



CALIMS

Agencija za lijekove
i medicinska sredstva Crne Gore

IZVJEŠTAJ

**AGENCIJE ZA LJEKOVE I MEDICINSKA SREDSTVA (CALIMS) O
PRIJAVAMA NEŽELJENIH DEJSTAVA LJEKOVA U CRNOJ GORI
U 2018. GODINI**

Podgorica, 2019. godina

SADRŽAJ

UVOD	3
1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2018. godini	4
2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima	9
2.1 Izvori prijava	9
2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač	11
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	19
2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu	20
2.2.4 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka.....	22
2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju	25
2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva.....	27
3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2018. godini	29
3.1 Program prevencije trudnoće za lijek ▼ Eftil.....	29
3.2 Nove mjere za jačanje postojećih restrikcija u primjeni rastvora koji sadrže hidroksietil skrob (HES)	30
3.3 Rizik od teratogenosti i mogućeg razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja u vezi sa primjenom lijekova iz grupe retinoida.....	30
3.4 Bezbjednost primjene hidrohlorotiazida	31
3.5 Instrukcije o načinu primjene lijeka Pancillin.....	31
3.6 Ograničenja primjene lijeka Esmya	31
4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2018. godini, u cilju unapređenja bezbjednosti primjene lijekova	33
4.1 Unapređenje forme za prijavu NDNI (neželjeni događaji nakon imunizacije) iz Domova zdravlja.....	33
4.2 Saradnja sa strukovnim udruženjima	33
4.3 Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance.....	34
ZAKLJUČAK	36

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. Farmakovigilanca je skup aktivnosti vezanih za prikupljanje, otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i reagovanje na neželjena dejstva lijekova, kao i druge probleme vezane za njihovu primjenu. 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. Uspješno ostvarivanje ove nadležnosti CALIMS koja je od značaja za unapređenje zdravlja ljudi, direktno zavisi od angažovanja i učešća zdravstvenih radnika koji su najznačajniji izvori informacija o bezbjednosti i efikasnosti lijekova koje propisuju/izdaju i primjenjuju. Od velikog je značaja da te informacije prosljede CALIMS, u vidu prijave sumnji na neželjena dejstva lijekova, posebno kada su u pitanju sumnje na ozbiljna i neočekivana neželjena dejstva i neželjana dejstva nakon primjene novih lijekova. Prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova je na osnovu odgovarajućeg Pravilnika o bližim uputstvima za obavljanje monitoringa i uspostavljanje procesa evaluacije, sa indikatorima i kriterijumima pomoću kojih se vrši monitoring, odnosno evaluacija kvaliteta zdravstvene zaštite ("Sl. list CG" br. 17/15) jedan od kriterijuma kvaliteta rada zdravstvenih ustanova i od velike je važnosti da sve zdravstvene ustanove u Crnoj Gori aktivno učestvuju u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova. Povećanje broja i kvaliteta prijava koje se prosljede nadležnim Agencijama za lijekove nije pokazatelj njihove neadekvatne bezbjednosti već unapređenja svijesti o značaju prijavljivanja neželjenih dejstava lijekova u cilju, od strane CALIMS, kontinuirane procjene odnosa koristi i rizika od njihove primjene. Prosleđivanje prijava – dobro dokumentovanih slučajeva je jedan od najznačajnijih pokazatelja efikasnosti sistema farmakovigilance i pozornosti zdravstvenih radnika i predstavnika proizvođača lijekova u praćenju bezbjednosti primjene lijekova. Analiza podataka iz prijava pomaže brzom identifikaciji mogućih problema u vezi sa primjenom lijekova, blagovremenom rješavanju uočenih problema, što konačno unapređuje javno zdravlje i bezbjednost pacijenata.

Crna Gora je od oktobra 2009. godine punopravna članica Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova i sve prijave koje primi CALIMS čuvaju se u nacionalnoj bazi podataka i prosljeđuju u globalnu bazu podataka ovog Programa. Na taj način CALIMS zajedno sa ostalim učesnicima u sistemu farmakovigilance (zdravstvenih radnici i odgovorne osobe proizvođača lijekova) daje svoj doprinos globalnom praćenju bezbjednosti lijekova.

U devetom po redu godišnjem izvještaju o neželjenim dejstvima lijekova, u kojem je prikazama detaljna analiza prijava neželjenih dejstava lijekova koje su prosljeđene na adresu CALIMS u periodu od 01.01.2018. do 31.12.2018, predstavljene su i najznačajnije regulatorne mjere koje su, u cilju očuvanja javnog zdravlja donijete tokom 2018. godine kao i brojne aktivnosti koje je sprovela CALIMS u cilju unapređenja svijesti u Crnoj Gori o značaju farmakovigilance.

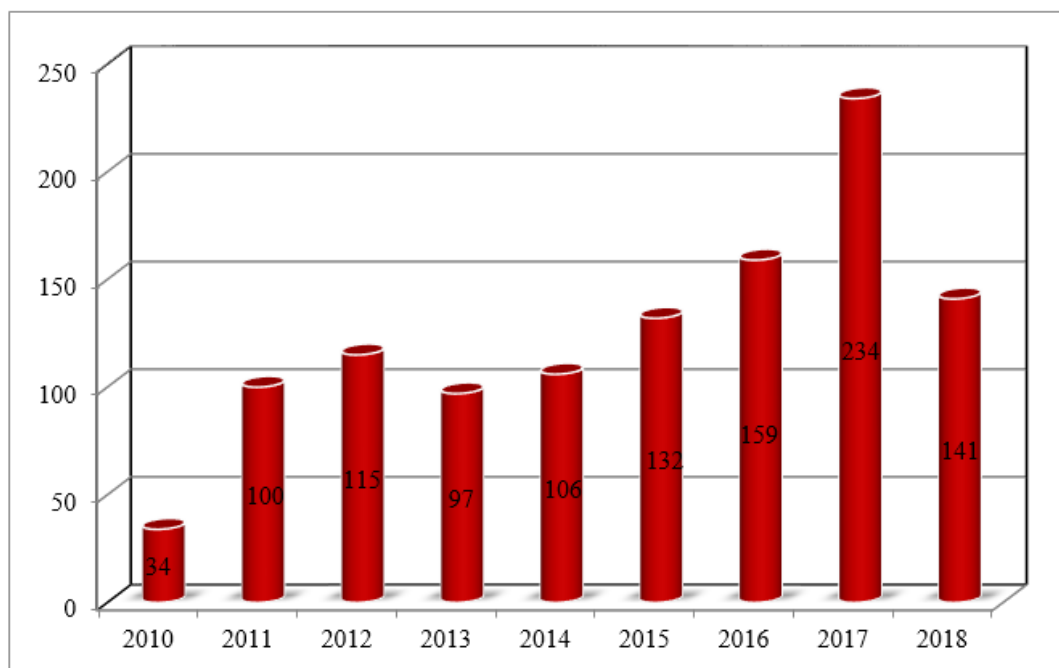


1. Prijave neželjenih dejstava lijekova u 2018. godini

U 2018. godini Odjeljenje za farmakovigilancu je primilo ukupno 141 inicijalnu i 81 *follow up* prijavu 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 periodu od 2010. do 2018. godine

U 2018. godini zabilježen je pad u broju prijava neželjenih dejstava lijekova koje su zdravstveni radnici direktno ili putem predstavnika proizvođača lijekova, prosljedili na adresu CALIMS.

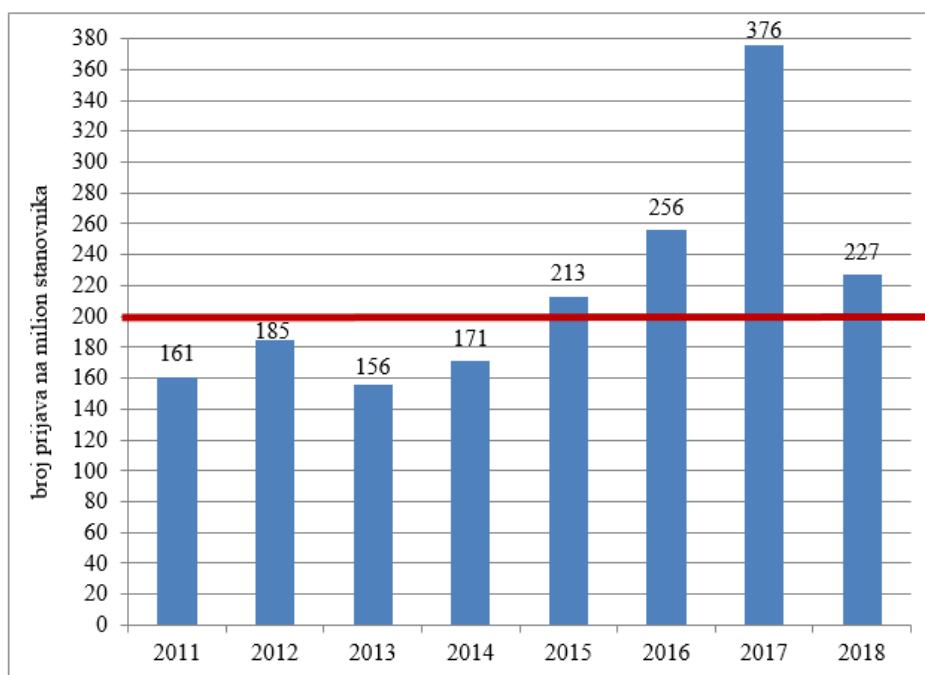
Analiza broja prijava neželjenih dejstava lijekova u 2018. godini ukazuje na veoma mali broj prijava koje su u 2018. godini dostavljene CALIMS od strane odgovornih osoba za farmakovigilancu nosiilaca dozvole za lijek, koji su u zakonskoj obavezi sa imaju sistem farmakovigilance i da ga u kontinuitetu unapređuju. Najbolji pokazatelj postojanja i unapređenja njihovog sistema farmakovigilance je povećanje broja i kvaliteta prijava koje se prosljede na adresu CALIMS. Takođe, po prvi put zabilježeno je odsustvo prijava iz neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka, za koje se očekuje veći broj prijava neželjenih dejstava u odnosu na spontano prikupljanje podataka.

I pored značajnog pada prijava u prethodnoj godini, CALIMS i dalje ispunjava kriterijume SZO za funkcionalan sistem farmakovigilance, koji pored ostalog podrazumijeva više od 200 prijava/milion stanovnika.

Kriterijumi koje je definisala SZO se odnose na:

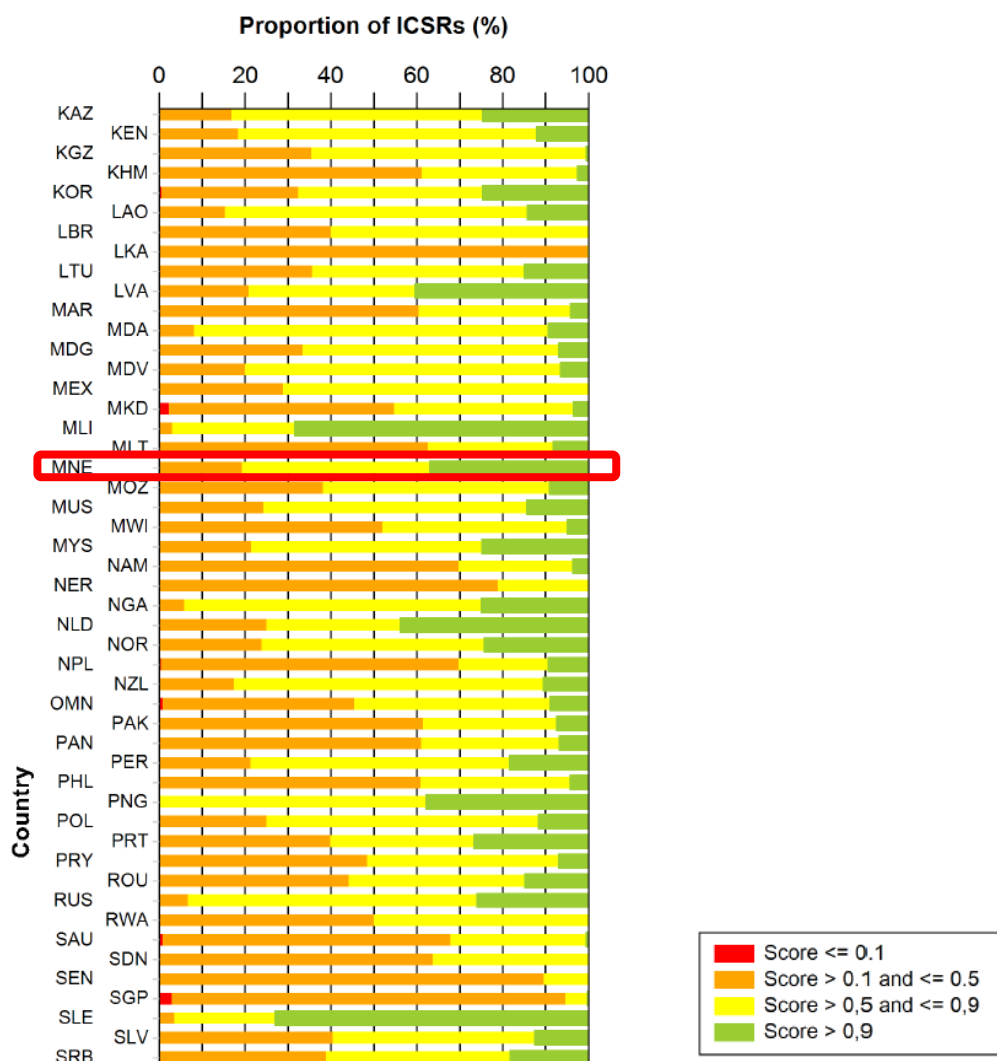
- *redovno prosljeđivanje prijavljenih neželjenih dejstava u bazu podataka SZO (mjesečno, ili najmanje jednom kvartalno)*
- *prosljeđivanje više od 200 prijava na milion stanovnika godišnje**
* Uzimajući u obzir zvanične podatke Zavoda za statistiku Crne Gore (MONSTAT) o broju stanovnika u Crnoj Gori, CALIMS je tokom 2018. godine prosljedila u bazu podataka SZO ukupno 227 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 2018. godinom.



Slika 2. Broj prijava na milion stanovnika za period od 2010. do 2018. godine

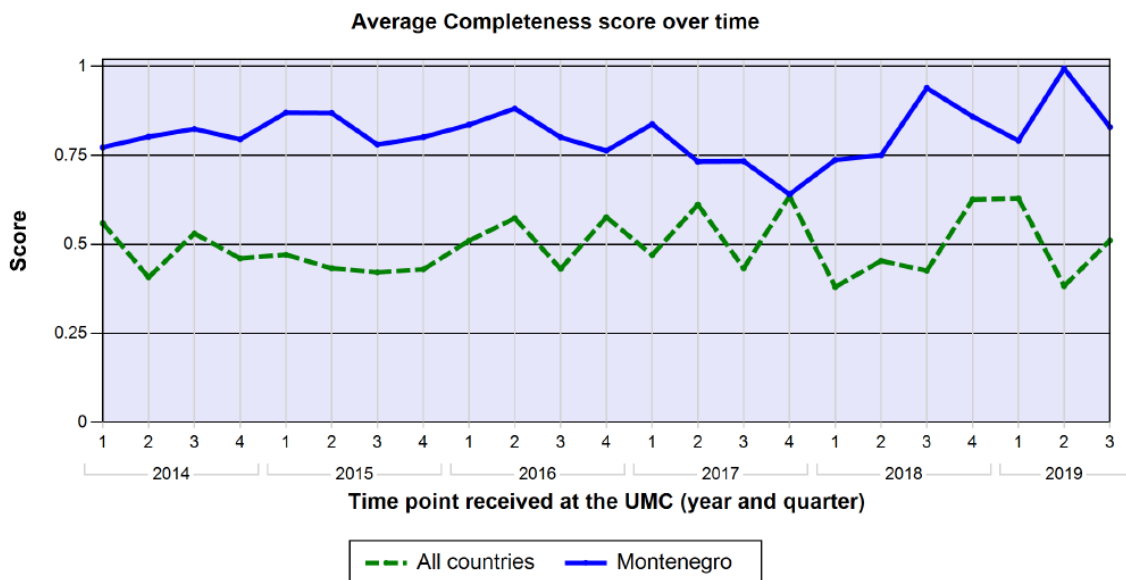
Pored broja prijavljenih neželjenih dejstava, jedan od indikatora uspjehnosti i efikasnosti sistema farmakovigilance je i kvalitet svake prijave pojedinačno, u smislu informacija koje prijava sadrži. Prijave koje imaju dovoljno informacija o slučaju i koje su dobro dokumentovane, omogućavaju pouzdaniju procjenu kauzaliteta, tj. povezanosti suspektnog lijeka sa prijavljenim neželjenim reakcijama. Na *slici 3* prikazan je grafik koji se odnosi na analizu zemalja članica Programa SZO za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova u pogledu kvaliteta prijave (*completeness score*). Kao što se može i vidjeti prijave neželjenih dejstava lijekova koje stižu na adresu CALIMS, zajedno sa *follow up* informacijama koje zdravstveni radnici i predstavnici proizvođača lijekova dostave CALIMS 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 proslijeđenih u globalnu bazu Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 01.01.2014. do 19.08.2019.

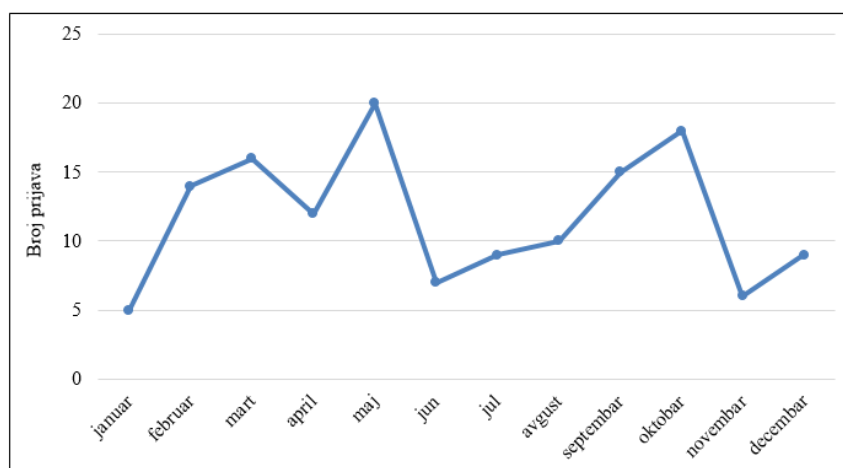
Tokom edukacija za zdravstvene radnike, u organizaciji CALIMS, ukazuje se na značaj većeg broja podataka na prijavi i u tom smislu saradnje sa zdravstvenim radnicima vezano za dobijanje dodatnih informacija, kada su iste dostupne. Sve u cilju pouzdanije procjene prijavljenih neželjenih dejstava i donošenja odgovarajućih zaključaka u vezi sa bezbjednom primjenom lijekova u Crnoj Gori.

CALIMS je u avgustu 2019. godine, proslijeđen 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 proslijeđene od svih zemalja članica Programa SZO za praćenje bezbjednosti primjene lijekova (*Slika 4.*).



Slika 4. Prosječni kvalitet (average completeness score) prijave prosljeđenih od strane CALIMS u globalnu bazu podataka Programa Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za internacionalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova za period od 01.01.2014. do 19.08.2019. u poređenju sa ostalim zemljama članicama

Kada je riječ o dinamici prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2018. godine, zdravstveni radnici i predstavnici farmaceutskih kompanija su najveći broj prijava dostavili CALIMS u maju (Slika 5.).

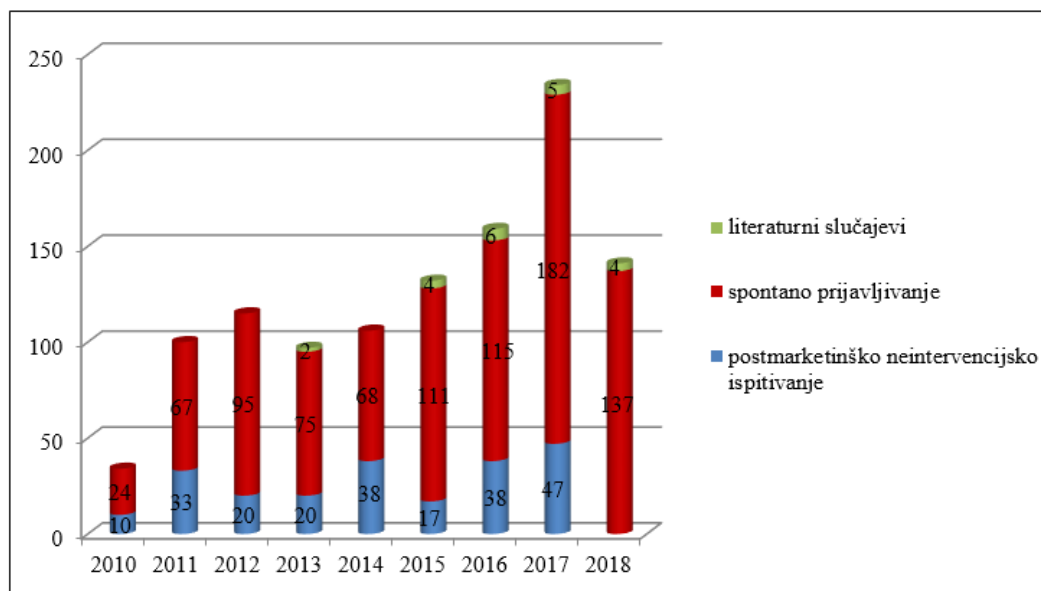


Slika 5. Dinamika prijavljivanja neželjenih dejstava po mjesecima, tokom 2018. godine

2. Analiza prijava o ispoljenim neželjenim dejstvima

2.1 Izvori prijava

U toku 2018. godine CALIMS je primila ukupno 137 prijava spontanim prijavljivanjem od strane zdravstvenih radnika, direktno ili indirektno preko nosioca dozvole. Prijava neželjenih dejstava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka u 2018. godini nije bilo, što nije očekivano, obzirom da organizovano prikupljanje podataka i obaveza prijavljivanja sumnji na neželjena dejstva od zdravstvenih radnika sponzoru ispitivanja i konačno CALIMS, znači i veći broj prijava u odnosu na broj prijava dobijenih spontanom prikupljanjem podataka. Ukupan broj prijava zabilježio je pad od 39.74% u odnosu na 2017. godinu (141 prijava u 2018. godini, u odnosu na 234 prijave u 2017. godini) (*Slika 1.*). Broj spontano prijavljenih slučajeva je opao za 24.73% (137 prijava u 2018. godini, u odnosu na 182 prijave u 2017. 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 2018. godine

Tokom 2018. godine CALIMS je primila 4 prijave 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.

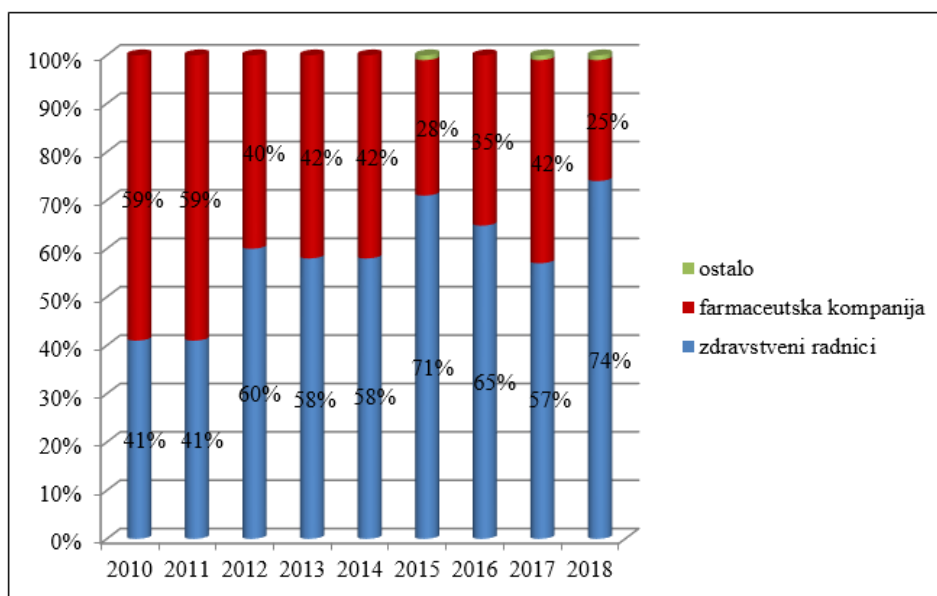
CALIMS apeluje na zdravstvene radnike da svaki slučaj ispoljenog neželjenog dejstva koji je tema njihovog naučnog/stručnog rada bez odlaganja prijave CALIMS, iz razloga što svako odloženo prijavljivanje može spriječiti blagovremenu detekciju signala i određenu regulatornu akciju/odluku CALIMS. CALIMS je identifikovala problem 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 137 spontano prijavljenih sumnji na neželjeno dejstvo lijeka u 105 slučajeva zdravstveni radnik je direktno poslao prijavu CALIMS. U 31 slučaj CALIMS je prijava dostavljena od strane nosioca dozvole/podnosioca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veledrogerije, što sa 4 prijave dobijene pretraživanjem relevantne stručne i naučne literature, čini ukupno 35 prijava koje su CALIMS proslijeđene 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

IZVJEŠTAČ	BROJ PRIJAVA
Zdravstveni radnik	105 (74.47%)
Nosilac dozvole/podnosilac zahtjeva za dobijanje dozvole/veledrogerija/sponzor neintervencijskog ispitivanja	35 (24.82%)
Ostalo	1 (0.71%)
UKUPNO PRIJAVA	141

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 2018. godini je veće u odnosu na 2017. godinu. Razlog tome, pored i dalje skromnog učešća farmaceuta u prijavljivanju neželjenih dejstava, je odsustvo prijava iz postmarketinških neintervencijskih ispitivanja i ostalih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka kao i mali broj spontanih prijava proslijeđenih CALIMS od nosilaca dozvole za lijek, kada se uzme u obzir broj lijekova u prometu i broj nosilaca dozvole za lijek u Crnoj Gori.



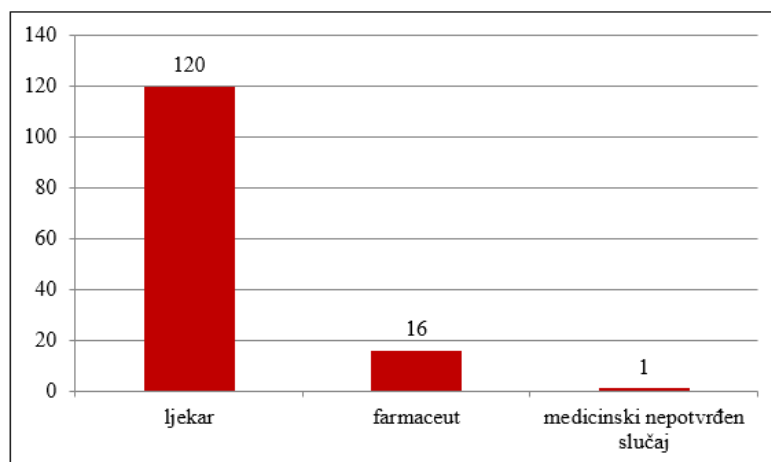
Slika 7. Prikaz učešća zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole/podnosilaca zahtjeva za dobijanje dozvole za lijek/veleodrogerije/sponzora neintervencijskog ispitivanja u prijavljivanju neželjenih dejstava lijekova u periodu od 2010. do 2018. godine

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 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. Čim se za to steknu preduslovi koji se odnose prije svega na zakonsku regulativu u ovoj oblasti, sistem za farmakovigilancu kod nosioca dozvole za lijek u Crnoj Gori biće kontrolisan u skladu sa najnovijim smjernicama EU u ovoj oblasti.

2.1.1 Zdravstveni radnik kao primarni izvještač

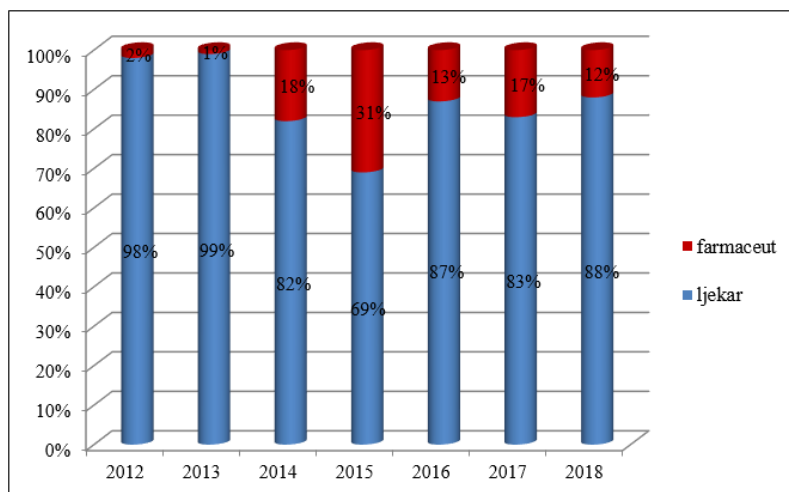
Od ukupno 137 spontano prijavljene sumnje na neželjeno dejstvo lijeka u 120 slučajeva prijavu je poslao ljekar, dok je 16 prijava CALIMS dostavio farmaceut (*Slika 8.*). Ljekari su, kao i u prethodnim godinama, zdravstveni radnici koji su najveći broj prijava prosljedili CALIMS.



Slika 8. Profil primarnih izvještača u ukupnom broju spontanijh prijava

Tokom 2018. godine na adresu CALIMS prosljeđeno je ukupno 16 prijava od strane farmaceuta. U pitanju je pad broja prijava u odnosu na 2017. godinu, što ukazuje na to da 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 prosljeđene 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 2018. 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 2018. godini su dostavili pedijatri, zdravstveni radnici koji od osnivanja CALIMS predstavljaju značajnu kategoriju zdravstvenih radnika, prijavitelja neželjenih dejstava lijekova, posebno neželjenih događaja nakon imunizacije, odnosno primjene vakcina. Ljekari iz Domova zdravlja (Primarna zdravstvena zaštita) predstavljaju značajnu grupu prijavitelja neželjenih dejstava lijekova (izabrani doktori za odrasle, djecu) koji prijavljuju neželjena dejstva uglavnom putem Integralnog informacionog sistema zdravstva (IISZ).

Tabela 2. Broj prijava prema specijalnosti primarnih izvještača

SPECIJALIZACIJA	BROJ PRIJAVA
Pedijatrija	29
Onkologija	22
Medicina rada/porodična medicina	15
Doktor medicine	14
Radiologija	9
Opšta medicina	8
Interna medicina	7
Gastroenterologija	3
Neurologija	3
Kardiologija	2
Endokrinologija	2
Epidemiologija	2
Ginekologija	1
Hematologija	1
Nepoznato	2
UKUPNO	120

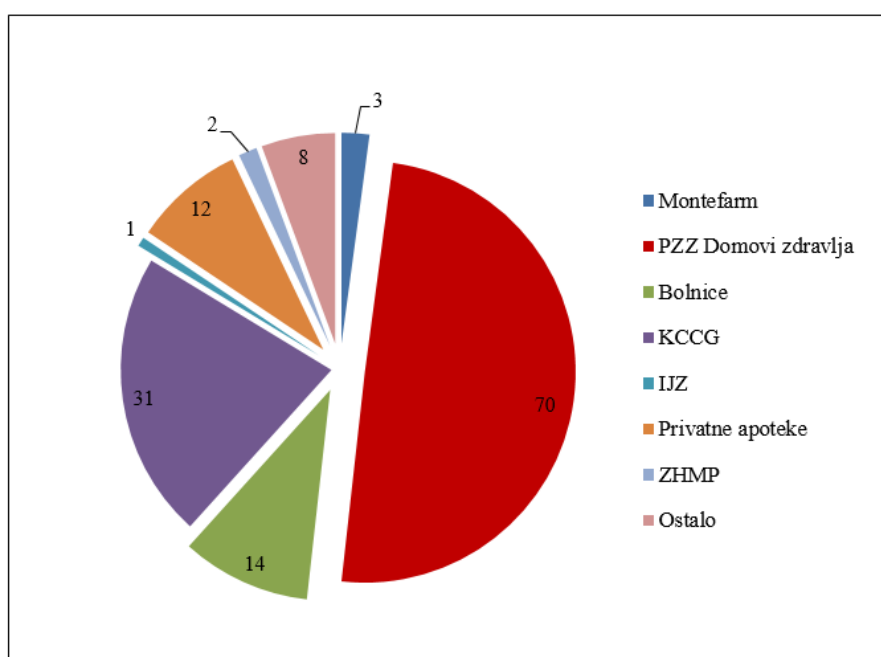
I u ovom izvještaju konstatujemo odsustvo prijava neželjenih dejstava lijekova od medicinskih sestara/tehničara, kao vrlo značajnih zdravstvenih radnika koji učestvuju u pripremi/primjeni određenih lijekova.

2.1.2 Izvori prijava prema zdravstvenim ustanovama

Najveći broj prijava u prethodnoj godini poslali su zdravstveni radnici iz 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, nijedna prijava iz opštih bolnica nije prosljeđena CALIMS na ovaj način.

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

ZDRAVSTVENA USTANOVA	BROJ PRIJAVA
Klinički centar Crne Gore	31
Dom zdravlja Bijelo Polje	21
Dom zdravlja Podgorica	12
PZU Apoteka Medicor, Kotor	9
Dom zdravlja Berane	9
Dom zdravlja Tivat	9
Opšta bolnica Pljevlja	8
Dom zdravlja Herceg Novi	6
Dom zdravlja Danilovgrad	5
Opšta bolnica Berane	4
Zdravstvena ustanova apoteke Crne Gore "Montefarm"	3
Dom zdravlja Budva	2
Dom zdravlja Bar	2
Dom zdravlja Kotor	2
Zavod za hitnu medicinsku pomoć Crne Gore	2
PZU Apoteka Kalina, Kolašin	2
Opšta bolnica Bar	1
Dom zdravlja Pljevlja	1
Dom zdravlja Mojkovac	1
PZU Apoteka Maxima, Podgorica	1
Opšta bolnica Kotor	1
Institut za javno zdravlje	1
PZU Hipokrat, Podgorica	1
Nepoznato	7
UKUPNO	141



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 proslijeđen CALIMS iz opštine Podgorica (*Slika 11.*).



Slika 11. 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 2018. godine

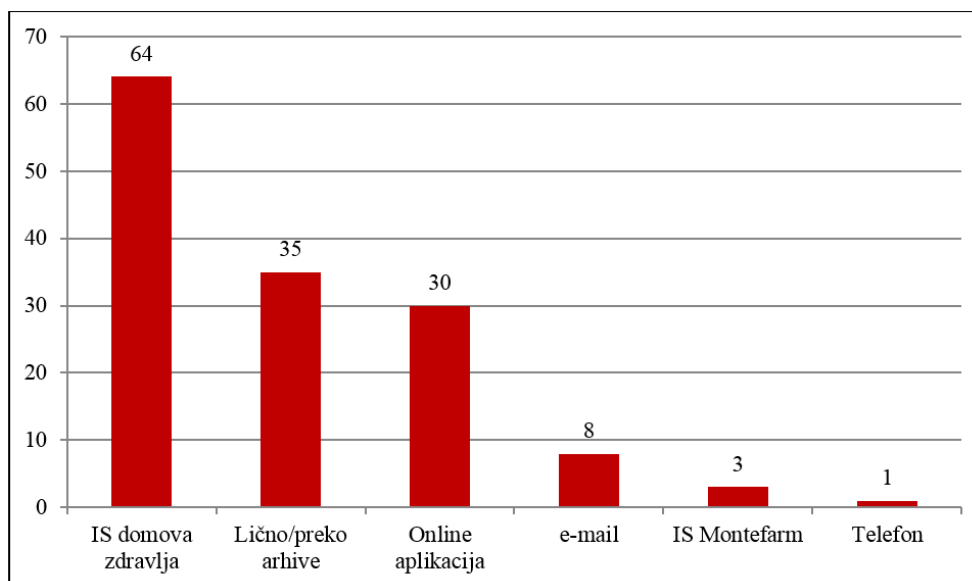
FARMACEUTSKA KOMPANIJA	BROJ PRIJAVA
Pfizer	8
Novartis	4
Boehringer	4
GlaxoSmithKline	3
Bayer	3
Roche	2
Astellas	2
Hemofarm	2
Abbvie	2
Sanofi	1
Teva	1
Takeda	1
Remedica	1
PharmaSwiss	1

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. U 2018. godini u saradnji sa IJZ značajno je unaprijeđena forma za prijavu neželjenih događaja nakon imunizacije putem IS domova zdravlja, spram dosadašnjeg iskustva i korisnih sugestija za unapređenje forme, koje su CALIMS i IJZ prosljeđene od zdravstvenih radnika koji prijavljuju neželjene događaje nakon imunizacije na ovaj način.

Tokom 2018. godine putem *online* aplikacije zdravstveni radnici su prijavili ukupno 30 prijavi, što je značajan procenat učešća u ukupnom broju prijavi, imajući u vidu činjenicu da je funkcionalnost *online* prijave omogućena počev od 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.

2.2. Karakteristike prijavljenih neželjenih dejstava lijekova

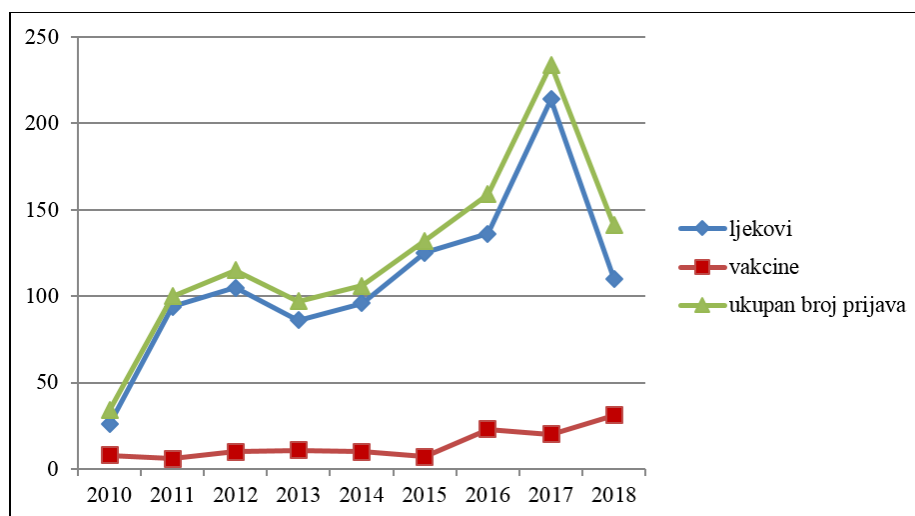
2.2.1 Neželjena dejstva na vakcine i ostale lijekove

Prijave neželjenih dejstava na lijekove koje se prosleđuju CALIMS od strane učesnika u sistemu farmakovigilance podrazumijevaju i prijave koje se odnose na sumnju na neželjene događaje nakon imunizacije. Zdravstveni radnici su dužni da neželjene događaje nakon imunizacije prijave CALIMS i/ili Institutu za javno zdravlje Crne Gore (IJZ). Od 2013. godine izabrani doktori u domovima zdravlja i ljekari u opštim bolnicama imaju mogućnost prijavljivanja neželjenih događaja nakon imunizacije, putem IISZ. Prijave koje na ovaj način popuni zdravstveni radnik, istovremeno stižu u informacijski sistem CALIMS i Instituta za javno zdravlje. Forma za prijavljivanje je značajno unaprijeđena u 2018. godini.

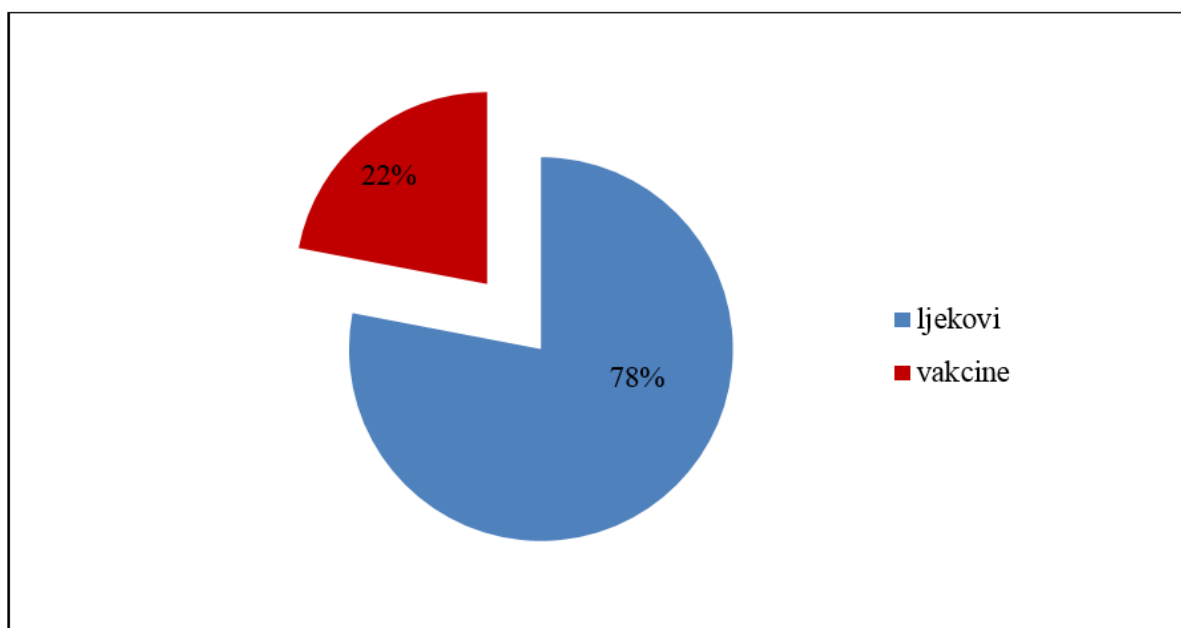
Uzročno posljedičnu povezanost (kauzalnost) između primjene vakcine i ispoljenih neželjenih događaja, procjenjuje stručna grupa za vakcine koju čine predstavnici CALIMS, IJZ i zdravstvenih ustanova, koji su imenovani rješenjem direktora ovih ustanova. Tokom 2018. godine održana su dva sastanka stručne grupe za vakcine, na kojima su procijenjivane neželjeni događaji nakon imunizacije u pogledu ozbiljnosti, očekivanosti i uzročno posljedične povezanosti.

CALIMS je u toku 2018. godine primila ukupno 31 prijavu koja se odnosi na vakcine. U 2017. taj broj je bio 20, u 2016. 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 vakcine u periodu od 2010. do 2018. godine



Slika 14. Udio prijava na vakcine u spontanom prijavljivanju u 2018. godini

Najveći broj prijava sumnji na neželjene događaje nakon imunizacije u 2018. godini je prosljeđen CALIMS i IJZ putem IISZ. Veći procenat prijava neželjenih događaja nakon primjene vakcina u odnosu na lijekove zabilježen u 2018. godini nije rezultat bezbjednosnih signala, već je rezultat unapređenja svijesti o značaju njihovog prijavljivanja CALIMS i IJZ. Tokom 2018. godine održano je ukupno deset radionica sa zdravstvenim radnicima koji sprovode imunizaciju, u sklopu kontinuirane medicinske edukacije o imunizacijama, koju organizuje IJZ. Predstavnici CALIMS su na ovim sastancima predstavili sistem vigilance vakcina u Crnoj Gori i unaprijeđenu formu za prijavu neželjenih događaja nakon imunizacije. Dosadašnje iskustvo CALIMS u sprovođenju edukacija zdravstvenih radnika i analiza dostavljenih prijava, ukazuju na veću pozornost zdravstvenih radnika kada su u pitanju vakcine u odnosu na ostale lijekove, obzirom da se uglavnom primjenjuju na zdravoj pedijatrijskoj populaciji, u cilju prevencije bolesti.

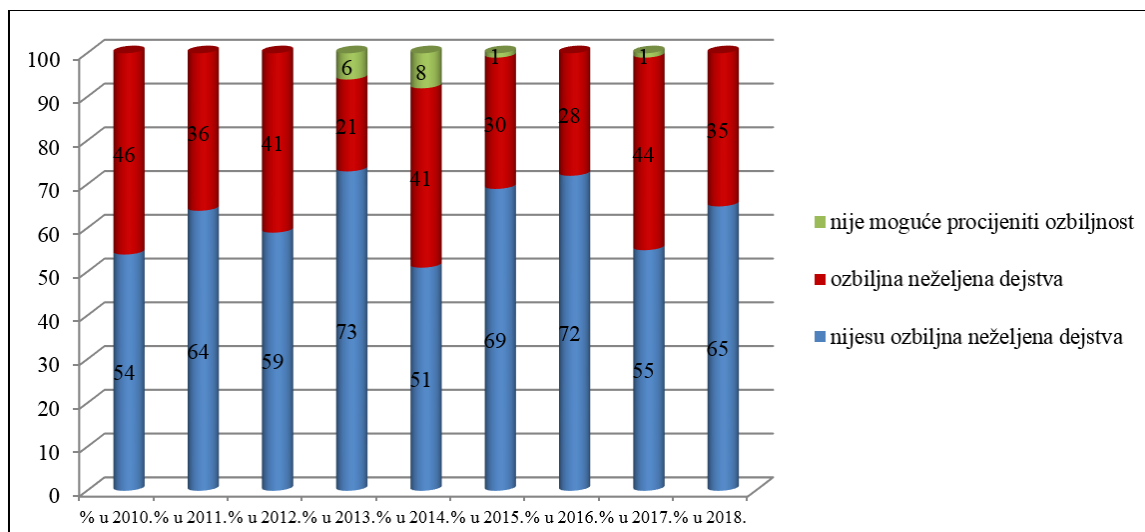
2.2.2 Ozbiljnost neželjenog dejstva

Od ukupno 141 primljene prijave, 50 prijava (35%) je ispunilo najmanje jedan od kriterijuma ozbiljnosti. Prijava neželjenog dejstva se, u regulatornom smislu, smatra ozbiljnom ukoliko je neželjeno dejstvo lijeka:

- izazvalo smrt pacijenta
- dovelo do životne ugroženosti
- izazvalo hospitalizaciju ili produžetak hospitalizacije pacijenta
- rezultiralo kongenitalnim anomalijama ili poremećajima u dojenju

- dovelo do trajne ili značajne onesposobljenosti
- izazvalo klinički značajno stanje koje zahtijeva hitnu intervenciju.

U 91 prijavi (65%) radilo se o neželjenim dejstvima koja nijesu ozbiljnog karaktera (*Slika 15.*).



Slika 15. Udio ozbiljnih neželjenih reakcija u periodu od 2010. do 2018. 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 prijavi ozbiljnih neželjenih dejstava.

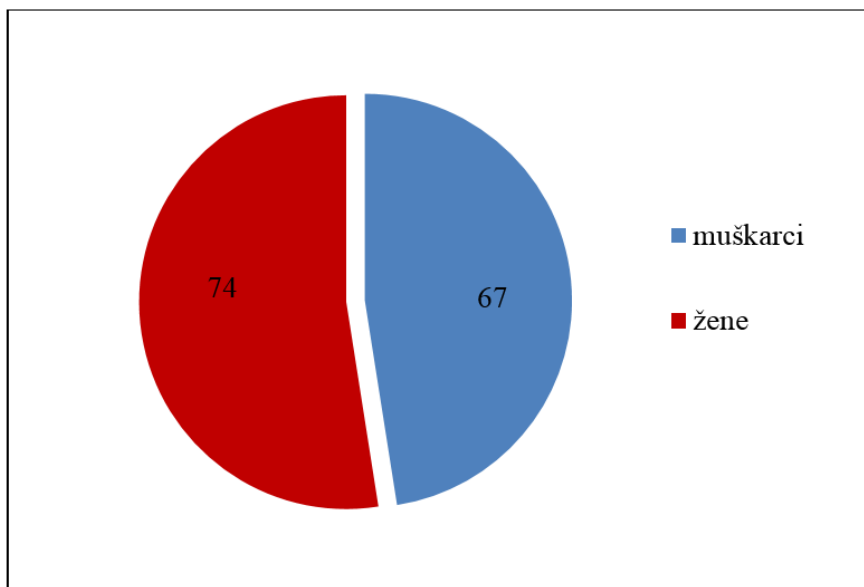
Kao vodič za procjenu ozbiljnosti ispoljenih neželjenih dejstava CALIMS koristi IME listu (*Important Medical Event List*). Na inicijativu Ekspertske radne grupe Evropske agencije za lijekove (*EudraVigilance Expert Working Group, EV-EWG*) formirana je Lista medicinski značajnih stanja (*Important Medical 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.

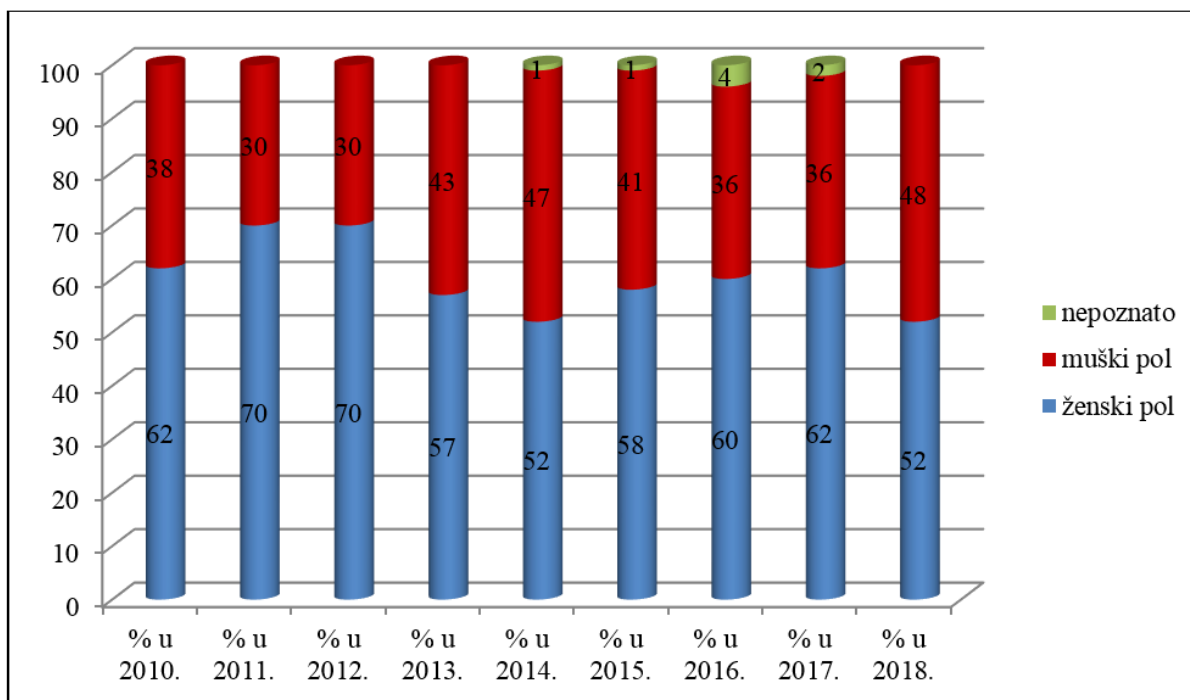
Ažuriranje IME liste se obavlja dva puta godišnje, u skladu sa važećom verzijom MedDRA rječnika.

2.2.3 Analiza prema polu i uzrastu

Analizom strukture prijavi prema polu pacijenta, utvrđeno je da se i u 2018. godini kao i u 2010., 2011., 2012., 2013., 2014., 2015., 2016. i 2017. veći broj prijavi 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 2018. godini

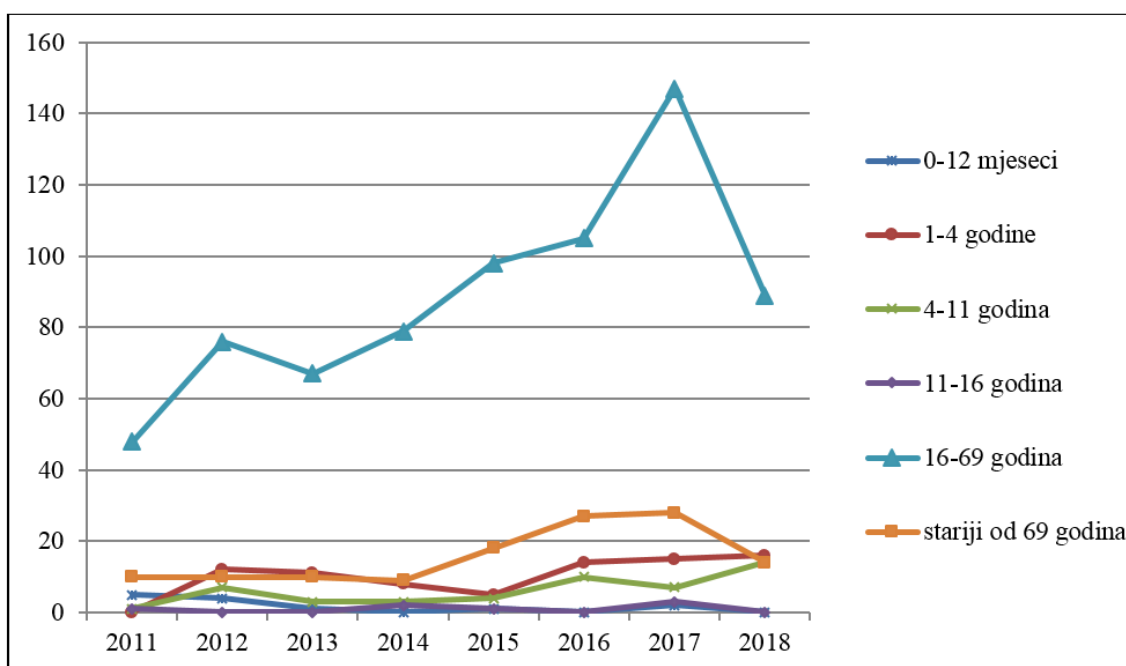


Slika 17. Udio prijava u odnosu na pol u periodu od 2010. do 2018. godine

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
1-4 godine <i>infant</i>	16
4-11 godina <i>child</i>	14
16-69 godina <i>adult</i>	89
stariji od 69 godina <i>elderly</i>	14
Nepoznato	8
UKUPNO PRIJAVA	141



Slika 18. Kretanje broja prijava prema uzrastu u periodu od 2011. do 2018. godine

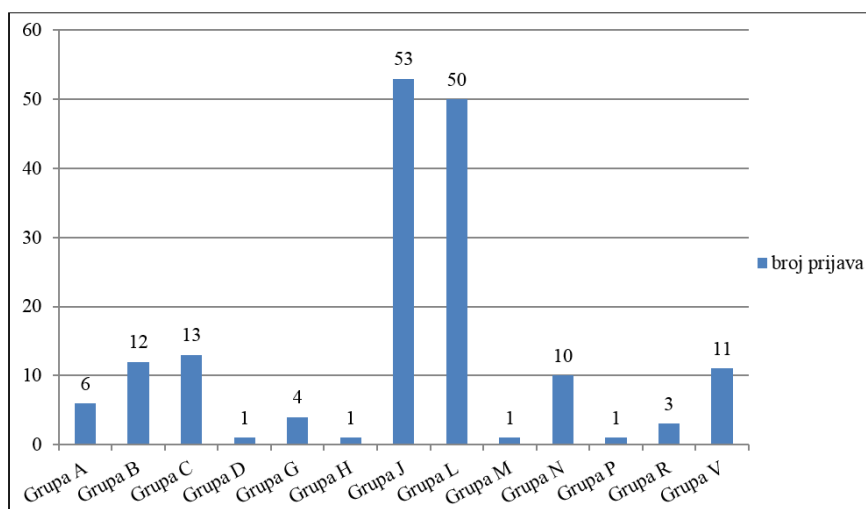
2.2.4 Analiza u odnosu na anatomsko-terapijsko-hemijsku (ATC) klasifikaciju suspektnog lijeka

Kako se jednom prijavom mogu opisati neželjena dejstva jednog ili više različitih suspektnih lijekova, u ukupno 141 prikupljenih prijava, 166 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 L - antineoplastici i imunomodulatori, J - antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu i C - lijekovi 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

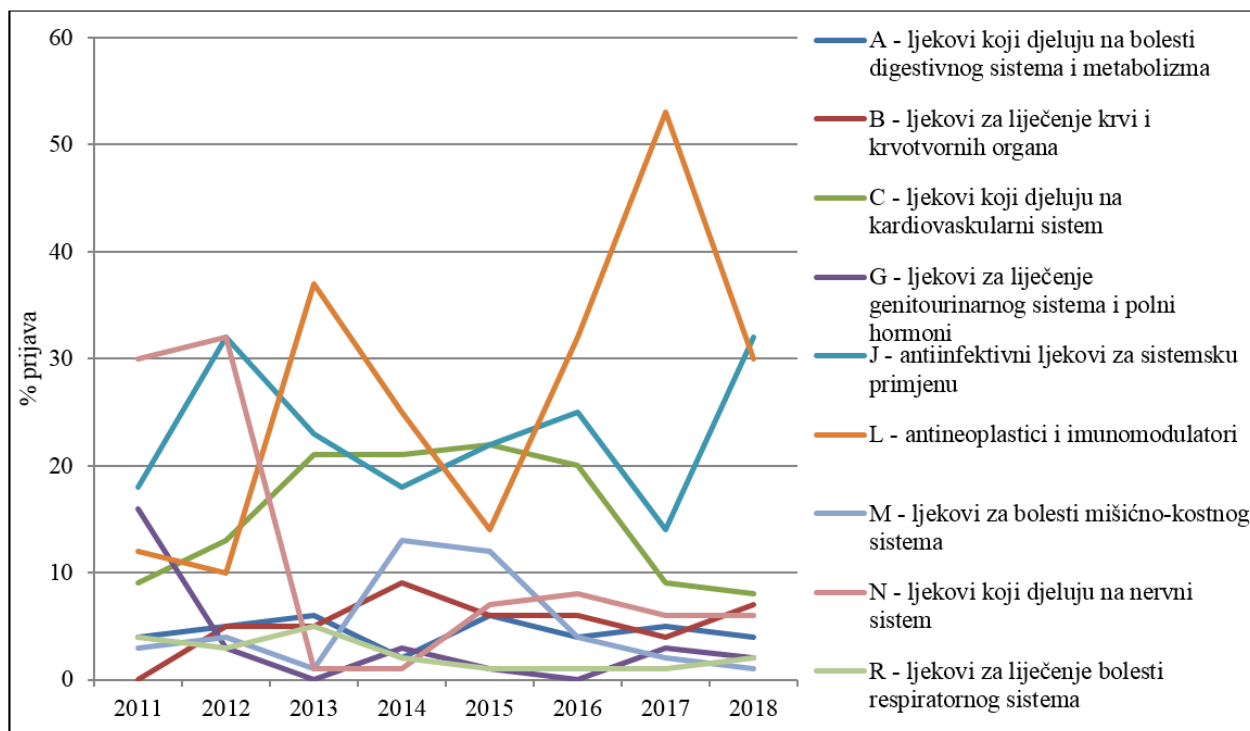
ATC	Naziv osnovne grupe ATC klasifikacije	Broj prijava
A	Alimentarni trakt i metabolizam (ljekovi koji djeluju na bolesti digestivnog sistema i metabolizma)	6
B	Krv i krvotvorni organi (ljekovi za liječenje krvi i krvotvornih organa)	12
C	Kardiovaskularni sistem (ljekovi koji djeluju na kardiovaskularni sistem)	13
D	Koža i potkožno tkivo (ljekovi za liječenje bolesti kože i potkožnog tkiva)	1
G	Genitourinarni sistem i polni hormoni (ljekovi za liječenje genitourinarnog sistema i polni hormoni)	4
H	Hormonski preparati za sistemsku primjenu, isključujući polne hormone i insuline	1
J	Antiinfektivni lijekovi za sistemsku primjenu	53
L	Antineoplastici i imunomodulatori	50
M	Mišićno-kostni sistem (ljekovi za bolesti mišićno-kostnog sistema)	1
N	Nervni sistem (ljekovi koji djeluju na nervni sistem)	10
P	Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata (ljekovi za liječenje infekcija izazvanih parazitima)	1
R	Respiratorni sistem (ljekovi za liječenje bolesti respiratornog sistema)	3
V	Razno	11
UKUPNO		166



Slika 19. Klasifikacija prijava prema ATC grupi suspektnih lijekova

Tabela 7. Udio prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2018. godine

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



Slika 20. Kretanje broja prijava prema ATC kategoriji suspektog lijeka u periodu od 2011. do 2018. godine

Značajan broj prijava na lijekove iz grupe L - Antineoplastici i imunomodulatori je rezultat edukovanosti i unapređenja svijesti ljekara koji ih propisuju o značaju prijavljivanja neželjenih dejstava ali i rezultat specifičnog bezbjednosnog profila ovih lijekova, koji podrazumijeva brojna neželjena dejstva. Bezbjednost ovih lijekova uvijek se razmatra u kontekstu ozbiljnosti indikacija u kojima se primjenju. Značajan broj prijava na lijekove iz grupe iz C i J je isto očekivan i sagledava se u kontekstu njihove značajne potrošnje. Kada se uporede podaci o suspektom lijeku sa istim podacima koji se mogu naći u izvještajima koje objavljuju Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS), kao i uvidom u globalnu bazu podataka o neželjenim dejstvima, zaključuje se da su podaci veoma slični.

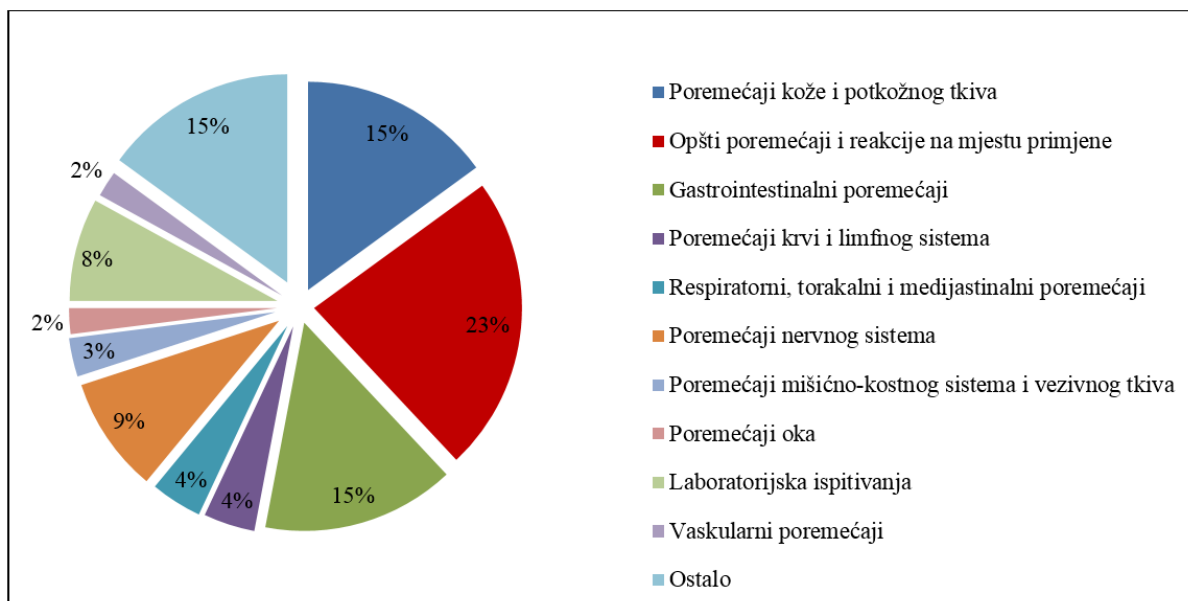
2.2.5 Klasifikacija neželjenih dejstava prema sistemima organa na kojima se ispoljavaju

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 411 neželjenih reakcija.

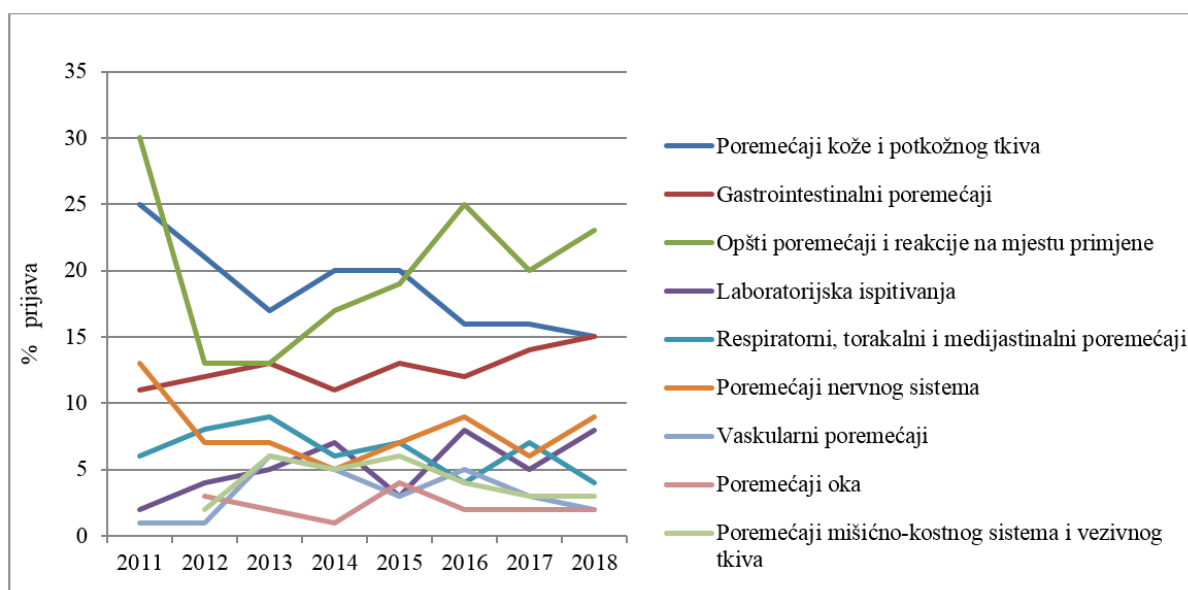
Prilikom kodiranja neželjenih dejstava CALIMS koristi MedDRA rječnik za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*). Prijavljena neželjena dejstva na osnovu MedDRA klasifikacije sistema organa (*System Organ Class, SOC*) u najvećem broju slučajeva pripadaju sljedećim SOC: Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene (23%), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (15%) i Gastrointestinalni poremećaji (15%).

Tabela 8. Udio prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2018. godine

Sistem organa (SOC)	Broj neželjenih dejstava 2018. godina	2018. godina %	2017. godina %	2016. godina %	2015. godina %	2014. godina %	2013. godina %	2012. godina %	2011. godina %
Poremećaji krvi i limfnog sistema	18								
Srčani poremećaji	8								
Poremećaji uha i labirinta	3								
Endokrini poremećaji	1								
Poremećaji oka	8	2%	2%	2%	4%	1%	2%	3%	-
Gastrointestinalni poremećaji	62	15%	14%	12%	13%	11%	13%	12%	11%
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	96	23%	20%	25%	19%	17%	13%	13%	30%
Imunološki poremećaji	4								
Infekcije i infestacije	3								
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	4								
Laboratorijska ispitivanja	34	8%	5%	8%	3%	7%	5%	4%	2%
Poremećaji metabolizma i ishrane	9								
Poremećaji mišićno-kostnog sistema i vezivnog tkiva	13	3%	3%	4%	6%	5%	6%	2%	-
Neoplazme, benigne, maligne i nespecifične (uključujući ciste i polipe)	10								
Poremećaji nervnog sistema	38	9%	6%	9%	7%	5%	7%	7%	13%
Trudnoća, puerperium i perinatalna stanja	2								
Psihijatrijski poremećaji	4								
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	4								
Poremećaji reproduktivnih organa i na nivou dojki	4								
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	17	4%	7%	4%	7%	6%	9%	8%	6%
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	62	15%	16%	16%	20%	20%	17%	21%	25%
Vaskularni poremećaji	7	2%	3%	5%	3%	5%	6%	1%	1%
UKUPNO	411	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%



Slika 21. Prikaz prijavljenih neželjenih dejstava prema sistemu organa u 2018. godini



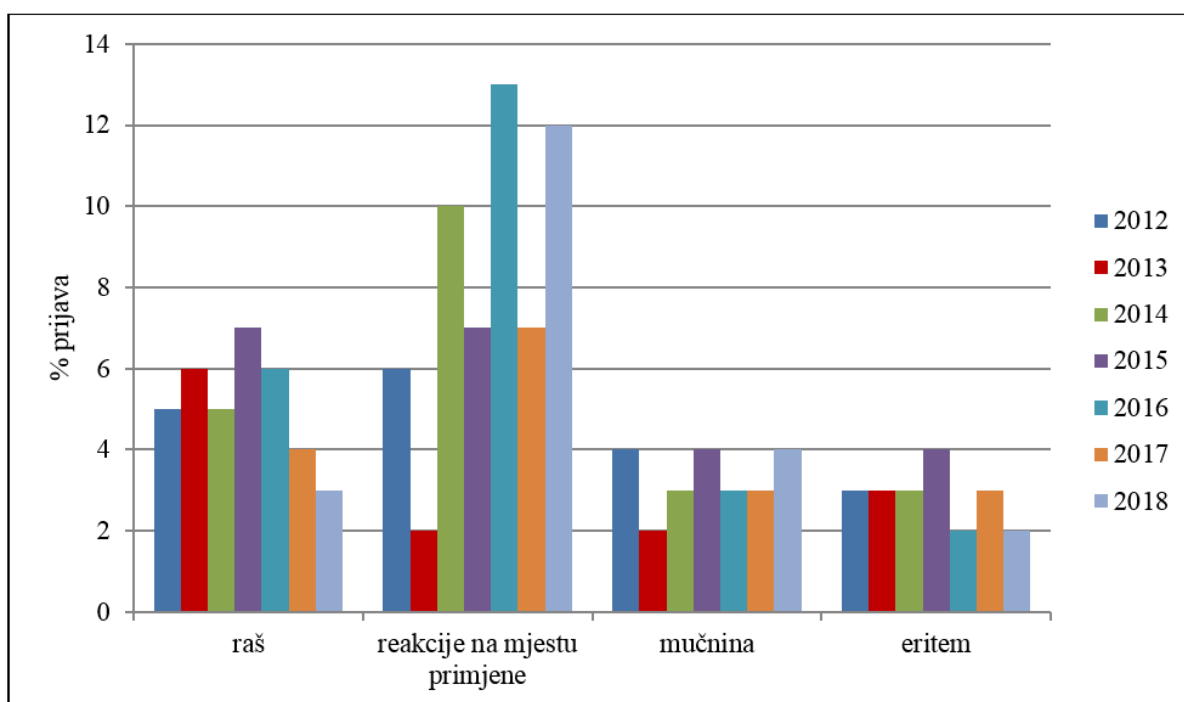
Slika 22. Kretanje broja prijava prema sistemu organa na kojima se ispoljavaju u periodu od 2011. do 2018. godine

2.2.6 Najčešće prijavljena neželjena dejstva

U **tabeli 9** dat je prikaz najčešće prijavljivanih neželjenih dejstava tokom 2018. 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 2018. godine.

Tabela 9. Najčešće prijavljena neželjena dejstva u 2018. godini

Neželjeno dejstvo	Broj prijava
reakcije na mjestu primjene	50 (12%)
mučnina	16 (4%)
raš	14 (3%)
svrab	13 (3%)
glavobolja	13 (3%)
vertoglavica	12 (3%)
dijareja	12 (3%)
eritem	10 (2%)
povraćanje	10 (2%)
astenija	9 (2%)



Slika 23. Uporedni prikaz najčešće prijavljenih neželjenih dejstava u periodu od 2012. do 2018. godine

3. Kratak pregled najznačajnijih regulatornih mjera koje je sprovela CALIMS u 2018. godini

U protekloj godini CALIMS je odobrila ukupno 18 pisama, koja su namijenjena zdravstvenim radnicima. Pisma zdravstvenim radnicima (*Direct Healthcare Professional Communication – DHPC*) i dalje predstavljaju osnovni vid komunikacije CALIMS sa zdravstvenim radnicima, kada su u pitanju informacije od značaja za bezbjednu primjenu lijekova. Pismo zdravstvenim radnicima može uputiti CALIMS, ili nosilac dozvole za lijek nakon odobrenja CALIMS. U toku 2018. dva pisma su upućena zdravstvenim radnicima od strane CALIMS, dok su ostala pisma uputili nosioci dozvole za lijek. 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. Nakon distribucije, svako pismo koje je upućeno zdravstvenim radnicima se objavljuje na portalu CALIMS (www.calims.me), u dijelu Farmakovigilanca/Pisma zdravstvenim radnicima.

Osim pisama, za sve veći broj lijekova u prometu se sprovode i druge dodatne mjere minimizacije rizika (najčešće distribucija edukativnih materijala za zdravstvene radnike i pacijente) kako bi se proaktivnim djelovanjem omogućila njihova bezbjednija i racionalnija primjena, te bolji ishodi liječenja. Kao i prethodnih godina, posebna pažnja posvećena je praćenju bezbjednosti lijekova koji se nalaze na Listi lijekova pod dodatnim praćenjem Evropske agencije za lijekove (EMA) i označeni su obrnutim crnim trougлом ▼. U pitanju su lijekovi koji sadrže novu aktivnu supstancu, novi biološki lijekovi, lijekovi za koje se sprovodi postmarketinška studija bezbjednosti, kao i lijekovi za koje je izdata uslovna dozvola, ili je dozvola za lijek izdata pod posebnim okolnostima.

3.1 Program prevencije trudnoće za lijek ▼ Eftil

U toku 2018. godine CALIMS je informisala zdravstvene radnike o novim kontraindikacijama, pojačanim upozorenjima i mjerama za prevenciju izloženosti valproatu u toku trudnoće. Kako se valproat ne smije primjenjivati kod djevojaka i žena u reproduktivnom periodu, osim ako drugi oblici liječenja nijesu efikasni, ili se ne podnose, implementiran je program prevencije trudnoće kao mjera minimizacije rizika od teratogenog efekta ovog lijeka. Program prevencije trudnoće podrazumijeva distribuciju edukativnih materijala namijenjenih zdravstvenim radnicima, kao i pacijentkinjama. Pacijentkinje moraju biti upoznate sa rizicima koji prate primjenu valproata, uključujući i rizike za djecu izloženu valproatu in utero. Djeca izložena valproatu u toku trudnoće su pod povećanim rizikom od ozbiljnih razvojnih poremećaja, kao i urođenih malformacija. Prije početka liječenja valproatom neophodno je uraditi test na trudnoću, a tokom liječenja potrebno je sprovoditi efikasne metode kontracepcije. Pacijentkinja se mora savjetovati sa svojim ljekarom prije planiranja trudnoće, a u slučaju sumnje na trudnoću tokom terapije valproatom mora bez odlaganja kontaktirati ljekara. Mjere za minimizaciju rizika od teratogenog efekta valproata obuhvataju i vizuelno upozorenje na pakovanju ovog lijeka.

3.2 Nove mjere za jačanje postojećih restrikcija u primjeni rastvora koji sadrže hidroksietil skrob (HES)

U toku 2018. godine CALIMS je u dva navrata putem pisma informisala zdravstvene radnike o novim saznanjima u vezi procjene bezbjednosti i opravdanosti dalje primjene rastvora koji sadrže hidroksietil skrob (HES). U pitanju su bile nove mjere za jačanje postojećih restrikcija u njihovoj primjeni, zbog povećanog rizika od poremećaja funkcije bubrega i mortaliteta kod pacijenata sa sepsom i u kritičnom stanju. Naime, uprkos ograničenjima primjene koja su uvedena 2013. godine, podaci prikupljeni studijama o primjeni lijeka (*drug utilisation studies*) su pokazali da se ovi rastvori i dalje primjenjuju kod pacijenata sa kontraindikacijama, uključujući pacijente sa sepsom, oštećenom funkcijom bubrega, kao i pacijente u kritičnom stanju. Takva primjena rastvora koji sadrže HES ima za posljedicu povećan rizik od ozbiljnih oštećenja, uključujući i fatalne ishode. Iz ovih razloga, na nivou EU je donesena odluka da će ubuduće rastvori koji sadrže HES biti dostupni putem programa kontrolisanog pristupa, koji će implementirati nosioci dozvole za lijek. Program kontrolisanog pristupa podrazumijeva da zdravstveni radnici koji propisuju i primjenjuju ove lijekove moraju proći odgovarajuću edukaciju o njihovoj bezbjednoj primjeni. Rastvori koji sadrže HES će moći da se primjenjuju samo u zdravstvenim ustanovama čiji su zdravstveni radnici prošli odgovarajuću edukaciju. Osim toga, na pakovanju ovih lijekova će biti istaknuto vizuelno upozorenje sa navedenim kontraindikacijama za njihovu primjenu. U Crnoj Gori ova odluka se odnosi na lijekove ▼ Hetasorb 6%, rastvor za infuziju i ▼ Hetasorb 10%, rastvor za infuziju, proizvođača Hemofarm AD Vršac. Navedeni lijekovi se smiju primjenjivati samo za liječenje hipovolemije zbog akutnog gubitka krvi kada se primjena kristaloida ne smatra dovoljnom, a ne smiju se primjenjivati kod pacijenata sa sepsom, oštećenjem funkcije bubrega, ili kod pacijenata u kritičnom stanju.

3.3 Rizik od teratogenosti i mogućeg razvoja neuropsihijatrijskih poremećaja u vezi sa primjenom lijekova iz grupe retinoida

U 2018. godini zdravstveni radnici su putem pisma informisani o teratogenosti i mogućem razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja prilikom primjene lijekova iz grupe retinoida. U Crnoj Gori ovo pismo se odnosilo na lijekove ▼ Roaccutane, 10mg, kapsule meke, (izotretinoin), ▼ Roaccutane, 20mg, kapsule meke (izotretinoin) i Sona, krem, 0.1% (adapalen). U pismu je istaknuto da su oralni retinoidi veoma teratogeni i da se ne smiju primjenjivati u toku trudnoće, dok je primjena topikalnih retinoida takođe kontraindikovana kod trudnica i žena koje planiraju trudnoću, iz predostrožnosti. Oralni retinoidi se kod žena u reproduktivnom periodu moraju primjenjivati u skladu sa programom prevencije trudnoće, što podrazumijeva da pacijentkinje prije početka terapije moraju biti upoznate sa rizicima koji prate primjenu retinoida. Osim toga, pacijentkinja mora koristiti efikasan metod kontracepcije najmanje jedan mjesec prije početka liječenja, u toku liječenja, kao i mjesec dana nakon završetka liječenja izotretinoinom. U slučaju sumnje na trudnoću, pacijentkinja mora odmah prekinuti primjenu retinoida i obavijestiti o tome svog ljekara. Osim rizika od teratogenosti, sa primjenom oralnih retinoida povezan je i rizik od neuropsihijatrijskih poremećaja (depresija, anksioznost, promjene raspoloženja). Putem pisma zdravstveni radnici su pozvani da obrate pažnju na simptome ovakvih poremećaja kod svojih pacijenata, te da ih upute na odgovarajuće liječenje ukoliko je potrebno. Poseban oprez je potreban kod pacijenata sa depresijom u anamnezi.

3.4 Bezbjednost primjene hidrohloriazida

Zdravstveni radnici su u 2018. godini upoznati sa rezultatima farmakoepidemioloških ispitivanja sprovedenih u Danskoj, koja su pokazala da postoji povećan rizik od razvoja nemelanomskih malignih tumora kože prilikom izlaganja visokim kumulativnim dozama hidrohloriazida. Ljekovi koji sadrže hidrohloriazid se koriste u terapiji povišenog krvnog pritiska, srčanih, hepatskih i nefrogenih otoka, odnosno hronične srčane slabosti. Nakon analize podataka prikupljenih u toku pomenutih ispitivanja, procijenjeno je da korist od primjene lijekova koji sadrže hidrohloriazid i dalje prevazilazi uočene rizike, a putem pisma zdravstvenim radnicima su upućene preporuke za dalju bezbjednu primjenu ovih lijekova. Pacijente koji uzimaju hidrohloriazid je potrebno informisati o riziku od nemelanomskih malignih tumora kože i savjetovati da se redovno kontrolišu i da svaku sumnjivu promjenu na koži prijave lekaru. Osim toga, pacijenti koji uzimaju hidrohloriazid treba da ograniče izlaganje sunčevoj svjetlosti i UV zracima, kao i da koriste odgovarajuću zaštitu prilikom izlaganja sunčevoj svjetlosti i UV zracima, kako bi se rizik od raka kože sveo na minimum. Primjenu lijekova koji sadrže hidrohloriazid je potrebno pažljivo razmotriti kod pacijenata koji su ranije imali rak kože.

3.5 Instrukcije o načinu primjene lijeka Pancillin

U maju 2018. godine CALIMS je Upravi za inspeksijske poslove predložila povlačenje iz prometa više serija lijeka Pancillin, prašak za suspenziju za injekciju, 800000 i.j. zbog prijavljenog odstupanja od standarda kvaliteta (zapušavanje igle prilikom primjene i otežana aplikacija lijeka). Nakon analize uzroka odstupanja od standarda kvaliteta, proizvođač navedenog lijeka je preduzeo odgovarajuće mjere kako bi problemi prilikom aplikacije bili otklonjeni, a lijek vraćen u upotrebu. Tim povodom, CALIMS je putem pisma informisala zdravstvene radnike o izmjenama načina pripreme ovog lijeka, koje su uvrštene u Sažetak karakteristika lijeka i Uputstvo za pacijenta. U detaljnim instrukcijama koje su upućene zdravstvenim radnicima istaknuto je da je prilikom pripreme ovog lijeka potrebno upotrijebiti 3-5 ml sterilne vode za injekcije, te da po dodavanju rastvarača bočicu treba promućkati duž njene uzdužne ose. Lijek je potrebno upotrijebiti odmah po rekonstituciji, kako ne bi došlo do sedimentacije suspendovanih čestica i otežanog injektovanja. Ukoliko se u terapiji primjenjuje veća doza lijeka Pancillin (1.600.000 i.j. ili više) potrebno je koristiti više od jedne ampule vode (5ml) koliko je prema dosadašnjoj praksi korišćeno.

3.6 Ograničenja primjene lijeka Esmya

U toku 2018. godine CALIMS je u dva navrata informisala zdravstvene radnike o novim bezbjednosnim informacijama vezanim za primjenu lijeka Esmya (ulipristal acetat). Zbog identifikovanog rizika od ozbiljnog oštećenja jetre, na nivou EU je donesena odluka o suženju indikacionog područja ovog lijeka i uvođenju nove kontraindikacije, a uvedeni su i zahtjevi za dodatno praćenje funkcije jetre prilikom njegove primjene. Lijek Esmya se može primjenjivati za ciklično liječenje umjerenih do teških simptoma fibroida materice samo kod žena u reproduktivnom periodu, ukoliko nijesu podobne za operativno liječenje. Lijek Esmya ostaje indikovano za jedan terapijski ciklus (u trajanju do 3 mjeseca) preoperativnog liječenja umjerenih do teških simptoma fibroida materice kod odraslih žena u reproduktivnom periodu. Pacijentkinje treba da su upoznate sa rizikom od ozbiljnog oštećenja funkcije jetre koji prati primjenu ovog lijeka. Pacijentkinje je takođe potrebno informisati o znacima i simptomima

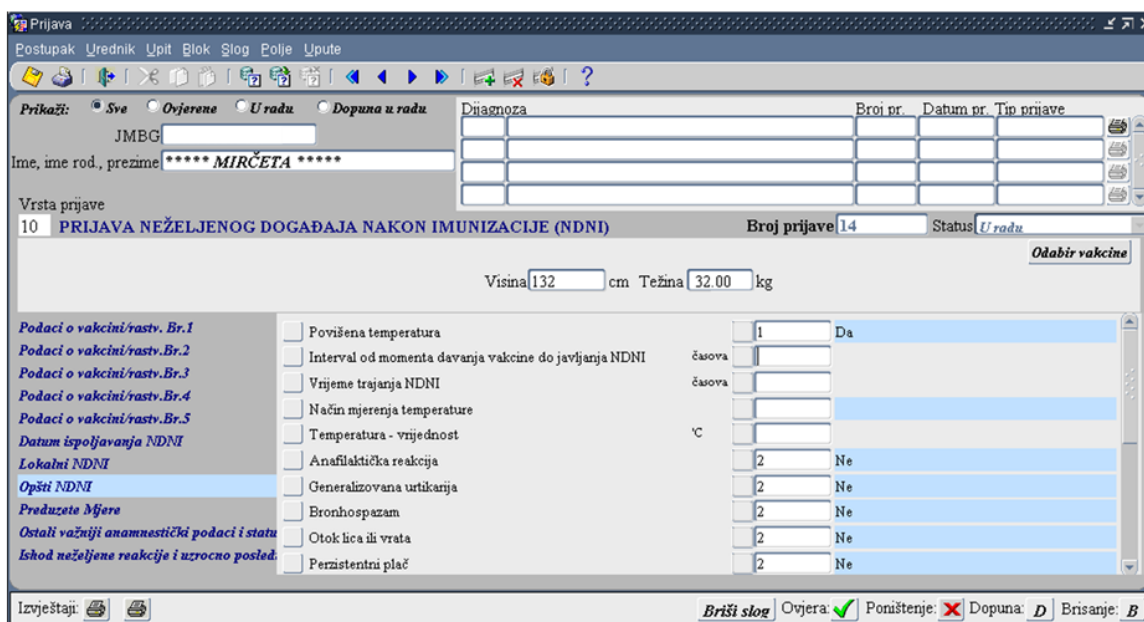
ovog oštećenja, kako bi u slučaju njihove pojave odmah obavijestile svog ljekara. Iz ovih razloga, uvedena je Kartica upozorenja za pacijentkinje, koja sadrži osnovne informacije o riziku od ozbiljnog oštećenja jetre i aktivnostima koje su neophodne za minimizaciju ovog rizika.

4. Kratak pregled najznačajnijih aktivnosti koje je sprovela CALIMS u 2018. 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 2018. godini.

4.1 Unapređenje forme za prijavu NDNI (neželjeni događaji nakon imunizacije) iz Domova zdravlja

Zahvaljujući veoma korisnim sugestijama zdravstvenih radnika iz Domova zdravlja – korisnika postojeće forme i predanog rada predstavnika CALIMS i IJZ na njenom unapređenju, nova forma je puštena u produkciju u septembru 2018. godine. Korišćenje nove forme obezbjeđuje još veći broj podataka na samoj prijavi, popunjenoj od zdravstvenih radnika i dodatno poboljšava kvalitet procjene prijavljenih neželjenih događaja i praćenja bezbjednosti vakcina, koje su u prometu u Crnoj Gori. Unaprijeđena forma za prijavu neželjenih događaja nakon imunizacije je predstavljena od strane CALIMS tokom deset sastanaka kontinuirane medicinske edukacije zdravstvenih radnika iz oblasti imunizacije, koju organizuje IJZ.



The screenshot shows a software window titled 'Prijava' (Report) with a menu bar (Postupak, Urednik, Učit, Blok, Slog, Polje, Upute) and a toolbar. The main form area contains the following elements:

- Buttons:** 'Sve', 'Ovjerenе', 'U radu', 'Dopuna u radu'.
- Fields:** 'JMBG', 'Ime, ime rod., prezime' (filled with '***** MIRČETA *****').
- Table:** A table with columns 'Diagnoza', 'Broj pr.', 'Datum pr.', and 'Tip prijave'.
- Form Fields:** 'Vrsta prijave' (10), 'PRIJAVA NEŽELJENOG DOGAĐAJA NAKON IMUNIZACIJE (NDNI)', 'Broj prijave' (14), 'Status' (U radu), 'Visina' (132 cm), 'Težina' (32.00 kg), and 'Odabir vakcine'.
- Checkboxes and Dropdowns:**
 - Podaci o vakcini/rastv. Br.1-5:** Povišena temperatura, Interval od momenta davanja vakcine do javljanja NDNI, Vrijeme trajanja NDNI, Način mjerenja temperature, Temperatura - vrijednost.
 - Datum ispoljavanja NDNI:** (Dropdown)
 - Lokalni NDNI:** Anafilaktička reakcija, Generalizovana urtikarija.
 - Preduzete Mjere:** Bronhospazam.
 - Ostali važnji anamnestički podaci i status:** Otok lica ili vrata.
 - Ishod neželjene reakcije i uzročno posled.:** Perzistentni plač.
- Frequency and Severity:** A table with columns for frequency (časova) and severity (Da/Ne) for each symptom.
- Footer:** 'Izvrještaji', 'Briši slog', 'Ovjera: ✓', 'Poništenje: ✗', 'Dopuna: D', 'Brisanje: B'.

Slika 24. Printscreen forme za prijavljivanje NDNI putem IS domova zdravlja

4.2 Saradnja sa strukovnim udruženjima

Tokom 2018. godine revidiran je Pravilnik Ljekarske Komore Crne Gore kojim se reguliše kontinuirana edukacija i način vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja ljekara. Prijavljivanje neželjenih dejstva lijekova predstavlja oblik stručnog usavršavanja i edukacije i svaka prijava neželjenog dejstva, koju na adresu CALIMS proslijedi doktor medicine se boduje sa 2 boda. Krajem 2018. godine Komisija za kontinuiranu edukaciju Farmaceutске komore je započela rad na izmjenama važećeg Pravilnika kojim se reguliše kontinuirana edukacija i način vrednovanja svih oblika stručnog usavršavanja farmaceuta. Povećanjem broja bodova za

prijavljivanje neželjenih dejstava lijekova kao vida stručnog usavršavanja dodatno se stimulišu zdravstveni radnici na prijavljivanje neželjenih dejstava i aktivno učešće u sistemu zajedničkog nadzora nad bezbjednom primjenom lijekova u Crnoj Gori.

4.3 Edukativne aktivnosti u cilju unapređenja svijesti o značaju farmakovigilance

Na Konferenciji “10 godina CALIMS u korak sa EU standardima – nauka i regulativa u službi zdravlja“ upriličenoj povodom obilježavanja desetogodišnjice rada CALIMS, značajan dio programa Konferencije bio je posvećen farmakovigilanci. Pored sesije o farmakovigilanci na kojoj su predavanja o sistemu farmakovigilance u svojim državama, održali predstavnici Agencija za lijekove i medicinska sredstva država regiona, održana je i panel diskusija koja je okupila predstavnike svih značajnih učesnika u sistemu farmakovigilance: nadležnih Agencija, farmaceutskih kompanija zdravstvenih radnika i medija. Prezentaciju, koja je ujedno bila i uvod u panel diskusiju na temu “*Učesnici u sistemu farmakovigilance – različite perspektive, isti cilj*”, održala je predstavnica Svjetske zdravstvene organizacije, pod čijim se pokroviteljstvom odvija globalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova.



Slika 25. “10 godina CALIMS u korak sa EU standardima – nauka i regulativa u službi zdravlja“

U novembru 2018. godine u Ženevi - sjedištu Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) svečano i radno obilježena je pedesetogodišnjica postojanja SZO Programa za globalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova. Iako je Crna Gora jedna od najmlađih punopravnih članica ovog Programa, predstavnica CALIMS je pozvana da održi prezentaciju u dijelu programa “*Pharmacovigilance success stories: the everyday miracle makers*” na temu uspješne saradnje CALIMS i IJZ u praćenju bezbjednosti primjene vakcina. CALIMS je u programu ovog veoma značajnog događaja bila prisutna i kroz poster prezentaciju na temu “*10 years of Pharmacovigilance in Montenegro – Education, Cooperation, Trust*”.



**Major Milestones
in Global Health and
Pharmacovigilance**



**World Health
Organization**

Slika 26. "50 godina SZO Programa za globalno praćenje bezbjednosti primjene lijekova"

ZAKLJUČAK

U 2018. godini zabilježen je pad u broju prijava neželjenih dejstava lijekova koje su proslijeđene na adresu CALIMS. Analiza prijava po izvoru prijave je pokazala da je najveći razlog tome malo učešće farmaceutske kompanije u prijavljivanju neželjenih dejstava kao i odsustvo prijava iz postmarketinških ispitivanja i drugih ispitivanja koja podrazumijevaju organizovano prikupljanje podataka. S druge strane kvalitet prijava je dodatno unaprijeđen, što pokazuje i statistika, proslijeđena iz Uppsala Monitoring Centre, najviše zahvaljujući angažovanju zaposlenih u Odjeljenju za farmakovigilancu u dobijanju dodatnih (follow up) informacija za inicijalnu prijavu koja je proslijeđena CALIMS od strane učesnika u sistemu farmakovigilance.

Aktivnosti CALIMS su, u skladu sa najboljim evropskim praksama u ovoj oblasti, sve više usmjerene prema proaktivnom djelovanju i obavješćavanju 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 efikasne 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.

