



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

2012



Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije ALIMS

Nacionalni centar za farmakovigilancu NCF

Vojvode Stepe 458 • 11221 Beograd • Republika Srbija

T + 381 11 39 51 145, + 381 11 39 51 130 • 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** (u daljem tekstu: ALIMS), nadležna je za praćenje neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, odnosno **farmakovigilancu**. Poslove farmakovigilance ALIMS obavlja preko svog **Nacionalnog centra za farmakovigilancu** (u daljem tekstu: NCF).

Sumnju na neželjene reakcije ALIMS-u prijavljuju zdravstveni radnici i nosioci dozvola za lekove (u daljem tekstu: ND), a stupanjem na snagu navedenog Pravilnika to je omogućeno i pacijentima. Zdravstveni radnici i pacijenti mogu da prijave direktno ALIMS-u ili preko ND. Pored navedenog, Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“ (u daljem tekstu: IZJZS) 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 prijave, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek, manji od ukupnog broja zabeleženih neželjenih reakcija, kao i lekova pod sumnjom.

Ovo je **sedmi** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, koji se odnosi na **2012.** godinu.

Akronimi

ALIMS	Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
ATC	Anatomsko-terapijsko-hemijska klasifikacija
NCF	Nacionalni centar za farmakovigilancu
ND	Nosilac dozvole za lek
NRL	Neželjena reakcija na lek
NRV	Neželjena reakcija na vakcinu
SOC	Klasa sistema organa (<i>System Organ Class</i>)
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
UMC	SZO Centar za praćenje neželjenih reakcija u Upsali (<i>The Uppsala Monitoring Centre</i>)
ZR	Zdravstveni radnici

1. Prijave neželjenih reakcija

U 2012. godini Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) ALIMS-a prijavljeno je ukupno **1179** slučajeva NRL. Broj slučajeva se odnosi na NRL koje su zabeležene na teritoriji Republike Srbije i koje su prijavljene NCF-u direktno od strane zdravstvenih radnika ili preko nosilaca dozvole za lek. Među prijavljenim slučajevima, **1168** 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*).

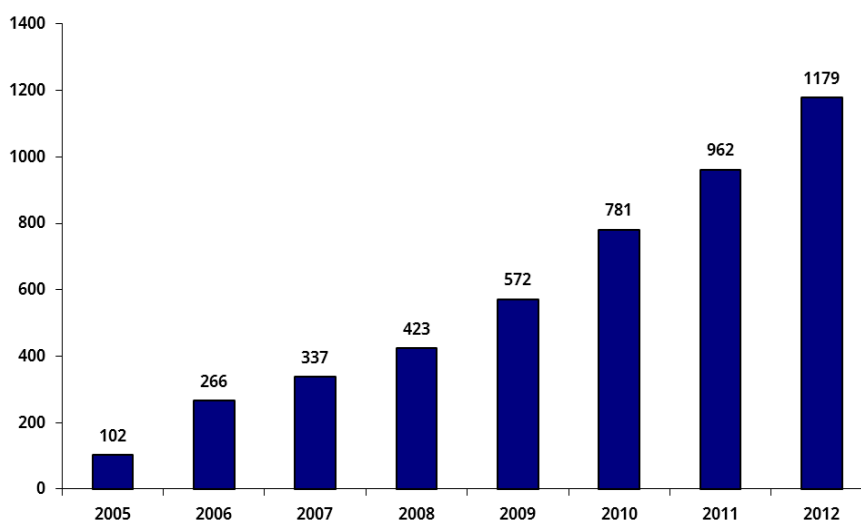
U 2012. godini zabeležen je porast broja slučajeva NRL što je rezultat intenzivnog rada ALIMS-a na edukaciji i informisanju kako zdravstvenih radnika tako i nosilaca dozvole za lek o značaju prijavljivanja NRL (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih osam godina (2005-2012)

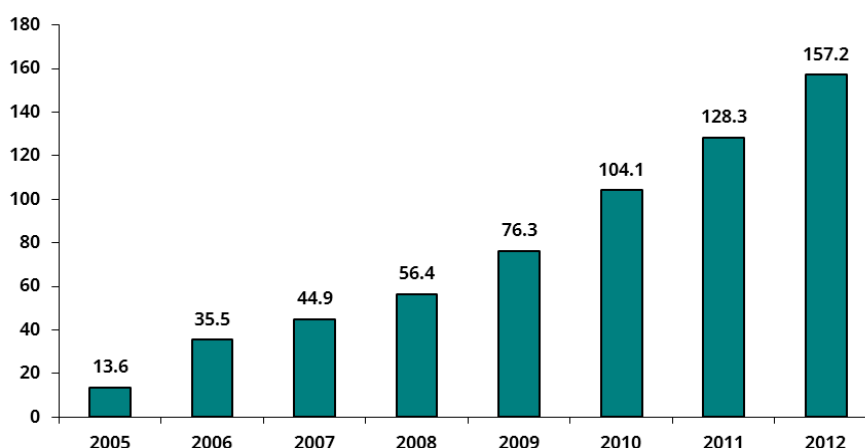
Godina	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL	102	266	337	423	572	781	962	1179

Broj prijavljenih slučajeva NRL u 2012. godini povećao se za 22,56% u odnosu na 2011. godinu (1179 prijava prema 962 iz 2011. godine).

Pregledom broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u periodu 2005–2012. godine može se konstatovati da je i dalje prisutan rastući trend prijavljivanja.



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih osam godina (2005-2012)

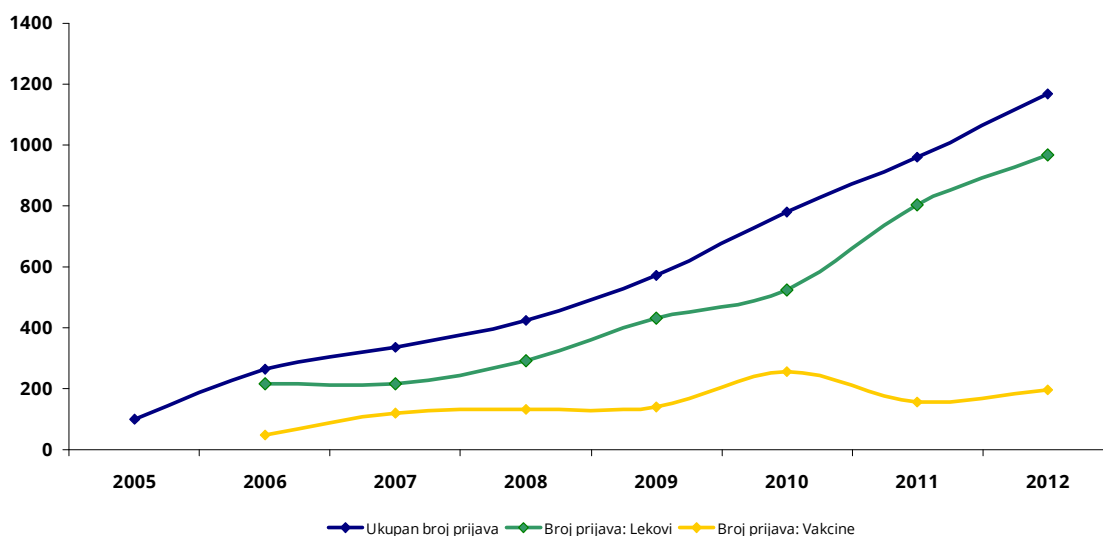


Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika u Republici Srbiji u poslednjih osam godina (2005-2012)

Opšti porast broja prijave slučajeva NRL ne znači problem u kvalitetu leka, efikasnosti ili bezbednosti primenjenih lekova, već dobru praksu njihovog prijavljivanja 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. Analiza prijavljivanja neželjenih reakcija

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2012. godine (1168), 198 slučajeva se odnosilo na vakcine, a preostalih 970 na ostale lekove. Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na vakcine (NRV) i na lekove (NRL), kao i ukupnog broja prijava u poslednjih 8 godina dat je na slici 3.

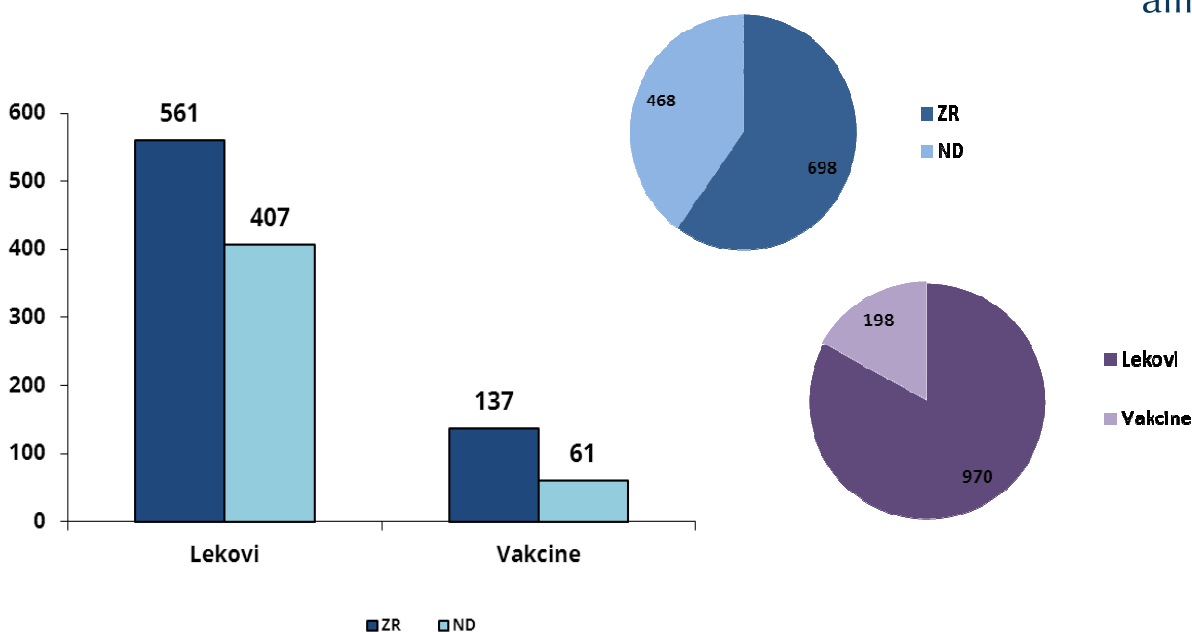


Slika 3. Prikaz broja slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih osam godina (2005. - 2012. godine)

Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 698 slučajeva, pacijenti dva slučaja, dok je preko nosilaca dozvole (ND) prijavljeno 468 slučajeva (tabela 2, slika 4).

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

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	561	137	698
Nosioci dozvole za lek	407	61	468
Pacijenti	2	0	2
Ukupno	970	198	1168



Slika 4. Prikaz broja prijava NR na lekove i vakcine od strane ZR i ND

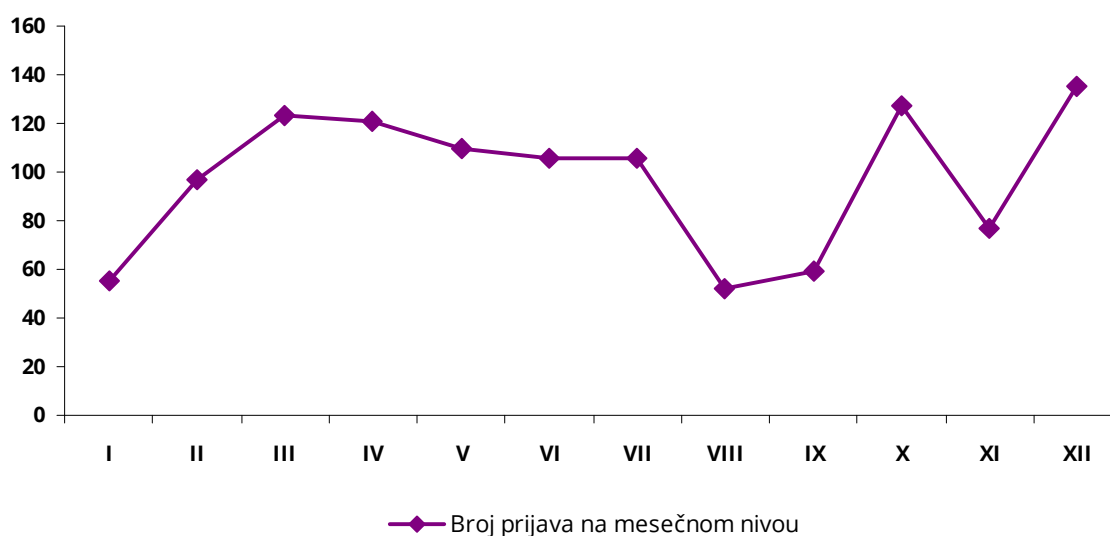
Kao i prethodnih godina, najveći broj prijava ALIMS-u stiže direktno od samih ZR (698 prijava od 1168, odnosno 59,76%). Kada je reč o neželjenim reakcijama na lekove (ne uključujući vakcine), kao i do sada, i u 2012. godini očekivano je najveći broj slučajeva prijavljen od strane **Kliničkog centra Srbije** (79 prijava od 561, odnosno 14,08%), zatim od Medicinskog fakulteta u Novom Sadu (68 prijava, 12,12%), Apoteke Subotica (42 prijave, 7,49%), OB Zrenjanin (23 prijave, 4,10%), DZ Šabac (23 prijave, 4,10%), Apoteke Niš (20 prijava, 3,57%), Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije (18 prijava, 3,21%). Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, najveći broj prijava iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMS-u preko IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“ (63 prijave od 137, odnosno 46,00%) i ZZJZ Sremska Mitrovica (40 prijava, 29,20%).

Tokom 2012. godine ALIMS-u je prosleđeno 468 prijava neželjenih reakcija od strane nosilaca dozvole za lek, što čini 40,07% ukupnog broja prijava. To je u dosadašnjim izveštajima najveći zabeleženi broj prijava od strane nosilaca dozvole i ukazuje na veću aktivnost odgovornih lica za farmakovigilancu proisteklu iz napora ALIMS-a usmerenog na edukaciju, informisanje i bolju saradnju sa nosiocima dozvola za lekove, kao i povećanje svesti o odgovornosti u ciklusu praćenja i nadziranja bezbednosnog profila svojih lekova na tržištu. Kada je reč o neželjenim reakcijama na lekove (ne uključujući vakcine), najveći udeo u prijavljivanju uzela je

kompanija Roche (74 prijave od 407, odnosno 18,18%), zatim slede: Janssen (44 prijave, 10,81%), Novartis (43 prijave, 10,57%), Bayer (40 prijava, 9,83%), GSK (36 prijava, 8,85%), AstraZeneca (27 prijava, 6,63%), PharmaSwiss (21 prijava, 5,16%), Sandoz (20 prijava, 4,91%). Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, kao i prethodne godine dva nosioca dozvole su prijavljivali slučajeve: Sanofi Aventis (52 prijave od 61, odnosno 85,25%) i GSK (9 prijava, odnosno 14,75%), ali se vidi značajan porast u stopi prijavljivanja kod kompanije Sanofi Aventis u odnosu na prethodnu godinu.

Očekivanja ALIMS-a su da broj prijava NRL od strane nosilaca dozvole za lek u narednim godinama preuzime primat nad brojem prijava prosleđenim od strane ZR što predstavlja trend u zemljama članicama Evropske unije i ostalim zemljama sa razvijenim sistemima farmakovigilance (SAD, Kanada, Australija).

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2012. godine data je na slici 5.



Slika 5. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2012. godine

3. Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija

Tokom 2012. godine u NCF-u je evidentirano ukupno 1179 slučajeva NRL zabeleženih na teritoriji Republike Srbije. Među prijavljenim slučajevima, **1168** je bilo adekvatno dokumentovano i zadovoljilo kriterijume za unos u nacionalnu bazu podataka i prosleđivanje u globalnu bazu NRL pri SZO (WHO-UMC *VigiBase*). U nastavku izveštaja dat je deskriptivni prikaz pomenutih 1168 slučajeva NRL, koji uključuju i slučajeve NRV.

Važno je istaći da 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 pojedinačnih neželjenih reakcija, odnosno lekova pod sumnjom, veći od ukupnog broja zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek.

Od 1168 adekvatno dokumentovanih slučajeva, 73 su literaturnog porekla (6,25%), 76 je poreklom iz neintervencijskih postmarketinških studija (6,51%), dok je 1017 slučajeva (87,07%) prikupljeno spontanim prijavljivanjem neželjenih reakcija od strane zdravstvenih radnika, direktno ili preko ND.

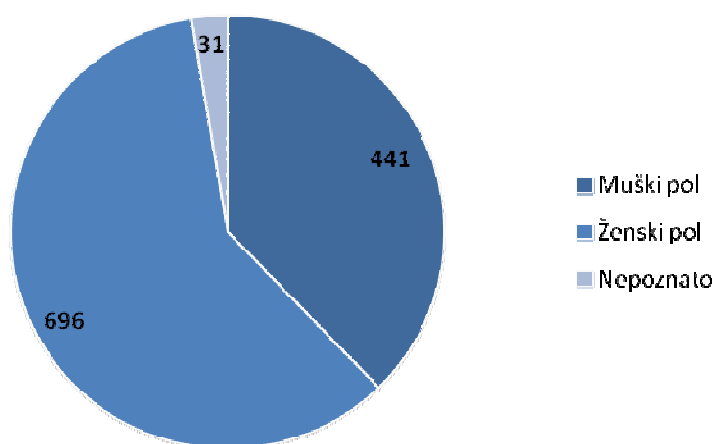
Na osnovu ICH kriterijuma za procenu ozbiljnosti prijavljenih slučajeva od ukupnog broja 1168 obrađenih slučajeva, 494 su procenjena ozbiljnim, dok 674 slučaja nisu ispunili kriterijume za svrstavanje u kategoriju ozbiljnih.

3.1. Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

Od 1168 slučajeva, 696 se odnosi na osobe ženskog pola (59,59%), 441 se odnosi na osobe muškog pola (37,76%), dok je u 31 slučaju pol bio nepoznat (2,65%). Prikaz broja prijava neželjenih reakcija u odnosu na pol pacijenata dat je u tabeli 3. i na slici 6.

Tabela 3. Prikaz broja prijava neželjenih reakcija u odnosu na pol pacijenata

Pol	Broj prijava
Muški pol	441 (37,76%)
Ženski pol	696 (59,59%)
Nepoznato	31 (2,65%)
Ukupno	1168 (100%)

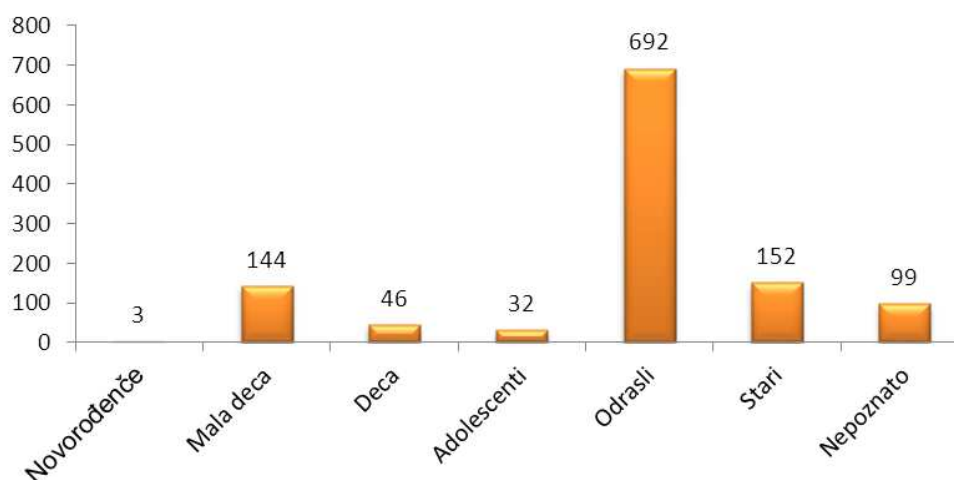


Slika 6. Prikaz broja prijavi neželjenih reakcija u odnosu na pol pacijenata

Broj prijavljenih slučajeva NRL u odnosu na uzrast pacijenata prikazan je u tabeli 4 i na slici 7. Očekivano, kao i u prethodnim izveštajima, najveći broj prijavi NRL odnosi se na osobe iz grupe odraslih (16-69 godina).

Tabela 4. Prikaz broja prijavljenih slučajeva NRL u odnosu na uzrast pacijenata

Starosna grupa	Broj prijavi	
Novorođenče (≤ 1 meseca)	3	(0,26%)
Mala deca (> 1 meseca i ≤ 4 godine)	144	(12,33%)
Deca (> 4 godine i ≤ 11 godina)	46	(3,94%)
Adolescenti (> 11 godina i ≤ 16 godina)	32	(2,74%)
Odrasli (> 16 godina i ≤ 69 godina)	692	(59,25%)
Stari (> 69 godina)	152	(13,01%)
Nepoznato	99	(8,47%)
UKUPNO	1168	(100%)



Slika 7. Prikaz broja prijavljenih slučajeva NRL u odnosu na uzrast pacijenata

3.2 Neželjene reakcije

U okviru 1168 adekvatno dokumentovanih slučajeva zabeleženo je ukupno **2411** NRL.

3.2.1. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije

Među NRL koje su prijavljene u 2012. godini (2411), u najvećem broju slučajeva evidentirani su *eritem* (4,89%), *urtikarija* (3,73%), *osip* (3,24%), *mučnina* (3,19%), *svrab* (3,07%), *povišena telesna temperatura* (2,57%). Najčešće prijavljivane neželjene reakcije prikazane su u tabeli 5.

Tabela 5. Najčešće prijavljivane NRL u 2012. godini

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Eritem	118	Kašalj	46
Urtikarija	90	Povraćanje	40
Osip	78	Vrtoglavica	39
Mučnina	77	Bol u trbuhu	36

Svrab	74	Zapaljenje pljuvačne žlezde	34
Povišena telesna temperatura	62	Dispnea	32
Edem	59	Tahikardija	31
Abnormalno plakanje	53	Reakcija na mestu primene	27
Glavobolja	52	Hipertenzija	25
Dijareja	50	Parestezija	25

Analizom podataka o najčešće prijavljivanim NRL tokom 2011. i 2012. godine može se izvršiti poređenje iz koga se uočava da su uglavnom iste NRL najčešće prijavljivane, sa nešto promenjenim udelom u ukupnom broju neželjenih reakcija.

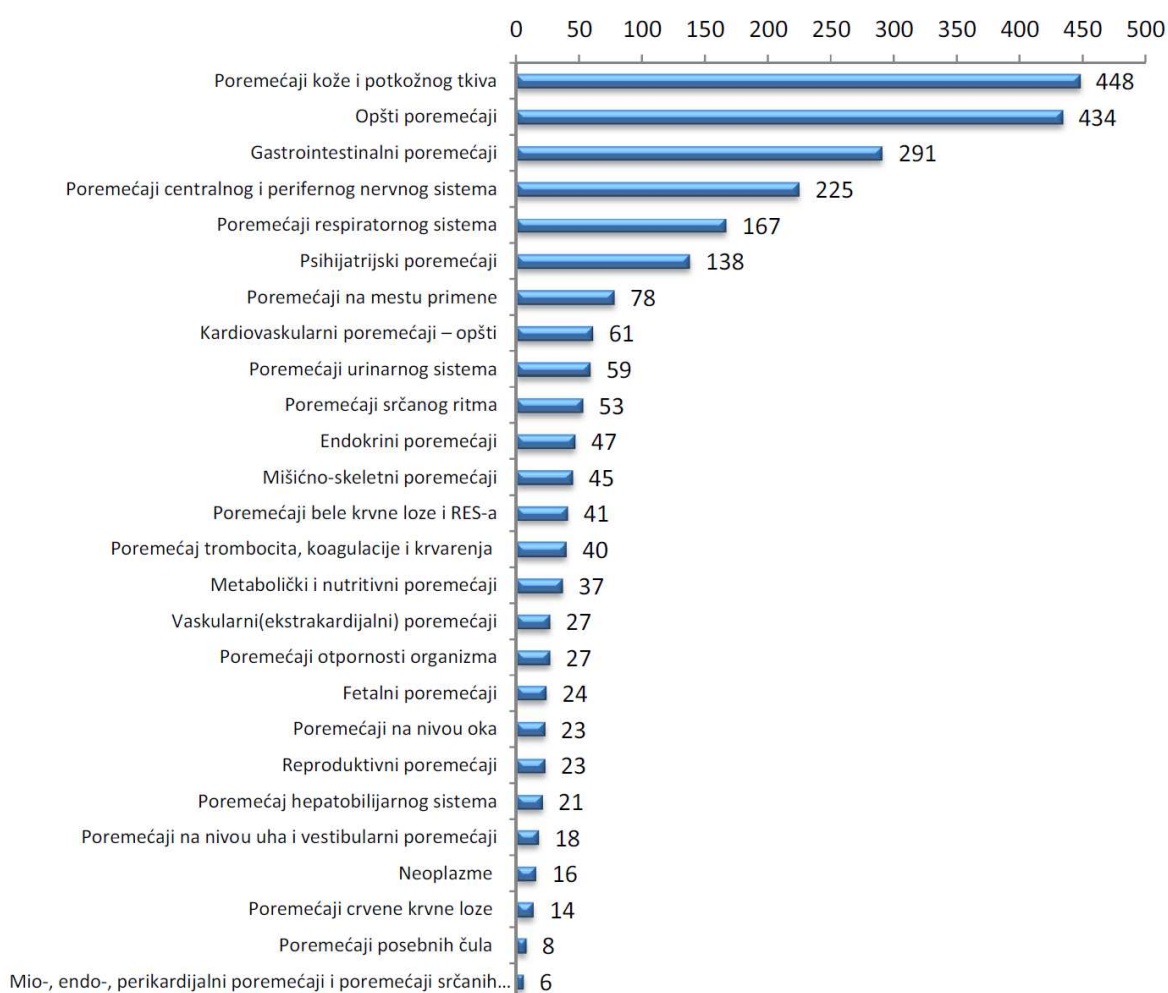
3.2.2. Klasifikacija NRL prema sistemu organa

Na osnovu klasifikacije NRL prema klasama sistema organa (SOC), kao i tokom 2011. godine, najveći broj neželjenih reakcija prijavljenih u 2012. godini zabeležen je u kategoriji „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ (18,58%), zatim u kategorijama „Opšti poremećaji“ (18,00%), „Gastrointestinalni poremećaji“ (12,07%), „Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema“ (9,33%) itd. Klasifikacija NRL prijavljenih tokom 2012. godine prema SOC-u prikazana je u tabeli 6 i na slici 8.

Tabela 6. Broj prijavljenih neželjenih reakcija klasifikovanih prema SOC-u

Neželjene reakcije (klasifikacija prema SOC kategorijama)	Broj reakcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	448
Opšti poremećaji	434
Gastrointestinalni poremećaji	291
Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema	225
Poremećaji respiratornog sistema	167
Psihijatrijski poremećaji	138
Poremećaji na mestu primene	78
Kardiovaskularni poremećaji – opšti	61
Poremećaji urinarnog sistema	59
Poremećaji srčanog ritma	53
Endokrini poremećaji	47
Mišićno-skeletni poremećaji	45
Poremećaji bele krvne loze i RES-a	41
Poremećaj trombocita, koagulacije i krvarenja	40
Metabolički i nutritivni poremećaji	37
Vaskularni (ekstrakardijalni) poremećaji	27

Poremećaji otpornosti organizma	27
Fetalni poremećaji	24
Poremećaji na nivou oka	23
Reproduktivni poremećaji	23
Poremećaj hepatobilijarnog sistema	21
Poremećaji na nivou uha i vestibularni poremećaji	18
Neoplazme	16
Poremećaji crvene krvne loze	14
Poremećaji posebnih čula	8
Mio-, endo-, perikardijalni poremećaji i poremećaji srčanih zalistaka	6
Ostalo	40
Ukupno	2411



Slika 8. Klasifikacija NRL prijavljenih tokom 2012. godine prema SOC-u

3.3 Lekovi pod sumnjom

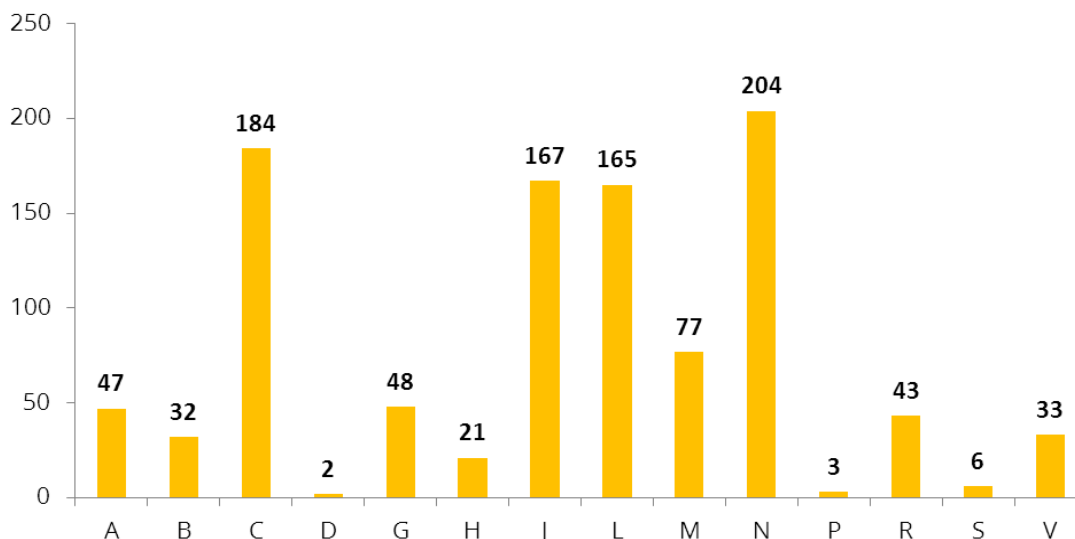
U NCF-u tokom 2012. godine evidentirano je ukupno 970 prijava NRL (ne uključujući vakcine) među kojima je bilo i slučajeva sa dva ili više prijavljenih suspektnih lekova, tako da je ukupan broj evidentiranih lekova za koje se sumnja da su izazvali NRL iznosio **1032**. U tabeli 7 i na slici 9 prikazan je broj suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 7. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2012. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	47	4.55%
B Krv i krvotvorni organi	32	3.10%
C Kardiovaskularni sistem	184	17.83%
D Koža i potkožno tkivo	2	0.19%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	48	4.65%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	21	2.03%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	167	16.18%
L Antineoplastici i imunomodulatori	165	15.99%
M Mišićno-kostni sistem	77	7.46%
N Nervni sistem	204	19.77%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	3	0.29%
R Respiratorni sistem	43	4.17%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	6	0.58%
V Ostalo	33	3.20%
UKUPNO	1032	100.00%

Najviše prijavljenih lekova pod sumnjom, odnosi se na lekove iz grupe **N Nervni sistem** (204), koju prate: grupa C *Kardiovaskularni sistem* (184), grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (167) i grupa L *Antineoplastici i imunomodulatori* (165). U okviru grupe N, najveći broj lekova je bio iz podgrupe N06 *Psihoanaleptici* (62), potom N03 *Antiepileptici* (44), N02 *Analgetici* (38), N05 *Psiholeptici* (31). U okviru grupe C, najveći broj lekova je bio iz podgrupa C09 *Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem* (77) i C08 *Blokatori kalcijumskih kanala* (43). U okviru grupe J, najveći broj lekova je pripadao podgrupi J01 *Antibakterijski lekovi za*

sistemsku primenu (158). Očekivano kod grupe L, najveći broj lekova je pripadao podgrupi L01 *Antineoplastici* (111).



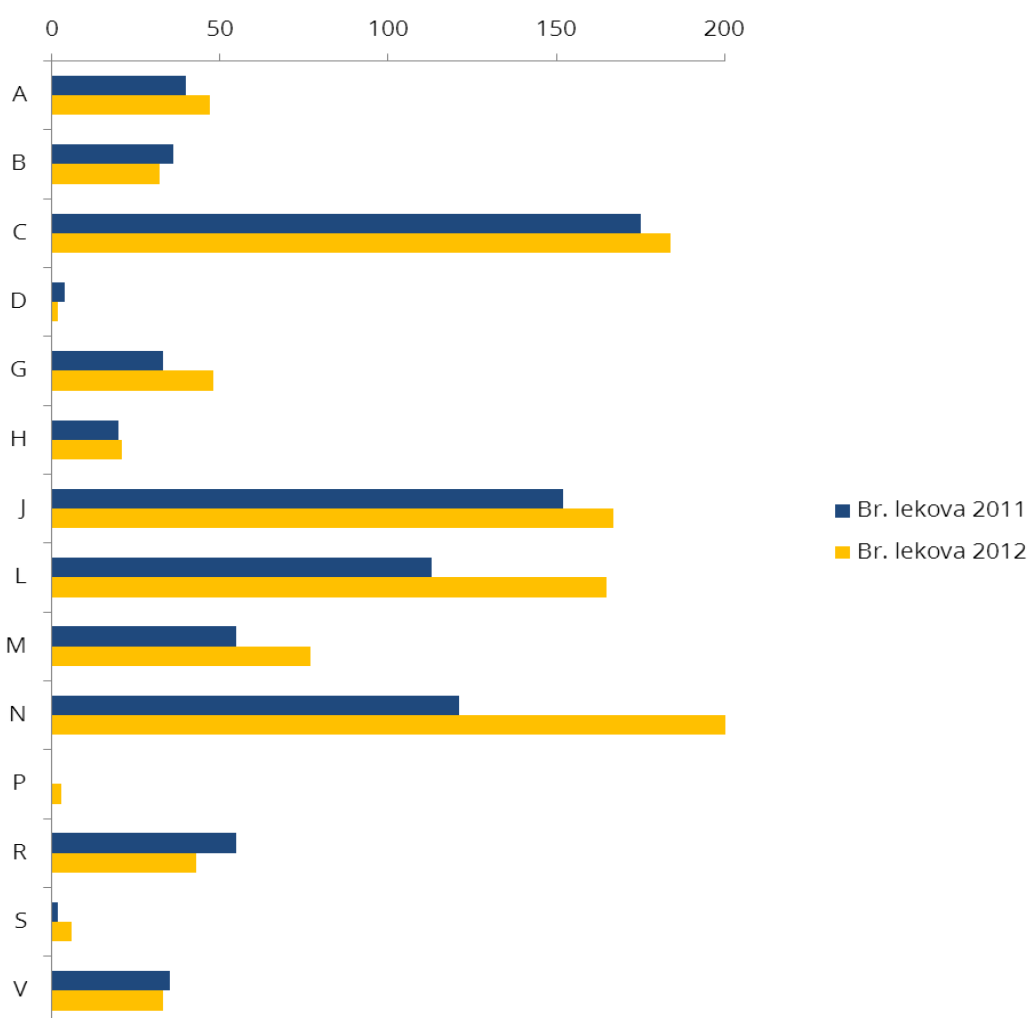
Slika 9. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2012. godine prema ATC klasifikaciji

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom (ne uključujući vakcine) prema ATC grupama za 2011. i 2012. godinu, može se zaključiti da se iste ATC grupe javljaju sa najvećim brojem lekova (2011: C, J, N, L; 2012: N, C, J, L), s tom razlikom da je ATC grupa sa najvećim brojem prijavljenih lekova u 2012. godini grupa N *Nervni sistem*, a u 2011. godini grupa C *Kardiovaskularni sistem*, što je prikazano u tabeli 8 i na slici 10.

Tabela 8. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2011. i 2012. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2011	%	Br. lekova 2012	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	40	4.76%	47	4.55%
B Krv i krvotvorni organi	36	4.28%	32	3.10%
C Kardiovaskularni sistem	175	20.81%	184	17.83%
D Koža i potkožno tkivo	4	0.48%	2	0.19%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	33	3.92%	48	4.65%
H Hormonski preparati za sistemska primenu, isključujući polne hormone i insuline	20	2.38%	21	2.03%
J Antiinfektivni lekovi za sistemska primenu	152	18.07%	167	16.18%
L Antineoplastici i imunomodulatori	113	13.44%	165	15.99%

M Mišićno-kostni sistem	55	6.54%	77	7.46%
N Nervni sistem	121	14.39%	204	19.77%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	0	0.00%	3	0.29%
R Respiratorni sistem	55	6.54%	43	4.17%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	2	0.24%	6	0.58%
V Ostalo	35	4.16%	33	3.20%
UKUPNO	841	100.00%	1032	100.00%



Slika 10. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2011. i 2012. godine prema ATC klasifikaciji

Zaključak:

Analizom slučajeva NRL koji su u 2012. godini prijavljeni NCF-u, zabeležen je porast broja prijavljenih slučajeva NRL u odnosu na prethodne godine, što je rezultat intenzivnog rada ALIMS-a na edukaciji i informisanju kako ZR tako i ND za lek o značaju prijavljivanja NRL.

Porast broja prijavljenih slučajeva NRL ne podrazumeva problem u kvalitetu leka, efikasnosti ili bezbednosti primenjenih lekova, već dobru praksu njihovog prijavljivanja 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 dalje prati i ako to situacija zahteva ALIMS preduzima potrebne regulatorne mere koje mogu da uključe izmenu informacija o leku, informisanje zdravstvenih radnika, pacijenata i javnosti itd.

Od ukupnog broja slučajeva koji su tokom 2012. godine prijavljeni ALIMS-u, ND su prijavili 40,07%, što predstavlja najveći zabeleženi broj prijave od strane ND u dosadašnjim izveštajima i ukazuje na veću aktivnost odgovornih lica za farmakovigilancu proisteklu iz napora ALIMS-a usmerenog na edukaciju, informisanje i bolju saradnju sa ND, kao i povećanje svesti o odgovornosti u ciklusu praćenja i nadziranja bezbednosnog profila svojih lekova na tržištu.

Očekivanja ALIMS-a su da broj prijave NRL od strane ND u narednim godinama preuzime primat nad brojem prijave prosleđenih direktno od strane zdravstvenih radnika, što predstavlja trend u zemljama sa razvijenim sistemima farmakovigilance.