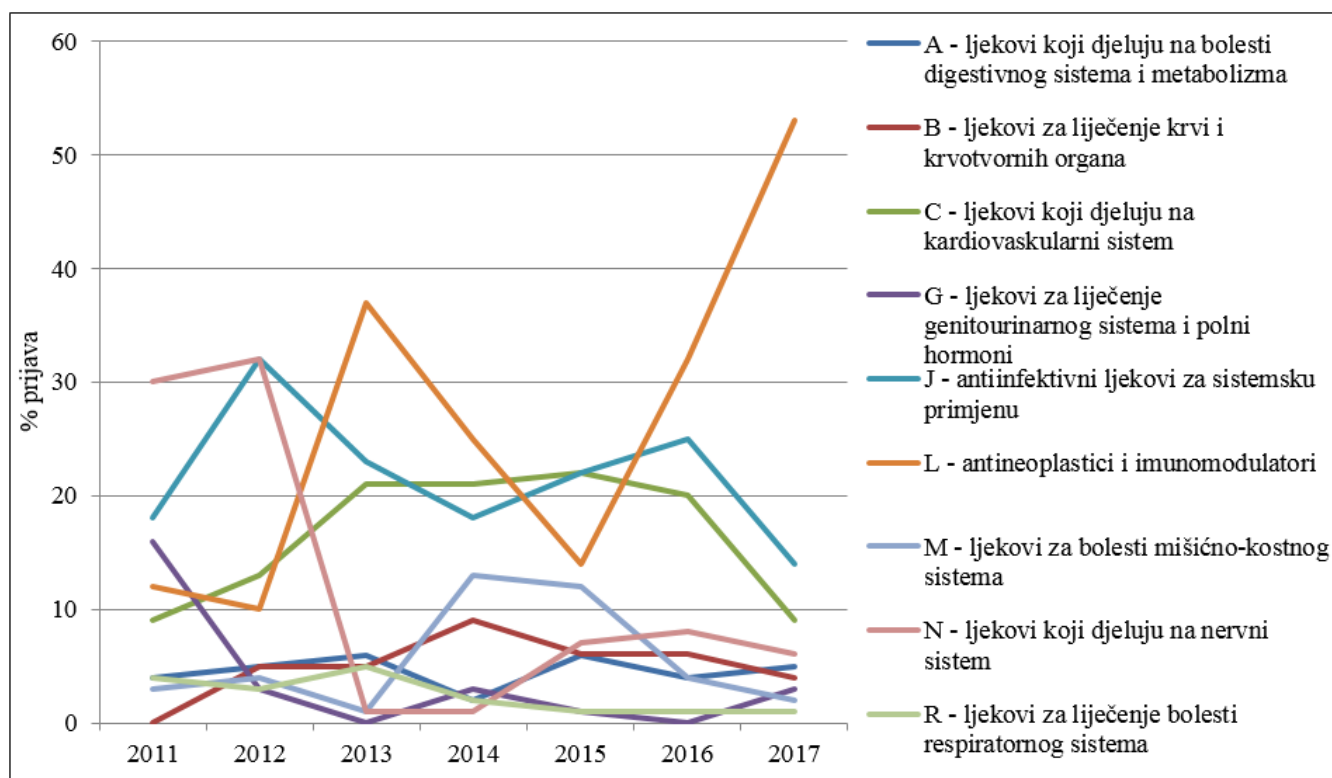


**Slika 19. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova**



**Tabela 7. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2017. godine**

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



**Slika 20. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2017. godine**

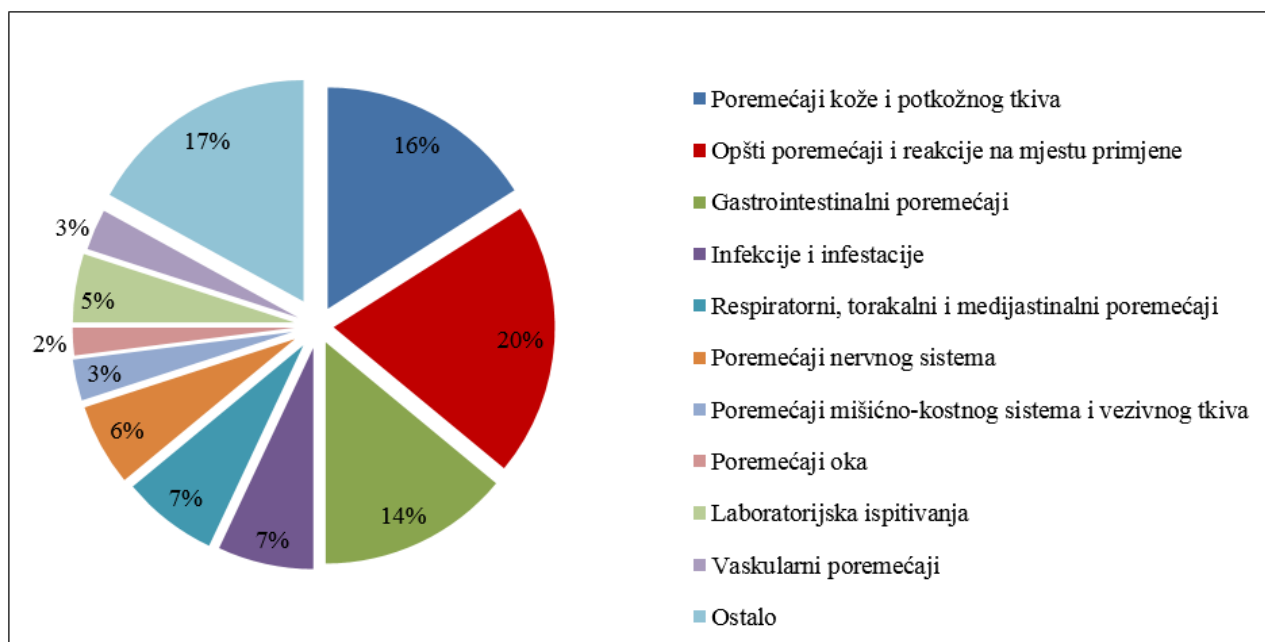
### 2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

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 521 neželjenih reakcija.

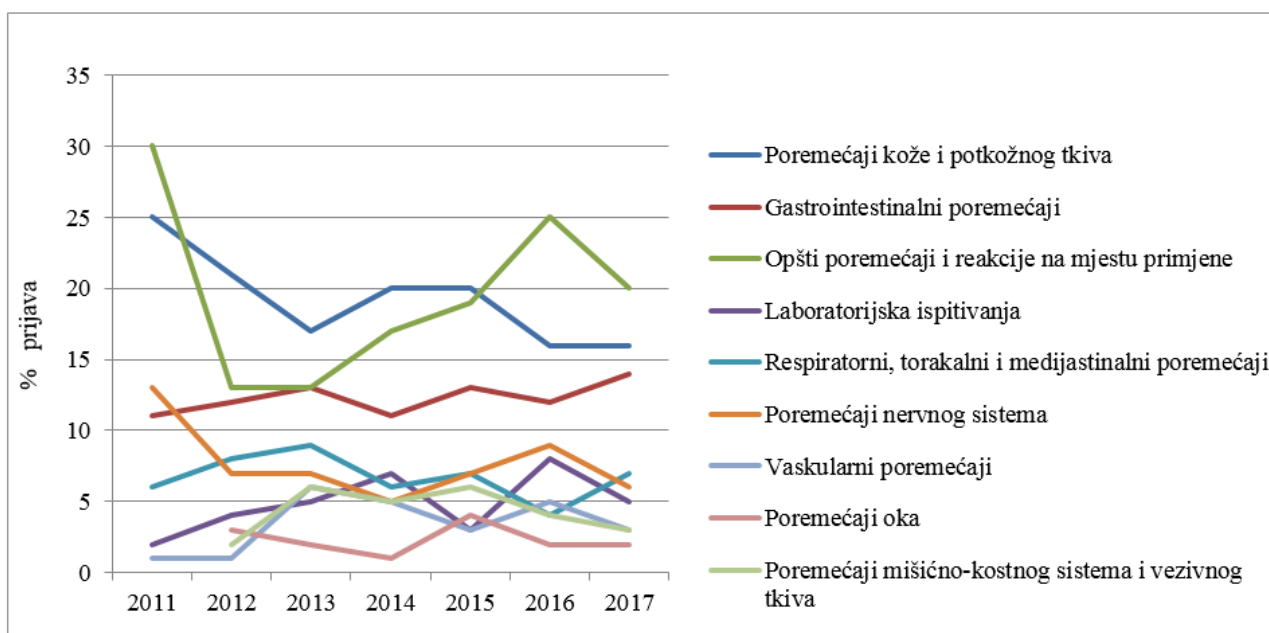
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju čine Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (20%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (16%), Gastrointestinalni poremećaji (14%), Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (7%), Infekcije i infestacije (7%), Poremećaji nervnog sistema (6%) (**Tabela 8., Slika 21., Slika 22.**).

**Tabela 8. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2017. godine**

Sistem organa (SOC)	Broj neželjenih dejstava 2017. godina	2017. godina %	2016. godina %	2015. godina %	2014. godina %	2013. godina %	2012. godina %	2011. godina %
Poremećaji krvi i limfnog sistema	24							
Srčani poremećaji	5							
Poremećaji uha i labirinta	3							
Endokrini poremećaji	1							
<b>Poremećaji oka</b>	<b>12</b>	<b>2%</b>	<b>2%</b>	<b>4%</b>	<b>1%</b>	<b>2%</b>	<b>3%</b>	<b>-</b>
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	<b>73</b>	<b>14%</b>	<b>12%</b>	<b>13%</b>	<b>11%</b>	<b>13%</b>	<b>12%</b>	<b>11%</b>
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	<b>102</b>	<b>20%</b>	<b>25%</b>	<b>19%</b>	<b>17%</b>	<b>13%</b>	<b>13%</b>	<b>30%</b>
Hepatobilijarni poremećaji	7							
Imunološki poremećaji	6							
Infekcije i infestacije	35							
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	6							
<b>Laboratorijska ispitivanja</b>	<b>29</b>	<b>5%</b>	<b>8%</b>	<b>3%</b>	<b>7%</b>	<b>5%</b>	<b>4%</b>	<b>2%</b>
Poremećaji metabolizma i ishrane	5							
<b>Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva</b>	<b>15</b>	<b>3%</b>	<b>4%</b>	<b>6%</b>	<b>5%</b>	<b>6%</b>	<b>2%</b>	<b>-</b>
Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	7							
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	<b>31</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>7%</b>	<b>5%</b>	<b>7%</b>	<b>7%</b>	<b>13%</b>
Trudnoća, puerperium i perinatalna stanja	2							
Problemi sa proizvodima	1							
Psihijatrijski poremećaji	6							
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	6							
Poremećaji reproduktivnih organa i na nivou dojki	8							
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	<b>35</b>	<b>7%</b>	<b>4%</b>	<b>7%</b>	<b>6%</b>	<b>9%</b>	<b>8%</b>	<b>6%</b>
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	<b>86</b>	<b>16%</b>	<b>16%</b>	<b>20%</b>	<b>20%</b>	<b>17%</b>	<b>21%</b>	<b>25%</b>
<b>Vaskularni poremećaji</b>	<b>15</b>	<b>3%</b>	<b>5%</b>	<b>3%</b>	<b>5%</b>	<b>6%</b>	<b>1%</b>	<b>1%</b>
<b>UKUPNO</b>	<b>521</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>



**Slika 21.** Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2017. godini



**Slika 22.** Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2017. godine

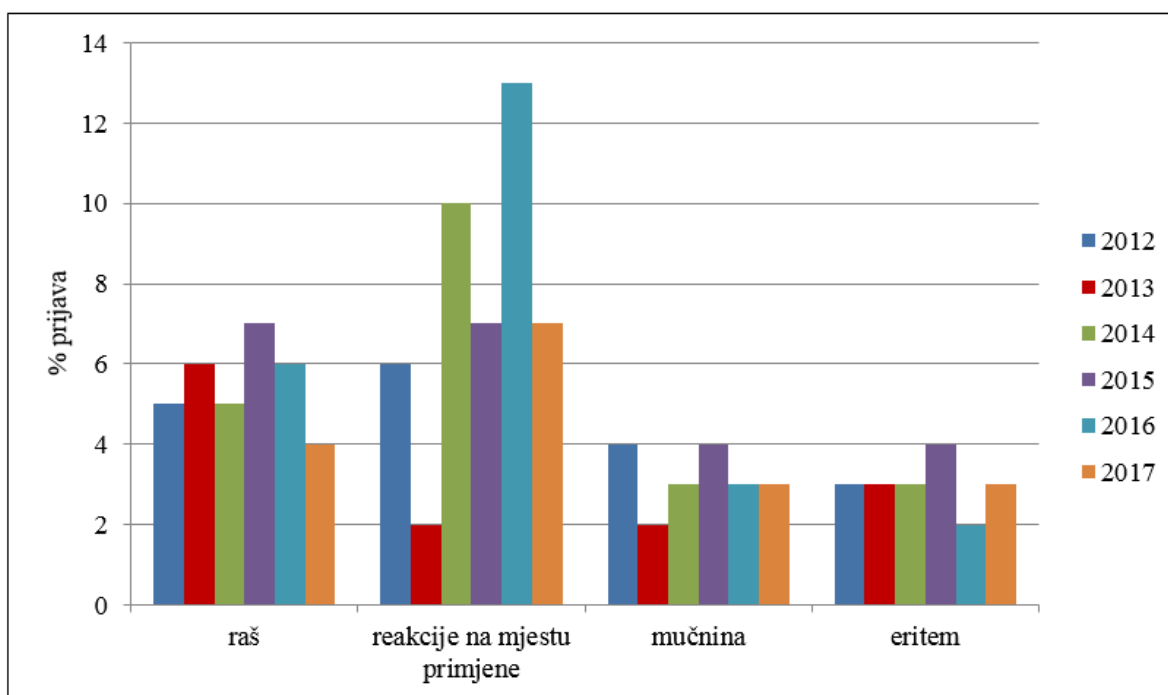
### 2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U **tabeli 9** dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2017. 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 periodu od 2012. do 2017. godine.

**Tabela 9. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2017. godini**

Neželjeno dejstvo	Broj prijava
reakcije na mjestu primjene	39 (7%)
raš	19 (4%)
eritem	18 (3%)
sindrom šaka i stopalo	15 (3%)
mučnina	14 (3%)
dijareja	13 (2%)
hipertenzija	10 (2%)
abdominalni bol	10 (2%)
astenija	9 (2%)
povišena temperatura	9 (2%)



**Slika 23. Uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u periodu od 2012. do 2017. godine**

### 3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2017. godini

U protekloj godini CALIMS je odobrila ukupno 12 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](http://www.calims.me)), u dijelu Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima. Distribuciju pisama vrše nosioci dozvole za lijek, dok CALIMS po potrebi direktno informiše zdravstvene radnike zaposlene u domovima zdravlja i opštim bolnicama, pomoću sistema za slanje poruka u okviru integralnog zdravstvenog informacionog sistema. Na ovaj način CALIMS je u mogućnosti da na brz i jednostavan način informaciju važnu za bezbjednu primjenu određenog lijeka dostavi upravo onim zdravstvenim radnicima kojima je namijenjena.

Posebna pažnja posvećena je praćenju bezbjednosti lijekova koji se nalaze na Listi lijekova pod dodatnim praćenjem (*List of medicinal products under additional monitoring*) Evropske agencije za lijekove (*European Medicines Agency, EMA*). U pitanju su lijekovi koji sadrže novu aktivnu supstancu, novi biološki lijekovi, lijekovi za koje se sprovodi postmarketinška studija bezbjednosti, kao i lijekovi za koje je izdata uslovna dozvola, ili je dozvola za lijek izdata pod posebnim okolnostima. Sažetak karakteristika lijeka, uputstvo za pacijenta, kao i pismo zdravstvenim radnicima koje se odnosi na lijek koji je pod dodatnim praćenjem, sadrže posebnu oznaku, kojom se zdravstveni radnici pozivaju na dodatnu pozornost:

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

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 određenog 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 oko 40 lijekova.

### **3.1 Doziranje lijeka Keppra**

U februaru 2017. godine CALIMS je putem pisma informisala zdravstvene radnike o potencijalnom riziku od medicinskih grešaka povezanih sa predoziranjem lijekom Keppra (levetiracetam), oralni rastvor, 100mg/ml. Nakon što su u zemljama EU prijavljeni slučajevi slučajnog predoziranja ovim lijekom (dozom koja je bila i do desetostruko veća od predviđene, uglavnom kod djece uzrasta od 6 mjeseci do 11 godina), ustanovljeno je da je važan uzrok predoziranja korišćenje neodgovarajućeg šprica za doziranje – npr. zamjena šprica od 1ml i šprica od 10 ml, što ima za posljedicu desetostruko predoziranje. Predoziranje levetiracetamom može dovesti do ozbiljnih neželjenih dejstava, poput smanjenog nivoa svijesti, depresije disanja i kome. Iz ovih razloga je naročito važno da ljekari propišu, a farmaceuti izdaju, odgovarajuću veličinu pakovanja lijeka Keppra, oralni rastvor, uz špric koji pripada propisanom pakovanju i omogućava precizno odmjeravanje propisane doze. Ljekari uvijek treba da propišu dozu u mg, sa odgovarajućom vrijednošću u ml, koja je određena prema uzrastu pacijenta, a ljekari i farmaceuti treba da daju jasan savjet pacijentu i/ili staratelju o tome kako odrediti propisanu dozu. Proizvođač lijeka Keppra je izmijenio uputstvo za pacijenta, kao i spoljašnje pakovanje lijeka, kako bi se bolje razumjele preporuke o doziranju i izbjegle nejasnoće oko veličine bočice i odgovarajućeg šprica. Putem pisma, zdravstvenim radnicima su dostavljene detaljne informacije o doziranju ovog lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

### **3.2 Rizik od PML-a nakon primjene lijeka Tysabri**

CALIMS je u junu 2017. odobrila tekst pisma zdravstvenim radnicima o najnovijim informacijama u vezi sa minimizacijom rizika od progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kod pacijenata koji su na terapiji lijekom Tysabri (natalizumab). Zdravstveni radnici su putem pisma upoznati sa važnim novim mjerama koje mogu pomoći u ranijem prepoznavanju PML-a, sa ciljem daljeg poboljšanja ishoda kod onih pacijenata koji razvijaju PML. Takođe, pismo sadrži najnovije procjene rizika od PML kod pacijenata liječenih lijekom Tysabri. Kako se lijek Tysabri nalazi na Listi lijekova pod dodatnim praćenjem Evropske agencije za lijekove (EMA), u pismu je pomoću oznake obrnutog crnog trougla ▼ i odgovarajućeg teksta naglašeno da je potrebno da zdravstveni radnici prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka, sa ciljem brzog otkrivanja novih bezbjednosnih informacija. Osim pisma, zdravstvenim radnicima je distribuiran i edukativni materijal za lijek Tysabri, koji sadrži smjernice za ljekare i karticu upozorenja za pacijente, sa ciljem minimizacije rizika od pojave atipičnih/oportunističkih infekcija, u prvom redu progresivne multifokalne leukoencefalopatije. Osim toga, edukativni materijali se odnose i na minimizaciju rizika od reakcija na infuziju, reakcija preosjetljivosti i formiranja anti-natalizumab antitijela.

### **3.3 Nova kontraindikacija injekcionih lijekova metilprednizolona**

U septembru 2017. CALIMS je odobrila pismo zdravstvenim radnicima koje se odnosi na novu kontraindikaciju injekcionih lijekova metilprednizolona koji sadrže laktozu, kod pacijenata alergičnih na kravlje mlijeko, liječenih zbog alergijskih stanja. Naime, primjena injekcionih lijekova metilprednizolona koji sadrže laktozu goveđeg porijekla za terapiju alergijskih stanja, može prouzrokovati ozbiljne alergijske reakcije kod pacijenata alergičnih na proteine kravljeg mlijeka. Ovi lijekovi su sada kontraindikovani kod pacijenata sa poznatom, ili sumnjom na alergiju na kravlje mlijeko. Kod pacijenata koji primaju ovaj lijek za liječenje akutnih

alergijskih stanja, kod kojih nastupi pogoršanje simptoma alergije, ili se pojave novi simptomi, treba posumnjati na alergijsku reakciju na proteine kravljeg mlijeka, te prekinuti primjenu lijeka.

### **3.4 Gadolinijumska kontrastna sredstva – ažurirane preporuke**

U decembru 2017. CALIMS je, nakon završenog procesa razmatranja zadržavanja gadolinijuma u mozgu i drugim tkivima, informisala zdravstvene radnike o novim preporukama vezanim za primjenu gadolinijumskih kontrastnih sredstava. Imajući u vidu da nijesu poznati dugoročni rizici zadržavanja gadolinijuma u mozgu, Evropska agencija za lijekove je preporučila ukidanje dozvola za stavljanje u promet linearnih sredstava za intravensku primjenu na teritoriji EU, izuzev primjene gadoksetinske kiseline i gadobenske kiseline, koje će ostati dostupne za primjenu samo kod snimanja jetre. Linearno kontrastno sredstvo na bazi gadopentetske kiseline će ostati dostupno, ali samo za intra-artikularnu primjenu, u državama u kojima je za tu primjenu odobreno. Takođe, dostupna za primjenu su makrociklična kontrastna sredstva za intravensku i intra-artikularnu primjenu. U skladu sa preporukama Evropske agencije za lijekove, CALIMS je donijela odluku o povlačenju iz prometa u Crnoj Gori lijeka Magnevist, koji spada u grupu linearnih kontrastnih sredstava, i o tome informisala zdravstvene radnike.



#### **4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2017. 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 2017. godini.

##### **4.1 Online prijavljivanje neželjenih dejstava putem portala CALIMS**

CALIMS je kroz saradnju sa Kolaborativnim Centrom Svjetske zdravstvene organizacije za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova (*UMC – Uppsala Monitoring Centre*) omogućena nova funkcionalnost za prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova. U pitanju je *online* forma za prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka, koja je namijenjena zdravstvenim radnicima, za brzo i jednostavno popunjavanje prijava i njihovo prosljeđivanje CALIMS. Sve prijave prosljeđene CALIMS na ovaj način se direktno prenose u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima lijekova (*VigiBase*), čime je, pored ostalih prednosti postignuta i značajna ušteda vremena zaposlenih u odjeljenju za farmakovigilancu i optimalnije korišćenje resursa u svrhu kvalitetne stručne procjene prijava. Link za *online* prijavu neželjenog dejstva lijeka je dostupan na portalu CALIMS (*Slika 24.*).



**Slika 24. Newsticker za online prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova putem portala CALIMS**

##### **4.2 TAIEX ekspertska misija o sprovođenju inspekcije u farmakovigilanci**

U julu 2017. godine u organizaciji CALIMS i Evropske komisije (*TAIEX* Instrument za pružanje pomoći i razmjenu informacija) u prostorijama CALIMS je održana trodnevna ekspertska misija na temu sprovođenja inspekcije u farmakovigilanci. U pitanju je drugi projekat koji je CALIMS uspješno realizovala uz podršku Evropske komisije, putem *TAIEX* programa, koji je namijenjen državama, kandidatima za članstvo u Evropskoj uniji. Cilj ekspertske misije je bio unaprijediti znanja zaposlenih u CALIMS u sprovođenju kontrole sistema farmakovigilance nosioca dozvole za lijek, što je konačno u službi zdravlja i bezbjednosti pacijenata.

Eksperti na projektu su bili uvaženi stručnjaci na polju inspekcije u farmakovigilanci, zaposleni u HALMED (Agencija za lijekove i medicinske proizvode Hrvatske), sa značajnim iskustvom u sprovođenju inspekcija u farmakovigilanci u Hrvatskoj i ostalim zemljama EU (*Slika 25.*).



*Slika 25. TAIEX ekspertska misija, jul 2017. godine*

#### **4.3 Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance**

CALIMS je tokom 2017. godine inicirala uspostavljanje saradnje sa Zavodom za hitnu medicinsku pomoć (ZHMP), veoma značajnom ustanovom u zdravstvenom sistemu Crne Gore (*Slika 26.*). Uspostavljanje i unapređenje saradnje sa ZHMP je veoma značajno, kada se uzme u obzir nova definicija neželjenog dejstva lijeka. U odnosu na prethodnu definiciju neželjenog dejstva koja je podrazumijevala negativne efekte lijeka koji se javljaju kada se lijek primjenjuje u odobrenim uslovima primjene (odobrene indikacije, doze...) neželjena dejstva danas podrazumijevaju i negativne efekte lijekova koji se javljaju izvan odobrenih uslova primjene (uključujući predoziranje, primjenu van odobrene indikacije (tzv. *off-label* primjena), pogrešnu primjenu, zloupotrebu, medicinske greške, trovanja) te neželjena dejstva koja nastaju zbog profesionalne izloženosti lijeku. Imajući to u vidu, zdravstveni radnici iz Zavoda za hitnu medicinsku pomoć bi mogli da daju poseban doprinos u prijavljivanju neželjenih dejstava koja su rezultat predoziranja, zloupotrebe i trovanja lijekovima. Ovo su sve vrlo značajni aspekti bezbjednosti primjene lijekova koje CALIMS u saradnji sa ZHMP treba da prati.



*Slika 26. Radionica za zdravstvene radnike u ZHMP*

*Online* prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova i rezultati Godišnjeg izvještaja o neželjenim dejstvima lijekova u 2016. godini su bile teme iz oblasti farmakovigilance prezentovane na IV Medical Konferenciji, koja je održana u Bečićima u maju 2017. godine (*Slika 27.*). Predavanja su privukla pažnju značajnog broja učesnika u sistemu farmakovigilance i ujedno bila povod za diskusiju, razmjenu mišljenja i sugestija koje će CALIMS iskoristiti u cilju dalje unapređenja sistema praćenja bezbjednosti primjene lijekova u Crnoj Gori.



*Slika 27. Medical Konferencija, Budva, maj, 2017. godine*

#### **4.4 Aktivno učešće CALIMS na WHO Sub-regional advanced training workshop on AEFI causality assessment, Rumunija, septembar 2017. godine**

Pod pokroviteljstvom SZO u Rumuniji je održana radionica u cilju jačanja regionalne saradnje i kapaciteta srednje razvijenih zemalja u procjeni prijavljenih neželjenih reakcija nakon vakcinacije i njihovom klasifikacijom u skladu sa SZO i CIOMS definicijama (*Slika 28.*). Crnu Goru su na ovom skupu predstavljali Institut za javno zdravlje, CALIMS i pedijatar iz primarne zdravstvene zaštite. Predstavnica CALIMS je održala prezentaciju na temu "*Montenegrin system of reviewing AEFI cases*".



*Slika 28. WHO Sub-regional advanced training workshop on AEFI causality assessment, Rumunija, septembar 2017. godine*

## ZAKLJUČAK

U 2017. godini postignuto je dalje unapređenje sistema farmakovigilance u Crnoj Gori. Ukupan broj prijava neželjenih dejstava lijekova je povećan za 47.17%, u odnosu na 2016. godinu. Takođe, održan je visok kvalitet prijava, čime je omogućena i njihova pouzdanija procjena od strane CALIMS.

Međutim, broj prijava neželjenih dejstava, 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.

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.

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. U predstojećem periodu CALIMS će se fokusirati na saradnju sa strukovnim udruženjima u cilju postizanja još većeg stepena integracije sa zdravstvenim sistemom i implementacije principa farmakovigilance u savremenu kliničku praksu, što je preduslov njenog uspješnog razvoja.

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.

