



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

2017



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 izveštaji	6
4	Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija.....	10
4.1	Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu	10
4.2	Neželjene reakcije.....	12
4.3	Lekovi pod sumnjom	14
5	Zaključak	17

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) **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 imunizaciji i načinu zaštite lekovima ("Službeni glasnik RS", br. 11/2006, 25/2013, 63/2013, 99/2013, 118/2013, 65/2014 i 32/2015), 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 **dvanaesti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji i odnosi se na **2017.** godinu.

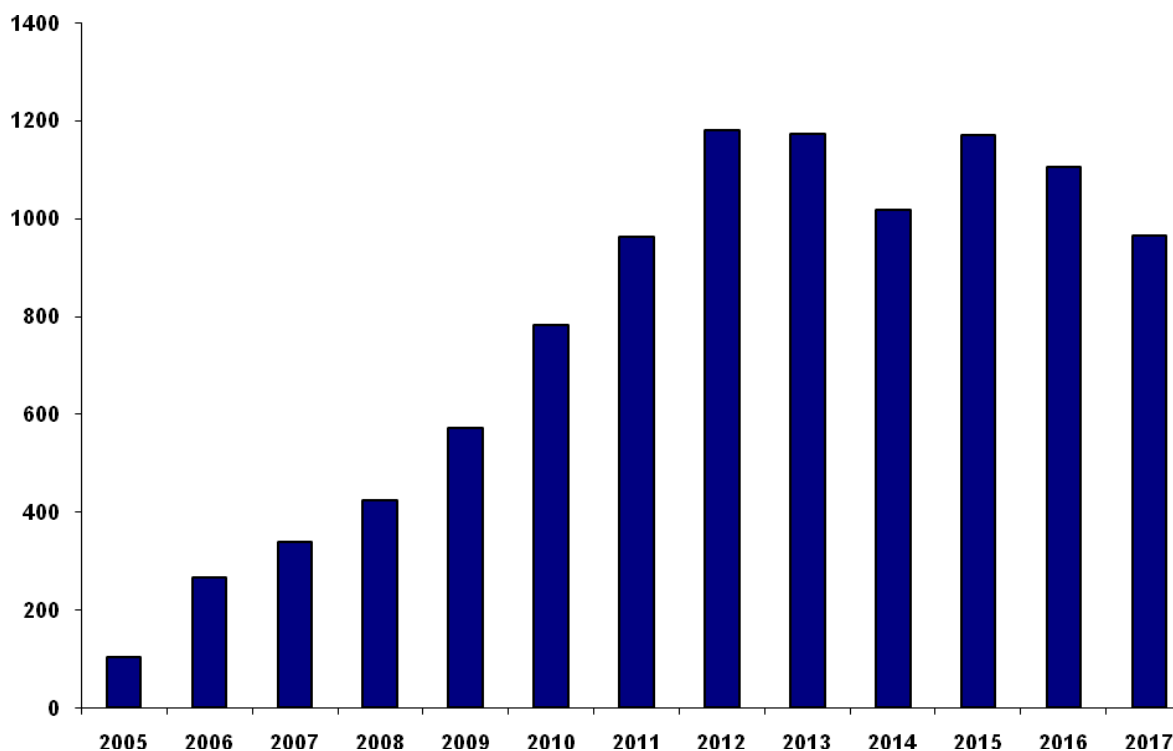
2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2017. godini Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) prijavljena su ukupno **964** slučaja 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).

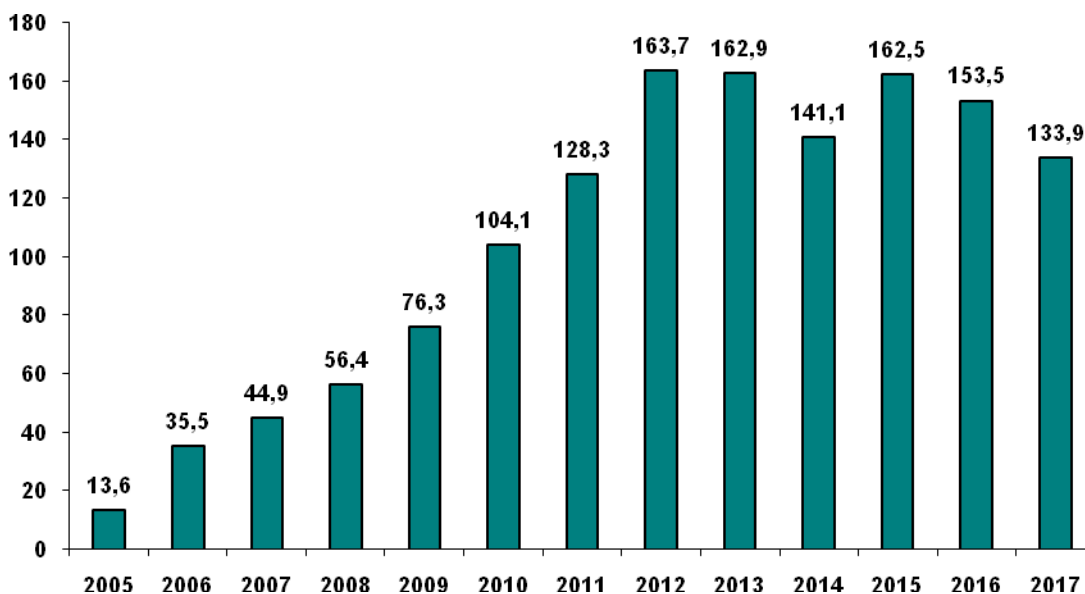
U 2017. godini zabeležen je manji broj prijavljenih slučajeva NRL za 12,76% u odnosu na broj slučajeva zabeležen u 2016. godini (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih trinaest godina (2005-2017)

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



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih trinaest godina (2005-2017)



Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji u poslednjih trinaest godina (2005-2017)

* - 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 2012-2017. 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).

3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2017. godine (964), **903** su bila adekvatno dokumentovana i zadovoljila 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.

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2017. godine data je na slici 3.

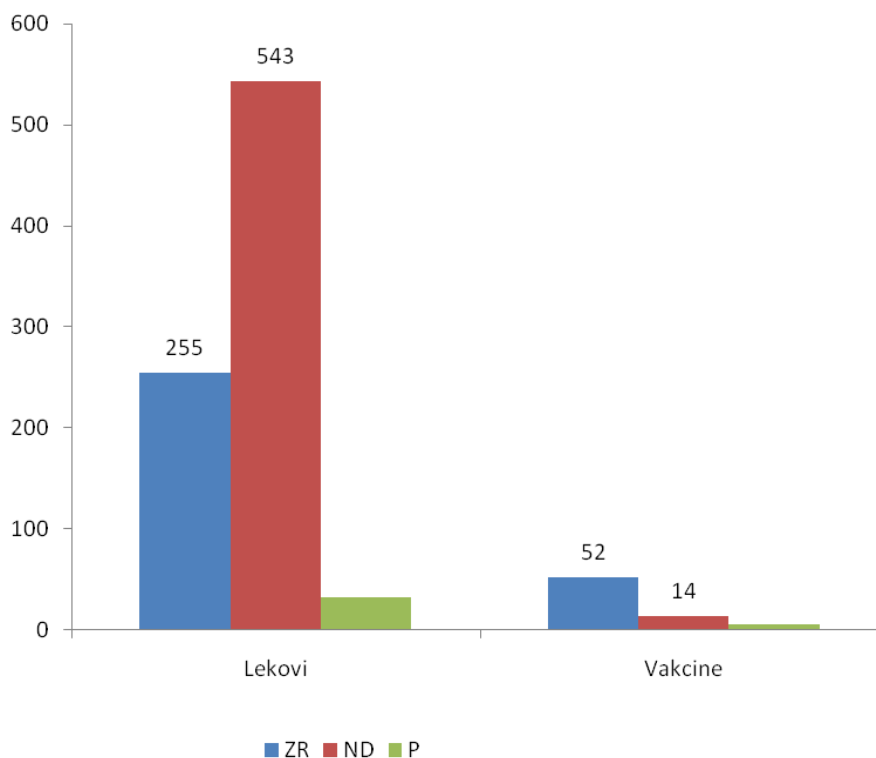


Slika 3. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2017. godine

Od 903 slučaja NRL, 72 slučaja (7,97%) odnosila su se na vakcine (NRV), a preostalih 831 (92,03%) na ostale lekove. Najveći broj prijava neželjenih reakcija potiče od ND koji su NCF-u dostavili 557 (61,68%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 307 (34%) ICSR, a pacijenti 39 (4,32%) (tabela 2, slika 4).

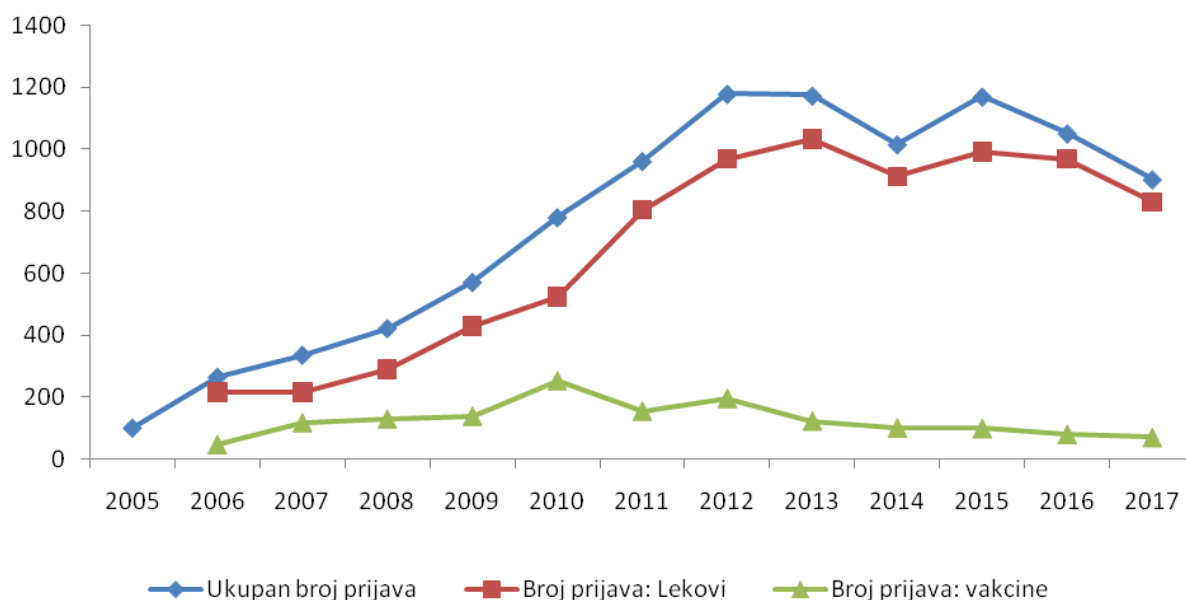
Tabela 2. Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	255	52	307
Nosioci dozvole za lek	543	14	557
Pacijenti	33	6	39
Ukupno	831	72	903



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

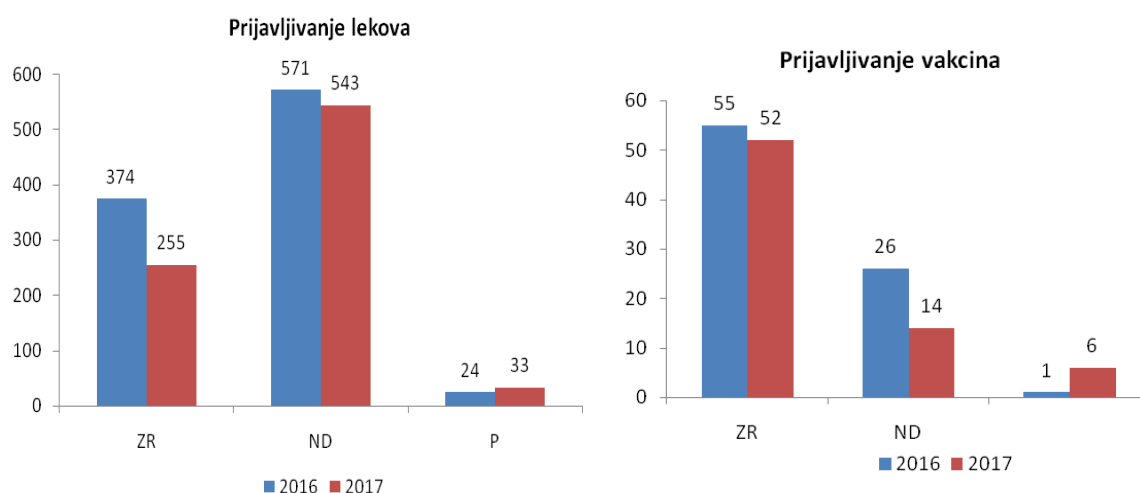
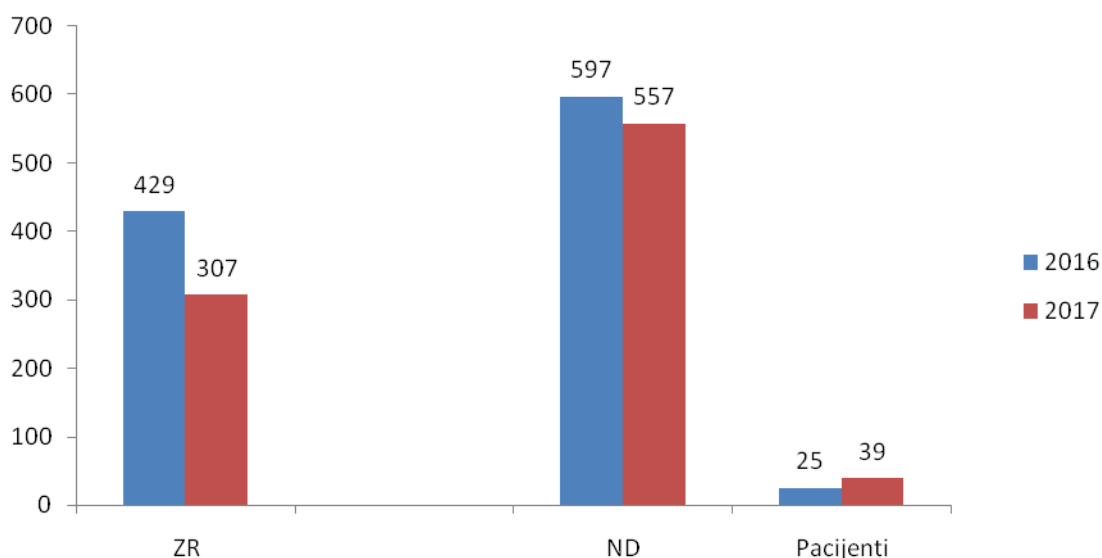
Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove i vakcine, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih trinaest godina dat je na slici 5.



Slika 5. Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji u poslednjih trinaest godina (2005-2017)

Kao i prethodnih godina, najveći broj prijava NRL (ne uključujući vakcine) tokom 2017. godine ALIMS je dobio od ND, i to 543 prijave, što čini 65,34% od ukupnog broja analiziranih prijava NRL. Veće učešće ND u prijavljivanju NRL (slika 6) je očekivano imajući u vidu propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

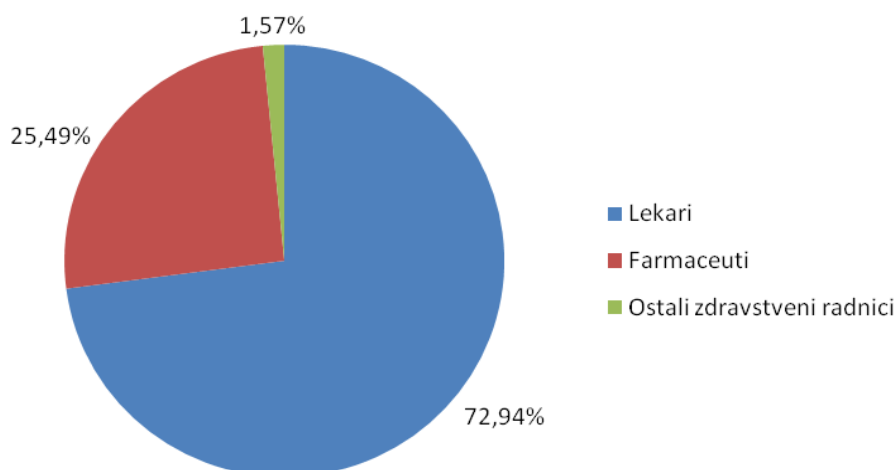
Od 42 kompanije koje su tokom 2017. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanije Sandoz (123; 22,65%), Roche (63; 11,60%), Bayer (57; 11,05%) i Novartis (51; 9,39%), a zatim slede: Janssen (32; 5,89%), Boehringer Ingelheim (30; 5,52%), Pfizer (29; 5,34%), GSK (24; 4,42%), AstraZeneca (23; 4,23%), Richter Gedeon (20; 3,68%) i dr. U odnosu na 2016. godinu, najizraženije povećanje broja dostavljenih prijava je uočeno kod kompanije Sandoz (5,12 puta veći broj prijava).



Slika 6. Uporedni prikaz broja prijava prema izveštaju za 2016. i 2017. godinu

Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 255 prijava NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljeno je iz 84 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (25; 9,8%), Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (13; 5,1%), Dom zdravlja Bač (13; 5,1%), Apoteka Beograd (12, 4,7%), Vojnomedicinska akademija (11; 2,67%), Klinički centar Srbije (10; 3,92%), Dom zdravlja Užice (9; 3,53%), i dr.

Među ZR većinu izveštaja činili su lekari (186; 72,94%), a učestvovanje farmaceuta u prijavljivanju NRL (65; 25,49%) bilo je za 2% manje nego prethodne godine (slika 7).



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

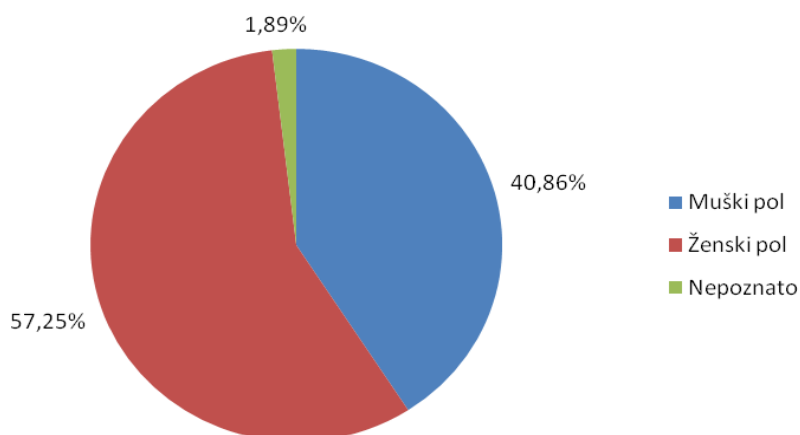
Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2017. godini je zabeležen za 28,71% manji broj prijava neželjenih reakcija posle imunizacije u odnosu na 2016. godinu. Dva nosioca dozvole prijavljivala su slučajeve NRL: Sanofi Aventis (85,71%) i GlaxoSmithKline (14,29%). Najveći broj prijava NRL iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMS-u preko IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“ (20; 38,42%) i ZZJZ Sremska Mitrovica (15; 28,85%).

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.

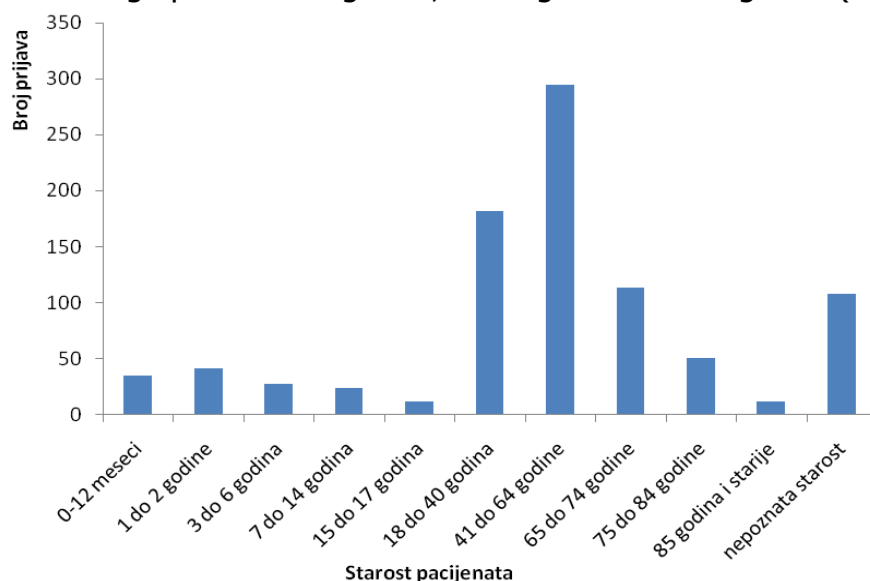
4.1 Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

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

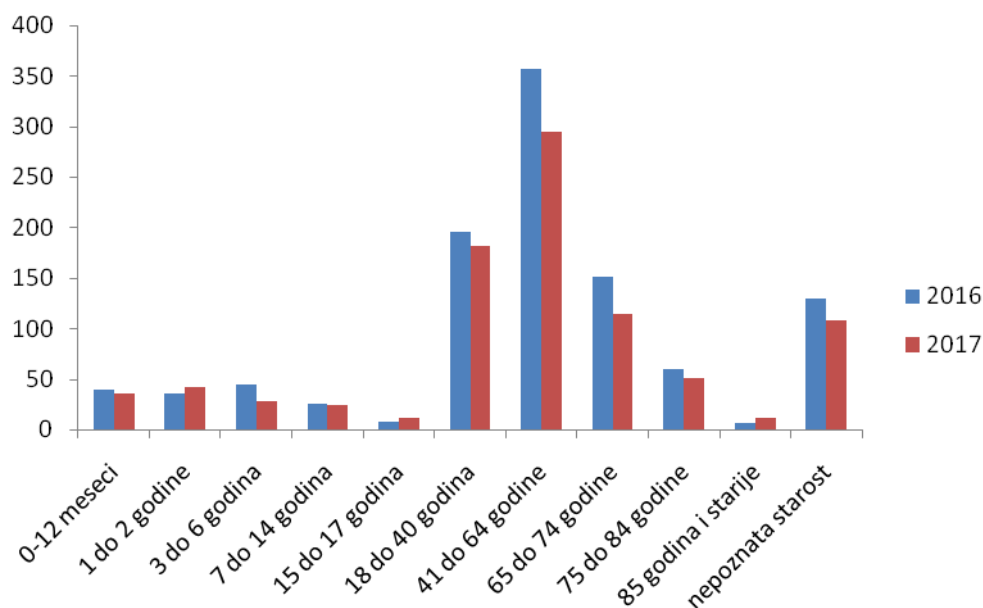


Slika 8. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema polu pacijenata

Zastupljenost starosnih grupa pacijenata u prijavljenim ICSR prikazana je grafički na slici 9. Broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija bio je, kao i prethodne godine, najveći u starosnim grupama 41-64 godine, 18-40 godina i 65-74 godine (slika 10).



Slika 9. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata



Slika 10. Raspodela slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata za 2016. i 2017.

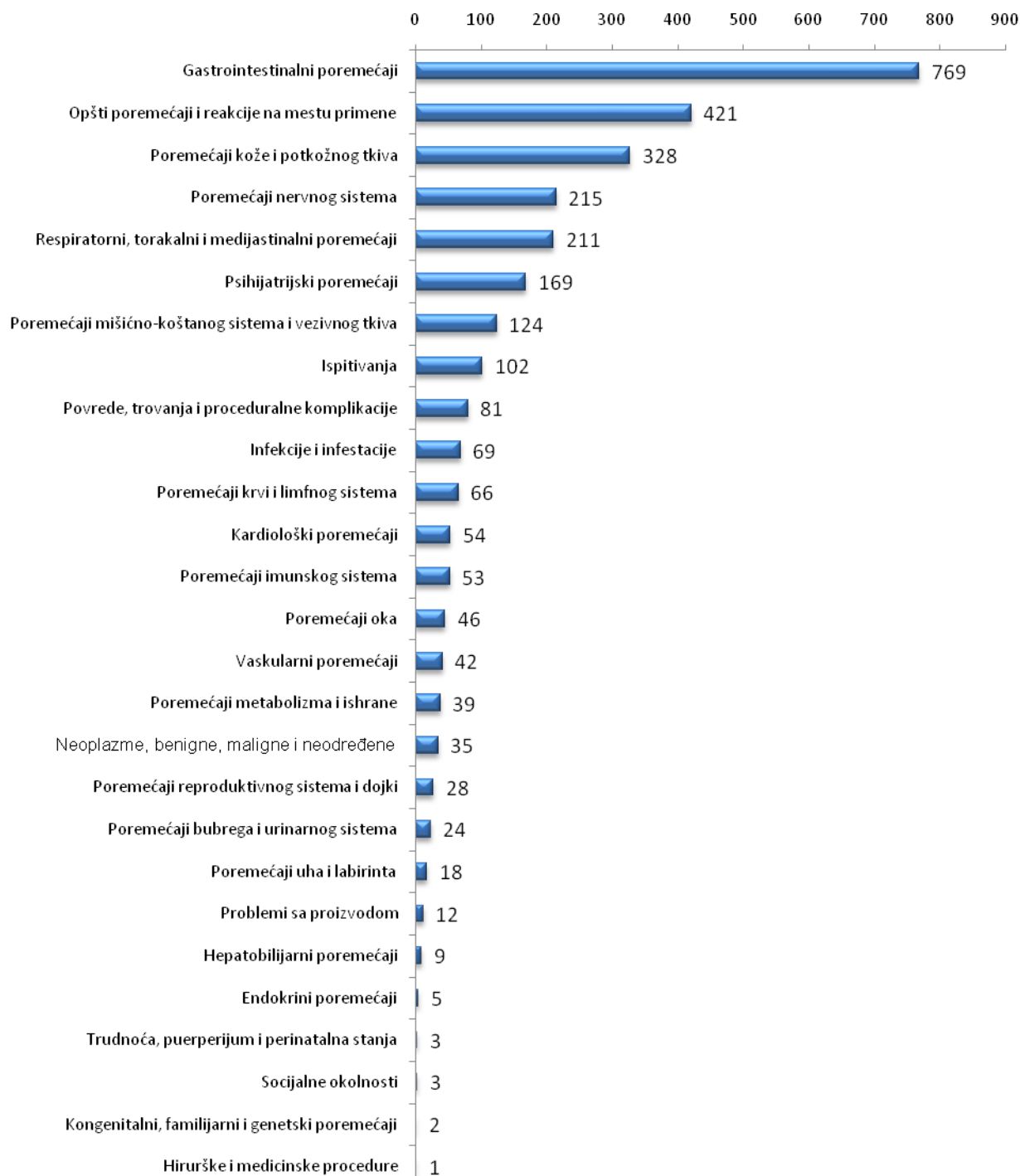
4.2 Neželjene reakcije

U okviru 903 adekvatno dokumentovana slučaja (uključujući vakcine) zabeleženo je 2929 NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2017. godini, najveći broj reakcija pripada sledećim klasama sistema organa (SOC kategorijama): Gastrointestinalni poremećaji (769), Poremećaji i reakcije na mestu primene (421) i Poremećaji kože i potkožnog tkiva (328). 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
Gastrointestinalni poremećaji	769
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	421
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	328
Poremećaji nervnog sistema	215
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	211
Psihijatrijski poremećaji	169
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	124
Ispitivanja	102
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	81
Infekcije i infestacije	69
Poremećaji krvi i limfnog sistema	66
Kardiološki poremećaji	54
Poremećaji imunskog sistema	53
Poremećaji oka	46
Vaskularni poremećaji	42
Poremećaji metabolizma i ishrane	39
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene	35
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	28
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	24
Poremećaji uha i labirinta	18
Problemi sa proizvodom	12
Hepatobilijarni poremećaji	9
Endokrini poremećaji	5
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	3
Socijalne okolnosti	3
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	2
Hirurške i medicinske procedure	1
Ukupno	2929



Slika 11. Prijavljene NRL prema SOC kategoriji

Najčešće prijavljivane NRL u 2017. godini navedene su u tabeli 4.

Tabela 4. Najčešće prijavljivane NRL u toku 2017. godine

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Dijareja	94	Osip	65
Kašalj	86	Svrab	56
Eritem	85	Mučnina	48
Glavobolja	84	Povišena telesna temperatura	46
Bol u abdomenu	82	Insomnija	40
Edem	71	Hemoragija	35
Opstipacija	66	Malaksalost	33

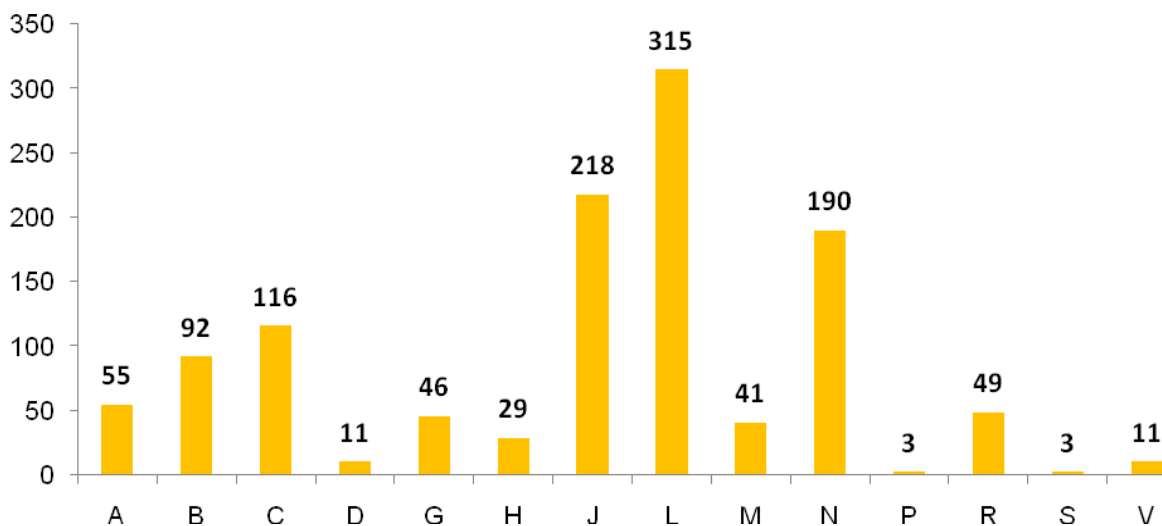
4.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2017. godine prijavljena su ukupno 903 slučaja 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 **1179**. U tabeli 5 i na slici 12 dat je pregled grupa suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 5. Prijavljene grupe lekova pod sumnjom tokom 2017. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	55	6,20%
B Krv i krvotvorni organi	92	6,90%
C Kardiovaskularni sistem	116	7,83%
D Koža i potkožno tkivo	11	1,55%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	46	3,57%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	29	4,03%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	215	15,97%
L Antineoplastici i imunomodulatori	315	34,65%
M Mišićno-kostni sistem	41	3,10%
N Nervni sistem	190	9,53%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	3	0,39%
R Respiratorni sistem	49	2,71%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	3	0,39%
V Ostalo	11	3,18%
UKUPNO	1179	100,00

Najveći broj prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi L *Antineoplastici i imunomodulatori* (315), a zatim slede: grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (215), grupa N *Nervni sistem* (190) i grupa C *Kardiovaskularni sistem* (116). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: L01 *Antineoplastici* (203) (u okviru grupe L), J01 *Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu* (126) (u okviru grupe J), N05 *Psiholeptici* (144) (u okviru grupe N), i C09 *Lekovi koji deluju na renin-angiotenzin sistem* (41) (u okviru grupe C). Prikaz broja prijavljivanih lekova prema ATC grupama dat je na slici 12.

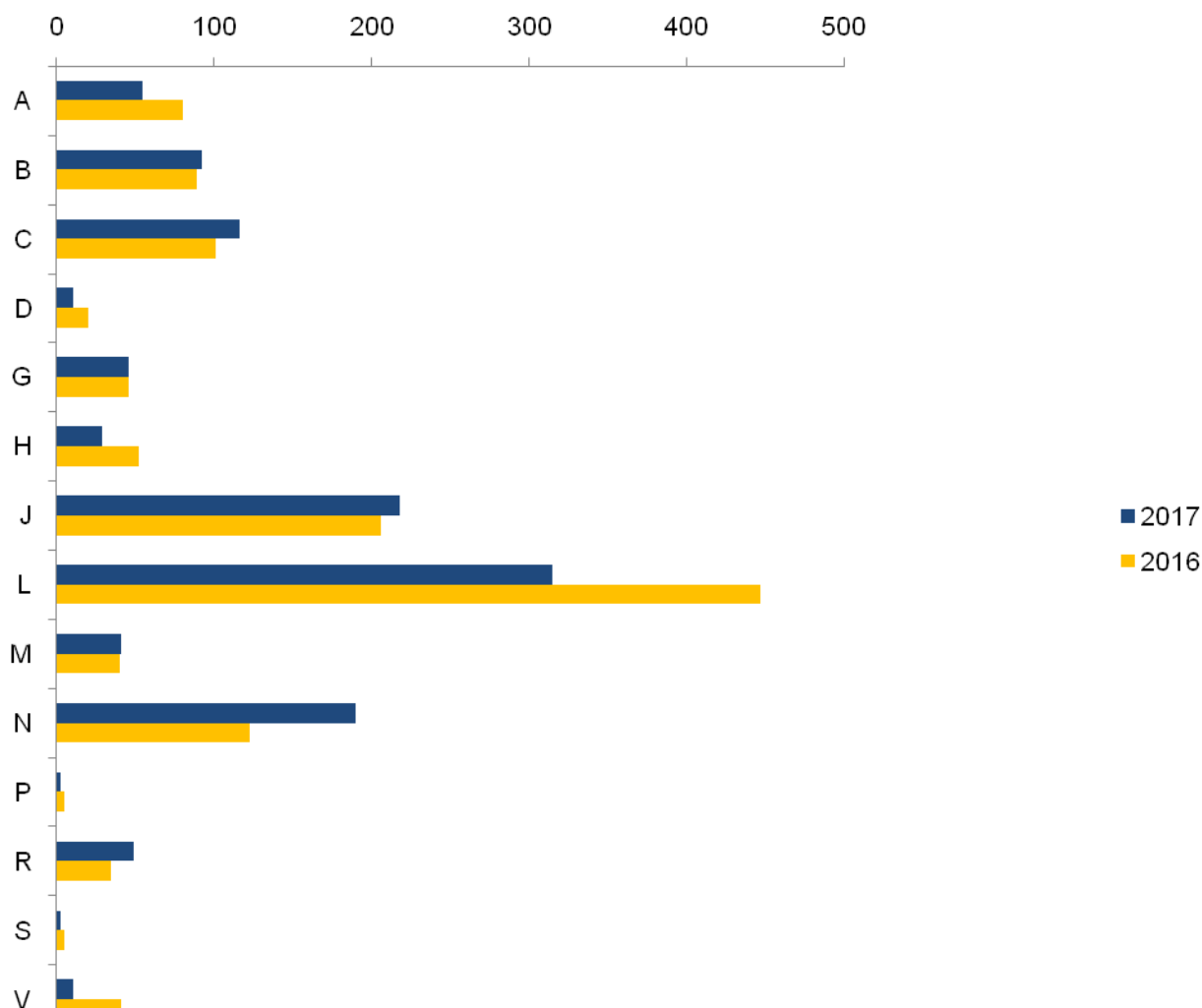


Slika 12. Prikaz prijavljenih grupa lekova pod sumnjom 2017. godine prema ATC klasifikaciji

Tabela 6. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2016. i 2017. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2016.	%	Broj lekova 2017.	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	80	6,20%	55	4,66%
B Krv i krvotvorni organi	89	6,90%	92	7,80%
C Kardiovaskularni sistem	101	7,83%	116	9,84%
D Koža i potkožno tkivo	20	1,55%	11	0,93%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	46	3,57%	46	3,90%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	52	4,03%	29	2,46%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	206	15,97%	218	18,49%
L Antineoplastici i imunomodulatori	447	34,65%	315	26,72%
M Mišićno-kostni sistem	40	3,10%	41	3,48%
N Nervni sistem	123	9,53%	190	16,12%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	5	0,39%	3	0,25%
R Respiratorni sistem	35	2,71%	49	4,16%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	5	0,39%	3	0,25%
V Ostalo	41	3,18%	11	0,93%
UKUPNO	1290	100,00	1179	100,00

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom prema ATC grupama za 2017. sa podacima iz prethodne godine, može se zaključiti da je obe godine ista ATC grupa (L) lekova pod sumnjom bila najviše zastupljena u prijavljenim slučajevima NRL i da su najzastupljenije bile iste 4 ATC grupe kao i 2016: L, J, N, C. Uredni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2016. i 2017. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 13.



Slika 13. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2016. i 2017. godine prema ATC klasifikaciji

5 Zaključak

Analizom slučajeva NRL koji su u 2017. godini prijavljeni NCF-u, ustanovljeno je da je zabeležen nešto manji broj prijavi nego u prethodnoj godini. Može se uočiti da u broju prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove (isključujući vakcine) dominiraju prijave nosilaca dozvole što je očekivano, imajući u vidu propisane obaveze nosilaca dozvole za sprovođenjem aktivnosti postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova. Sa druge strane, u broju prijavi neželjenih reakcija na vakcine dominiraju zdravstveni radnici što se može objasniti dodatnim obavezama za prijavljivanje neželjenih reakcija nakon imunizacije koje su propisane Pravilnikom o imunizaciji i načinu zaštite lekovima.

Iako je u toku 2017. godine zabeležen porast u broju slučajeva koje su pacijenti prijavili direktno ALIMS-u za 86,6% u donosu na 2016. godinu, još uvek je taj broj prijavi mali i može se zaključiti da prijavljivanje pacijenata u Republici Srbiji još uvek nije dovoljno razvijeno.

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