

POLIFARMACIJA - INTERAKCIJE I NEŽELJENA DEJSTVA LEKOVA

Prof. Dr Gordana Dragović Lukić

**Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology,
Faculty of Medicine, University of Belgrade**



The new reality...

Frecuencia de revisiones a pacientes con VIH y TAR

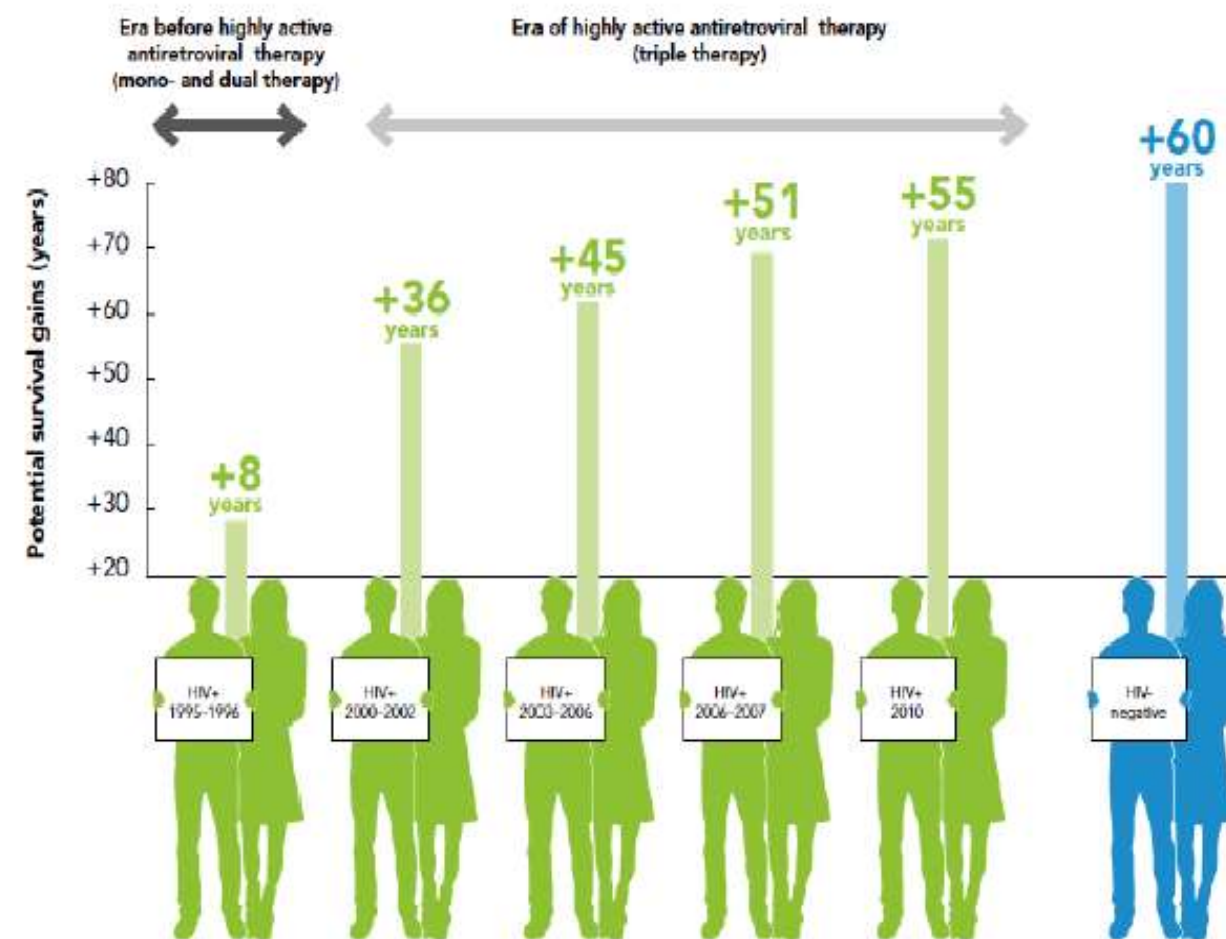
Cada 3 meses → Cada 6 meses (en algunos cada 12 meses)



Una vez iniciado el TAR, se determinarán a las cuatro semanas y posteriormente cada 3-6 meses o siempre que cambios en la situación clínica lo hagan aconsejable. Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes clínicamente estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente mayores de 300-500 células/ μ L^{6,7}.

Es conveniente medir la CVP a las cuatro semanas del inicio del TAR y, posteriormente, cada 3-6 meses, para comprobar la respuesta virológica y como medida indirecta de adherencia al TAR y refuerzo de la misma¹¹. En pacientes clínicamente estables con CVP repetidamente suprimida y cifras elevadas de linfocitos CD4+ este intervalo de tiempo puede alargarse incluso hasta 12 meses¹².

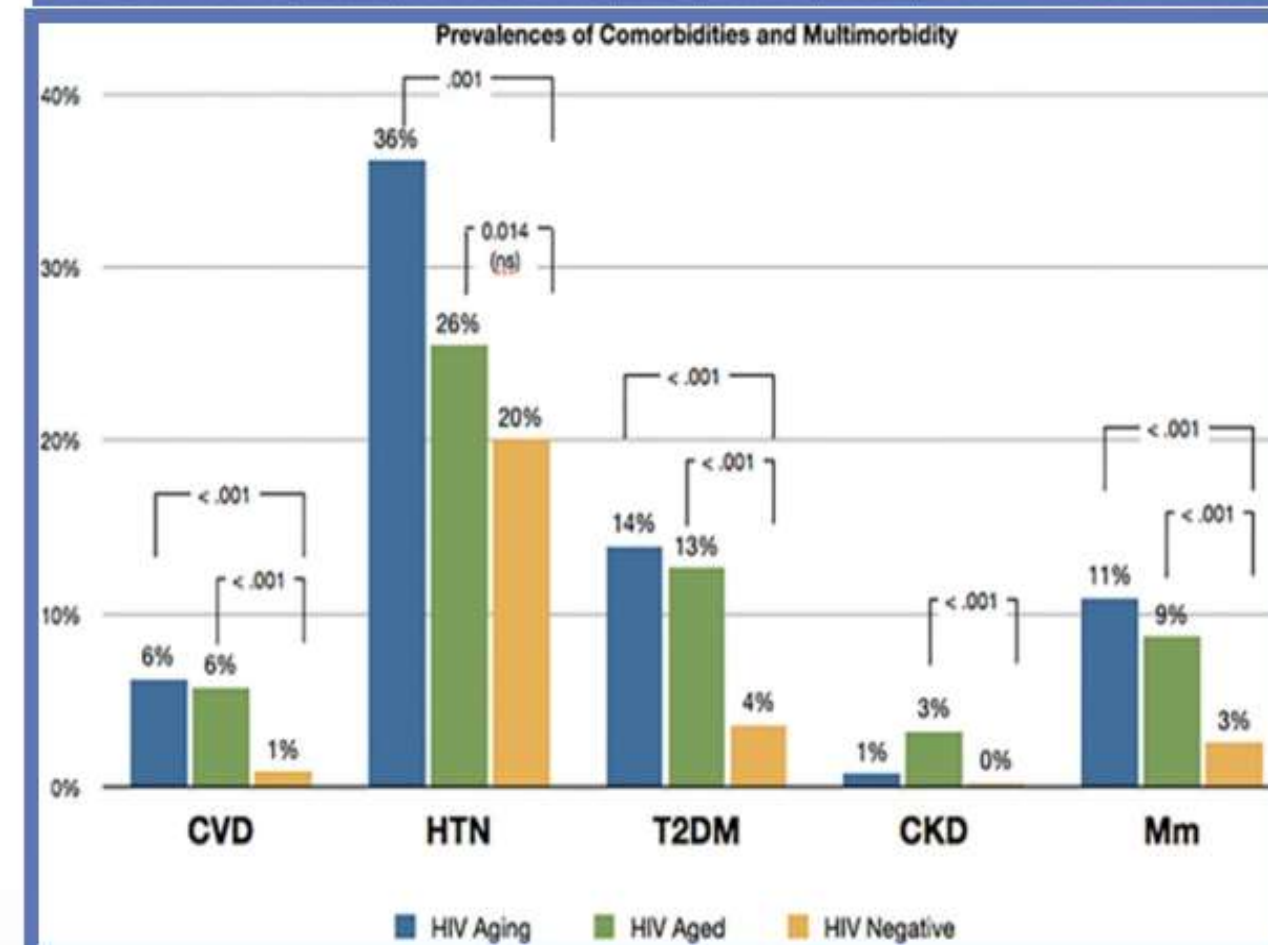
Enferm Infecc Microbiol Clin. <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.016>
http://www.gesida-seimc.org/guias_clinicas



Source: Adapted from Lohse et al, 2007; Hoog et al, 2008; May et al, 2011 & Hogg et al, 2013.

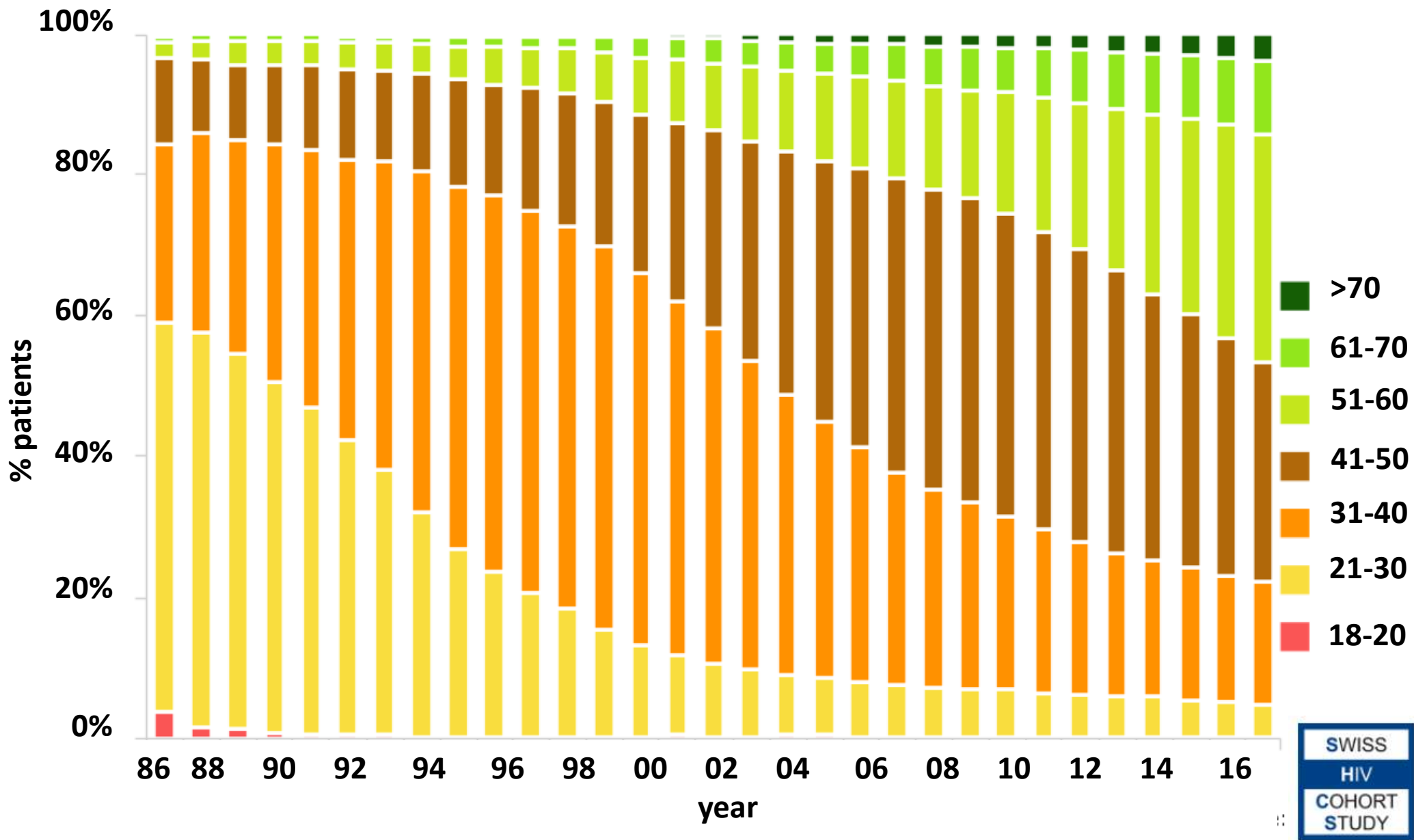
http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf

Guaraldi G. *et al.* Aging with HIV vs. HIV Seroconversion at Older Age: A Diverse Population with Distinct Comorbidity Profiles. *PLoS ONE.* 2015;10(4): e0118531. doi:10.1371/journal.pone.0118531



Aging of population

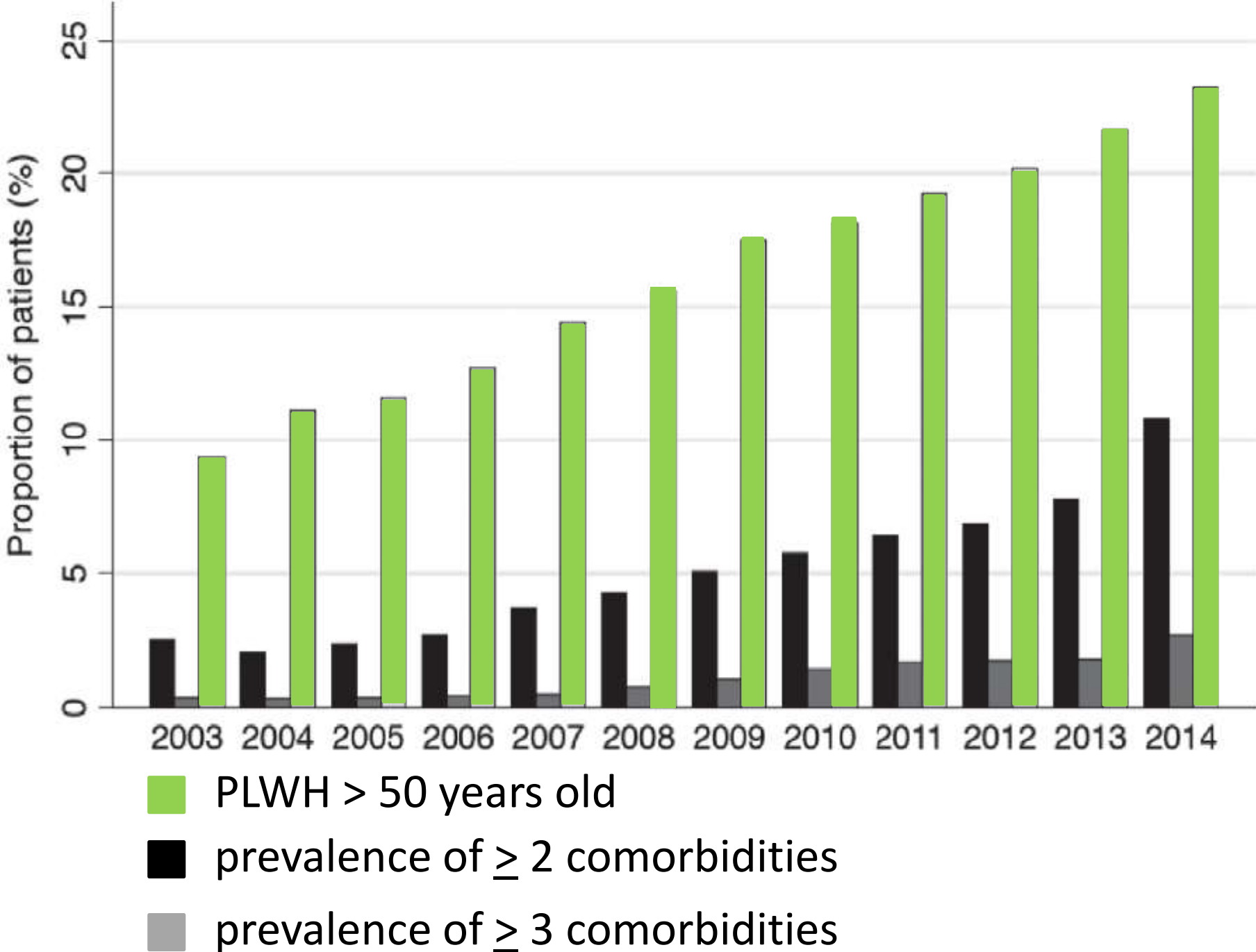
Age distribution of PLWH in the SHCS



Mathematical models using data from US, Italian and Dutch HIV Cohort project that 30-40% of PLWH will be > 60-65 years with ≥ 3 comorbidities by 2030-2035.

Smit M et al. Lancet Infect Dis 2015; Smit M et al. PLoS One 2017

Proportion of ≥ 50 years old PLWH in a multi-site cohort in Brazil



➔ **Most common comorbidities: hyperlipidemia and diabetes**

Castilho JL et al. J Int AIDS Soc 2019

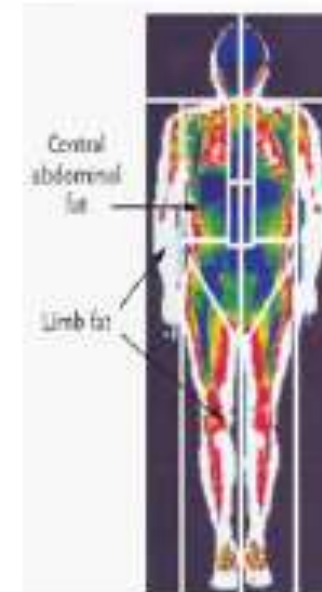
A busy day at the Metabolic Clinic... An integrated multidisciplinary approach



Antropometry



Picture
Checks US

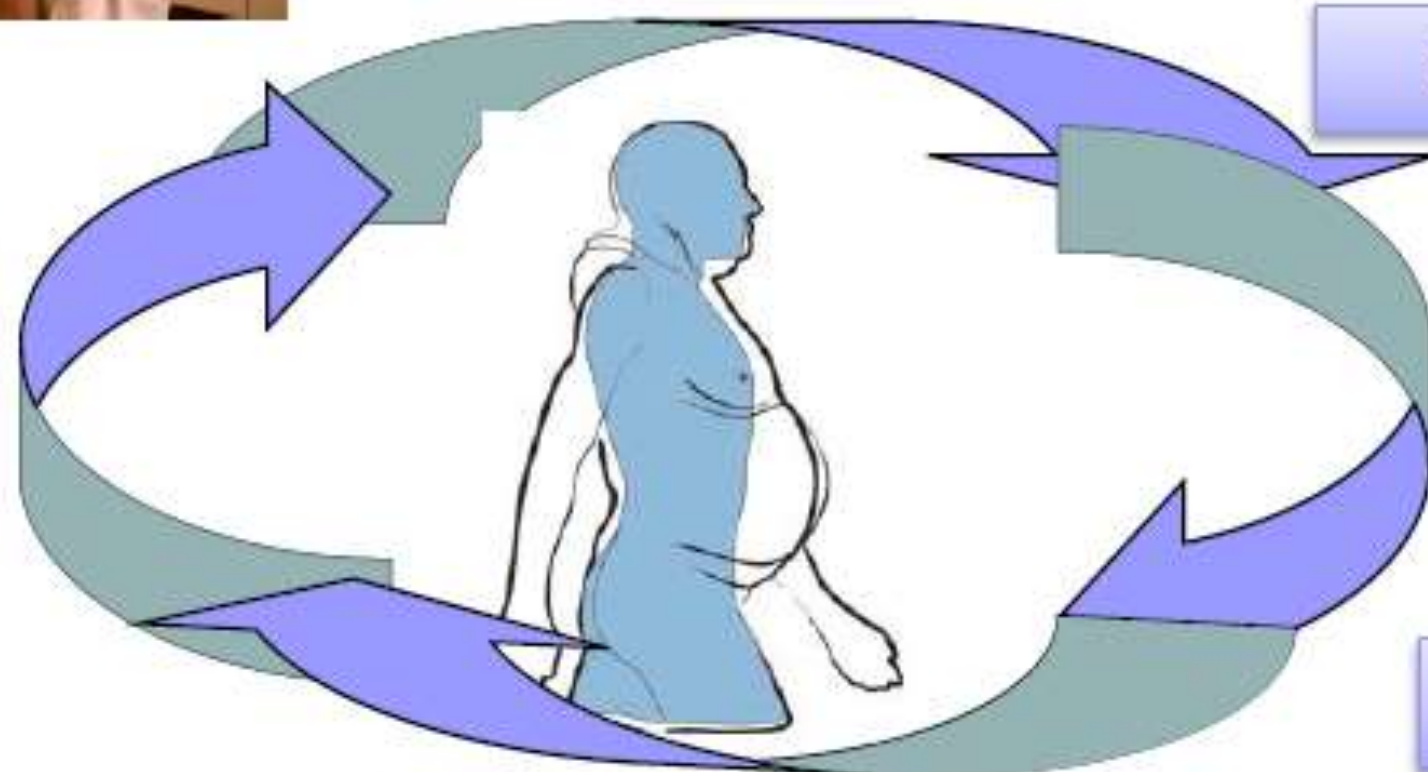


DEXA

CT



Metabolic
Endocrine
Urine



Psychologists

Physical trainer

Nutritionists

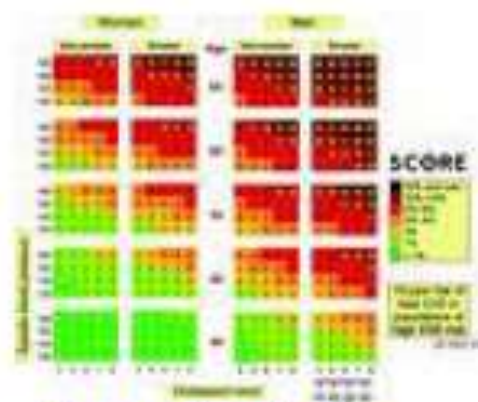
HIV physicians



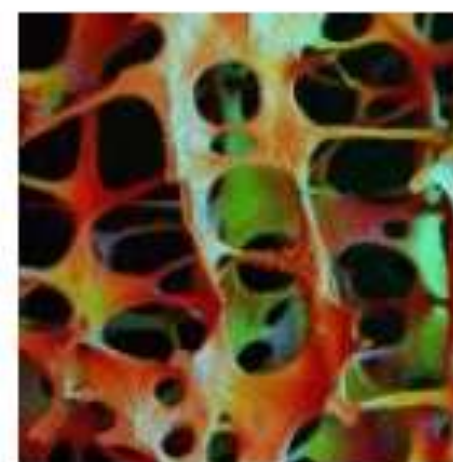
CKD-EPI



Liver/spleen



Framingham

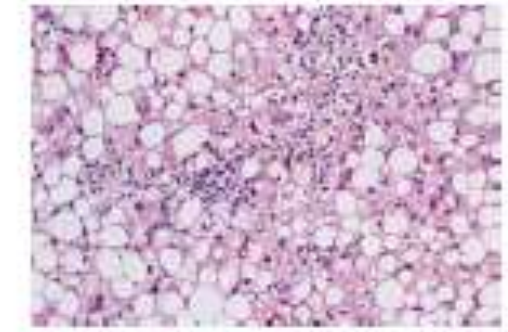
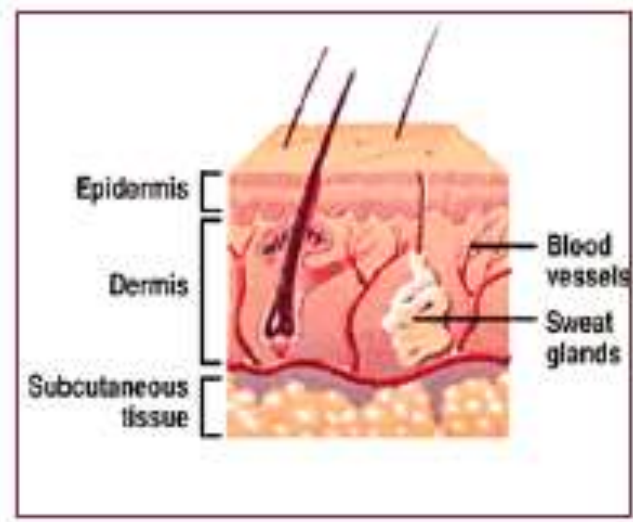
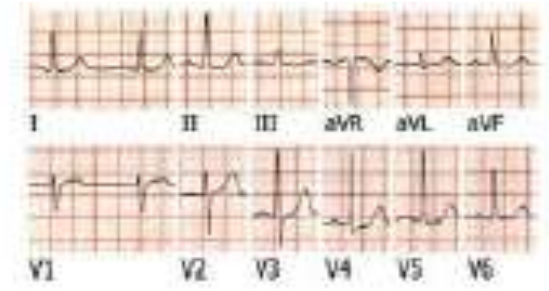
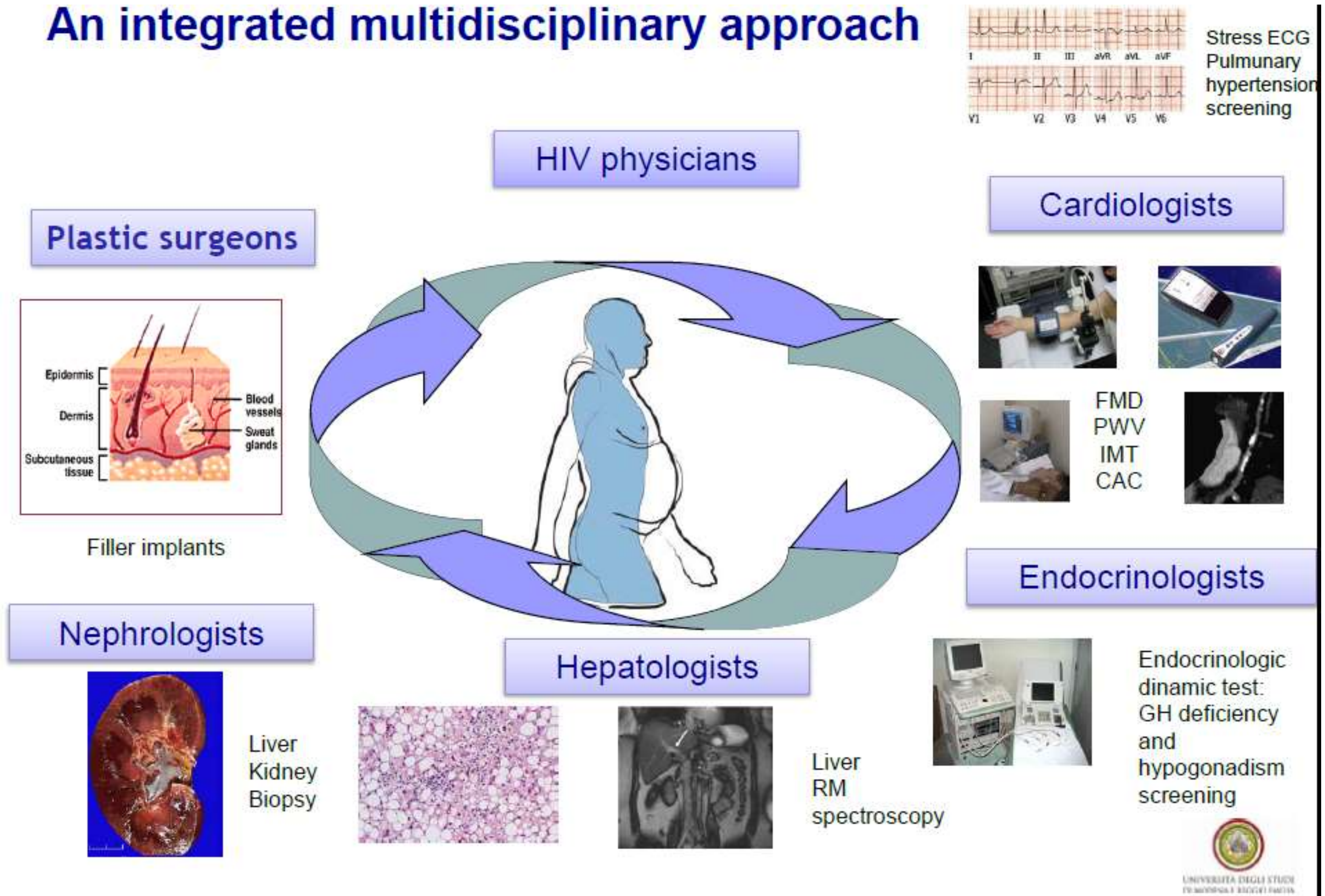


FRAX



IIEF-15

An integrated multidisciplinary approach

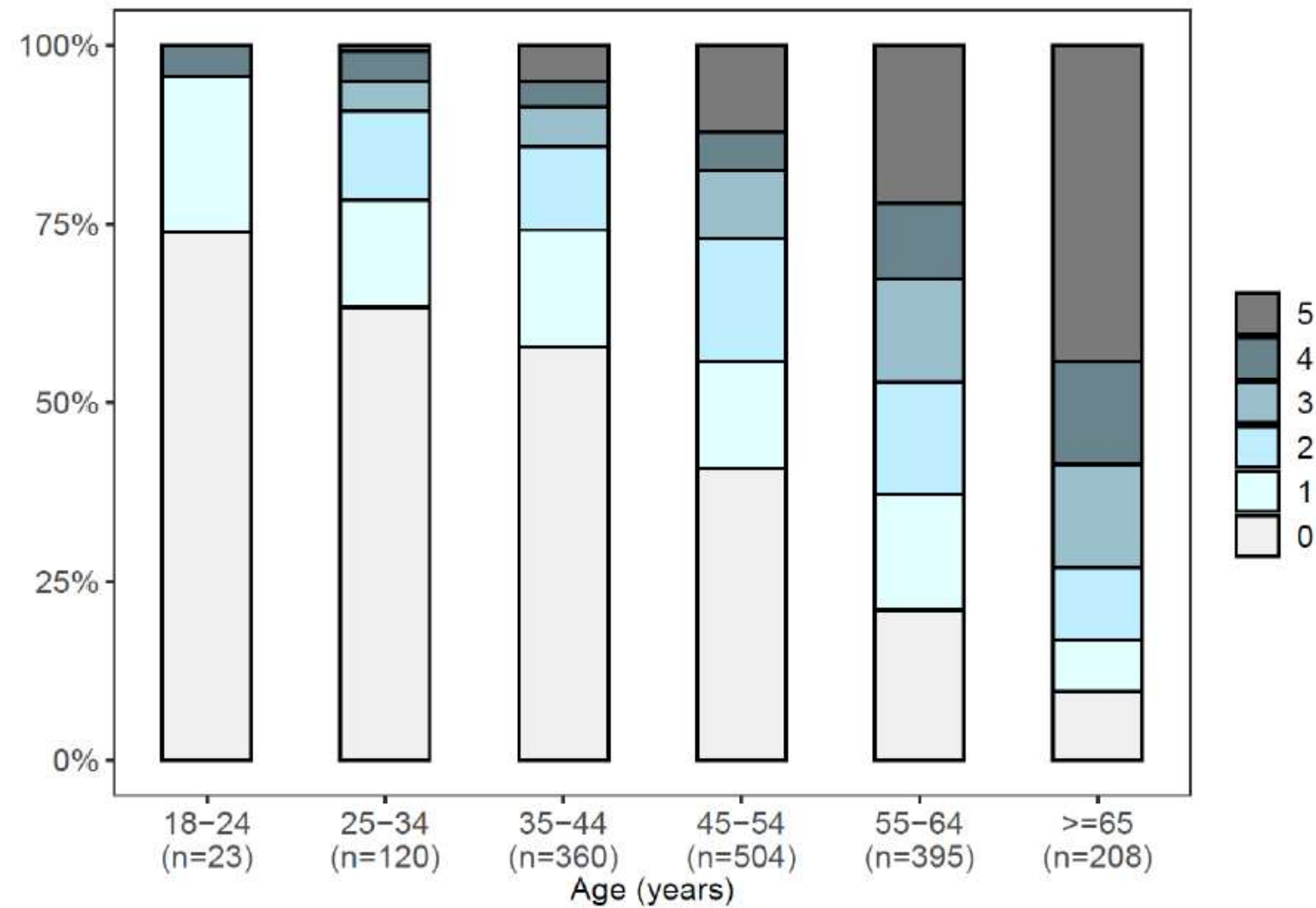


Aging of the HIV population and related pharmacological issues

- Globally, 7.5 million people with HIV are ≥ 50 years, representing about 20% of all people with HIV.

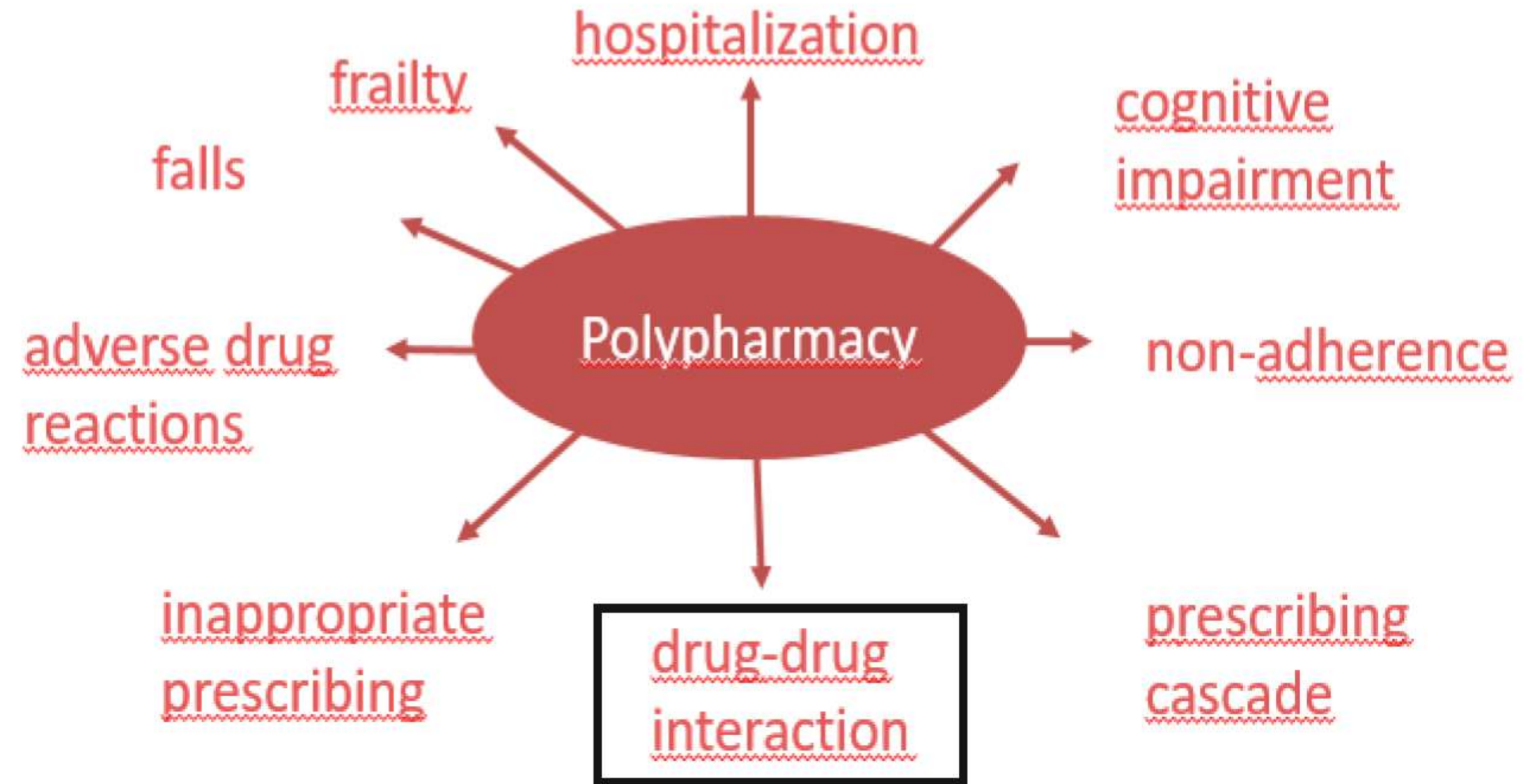
=> Increased number of comorbidities and comedications with aging

Number of non- HIV medications with age



Polypharmacy defined as concurrent use of ≥ 5 medications.

Consequences of polypharmacy

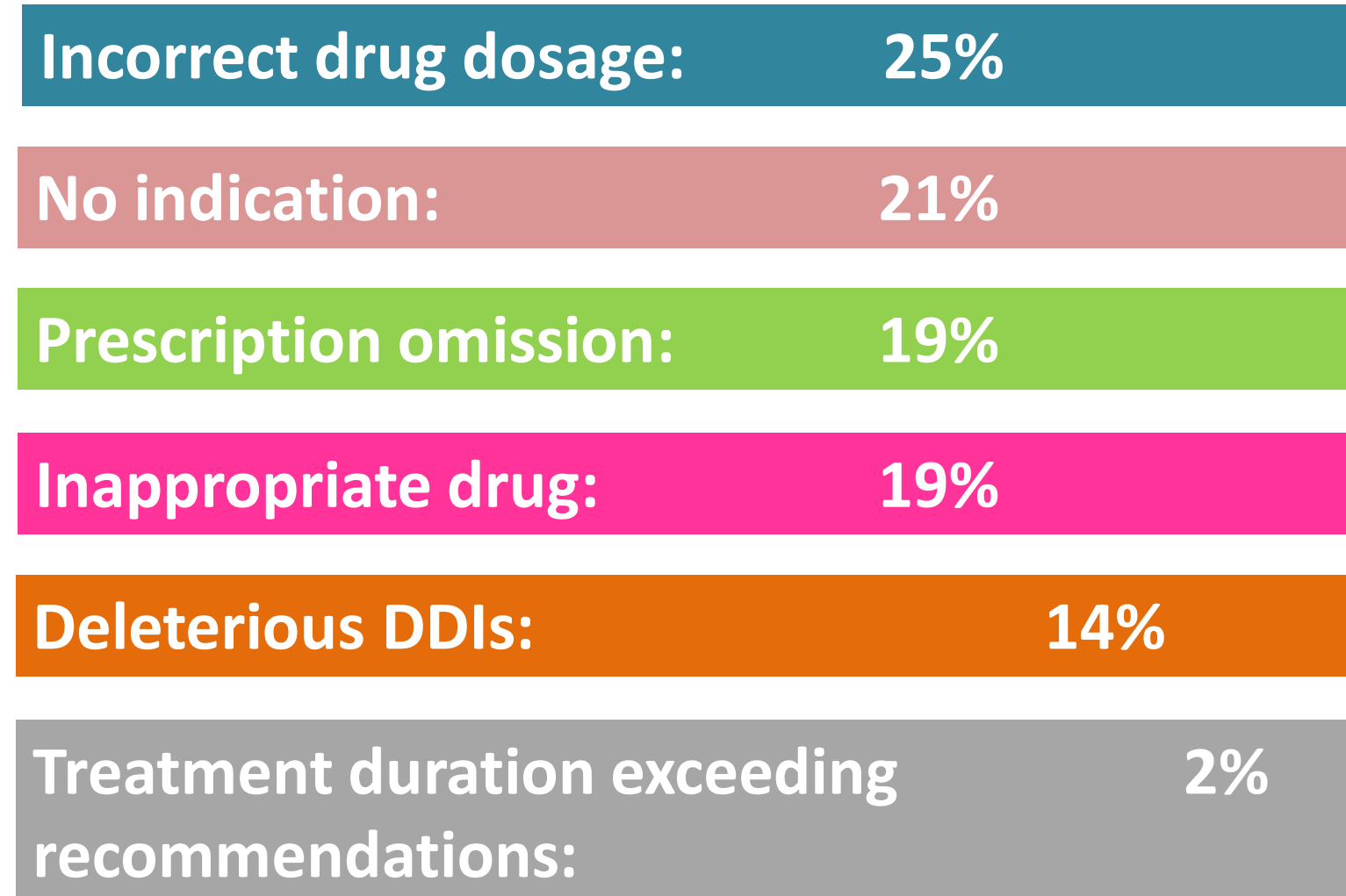


Prevalence of polypharmacy in PLWH

Reference	Country	N	Age	Polypharmacy
Livio F et al. Int Work Clin Pharm HIV 2018	Switzerland	111	≥ 75	60 %
Courlet P et al. CROI 2019	Switzerland	131	≥ 65	46 %
Guaraldi G et al. BMC Geriatr 2018	Italy	1258	≥ 65	37 %
Justice A et al. AIDS 2018	USA	1311	≥ 65	43 %
Halloran MO et al. Antivir Ther 2019	UK/Ireland	698	≥ 50	30 %
Lopez-Centeno B et al. HIV Drug Ther, Glasgow 2018	Spain	10073	≥ 50	47 %
Nunez-Nunez M et al. Farm Hosp 2018	Spain	242	≥ 50	48 %
Ruzicka DJ et al. BMJ Open 2018	Japan	526	≥ 50	35%
Ssonko M et al. BMC Geriatr 2018	Uganda	411	≥ 50	15 %
Krentz H et al. AIDS Pat Care STDS 2016	Canada	386	≥ 50	43 %
Holtzman C et al. J Gen Intern Med 2013	USA	1312	≥ 50	54 %

Prevalence of prescribing issues in SHCS patients ≥ 75 years

Overall **prescribing issues** : 69% participants



www.hiv-druginteractions.org

Selected non-HIV drugs requiring dosage adjustment in renal insufficiency

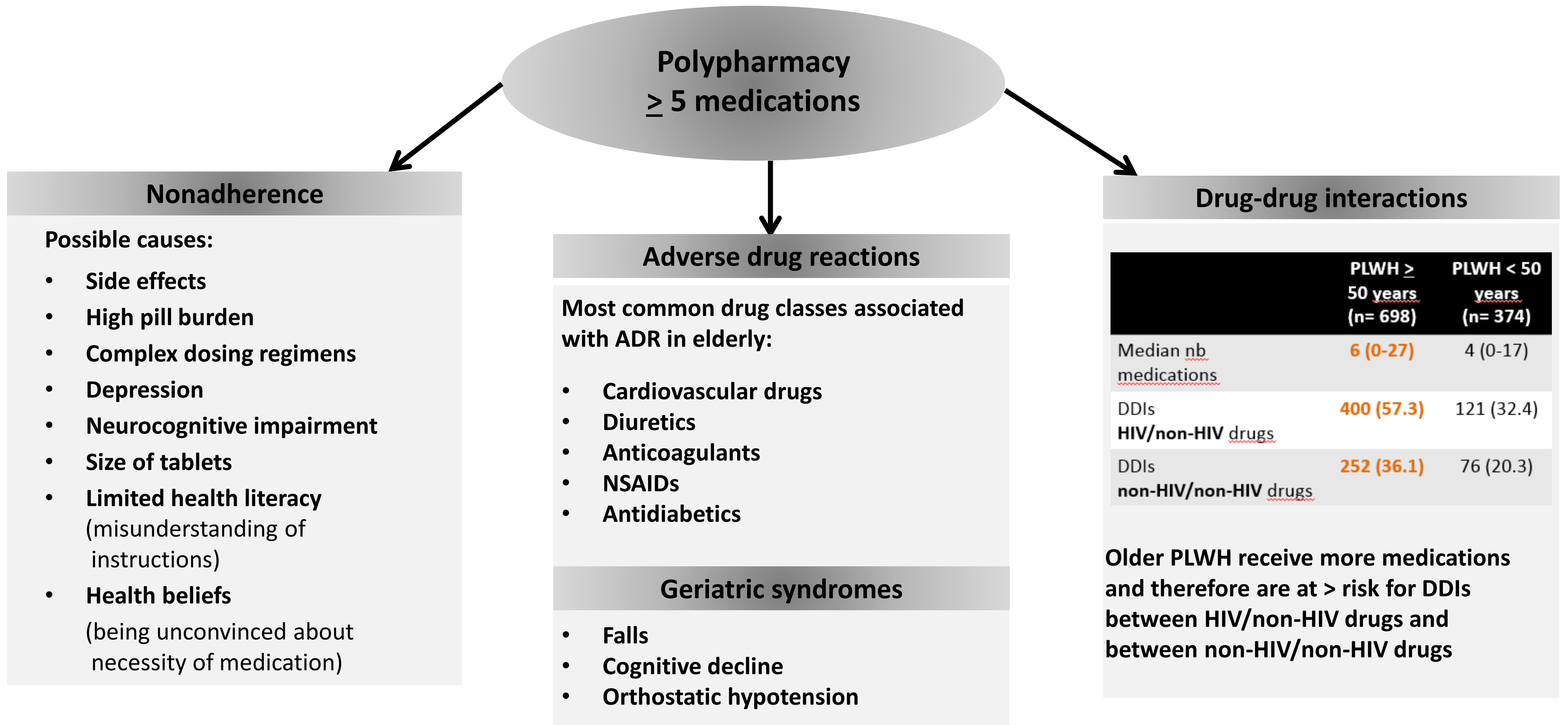
Antiretroviral Dosing in Adults with Renal Impairment

- 40% of the prescribing issues could possibly lead to deleterious clinical consequences
- Prescribing issues more frequent with non-HIV comeds
- Education on geriatric medicine principles and periodic review of prescriptions could reduce polypharmacy and prescribing errors

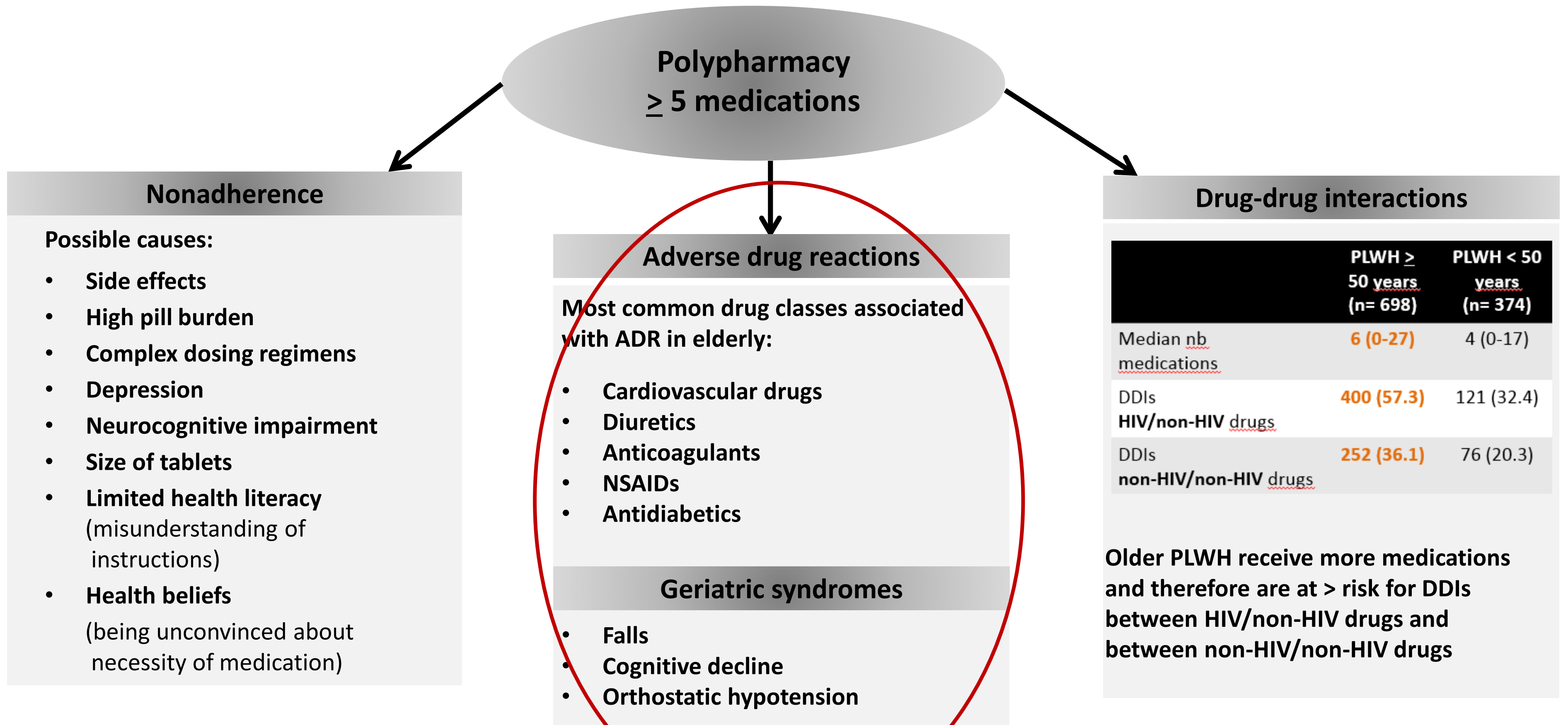


WEPEB314 Cabanilla G et al. Risk of polypharmacy and inappropriate prescribing in persons living with HIV > 65 years of age

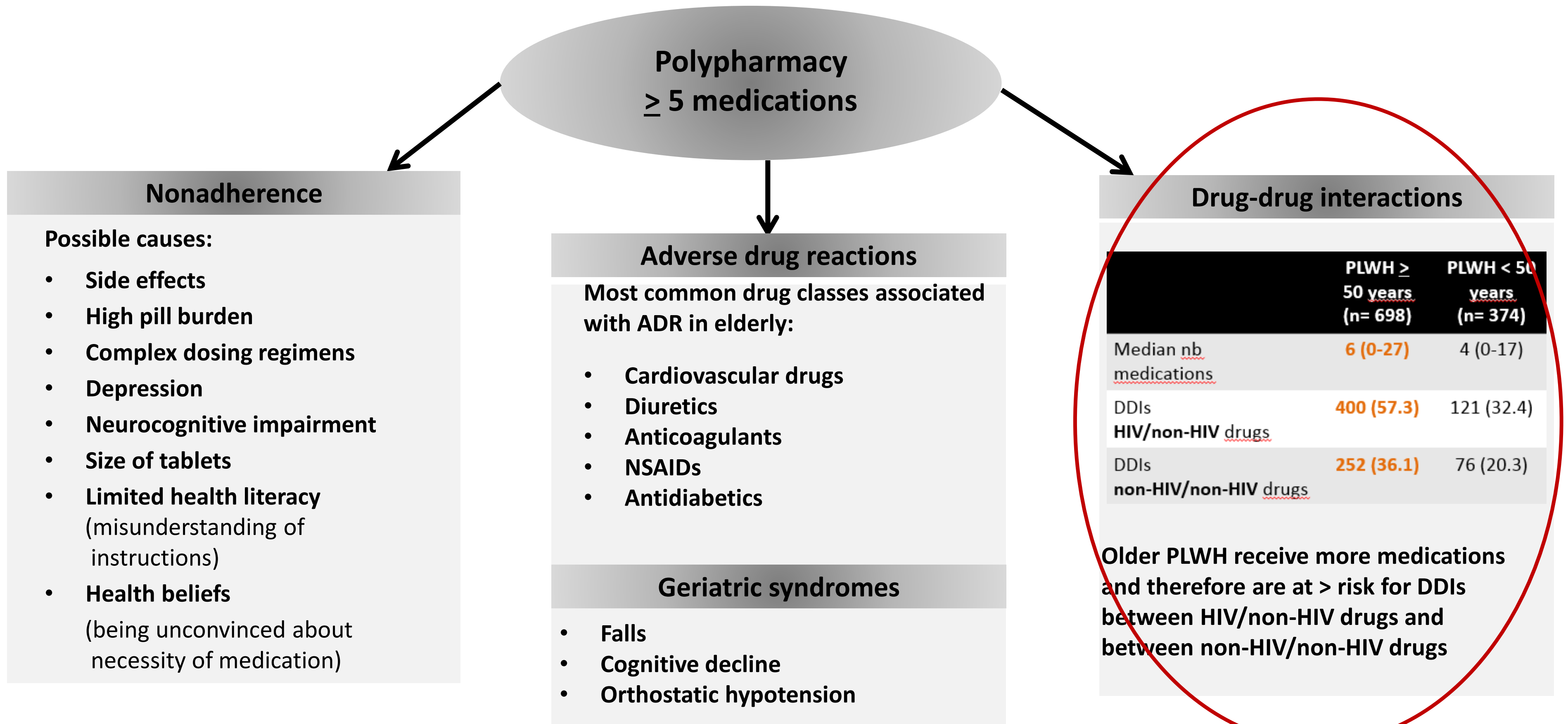
Consequences of polypharmacy



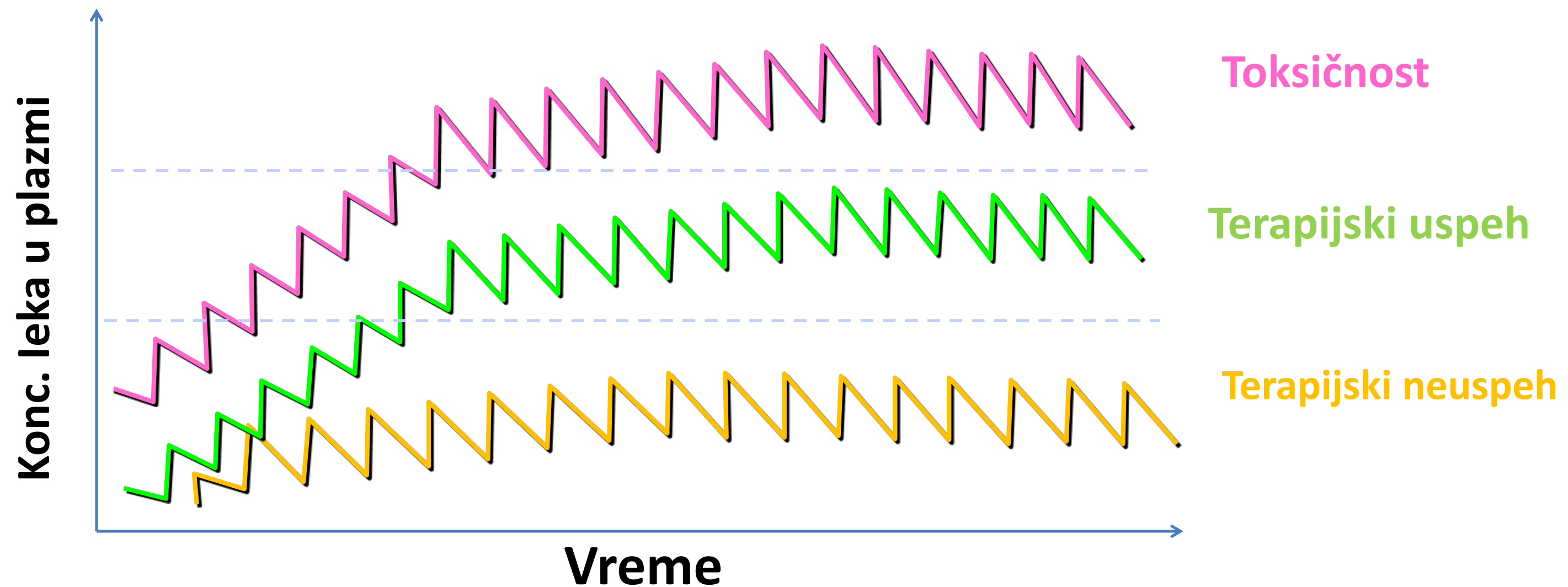
Consequences of polypharmacy



Consequences of polypharmacy



FARMAKOKINETIKA I TERAPIJSKI ODGOVOR LAKA

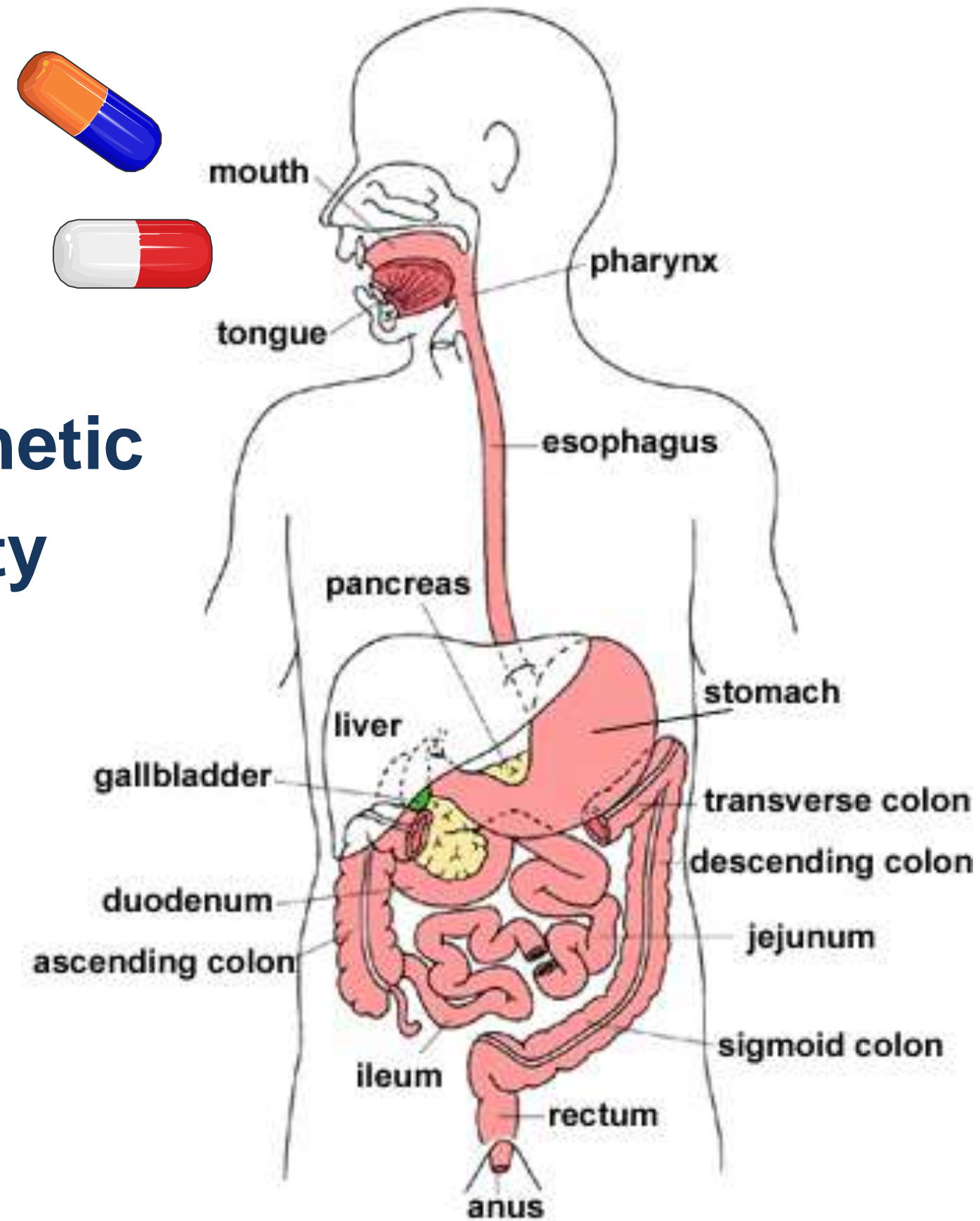


FARMAKOKINETISKE INTERAKCIJE

ADME

Absorption
Distribution
Metabolism
Elimination

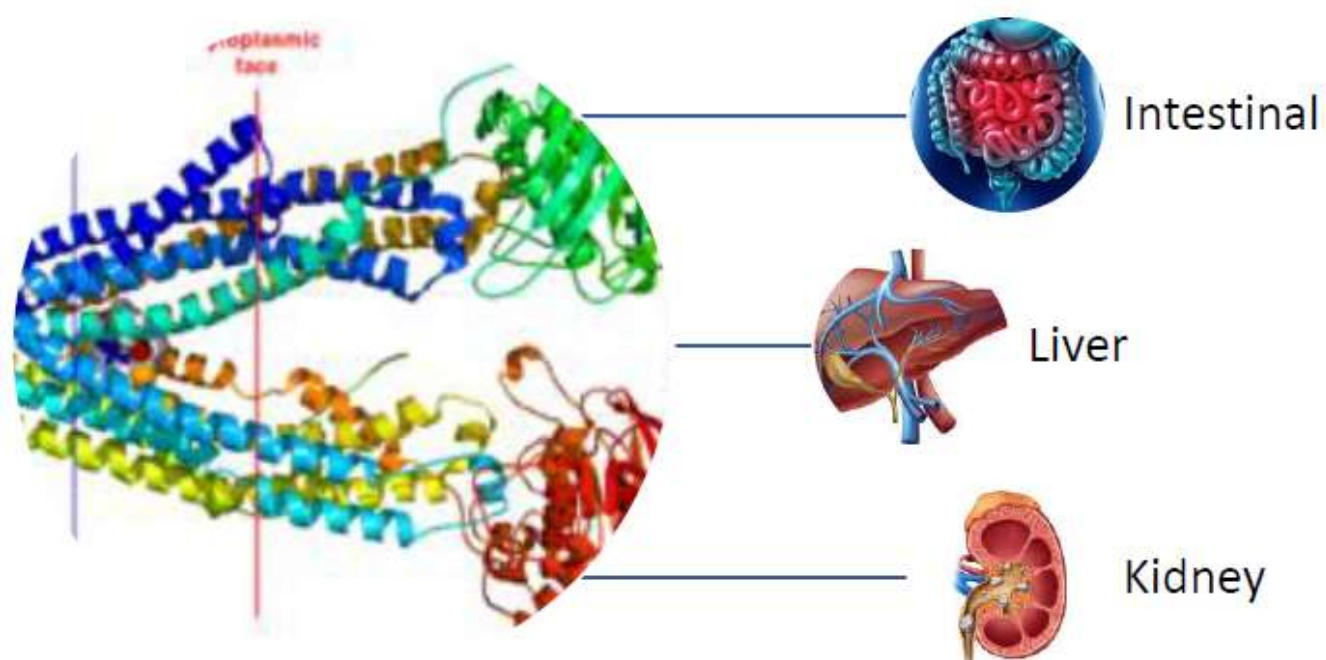
Pharmacokinetic
Bioavailability



FARMAKOKINETISKE INTERAKCIJE NA NIVOU METABOLIZMA/DISTRIBUCIJE LEKA

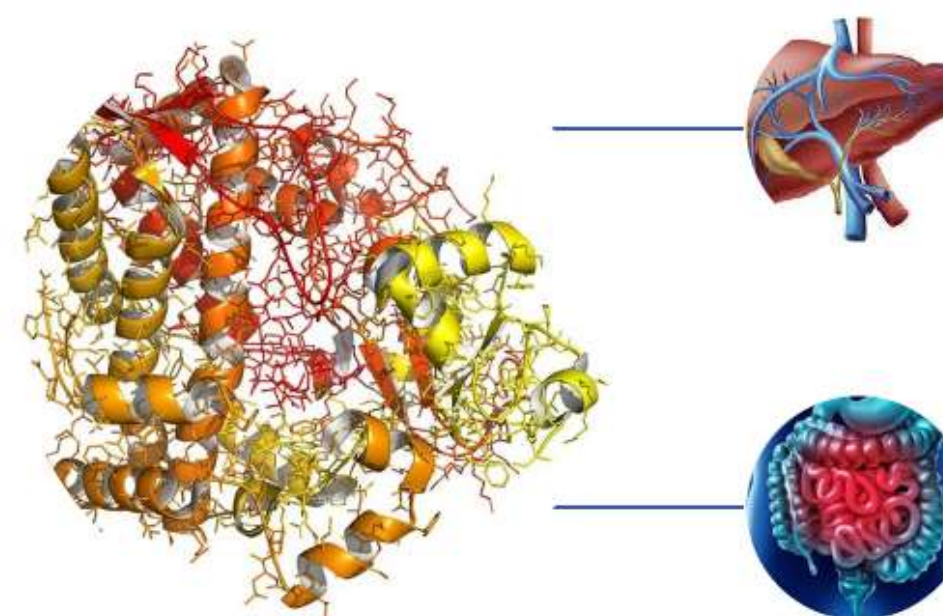
INTRODUCTION

P-glycoprotein



Important protein of the cell membrane that **pumps** many foreign substances out of cells

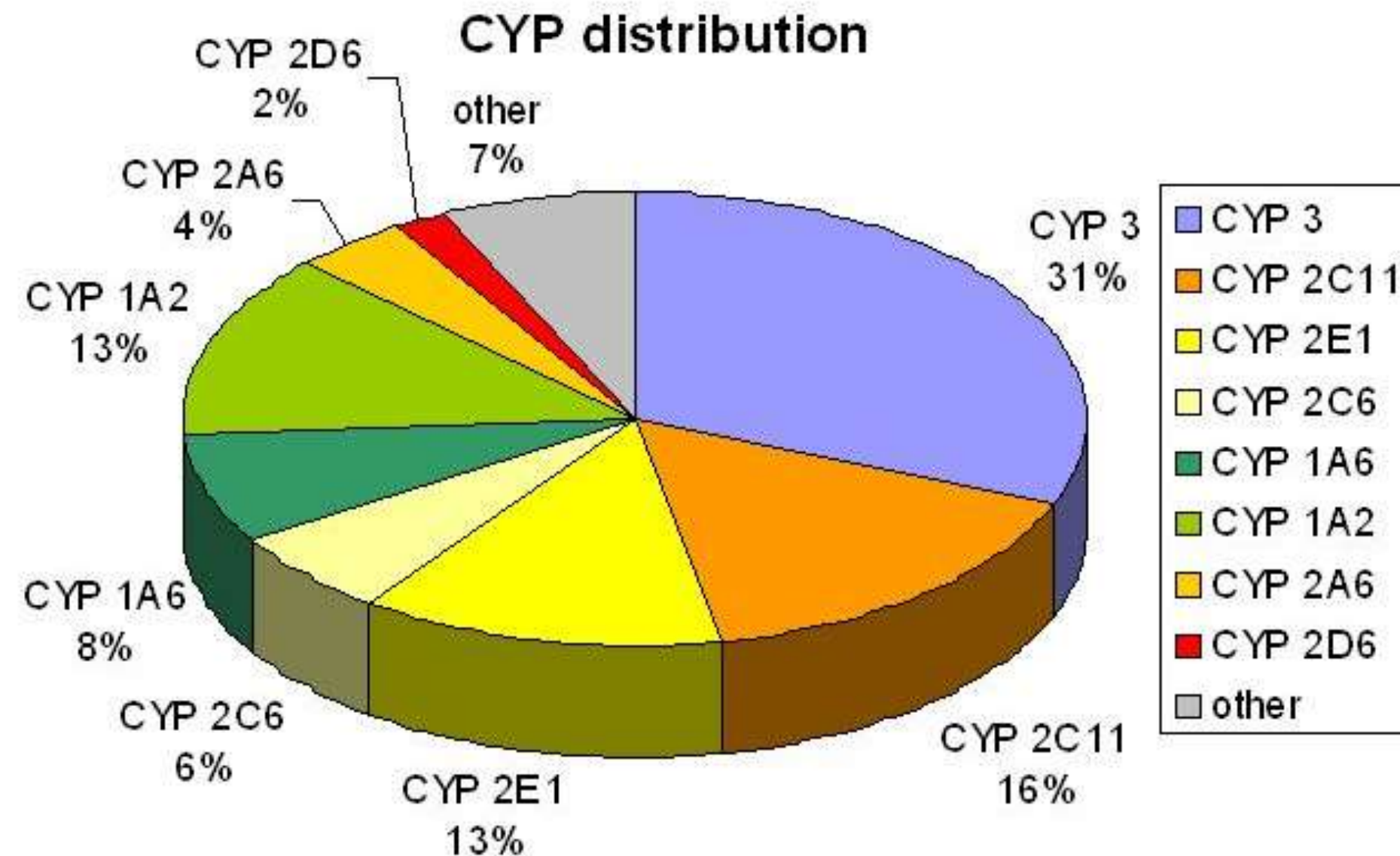
Cytochrome P450



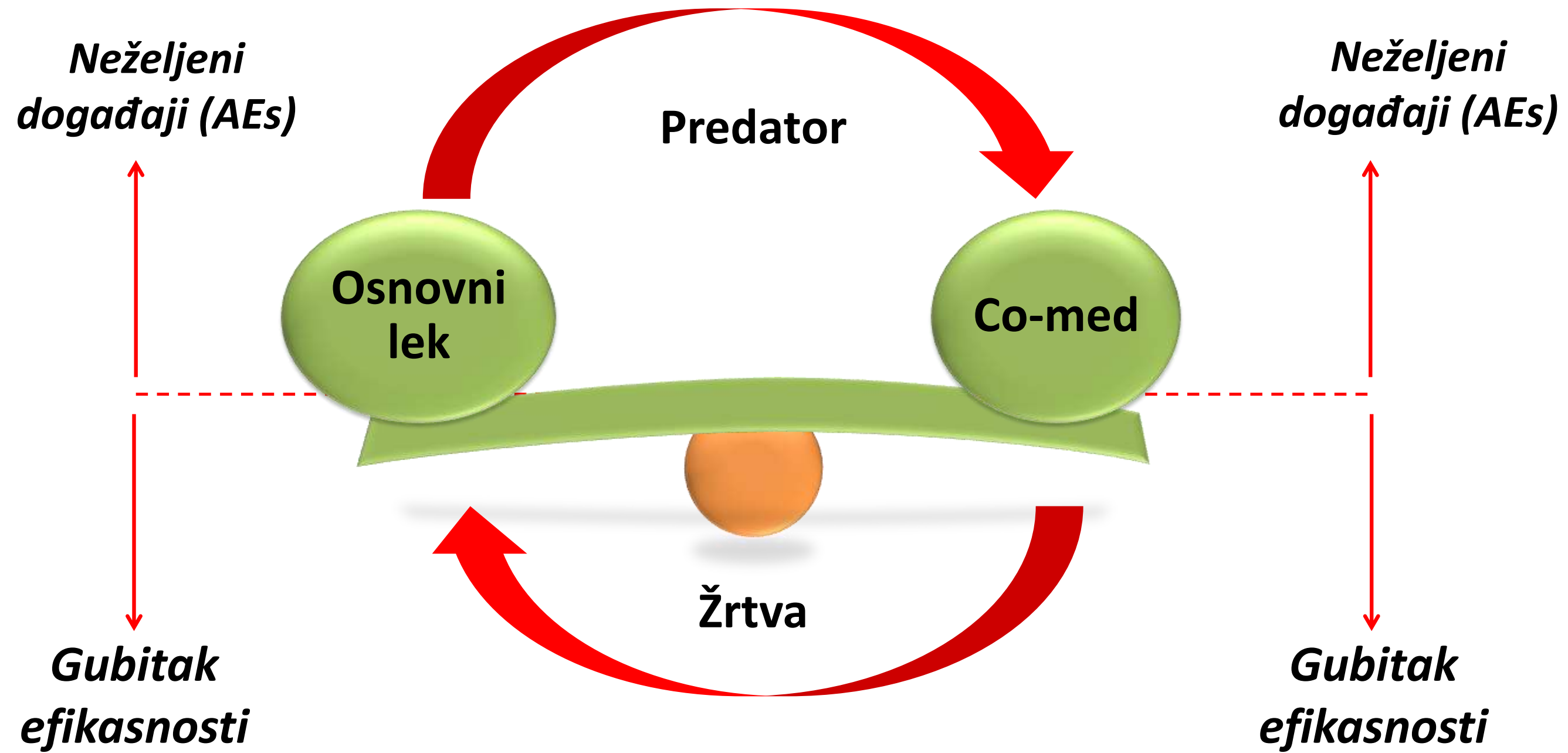
Important for the **clearance** of various compounds.
CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C19...

ENZIMI CITOCHROM P-450 FAMILIJE

- Najveća količina CYP enzima se nalazi u jetri, ali se određena količina takođe nalazi u ćelijama zida creva.
- CYP enzimi sisara su vezani za endoplazmatski retikulum i na taj način vezani za membranu.

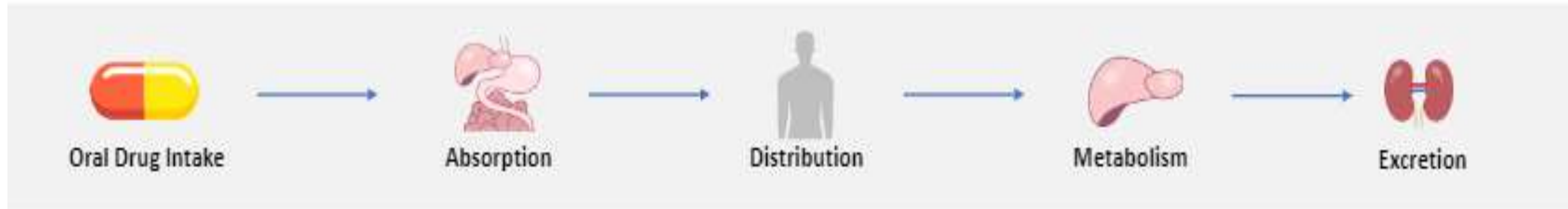


INTERAKCIJE LEKOVA (DRUG-DRUG INTERACTIONS, DDIS)

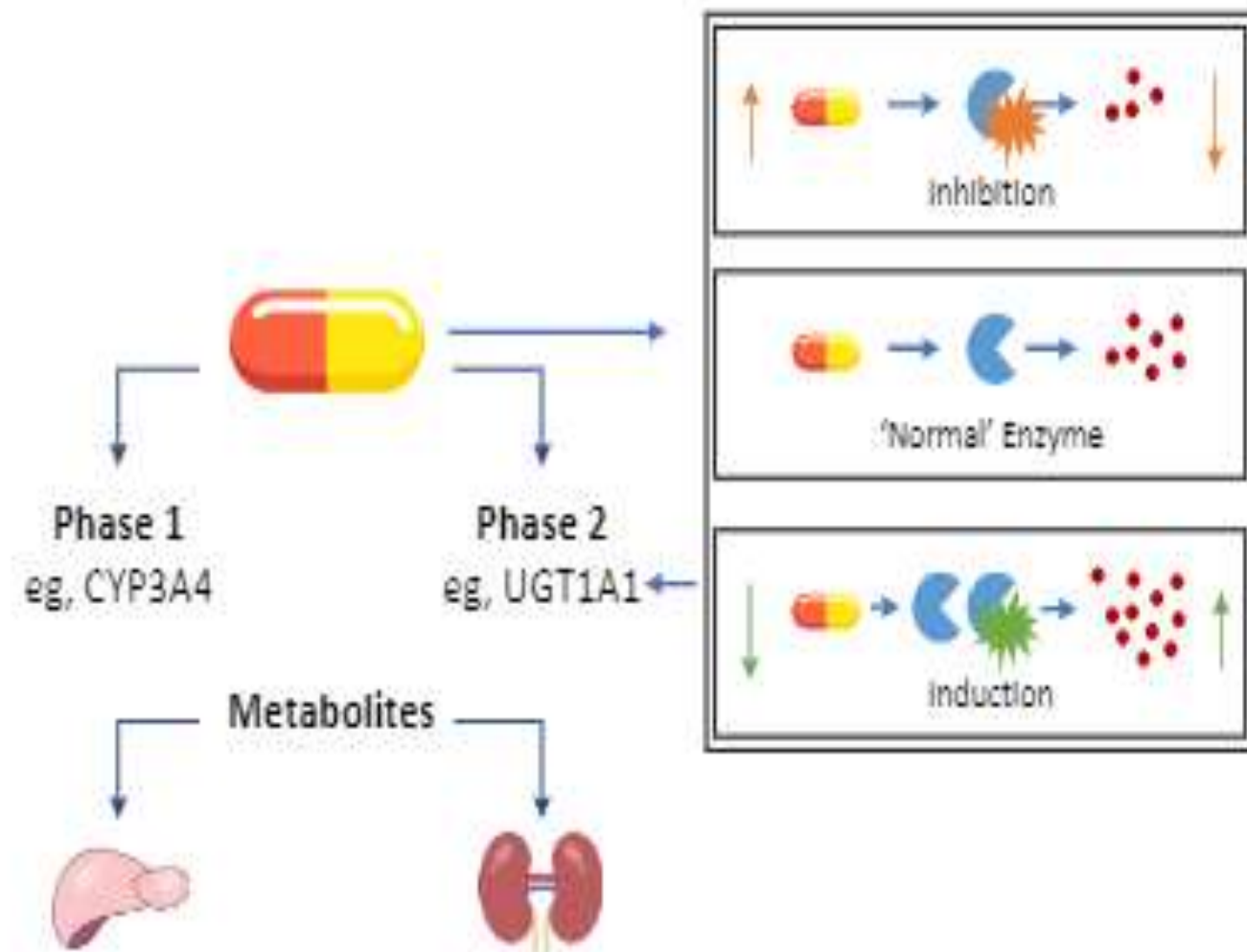


- AEs = adverse events.

Determining a DDI Profile

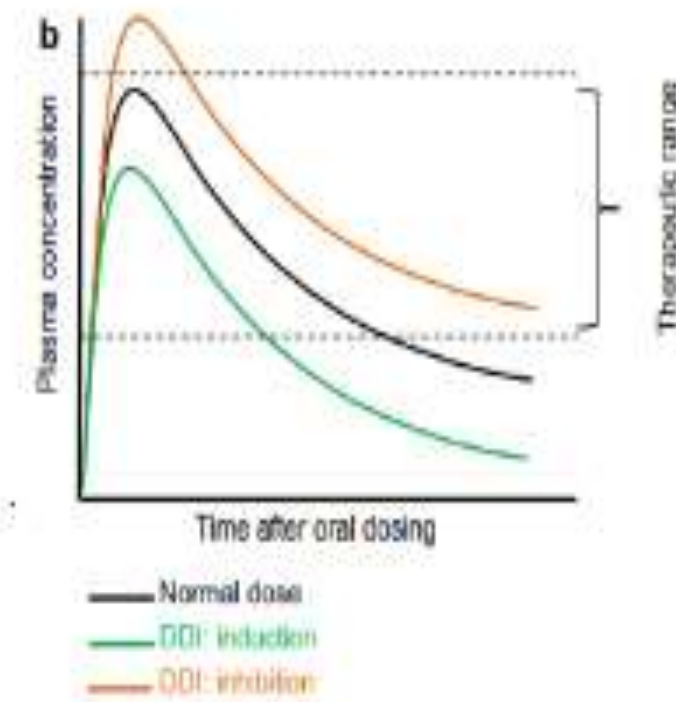


Potential effect on drug exposure in plasma?



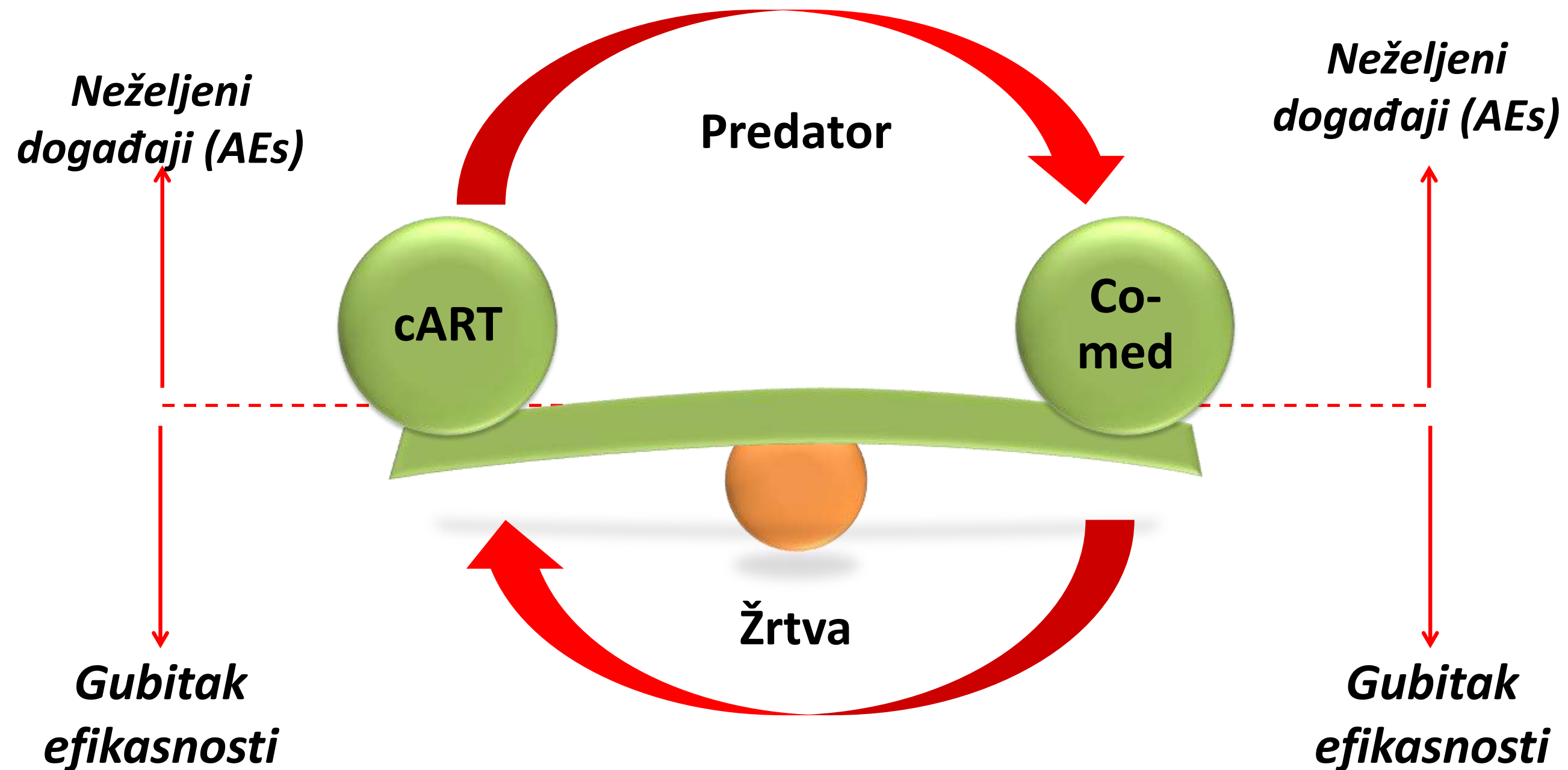
UGT=UDP glucuronosyltransferase.

Modified by D Beck from Smolders EJ, et al. Clin Pharmacokinet. 2019;58(10):1237-1265.



Inhibitors
Ritonavir/Cobicistat
Azoles
Macrolides
Ciprofloxacin
Inducers
Rifampicin
Carbamazepine
St John's wort
Efavirenz

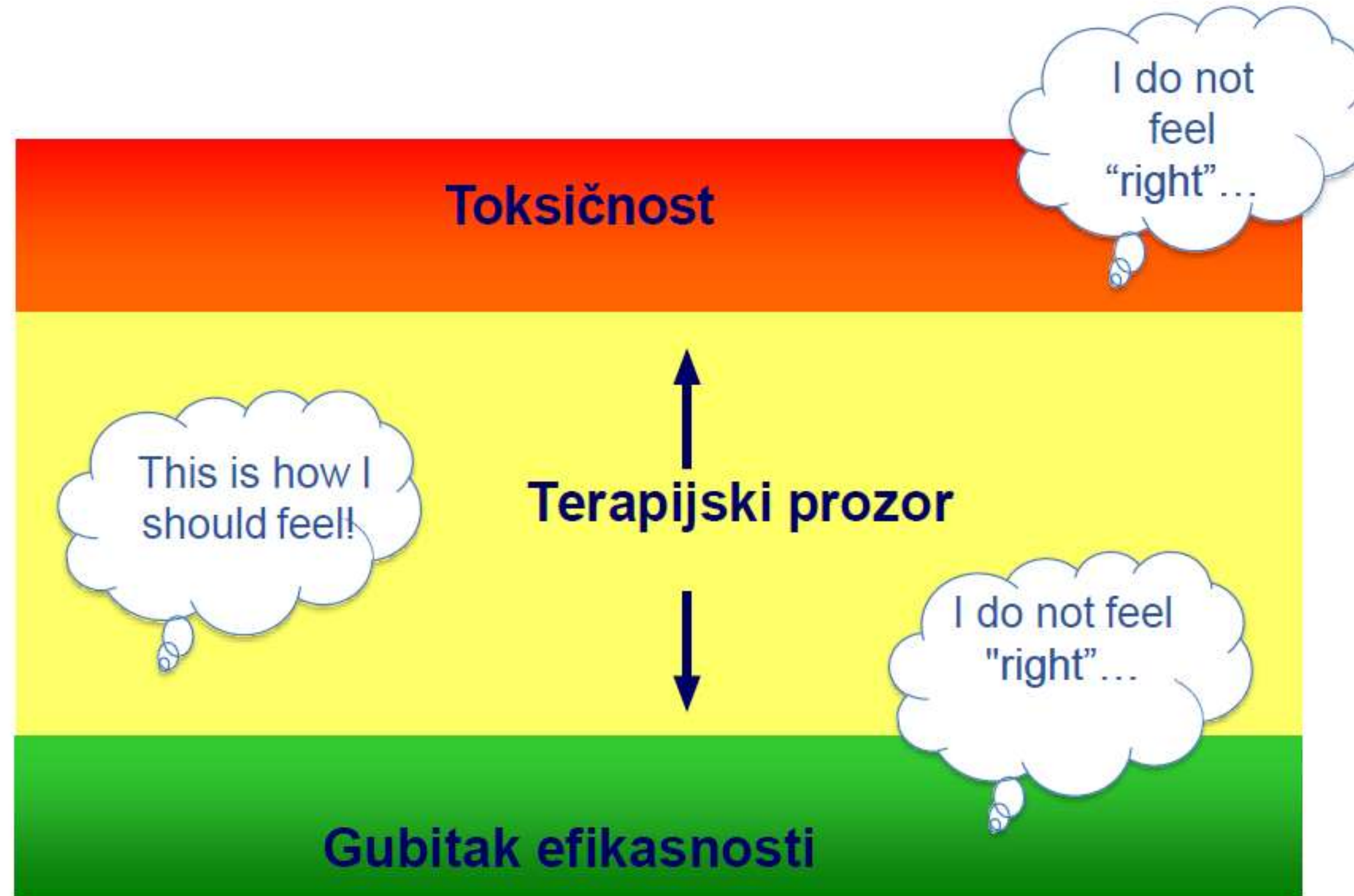
LEK-LEK INTERAKCIJE (DRUG-DRUG INTERACTIONS, DDIS)



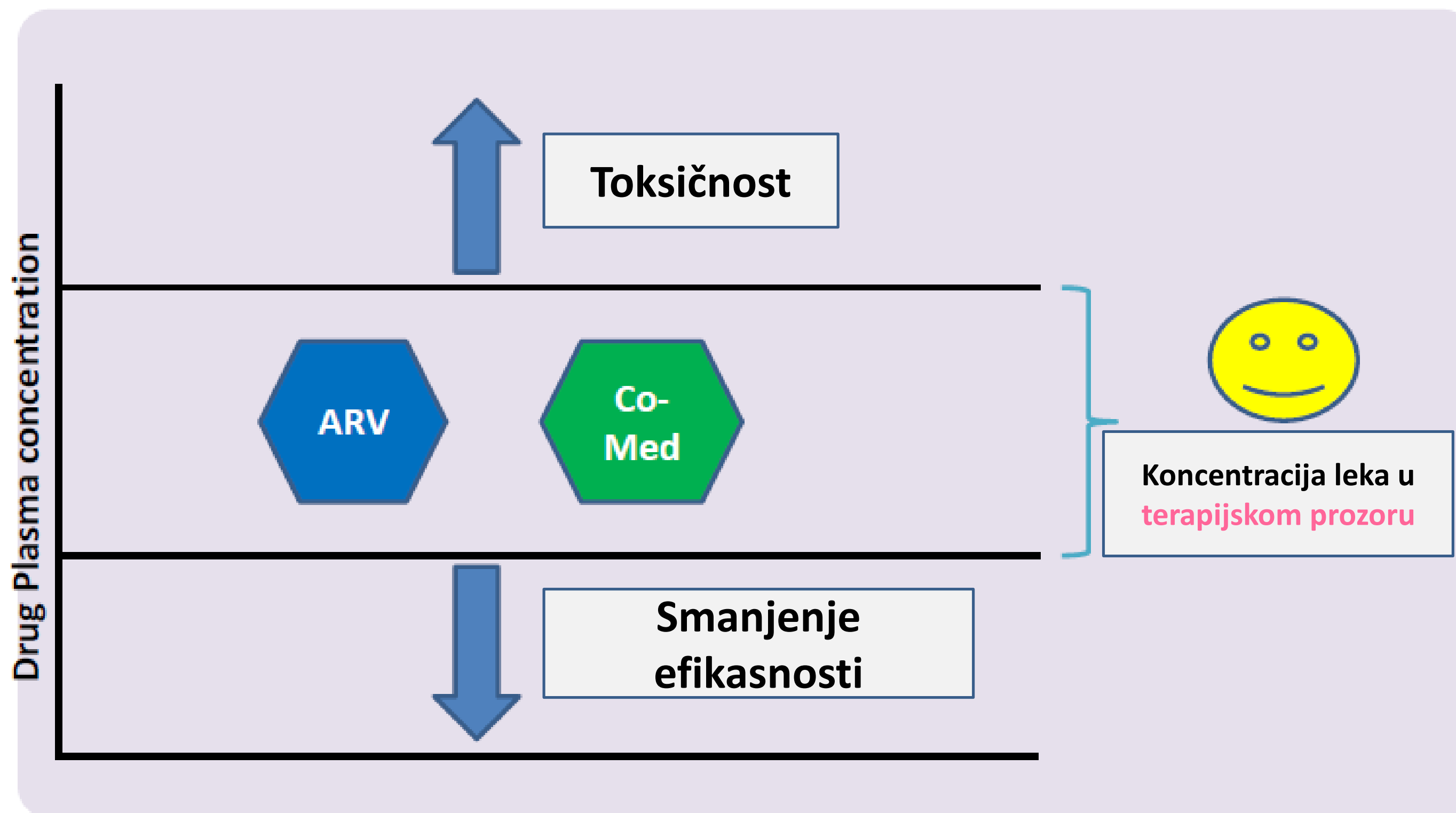
Potrebno je razumeti:

- Distribuciju svakog leka
- Terapijski „prozor“ svakog leka

Klinički značajne DDI



Terapijski „prozor“



Uske terapijske prozore imaju: antikoagulansi, antiaritmici, antikonvulzivi, steroidi, statini, imunosupresivi, ali i ARVs

NAJČEŠČE, KLINIČKI ZNAČAJNE INTERAKCIJE SA RITONAVIROM

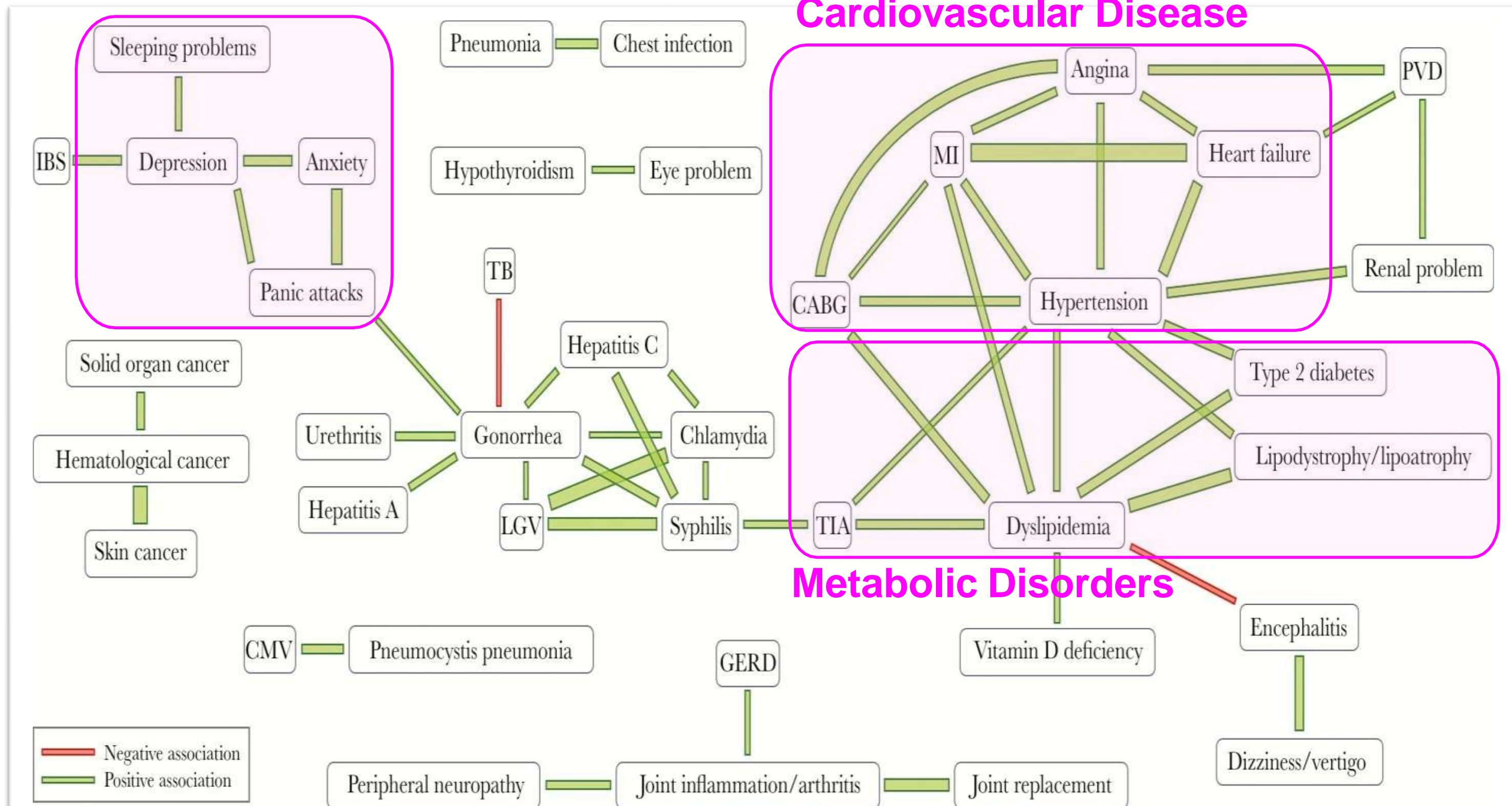
- **Ongoing DDI – how to manage**
- **Multiple DDI**
- **Polypharmacy**
- **Ageing and frailty**
- **Special patient population (CKD, CLD)**



COMORBORBIDITY CLUSTERS

Mental Health

Cardiovascular Disease

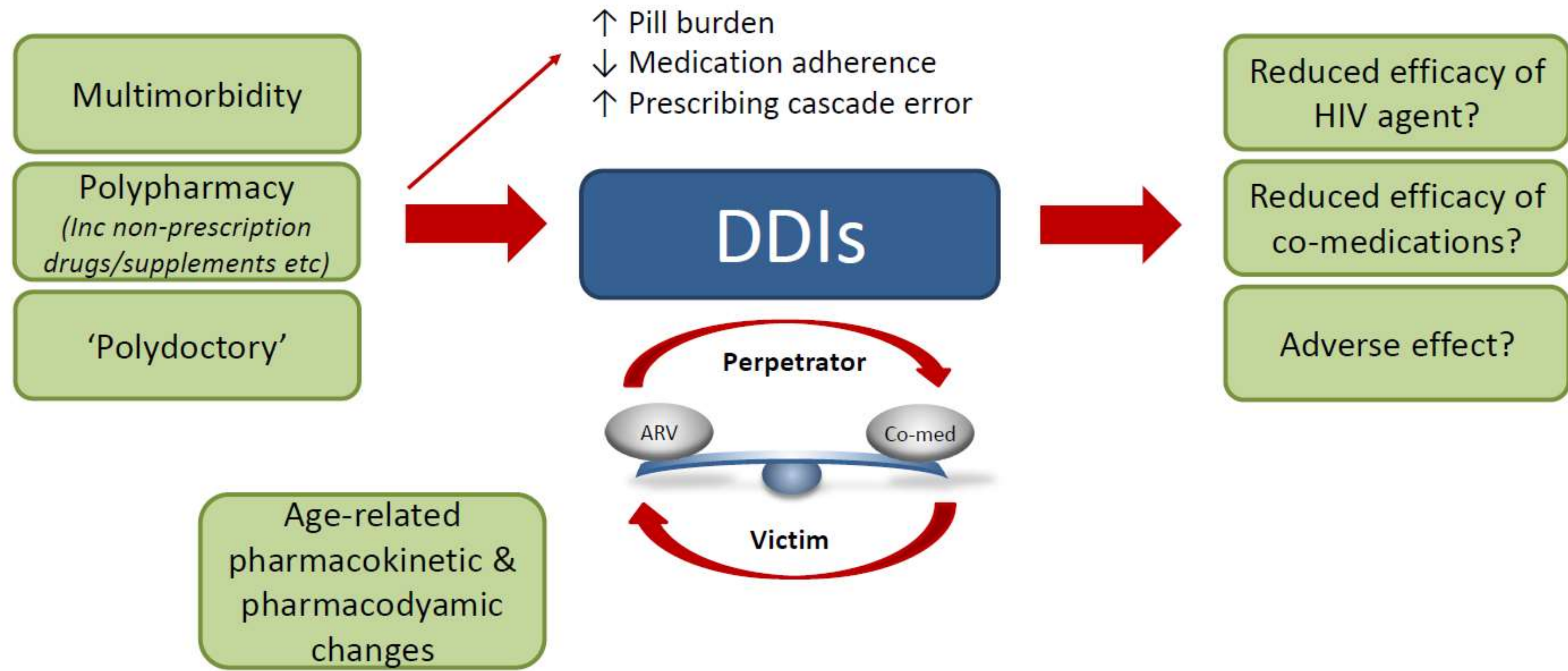


Abbreviations: CABG, coronary artery bypass graft; CMV, cytomegalovirus; GERD, gastro-esophageal reflux disease; IBS, irritable bowel syndrome; LGV, lymphogranuloma venereum; MI, myocardial infarction; PVD, peripheral vascular disease; TB, tuberculosis; TIA, transient ischemic attack.

COMORBIDITY CLUSTERS & COMEDICATIONS

	Mental Health	Cardiovascular Diseases	Metabolic Disorders
Drug Classes	Anxiolytics Hypnotics Sedatives Antidepressants	Beta blockers Calcium channel blockers Hypertensives Heart failure agents	Antidiabetic drugs Lipid lowering agents
Co-medication	49	71	36

Mechanisms of drug-drug interactions with antiretroviral agents



Mechanisms of drug-drug interactions with antiretroviral agents

Inhibition/induction of hepatic cytochromes, glucuronidation, or drug transporters

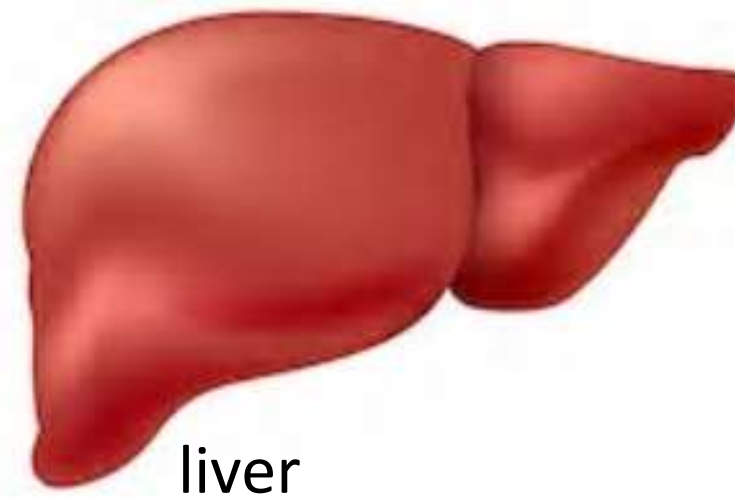
victim

doravirine
rilpivirine
bictegravir
dolutegravir
raltegravir
maraviroc

perpetrator

PI/r
PI/c
elvitegravir/c
efavirenz
etravirine
nevirapine

Metabolism



Inhibition of renal drug transporters

victim

tenofovir

perpetrator

bictegravir
dolutegravir
cobicistat
ritonavir

Excretion



Inhibition/induction intestinal cytochromes or drug transporters

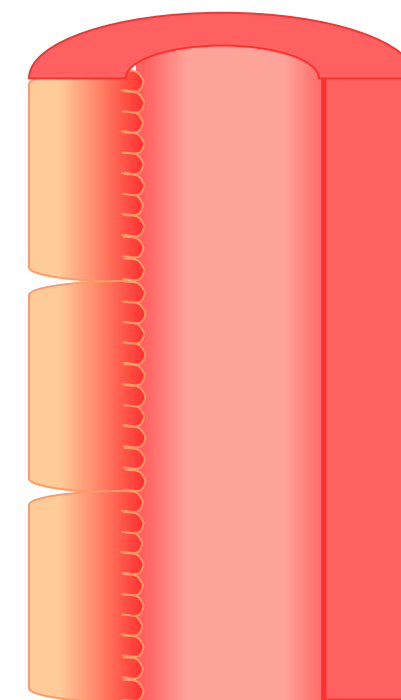
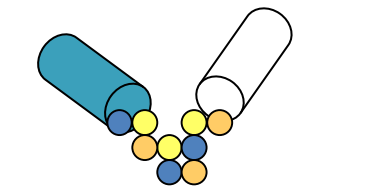
victim

doravirine
rilpivirine
bictegravir
Tenofovir (TDF, TAF)
maraviroc

perpetrator

PI/r
PI/c
elvitegravir/c

Absorption



Change gastric pH

victim

atazanavir
rilpivirine

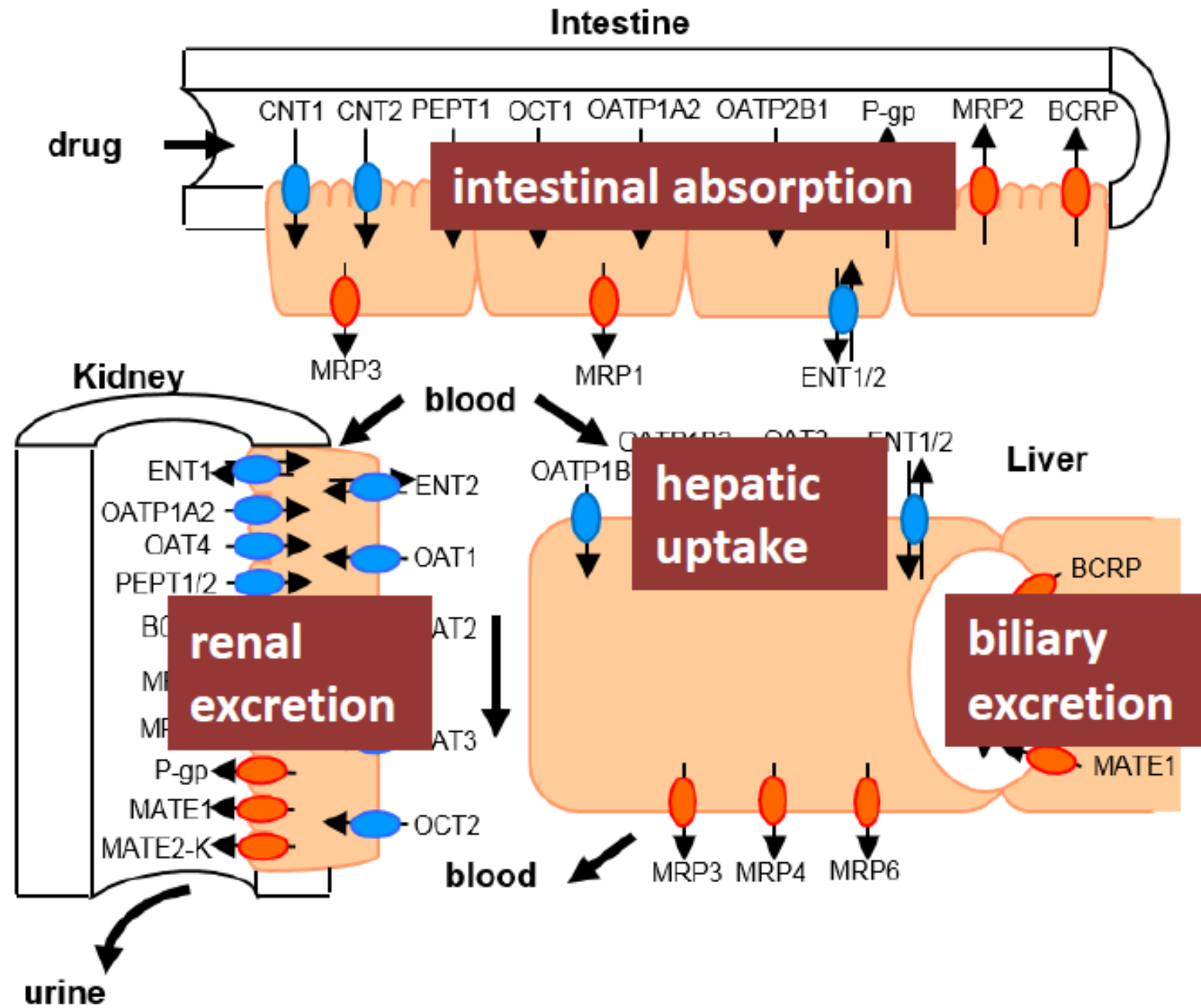
Chelation with mineral supplements

victim

bictegravir
dolutegravir
elvitegravir/c
raltegravir

Better understanding of mechanisms of drug-drug interactions over the years

Drug transporters



Increase in tacrolimus exposure explained by inhibition of CYP3A4 and P-gp by protease inhibitors

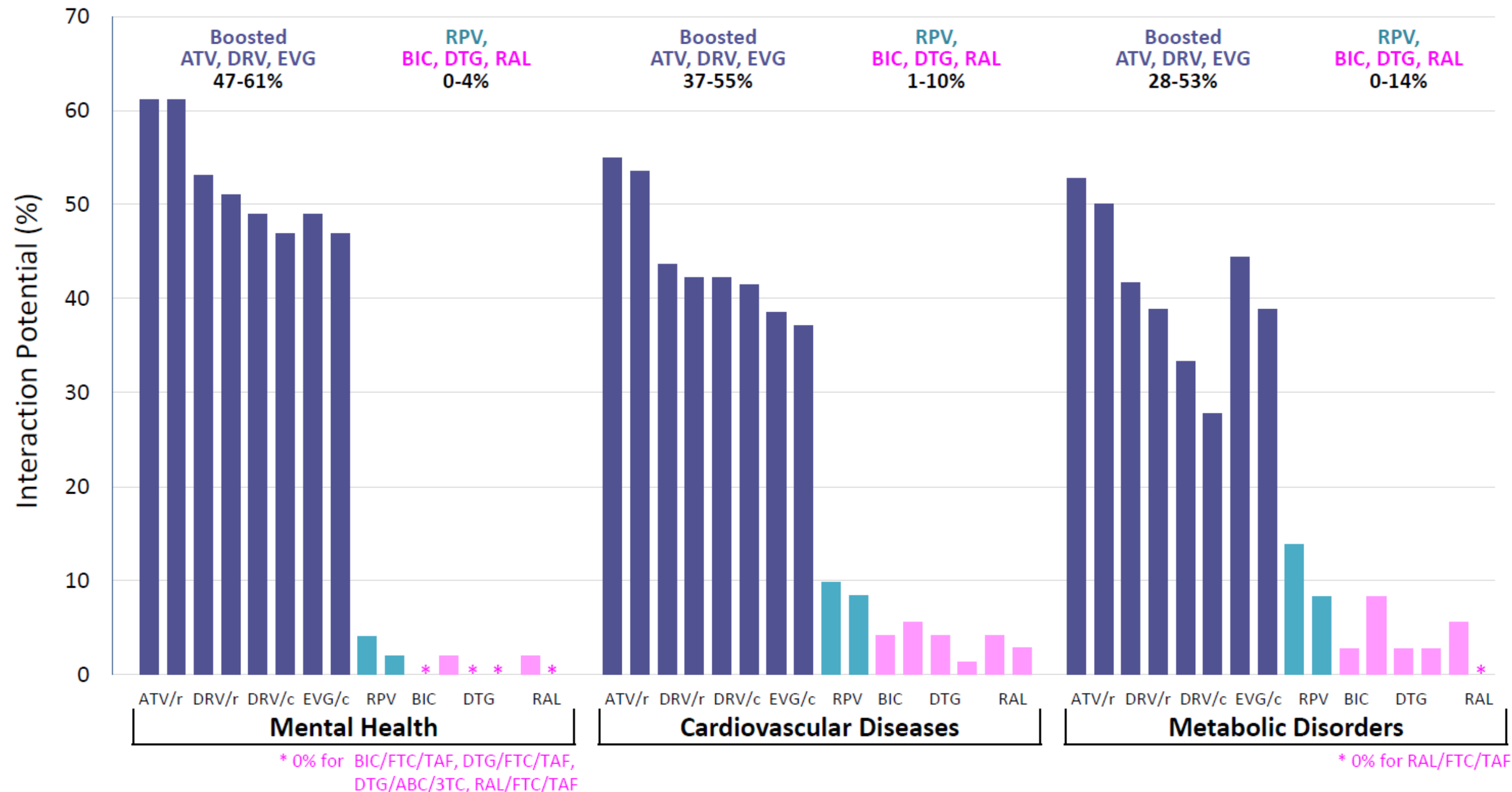
Interactions of HIV drugs with transporters

Antiretrovirals	OATP1B1	OAT1	OCT2	MATE1	P-gp	BCRP	MRP4
PIs							
Atazanavir	X				X	X	
Darunavir	X				X	X	
Lopinavir	X				X	X	
Ritonavir	X			X	X	X	
Saquinavir	X				X	X	
NNRTIs							
Efavirenz							
Etravirine					X		
Nevirapine							
Rilpivirine							
NRTIs							
Abacavir							
Emtricitabine							
Lamivudine							
TDF		TFV					TFV
TAF		TFV		X			TFV
Zidovudine							
INIs							
Dolutegravir			X				
Elvitegravir							
Raltegravir							
Other							
Maraviroc							
Cobicistat	X				X	X	

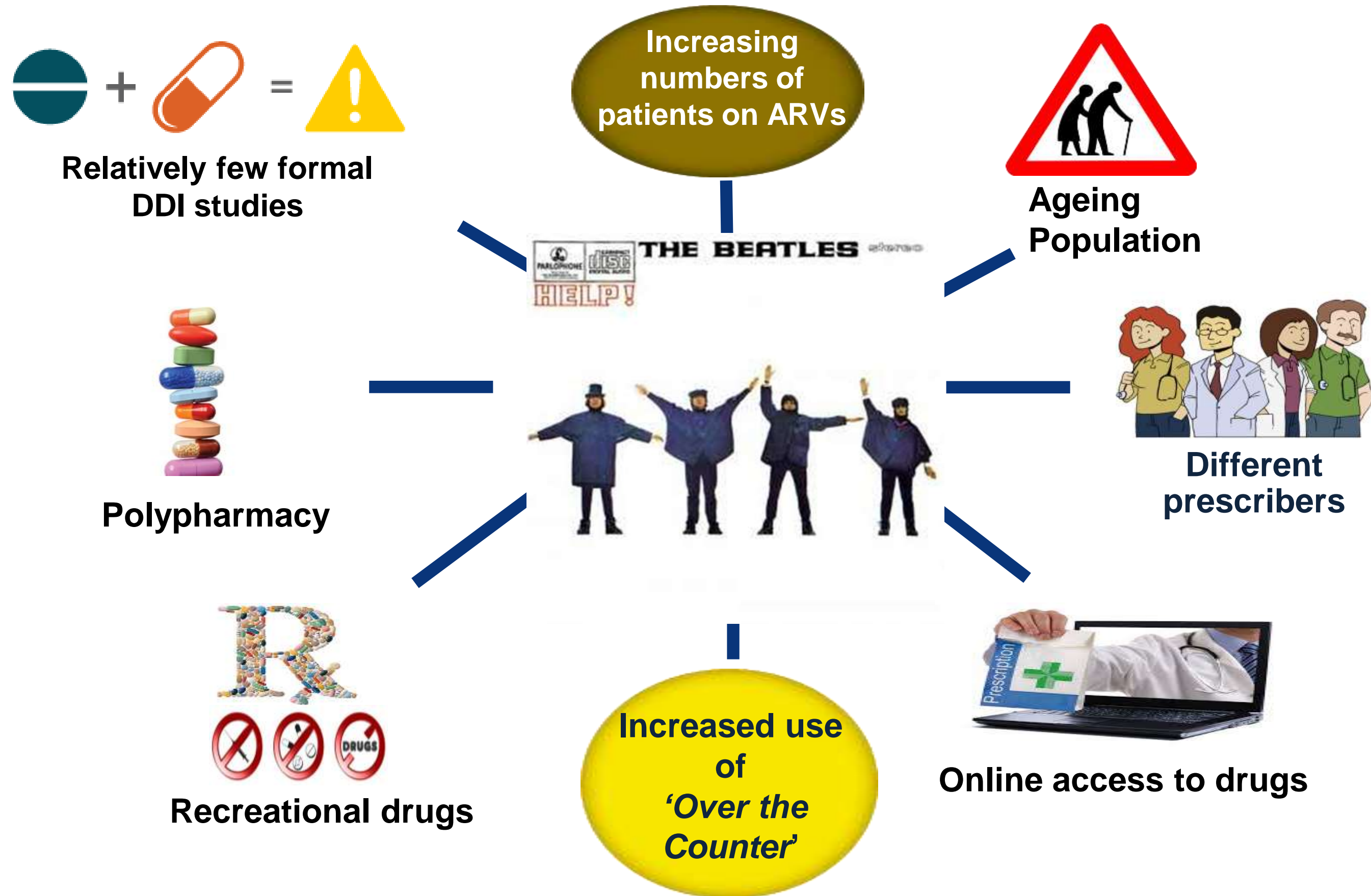
substrate X inhibitor X weak inhibitor

Amber/red DDIs of ARV regimens with treatments of common comorbidities

	Mental Health	Cardiovascular Diseases	Metabolic Disorders
Drug Classes	Anxiolytics Hypnotics Sedatives Antidepressants	Beta blockers Calcium channel blockers Hypertensives Heart failure agents	Antidiabetic drugs Lipid lowering agents
Comedications	49	71	36



KAKO PREPOZNATI KLINIČKI ZNAČAJNU INTERAKCIJU?



Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts



HIV Drugs	Co-medications	Drug Interactions
darunavir	clopidogrel	<input type="checkbox"/> Check HIV/ HIV drug interactions
<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	<input type="radio"/> A-Z <input type="radio"/> Class <input type="radio"/> Trade	Switch to table view
<input checked="" type="checkbox"/> Darunavir	<input checked="" type="checkbox"/> Clopidogrel	Reset Checker
<input checked="" type="checkbox"/> Darunavir	<input checked="" type="checkbox"/> Clopidogrel	Do Not Coadminister
		Darunavir
		Clopidogrel



Do Not Coadminister

Darunavir

Clopidogrel

Quality of Evidence: Low

Summary:

Coadministration of clopidogrel and boosted regimens has been evaluated in clinical studies. Clopidogrel is a prodrug and is converted to its active metabolite via CYPs 3A4, 296, 2C19 and 1A2. In HIV-positive subjects, the presence of a pharmacoenhancer (ritonavir n=8; cobicistat n=1) decreased the AUC and Cmax of clopidogrel's active metabolite both by 68% when compared to values obtained in HIV-negative subjects (n=12). In HIV-negative subjects (n=12), coadministration of clopidogrel and ritonavir (100 mg twice daily) decreased the AUC and Cmax of clopidogrel's active metabolite by 51% and 48%. Importantly, the decrease in clopidogrel's active metabolite lead to insufficient inhibition of platelet aggregation in 44% of the patients treated with clopidogrel and ritonavir or cobicistat. Consistently, the study in HIV-negative subjects showed that the average inhibition of platelet aggregation was decreased from 51% (clopidogrel alone) to 31% (clopidogrel + ritonavir). Of interest, the study with HIV-infected patients showed a comparable decrease in prasugrel's active metabolite AUC (52% decrease), however this decrease did not impair prasugrel's antiplatelet effect. The

Prescribing Resources

Interaction tables, treatment selectors, clinical prescribing resources, and pharmacokinetic fact sheets



Treatment Selectors (by therapeutic indication)

Treatment Selectors (by patient characteristics)

Analgesics Updated December 2017	Antipsychotics Updated November 2017	Corticosteroids Updated November 2017	Lipid Lowering Updated November 2017
Anticoagulants & Antiplatelets Updated May 2018	Anti-Tuberculosis Drugs Updated February 2018	Cytotoxics Updated February 2018	Pulmonary Anti-hypertensives Updated November 2017
Antidepressants Updated November 2017	Anxiolytics & Hypnotics Updated November 2017	Hormone Replacement Therapy (HRT) Updated November 2017	ARVs and Recreational Drugs Updated November 2017
Anti-Diabetics Updated November 2017	Bronchodilators for COPD Updated November 2017	Hypertensives Updated November 2017	Anticoagulant & Antiplatelet Treatment Selector
Anti-Malarials Updated February 2018	Contraceptives Updated February 2018	Immunosuppressants for SOT Updated November 2017	

Interactions with hormone therapy for gender transitioning
Updated September 2017

Considerations and interactions when switching from ritonavir-boosted to cobicistat-boosted atazanavir or darunavir
Updated October 2017

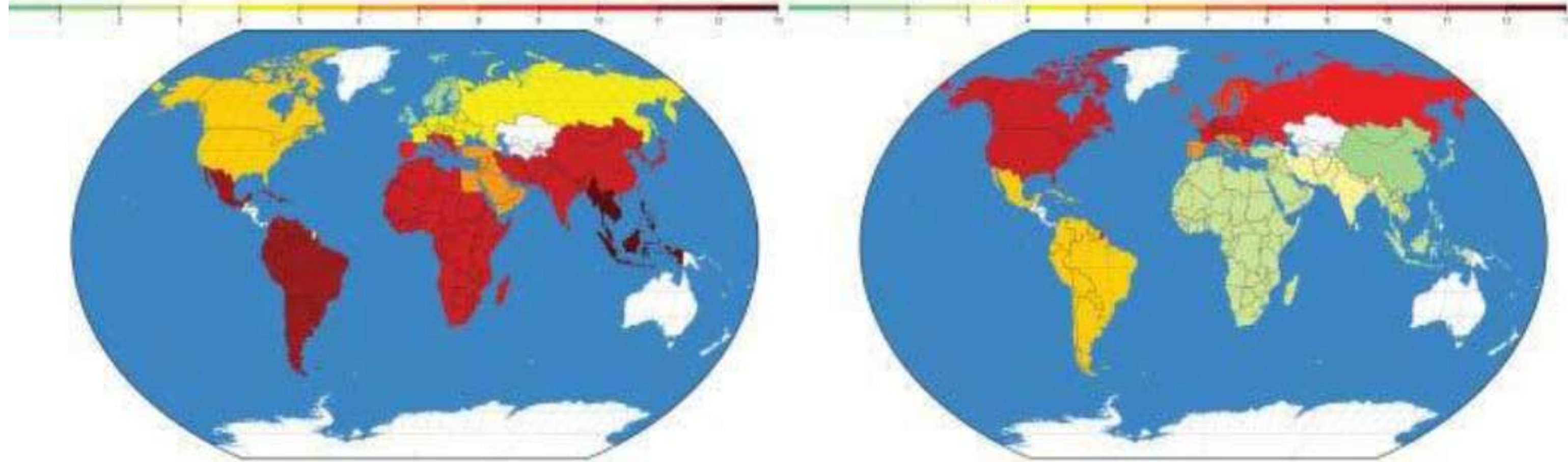
Interactions with FTC/TDF PrEP and long-term use medications
Updated December 2017

ARVs for patients with swallowing difficulties
Updated April 2017

Guidance for the use of non-oral steroids and strong CYP3A4 inhibitors
Updated September 2017

Prescribing guidance for elderly PLWH
Updated July 2019

Food on the map of DDI



North American cuisine has the most **negative interactions** (10.242‰) with drugs from the category 'Antiinfectives for systemic use'.

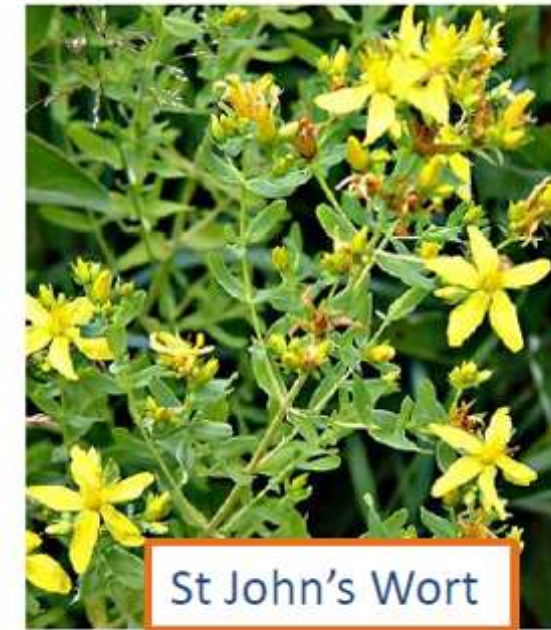
In other words, 10 out of 1,000 patients could possibly have negative effects when being administered this category of drugs.

Similarly, European cuisines (Western Europe, Northern Europe and Eastern Europe) have the most **negative interactions** with drugs from the same category ('Antiinfectives for systemic use').

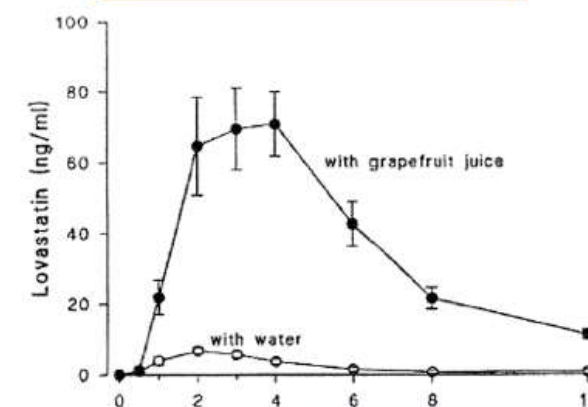
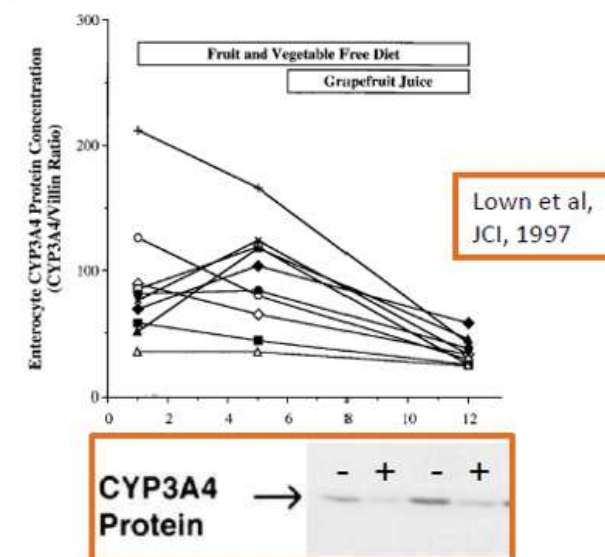
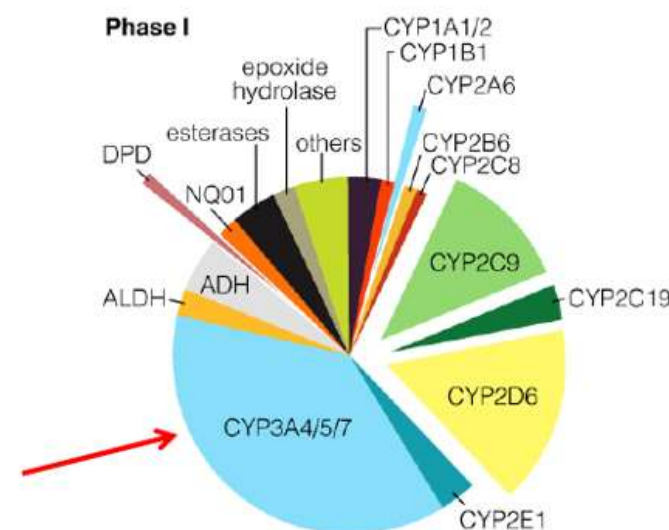
On the other hand, the cuisines from Southern Europe, Asia, Latin America and Africa **negatively interact** mostly with drugs from the categories 'Blood and blood forming organs' and 'Various'.

Herbal medicines: unrecognised danger

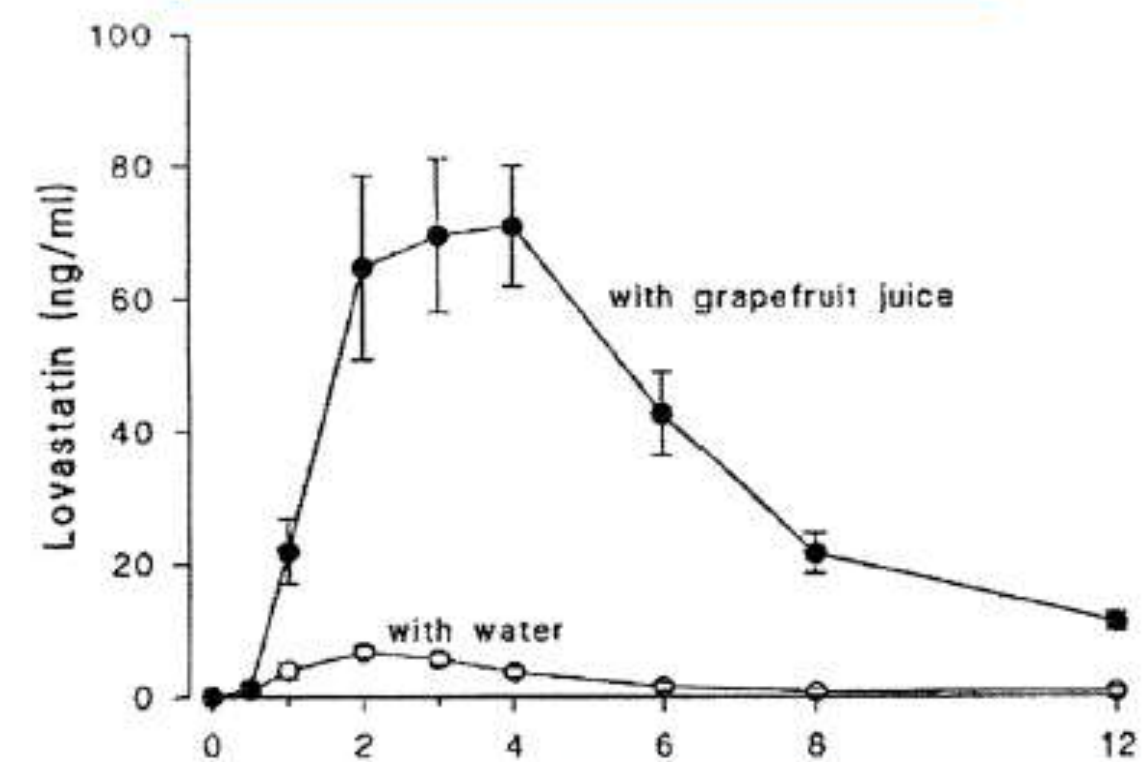
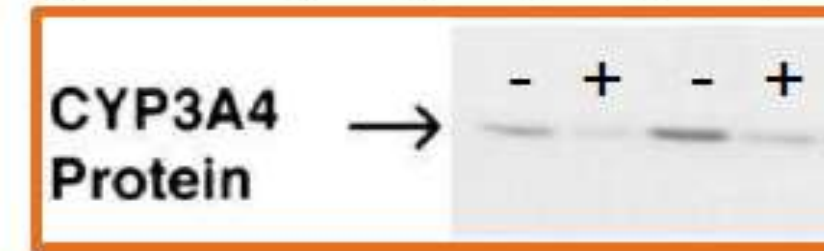
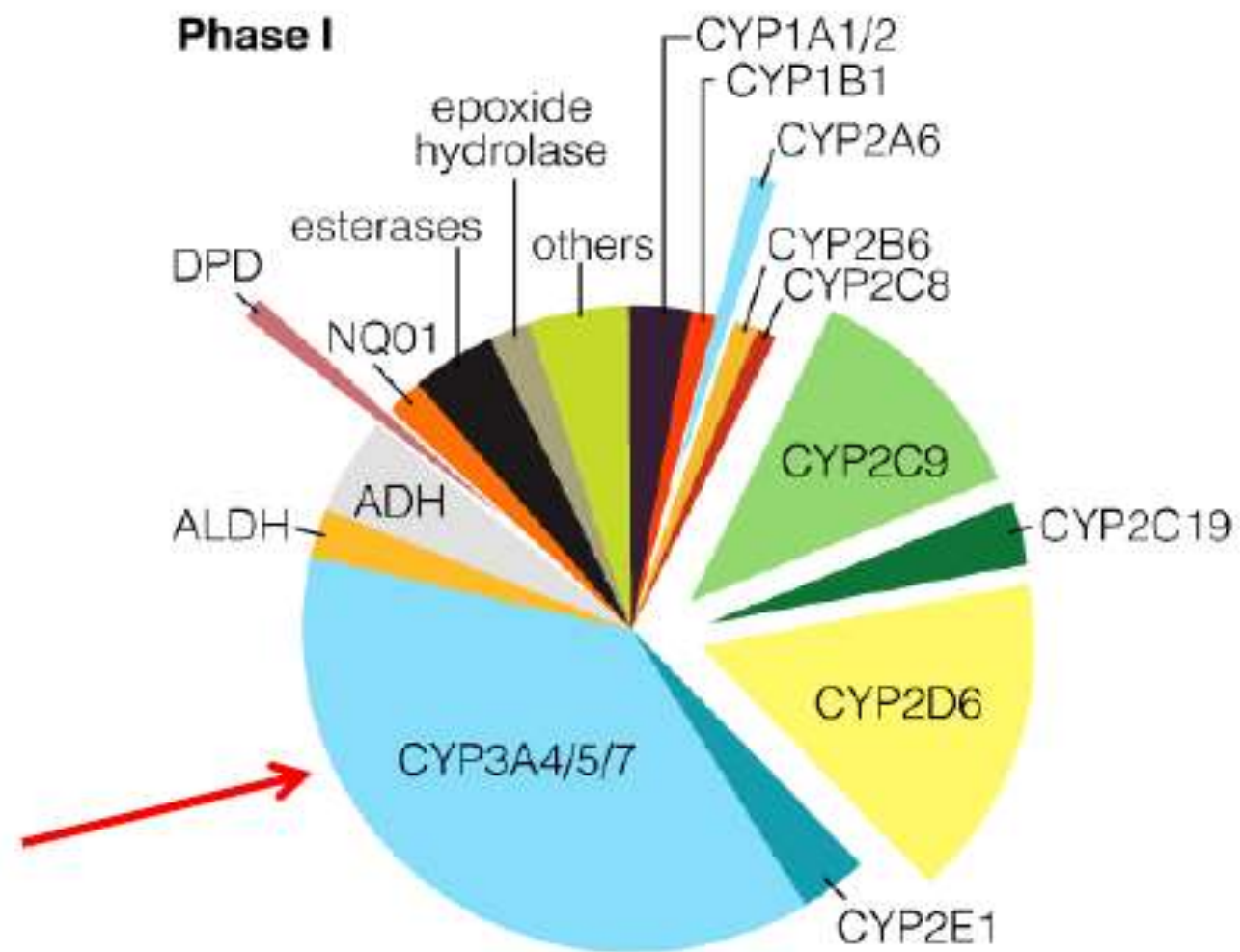
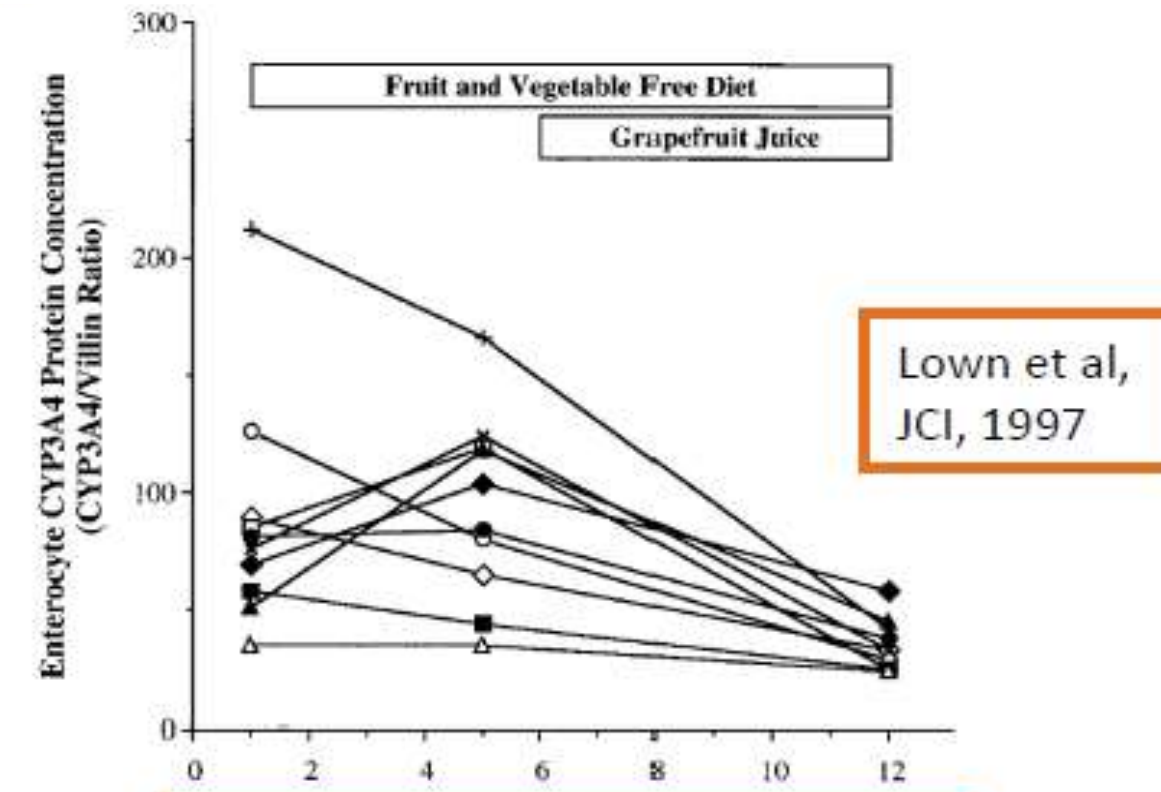
- Known to cause interactions with prescribed drugs
- Recorded in notes occasionally – 4%
- Most notorious was St John's Wort
- Enzyme inducer



Grapefruit Juice Interactions



Grapefruit – medication interactions



Antiretrovirals and Recreational Drugs

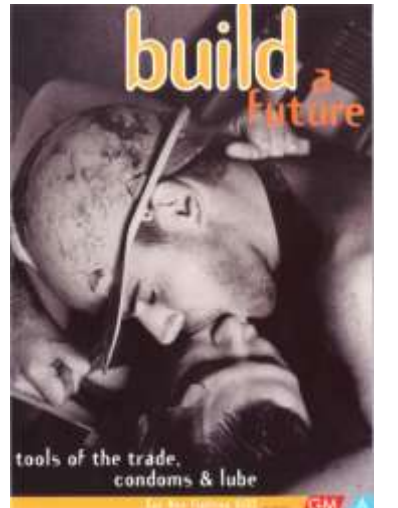
Charts revised October 2022. Full information available at www.hiv-druginteractions.org

For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution. For personal use only. Not for distribution.

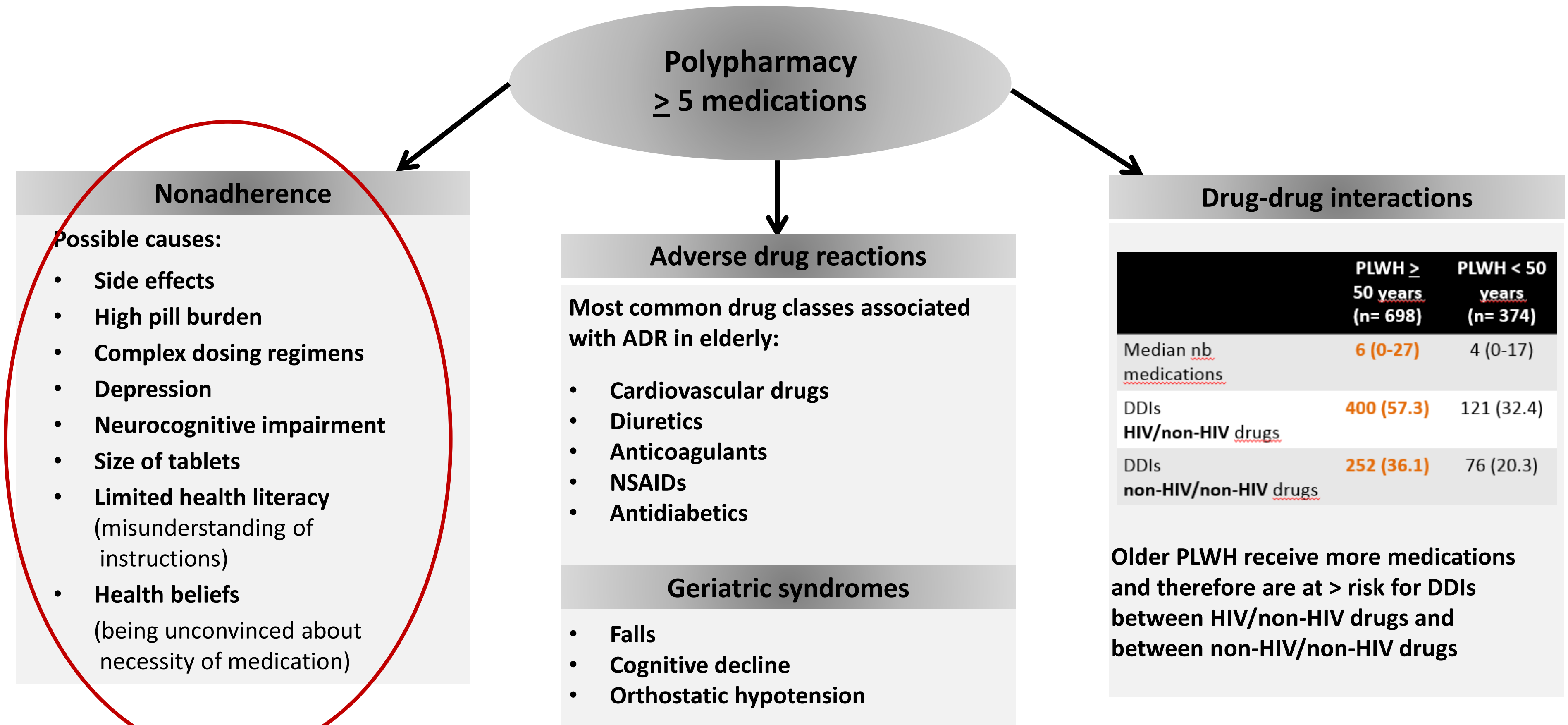
	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	DOR	EFV	ETV	NVP	RPV oral	FTR	LEN	MVC	BIC/F/TAF	CAB oral	CAB/RPV	DTG	EVG/c/F/TAF	EVG/c/F/TDF	RAL	FTC/TAF	FTC/TDF
Stimulants																						
Cocaine	↑a▼	↑a▼	↑a	↑a	↑a▼	↔	↑b	↑b	↑b	↔▼	↔▼	↑a	↔	↔	↔	↔▼	↔	↑a	↑a	↔	↔	↔
Ecstasy (MDMA)	↑c	↑c	↑c	↑c	↑c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑c	↑c	↔	↔	↔
Mephedrone	↑d	↑d	↑d	↑d	↑d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑d	↑d	↔	↔	↔
Methamphetamine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Poppers (Amyl nitrate)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Depressants																						
Alcohol	↔	↔	↔	↔	↔e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Alprazolam	↑	↑f	↑	↑f	↑f	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Codeine	↑g	↑g	↑g	↑g	↑g	↔	↓g	↓g	↓g	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑g	↑g	↔	↔	↔
Diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↑	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
GHB (gamma hydroxybutyrate)	↔	↑h	↔	↑h	↑h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑h	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Heroin (Diamorphine)	↔i	↓i	↔i	↓i	↓i	↔	↑	↔i	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔i	↔i	↔	↔	↔
Hydrocodone	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Hydromorphone	↔	↓	↔	↓	↓	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ketamine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Methadone	↔▼	↔▼	↑	↓16%	↓53%	↓15% ↓26%	↓52%	↑6%	↓-50%	↓16%	↑14%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↓▼	↓2%	↑7%	↑7%	↔
Midazolam (oral)	↑j	↑j	↑j	↑j	↑j	↓18%	↓k	↓	↓	↔	↔	↑259%	↔	↔	↑10%	↔	↔	↔	↔	↑j	↑j	↔
Morphine	↔l	↓l	↔l	↓l	↓l	↔	↑	↔l	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔l	↔l	↔
Oxycodone	↑	↑	↑	↑	↑160%	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Pethidine (Meperidine)	↑	↓m	↑	↓m	↓m	↔	↓m	↓m	↓m	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔
Temazepam	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Triazolam	↑j	↑j	↑j	↑j	↑j	↔	↓k	↓	↓	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑j	↑j	↔
Hallucinogens																						
Cannabis	↑n↓	↓o↓	↑n	↓o	↓o	↔	↑n	↑n	↔	↔	↔	↑n	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↓n	↓n	↔	↔
LSD (Lysergic acid diethylamide)	↑p	↑p	↑p	↑p	↑p	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑p	↑p	↔	↔
Phencyclidine (PCP, angel dust)	↑q	↑q	↑q	↑q	↑q	↔	↓	↓	↓	↔	↔	↑q	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑q	↑q	↔	↔

- No clinically significant interaction expected.
- These drugs should not be coadministered.
- Potential interaction which may require a dose adjustment or close monitoring.
- Potential interaction predicted to be of weak intensity. No *a priori* dosage adjustment is recommended.

↑ Potential increased exposure of the antiretroviral
 ↓ Potential decreased exposure of the anxiolytic/hypnotic
 ↔ No significant effect
 Numbers refer to increase or decrease in AUC as observed in drug-drug interaction studies.



Consequences of polypharmacy



Conclusions

- Drug-drug interaction remains one of the significant factors in altering the therapeutic efficacy.
- Awareness/knowledge on drug-drug interactions and its potential impact on clinical outcomes is important when selecting appropriate treatment.
- Individualized approach to the management of DDIs, reflecting both patient considerations (e.g., age, gender, childbearing potential, pregnancy, comorbidities, polypharmacy), drug availability, as well as disease, and viral factors, is crucial to maximize treatment outcomes.

THANK YOU!



Znanjem o farmakovigilanci do bezbednije primene lekova

Jelena Mitrašinović, mr ph spec.

Osnovni pojmovi

Farmakovigilanca je skup aktivnosti koje se odnose na prikupljanje, otkrivanje, procenu, razumevanje i prevenciju **neželjenih reakcija na lek**, kao i drugih problema u vezi sa lekom (*Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, Sl. glasnik br. 30/2010 i 107/2012; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, Sl. glasnik br. 64/2011, 75/2017 u 82/2017*).

Pharmacovigilance (PV) is defined as the **science and activities** relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or any other drug-related problem (WHO).

Osnovni pojmovi

Neželjena reakcija (NR) je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja se pojavila pri primeni uobičajene doze leka kod ljudi (u svrhu lečenja, sprečavanja bolesti, postavljanja dijagnoze, obnove, poboljšanja ili promene fiziološke funkcije). (SZO, 1972; Pravilnik, 2011).

Svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek (*Directive 2010/84/EU*).

Talidomidska katastrofa

Talidomid

- 1957. propisivan kao navodno bezopasna terapija za prevenciju jutarnje mučnine i rešavanje problema nesanicе u trudnoći
- 1960. u prometu u 46 zemalja (Zapadna Nemačka, UK – OTC)
- Promocija u časopisima (preko 50), putem pisma za lekare i farmaceute (preko 200 000)



Talidomidaska katastrofa

Talidomid

-1960. prvi prijavljeni slučajevi (2) deformiteta kod novorođenčeta
-1961.

477 slučaja fokomelije

preporučeno povlačenje leka sa tržišta

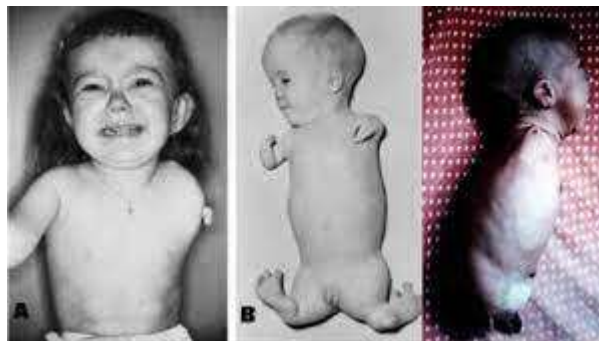
svaki mesec odlaganja: 50 – 100 novih slučajeva fokomelije

Teratogen efekat čak i posle pojedinične doze od 50 mg.
Najštetniji od 28. do 50-tog dana trudnoće.



Direktna posledica talidomidske katastrofe

Talidomidska katastrofa podstakla je da **1968.** Svetska zdravstvena organizacija (WHO, Ženeva) uspostavi **sistem međunarodnog praćenja neželjenih reakcija na lekove** u 10 zemalja (*WHO International Drug Monitoring Programme, IDMP*). **1978.** Centar sistema za internacionalno praćenje u Uppsala, Švedska



Internacionalni sistem



World Health
Organization



**Sistem spontanog
prijavlivanja
sumnji na
neželjene reakcije**

WHO sistem za međunarodno praćenje neželjenih reakcija 2023. godine broji više od 170 punopravnih i pridruženih zemalja članica (program pokriva oko 99% svetske populacije) i danas preko 37 miliona prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove.

www.who-umc.org



Farmakovigilanca – razvoj u Srbiji

1994. – Nacionalni centar za neželjena dejstva – Klinički Centar Srbije -
Republički centar– Zavod za farmaciju (sada ALIMIS)

2004. – osnovana Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMIS)



Nacionalni centar za farmakovigilancu (**2005**)

2000. godine Srbija postaje članica WHO IDMP



Nacionalna regulativa

Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima

(“Službeni glasnik RS”, br. 30/2010 i 107/2012)

Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove

(“Službeni glasnik RS”, br. 64/2011, 75/2017 u 82/2017, proces spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija je bliže određen članovima 4 -19)

Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja

(“Službeni glasnik RS”, br. 44/17, 58/18)



Farmakovigilanca - značaj

*Nepotpuna informacija o bezbednosti jer su:

-Ispitivanja na životinjama nedovoljna za predviđanje bezbednosti primene leka kod ljudi

-Klinička ispitivanja (I-III faze)

- o Ograničen broj ispitanika
- o Ispitanici su homogeno odabrani
- o Strogo kontrolisana primena leka
- o Ograničena dužina trajanja ispitivanja

Zato je od velikog značaja praćenje bezbednosti svih lekova nakon njihovog stavljanja u promet – **farmakovigilanca**.

Neželjene reakcije na lek – uticaj na javno zdravlje

Podaci iz EU:

- 5% svih hospitalizacija je posledica NRL
- 5% svih hospitalizovanih pacijenata pati od NRL
- NRL su 5. najčešći uzrok smrti pri hospitalizaciji
- 197.000 smrtnih slučajeva godišnje u EU zbog NRL
- društveni trošak od NRL u EU 79 milijardi evra godišnje



Farmakovigilanca je potreba i obaveza svake zemlje!

Učesnici sistema farmakovigilance

Pacijenti

Zdravstveni radnici

**SISTEM
FARMAKOVIGILANCE**

ALIMS

**Ministarstvo zdravlja
(inspekcija)**

Nosioci dozvole

**Sistem
vakcinovigilance
IZJZS „Dr Milan
Jovanović Batut“**

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lek je **osnovni metod (kamen temeljac)** postmarketinškog praćenja leka koji dovodi do novih saznanja o njegovom bezbednosnom profilu.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) je nadležna za praćenje neželjenih reakcija na lekove (Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima Srbije, Sl. glasnik br. 30/2010 i 107/2012; Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, Sl. glasnik br. 64/2011, 75/2017 i 82/2017)

Svi slučajevi neželjenih reakcija na lekove prikupljaju se u ALIMS-u, odnosno njegovom Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF).

Prijavljevanje neželjenih reakcija na lekove

Dobrovoljno prijavljivanje – zdravstveni radnici, pacijenti

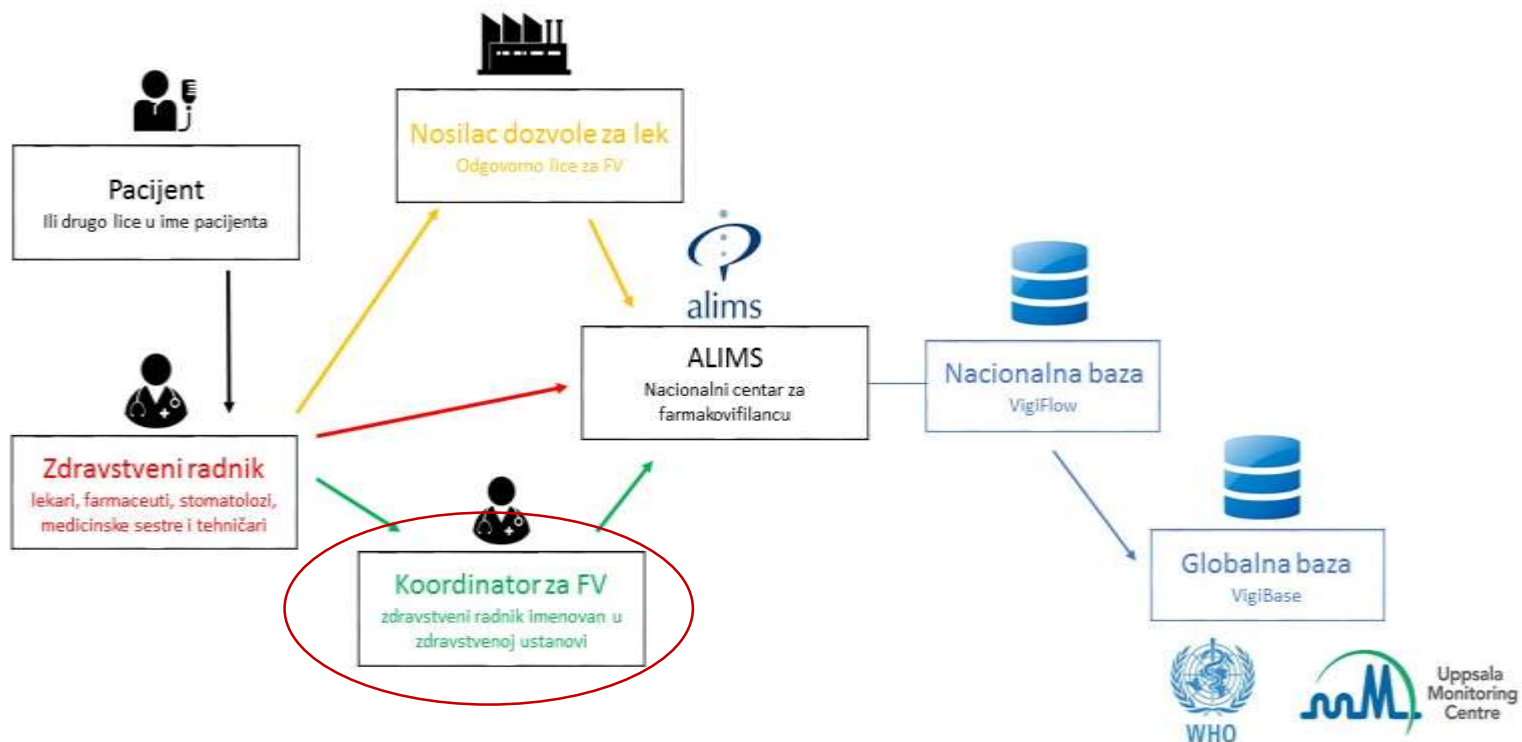
Obavezno prijavljivanje – nosioci dozvole za lek



Sistem prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji



Sistem prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove u Srbiji



Uloga koordinatora za farmakovigilancu

- Uloga koordinatora: u ustanovi gde rade prate bezbednost lekova, unapređuju prijavljivanje, sakupljaju i evidentiraju prijave i prosleđuju ih NCF-u, a primarnim izveštačima obezbeđuju povratne informacije koje dobiju od NCF-a.
- imenovani od strane direktora zdravstvenih ustanova.



Uloga zdravstvenih radnika

Zdravstveni radnici su, kroz svoju svakodnevnu kliničku praksu i neposredni kontakt sa pacijentima i njihovom terapijom, u takvoj poziciji da mogu najlakše da identifikuju neželjene reakcije na lekove.

Efikasnost nacionalnog programa postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova **direktno zavisi od aktivnog učešća zdravstvenih radnika.**



Zaštita podataka o ličnosti

Prijave NRL sadrže lične podatke:

- Podatke o licu koje prijavljuje NRL



ALIMS sa prikupljenim podacima postupa u skladu sa propisima kojima se reguliše zaštita podataka o ličnosti!

Podaci o licu koje je prijavilo slučaj, ALIMS koristi isključivo po potrebi za komunikaciju u cilju dobijanja dodatnih podataka, **ne prosleđuje ih farmaceutskim kompanijama.**

Образац за пријављивање NRL

Агенција за лекове и медицинска средства Србије	Војводе Степа 458, 11152 Београд Тел: 011 39 51 145 Факс: 011 39 51 130 И-мејл: nrl@alims.gov.rs www.alims.gov.rs	Број: Датум:
	МЦФ бр:	СЗО бр:
Регионални центар за фармаковигиланцу		

Образац за пријављивање НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК (НРЛ) за здравственог радника

Уколико сумњате да је нежељена реакција у вези са применом једног или више лекова/вакцина, молимо Вас да попуните овај образац и пошаљите га поштом, факсом или и-мејлом. Немајте ошудити ако Вам неки подаци недостају. Довољно је само сумња на нежељену реакцију. Нека Вам не буде тешко да попуните образац, јер подаци могу бити значајни за безбедну примену лекова.

1. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА НА ЛЕК (НРЛ)								
Иницијали*	Датум рођења	Старост*	Тежина	Пол* <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Z	ПОЧЕТАК НРЛ* дан месец година			ЗАВРШЕТАК НРЛ дан месец година
Да ли сматрате испољене реакције озбиљним? <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ								
ОПИС РЕАКЦИЈА* (знаци или симптоми, укључујући релевантне податке лабораторијских тестова):							Означити поља уколико је НРЛ узроквала: <input type="checkbox"/> смрт <input type="checkbox"/> животну угроженост <input type="checkbox"/> укључење или продужење болничког лечења <input type="checkbox"/> трајно или тешко оштећење/инвалидност <input type="checkbox"/> конгениталне аномалије <input type="checkbox"/> медицински значајно стање (навести):	
ДИЈАГНОЗА / СИНДРОМ ИСПОЉЕНИХ РЕАКЦИЈА: ПРИМЕЊЕНА ТЕРАПИЈА ЗА ЛЕЧЕЊЕ РЕАКЦИЈА: Уколико немате довољно простора, молимо Вас да приложите додатне стране овом образцу.								
ИСХОД НРЛ:	<input type="checkbox"/> опоравак без последица	<input type="checkbox"/> опоравак са последицама	<input type="checkbox"/> опоравак у току	<input type="checkbox"/> нема опоравка	<input type="checkbox"/> смрт	<input type="checkbox"/> непознато		
2. ПОДАЦИ О ЛЕКОВИМА ЗА КОЈЕ СУМЊАТЕ ДА СУ ДОВЕЛИ ДО НРЛ								
ЛЕКОВИ ПОД СУМЊОМ* (заштитено име, БДН, облик, јачина, произвођач, бр. серије)			Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ	
НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ ПРЕСТАЛА НАКОН ОБУСТАВЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО					НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА СЕ ДОНОВО ЈАВИЛА ПОСЛЕ ПОНОВНЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО			
3. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНИМ ПРИМЕЊИВАНИМ ЛЕКОВИМА								
ОСТАЛИ ПРИМЕЊИВАНИ ЛЕКОВИ (заштитено име, БДН, облик, јачина, произвођач, бр. серије)			Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ	
4. ВАЖНИ АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАЦИ								
(Алергије, друге болести, трудница са датумом последње менструације, алкохол, пушење и сл.)								
5. ПОДАЦИ О ИЗВЕШТАЧУ ОВОГ СЛУЧАЈА НРЛ								
Име и презиме*, специјалност: Установа*: Адреса: Телефон: И-мејл: Потпис:				Извештач је: <input type="checkbox"/> Лекар <input type="checkbox"/> Фармацеут <input type="checkbox"/> Стоматолог <input type="checkbox"/> Остали (навести):		Врста пријаве: <input type="checkbox"/> прво пријављивање случаја <input type="checkbox"/> додатне информације о већ пријављеном случају Пријава се односи на неинтервенцијско клиничко испитивање: <input type="checkbox"/> Не <input type="checkbox"/> Да, навести које:		
Датум:								

*Обавезно навести податке

Хвала што сте пријавили нежељену реакцију на лек.

Obrazac za prijavljivanje NEZEŽELJENIH REAKCIJA NA LEK (NRL) na zdravstvenom radniku

Obrazac za prijavljivanje NEZEŽELJENIH REAKCIJA NA LEK (NRL) na pacijentu

obrazac za prijavljivanje NRL za zdravstvenog radnika i pacijenta

Popunjenu prijavu NRL zdravstveni radnici i pacijenti mogu proslediti ALIMS-u:

Poštom:

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd,
 Republika Srbija

Telefaksom: +381 (0)11 39 51 130

i-mejlom: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Online: direktno preko internet stranice ALIMS-a



SPONTANO PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NEŽELJENE REAKCIJE

Kako prijaviti?

**Prijava neželjene
reakcije na lek**

www.alims.gov.rs



SPONTANO PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NEŽELJENE REAKCIJE

The screenshot shows the homepage of the Agency for Medicines and Medical Devices of the Republic of Serbia (alims). At the top left is the alims logo and name. To the right is a search bar labeled 'Pretraga' and the coat of arms of the Republic of Serbia. Below the header is a navigation menu with categories: COVID-19, O Agenciji, Regulativa, Kuzmani lekovi, Medicinska sredstva, Veterinarski lekovi, and Farmakovigilancija. The main content area features a search box for 'Pretraživanje lekova i medicinskih sredstava' with a dropdown menu to 'Izaberite oblast pretraživanja'. A large yellow banner in the center reads 'Пријавите нежељене реакције на лекове и медицинска средства'. To the right is a sidebar with 'ИНФОРМАЦИЈЕ' (Information) and 'ЖЕЛИМ ДА...' (I want to...). The sidebar includes links for 'Пацијенти и јавност', 'Здравствени радници', 'Новосни лекови', and 'Медијациентар'. The 'ЖЕЛИМ ДА...' section lists: 1. Пријави нежељену реакцију на кумани лек, 2. Пријави нежељену реакцију на ветеринарски лек, 3. Пријави нежељену реакцију на медицинско средство, and 4. Саопшти статус захтева. At the bottom, there are logos for HRP 2022, HRP VET 2019, and ФВ7, along with a footer with 'ВЕСТИ', 'ЗАНИМАЈЉИВОСТИ', and 'МЕДИЈИ О НАМА'.

SPONTANO PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NEŽELJENE REAKCIJE

www.alims.gov.rs

COVID-19 O Agenciji Regulativa Humani lekovi Medicinska sredstva Veterinarski lekovi Farmakovigilanci

Фармаковигиланца

- Фармаковигиланца
- Како пратити безбедност
- Безбедносне информације
- Пријављивање нежељених реакција на лек**
- Листа лекова под додатним праћењем
- MedDRA и IME листе
- Носиоци дозвола за лекове
- Годишњи новинари
- Публикације
- Питања и одговори
- MedSafetyWeek

Home / Фармаковигиланца / Пријављивање нежељених реакција на лек

Пријављивање нежељених реакција на лек

Пријављивање нежељених реакција на лек је основни метод постмаркетиншког праћења лека који доводи до нових saznanja o његовом безбедносном профилу.

Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) је надлежна за праћење нежељених реакција на лекове. Тако се у Републици Србији сва случајна нежељена реакција на лекове пријављује у АЛИМС-у, односно његовом Националном центру за фармаковигиланцу (НЦФ).

Нежељене реакције АЛИМС-у пријављују здравствена установа и здравствени радници и пацијенти (спонтано пријављивање), носиоци дозвола за лекове и спонзори клиничких испитивања.

Спонтано пријављивање нежељених реакција на лекове

Основни и најважнији део постмаркетиншког праћења безбедности лекова, односно намењеначелног система фармаковигиланца је спонтано пријављивање нежељених реакција на лекове.

Спонтано пријављивање подразумева добровољно пријављивање нежељених реакција на лекове у промету од стране здравствених радника и пацијената.

Здравствени радници су кроз своју свакодневну професионалну праксу, у таквој позицији да могу да идентификују и пријављују нежељене реакције на лекове у промету. Стога, здравствени радници треба да пријављују нежељене реакције и сумњу на њих, онда када и не постоји поуздан доказ о узрочно-последичној повезаности са примењеним леком, у циљу заштите здравља пацијената.

Ефикасност и успех националног програма праћења безбедности лекова од тренутка њиховог стављања у промет директно зависи од активног учешћа здравствених радника у пријављивању суспектних нежељених реакција. Спонтано пријављивање потребно је посматрати кроз призму професионалне и моралне одговорности, где здравствени радници своје будуће напоре треба да усмера на интензивирању пријављивања нежељених реакција на лекове и интеграцију фармаковигиланце у своју професионалну праксу, као део рутинских активности.

Пријављивање реакција на хумани лек

- Здравствени радници
- Пацијенти
- Носиоци дозвола за лекове

ИНФОРМАЦИЈЕ

- Пацијенти и јавност
- Здравствени радници
- Носиоци дозвола
- Медиј центар

ЖЕЛИМ ДА ...

- Пријавим нежељену реакцију на хумани лек
- Пријавим нежељену реакцију на ветеринарски лек
- Пријавим нежељену реакцију на медицинско средство (ИНАЦИДЕНТ)
- Сазнам статус случаја

Услуге и услуге

Отворени подаци АЛИМС-а

Најава радница и дозволе

FAQ - Најчешће постављана питања

Информатор о ризику

Електронска опциона табла

Анкета о задовољству корисника

Пристап информацијама од јавног значаја

Листа функционисања активности

KOL

NEWSLETTER

Detaljnije uputstvo

www.alims.gov.rs

Упутство за попуњавање
Образаца за пријављивање нежељених реакција на лек
за здравствене раднике

1. Подаци о пацијенту и нежељеним реакцијама на лек

Уколико није познат тачан датум рођења пацијента, довољно је уписати годину рођења или старост.

Текмина пацијента је важан податак кад се ради о педијатријској популацији, али је добро да се овај податак евидентира и када се ради о адолтном пацијенту, уколико је познат.

Уколико није познат тачан датум почетка нежељене реакције, довољно је уписати месец и годину или само годину почетка, што се односи и на **завршетак нежељене реакције**.

Уколико је нежељена реакција још у току, поље „Завршетак НРЛ“ се оставља празно.

У пољу „**Опис реакција**“ детаљно се описују знаци или симптоми које је пацијент имао, њихово трајање и редослед како су наступили, налази лабораторијских тестова или други дијагностички налази (лтг, СТ и сл.), као и сумња на интеракцију лекова.

Уколико нема довољно простора у пољу „Опис реакције“ користити се позадина образаца за додатне податке или се могу приложити додатне стране образацу и скупа их доставити.

У пољу „**Дијагноза/синдром испуњених реакција**“ уписује се кратка дијагноза, нпр. анафилактички шок, уртикарна, главобоља, инфаркт миокарда, дон се у поље „**Примењена терапија за лечење реакција**“ уписује примењена терапија у лечењу испуњене нежељене реакције нпр. Адреналин, Супореп и сл.

Уколико су испуњене нежељене реакције довеле до смртног исхода, животне угрожености, укључена или продужена болничког лечења, трајног или тешког оштећења/инвалидности, конгениталне аномалије или се ради о медицински значајном стању потребно је у пољу „**Да ли сматрате испуњене реакције озбиљним?**“ обележити ДА, а у пољу „**Означите поља уколико је НРЛ узроковала:**“ обележити валгал озбиљности.

2. Подаци о лековима за које сумњате да су довели до НРЛ

У ово поље уписују се подаци који се односе на лек за који се сумња да је изазвао нежељену реакцију (суспензни лек). Истовремено се може сумњати на више лекова који су могли изазвати нежељену реакцију, а који се у том случају уписују један испод другог. Образац је предвиђан за највише три лева, међутим, уколико има више суспензних лекова користи се позадина образаца за

Поља која су означена звездичом на образцу (*) су обавезна поља, која треба попуњити како би се прихваћено сматрало валидном.

COVID-19 O Agenciji Regulativa Humani lekovi Medicinska sredstva Veterinarski lekovi Farmakovigilanca

Homo / Farmakovigilanca / Пријављивање нежељених реакција на лек

Пријављивање нежељених реакција на лек

Пријављивање нежељених реакција на лек је основни метод постмаркетиншког праћења лека који доводи до нових saznanja o njegovom bezbednosnom profilu.

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) je medicinska za praćenje neželjenih reakcija na lekove. Tako se u Republici Srbiji svi slučajevi neželjenih reakcija na lekove prikupljaju u ALIMS-u, odnosno njegovom Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF).

Neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstveni ustanovi i zdravstveni radnici i pacijenti (sposobna prijavljivanja), nosioci dozvola za lekove i sponzori kliničkih ispitivanja.

Spontano prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove

Основни i najvažniji deo postmarketingškog praćenja bezbednosti lekova, odnosno kampanje tomljeje nacionalnog sistema farmakovigilancu je spontano prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove. Spontano prijavljivanje podrazumeva dobrovoljno prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove u prometu od strane zdravstvenih radnika i pacijenata.

Zdravstveni radnici su kroz svoju profesionalnu praksu, u tekojoj poziciji da mogu da identifikuju i prijavljuju neželjene reakcije na lekove u prometu. Stoga, zdravstveni radnici treba da prijavljuju neželjene reakcije i sumnju na njih, onda kada i ne postoje pouzdani dokazi a uzročno-posledična povezanost sa primenjenim lekom, u cilju zaštite zdravlja pacijenata.

Efikasnost i uspeh nacionalnog programa praćenja bezbednosti lekova od trenutka njihovog stavljanja u promet direktno zavisi od aktivnog učesća zdravstvenih radnika u prijavljivanje suspedenih neželjenih reakcija. Spontano prijavljivanje potrebno je osmisliti kroz prizmu profesionalne i medicinske odgovornosti, dok zdravstveni radnici svoje buduće naprave treba da usmeru ka intenzivnijem prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove i intenzivnijem farmakovigilancu u svojoj profesionalnoj praksi, kao deo rutinskih aktivnosti.

Пријава нежељене реакције на хумани лек

Здравствени радник

Поштовани здравствени радниче,

Molimo Vas da prijavljujete sve neželjene reakcije na lekove sa koje saznanje od Vaših pacijenata.

Vaše profesionalno angažovanje u ovoj oblasti, imede značajnu ulogu u bezbednoj primeni lekova i zaštiti zdravlja pacijenata. Neka Vam ne bude teško da popunite prijavu ili da nas pozovete telefonom, jer podaci koje ćete nam dati mogu biti značajni sa bezbednu primenu lekova.

Ukoliko Vam nedostaje neki podatak ili niste sigurni da je lek uzrokovao neželjenu dogđaju, nemojte odustati.

Пошeljite prijavu, jer niau neophodni svi podaci, a pri tom je dovoljno de samo sumnjate da je lek uzrokovao neželjenu dogđaju.

Резиме пријава нежељене реакције

Упућује се попуњавање Образаца за пријављивање нежељених реакција на лек

Нежељену реакцију на хумани лек здравствени радници пријављују путем:

Образаца за пријаву нежељених реакција на лекове (за здравствене раднике)

Попуњену пријаву молисте послати:

- на е-мел адресу: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

- на поштанску адресу:

SPONTANO PRIJAVLJIVANJE SUMNJI NA NEŽELJENE REAKCIJE

Упутство за попуњавање

Обрасца за пријављивање нежељених реакција на лек за здравствене раднике

1. Подаци о пацијенту и нежељеним реакцијама на лек

Уколико није познат тачан датум рођења пацијента, довољно је уписати годину рођења или старост.

Тежина пацијента је важан податак кад се ради о педијатријској популацији, али је добро да се овај податак евидентира и када се ради о одраслом пацијенту, уколико је познат.

Уколико није познат тачан датум почетка нежељене реакције, довољно је уписати месец и годину или само годину почетка, што се односи и на завршетак нежељене реакције.

Уколико је нежељена реакција још у току, поље „Завршетак НРЛ“ се оставља празно.

У пољу „Опис реакција“ детаљно се описују знаци или симптоми које је пацијент имао, њихово трајање и редослед како су наступили, налази лабораторијских тестова или други дијагностички налази (Rtg, CT и сл.), као и сумња на интеракцију лекова.

Уколико нема довољно простора у пољу „Опис реакције“ користити се позадина обрасца за додатне податке или се могу приложити додатне стране обрасцу и скупа их доставити.

У поље „Дијагноза/синдром испољених реакција“ уписује се кратка дијагноза, нпр. анафилактички шок, интерстицијални нефритис, инфилтративна миокардитис, итд. У пољу „Позивајући лекар/лекарски центар“ уписује се име и презиме лекара/лекарског центра који је пријавио реакцију.

Поља која су означена звездицом на обрасцу (*) су обавезна поља, која треба попуњити како би се пријоба сматрала валидном.

Агенција за лекове и медицинска средства Србије	Београд, Стара 41Б, 11172 Београд Тел: 011 39 31 145; факс: 011 39 31 130 Е-пошта: info@zdravlje.gov.rs www.zdravlje.gov.rs	Број:
	ИД# бр:	Датум:
Регионални центар за фармаковигиланцу		СЛО бр:

Обрасци за пријављивање НЕЖЕЉЕНИХ РЕАКЦИЈА НА ЛЕК (НРЛ) за здравственог радника
Уколико сумњате да је нежељена реакција и везан за применоу лекова или њихову комбинацију, молимо Вас да поштом или е-поштом са поштом, факсом или и-мејлом. Неопходно обавијести о тој Вam како податак недостаје. Довољно је само сумња на нежељену реакцију. Нека Вam не буде тешко да поштом обавијести, јер подаци могу бити значајни за безбедну применоу лекова.

1. ПОДАЦИ О ПАЦИЈЕНТУ И НЕЖЕЉЕНИМ РЕАКЦИЈАМА НА ЛЕК (НРЛ)						
Иницијали*	Датум рођења	Старост*	Телена	Пол*	ПОЧЕТАК НРЛ*	ЗАВРШЕТАК НРЛ
				<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Z	дан месец година	дан месец година
ОПИС РЕАКЦИЈА* (симпн или симптоми, укључујући релевантне позитивне лабораторијске тестове)						Да ли се реакција испољила уколико је НРЛ узроквала? <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ
Означити поља уколико је НРЛ узроквала: <input type="checkbox"/> смрт <input type="checkbox"/> животну угроженост <input type="checkbox"/> укључивање или продужење болничког лечења <input type="checkbox"/> трајно или тешко оштећење функционалности <input type="checkbox"/> когнитивне аномалије <input type="checkbox"/> медицински значајно стање (авијести)						
ДИЈАГНОЗА / СИНДРОМ ИСПОЉЕНИХ РЕАКЦИЈА: ПРИМЕНЈЕНА ТЕРАПИЈА ЗА ЛЕЧЕЊЕ РЕАКЦИЈА: Уколико немате довољно простора, молимо Вас да приложите додатне стране овом обрасцу.						
ИСХОД НРЛ: <input type="checkbox"/> опоравак без последица <input type="checkbox"/> опоравак са последицама <input type="checkbox"/> опоравак у току <input type="checkbox"/> нема опоравка <input type="checkbox"/> смрт <input type="checkbox"/> непознато						
2. ПОДАЦИ О ЛЕКОВИМА ЗА КОЈЕ СУМЊАТЕ ДА СУ ДОВЕЛИ ДО НРЛ						
ЛЕКОВИ ПОД СУМЊОМ* (назив лека, ДТД, облик, јачина, променајач, бр. серије)	Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ	
НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА ЈЕ ПРЕСТАЛА НАКОН ОБУСТАВЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО			НЕЖЕЉЕНА РЕАКЦИЈА СЕ ПОНОВО ЈАВИЛА ПОСЛЕ ПОНОВНЕ ПРИМЕНЕ ЛЕКА: <input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕ <input type="checkbox"/> НЕПОЗНАТО			
3. ПОДАЦИ О ИСТОВРЕМЕНО ПРИМЕЊИВАНИМ ЛЕКОВИМА						
ОСТАЛИ ПРИМЕЊИВАНИ ЛЕКОВИ (назив лека, ДТД, облик, јачина, променајач, бр. серије)	Начин примене	Режим дозирања	ИНДИКАЦИЈА	ПОЧЕТАК ПРИМЕНЕ	КРАЈ ПРИМЕНЕ	
4. ВАЖНИ АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАЦИ						
(на пример, други болести, траумама се догодило последње интеракције, алкохол, пушење и сл.)						
5. ПОДАЦИ О ИЗВЕШТАЈУ ОВОГ СЛУЧАЈА НРЛ						
Име и презиме*, специјалност:			Извештај је:		Врста пријаве:	
Установна*:			<input type="checkbox"/> Лекар <input type="checkbox"/> Фармацевт <input type="checkbox"/> Стопанство <input type="checkbox"/> Остали (авијести):		<input type="checkbox"/> прво пријављивање случаја <input type="checkbox"/> додатне информације о већ пријављеном случају <input type="checkbox"/> пријављивање се односи на интеракцију са кључним испитивањем: <input type="checkbox"/> Не <input type="checkbox"/> Да, навести које.	
Адреса:			Датум:			
Телефон:			И-мејл:			
Потпис:						

*Обавезно навести податке

Хвала што сте пријавили нежељену реакцију на лек.

eReporting



**Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije**



REPUBLIKA SRBIJA

Prijavljivanje neželjenih reakcija na lekove

Dobrodošli na platformu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) za onlajn prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije na lekove koje su se ispoljile u Republici Srbiji.

Svako može da prijavi sumnju na neželjenu reakciju na bilo koji lek, uključujući vakcine. Prijavljivanje se ne odnosi na: medicinska sredstva, hranu i dodatke ishrani (dijetetske suplemente) i kozmetičke proizvode.

Ako ste zdravstveni radnik koristite opciju ispod „Prijava za zdravstvene radnike“, a ako niste zdravstveni radnik koristite opciju ispod „Prijava za pacijente/građane“.

Molimo Vas da navedete što je moguće više podataka kojima raspolazete. Pacijentima/građanima pri prijavljivanju od pomoći može da bude da kod sebe imaju pakovanje leka i izveštaj lekara, ako im je dostupan.

Ukoliko bude potrebno, ALIMS Vas može kontaktirati radi prikupljanja dodatnih podataka o prijavljenom slučaju u cilju njegove adekvatne obrade i procene. Molimo Vas, ukoliko je moguće, da navedete i broj svog telefona, radi lakše komunikacije u ove svrhe.

ALIMS ne može da daje individualne medicinske savete pacijentima/građanima. Uvek se obratite svom lekaru ako ste zabrinuti zbog bilo kakvih tegoba.

Prihvatam uslove korišćenja

[Pogledajte uslove korišćenja](#)

Prijava za pacijente/građane

Prijava za zdravstvene radnike

online
ПРИЈАВА

Korisnik leka

Inicijali

Pol

Muški Ženski Nepoznato

Težina

 kg

Datum rođenja

 dd mm yyyy

Obezbežno je uneti potpun datum rođenja ili starost (broj godina)

Starost u vreme nastanka reakcije

 ▾

Obezbežno je uneti potpun datum rođenja ili starost (broj godina)

Zemlja u kojoj je reakcija započela

 Srbija ▾

Ovo je važno radi odgovarajuće obrade prijave

Sledeće

Minimum podataka za prijavljivanje



- Podaci o **izveštaču** (čuvaju se u tajnosti)
- Podaci o **pacijentu** koga je moguće identifikovati (inicijali, pol, starost)
- Podaci o **leku** za koji se sumnja da je uzrokovao NRL (zaštićeni naziv ili INN ako je nepoznat zaštićeni naziv leka, početak primene leka)
- Podaci o **neželjenoj reakciji** na lek (sa datumom ispoljavanja)

Navesti što više podataka u prijavi, kako bi procena bila pouzdanija.



Šta prijaviti?



SVE sumnje na neželjene reakcije na lek, a **posebno je značajno prijaviti:**

- ✓ **SVE OZBILJNE** neželjene reakcije na lek, bez obzira na očekivanost
- ✓ **SVE NEOČEKIVANE** neželjene reakcije na lek, bez obzira na ozbiljnost
- ✓ Za **lekove pod dodatnim praćenjem** – prijaviti **SVE** neželjene reakcije na lek

▼ Koji lekovi se dodatno prate?

- Lekovi koji sadrže **novu aktivnu supstancu***
- **Novi biološki lekovi***
- Lekovi za koje je nosilac dozvole za lek u obavezi da sprovede **postmarketinške studije bezbednosti leka (PASS)**
- Lekovi koji su dobili **uslovnu dozvolu za lek** ili su odobreni **pod posebnim okolnostima**

* Novi lekovi zadržavaju status dodatnog praćenja 5 godina

Lekovi pod dodatnim praćenjem

Komunikacija

▼ Simbol lekova pod dodatnim praćenjem uz tekst objašnjenja značenja simbola navodi se u **SmPC-u** i **PIL-u**, a ne navodi se na spoljnjem i unutrašnjem pakovanju leka.

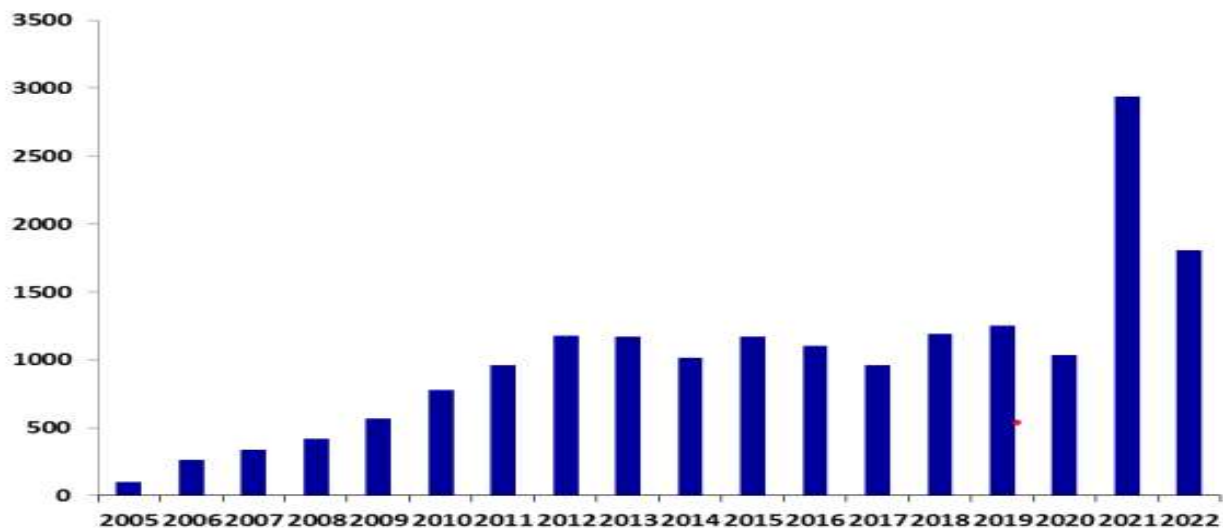
Obrnuti crni trougao **ne znači da lek nije bezbedan za terapijsku primenu**, već je svrha ovog simbola povećanje pažnje zdravstvenih radnika, pacijenata ili korisnika leka u praćenju terapijske primene leka i podsticanje prijavljivanja potencijalnih neželjenih reakcija na lek.



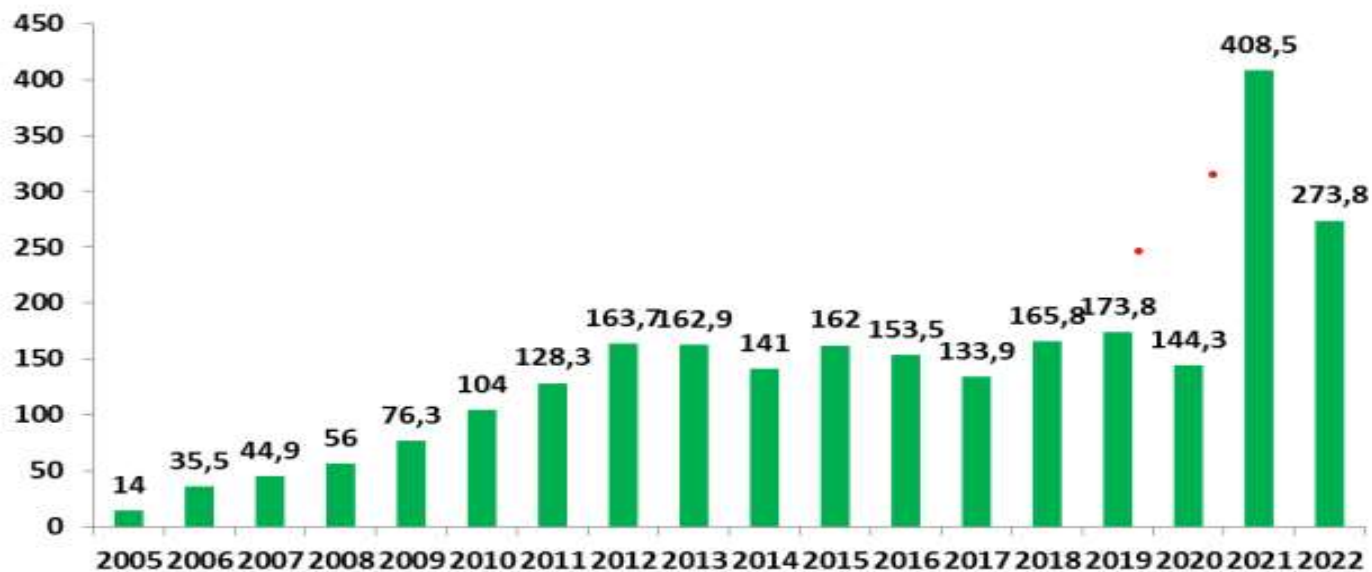
NCF-u se NE prijavljuju:

- X Slučajevi NR na **dodatke ishrani** (dijetetski suplementi, biljni proizvodi koji nisu lek, vitamini/minerali koji nisu lek itd).
- X Slučajevi NR na **magistralne i galenske lekove i kozmetička sredstva**.
- X Slučajevi NR na **medicinska sredstva** –uputiti Sektoru za medicinska sredstva ALIMS-a.
- X **sumnje na odstupanje od standarda kvaliteta leka (defekt kvaliteta) bez NR** – uputiti Inspekciji za lekove i medicinska sredstva (Ministarstvo zdravlja) ili Nacionalnoj kontrolnoj laboratoriji ALIMS-a.





Slika 1. Ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na godišnjem nivou u Republici Srbiji tokom poslednjih osamnaest godina (2005-2022)




Slika 2. Ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji tokom poslednjih osamnaest godina (2005-2022)

Godišnja stopa prijavljivanja NR u R. Srbiji

Tabela 1. Ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na godišnjem nivou u Republici Srbiji tokom poslednjih osamnaest godina (2005-2022)

Godina	Ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija
2005	102
2006	266
2007	337
2008	423
2009	572
2010	781
2011	962
2012	1179
2013	1173
2014	1016
2015	1170
2016	1105
2017	964
2018	1194
2019	1251
2020	1039
2021	2941
2022	1807



Da li treba prijavljivati...

- Medikacijske greške
- Predoziranje
- Zavisnost
- Zloupotreba
- Neodobrena primena leka
- Izostanak terapijske efikasnosti
- Klinički značajne interakcije
- Primena leka trudnicama, deci

Prijavljuju se NCF-u ukoliko su doveli do NR. Ukoliko se NR nije ispoljila prijavljuju se u okviru PSUR-a koji se dostavlja redovnom dinamikom.

*Uputstvo za prijavljivanje slučajeva neželjenih reakcija na lekove na sajtu ALIMS

Procena prijavljenih slučajeva NRL

- **OČEKIVANOST** (lokalno odobreni Sažetak karakteristika leka - SmPC, odnosno Uputstvo za lek – PIL)
- **OZBILJNOST** (kriterijumi ICH E2D, IME lista)
- **KAUZALNOST** (WHO-UMC sistem, *Naranjo Scored Algorithm* itd)



Procena očekivanosti

Neželjene reakcije koje su navedene u lokalno odobrenom Sažetku karakteristika leka - SmPC, odnosno Uputstvu za lek – PIL se smatraju **očekivanim**.

Neočekivana neželjena reakcija je reakcija na lek čija priroda, ozbiljnost ili ishod nisu opisani u SmPC-u.

Procena ozbiljnosti

Ozbiljna neželjena reakcija je svaka štetna i nenamerno izazvana reakcija na lek koja ima za posledicu:

- smrt
- neposrednu životnu ugroženost
- trajno ili teško oštećenje/invalidnost
- uključenje bolničkog lečenja ili produžetak postojećeg bolničkog lečenja
- kongenitalne anomalije, odnosno defekt otkriven po rođenju
- drugo medicinski značajno stanje (npr. IME lista)

(Smernica ICH E2D Post Approval Safety Data Management)

!!! Važno – Teške NRL nisu uvek i ozbiljne.

Procena kauzalnog odnosa

PHARMACOVIGILANCE



CAUSALITY ASSESSMENT
METHODS



Procena kauzalnosti vrši se na osnovu:

1. vremenske povezanosti između primene leka i ispoljavanja NR
2. kliničkih manifestacija i drugih objektivnih nalaza
3. stanja nakon prekida primene i eventualnog ponovnog početka primene suspektnog leka (*dechallenge i rechallenge*)
4. mogućnosti postojanja alternativnog objašnjenja (priroda bolesti, druga oboljenja, istovremena primena više lekova itd)

#MedSafetyWeek

Osma godišnja kampanja [#MedSafetyWeek](#), gde regulatorna tela (**peta** za ALIMS) za lekove širom sveta učestvuju u kampanji za podizanje svesti o neželjenim reakcijama na lekove i važnosti njihovog prijavljivanja.

Ovogodišnja kampanja sa temom „**Ko može da prijavi?**“ fokusira se na ključnu ulogu svakog pacijenta, lekara, farmaceuta ili drugog zdravstvenog radnika koji prijavljuje neželjene reakcije i na taj način doprinosi bezbednijoj primeni lekova.

#MedSafetyWeek

6 -12. novembar 2023.



Фармаковигиланца

[Фармаковигиланца](#)[Како пратимо безбедност](#)[Безбедносне информације](#)[Пријављивање нежељених реакција на лек](#)[Листа лекова под додатним праћењем](#)[MedDRA и IME листе](#)[Носиоци дозвола за лекове](#)[Годишњи извештаји](#)[Публикације](#)[Питања и одговори](#)[MedSafetyWeek](#)

Home / Фармаковигиланца / MedSafetyWeek

#MedSafetyWeek

#MedSafetyWeek 2023

Недеља посвећена пријављивању нежељених реакција на лекове 6-12. новембар 2023.

Добродошли!



Ако сумњате да је лек изазвао нежељене реакције – ПРИЈАВИТЕ

ИНФОРМАЦИЈЕ

Пацијенти и јавност

Здравствени радници

Носиоци дозвола

Медиа центар

ЖЕЛИМ ДА ...

- Пријавим нежељену реакцију на хумани лек
- Пријавим нежељену реакцију на ветеринарски лек
- Пријавим нежељену реакцију на медицинско средство (ИНЦИДЕНТ)
- Сазнам статус захтева

Svaka prijava neželjene reakcije na lek je važna!

Dovoljna je samo SUMNJA na neželjenu reakciju.

Budite aktivni učesnici u nacionalnom sistemu farmakovigilance!!!

Time se pomaže boljem praćenju bezbednosti lekova i boljoj zaštiti zdravlja svih nas.



Take home message...

Značaj prijavljivanja neželjenih reakcija na lek...

Mogućnost preduzimanja regulatornih mera u cilju minimizacije bezbednosnih rizika i povećanja bezbednosti terapije...

Komunikacija bezbednosnih rizika sa stručnom i opštom javnošću...





Hvala na pažnji!



Propisivanje lekova osobama starije životne dobi u opštoj medicini

Mr sc med. dr Miloranka Petrov
Kiurski

Primena lekova kod starih

- **Najčešća medicinska intervencija u populaciji starijih ljudi je propisivanje lekova**
- ***Presudnu ulogu u propisivanju lekova starima ima izabrani lekar opšte medicine***
- **Starenje se ne može predvideti!**
- Multimorbiditet
- Polipragmazija
- Troše 20-30% ukupne potrošnje lekova
- Nuspojave lekova su sedam puta češće
- Saradljivost bolesnika

Šta karakteriše primenu lekova kod starih?

Starenjem se menja:

- farmakokinetika leka (resorpcija, distribucije, metabolizam, eliminacija) i
- Farmakodinamika leka
- Povećan broj nuspojava
- Polipragmazija i neadekvatno uzimanje lekova
- poremećen odnos rizik/korist
- Dokumentovan oprez kod propisivanja određenih lekova (benzodiazepini, NSAID, tricikl. antidepresivi)

Resorpcija lekova

- Smanjenje sekrecije želuca, povišena želudačna pH (lekovi koji se resorbuju u kiseloj sredini želuca imaju smanjenu bioraspoloživost)
- Smanjena resorpciona površina, smanjen protok krvi.
- Smanjen gastrointestinalni motilitet
- Smanjen protok krvi kroz tkiva i mišiće (izmena resorpcije leka primenjenog subkutano ili intramuskularno).
- Resorpcija ugljenih hidrata, gvožđa, kalcijuma i tiamina je smanjena.

Faktori koji utiču na resorpciju leka

- Način primene leka
- Istovremena primena više lekova,
- Vreme između uzimanja leka i hrane
- Enteralna primena lekova koji menjaju pH želuca
- Smanjeno pražnjenje želuca
- Primena lekova koji usporavaju motilitet GI trakta
- Komorbiditeti
- Disfagija

Distribucija lekova

- Smanjenje mišićne mase i telesne tečnosti, povećanje udela masti :
- 1.Smanjen volumen distribucije hidrosolubilnih lekova i povećana njihova konc. u plazmi. (aspirin, aminoglikozidni antibiotici, etanol, famotidin, litijum, morfin, sotalol ...)
- 2. Povećan volumen distribucije liposolubilnih lekova i smanjena njihova konc. u plazmi(amjodaron, diazepam, hlormetiazol, lidokain, midazolam, oksazepam, thiopental, verapamil..)
- ↓konc.albumina, povećan je udeo slobodne frakcije leka, povećan farmakol. aktivnost leka i jači učinak(diazepam,varfarin, ASA, fenitoin)

Metabolizam lekova

- **Smanjenje mase jetre - smanjenje metaboličkog kapaciteta** - značajno varijabilno, ne može se sa sigurnošću proceniti, ima minimalnu kliničku značajnost
- **smanjenje hepatičke cirkulacije** - smanjen je metabolizam lekova sa značajnim prvim prolaskom kroz jetru, a povećana njihova sistemska bioraspoloživost (nifedipin, verapamil, nitrati, labetalol, propranolol, triciklički antidepresivi, ACE ihib.)
Smanjiti dozu leka!

Eliminacija putem bubrega

- masa bubrega za 10-20%,
- renalna funkcija opada 40-50%,
- glomerularna filtracija se smanjuje za 25-50%,
- protok krvi kroz bubrege godisnje opada za 1-2%.
- Klirens kreatinina se smanjuje, pa se smanjuje i klirens leka koji se eliminiše putem bubrega
- **Slabljenje bubrežne funkcije najčešći je uzrok akumulacije lekova**

Lekovi sa smanjenim jetrenim metabolizmom ili bubrežnim izlučivanjem kod starih

Grupa lekova	Smanjen metab. u jetri	Smanjeno bubrežno izluč.
Analgetici	Ibuprofen, Morfin naproksen	
Antibiotici		Amikacin, ciprofloksacin, gentamicin, nitrofurantoin
diuretici		Amilorid, furosemid, hidrohlortiazid, triamteren
KV lekovi	Amlodipin, diltiazem, nifedipin, propranolol	Digoksin, enalapril, kaptopril, lizinopril
Psihoaktivni lekovi	Alprazolam, triazolam, diazepam, imipramin	
Drugi	Levodopa, teofilin	Hlorpropamid, litijum, ranitidine, metotreksat

Farmakodinamske promene lekova

- Interakcija lek-receptor
- Postreceptorski mehanizmi
- Homeostazni adaptivni odgovori
- Povećana osetljivost nervnog sistema (opioidni analgetici, benzodiazepini, antipsihotici, antiparkinsonici)
- Smanjen efekat nekih lekova (tolbutamin, β -blokatori)

Farmakodinamika lekova kod starih

- β -adrenergički sistem je manje efikasan
- ↓ osetljivost baroreceptorskih mehanizama,
- Smanjena aktivnost i osetljivost simpatičkog sistema, vazomotorne sposobnosti arteriola i vena i mehanizama regulacije volumena
- ↑ terapijski odgovor na **antiholinergičke lekove**
- ↑ osetljivost na **benzodiazepine**
- ↑ osetljivost na **oralna antikoagulantna sredstva, na lekove koji deluju na CNS**

Farmakodinamske promene koje utiču na efekat leka kod starih

lek	Doprinos starenja	lek	Doprinos starenja
ASA	↔	ipratropijum	↔
morfin	↑	furosemid	↓
pentazosin	↑	dopamine	↓
varfarin	↑	enalapril	↑
heparin	↔	Ntg	↔
salbutamol	↓	diazepam	↑↑
haloperidol	↑	metokloamid	↔

Terapeutsko-toksikološki efekti

Povećan rizik od toksičnosti:

- nesteroidnih antiinflamatorih lekova,
- oralnih antikoagulantnih lekova,
- dugo djelujućih benzodiazepina,
- izoniazida,
- aminoglikozida i
- najvećeg broja antiaritmika

Neželjena dejstva lekova

- Veći broj lekova
- Akumulacija lekova zbog usporene eliminacije
- Manje efikasni homeostatski mehanizmi
- CNS osetljiviji na dejstvo sedativa
- Složen dozni režim – mogućnost predoziranja
- Komplijansa kod starijih pacijenata



Najčešće nuspojave lekova kod starijih bolesnika:

URINARNA INKONTINENCIJA

- Antidepresivi
- Antiparkinsonici
- Diuretici
- Sedativi

DEPRESIJA

- Anksiolitici
- beta-blokatori
- Metildopa
- Levodopa
- Digoksin

PADOVI

- benzodiazepini
- neuroleptici
- diuretici
- antihipertenzivi

DELIRIJUM

- diuretici
- digoksin
- H1 antagonisti
- benzodiazepini
- NSAID(indometacin)

Neprimereni lekovi za stare

- alprazolam (*Helex, Xanax*)
- amiodaron (*Cordarone, Amiokordin*)
- amitriptilin (*Amyzol*)
- bisakodil (*Dulcolax, Novolax*)
- diazepam (*Apaurin*)
- digoksin, metildigoksin (*Lanitop*)
- difenhidramin (*Dimidril*)
- dipiridamol (*Persantin*)
- doksazosin (*Cardura, Tonocardin*)
- doksepin (*Sinequan*)
- fluoksetin (*Portal, Fluval, Prozac*)
- flurazepam (*Fluzepam*)
- indometacin (*Indometacin*)
- ketorolak (*Ketorolak*)
- lorazepam (*Loram, Lorsilan*)
- hlorpropamid (*Diabinese*)
- naproksen (*Nalgesin, Naprosyn*)
- nifedipin (*Cordipin, Nifecard*)
- nitrofurantoin (*Nitrofurantoin*)
- orfenadrin (*Neodolpasse*)
- oksazepam (*Oksazepam, Praxiten*)
- tiklopidin (*Tagren*)
- tioridazin (*Melleril*)
- gvožđe sulfat (*Retafer*)

Neprimereni lekovi za stare

eBOX 1

Potentially inappropriate medications on the preliminary PIM list

(131 medications belonging to 24 medication classes [according to the ATC classification (German "Yellow List"): www.gelbe-liste.de/pharmindex, last accessed on 24 February 2010])

A03—Medications for functional gastrointestinal disturbances

Butylscopolamine, metoclopramide

A04—Antiemetic and anti-nausea drugs

Dimenhydrinate

A06—Laxatives

Viscous paraffin, bisacodyl, sodium picosulfate

A10—Antidiabetic drugs

Glibenclamide, glimepiride

B01—Antithrombotic drugs

Warfarin, phenprocoumon, clopidogrel, ticlopidine, acetylsalicylic acid *

B03—Drugs for anemia

Iron supplements

J01—Antibiotics

Cotrimoxazole, ciprofloxacin, nitrofurantoin

M01—Anti-inflammatory and antirheumatic drugs

Phenylbutazone, indometacin, diclofenac, acemetacine, piroxicam, meloxicam, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, celecoxib, etoricoxib

M03—Muscle relaxants

Baclofen, tetrazepam

N02—Analgesic drugs

Oxycodon, pethidine, fentanyl, buprenorphine, tramadol, acetylsalicylic acid, flupirtine, ergotamine and its derivatives

N03—Antiepileptic drugs

Phenobarbital, phenytoin, clonazepam, carbamazepine

N04—Antiparkinsonian drugs

Dihydroergocryptine

Neprimereni lekovi za stare

C01—Antiarrhythmic drugs

Quinidine, propafenone, flecainide, amiodarone, acetyldigoxin, digitoxin, digoxin, metildigoxin

C02—Antihypertensive drugs

Reserpine, methyl dopa, clonidine, moxonidine, prazosine, doxazosine, urapidil, terazosine

C03—Diuretics

Hydrochlorothiazide (alone or in combination with triamterene or amiloride), furosemide, torasemide, spironolactone

C04—Peripheral vasodilators

Pentoxifylline, nicergoline, naftidrofuryl

C07—Beta-adrenoceptor antagonists

Sotalol

C08—Calcium channel blockers

Nifedipine, verapamil, diltiazem

G04—Urological drugs

Oxybutynine, tolterodine, solifenacine

H02—Corticosteroids, systemic

Prednisolone

N05—Psycholeptic drugs

Levomepromazine, fluphenazine, perphenazine, thioridazine, haloperidol, melperone, clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, diazepam, chlordiazepoxide, medazepam, oxazepam, dipotassium clorazepate, lorazepam, bromazepam, clobazam, prazepam, alprazolam, chloral hydrate, flurazepam, nitrazepam, flunitrazepam, triazolam, lormetazepam, temazepam, brotizolam, zopiclone, zolpidem, diphenhydramine, doxylamine, promethazine

N06—Psychoanaleptic drugs

Imipramine, clomipramine, opipramole, trimipramine, amitriptyline, nortriptyline, doxepine, maprotiline, fluoxetine, citalopram, paroxetine, sertraline, fluvoxamine, tranlycypromine, moclobemide, piracetam, ginkgo biloba, dihydroergotoin

R03—Drugs for obstructive pulmonary disease

Theophylline

R06—Antihistamines, systemic

Clemastine, dimetindene, chlorpheniramine, triprolidine, hydroxyzine

* Acetylsalicylic acid is counted twice (under two different indications) because the expert group rated it differently depending on the indication.

Pre propisivanja leka

- Da li je lek neophodan?
- Koji je terapijski cilj?
- U koju grupu spada i koji mu je mehanizam delovanja?
- Koje se nuspojave očekuju?
- Kako utiče životna dob pacijenta na farmakokinetiku leka?
- U kojoj dozi lek dati i koliko dugo?
- Koji je najjednostavniji režim doziranja?
- Hoće li bolesnik moći uzimati lek?

Kako propisati lek bolesnicima starije dobi?

- Uzeti potpunu anamnezu o lekovima koje bolesnik uzima
- Koristiti najmanji mogući broj lekova koji su potrebni pacijentu!
- Lek ne davati predugo! Svaka 3 meseca reevaluirati hroničnu terapiju bolesnika
- Dobro poznavati lek koji se propisuje (nuspojave, interakcije...)
- Početi s niskom dozom (50 do 70% doze za mlađe odrasle), polako je povećavati. Koristiti najmanju efikasnu dozu.
- Osigurati da bolesnik razume kako lek treba uzimati i zbog čega ga uzima
- Terapijske režime lekova pojednostaviti

Pravila za propisivanje lekova starima

- Lekove ne treba koristiti za lečenje simptoma bez prethodnog otkrivanja uzroka simptoma (prvo dijagnoza, onda lečenje)
- Lekove ne treba uskraćivati zbog starosti, ali treba imati na umu da ne postoji ni lek za starost.
- Ne koristiti lek ukoliko su simptomi koje on izaziva teži od onih koje lečimo.
- Ne davati drugi lek za lečenje neželjenog dejstva prvog.



lekar opšte
medicine

HVALA NA PAŽNJI!

- *Najveći izazov savremene gerijatrije predstavlja bezbedna i efikasna farmakoterapija starih osoba.*



Polipragmazija Polypharmacy

Prikaz slučaja

Polipragmazija Polypharmacy

- Articles not only defined polypharmacy but associated terms such as minor and major polypharmacy.
- Studies not only defined polypharmacy but also used associated terms to define the level of polypharmacy; including minor (8 studies, 7.3%), moderate (1 study, 0.9%), major (12 studies, 10.9%), hyper (2 studies, 1.8%), excessive (10 studies, 9.1%), severe (1 study, 0.9%), appropriate (1 study, 0.9%), rational polypharmacy and indiscriminate prescribing (1 study, 0.9%), persistent (1 study, 0.9%), chronic (1 study, 0.9%), and pseudopolypharmacy (1 study, 0.9%).
- Najveći broj studija 51 daje broj više ili jednako pet lekova

Masnoon et al., “What Is Polypharmacy? **A systematic review of definitions**

” [BMC Geriatr.](#) 2017; 17: 230.

Lekovi koje bolesne osobe koriste, mogu da imaju i interakcije među sobom, koje mogu da budu željene, ili neželjene, i mogu da se dese na različitim nivoima u organizmu. Uz lek koji bolesne osobe dobiju, ide u uputstvo gde se navode i najčešće interakcije među lekovima koje su opažene. Zbog malog odziva lekara da prijave neželjena dejstva lekova ili moguće interakcije, uputstvo uz lek može da se sporo menja.

Prikaz slučaja pacijenta: sa psihomotornom retardacijom čiji je staratelj majka, 1975 godišta, koji dolazi u ambulantu Hitne medicinske pomoći zbog izmerenog povišenog pritiska 160/100 i pulsa od 119, koji nikako da se uredi a pacijentu smeta. U anamnezi hipert art, ulcerozni kolitis operacija slepog creva i psihomotorna retardacija.

Objektivni nalaz miran, saraduje ta l-d 130/80, cor ritmično jasno nema šumova pulmo norm dis šum, gms ge sim očuvano, facijalis bez ispada, kruste na potkolenicama, ecg sr fr 107 pq 020 bez drugih promena, hod uredan

Zbog velikog broja lekova koje koristi, -osam- online urađena provera lekova na interakije na

<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

Lekovi koje koristi osoba

captopril

verapamil

indapamide

esomeprazole

haloperidol

chlorpromazine

carbamazepine

lorazepam

- **Contraindicated:** chlorpromazine + indapamide
- chlorpromazine and indapamide **both increase QTc interval.**
- **Serious: Use Alternative**
- chlorpromazine + haloperidol
- carbamazepine will decrease the level or effect of haloperidol by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.
- carbamazepine + esomeprazole
- carbamazepine will decrease the level or effect of esomeprazole by affecting hepatic enzyme CYP2C19 metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.
- carbamazepine + verapamil
- carbamazepine will decrease the level or effect of verapamil by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Avoid or Use Alternate Drug.

Pronađeno 17 interakcija, od kojih je jedna kontraindikovano: tj ne koristiti date lekove zajedno /isti lekovi različit mehanizam/ promena qt intervala, tri ozbiljne interakcije: koristiti alternative, monitor closely tj stalno pratiti stanje pacijenta sedam, i minor jedan.

U narednim danima, su konsultovani internisti, neuropsihijatri, ortoped- zbog padova, i klinički farmakolog, gde se i terapija menjala od kontrole do kontrole, dok pacijent nije postigao neko zadovoljavajuće stanje.

Medicinal products that, as an unwanted effect, prolong the QT interval of the electrocardiogram (ECG) can trigger episodes of polymorphic ventricular dysrhythmias, called torsades de pointes, which occasionally culminate in sudden death.

[I Caverio](#)¹, [M Mestre](#), [J M Guillon](#), [W Crumb](#). Drugs that prolong QT interval as an unwanted effect: assessing their likelihood of inducing hazardous cardiac dysrhythmias. Review Expert Opin Pharmacother. 2000 Jul;1(5):947-73. doi: 10.1517/14656566.1.5.947.

Torsades de pointes associated with chlorpromazine: case report and review of associated ventricular arrhythmias. Hoehns JD, Stanford RH, Geraets DR, Skelly KS, Lee HC, Gaul BL. Pharmacotherapy. 2001 Jul;21(7):871-83. doi: 10.1592/phco.21.9.871.34565. PMID: 11444585 Review.

- Dan M Roden. Predicting drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. 2016 May 1;594(9):2459-68. doi: 10.1113/JP270526. Epub 2016 Jan 18

Welch R, Chue P. J Psychiatry Neurosci. 2000 Mar;25(2):154-60. PMID: 10740988 Free PMC article. Review.

Pimozide, however, has been shown to act principally through calcium channel antagonism, and **chlorpromazine** may affect sodium channels. Nevertheless, it is possible that these effects are significant only in the presence of predisposing factors, either genetic or acquired. ...

[Effects of antipsychotics on heart rate in treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis.](#) Huhn M, Arndt T, Schneider-Thoma J, Leucht S. Ther Adv Psychopharmacol. 2022 Jun 24;12:20451253221097261. doi: 10.1177/20451253221097261. eCollection 2022.

[Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes.](#) Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Arch Intern Med. 1992 Jan;152(1):186-91. doi: 10.1001/archinte.152.1.186. PMID: 1728915

Antipsychotic agents and QT changes [R Welch](#)¹, [P Chue](#)

J Psychiatry Neurosci 2000 Mar;25(2):154-60. PMID: 10740988 PMCID: [PMC1408064](#)

Contribution of haemodynamic side effects and associated autonomic reflexes to ventricular arrhythmias triggering by torsadogenic hERG blocking drugs [Pascal Champéroux¹](#), [Raafat Fares¹](#), [Thierry Bastogne²](#), [Serge Richard¹](#), [Jean-Yves Le Guennec³](#), [Jérôme Thireau³](#)

Br J Pharmacol. 2022 Sep;179(18):4549-4562. doi: 10.1111/bph.15905.

Contribution of haemodynamic side properties to ventricular arrhythmias triggered by torsadogenic hERG blocking drugs These haemodynamic side effects may constitute a second component of their arrhythmic profile, acting as a trigger alongside their intrinsic arrhythmogenic electrophysiological properties.

Propisivanje **svih** lekova od strane lekara Opšte medicine, koje **svi** specijalisti posebno dodele pacijentu, često nemajući uvid i kontrolu nad svim onim što pacijent koristi, može da dovede pacijenta u ozbiljne zdravstvene problem i pogoršanje zdravstvenog stanja. Gubljenje vremena, novca i poverenja u zdravstveni system je dodatni problem,