



# PROPISIVANJE DIKLOFENAKA U CILJU OPTIMIZACIJE NJEGOVE BEZBJEDNE PRIMJENE

Mr ph spec. Maja Stanković  
Odjeljenje za farmakovigilancu, CInMED



This project is co-funded by  
the European Union



Monitoring the prescription of diclofenac with the aim  
of optimization of its safe use



The project is implemented by

Podgorica, Novembar 2022.



1015.

Na osnovu člana 95 tačka 3 Ustava Crne Gore donosim

## UKAZ

### O PROGLAŠENJU ZAKONA O LJEKOVIMA □

("Službeni list Crne Gore", br. 080/20 od 04.08.2020)

## II. NADLEŽNOSTI

### Član 8

Vlada Crne Gore (u daljem tekstu: Vlada):

- 1) utvrđuje kriterijume za formiranje maksimalnih cijena lijekova za humanu upotrebu, koji su u prometu u Crnoj Gori, a nalaze se na Listi lijekova;
- 2) preduzima mjere za snabdijevanje lijekovima u slučajevima vanrednih stanja i drugih posebnih situacija i može da propiše i drugačiji način, postupak i uslove za davanje odobrenja za nabavku, izdavanje dozvole za lijek, kliničko ispitivanje, proizvodnju, promet, kontrolu kvaliteta i obilježavanje, farmakovigilnacu i oglašavanje lijekova, od uslova koji su propisani ovim zakonom;
- 3) vrši i druge poslove u skladu sa ovim zakonom.

### Član 9

Ministarstvo:

- 1) utvrđuje nacionalnu farmakopeju i magistralne formule;
- 2) donosi propise i druge akte za sprovođenje ovog zakona;
- 3) utvrđuje mjere za racionalnu potrošnju lijekova;
- 4) predlaže kriterijume i način za formiranje cijena lijekova iz člana 8 stav 1 tačka 1 ovog zakona;
- 5) predlaže Vladi preduzimanje mjera u slučajevima iz člana 8 stav 1 tačka 2 ovog zakona;
- 6) vrši i druge poslove u skladu sa ovim zakonom.

Podgorica, Septembar 2021.

## Član 22

Institut je nadležan da:

- 1) izdaje dozvole za lijek;
- 2) izdaje dozvole za proizvodnju lijekova i promet lijekova na veliko za upotrebu u humanoj medicini;
- 3) izdaje dozvolu za klinička ispitivanja lijekova, izmjene i dopune dozvole, vrši kontrolu sprovođenja i prati bezbjednost lijeka koji se klinički ispituje;
- 4) evidentira neintervencijska ispitivanja lijekova;
- 5) uspostavlja i organizuje sistem farmakovigilance sa ciljem praćenja bezbjednosti lijekova u prometu i detekcije svake promjene u odnosu koristi i rizika njihove primjene;
- 6) izdaje sertifikate o primjeni Dobre proizvođačke prakse, Dobre kliničke prakse i druge sertifikate, u skladu sa ovim zakonom;
- 7) izdaje sertifikat za potrebe izvoza lijekova u skladu sa preporukama SZO;
- 8) izdaje saglasnost za uvoz lijekova koji nemaju dozvolu za lijek iz člana 5 ovog zakona;
- 9) izdaje dozvole za droge i prekursore u skladu sa propisima koji uređuju ove oblasti;
- 10) izdaje odobrenje za uvoz i izvoz imunoloških lijekova i lijekova iz krvi i plazme;
- 11) vrši kontrolu kvaliteta lijeka u skladu sa zakonom;
- 12) učestvuje u međunarodnoj standardizaciji u oblasti lijekova;
- 13) vrši prikupljanje i obradu podataka o prometu i potrošnji lijekova;
- 14) vodi registre propisane ovim zakonom;
- 15) vrši inspeksijski nadzor nad sprovođenjem ovog zakona;
- 16) obavlja poslove informisanja i edukacije o lijekovima, organizuje stručne i edukativne skupove i daje informacije od značaja za sprovođenje mjera za racionalno korišćenje lijekova;
- 17) ostvaruje saradnju sa međunarodnim subjektima i nacionalnim regulatornim tijelima u oblasti lijekova;
- 18) učestvuje u usklađivanju propisa iz oblasti lijekova sa propisima Evropske unije i propisima i smjernicama međunarodnih institucija;
- 19) daje stručno mišljenje o razvrstavanju proizvoda u lijek ili grupu lijekova i druga stručna mišljenja i stručne savjete iz svoje nadležnosti;
- 20) obavlja poslove u vezi sa odlaganjem i uništavanjem otpada za sopstvene potrebe;
- 21) formira maksimalne cijene lijekova za humanu upotrebu, u skladu sa kriterijumima koje utvrđuje Vlada;
- 22) vrši poslove u oblasti medicinskih sredstava u skladu sa posebnim zakonom;
- 23) obavlja edukativni i naučnoistraživački rad u saradnji sa fakultetima zdravstvenog usmjerenja u oblasti lijekova i medicinskih sredstava i drugim srodnim oblastima interdisciplinarnih istraživanja; i
- 24) vrši druge poslove u skladu sa zakonom.

Poslove iz stava 1 tač. 1 do 11, tač. 13 do 16 i tač. 18 do 22 ovog člana Institut vrši kao poslove iz prenesene nadležnosti.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 September 2013  
EMA/544760/2013

## Assessment report for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations)

Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data

Procedure number: EMEA/H/A-31/1344



# 1 Background information on the procedure

## 2.1. Introduction

Diclofenac is a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID). NSAIDs, such as diclofenac, are indicated in the relief of all grades of pain and inflammation associated with a wide range of conditions, including arthritic conditions, acute musculo-skeletal disorders and other painful conditions resulting from trauma. NSAIDs mechanism of action is considered to include inhibition of prostaglandin biosynthesis, through inhibition of cyclooxygenase (Cox) enzymes. The adverse event profile of NSAIDs, including Cox-2 inhibitors, is known. Gastrointestinal adverse events, including serious events of PUB (perforation, ulcer, bleeding) are one main reason for discontinuation of treatment with NSAIDs. Other events such as hypersensitivity or skin reactions, cardiorenal effects and hepatotoxicity are also class effects. Diclofenac containing medicinal products are available in different formulations, such as tablets, capsules for oral administration (including immediate-release (IR), gastro-resistant, soluble effervescent, extended-release (ER), combined IR and ER formulations), suppositories for rectal administration and solutions for intravenous or intramuscular injection.

Epidemiological and clinical trial data were previously reviewed by the CHMP. In the 2006 review the excluded for NSAIDs as a class, especially when used at high-doses and long-term therapy. Further epidemiological studies were needed to obtain additional data on pertinent safety aspects of NSAIDs, and in particular diclofenac. In 2012, the CHMP reviewed available published evidence from meta-analysis of clinical trials and observational studies, and also epidemiological studies. Results of the SOS research project funded by the EC under the Seventh Framework Programme, were also included in the review. The CHMP concluded that available evidence regarding diclofenac seemed to consistently point towards a less favourable cardiovascular risk profile compared to other NSAIDs such as naproxen and ibuprofen, and similar risks as those of Cox-2 inhibitors.

The present review focused on the cardiovascular safety of diclofenac. Several data sources informed the recommendation of the Committee, including available data from previous reviews, clinical studies, published literature, data submitted by marketing authorisation holders (MAHs) of medicinal products containing diclofenac and data from an independent research group that became available during the review.

An overview of the relevant information for the discussion is presented hereinafter. Of note, as most data were reviewed previously by the CHMP, and the PRAC acknowledged previous conclusions, the current report mostly focuses on any new evidence available on thrombotic risks from newly available studies on diclofenac. A complete list of references is provided at the end of the report.



## 5. Conclusion and grounds for the recommendation

Whereas,

- The PRAC considered the procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data, for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations).
- The PRAC considered the totality of the data available in relation to the cardiovascular safety of diclofenac containing medicinal products, acknowledging the conclusions from previous reviews by the CHMP, the submissions by marketing authorisation holders in writing and at an oral explanation, and emerging data from independent researchers.
- The PRAC considered that with regards to the arterial thrombotic risks of diclofenac, the data available to date from randomised clinical trials, observational studies and individual epidemiological studies, including meta-analysis thereof, allow the conclusion that diclofenac is associated with increased cardiovascular risks. It was observed that these are similar to those of selective Cox-2 inhibitors.
- The PRAC considered that diclofenac containing medicinal products are effective in their approved indications.
- The PRAC concluded that in view of the currently available safety data in order to maintain a favourable benefit/risk, diclofenac containing medicinal products should be contraindicated in patients with established congestive heart failure (NYHA II-IV), ischemic heart disease, peripheral arterial disease and/or cerebrovascular disease. In addition, patients with certain cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, and smoking) should only use diclofenac after careful consideration and therefore the warnings should be updated to reflect this. Moreover, the general rule that NSAIDs should be used at the lowest dose for the shortest duration possible should be consistently implemented in the posology section of the product information.
- The PRAC also concluded that there was need for further risk minimisation measures such as information to healthcare professionals. Key elements for a direct healthcare professional communication were agreed, together with the timelines for distribution.

The PRAC concluded that the benefit-risk balance for diclofenac containing medicinal products (systemic formulations) remains favourable subject to the agreed restrictions, warnings, other changes to the product information and additional risk minimisation measures, in the form of a communication letter.

# MJERE CInMED



The screenshot shows the website of the Institute for Drugs and Medical Devices of Montenegro (CInMED). The header features the institute's logo and name in both Serbian and English, along with flags of Montenegro and the United Kingdom. A navigation bar lists various services: Ljekovi, Medicinska sredstva, Farmakovigilanca, Kontrolisane supstance, Klinička ispitivanja, and Proizvodnja i promet. The main content area displays search results for 'diklofenak', including a list of news items with red checkmarks next to them. A sidebar on the left contains a menu with categories like 'O Institutu', 'Sistem menadžmenta kvalitetom', and 'Cjenovnik usluga'. A search bar is located in the top right corner, and a section for COVID-19 safety information is visible in the bottom right.

**Instytut za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore**

Ljekovi | Medicinska sredstva | Farmakovigilanca | Kontrolisane supstance | Klinička ispitivanja | Proizvodnja i promet

> Pretraga

Rezultat pretrage za pojam diklofenak

**NOVOSTI**

- Pismo zdravstvenim radnicima povodom novih preporuka u vezi primjene diklofenaka ✓
- Saopštenje za javnost povodom lijekova koji sadrže diklofenak i namijenjeni su za sistemsku primjenu ✓
- Najnovije preporuke za primjenu visokih doza ibuprofena
- Pismo zdravstvenim radnicima o bezbjednoj primjeni lijekova koji sadrže diklofenak

Pretraga

Bezbjednosne informacije namijenjene zdravstvenim radnicima

02.06.2021

Važne bezbjednosne informacije za COVID-19 Vaccine AstraZeneca





## Zaključci preporuka, koje je usvojila Evropska komisija

Ocjena kardiovaskularne bezbjednosti lijekova koji sadrže diklofenak (sistemske formulacije) sprovedena je na nivou zemalja EU. Saznanja koja su proistekla iz opsežne procjene, potvrđuju sljedeće:

- Korist primjene diklofenaka veća je od rizika, međutim, trenutno dostupni podaci upućuju na povezanost primjene diklofenaka i povećanog rizika od arterijske tromboembolije, koji je uporediv sa rizikom primjene selektivnih inhibitora ciklooksigenaze
- Diklofenak je kontraindikovan kod pacijenata s utvrđenom kongestivnom insuficijencijom srca (*New York Heart Association - NYHA*, klasa II–IV), ishemijskom srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću ili cerebrovaskularnom bolešću
- Liječenje diklofenakom kod pacijenata sa značajnim faktorima rizika za ispoljavanje neželjenih kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i pušenje) smije se započeti, samo nakon pažljive procjene odnosa korist/rizik primjene ovog lijeka
- Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na povećan rizik od tromboembolijskih događaja (npr. moždani udar i infarkt miokarda) povezan sa primjenom diklofenaka, naročito visokih doza (150mg) u toku dužeg vremenskog perioda. Kod svih pacijenata liječenje diklofenakom treba sprovesti najnižom efikasnom dozom, u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma.

# IZVJEŠTAJI O POTROŠNJI LJEKOVA



CInMED

Institut za Ljekove  
i medicinska sredstva Crne Gore



Institut za Ljekove i  
medicinska sredstva Crne Gore



Ljekovi | Medicinska sredstva | Farmakovigilanca | Kontrolisane supstance | Klinička ispitivanja | Proizvodnja i promet

O Institutu

Sistem menadžmenta kvalitetom

Cjenovnik usluga

Regulativa

Javne i druge nabavke

Stručna mišljenja

Izvještaji

Publikacije

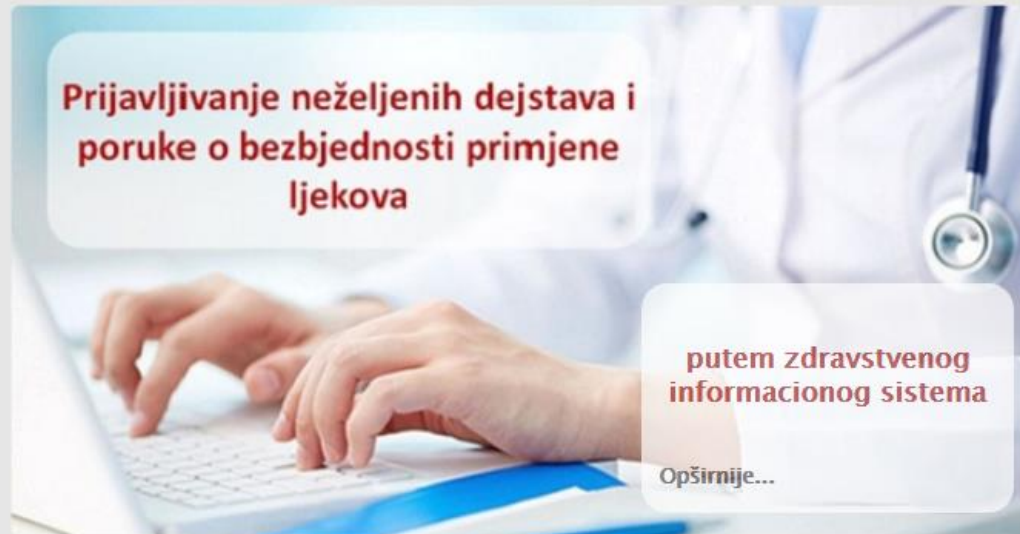
Stručni skupovi

Saradnja

Korisni linkovi

eServisi

Kontakti



Pretraga

Bezbjednosne informacije  
namijenjene zdravstvenim  
radnicima

02.06.2021

Važne bezbjednosne  
informacije za COVID-19  
Vaccine AstraZeneca

31.05.2021

Važne bezbjednosne  
informacije za lijek Euthyrox  
(levotiroksin natrijum)

16.04.2021

Važne bezbjednosne  
informacije za lijek Xeljanz  
(tofacitinib)

Prikaži sve

1 2 3 4 5 6

Novosti

Datum: 15.06.2021

Objavljen izvještaj o potrošnji humanih lijekova za 2020. godinu

Obavještavamo vas da je **Izvještaj o prometu lijekova u Crnoj Gori za 2020. godinu** objavljen i nalazi se na web stranici Instituta u dijelu [Izvještaji/Potrošnja humanih lijekova](#), kao i dijelu [Ljekovi/Humani/Potrošnja lijekova](#).

Opširnije...



**COVID-19**  
Informacije i  
saopštenja



**SISTEM  
MENADŽMENTA  
KVALITETOM**



**ONLINE  
PRIJAVA NEŽELJENOG  
DEJSTVA LIJEKA/VAKCINE**



**OBRAZAC  
ZA PRIJAVU NEŽELJENOG  
DEJSTVA LIJEKA/VAKCINE**

# IZVJEŠTAJI O POTROŠNJI LJEKOVA

## 10 najkorišćenijih lijekova u 2021. godini po vrijednosti DDD/1000/dan

R.br.	ATC	INN	DDD/1000/dan
1	B03BB01	folna kiselina	208,06
2	B01AC06	acetilsalicilna kiselina	103,60
3	C09AA05	ramipril	60,84
4	M01AB05	diklofenak ✓	43,68
5	B03BA03	hidroksokobalamin	43,65
6	A02BC02	pantoprazol	42,16
7	C08CA01	amlodipin	29,13
8	A10BA02	metformin	27,96
9	C09AA09	fosinopril	26,49
10	C10AA05	atorvastatin	24,99

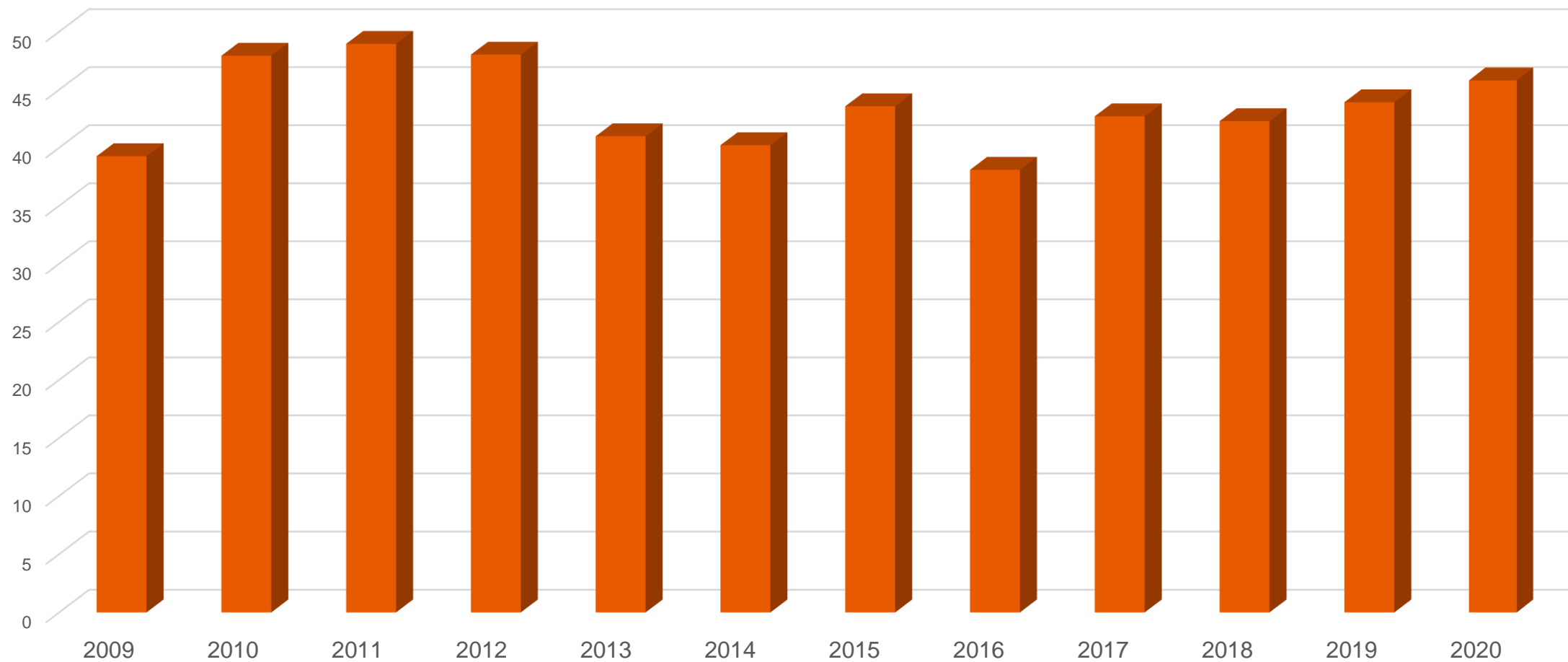


# POTROŠNJA DIKLOFENAKA 2009.-2020.god. DDD/1000/dan



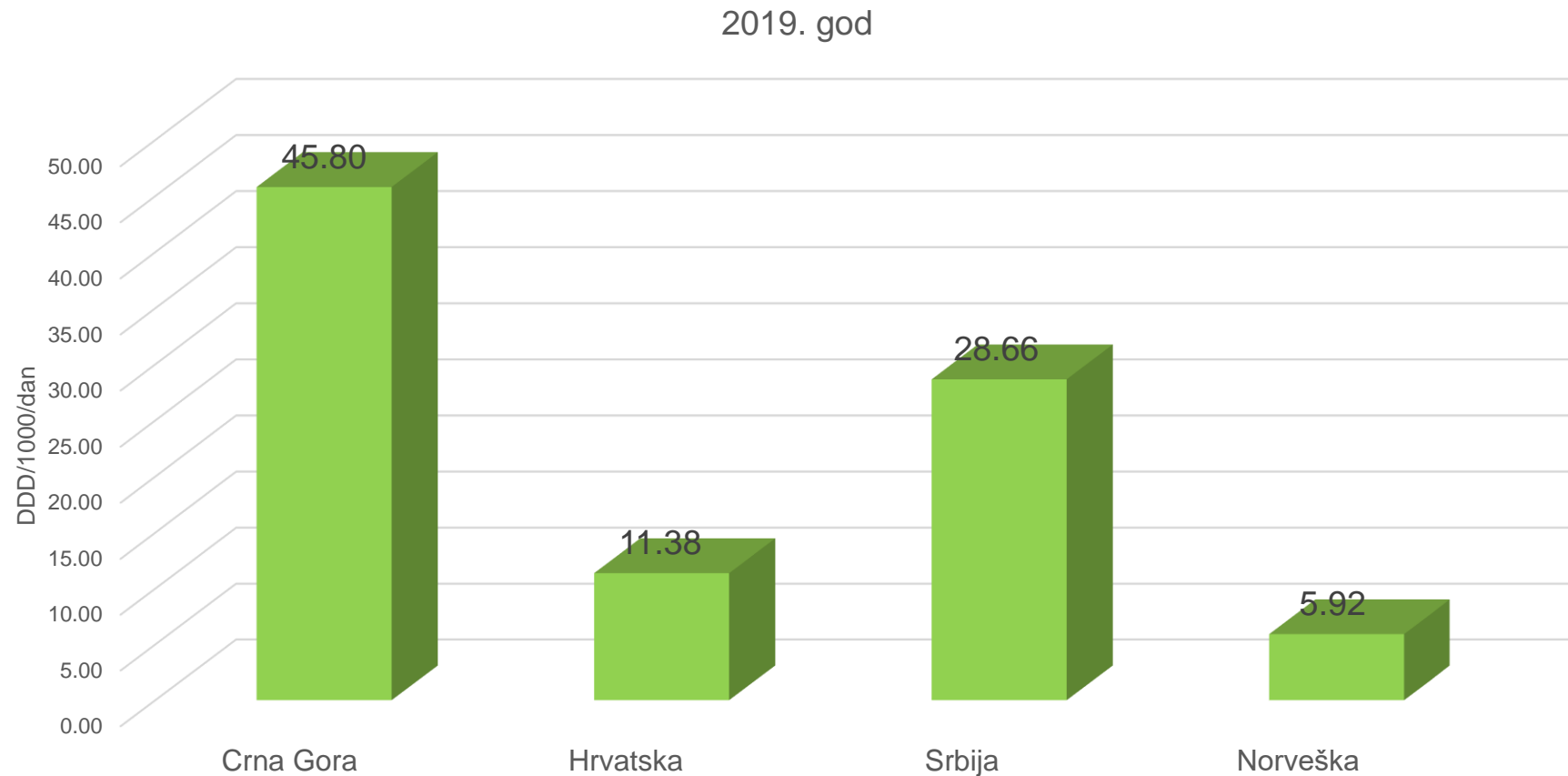
CInMED

Institut za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

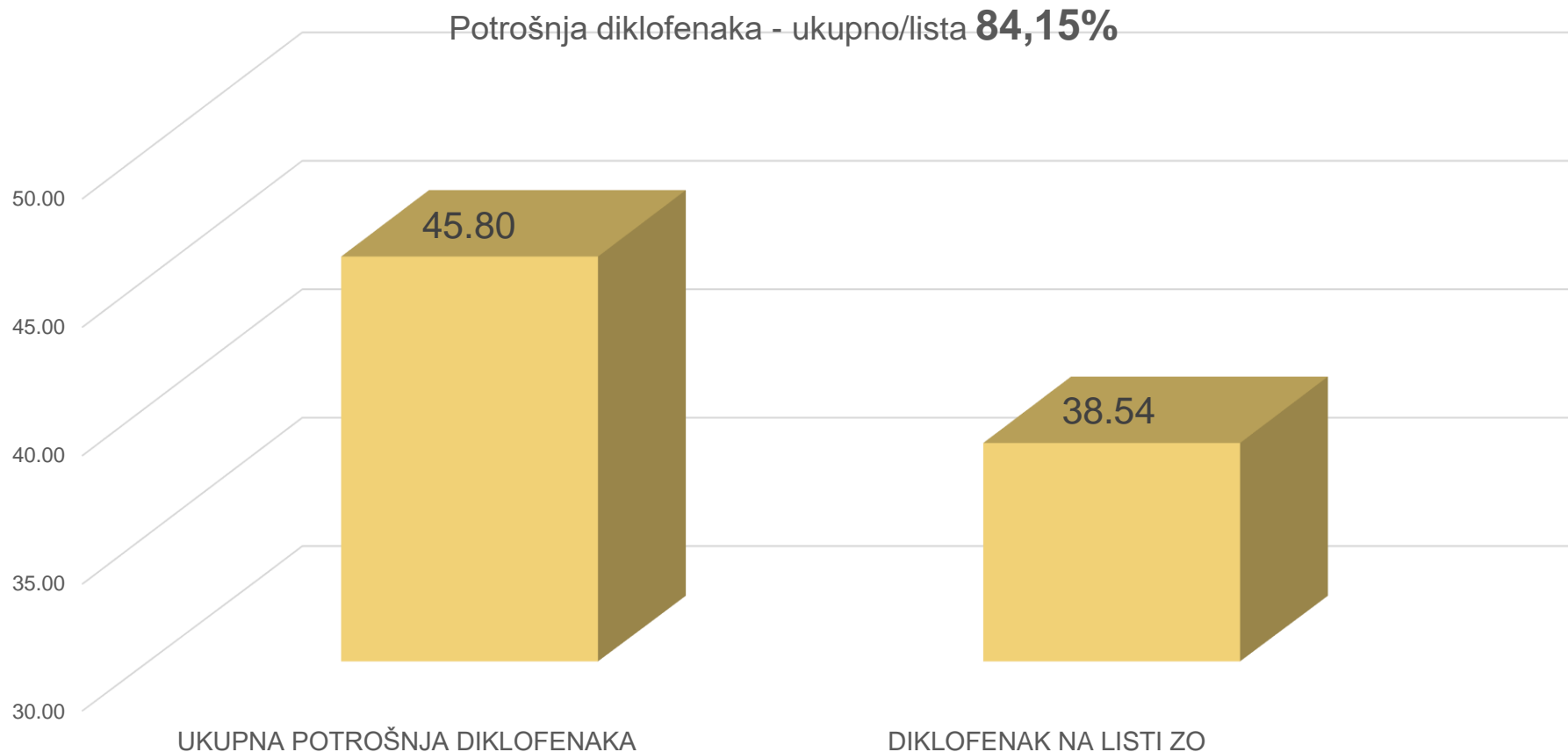




# POTROŠNJA DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI – POREĐENJE SA DRUGIM ZEMLJAMA (2019.god) U DDD/1000/dan



# Odnos ukupne potrošnje diklofenaka i potrošnje diklofenaka koji je na Listi lijekova





# ATC DIKLOFENAK?



WHO Collaborating Centre for  
Drug Statistics Methodology



Norwegian Institute of Public Health



CInMED

Institut za ljekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

News

ATC/DDD Index

Updates included in the  
ATC/DDD Index

ATC/DDD  
methodology

ATC

DDD

Lists of temporary  
ATC/DDDs and  
alterations

ATC/DDD alterations,  
cumulative lists

ATC/DDD Index and  
Guidelines

Use of ATC/DDD

Courses

Meetings/open  
session

Deadlines

Links

Postal address:  
WHO Collaborating  
Centre for Drug  
Statistics Methodology  
Norwegian Institute of  
Public Health  
Postboks 222 Skøyen  
0213 Oslo  
Norway

Visiting/delivery  
address:  
Sandakerveien 24C  
Bygg C  
0473 Oslo  
Norway

Tel: +47 21 07 81 60  
E-mail: [uhc@hi.no](mailto:uhc@hi.no)

[New search](#) [Show text from Guidelines](#)

## M MUSCULO-SKELETAL SYSTEM

### M01 ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS

#### M01A ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS

##### M01AB Acetic acid derivatives and related substances

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
M01AB01	<a href="#">indometacin</a>	0.1	g	O	
		0.1	g	P	
		0.1	g	R	
M01AB02	<a href="#">sulindac</a>	0.4	g	O	
		0.4	g	P	
		0.4	g	R	
M01AB03	<a href="#">tolmetin</a>	0.7	g	O	
		0.7	g	R	
M01AB04	<a href="#">zomepirac</a>	0.3	g	O	
M01AB05	<a href="#">diclofenac</a>	0.1	g	O	
		0.1	g	P	
		0.1	g	R	
M01AB06	<a href="#">aldofenac</a>	1.25	g	O	
		1.25	g	R	
M01AB07	<a href="#">bumadizone</a>	0.4	g	O	
M01AB08	<a href="#">etodolac</a>	0.4	g	O	
M01AB09	<a href="#">lonazolac</a>	0.6	g	O	
M01AB10	<a href="#">fentiazac</a>				
M01AB11	<a href="#">acemetacin</a>	0.12	g	O	
M01AB12	<a href="#">difenpiramide</a>				
M01AB13	<a href="#">oxametacin</a>				
M01AB14	<a href="#">proglumetacin</a>				
M01AB15	<a href="#">ketorolac</a>	30	mg	O	
		30	mg	P	
M01AB16	<a href="#">aceclofenac</a>	0.2	g	O	
M01AB17	<a href="#">bufexamac</a>				
M01AB51	<a href="#">indometacin, combinations</a>	0.1	g	O	Refers to indometacin
		0.1	g	R	Refers to indometacin
M01AB55	<a href="#">diclofenac, combinations</a>	0.1	g	O	Refers to diclofenac

# SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

  
CInMED

Institut za ljekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

## 4.1. Terapijske indikacije

**Za ublažavanje bola i inflamacije različitog intenziteta koji prate veliki broj stanja.**

U terapiji:

- **inflamatornih i degenerativnih oblika reumatizma:** reumatoidnog artritisa, ankilozirajućeg spondilitisa, osteortritisa i spondiloartritisa, psorijatične artropatije, sindroma bolne kičme, vanzglobnog reumatizma;
- **akutnih mišićno-skeletnih poremećaja** kao što su periartritis (na primjer „smrznuto rame“), tendinitis, tenosinovitis, burzitis;
- **drugih bolnih stanja** koja nastaju kao posljedica traume, uključujući frakture, lumbalni bol, istegnuća, uganuća, dislokacije, ortopedske, stomatološke i druge manje hirurške intervencije;
- **posttraumatskog i postoperativnog bola, inflamacije ili oticanja, npr. nakon stomatološke ili ortopedske hirurške intervencije;**
- **bolnih i/ili inflamatornih stanja u ginekologiji,** npr. primarna dismenoreja ili adneksitis i menoragija;
- **akutnog gihta.**



# Sažetak karakteristika lijeka (diklofenak) – [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

## 4.2. Doziranje i način primjene

Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru korišćenjem najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma (vidjeti odjeljak 4.4).

Tablete treba progutati cijele, sa dovoljnom količinom tečnosti, najbolje tokom obroka, ne dijeliti ih i ne žvakati.

### *Odrasli*

Preporučena početna dnevna doza je 100 do 150 mg diklofenaka. Potrebna doza može biti primijenjena korišćenjem kombinacije različitih farmaceutskih oblika, npr. tablete ili supozitorije.

Preporučena maksimalna dnevna doza je 150 mg.

Kod blažih slučajeva, kao i kod dugotrajne terapije, 75 do 100 mg dnevno je obično dovoljno.

U slučajevima kada su simptomi najizraženiji tokom noći ili ujutru, poželjno je da se Diklofen 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem uzimaju uveče.

### *Djeca i adolescenti*

Zbog svoje jačine, Diklofen 100 mg, tablete sa produženim oslobađanjem nijesu pogodne za upotrebu kod djece i adolescenata.

### *Starije osobe (pacijenti stariji od 65 godina):*

Iako farmakokinetika diklofenaka nije klinički značajno izmijenjena kod starijih pacijenata, nesteroidne antiinflamatorne lijekove (NSAIL) treba sa posebnim oprezom koristiti kod iznemoglih starijih pacijenata ili onih sa malom tjelesnom masom. Posebno se preporučuje korišćenje najniže efektivne doze kod ovih pacijenata (vidjeti odjeljak 4.4). Procjenu efikasnosti terapije treba vršiti u redovnim intervalima i prekinuti je ukoliko se ne uoči poboljšanje ili dođe do pojave intolerancije.

### *Oštećenje funkcije bubrega:*

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljak 4.3). Nijesu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, pa nije moguće dati odgovarajuće preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom davanja diklofenaka pacijentima sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

### *Oštećenje funkcije jetre:*

Diklofenak je kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.3). Nisu sprovedene specifične studije kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre, pa nije moguće dati odgovarajuće preporuke za prilagođavanje doze kod ovih pacijenata. Preporučuje se oprez prilikom davanja diklofenaka pacijentima sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.4).

Procjenu efikasnosti terapije treba vršiti u redovnim intervalima i prekinuti je ukoliko se ne uoči poboljšanje ili dođe do pojave intolerancije.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Aktivni gastrični ili intestinalni ulkus, krvarenje ili perforacija.
- Gastrointestinalno krvarenje ili perforacija u istoriji bolesti, povezani sa prethodnom upotrebom NSAIL.
- Aktivni ili rekurentni peptički ulkus/krvarenje u istoriji bolesti (dvije ili više jasnih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Posljednji trimestar trudnoće (vidjeti odjeljak 4.6).
- Insuficijencija jetre.
- Hronična bolest bubrega petog stepena (GHR<15).
- Dijagnostikovana kongestivna srčana insuficijencija (NYHA II-IV), ishemijska bolest srca, periferna arterijska bolest i/ili cerebrovaskularna bolest
- Kao i drugi NSAIL, diklofenak je također kontraindikovano kod pacijenata kod kojih je nakon primjene acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL, došlo do pojave napada astme, urtikarije ili akutnog rinitisa (tzv. NSAIL-indukovana ukrštena reakcija) (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.8).



#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka**

##### Kardiovaskularna i cerebrovaskularna dejstva:

Odgovarajuće praćenje i savjetovanje su neophodni kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa 1) u istoriji bolesti, jer su retencija tečnosti i edem prijavljeni tokom terapije NSAIL

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci ukazuju da upotreba diklofenaka, posebno u većim dozama (150 mg na dan) i tokom dužeg perioda, može biti povezana sa povećanjem rizika od arterijskih trombotičkih događaja (na primjer infarkta miokarda ili moždanog udara).

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa 1) i pacijenti koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) terapiju diklofenakom treba da započnu tek nakon pažljive procjene. S obzirom da se kardiovaskularni rizik može povećati sa povećanjem doze i trajanja terapije, diklofenak treba primjenjivati u najnižim efektivnim dnevnim dozama u najkraćem vremenskom periodu. Potrebu pacijenta za simptomatskom terapijom, kao i odgovor na terapiju, treba periodično ponovo procjenjivati.

Pacijenti treba da prate pojavu znakova i simptoma ozbiljnih arteriotrombotičkih događaja (npr. bol u grudima, kratak dah, slabost, nerazgovjetan govor) koji se mogu javiti bez upozorenja. Pacijenta treba savjetovati da se odmah obrate ljekaru u slučaju pojave takvih događaja.



## Sažetak karakteristika lijeka (diklofenak) – [www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)



Institut za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

### 4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Navedene interakcije obuhvataju one koje su primjećene pri upotrebi diklofenaka u obliku tableta sa produženim oslobađanjem i/ili drugih farmaceutskih oblika diklofenaka.

**Antikoagulansi i inhibitori agregacije trombocita:** preporučuje se oprez pri istovremenoj primjeni zbog povećanog rizika od krvarenja. Iako izgleda da klinička ispitivanja nijesu pokazala da diklofenak utiče na dejstvo antikoagulantnih lijekova, NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, kao što je varfarin. Takođe, prijavljeni su izolovani slučajevi povećanog rizika od hemoragije kod pacijenata koji su istovremeno primali diklofenak i antikoagulantne lijekove. Zbog toga se kod ovih pacijenata zahtijeva pažljivo praćenje.

B **BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS**

B01 **ANTITHROMBOTIC AGENTS**

B01A **ANTITHROMBOTIC AGENTS**

B01AF **Direct factor Xa inhibitors**

The DDDs are based on the treatment of patients with NVAf (nonvalvular atrial fibrillation).

ATC code	Name	DDD	U	Adm.R	Note
B01AF01	<a href="#">rivaroxaban</a>	20	mg	O	
B01AF02	<a href="#">apixaban</a>	10	mg	O	
B01AF03	<a href="#">edoxaban</a>	60	mg	O	
B01AF04	<a href="#">betrixaban</a>				





# PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA (diklofenak) –

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)



CInMED

Institut za lijekove  
i medicinska sredstva Crne Gore

## PRIMJENA LJEKOVA KOJI SADRŽE DIKLOFENAK U CRNOJ GORI

Broj: 2090-6178  
Podgorica, 06.11.2015.godine



Sadržaj pisma je odobren od strane  
Agencije za lijekove i medicinska sredstva (CALIMS)

Predmet: Ponovna komunikacija prema zdravstvenim radnicima o preporukama za bez primjenu lijekova koji sadrže diklofenak, u svijetlu njihove neracionalne potrošnje Gori

Poštovani,

Kao nastavak komunikacije iz 2013. godine, u kojoj je Agencija za lijekove sredstva (CALIMS), u skladu sa Zakonom o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11 br. 06/13) definisanom nadležnošću, informisala stručnu javnost o najnovijim vezi sa bezbjednom primjenom lijekova koji sadrže diklofenak a koji su sistemsku primjenu, u svijetlu i dalje visoke potrošnje ovih lijekova, obav sljedećem.

Nakon prosljeđivanja pisma zdravstvenim radnicima, bilo je za oček indikacionog područja, uvođenje novih kontraindikacija, neželjenih i mjera opreza za lijekove koji sadrže diklofenak, a namijenjeni su za značajnoj mjeri ograniči propisivanje i izdavanje ovih lijekova, i kon smanjene potrošnje. Međutim, analiza izvještaja o potrošnji lijekova 2013. i 2014. godini, tj. nakon prosljeđivanja preporuka od str zaključak da se lijekovi koji sadrže diklofenak, i dalje neracionalno

Napominjemo, da su preporuke koje je tada CALIMS prosljeđ koje ovim putem ponovo upućuje, zasnovane na formalno prr koja je donijeta 25.09.2013. godine i koja je pravno obav

Još tokom 2012. godine stručnjaci Komisije za humane lijekove Evropske Agencije za lijekove (EMA - European Medicines Agency) razmotrili su najnovije dostupne podatke o riziku od ispoljavanja kardiovaskularnih neželjenih dejstava (poput srčanog ili moždanog udara) nakon primjene neselektivnih nesteroidnih antiinflamatornih lijekova, kojima pripada i diklofenak. Zaključeno je da ti podaci pružaju dodatne dokaze o ranije poznatim rizicima primjene ovih lijekova. Sveukupno, istraživanja su konzistentno upućivala na malo povećanje rizika o kardiovaskularnih neželjenih dejstava nakon primjene diklofenaka, slično kao i ke selektivnih inhibitora ciklooksigenaze.

Kako je ovaj zaključak otvorio pitanje sigurnosti primjene diklofenaka, stručnjaci Komisij ocjenu rizika na području farmakovigilance (PRAC – Pharmacovigilance Risk Assessi Committee) Evropske Agencije za lijekove, pokrenuli su u oktobru 2012. opsežnu ar kardiovaskularnog rizika primjene diklofenaka.

Akadska istraživanja bila su u fokusu analize NSAIL-a i diklofenaka, podrazumijevalo nezavisni istraživački projekat „Bezbjednost primjene nest antiinflamatornih lijekova ("SOS - Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs" pokrenula i finansirala Evropska komisija u okviru "Seventh Framework" i Istraživanja kardiovaskularnih neželjenih dejstava sprovedile su i druge grupe naročito "Coxib i tradicionalni NSAIL-i"(CNT) istraživačka grupa koja je ustupila Agenciji za lijekove rezultate meta analize više od 600 randomizovanih kliničkih Dobijeni rezultati su uključeni u opsežnu analizu diklofenaka, koja je potop Rezultati istraživanja pokazuju da je na svakih 1000 pacijenata koji su u i: uzimali diklofenak godinu dana, dodatnih troje doživjelo veći vaskularni događaj s placebom.

Uzevši u obzir sve dostupne dokaze, PRAC je podržao zaključke prethodn strane Komisije za humane lijekove i zaključio da korist primjene diklofe rizike. Međutim, postoji povećani rizik arterijskih trombotičkih događ primjenom diklofenaka, slično kao kod selektivnih inhibitora ciklooksigenaz

### Zaključci preporuka, koje je usvojila Evropska komisija

Ocjena kardiovaskularne bezbjednosti lijekova koji sadrže diklofenak (si sprovedena je na nivou zemalja EU. Saznanja koja su proistekla i potvrdju sljedeće:

- Korist primjene diklofenaka veća je od rizika, međutim, tre upućuju na povezanost primjene diklofenaka i povećanc tromboembolije, koji je uporediv sa rizikom primjene ciklooksigenaze
- Diklofenak je kontraindikovani kod pacijenata s i insuficijencijom srca (New York Heart Association - NYHA, srčanom bolešću, perifernom arterijskom bolešću ili cerebrovaskularnom

- Liječenje diklofenakom kod pacijenata sa značajnim faktorima rizika za ispoljavanje neželjenih kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest i pušenje) smije se započeti, samo nakon pažljive procjene odnosa koristi/rizik primjene ovog lijeka
- Kliničke studije i epidemiološki podaci ukazuju na povećan rizik od tromboembolijskih događaja (npr. moždani udar i infarkt miokarda) povezan sa primjenom diklofenaka, naročito visokih doza (150mg) u toku dužeg vremenskog perioda. Kod svih pacijenata liječenje diklofenakom treba sprovesti najnižom efikasnom dozom, u najkraćem mogućem vremenu potrebnom za kontrolu simptoma.

### Regulatorne mjere koje je donijela CALIMS

Odmah nakon usvajanja preporuka od strane PRAC, prije formalno donijete odluke od strane Evropske komisije, CALIMS je kao regulatornu mjeru sprovedla informisanje stručne javnosti o najnovijim preporukama o bezbjednoj primjeni sistemskih formulacija lijekova, koji sadrže diklofenak. Pismo je prosljeđeno koordinatorima za farmakovigilancu u svim zdravstvenim ustanovama, strukovnim udruženjima i Upravi za inspekcijske poslove.

U svijetlu racionalizacije potrošnje lijekova koji sadrže diklofenak u Crnoj Gori, CALIMS je predložila nadležnoj Upravi za inspekcijske poslove pojačan nadzor nad režimom izdavanja diklofenaka. CALIMS je u postupku dobijanja dozvole za stavljanje u promet (registracije) sistemskih formulacija koje sadrže diklofenak, odobrila njihovo izdavanje isključivo uz ljekarski recept.

Međutim, i nakon sprovedenih regulatornih mjera od strane CALIMS, prosljeđivanja preporuka o bezbjednoj primjeni diklofenaka, koje su u skladu sa preporukama koje su donijete u zemljama Evropske unije, analiza podataka o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori u 2013. i 2014. godini, potvrđuje neopravdano visok trend u potrošnji diklofenaka, posebno u poređenju sa zemljama regiona, zemljama Evropske unije i drugim zemljama koje primjenjuju visoke standarde u politici propisivanja i potrošnje lijekova.

Potrošnja lijekova u Crnoj Gori se prati u skladu sa međunarodnim standardima u ovoj oblasti, tj. na osnovu ATC koda lijeka i dnevne definisane doze (DDD - Defined Daily Dose). DDD predstavlja statističku jedinicu praćenja potrošnje lijekova. Ona izražava utvrđenu količinu lijeka koja se najčešće upotrebljava, za najčešću indikaciju (za odrasle) i nezavisna je od cijene, farmaceutskog oblika, koncentracije u jediničnom obliku i veličine pakovanja.

CALIMS je na osnovu Zakona o lijekovima ("Sl.list CG" br. 56/11 i "Sl. list CG" br. 06/13) nadležna za prikupljanje podataka o potrošnji lijekova i objavljivanje izvještaja, koji se pripremaju za svaku kalendarsku godinu. Izvještaji CALIMS pružaju sveobuhvatni prikaz potrošnje lijekova u javnom i privatnom sektoru.

Slijede podaci o potrošnji diklofenaka u Crnoj Gori, poređenja sa zemljama regiona i zemljama koje su prepoznate kao zemlje, u kojima se lijekovi racionalno primjenjuju.

# DRUGE MJERE?

**DZ dr Marko Marković** **KONTAKT** U radu

Datum 02.09.2021 Punkt ID ZA ODRASLE Doktor 168017 \*\*\*\*\*  
Zamjena 168017 \*\*\*\*\* Sestra/Tehničar 507381 \*\*\*\*\*  
Radno vrijeme: 14:00 - 21:00

**Obrada posjete** U radu

**Hitan slučaj** JMBG Naziv pacijenta Vrijeme od Vrijeme do Vrsta kontakta Participacija  
        DA  NE

**Anamneza i Fizikalni nalaz** U radu

**Epizoda liječenja (zdravstveni problem)** U radu

Dijagnoza	Anamneza
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>

Razl. za posj. subj.    
Razl. za posj. obj.    
Dijagnoze ICPC    
Vrste dijagnoze Radna Trenutno st. epizode 1    
Usluga   Usluge

**TRAJNI PODACI** UPOZORENJA

Opšti pod. Zap.,zan. Lična anamn. Porodica Karton žene Karton djeteta Lij. u ustanovama Med.sr Inv. Potv. VK Faktori rizika Alergije

Uput dalje **Recepti** Nalozi Bolovanje Potvrde Zakazivanje Prijave Skrining Prijave-str. Karton pacijenta DK eZakazivanje

Korisnik ažurirao/la 00205 Administrator Doma Zdravlja 03.09.2021 13:5. Korisnik ovjerio/la

Izveštaji:      Otkazivanje OB Lab. nalazi Ovjera:  Poništenje:

## KONTRAINDIKACIJE!

### **MKB-10: I20**

Dijagnoza: Stezanje u grudima

Latinski naziv: Angina pectoris

### **MKB-10: I21**

Dijagnoza: Akutan infarkt (izumiranje tkiva) srca

Latinski naziv: Infarctus myocardi acutus

### **MKB-10: I22**

Dijagnoza: Ponovljen akutni infarkt srca

Latinski naziv: Infarctus myocardi recidivus acutus

### **MKB-10: I23**

Dijagnoza: Akutna komplikacija posle akutnog infarkta srca

Latinski naziv: Complicatio acuta post infarctum cordis acutum

### **MKB-10: I24**

Dijagnoza: Druge akutne ishemijske bolesti srca

Latinski naziv: Morbi cordis ishaemici acuti alli

### **MKB-10: I25**

Dijagnoza: Hronicna ishemijska bolest srca

Latinski naziv: Morbus cordis ischaemicus chronicus

### **MKB-10: I26**

Dijagnoza: Zacepljenje krvnih sudova pluca

Latinski naziv: Embolia pulmonis

### **MKB-10: I27**

Dijagnoza: Druge bolesti srca plucnog porekla

Latinski naziv: Morbi cordis pulmonales alii

### **MKB-10: I28**

Dijagnoza: Druge bolesti krvnih sudova pluca

Latinski naziv: Morbi vasorum pulmonis alii

### **MKB-10: I42**

Dijagnoza: Oboljenja srcanog misica

Latinski naziv: Cardiomyopathia

### **MKB-10: I43**

Dijagnoza: Oboljenje misica srca u drugim bolestima

Latinski naziv: Cardiomyopathia in morbis aliis

### **MKB-10: I50**

Dijagnoza: Nedovoljna funkcija srca

Latinski naziv: Insufficiencia cordis

### **MKB-10: I60**

Dijagnoza: Krvarenje ispod paucinaste mozdanice

Latinski naziv: Haemorrhagia subarachnoidalis

### **MKB-10: I61**

Dijagnoza: Krvarenje u mozgu

Latinski naziv: Haemorrhagia cerebri

### **MKB-10: I62**

Dijagnoza: Drugo netraumatsko krvarenje u mozgu

Latinski naziv: Haemorrhagia intracranialis non traumatica, alia

### **MKB-10: I63**

Dijagnoza: Infarkt mozga-izumiranje tkiva mozga

Latinski naziv: Infarctus cerebri

### **MKB-10: I64**

Dijagnoza: Apopleksija - Mozdana kap, neoznacena kao krvarenja ili infarkt mozga

Latinski naziv: Apoplexia cerebri ut haemorrhagia sive infarctus non specificata

### **MKB-10: I65**

Dijagnoza: Zapusenje premozdanih arterija i suzenje premozdanih arterija brz infarkta mozga

Latinski naziv: Occlusio arteriae praecerebralis et stenosis arteriae praecerebralis sine infarctus cerebri

### **MKB-10: I66**

Dijagnoza: Zapusenje arterije mozga i suzenje arterije mozga bez infarkta mozga

Latinski naziv: Occlusio arteriae cerebri et stenosis arteriae cerebri sine infarctu

### **MKB-10: I67**

Dijagnoza: Druge bolesti krvnih sudova mozga

Latinski naziv: Morbi cerebrovasculares alli

### **MKB-10: I68**

Dijagnoza: Bolest krvnih sudova mozga u drugim bolestima

Latinski naziv: Morbi cerebrovasculares in morbis aliis

### **MKB-10: I69**

Dijagnoza: Posledice bolesti krvnih sudova mozga

Latinski naziv: Sequelae morbi cerebrovascularis

## KONTRAINDIKACIJE!

### MKB-10: I70

Dijagnoza: Ateroskleroza - zakrecavanje velikih krvnih sudova

Latinski naziv: Atherosclerosis

### MKB-10: I71

Dijagnoza: Aneurizma - ograniceno prosirenje srčanice i rascep srčanice

Latinski naziv: Aneurysma aortae et dissectio aortae

### MKB-10: I72

Dijagnoza: Aneurizme drugih krvnih sudova

Latinski naziv: Aneurysmata alia

### MKB-10: I73

Dijagnoza: Druge bolesti perifernih krvnih sudova

Latinski naziv: Morbi vasorum periphericorum alii

### MKB-10: I74

Dijagnoza: Zacepljenje arterije i stvaranje krvnog ugruska u arterijama

Latinski naziv: Embolia arteriarum et thrombosis arteriarum

### MKB-10: I77

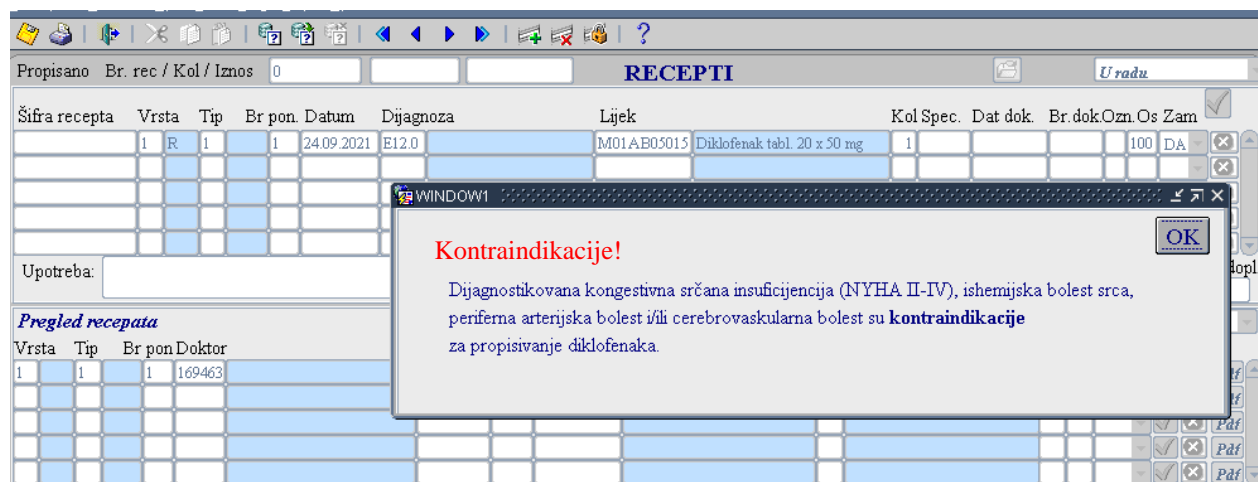
Dijagnoza: Druge bolesti arterija i malih arterija

Latinski naziv: Morbi arteriales et arteriolares alii

### MKB-10: I79

Dijagnoza: Bolesti arterija, malih arterija i kapilara u drugim bolestima

Latinski naziv: Morbi arteriales, arteriolares et capillares in morbis aliis





# DRUGE MJERE?

## POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA!

### MKB-10: I10

Dijagnoza: Povišen krvni pritisak, nepoznatog porekla

Latinski naziv: Hypertensio arterialis essentialis (primaria)

### MKB-10: I11

Dijagnoza: Bolest srca uzrokovana povišenim krvnim pritiskom

Latinski naziv: Morbus cordis hypertensivus

### MKB-10: I12

Dijagnoza: Povišen krvni pritisak bubreznog porekla

Latinski naziv: Morbus renalis hypertensivus

### MKB-10: I13

Dijagnoza: Bolest srca i bolest bubrega uzrokovana povišenim krvnim pritiskom

Latinski naziv: Morbus cordis et morbus renis hypertensivus

### MKB-10: I15

Dijagnoza: Sekundarno povišen krvni pritisak

Latinski naziv: Hypertensio arterialis, secundaria

### MKB-10: E10

Dijagnoza: Šećerna bolest, insulinozavisan oblik

Latinski prijevod: Diabetes mellitus ab insulino dependens

### MKB-10: E11

Dijagnoza: Šećerna bolest, insulinonezavisan oblik

Latinski prijevod: Diabetes mellitus ad insulino independens

### MKB-10: E12

Dijagnoza: Šećerna bolest kod pothranjenosti

Latinski prijevod: Diabetes mellitus malnutritionalis

### MKB-10: E13

Dijagnoza: Druga oznacena secerna bolest

Latinski prijevod: Diabetes mellitus alius,specificatus

### MKB-10: E14

Dijagnoza: Šećerna bolest, neoznacena

Latinski prijevod: Diabetes mellitus,non specificatus

### MKB-10: E78

Dijagnoza: Poremećaji metabolizma masti i drugi poremećaji masti u krvi

Latinski prijevod: Disordines metabolismi lipoproteinet lipidaemiae alii

MKB-10: Z72.0 Pušenje

## Kod propisivanja oralnih formulacija diklofenaka:

The screenshot shows a medical software interface titled "RECEPTI" (Prescriptions). The main window displays a prescription for "Diklofenak tabl. 20 x 50 mg" (Diclofenac tablets, 20 x 50 mg) with a quantity of 100. A dialog box titled "Posebna upozorenja i mjere opreza!" (Special warnings and precautions!) is overlaid on the screen. The dialog box contains the following text:

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa 1) i pacijenti koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) terapiju diklofenakom **treba da započnu tek nakon pažljive procjene.** Preporučena maksimalna dnevna doza je 150 mg. **Kod blažih slučajeva, kao i kod dugotrajne terapije, 75 do 100 mg dnevno je obično dovoljno.** Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru korišćenjem najniže efektivne doze, u najkraćem vremenskom periodu, neophodnom za kontrolu simptoma.

## Kod propisivanja rektalnih formulacija diklofenaka:

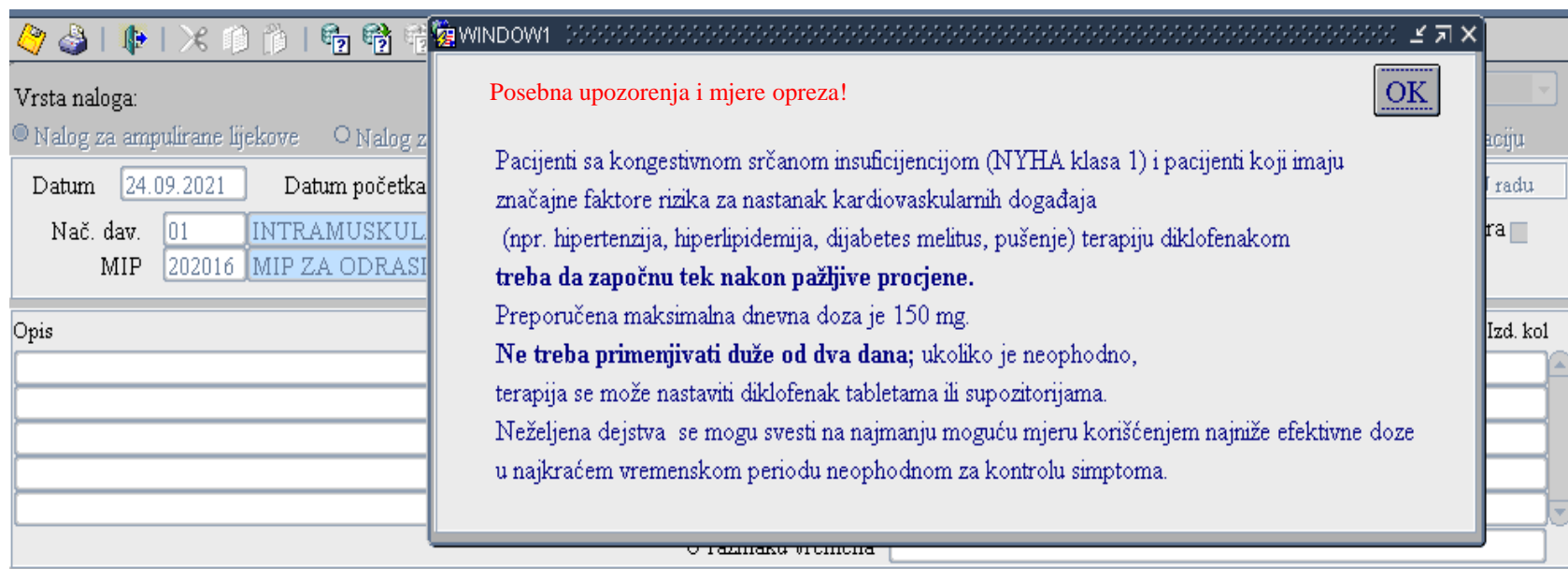
The screenshot shows a medical software interface titled "RECEPTI" (Prescriptions). The main window displays a prescription for "Diklofen supoz. 10 x 50 mg" (Diclofenac suppositories, 10 x 50 mg) with a quantity of 100. A dialog box titled "Posebna upozorenja i mjere opreza!" (Special warnings and precautions!) is overlaid on the screen. The dialog box contains the following text:

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa 1) i pacijenti koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) terapiju diklofenakom **treba da započnu tek nakon pažljive procjene.** Preporučena maksimalna dnevna doza je 150 mg. Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru korišćenjem najniže efektivne doze, u najkraćem vremenskom periodu, neophodnom za kontrolu simptoma.

# DRUGE MJERE?

## POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZA!

**Kod propisivanja parenteralnih formulacija diklofenaka:**



The screenshot shows a medical software interface with a warning dialog box overlaid. The dialog box is titled "Posebna upozorenja i mjere opreza!" and contains the following text:

Pacijenti sa kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA klasa 1) i pacijenti koji imaju značajne faktore rizika za nastanak kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) terapiju diklofenakom **treba da započnu tek nakon pažljive procjene.** Preporučena maksimalna dnevna doza je 150 mg. **Ne treba primenjivati duže od dva dana;** ukoliko je neophodno, terapija se može nastaviti diklofenak tabletama ili supozitorijama. Neželjena dejstva se mogu svesti na najmanju moguću mjeru korišćenjem najniže efektivne doze u najkraćem vremenskom periodu neophodnom za kontrolu simptoma.

The background interface shows a form for a prescription with the following fields:

- Vrsta naloga:  Nalog za ampulirane lijekove
- Datum: 24.09.2021
- Datum početka: [empty]
- Nač. dav.: 01 INTRAMUSKUL
- MIP: 202016 MIP ZA ODRASI







EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

25 September 2013  
EMA/544760/2013

The PRAC considered that the prescription data available is presently limited, and it may not accurately represent actual patient exposure. A drug utilisation study could be useful in examining trends in diclofenac use since 2006, and collect information on the extent of use, the populations in which diclofenac is being used (age, newly contraindicated populations), dose and duration of use.

Procedure under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from  
pharmacovigilance data

Procedure number: EMEA/H/A-31/1344



## STUDIJA UPOTREBE LJEKOVA – DRUG UTILISATION STUDY

---

Upotreba lijekova se definiše kao promet, distribucija, **propisivanje** i korišćenje lijeka, sa posebnim osvrtom na rezultirajuće medicinske, socijalne i ekonomske posljedice, uključujući i efekte korišćenja lijeka u populaciji. (definicije WHO)

Studije upotrebe lijekova (Drug utilization studies) ukazuju na odnos između **preporučene prakse** i **stvarne kliničke prakse**

---



**ORIGINAL ARTICLE**



# Impact of EU regulatory label changes for diclofenac in people with cardiovascular disease in four countries: Interrupted time series regression analysis

Daniel R. Morales<sup>1</sup> | Steven V. Morant<sup>1</sup> | Thomas M. MacDonald<sup>1</sup> |  
Jesper Hallas<sup>2</sup> | Martin Thomsen Ernst<sup>2</sup> | Anton Pottegard<sup>2</sup> |  
Ron M.C. Herings<sup>3,4</sup> | Elisabeth Smits<sup>3</sup> | Jetty A. Overbeek<sup>3</sup> |  
Isla S. Mackenzie<sup>1</sup> | Alexander S.F. Doney<sup>1</sup> | Lyn Mitchell<sup>1</sup> |  
Marion Bennie<sup>5,6</sup> | Chris Robertson<sup>5</sup> | Li Wei<sup>7</sup> | Lizzie Nicholson<sup>6</sup> |  
Carole Morris<sup>6</sup> | Robert W.V. Flynn<sup>1</sup>



# ČETIRI ZEMLJE: ENGLESKA, DANSKA, HOLANDIJA I ŠKOTSKA – IMPACT STUDY

**Objective:** Due to cardiovascular safety concerns, the European Medicines Agency (EMA) recommended new contraindications and changes to product information for diclofenac across Europe in 2013. This study aims to measure their impact among targeted populations.

**Method:** Quarterly interrupted time series regression (ITS) analyses of diclofenac initiation among cohorts with contraindications (congestive cardiac failure [CHF], ischaemic heart disease [IHD], peripheral arterial disease [PAD], cerebrovascular disease [CVD]) and cautions (hypertension, hyperlipidaemia, diabetes) from Denmark, the Netherlands, England and Scotland.

**Results:** The regulatory action was associated with significant immediate absolute reductions in diclofenac initiation in all countries for IHD (Denmark  $-0.08\%$ , 95%CI  $-0.13, -0.03$ ; England  $-0.09\%$ , 95%CI  $-0.13$  to  $-0.06\%$ ; the Netherlands  $-1.84\%$ , 95%CI  $-2.51$  to  $-1.17\%$ ; Scotland  $-0.34\%$ , 95%CI  $-0.38$  to  $-0.30\%$ ), PAD and hyperlipidaemia, the Netherlands, England and Scotland for hypertension and diabetes, and England and Scotland for CHF and CVD. Post-intervention there was a significant negative trend in diclofenac initiation in the Netherlands for IHD ( $-0.12\%$ , 95%CI  $-0.19$  to  $-0.04$ ), PAD ( $-0.13\%$ , 95%CI  $-0.22$  to  $-0.05$ ), hypertension, hyperlipidaemia and diabetes, and in Scotland for CHF ( $-0.01\%$ , 95%CI  $-0.02$  to  $-0.007\%$ ), IHD ( $-0.017$ , 95%CI  $-0.02, -0.01\%$ ), PAD and hypertension. In England, diclofenac initiation rates fell less steeply. In Denmark changes were more strongly associated with the earlier EMA 2012 regulatory action.

**Conclusion:** Although significant reductions in diclofenac initiation occurred, patients with contraindications continued to be prescribed diclofenac, the extent of which varied by country and target condition. Understanding reasons for such variation may help to guide the design or dissemination of future safety warnings.



# STUDIJA UPOTREBE DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI

---

Propisivanje i potrošnja sistemskih formulacija diklofenaka **kardiološkim bolesnicima** na nivou PZZ u Crnoj Gori: Retrospektivna, petogodišnja (2016-2020, nacionalna studija presjeka)

**Tabela 1.** Ukupan broj bolesnika i broj bolesnika sa KV bolestima (kontraindikacije i posebna upozorenja i mere opreza) kojima su propisane sistemske formulacije diklofenaka, tokom petogodišnjeg perioda (2016-2020)

Year	Number of patients on diclofenac therapy	Number of patients with CV diseases	% of patients with CV diseases on diclofenac therapy
2016	94269	15602	16%
2017	95112	17060	18%
2018	93598	22923	24%
2019	93435	14530	15%
2020	79168	15702	20%



# STUDIJA UPOTREBE DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI

---

Propisivanje i potrošnja sistemskih formulacija diklofenaka **kardiološkim bolesnicima** na nivou PZZ u Crnoj Gori: Retrospektivna, petogodišnja (2016-2020, nacionalna studija presjeka)

**Tabela 1.** Ukupan broj bolesnika i broj bolesnika sa KV bolestima (kontraindikacije i posebna upozorenja i mere opreza) kojima su propisane sistemske formulacije diklofenaka, tokom petogodišnjeg perioda (2016-2020)

Year	Number of patients on diclofenac therapy	Number of patients with CV diseases	% of patients with CV diseases on diclofenac therapy
2016	94269	15602	16%
2017	95112	17060	18%
2018	93598	22923	24%
2019	93435	14530	15%
2020	79168	15702	20%

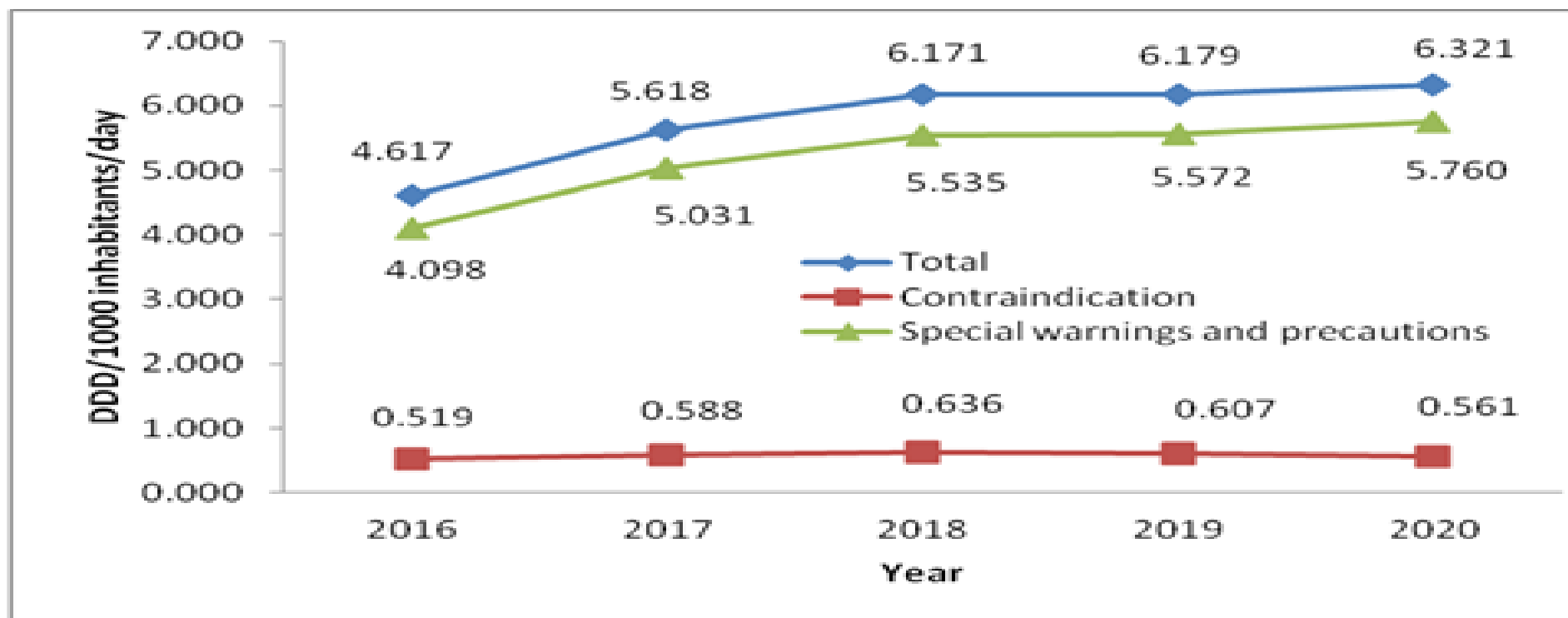




## STUDIJA UPOTREBE DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI

Propisivanje i potrošnja sistemskih formulacija diklofenaka **kardiološkim bolesnicima** na nivou PZZ u Crnoj Gori: Retrospektivna, petogodišnja (2016-2020, nacionalna studija presjeka)

**Grafikon 2.** Ukupna potrošnja sistemskih formulacija diklofenaka kod bolesnika sa KV bolestima (kontraindikacije i posebna upozorenja i mere opreza) izražena kao broj DDD/1000 stanovnika/dan tokom petogodišnjeg perioda (2016 -2020)



## STUDIJA UPOTREBE DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI

**Tabela 3.** Potrošnja sistemskih formulacija diklofenaka izražena kao broj DDD/1000 stanovnika/dan tokom petogodišnjeg perioda (2016-2020) kod bolesnika sa KV bolestima koje predstavljaju bezbednosni rizik za primenu leka

Year Disease	2016	2017	2018	2019	2020	Total
Congestive Heart Failure	0.0313	0.0300	0.0283	0.0210	0.0181	0.1286
Ischemic heart disease	0.2077	0.2457	0.2615	0.2466	0.2252	1.1867
Other heart disease	0.1384	0.1487	0.1519	0.1336	0.1241	0.6966
Diseases of arteries, small arteries and capillaries	0.0384	0.0420	0.0471	0.0460	0.0487	0.2222
Cerebrovascular disease	0.1010	0.1175	0.1381	0.1485	0.1355	0.6407
Diseases of the heart of pulmonary origin and diseases of the blood vessels of the lungs	0.0026	0.0050	0.0112	0.0122	0.0115	0.0426
Hypertension	3.1617	3.8670	4.2565	4.3121	4.4586	20.0613
Hyperlipidemia	0.0873	0.0987	0.0966	0.0951	0.1004	0.4781
Diabetes mellitus	0.8434	1.0638	1.1797	1.1636	1.1994	5.4499

# IMPACT STUDIJA UPOTREBE DIKLOFENAKA U CRNOJ GORI

---



Hvala na pažnji

<https://www.cinmed.me>



