



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

2014



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	11
4.3	Lekovi pod sumnjom.....	13
5	Zaključak.....	16

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
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 (The Uppsala Monitoring Centre)
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**, 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 **deveti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, koji se odnosi na **2014.** godinu.

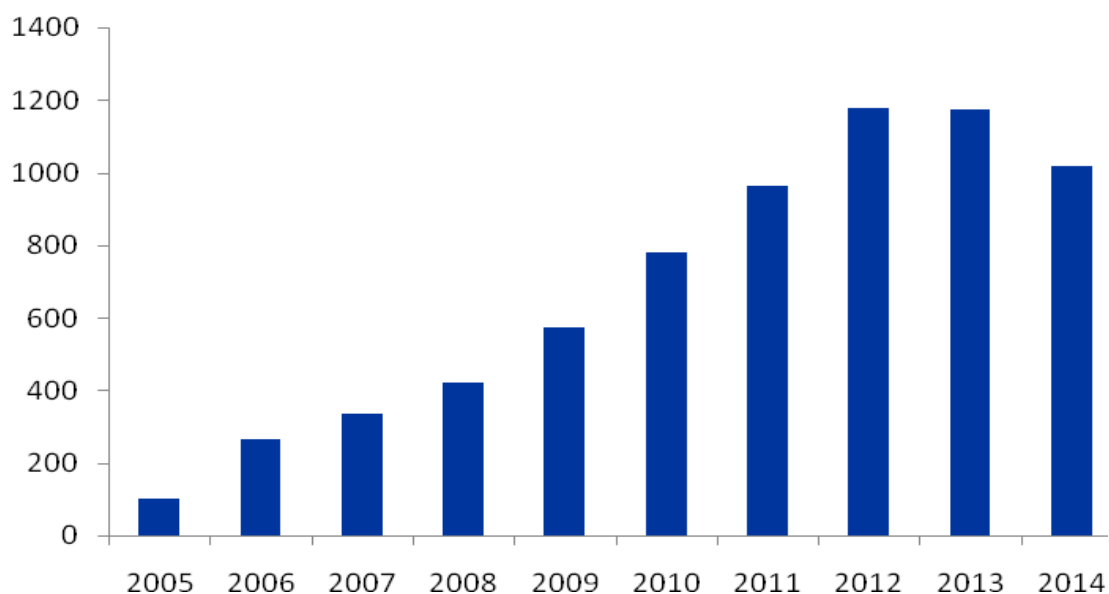
2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2014. godini u Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) evidentirano je ukupno **1016** prijava 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).

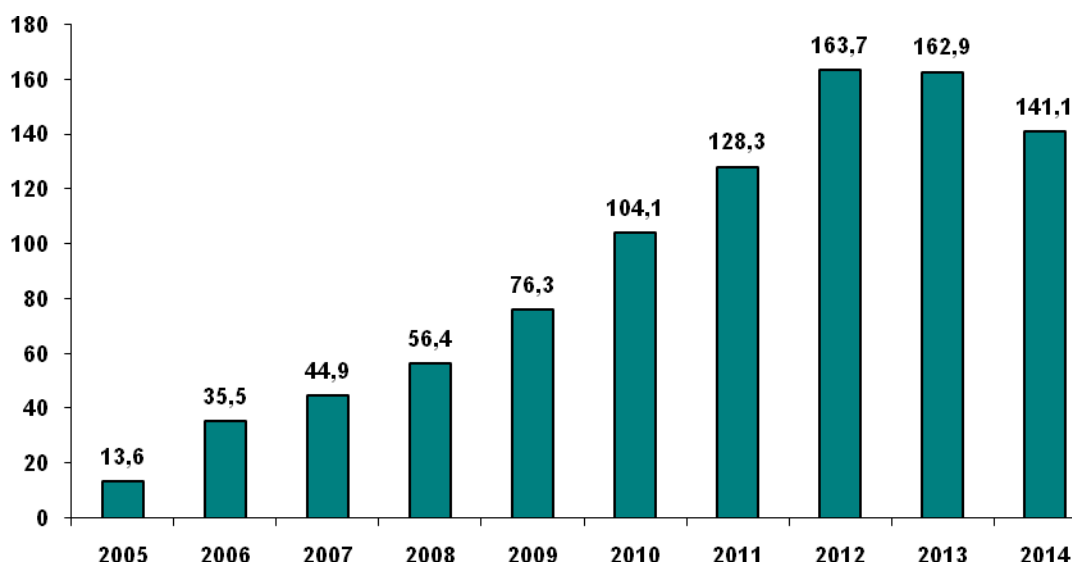
U 2014. godini zabeležen je nešto manji broj slučajeva NRL nego u 2013. godini (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih deset godina (2005-2014)

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



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih deset godina (2005-2014)



Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji u poslednjih deset godina (2005-2014)

* - 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 period 2012-2014. godina 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).

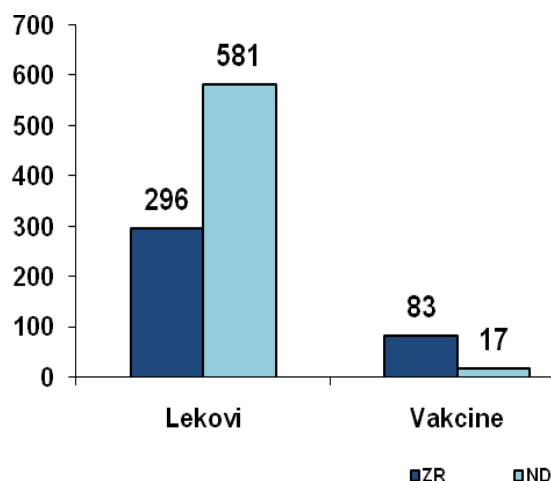
3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2014. godine (1016), **984** 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.

Od 984 slučaja NRL, 103 slučaja (10,47%) odnosila su se na vakcine (NRV), a preostalih 881 (89,53%) na ostale lekove. Najveći broj prijava NRL potiče od ND koji su NCF-u dostavili 598 (60,77%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 379 (38,52%) ICSR, a pacijenti 7 (< 1%) (tabela 2, slika 3).

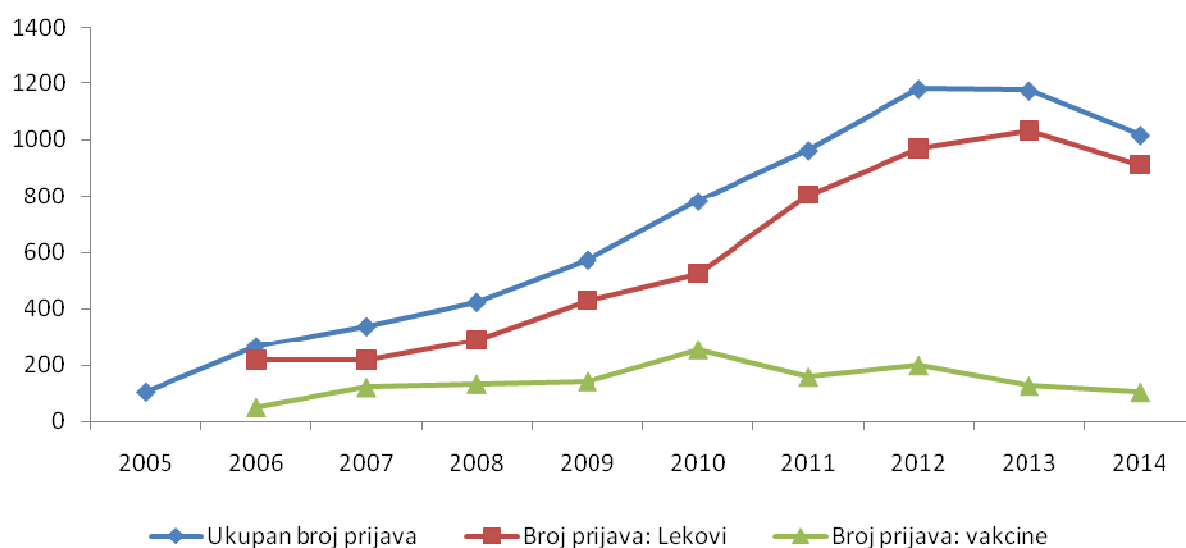
Tabela 2. Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	296	83	379
Nosioci dozvole za lek	581	17	598
Pacijenti	4	3	7
Ukupno	881	103	984



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

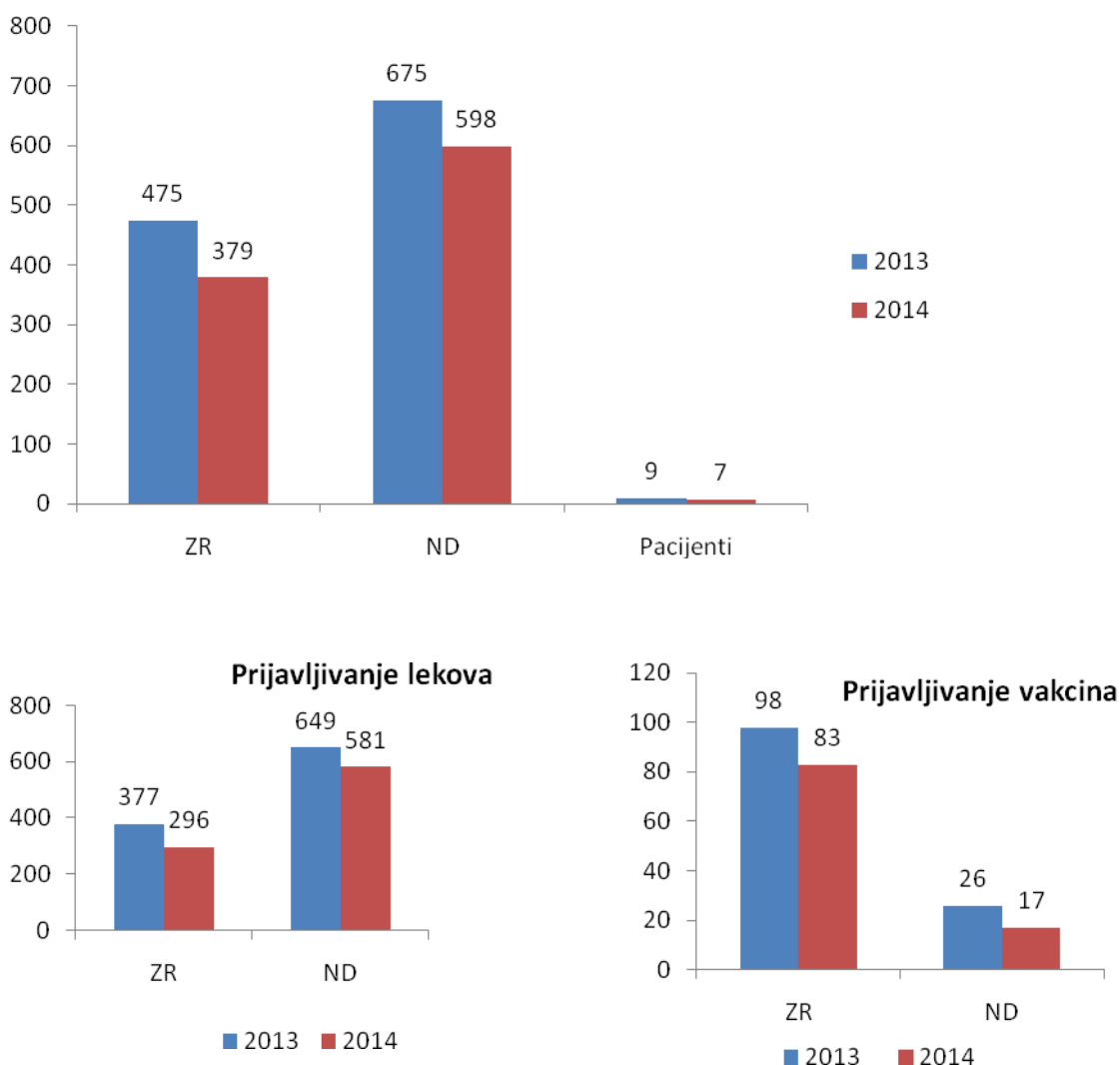
Prikaz broja prijavljenih slučajeva NRL i NRV, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih 10 godina dat je na slici 4.



Slika 4. Prikaz broja slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih deset godina (2005-2014)

Kao i prethodne godine, najveći broj prijava u 2014. godini ALIMS je dobio od ND, i to 598 prijava, što čini 60,77% od ukupnog broja analiziranih prijava. Ovaj odnos između broja slučajeva prijavljenih NCF-u od ND (60,77 %) i ZR (38,52 %) je očekivan imajući u vidu stroge propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova (slika 5).

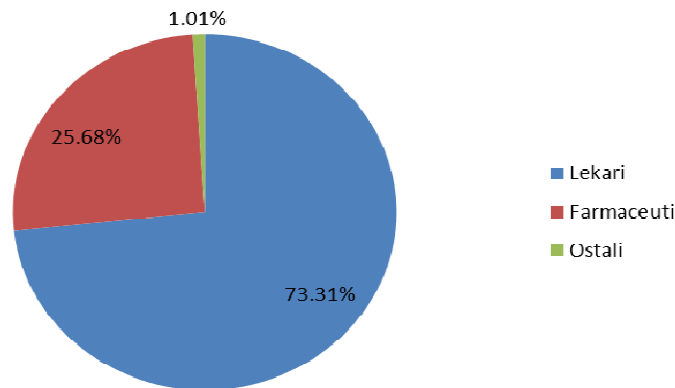
Od 40 kompanija koje su tokom 2014. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanija Roche (161; 26,92%) i Bayer (90; 15,05%), a zatim slede: Novartis (62; 10,37%), Sandoz (37; 6,19%), Pfizer (35; 5,85%), Richter Gedeon (29; 4,85%), Merck Sharp & Dohme (20; 3,34%), Janssen-Cilag (19; 3,17%), Hemofarm (18; 3,01%), i dr. U odnosu na 2013. godinu, najizraženije povećanje broja dostavljenih prijava je uočeno kod kompanije Novartis (82% veći broj prijava) i kompanije Bayer (47% veći broj prijava). Kompanija Roche je po broju dostavljenih ICSR bila vodeća u 2014. godini, sa 10 % veći brojem prijava u odnosu na 2013. godinu.



Slika 5. Uporedni prikaz broja prijava prema izveštaču za 2013. i 2014. godinu

Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 296 prijava NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljeno je iz 84 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Klinički centar Srbije (38; 12,83%), Vojnomedicinska akademija (21; 7,09%), Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (18; 6,08%), Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (16; 5,41%), Apoteka Beograd (11; 3,71%), Dom zdravlja Senta (11; 3,71%), Apoteka Subotica (9; 3,04%), i dr.

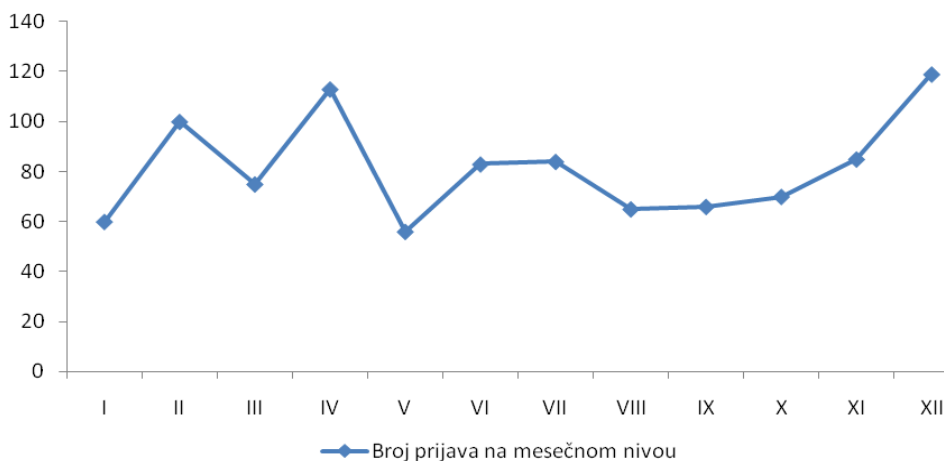
Među ZR koji su direktno NCF-u prijavljivali NRL (koje ne uključuju vakcine) dominiraju lekari (217; 73,31 %) (slika 6).



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

Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2014. godini je došlo do određenog pada u broju prijava neželjenih reakcija posle imunizacije, kao što se može videti na slici 5. Ovaj trend je uočen kako u prijavljivanju od strane ZR, tako i kod ND. Tri nosioca dozvole su prijavljivali slučajeve NRV: Sanofi Aventis (14; 82,35%), Pfizer (2, 11,76%) i GlaxoSmithKline (1; 5,89%). Najveći broj prijava NRV iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMIS-u preko ZZJZ Sremska Mitrovica (53; 63,85%), a zatim slede DZ Stara Pazova (11; 13,25%) i DZ Bačka Palanka (10; 12,05%).

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2014. godine data je na slici 7.



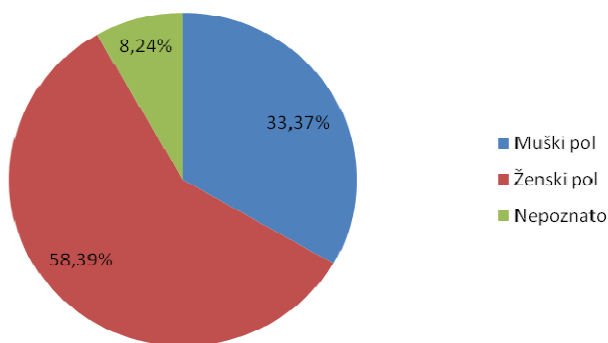
Slika 7. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2014. godine

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

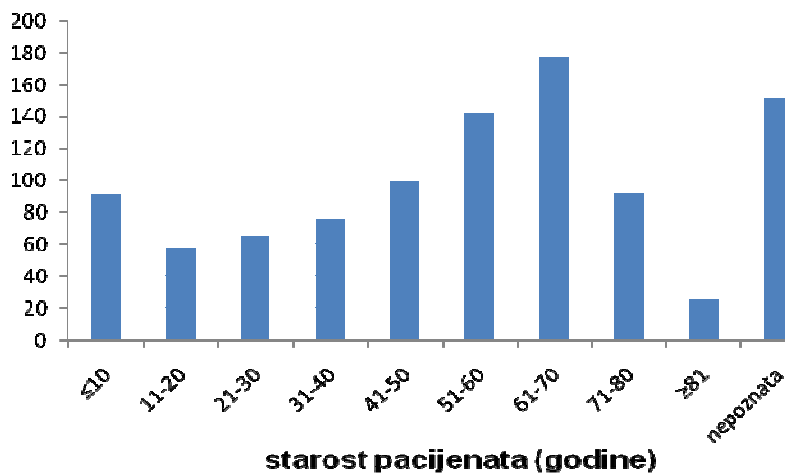
U prijavljenim slučajevima NRL dominirao je ženski pol. Zastupljenost polova u analiziranim ICSR prikazana je grafički na slici 8.



Slika 8. Raspodela prijavljenih slučajeva 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.

broj prijava



Slika 9. Raspodela prijavljenih slučajeva NRL prema starosti pacijenata

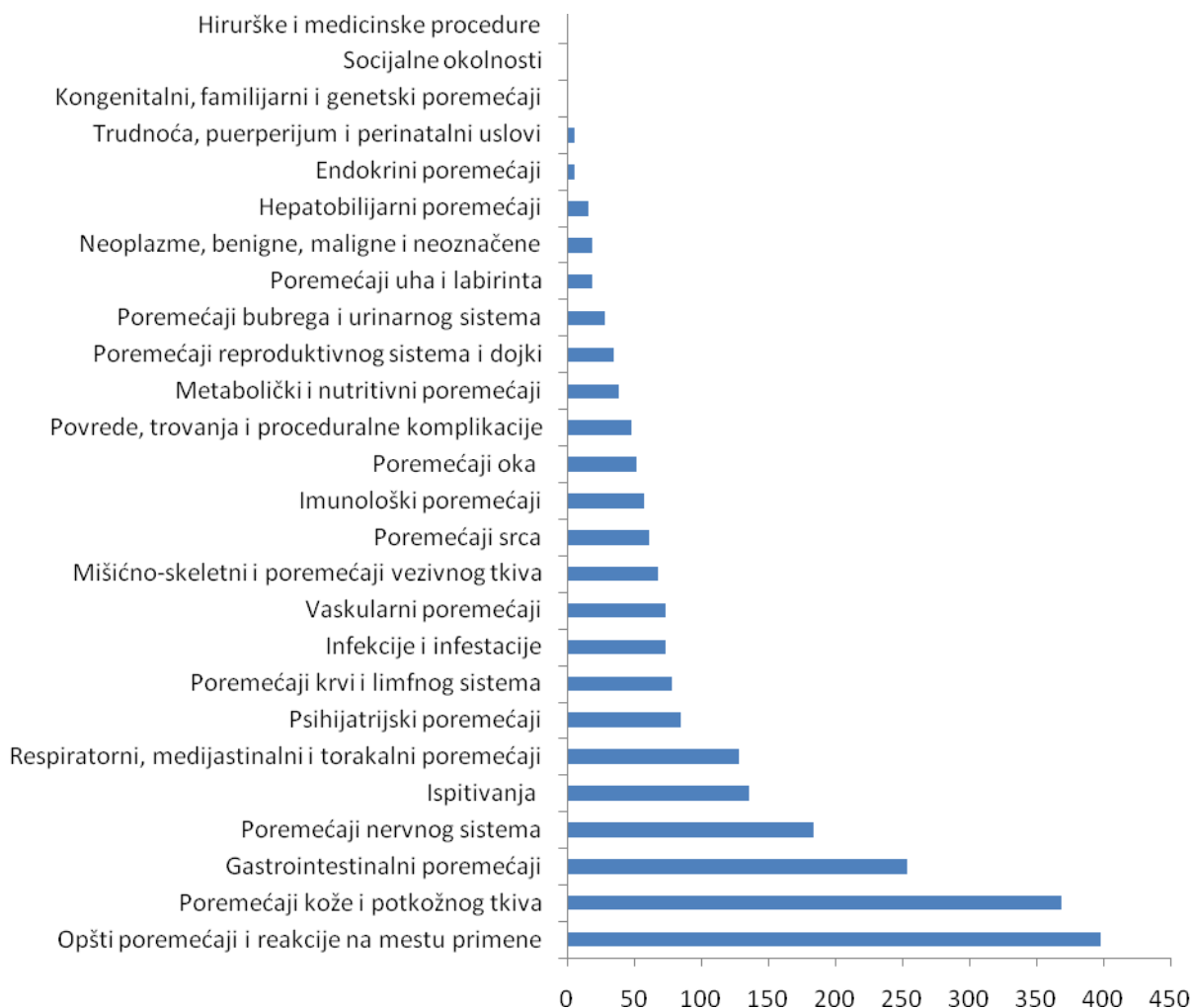
4.2 Neželjene reakcije

U okviru 984 adekvatno dokumentovana slučaja (uključujući vakcine) zabeleženo je 2238 NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2014. godini, najveći broj reakcija pripada sledećim klasama sistema organa (SOC): Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (398), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (369) i Gastrointestinalni poremećaji (254). Broj prijavljenih NRL prema SOC kategorijama dat je u tabeli 3 i na slici 10, 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	398
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	369
Gastrointestinalni poremećaji	254
Poremećaji nervnog sistema	184
Ispitivanja	136
Respiratorni, medijastinalni i torakalni poremećaji	128
Psihijatrijski poremećaji	85
Poremećaji krvi i limfnog sistema	78
Infekcije i infestacije	74
Vaskularni poremećaji	74
Mišićno-skeletni i poremećaji vezivnog tkiva	68
Poremećaji srca	61
Imunološki poremećaji	58
Poremećaji oka	52
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	48
Metabolički i nutritivni poremećaji	39
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	35
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	28
Poremećaji uha i labirinta	19
Neoplazme, benigne, maligne i neoznačene	19
Hepatobilijarni poremećaji	16
Endokrini poremećaji	6
Trudnoća, puerperijum i perinatalni uslovi	6
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	1
Socijalne okolnosti	1
Hirurške i medicinske procedure	1
Ukupno	2238



Slika 10. Prijavljene NRL prema SOC kategoriji

Tabela 4. Najčešće prijavljivane NRL u toku 2014. godine

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Osip	103	Drhtavica	32
Eritem	81	Dispnea	30
Edem	79	Glavobolja	25
Reakcija na mestu primene	67	Malaksalost	24
Svrab	67	Izostanak efikasnosti	22
Povišena telesna temperatura	65	Tremor	21
Urtikarija	64	Kašalj	21
Mučnina	62	Neutropenija	20
Preosetljivost	54	Somnolencija	19
Abnormalno plakanje	41	Trombocitopenija	18
Povraćanje	38	Hipotenzija	17
Dijareja	33	Parestezija	17
Vrtoglavica	33	Bol u trbuhu	16

Profil najčešće prijavljivanih NRL u 2014. godini sličan je rezultatima spontanog prijavljivanja iz prethodnih godina.

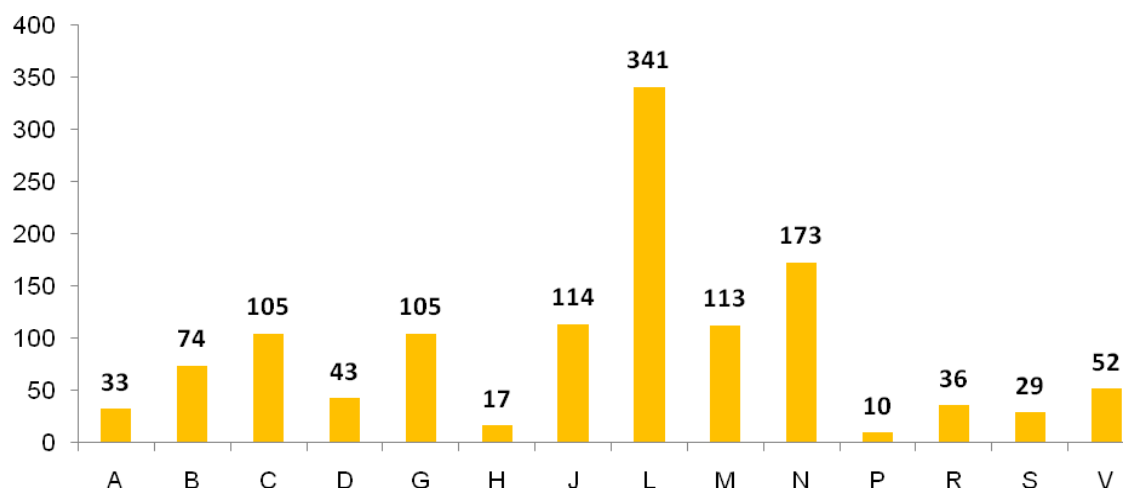
4.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2014. godine prijavljen je ukupno 881 slučaj NRL (ne 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 NRL iznosio **1245**. U tabeli 5 i na slici 11 prikazan je broj suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 5. Prijavljeni lekovi pod sumnjom tokom 2014. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	33	2,65
B Krv i krvotvorni organi	74	5,94
C Kardiovaskularni sistem	105	8,43
D Koža i potkožno tkivo	43	3,45
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	105	8,43
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	17	1,37
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	114	9,16
L Antineoplastici i imunomodulatori	341	27,39
M Mišićno-kostni sistem	113	9,08
N Nervni sistem	173	13,90
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	10	0,80
R Respiratorni sistem	36	2,89
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	29	2,33
V Ostalo	52	4,18
UKUPNO	1245	100,00

Najviše prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi L *Antineoplastici i imunomodulatori* (341), a zatim slede: grupa N *Nervni sistem* (173), grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (114) i grupa M *Mišićno-kostni sistem* (113). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: L01 *Antineoplastici* (206) (u okviru grupe L), N06 *Psihoanaleptici* (56) (u okviru grupe N), J01 *Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu* (97) (u okviru grupe J) i M01 *Antiinflamatorni i antireumatski lekovi* (83) (u okviru grupe M). Prikaz broja prijavljivanih grupa lekova dat je na slici 11.

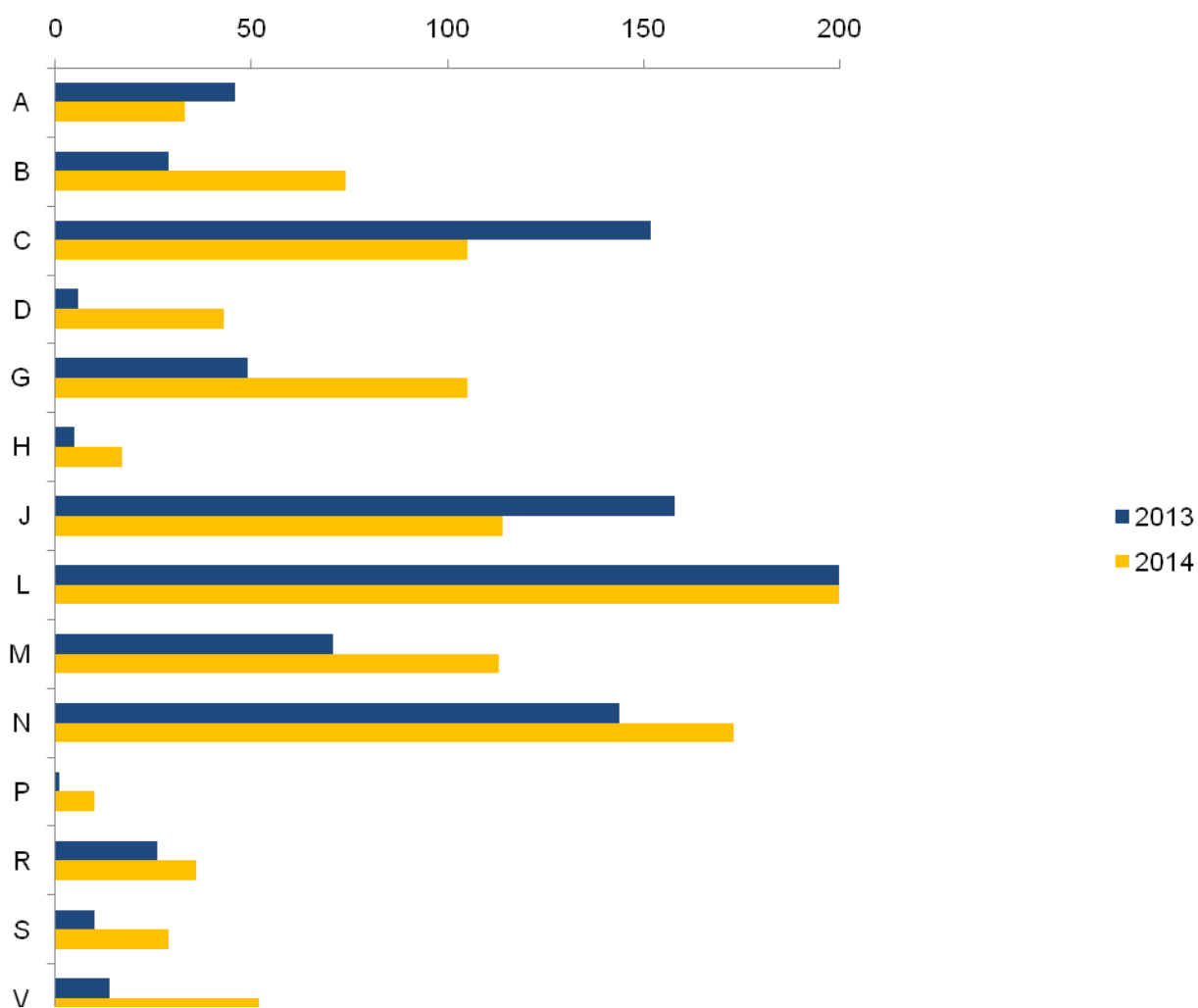


Slika 11. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom 2014. godine prema ATC grupama

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom (ne uključujući vakcine) prema ATC grupama za 2014. 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 (2013: L, J, C, N vs. 2014: L, N, J, M). Uporedni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2013. i 2014. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 12.

Tabela 6. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2013. i 2014. g. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Br. lekova 2013.	%	Broj lekova 2014.	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	46	4,29	33	2,65
B Krv i krvotvorni organi	29	2,71	74	5,94
C Kardiovaskularni sistem	152	14,18	105	8,43
D Koža i potkožno tkivo	6	0,56	43	3,45
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	49	4,57	105	8,43
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	5	0,47	17	1,37
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	158	14,74	114	9,16
L Antineoplastici i imunomodulatori	361	33,68	341	27,39
M Mišićno-kostni sistem	71	6,62	113	9,08
N Nervni sistem	144	13,43	173	13,90
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	1	0,09	10	0,80
R Respiratorni sistem	26	2,43	36	2,89
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	10	0,93	29	2,33
V Ostalo	14	1,31	52	4,18
UKUPNO	1032	100,00	1245	100,00



Slika 12. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2013. i 2014. godine prema ATC klasifikaciji

5 Zaključak

Analizom slučajeva NRL koji su u 2014. godini prijavljeni NCF-u, ustanovljeno je da je zabeležen nešto manji broj prijave 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 prijave 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.

Imajući u vidu da su u 2014. 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 neželjenih reakcija na lekove, u cilju povećanja stope prijavljivanja NRL i efikasnije detekcije signala.