



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Medicines and Medical devices Agency of Serbia

Godišnji izveštaj ALIMS

o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u
Republici Srbiji

2013



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije ALIMS

Nacionalni centar za farmakovigilancu NCF

Vojvode Stepe 458 • 11221 Beograd • Republika Srbija

T + 381 11 39 51 130; + 381 11 39 51 145 • **F** +381 11 39 51 130

E nezeljene.reakcije@alims.gov.rs • **W** www.alims.gov.rs

Opšte informacije

Na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik RS“, broj 30/2010) i pripadajućeg Pravilnika o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove („Službeni glasnik RS“, broj 64/2011) **Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije**, nadležna je za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, odnosno **farmakovigilancu**. Poslove farmakovigilance ALIMS obavlja preko svog **Nacionalnog centra za farmakovigilancu**.

Sumnju na neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstveni radnici i nosioci dozvola za lekove, a stupanjem na snagu navedenog Pravilnika to je omogućeno i pacijentima. Zdravstveni radnici i pacijenti mogu da prijave neželjene reakcije direktno ALIMS-u ili preko nosioca dozvole za lek. Pored navedenog, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ takođe prikuplja slučajeve neželjenih reakcija na vakcine od strane zdravstvenih radnika, koje zatim prosleđuje ALIMS-u.

Jedna prijava predstavlja jedan slučaj neželjenih reakcija na lek koji se odnosi na jednog pacijenta i može da sadrži više neželjenih reakcija, kao i lekova za koje se sumnja da su doveli do njihovog ispoljavanja. Tako je ukupan broj zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek, manji od ukupnog broja zabeleženih neželjenih reakcija, kao i lekova pod sumnjom.

Ovo je **osmi** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, koji se odnosi na **2013.** godinu.

Akronimi

ALIMS	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
ATC	Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
ICSR	Bezbednosni izveštaj o pojedinačnom slučaju neželjenih reakcija
NCF	Nacionalni centar za farmakovigilancu
ND	Nosilac dozvole za lek
NRL	Neželjena reakcija na lek
NRV	Neželjena reakcija na vakcinu
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
UMC	SZO Centar za praćenje neželjenih reakcija u Upsali (<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>)
ZR	Zdravstveni radnici

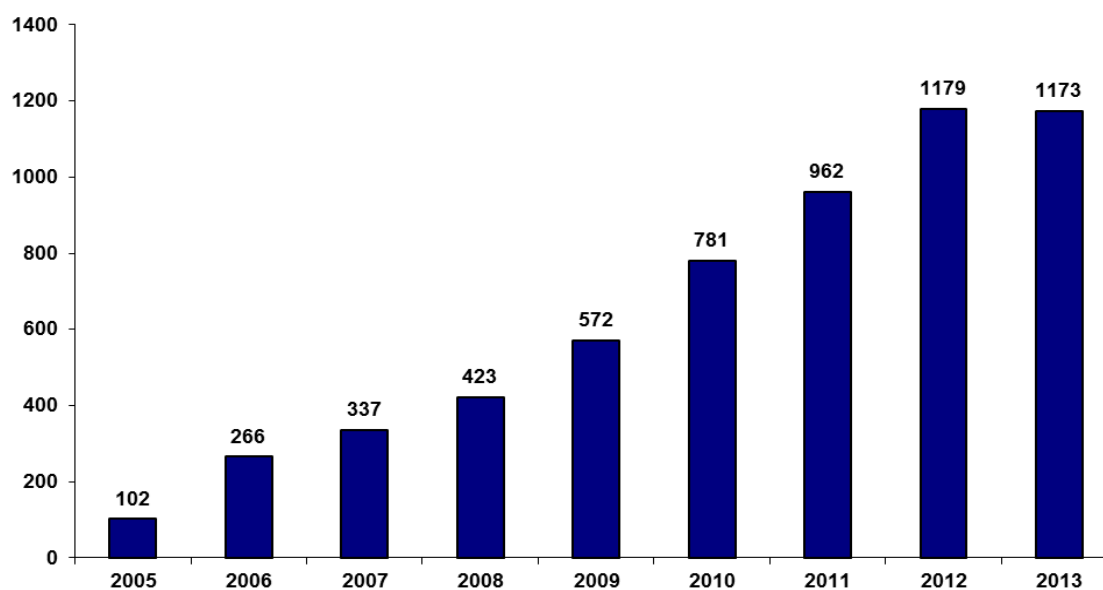
1. Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2013. godini u Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) evidentirane su ukupno **1173** prijave neželjenih reakcija (ICSR). Reč je o slučajevima neželjenih reakcija na lekove (NRL) koje su zabeležene na teritoriji Republike Srbije i koje su prijavljene NCF-u direktno od strane zdravstvenih radnika (ZR) i pacijenata ili preko nosilaca dozvole za lek (ND).

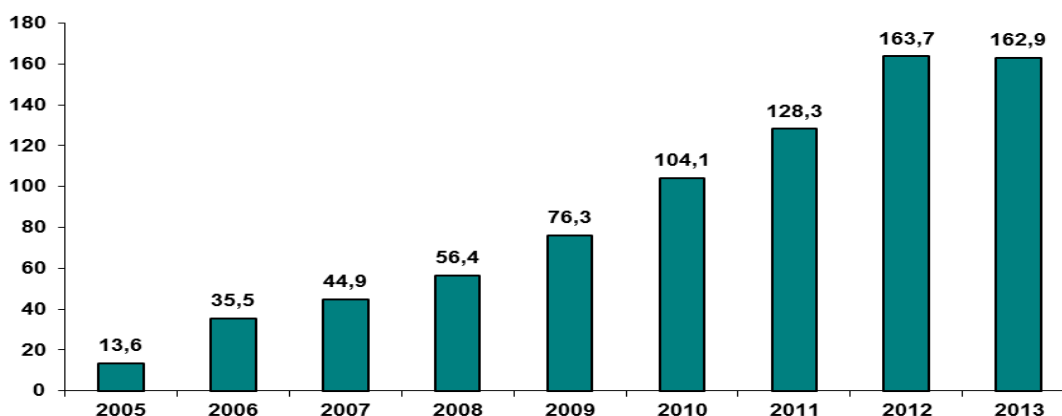
U 2013. godini zabeležen je približno isti broj slučajeva NRL kao u 2012. godini (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih devet godina (2005-2013)

Godina	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL	102	266	337	423	572	781	962	1179	1173



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih devet godina (2005-2013)



Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji u poslednjih devet godina (2005-2013)

* - pri ovom proračunu u periodu 2005-2011. korišćen podatak o broju stanovnika u Republici Srbiji od 7,5 miliona (prema popisu stanovništva iz 2002), a za 2012. i 2013. godinu 7,2 miliona (prema popisu stanovništva iz 2011. godine).

Prijavljivanje NRL je pokazatelj dobre prakse farmakovigilance koja obezbeđuje izuzetno važne dodatne informacije o leku. Ukoliko je stopa prijavljivanja za određenu kombinaciju *lek – neželjena reakcija* značajno veća od očekivane, generiše se signal koji se prati i, ako to situacija zahteva, ALIMS preduzima odgovarajuće regulatorne mere (npr. dodavanje određenog neželjenog dejstva ili upozorenja u informacije o leku).

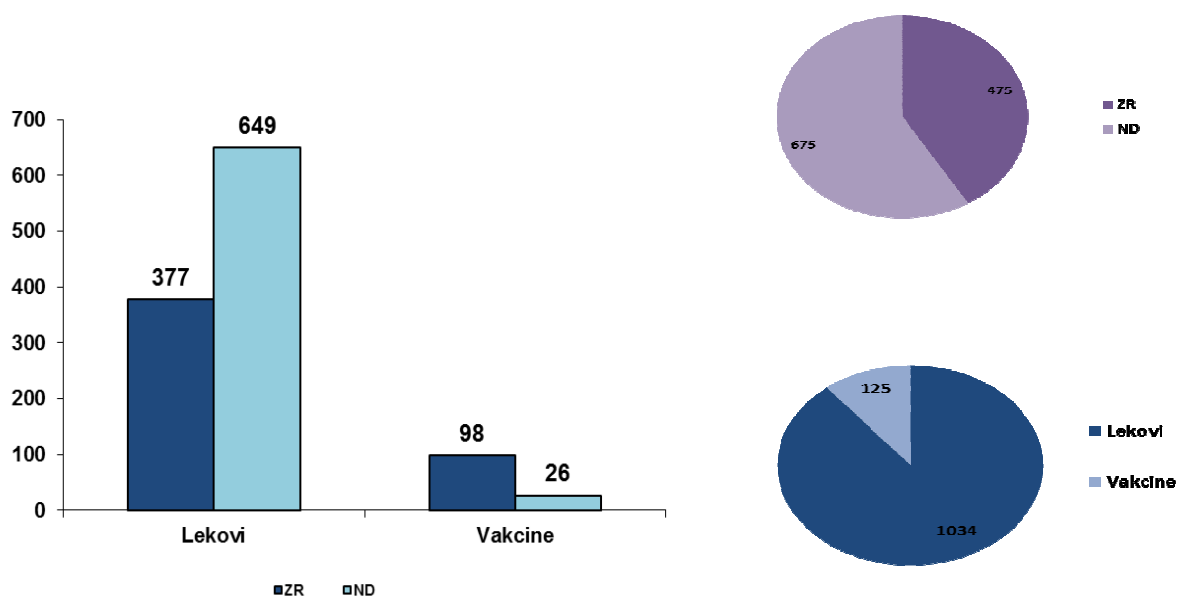
2. Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2013. godine (1173), **1159** je bilo adekvatno dokumentovano i zadovoljilo kriterijume za unos u nacionalnu bazu podataka i prosleđivanje kolaborativnom centru SZO za praćenje NRL u Upsali (*The Uppsala Monitoring Centre-UMC*). U nastavku ovog izveštaja dat je detaljniji prikaz podataka dobijenih analizom adekvatno dokumentovanih prijava NRL.

Od 1159 slučajeva NRL, 125 (10,78%) slučajeva se odnosilo na vakcine (NRV), a preostalih 1034 (89,22%) na ostale lekove. Najveći broj prijava NRL potiče od ND koji su NCF-u dostavili 675 (58,24%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 475 (40,98%) ICSR, a pacijenti 9 (< 1%) (tabela 2, slika 3).

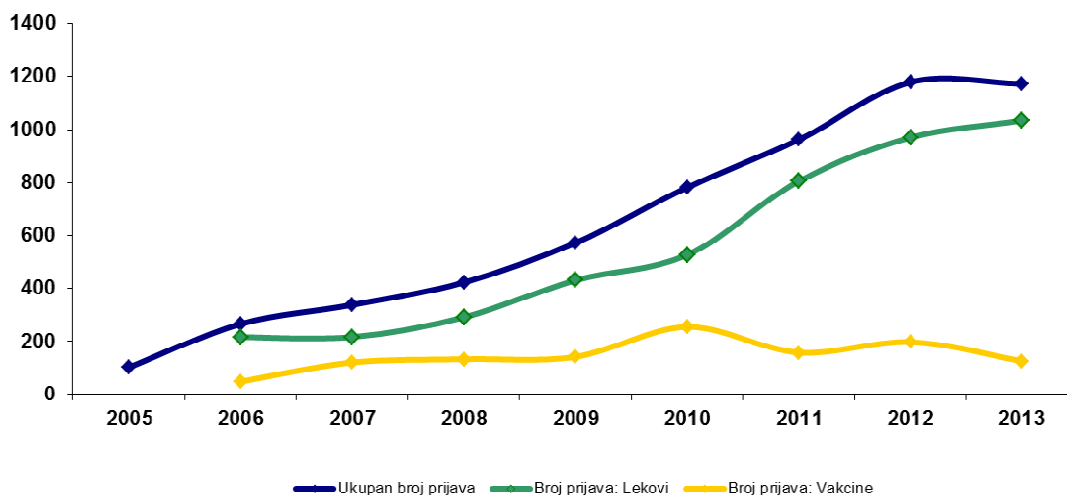
Tabela 2. Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	377	98	475
Nosioци dozvole za lek	649	26	675
Pacijenti	8	1	9
Ukupno	1034	125	1159



Slika 3. Prikaz broja prijava NR na lekove i vakcine prema izveštaču (ZR, ND)

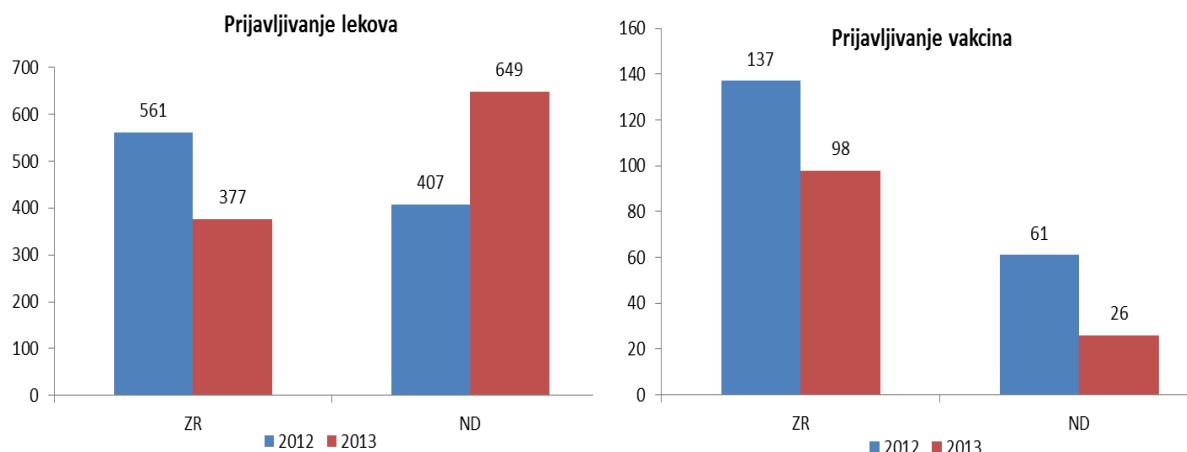
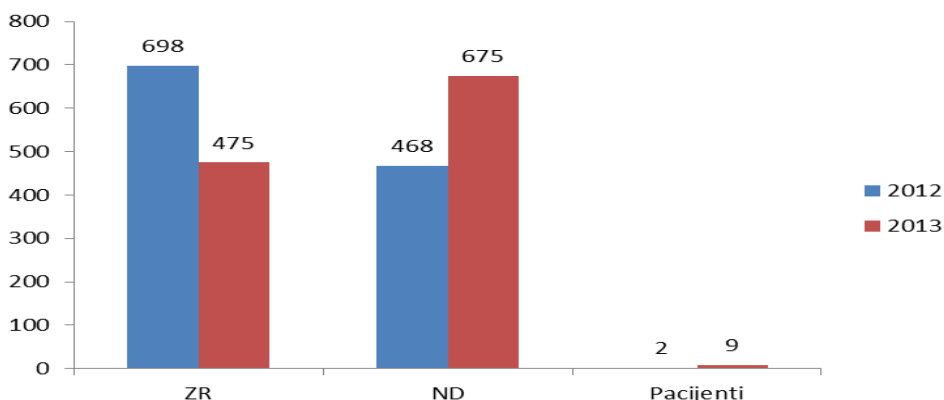
Prikaz broja prijavljenih slučajeva NRL i NRV, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih 9 godina dat je na slici 4.



Slika 4. Prikaz broja slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih devet godina (2005-2013. god.)

Za razliku od prethodnih godina, najveći broj prijava 2013. godine ALIMS je dobio od ND, i to 675 prijava, što čini 58,24% od ukupnog broja analiziranih prijava. Ova promena odnosa između ND i ZR u prijavljivanju NCF-u (slika 5) je očekivana imajući u vidu stroge propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

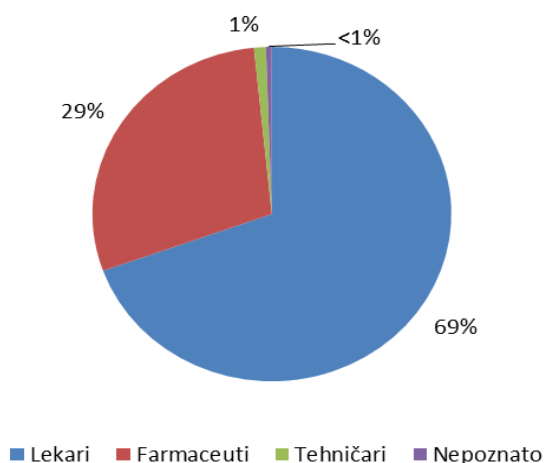
Od 35 kompanija koje su tokom 2013. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanija Roche (146; 22,50%) i Pfizer (139; 21,42%), a zatim slede: Bayer (61; 9,40%) Merck Sharp & Dohme (35; 5,39%), AstraZeneca (34; 5,24%), Novartis (34; 5,24%), Janssen-Cilag (25; 3,85%), Merck (18; 2,77%), GlaxoSmithKline (16; 2,47%), i dr. U odnosu na prethodnu godinu, najizraženija promena je uočena u broju prijava kompanije Pfizer koja u 2012. godini nije bila u grupi ND sa većim brojem prijava (>20), dok je u 2013. dostavila 139 ICSR što je petina ukupnog broja prijava ND. Takođe, kompanija Roche, koja je po broju dostavljenih ICSR bila vodeća i u 2012. godini, duplirala je broj prijava u 2013. godini. Ove promene su u najvećoj meri odredile povećanje broja prijava ND u bazi NCF u odnosu na 2012. godinu.



Slika 5. Usporedni prikaz broja prijava prema izveštaču za 2012. i 2013. godinu

Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 475 prijava NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljeno je iz 94 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Klinički centar Srbije (34; 9,04%), Dom zdravlja Senta (26; 6,91%), Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (20; 5,32%), Dom zdravlja „Dr Milutin Ivković“ Palilula (18; 4,79%), Apoteka Kragujevac (17; 4,52%), Apoteka Subotica (14; 3,72%), Apoteka Beograd 12; 3,19%), Vojnomedicinska akademija (10; 2,66%), Dom zdravlja Jagodina (9; 2,39%), Dom zdravlja Šabac (9; 2,39%), Apoteka Kraljevo (8; 2,13%), Dom zdravlja Bajina Bašta (9; 2,39%), Univerzitetska dečja klinika Tiršova (9; 2,39%), i dr.

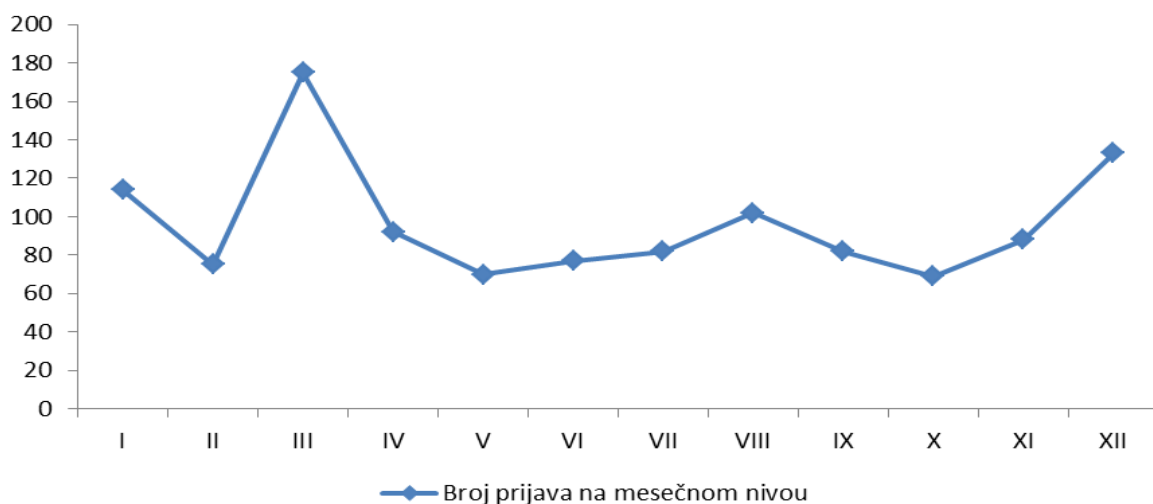
Među ZR izveštačima većinu su činili lekari (262; 69,50%), ali se može uočiti da je sve veće uključivanje farmaceuta u prijavljivanje NRL (109; 28,91%) (slika 6).



Slika 6. Udeo lekara, farmaceuta i ostalih zdravstvenih radnika u prijavljivanju NRL.

Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2013. godini je došlo do određenog pada u broju prijavi neželjenih reakcija posle imunizacije, kao što se može videti na slici 6. Ovaj trend je uočen kako u prijavljivanju ZR, tako i kod ND. Kao i prethodne godine, dva nosioca dozvole su prijavljivali slučajeve NRV: Sanofi Aventis (18; 69,23%) i GlaxoSmithKline (8; 30,77%). Najveći broj prijavi NRV iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMS-u preko IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“ (29; 29,59%) i ZZJZ Sremska Mitrovica (26; 26,53%), a zatim slede DZ Bačka Palanka (12; 12,24%) i DZ Savski venac (9; 9,18%).

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2013. godine data je na slici 7.



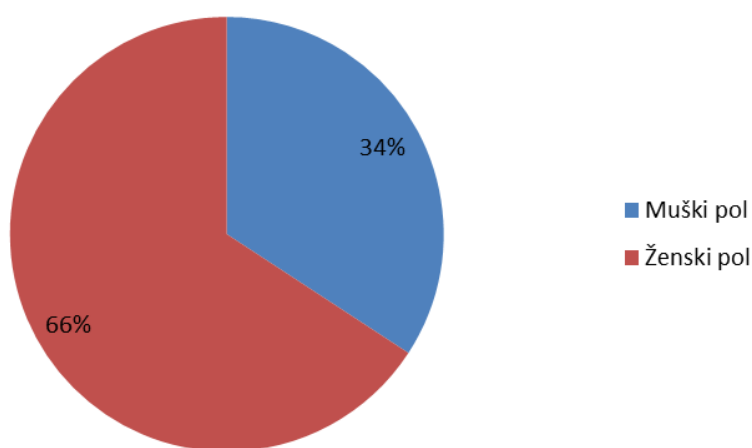
Slika 7. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2013. godine

3. Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija

Jedna prijava (ICSR) predstavlja jedan slučaj neželjenih reakcija na lek koji se odnosi na jednog pacijenta i može da sadrži više neželjenih reakcija, kao i lekova za koje se sumnja da su doveli do njihovog ispoljavanja. Tako je ukupan broj zabeleženih pojedinačnih neželjenih reakcija, odnosno lekova pod sumnjom, veći od ukupnog broja zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek.

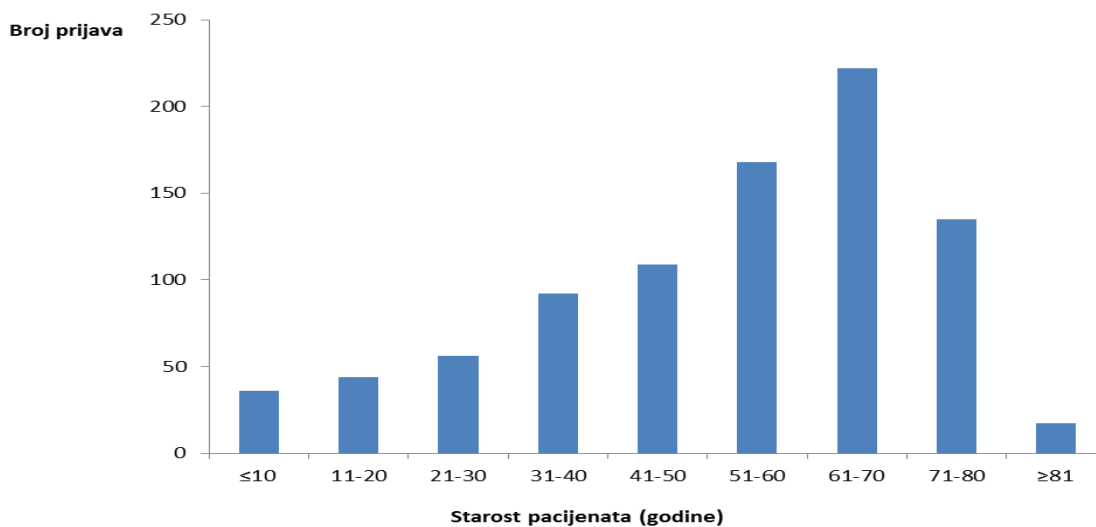
3.1. Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

U prijavljenim slučajevima NRL dominirao je ženski pol. Zastupljenost polova u analiziranim ICSR prikazana je grafički na slici 8.



Slika 8. Raspodela prijavljenih slučajeva NRL prema polu pacijenata

Zastupljenost starosnih grupa pacijenata u prijavljenim ICSR prikazana je grafički (slika 9). Broj prijavljenih slučajeva NRL je bio najveći u starosnoj grupi 61-70 godina.

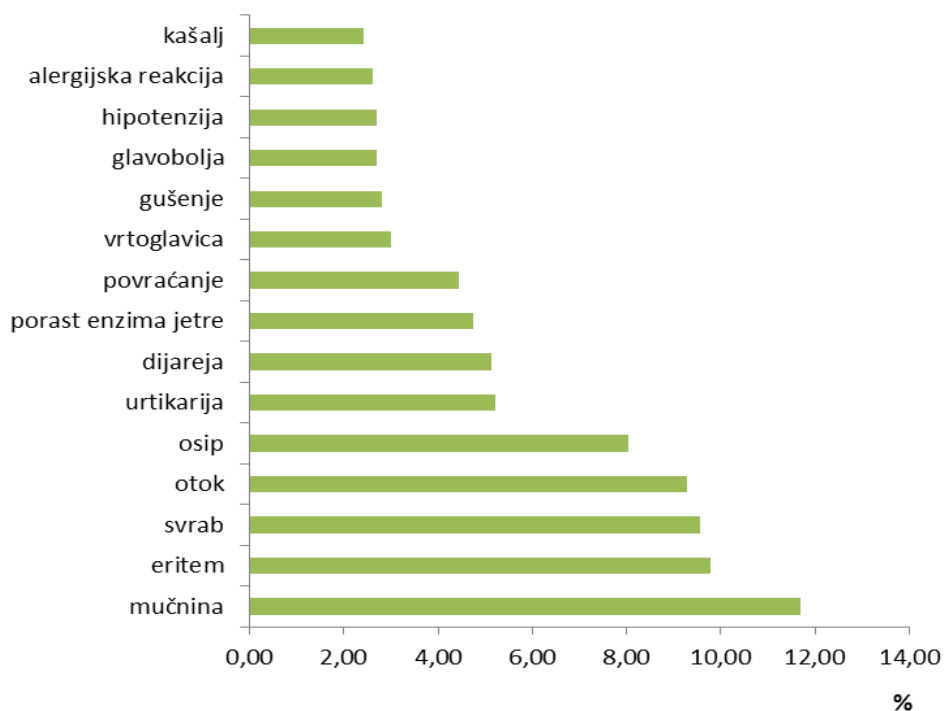


Slika 9. Raspodela prijavljenih slučajeva NRL prema starosti pacijenata

3.2 Neželjene reakcije

U okviru 1034 adekvatno dokumentovanih slučajeva (isključujući vakcine) zabeleženo je preko 2 hiljade NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2013. godini, u najvećem broju slučajeva evidentirane su mučnina (11,70%), eritem (9,77%), svrab (9,57%), otok (9,28%), osip (8,03%). Najčešće prijavljivane neželjene reakcije prikazane su grafički na slici 10.



Slika 10. Najčešće prijavljivane NRL u 2013. godini

Profil najčešće prijavljivanih NRL u 2013. godini sličan je rezultatima spontanog prijavljivanja iz prethodnih godina.

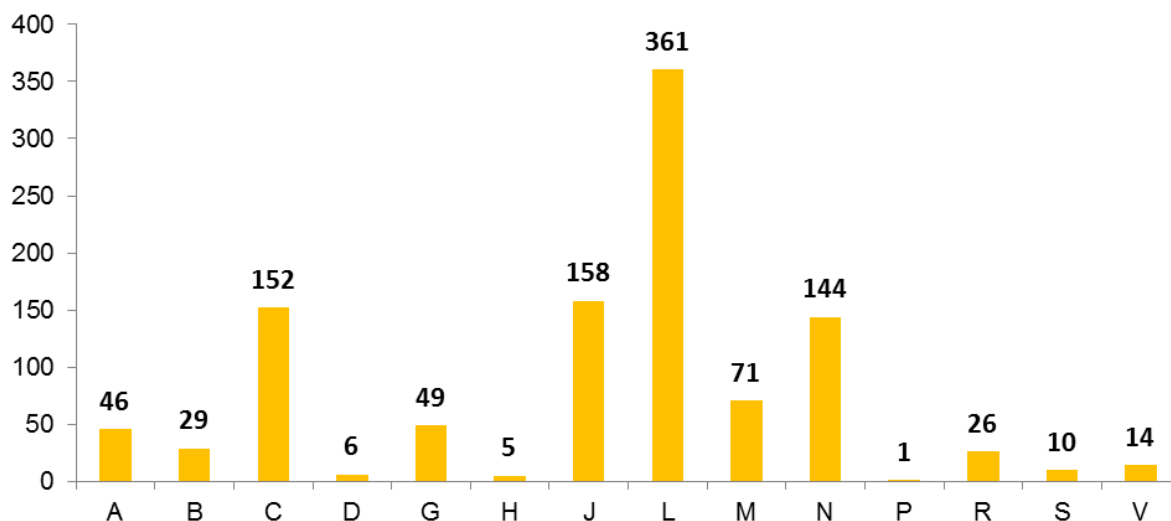
3.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2013. godine evidentirano je ukupno 1034 prijave NRL (ne uključujući vakcine) među kojima je bilo i slučajeva sa dva ili više prijavljenih suspektnih lekova, tako da je ukupan broj evidentiranih lekova za koje se sumnja da su izazvali NRL iznosio **1072**. U tabeli 3 i na slici 11 prikazan je broj suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 3. Prijavljeni lekova pod sumnjom tokom 2013. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	46	4,29%
B Krv i krvotvorni organi	29	2,71%
C Kardiovaskularni sistem	152	14,18%
D Koža i potkožno tkivo	6	0,56%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	49	4,57%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	5	0,47%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	158	14,74%
L Antineoplastici i imunomodulatori	361	33,68%
M Mišićno-kostni sistem	71	6,62%
N Nervni sistem	144	13,43%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	1	0,09%
R Respiratorni sistem	26	2,43%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	10	0,93%
V Ostalo	14	1,31%
UKUPNO	1032	100,00%

Najviše prijavljenih lekova pod sumnjom, odnosi se na lekove iz grupe **L Antineoplastici i imunomodulatori** (361), a zatim slede: grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (158), grupa C *Kardiovaskularni sistem* (152) i grupa N *Nervni sistem* (144). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: L01 *Antineoplastici* (250) (u okviru grupe L), J01 *Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu* (142) (u okviru grupe J), C08 *Blokatori kalcijumskih kanala* (49) i C09 *Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem* (42) (u okviru grupe C) i N06 *Psihoanaleptici* (62) (u okviru grupe N). Najčešće prijavljivane grupe lekova prikazane su na slici 11.



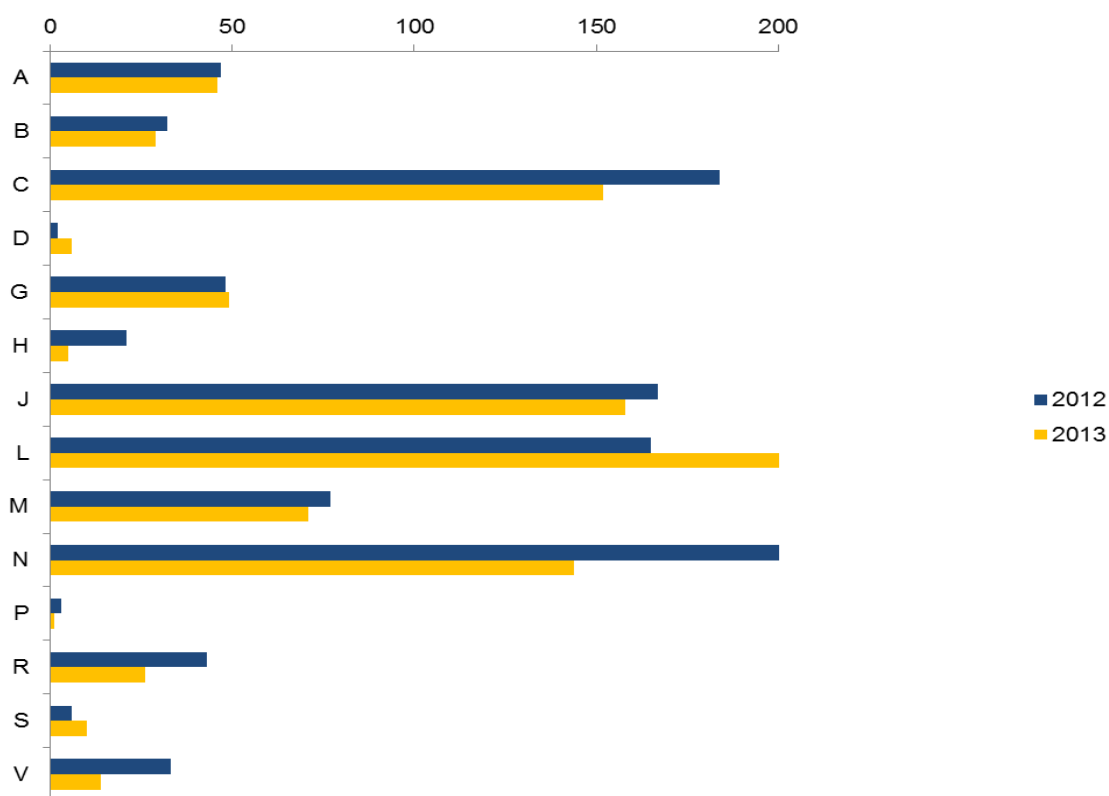
Slika 11. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2013. godine prema ATC klasifikaciji

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom (ne uključujući vakcine) prema ATC grupama za 2013. sa podacima iz prethodne godine, može se zaključiti da su iste ATC grupe lekova pod sumnjom bile najviše zastupljene u prijavljenim slučajevima NRL (2012: N, C, J, L vs. 2013: L, J, C, N), s tom razlikom da je u 2012. godini najveći broj prijavljenih lekova pripadao grupi N *Nervni sistem*, dok u 2013. godini najzastupljeniji su bili lekovi iz grupe L *Antineoplastici i imunomodulatori*, što je prikazano u tabeli 4 i na slici 12.

Tabela 4. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2012. i 2013. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2012	%	Br. lekova 2013	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	47	4,55%	46	4,29%
B Krv i krvotvorni organi	32	3,10%	29	2,71%
C Kardiovaskularni sistem	184	17,83%	152	14,18%
D Koža i potkožno tkivo	2	0,19%	6	0,56%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	48	4,65%	49	4,57%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	21	2,03%	5	0,47%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	167	16,18%	158	14,74%
L Antineoplastici i imunomodulatori	165	15,99%	361	33,68%
M Mišićno-kostni sistem	77	7,46%	71	6,62%
N Nervni sistem	204	19,77%	144	13,43%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i	3	0,29%	1	0,09%

sredstva za zaštitu od insekata				
R Respiratorni sistem	43	4,17%	26	2,43%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	6	0,58%	10	0,93%
V Ostalo	33	3,20%	14	1,31%
UKUPNO	1032	100,00%	1032	100,00%



Slika 12. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2012. i 2013. godine prema ATC klasifikaciji

Zaključak:

Analizom slučajeva NRL koji su u 2013. godini prijavljeni NCF-u, ustanovljeno je da je zabeležen približno isti ukupan broj prijava kao u prethodnoj godini. Međutim, može se uočiti da je broj prijava direktno od zdravstvenih radnika ALIMS-u opao, dok je porastao broj prijava nosilaca dozvole. Ovaj rezultat je očekivan imajući u vidu propisane obaveze nosilaca dozvole za sprovođenjem aktivnosti postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova. Sa druge strane, broj prijava neželjenih reakcija na vakcine je opao, kako od zdravstvenih radnika, tako i od nosilaca dozvole.

Imajući u vidu da su u 2013. godini pacijenti prijavili ALIMS-u tek neznatan broj NRL, može se zaključiti da je prijavljivanje pacijenata u Republici Srbiji još uvek u povoju.

Prijavljivanje NRL ne podrazumeva problem u kvalitetu leka, efikasnosti ili bezbednosti primenjenih lekova, već primarno ukazuje na dobru praksu farmakovigilance. Na taj način, obezbeđuju se izuzetno važne dodatne informacije o leku o kojima se nije znalo u trenutku njegovog odobravanja. Stoga, izuzetno je važno pojačati edukacije zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole u oblasti farmakovigilance i informisati opštu javnost o prijavljivanju NRL.