



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

2018



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

Sadržaj

1	Opšte informacije.....	4
2	Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija	5
3	Struktura prijavljenih slučajeva i izveštači	6
4	Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija.....	10
4.1	Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu	10
4.2	Neželjene reakcije.....	13
4.3	Lekovi pod sumnjom	15
5	Zaključak	18

Akronimi

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

1 Opšte informacije

Na osnovu Zakona o lekovima i medicinskim sredstvima („Službeni glasnik RS“, broj 30/2010 i 107/2012) i pripadajućeg Pravilnika o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove („Službeni glasnik RS“, broj 64/2011, 75/2017 i 82/2017) **Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS)**, 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, na osnovu Pravilnika o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih zdravstvenih pitanja ("Službeni glasnik RS", br. 44/2017 i 58/2018), 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 **trinaesti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji i odnosi se na **2018.** godinu.

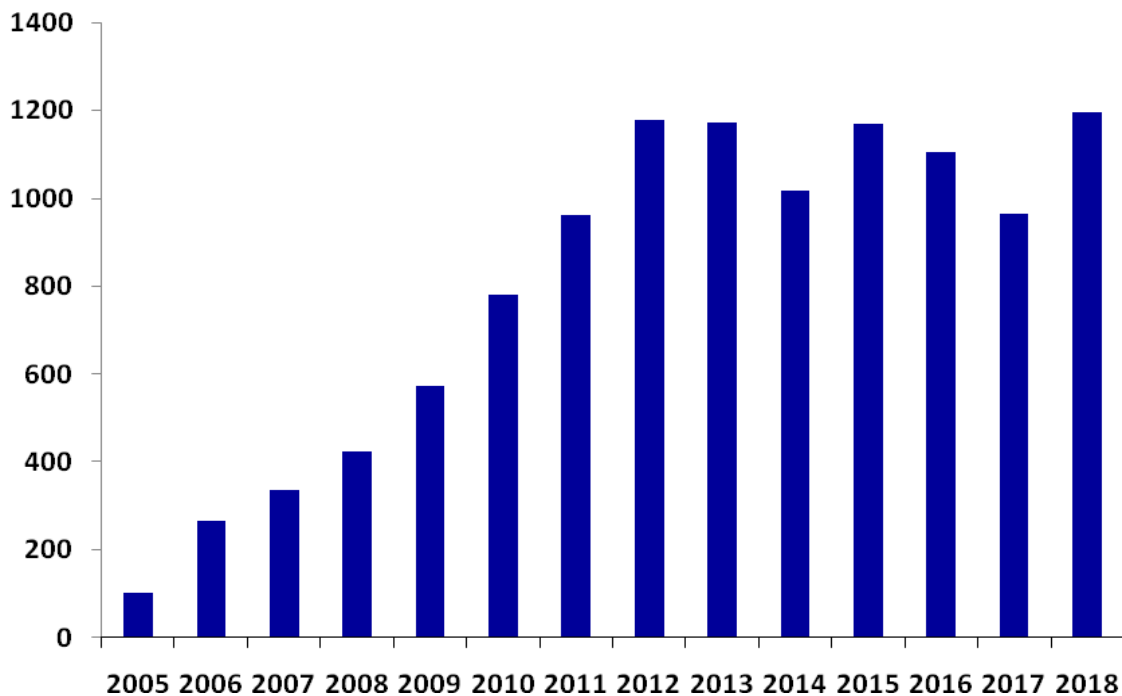
2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2018. godini Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) prijavljena su ukupno **1194** slučaja neželjenih reakcija (ICSR). Reč je o slučajevima neželjenih reakcija na lekove (NRL) koji su zabeleženi na teritoriji Republike Srbije i koji su prijavljeni NCF-u direktno od strane zdravstvenih radnika (ZR) i pacijenata ili preko nosilaca dozvole za lek (ND).

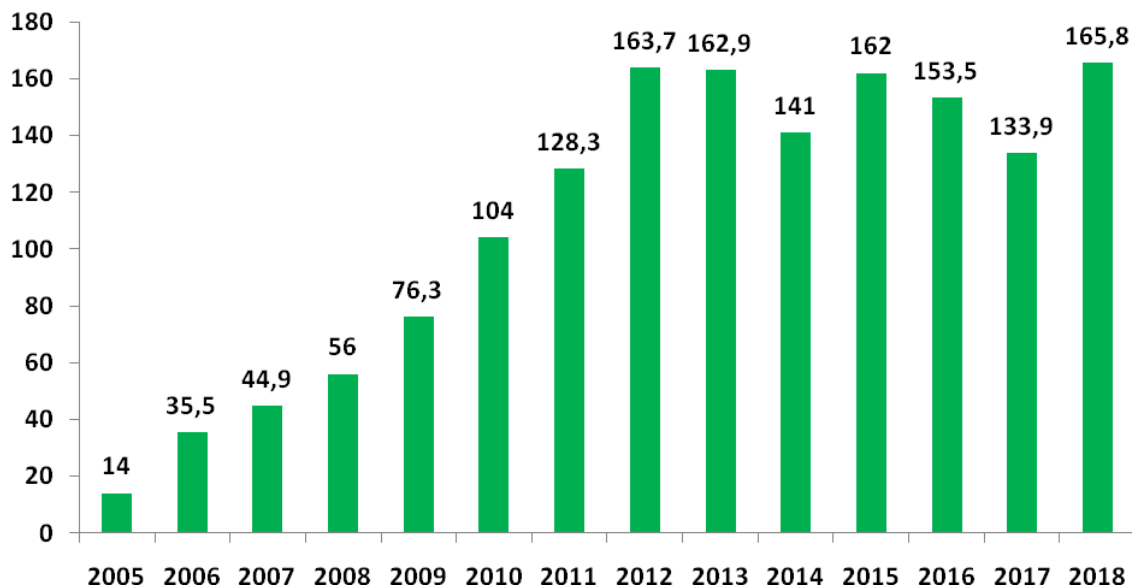
U 2018. godini zabeležen je veći broj prijavljenih slučajeva NRL za 23,86% u odnosu na broj slučajeva zabeležen u 2017. godini. Analizirajući broj slučajeva neželjenih reakcija koji je na godišnjem nivou evidentiran u nacionalnoj bazi podataka u poslednjih četrnaest godina, konstatuje se da je 2018. godine prijavljen najveći broj slučajeva (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih četrnaest godina (2005-2018)

Godina	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Ukupan broj prijavljenih slučajeva NRL	102	266	337	423	572	781	962	1179	1173	1016	1170	1105	964	1194



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih četrnaest godina (2005-2018)



Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji u poslednjih četrnaest godina (2005-2018)

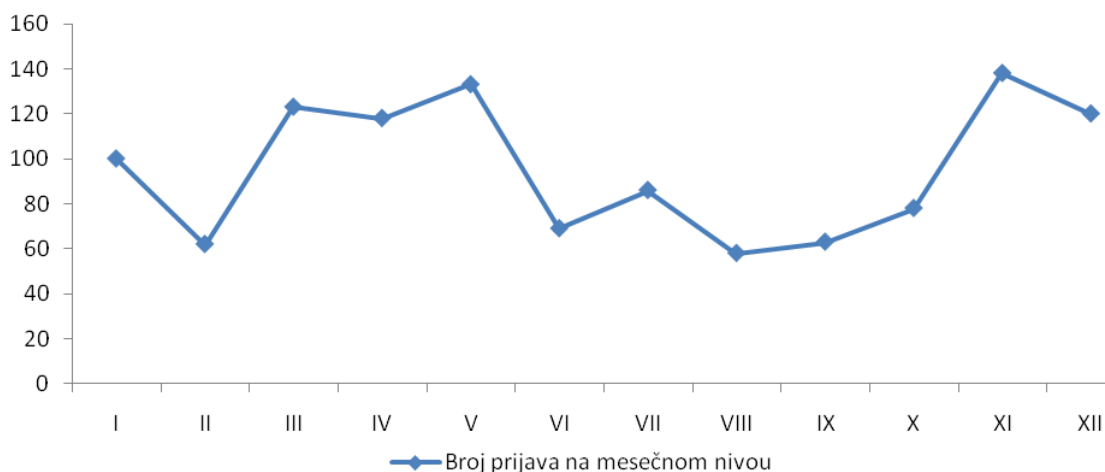
* - pri ovom proračunu u periodu 2005-2011. korišćen je podatak o broju stanovnika u Republici Srbiji od 7,5 miliona (prema popisu stanovništva iz 2002), a za period 2012-2018. godina 7,2 miliona (prema popisu stanovništva iz 2011. godine).

Prijavljivanje NRL je pokazatelj dobre prakse u farmakovigilanci koja obezbeđuje izuzetno važne dodatne informacije o leku. Kada se detektuje informacija o bezbednosti leka koja ranije nije bila poznata ili dovoljno dokumentovana, generiše se signal koji se prati i analizira. Ukoliko se na osnovu procene svih dostupnih podataka potvrdi da je reč o novom bezbednosnom riziku, ALIMS preduzima odgovarajuće regulatorne mere, npr. dodavanje određenog neželjenog dejstva ili upozorenja u informacije o leku (sažetak karakteristika leka i uputstvo za lek).

3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2018. godine (1194), **1148** 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 prijavi NRL.

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2018. godine data je na slici 3.

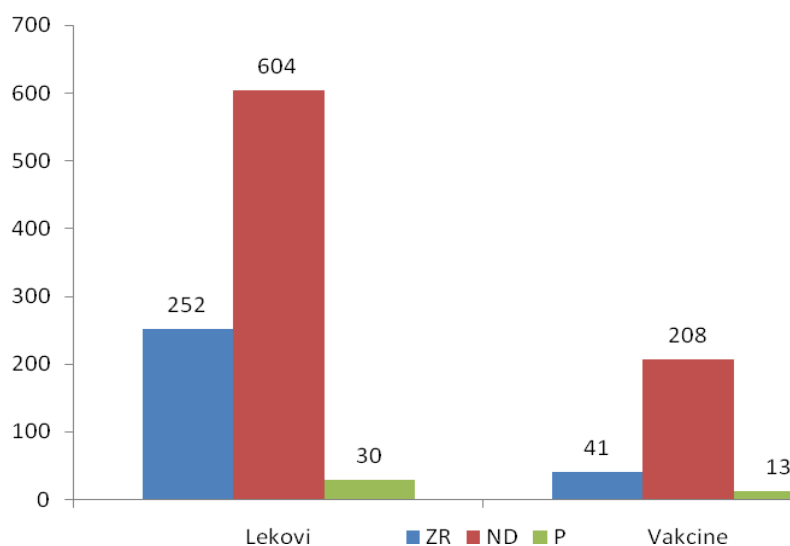


Slika 3. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2018. godine

Od 1148 slučajeva NRL, 262 slučaja (22,82%) odnosila su se na vakcine (NRV), a preostalih 886 (77,18%) na ostale lekove. Najveći broj prijava neželjenih reakcija potiče od ND koji su NCF-u dostavili 812 (70,73%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 293 (25,52%) ICSR, a pacijenti 43 (3,75%) (tabela 2, slika 4).

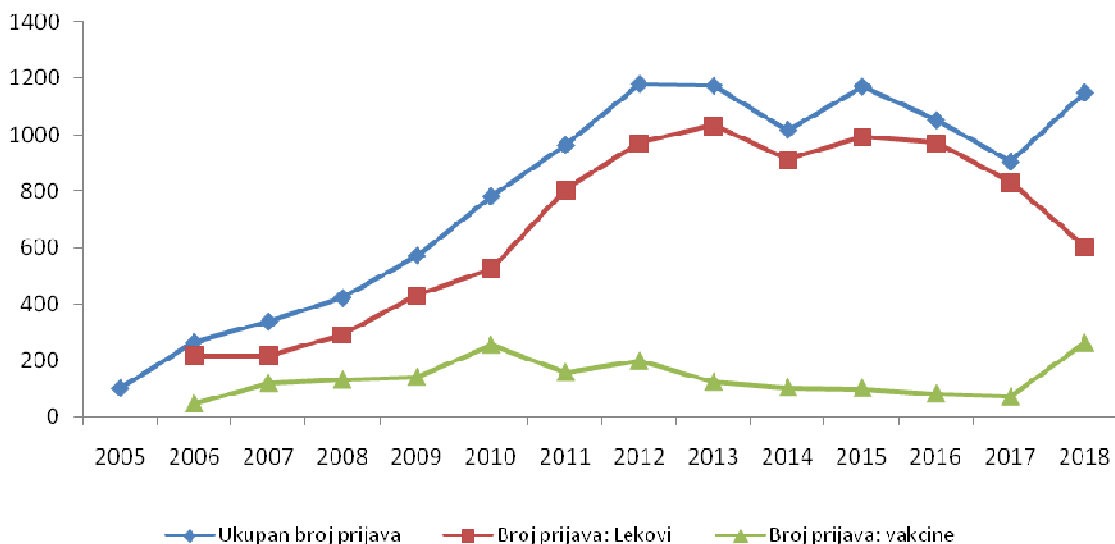
Tabela 2. Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	252	41	293
Nosioci dozvole za lek	604	208	812
Pacijenti	30	13	43
Ukupno	886	262	1148



Slika 4. Prikaz broja prijava neželjenih reakcija na lekove i vakcine prema izveštaču (ZR, ND, P)

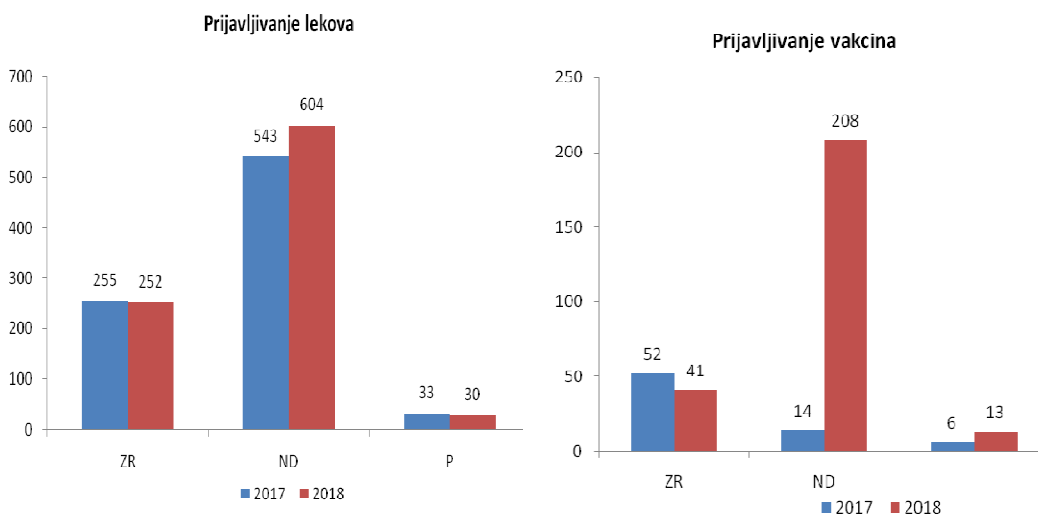
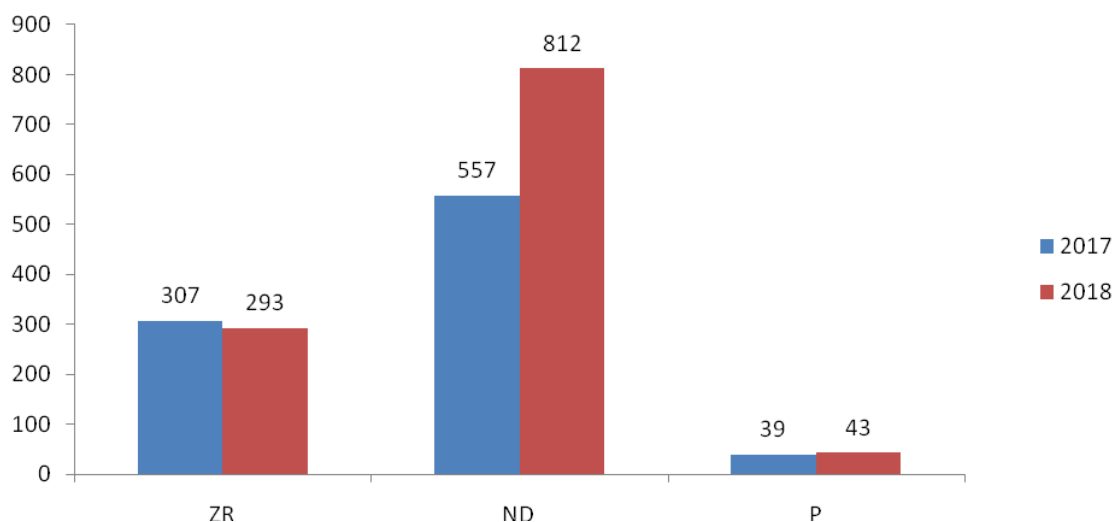
Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove i vakcine, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih četrnaest godina dat je na slici 5.



Slika 5. Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji u poslednjih četrnaest godina (2005-2018)

Kao i prethodnih godina, najveći broj prijava NRL (ne uključujući vakcine) tokom 2018. godine ALIMS je dobio od ND, i to 604 prijave, što čini 68,17% od ukupnog broja analiziranih prijava NRL. Veće učešće ND u prijavljivanju NRL (slika 6) očekivano je imajući u vidu propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

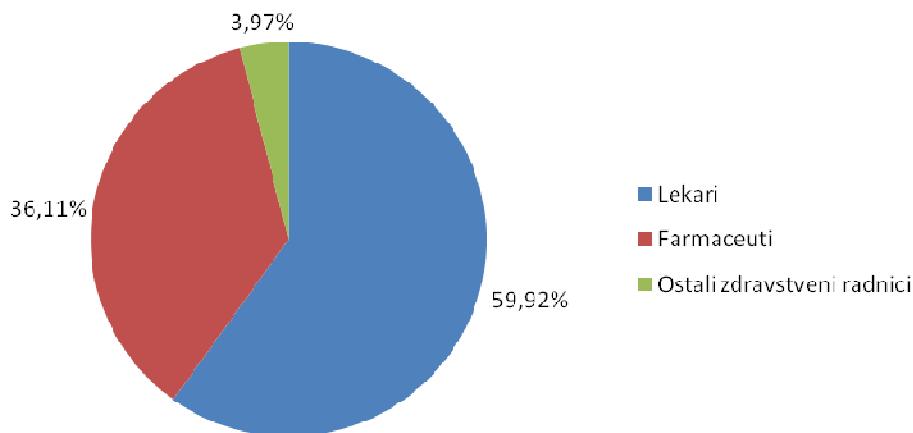
Od 40 kompanija koje su tokom 2018. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanije: Boehringer Ingelheim (72; 11,92%), Sandoz (61; 10,10%), Novartis (59; 9,77%), Roche (53; 8,77%), Bayer (41; 6,79%) i Pfizer (38; 6,29%), a zatim slede: AstraZeneca (30; 4,97%), Janssen (27; 4,47%), Merck (22; 3,64%), Sanofi-Aventis (21; 3,47%), Hemofarm (20; 3,31%), i dr. U odnosu na 2017. godinu, najizraženije povećanje broja dostavljenih prijava je uočeno kod kompanije Boehringer Ingelheim (2,4 puta veći broj prijava).



Slika 6. Uporedni prikaz broja prijava prema izveštaju za 2017. i 2018. godinu

Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 252 prijave NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljene su iz 82 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Vojnomedicinska akademija (15; 5,95%), Apoteka Beograd (12, 4,76%), Dom zdravlja Gornji Milanovac (10; 3,97%), Klinički centar Srbije (9; 3,57%), Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (8; 3,17%), Klinički centar Kragujevac (8; 3,17%), Medigroup (8; 3,17%), Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (7; 2,77%), Apoteka Niš (7; 2,77%), Dom zdravlja Senta (7; 2,77%) i dr.

Kao i prethodnih godina, među ZR koji su direktno prijavljivali NRL (ne uključujući vakcine) većinu su činili lekari (150; 59,92%) (slika 7), a učešće farmaceuta u prijavljivanju NRL (91; 36,11%) bilo je za 40% veće nego prethodne godine.



Slika 7. Udeo lekara, farmaceuta i ostalih zdravstvenih radnika u prijavljivanju NRL

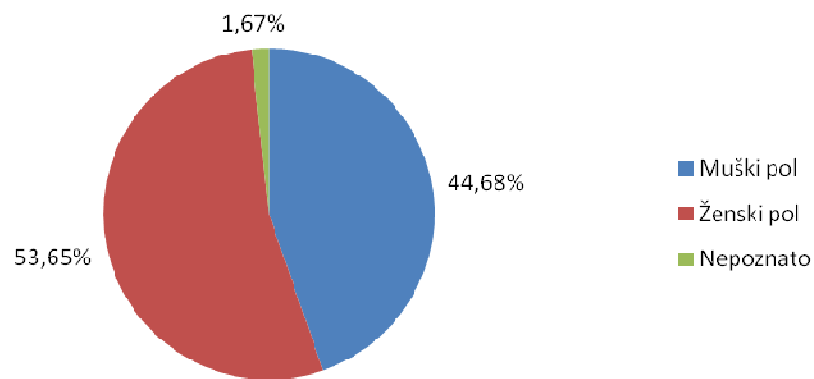
Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2018. godini su zabeležene 262 prijave, od kojih su većinu prosledili ND (208 NRV, odnosno 79,39 %). Broj prijava NRV je za 3,64 puta veći u odnosu na 2017. godinu i predstavlja najveći broj slučajeva NRV koji je na godišnjem nivou prijavljen NCF-u. Porast u broju prijava NRV je zabeležen usled značajnog broja slučajeva poreklom iz literature (191 ICSR) koje su nosioci dozvole prosledili NCF-u. Dva nosioca dozvole prijavljivala su slučajeve NRV: Sanofi Aventis (62,19%) i Institut za virusologiju, vakcine i serume Torlak (37,98%). Najveći broj prijava NRV iz zdravstvenih ustanova prosledio je ZZJZ Sremska Mitrovica (14; 34,15%).

4 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.

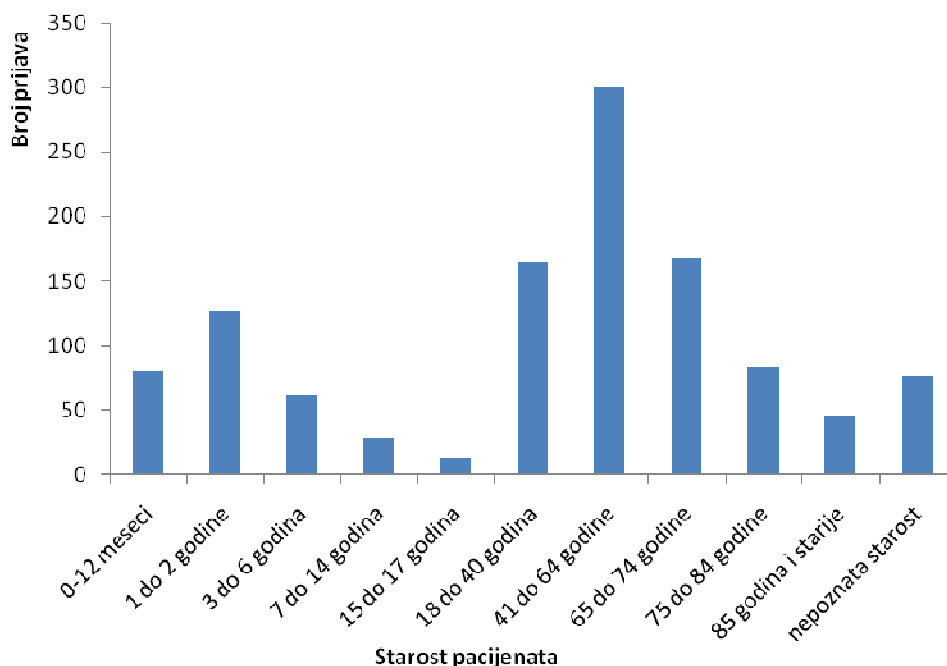
4.1 Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

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



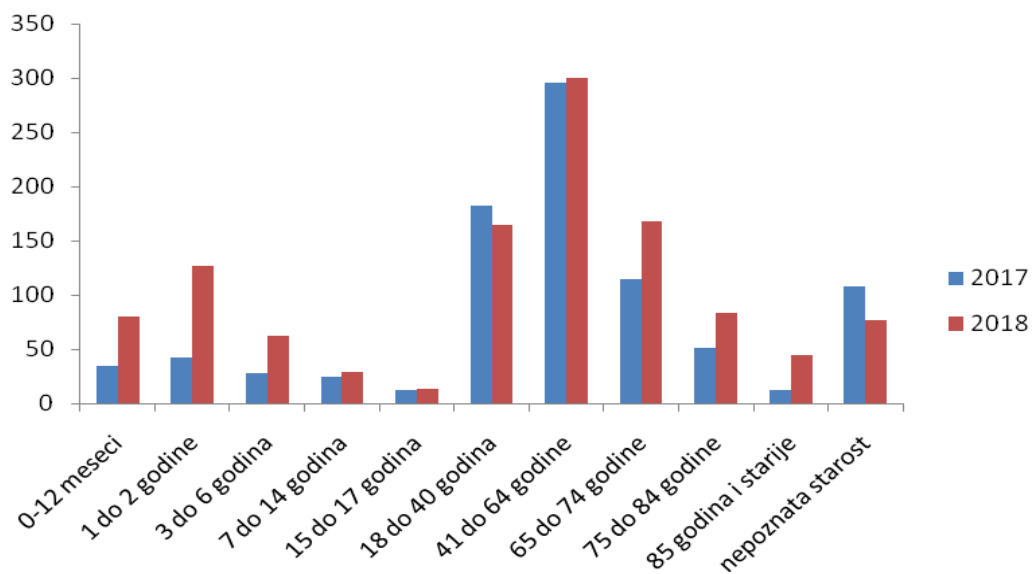
Slika 8. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema polu pacijenata

Zastupljenost starosnih grupa pacijenata u prijavljenim ICSR prikazana je grafički na slici 9.



Slika 9. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata

Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija (NRV i NRL) bio je, kao i prethodne godine, najveći u starosnim grupama 41-64 godine, 65-74 godine i 18-40 godina. Za razliku od prethodne godine, 2018. je zabeležen veći broj prijavi u pedijatrijskoj populaciji koji se objašnjava većim brojem prijavi NRV poreklom iz literature (slika 10).



Slika 10. Raspodela slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata za 2017. i 2018.

4.2 Neželjene reakcije

U okviru 1148 adekvatno dokumentovanih slučajeva (uključujući vakcine) zabeleženo je 2806 NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2018. godini, najveći broj reakcija pripada sledećim klasama sistema organa (SOC kategorijama): Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (640), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (359) i Gastrointestinalni poremećaji (353). Broj prijavljenih NRL prema SOC kategorijama dat je u tabeli 3 i na slici 11, dok su najčešće prijavljivane NRL date u tabeli 4.

Tabela 3. Prijavljene NRL prema SOC klasifikaciji

Neželjene reakcije (SOC klasifikacija)	Broj reakcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	640
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	359
Gastrointestinalni poremećaji	353
Poremećaji nervnog sistema	220
Ispitivanja	189
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	153
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	101
Psihijatrijski poremećaji	97
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	86
Infekcije i infestacije	83
Poremećaji krvi i limfnog sistema	77
Vaskularni poremećaji	74
Kardiološki poremećaji	73
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene	60
Poremećaji oka	48
Poremećaji metabolizma i ishrane	40
Poremećaji imunskog sistema	34
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	27
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	27
Poremećaji uha i labirinta	20
Problemi sa proizvodom	18
Hepatobilijarni poremećaji	12
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	6
Endokrini poremećaji	5
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	2
Socijalne okolnosti	1
Hirurške i medicinske procedure	1
Ukupno	2806



Slika 11. Prijavljene NRL prema SOC kategoriji

Najčešće prijavljivane NRL u 2018. godini navedene su u tabeli 4.

Tabela 4. Najčešće prijavljivane NRL u toku 2018. godine

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Eritem	133	Svrab	44
Povišena telesna temperatura	122	Reakcija na mestu primene leka	44
Edem	106	Hemoragija	42
Osip	94	Povraćanje	38
Mučnina	63	Malaksalost	38
Urtikarija	59	Kašalj	37
Dijareja	49	Plač	35
Umor	45	Glavobolja	32

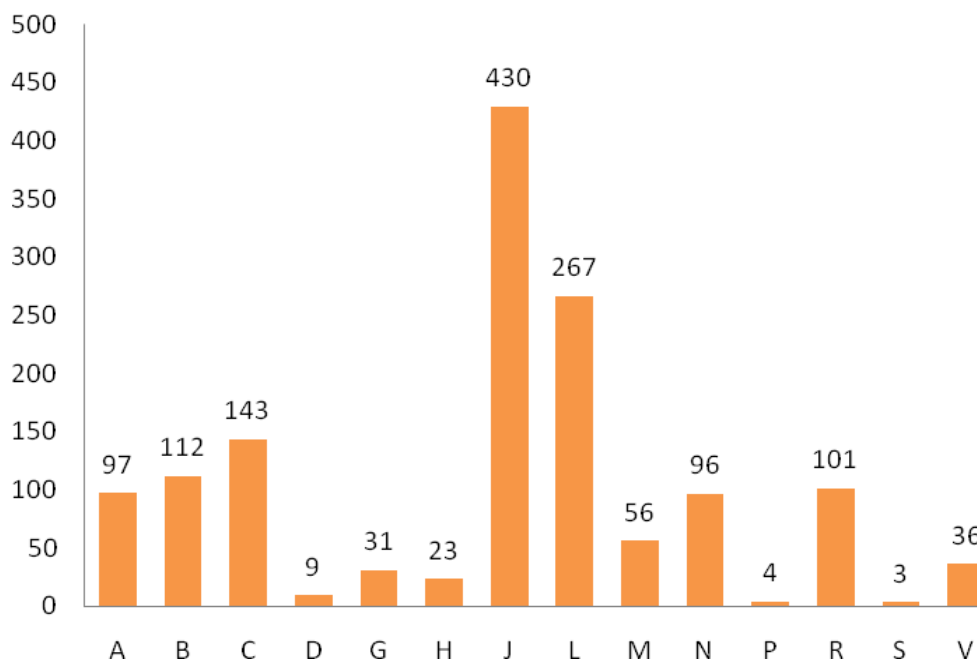
4.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2018. godine prijavljeno je ukupno 1148 validnih slučajeva neželjenih reakcija na lekove (uključujući vakcine). Među zabeleženim bilo je i slučajeva sa dva ili više prijavljenih suspektnih lekova, tako da je ukupan broj evidentiranih lekova za koje se sumnja da su izazvali neželjene reakcije iznosio **1408**. U tabeli 5 i na slici 12 dat je pregled grupa suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 5. Prijavljene grupe lekova pod sumnjom tokom 2018. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	97	6,89
B Krv i krvotvorni organi	112	7,95
C Kardiovaskularni sistem	148	10,16
D Koža i potkožno tkivo	9	0,64
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	31	2,20
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	23	1,63
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	455	30,54
L Antineoplastici i imunomodulatori	268	18,96
M Mišićno-kostni sistem	56	3,98
N Nervni sistem	96	6,82
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	4	0,28
R Respiratorni sistem	101	7,17
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	3	0,21
V Ostalo	36	2,56
UKUPNO	1408	100,00

Najveći broj prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (455), a zatim slede: grupa L *Antineoplastici i imunomodulatori* (268), grupa C *Kardiovaskularni sistem* (148) i grupa B *Krv i krvotvorni organi* (112). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: J07 *Vakcine* (295) (u okviru grupe J), L01 *Antineoplastici* (184) (u okviru grupe L), C09 *Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem* (53) (u okviru grupe C) i B01 *Antitrombotička sredstva* (109) (u okviru grupe B). Prikaz broja prijavljivanih lekova prema ATC grupama dat je na slici 12.



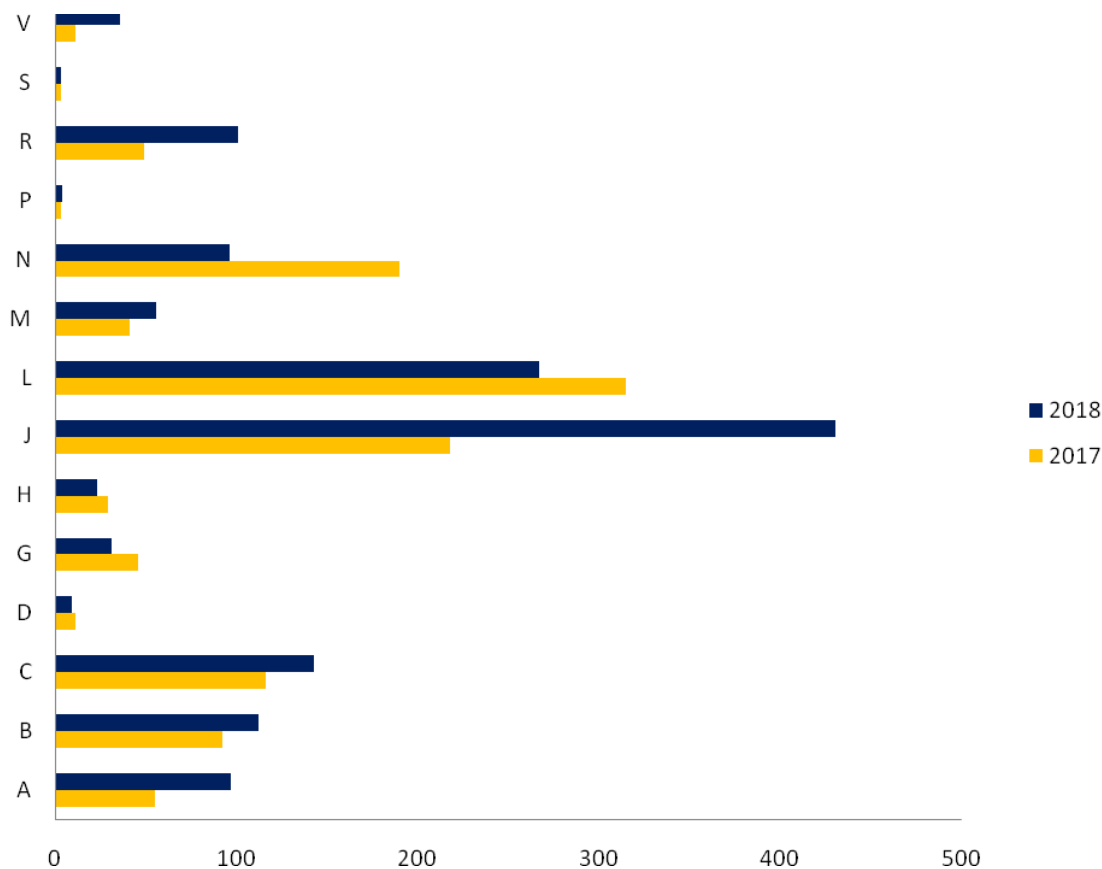
Slika 12. Prikaz prijavljenih grupa lekova pod sumnjom 2018. godine prema ATC klasifikaciji

Tabela 6. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2017. i 2018. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2017.	%	Broj lekova 2018.	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	55	4,66	97	6,89
B Krv i krvotvorni organi	92	7,80	112	7,95
C Kardiovaskularni sistem	116	9,84	148	10,16
D Koža i potkožno tkivo	11	0,93	9	0,64
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	46	3,90	31	2,20
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	29	2,46	23	1,63
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	218	18,49	455	30,54
L Antineoplastici i imunomodulatori	315	26,72	268	18,96
M Mišićno-kostni sistem	41	3,48	56	3,98
N Nervni sistem	190	16,12	96	6,82
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	3	0,25	4	0,28
R Respiratorni sistem	49	4,16	101	7,17

S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	3	0,25	3	0,21
V Ostalo	11	0,93	36	2,56
UKUPNO	1179	100,00	1408	100,00

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom prema ATC grupama za 2018. sa podacima iz prethodnih godina, može se zaključiti da je 2018. najviše lekova pod sumnjom prijavljeno iz ATC grupe J (koja je 2017. bila druga po zastupljenosti), što se može smatrati očekivanim s obzirom na značajan broj literaturnih prijavi NRV, zatim sledi ATC grupa L koja je prethodnih godina bila najzastupljenija u prijavljenim lekovima pod sumnjom. Zabeležen je veći broj prijavi na lekove iz ATC grupe B (treća po zastupljenosti, kao što je zabeleženo 2015. godine), zatim sledi ATC grupa C koja je i 2017. godine bila četvrta među najzastupljenijim ATC grupama. Uredni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2017. i 2018. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 13.



Slika 13. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2017. i 2018. godine prema ATC klasifikaciji

5 Zaključak

Analizom slučajeva NRL koji su u 2018. godini prijavljeni ALIMS-u, ustanovljeno je da je zabeleženo za oko 24% više nego u prethodnoj godini, što je ujedno i najveći broj prijava na godišnjem nivou. Kao i prethodnih godina, može se uočiti da u broju prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove dominiraju prijave nosilaca dozvole što je očekivano, imajući u vidu propisane obaveze nosilaca dozvole za sprovođenjem aktivnosti postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova. Među prijavljenim slučajevima evidentirana je veća zastupljenost prijava NRV usled značajnog broja slučajeva poreklom iz literature koje su nosioci dozvole prosledili ALIMS-u.

Kao i prethodnih godina beleži se pozitivan trend u broju prijava neželjenih reakcija koje pacijenti direktno prijave NCF-u, tako je 2018. godine zabeležen za 10,2% veći broj prijava u odnosu na 2017. godinu. Očekuje se da će se zadržati ovaj pozitivan trend i da će uloga pacijenti u sistemu farmakovigilance biti sve značajnija.

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 značaju prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, u cilju povećanja stope prijavljivanja NRL i efikasnije detekcije signala.