



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

## 2015



**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](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs) • **W** [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

## **Sadržaj**

1	Opšte informacije .....	<b>4</b>
2	Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija.....	<b>5</b>
3	Struktura prijavljenih slučajeva i izveštači.....	<b>6</b>
4	Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija .....	<b>10</b>
4.1	Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu .....	<b>10</b>
4.2	Neželjene reakcije .....	<b>11</b>
4.3	Lekovi pod sumnjom.....	<b>13</b>
5	Zaključak.....	<b>16</b>

## 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 (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 (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 **deseti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji, koji se odnosi na **2015.** godinu.

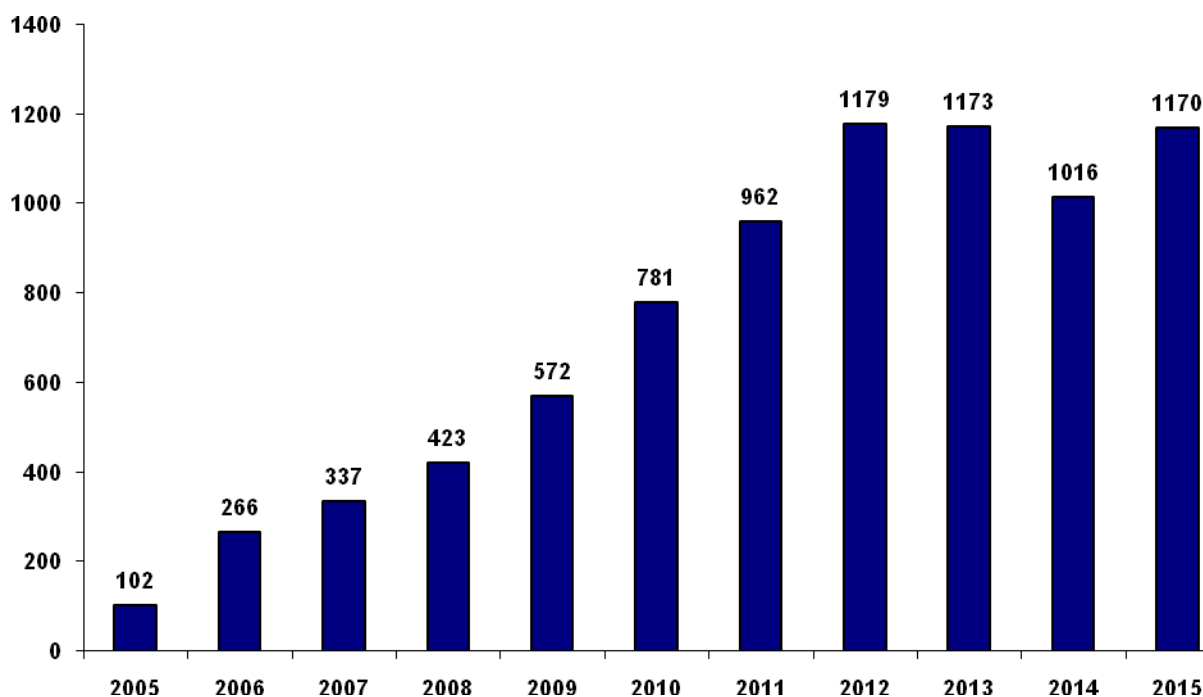
## 2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2015. godini u Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) evidentirano je ukupno **1170** 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).

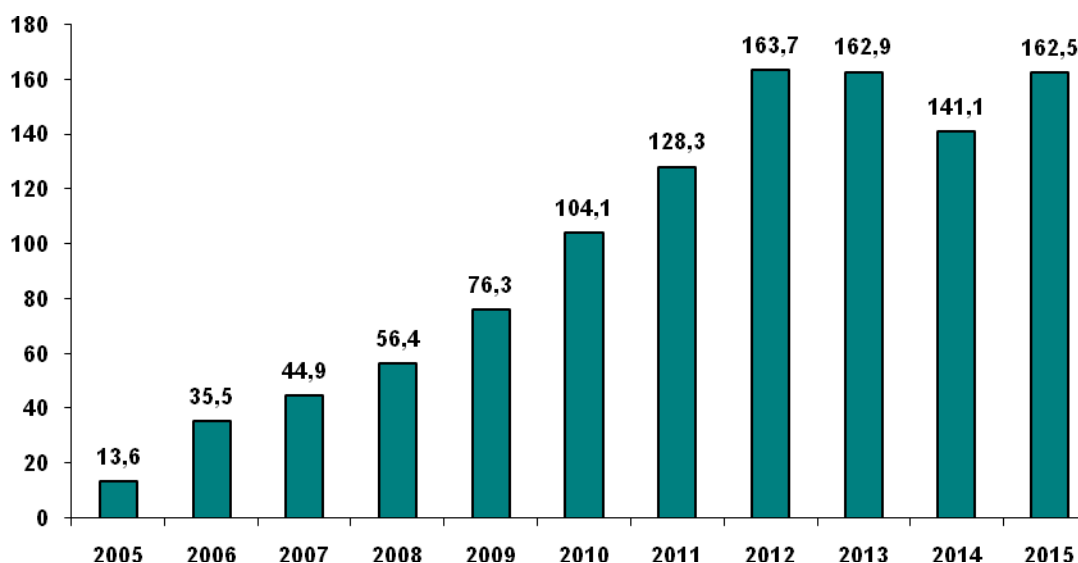
U 2015. godini zabeležen je porast u broju prijavljenih slučajeva NRL za 15% u odnosu na broj slučajeva zabeležen u 2014. godini (tabela 1, slike 1 i 2).

**Tabela 1.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL u Republici Srbiji u poslednjih jedanaest godina (2005-2015)

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



**Slika 1.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou u Republici Srbiji u poslednjih jedanaest godina (2005-2015)



**Slika 2.** Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva NRL na godišnjem nivou na milion stanovnika\* u Republici Srbiji u poslednjih jedanaest godina (2005-2015)

\* - 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 2012-2015. 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).

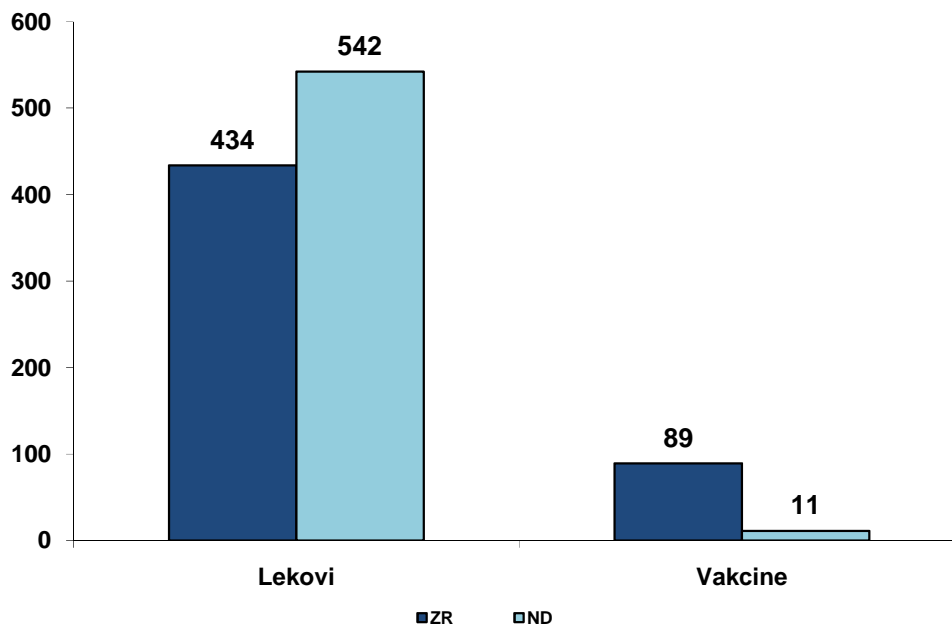
### 3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

Među slučajevima koji su prijavljeni NCF-u tokom 2015. godine (1170), **1094** 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 prijavi NRL.

Od 1094 slučaja NRL, 101 slučaj (9,23%) odnosio se na vakcine (NRV), a preostalih 993 (90,77%) na ostale lekove. Najveći broj prijavi neželjenih reakcija potiče od ND koji su NCF-u dostavili 553 (50,54%) ICSR. Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili NCF-u 526 (47,80%) ICSR, a pacijenti 18 (1,66%) (tabela 2, slika 3).

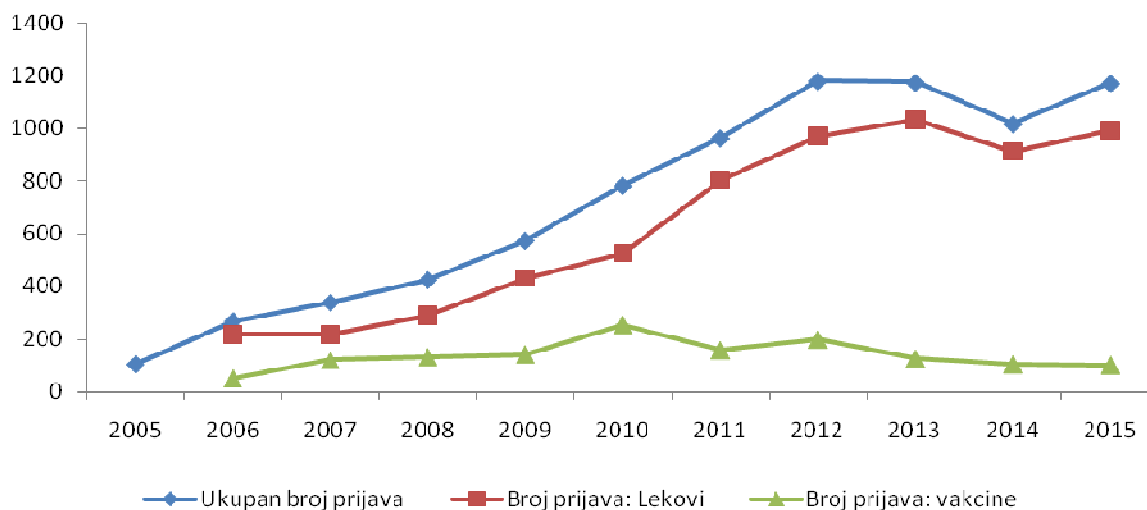
**Tabela 2.** Prikaz broja prijava NRL i NRV od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NRV	Ukupno
Zdravstveni radnici	434	89	523
Nosioci dozvole za lek	542	11	553
Pacijenti	17	1	18
Ukupno	993	101	1094



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

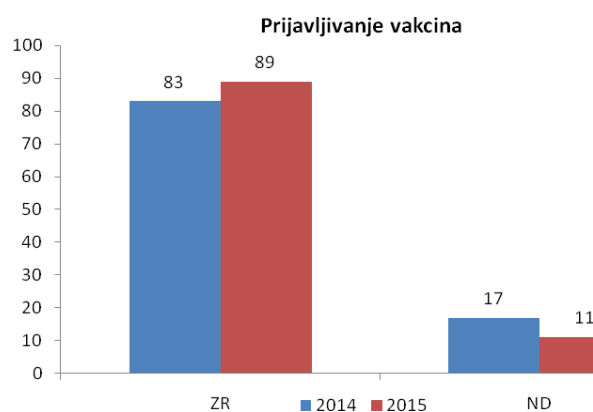
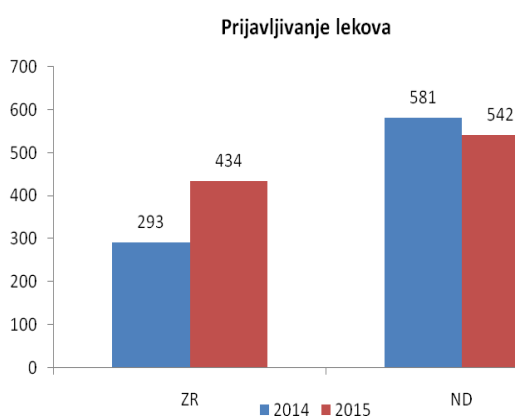
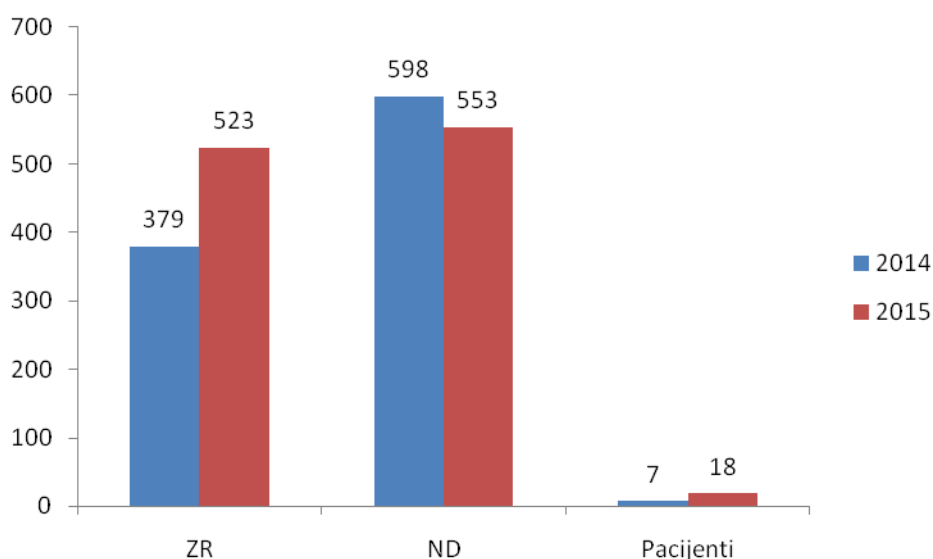
Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na lekove i vakcine, kao i ukupnog broja prijava u poslednjih 11 godina dat je na slici 4.



**Slika 4.** Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji u poslednjih jedanaest godina (2005-2015)

Kao i prethodnih godina, najveći broj prijava NRL (ne uključujući vakcine) tokom 2015. godine ALIMS je dobio od ND, i to 542 prijave, što čini 54,58% od ukupnog broja analiziranih prijava NRL. Veće učešće ND u prijavljivanju NRL (slika 5) je očekivano imajući u vidu propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

Od 43 kompanije koje su tokom 2015. dostavljale prijave NRL sa teritorije Republike Srbije, najveći udeo u prijavljivanju (ne uključujući vakcine) imale su kompanija Bayer (113; 20,85%) i Roche (62; 11,44%), a zatim slede: GlaxoSmithKline (41; 7,56%), Richter Gedeon (38; 7,01%), Pfizer (36; 6,64%), Sanofi (33; 6,08%), Boehringer Ingelheim (32; 5,9%), Novartis (25; 4,61%), Novo Nordisk (21; 3,87%) i Hemofarm (15; 2,77%) i dr. U odnosu na 2014. godinu, najizraženije povećanje broja dostavljenih prijava je uočeno kod kompanije Bayer (za 24% veći broj prijava) i kompanije GlaxoSmithKline (2,9 puta veći broj prijava).

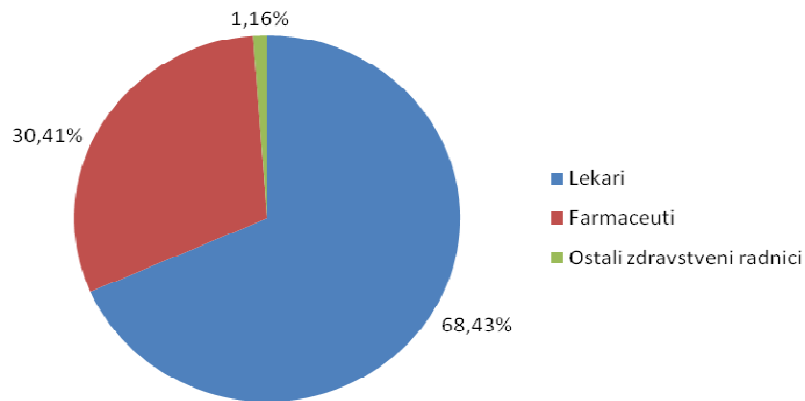


**Slika 5.** Uporedni prikaz broja prijava prema izveštaču za 2014. i 2015. godinu



Kada je reč o direktnom prijavljivanju ZR NCF-u, 434 prijave NRL (koje ne uključuju vakcine) prijavljene su iz 95 zdravstvenih ustanova, a najveći broj potiče iz sledećih: Klinički centar Srbije (44; 10,14%), Gradski zavod za hitnu medicinsku pomoć (29; 6,68%), Vojnomedicinska akademija (18; 4,15%), Dom zdravlja Bač (18; 4,15%), Dom zdravlja Senta (14; 3,22%), Apoteka Subotica (11, 2,53%), Dom zdravlja Užice (11, 2,53%) i dr.

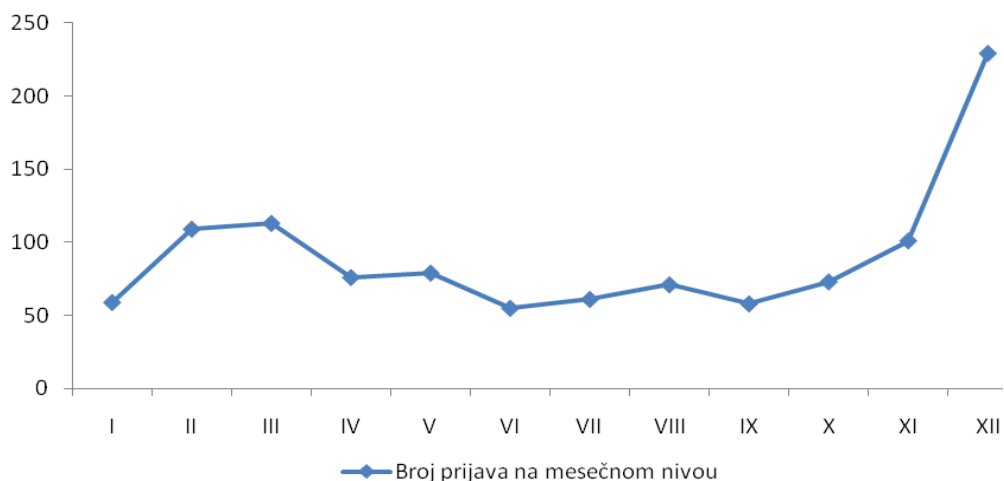
Među ZR većinu izveštača činili su lekari (297; 68,43%), ali se može uočiti da je sve veće uključivanje farmaceuta u prijavljivanje NRL (132; 30,41%) (slika 6).



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

Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, u 2015. godini je zabeležen za 1,9% manji broj prijava neželjenih reakcija posle imunizacije u odnosu na 2014. godinu, pri čemu je zabeležen pozitivan trend u prijavljivanju ZR, kao što se može videti na slici 5. Četiri nosioca dozvole su prijavljivala slučajeve NRV: Sanofi Aventis (8; 72,70%), GlaxoSmithKline (1; 9,10%), Merck Sharp & Dohme (1; 9,10%) i Mylan (1; 9,10%). Najveći broj prijava NRV iz zdravstvenih ustanova prosleđen je ALIMIS-u preko IZJZS „Dr Milan Jovanović Batut“ (34; 38,20%), ZZJZ Sremska Mitrovica (18; 20,22%) i ZZJZ Šabac (9; 10,11 %).

Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2015. godine data je na slici 7.



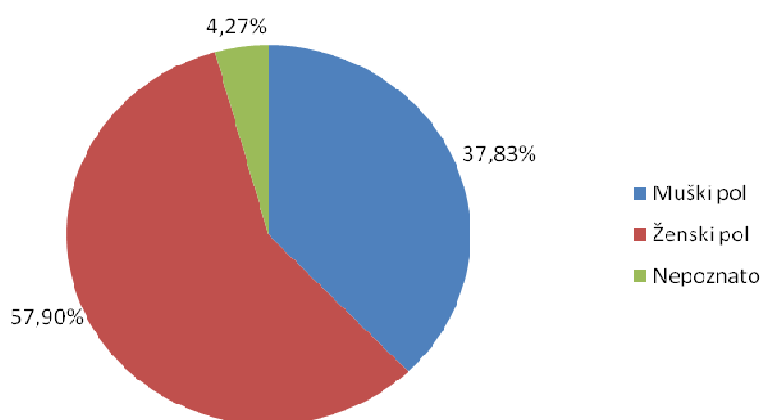
**Slika 7.** Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2015. godine

## 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.

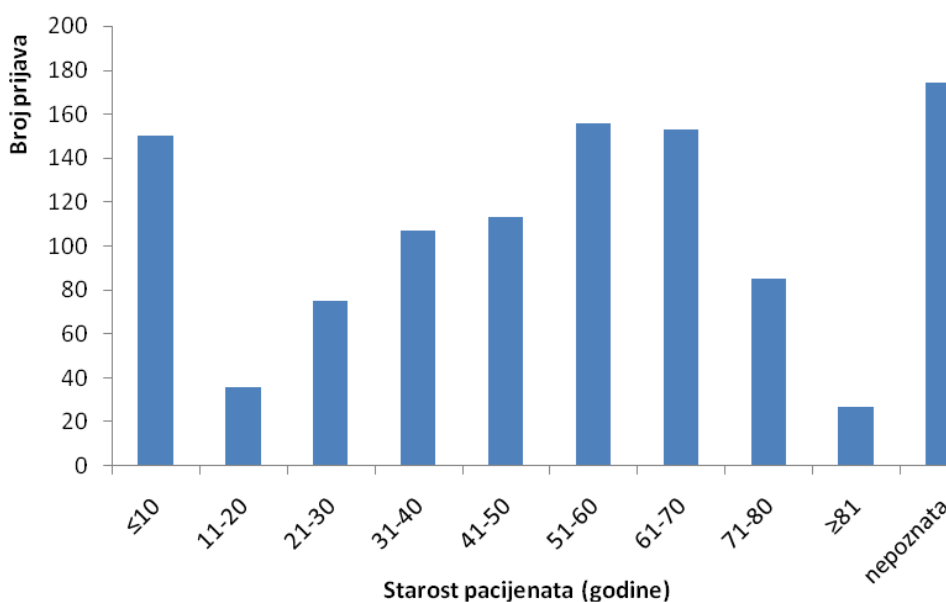
### 4.1 Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

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



**Slika 8.** Raspodela prijavljenih slučajeva 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 najveći u starosnim grupama 51-60 godina, 61-70 godina i  $\leq 10$  godina.



**Slika 9.** Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema starosti pacijenata

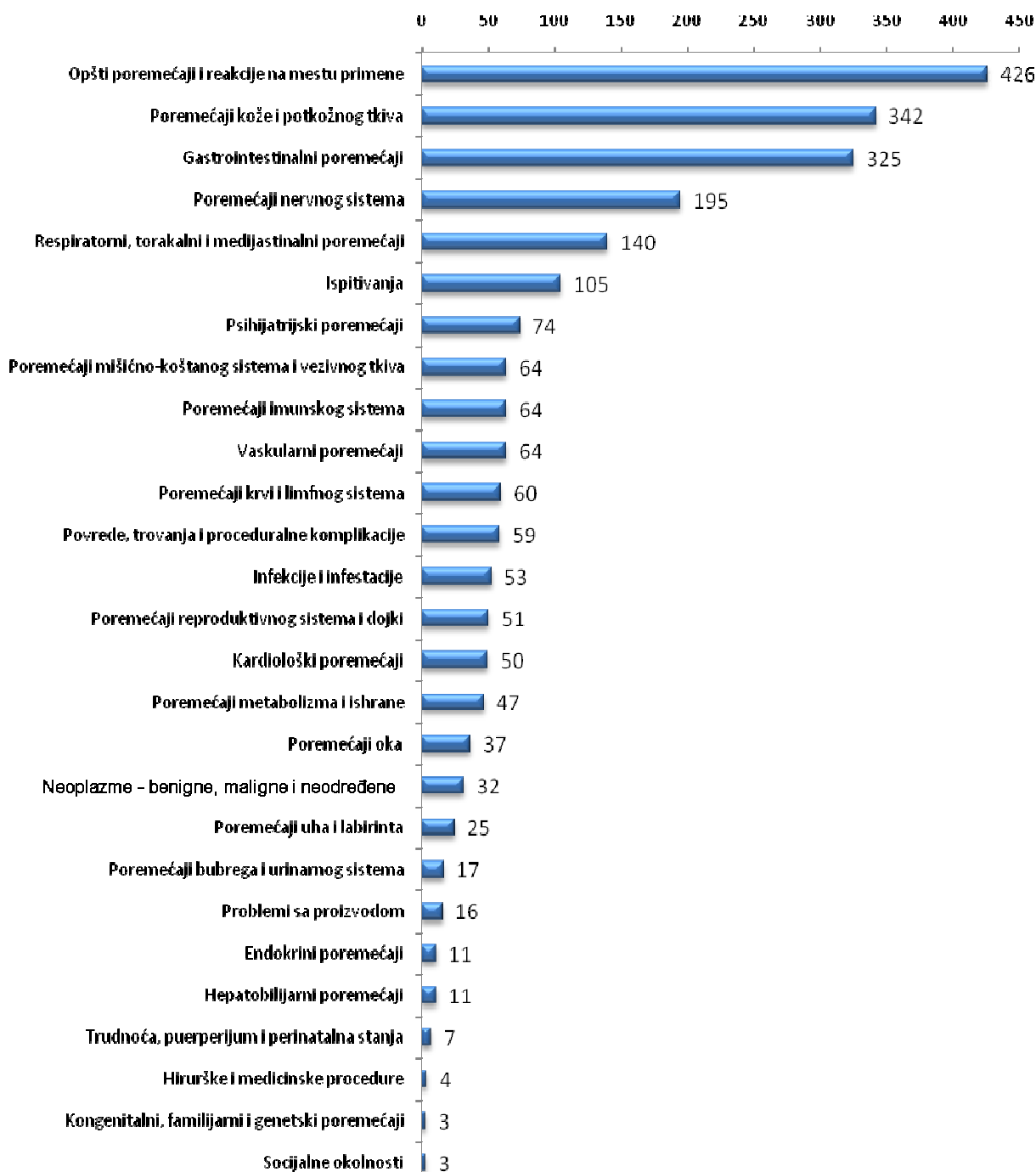
## 4.2 Neželjene reakcije

U okviru 1094 adekvatno dokumentovana slučaja (uključujući vakcine) zabeleženo je 2285 NRL.

Među NRL koje su prijavljene u 2015. godini, najveći broj reakcija pripada sledećim klasama sistema organa (SOC kategorijama): Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (426), Poremećaji kože i potkožnog tkiva (342) i Gastrointestinalni poremećaji (325). 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	426
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	342
Gastrointestinalni poremećaji	325
Poremećaji nervnog sistema	195
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	140
Ispitivanja	105
Psihijatrijski poremećaji	74
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	64
Poremećaji imunskog sistema	64
Vaskularni poremećaji	64
Poremećaji krvi i limfnog sistema	60
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	59
Infekcije i infestacije	53
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	51
Kardiološki poremećaji	50
Poremećaji metabolizma i ishrane	47
Poremećaji oka	37
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene	32
Poremećaji uha i labirinta	25
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	17
Problemi sa proizvodom	16
Endokrini poremećaji	11
Hepatobilijarni poremećaji	11
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	7
Hirurške i medicinske procedure	4
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	3
Socijalne okolnosti	3
<b>Ukupno</b>	<b>2285</b>



**Slika 10.** Prijavljene NRL prema SOC kategoriji

Profil najčešće prijavljivanih NRL u 2015. godini sličan je rezultatima spontanog prijavljivanja iz prethodnih godina.

**Tabela 4.** Najčešće prijavljivane NRL u toku 2015. godine

Neželjena reakcija	Broj	Neželjena reakcija	Broj
Reakcija na mestu primene leka	114	Bol u trbuhu	40
Eritem	111	Hemoragija	40
Osip	89	Izostanak efikasnosti	38
Edem	83	Malaksalost	38
Dijareja	78	Povraćanje	38
Mučnina	78	Dispnea	34
Svrab	63	Neutropenija	33
Urtikarija	63	Trombocitopenija	31
Preosetljivost	62	Tahikardija	30
Povišena telesna temperatura	59	Hipotenzija	24
Glavobolja	53	Vrtoglavica	23
Plakanje	47	Drhtavica	22
Hipoglikemija	42	Kašalj	21

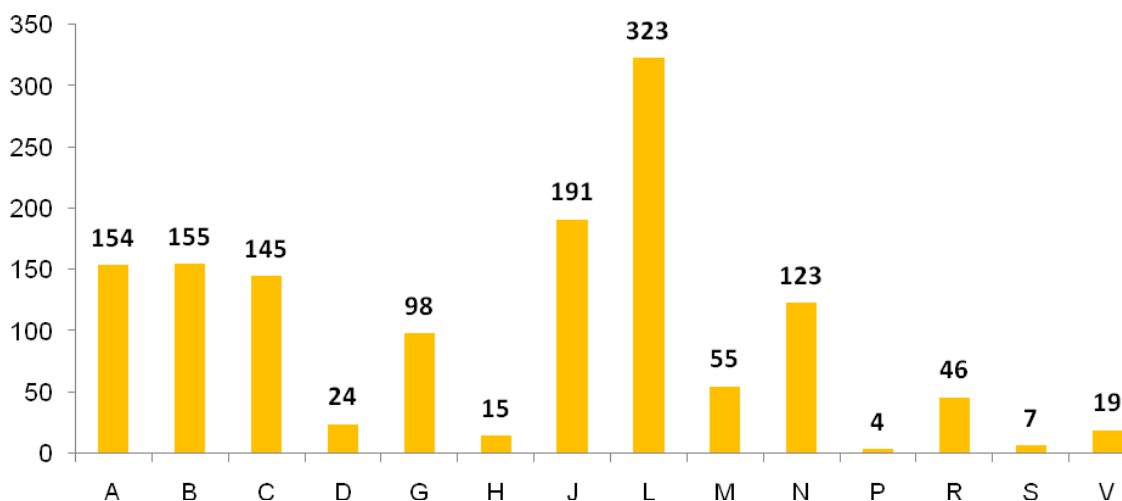
### 4.3 Lekovi pod sumnjom

Tokom 2015. godine prijavljena su ukupno 993 slučaja 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 **1359**. U tabeli 5 i na slici 11 dat je pregled grupa suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

**Tabela 5.** Prijavljene grupe lekova pod sumnjom tokom 2015. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	154	11,33%
B Krv i krvotvorni organi	155	11,41%
C Kardiovaskularni sistem	145	10,67%
D Koža i potkožno tkivo	24	1,77%
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	98	7,21%
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	15	1,10%
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	191	14,05%
L Antineoplastici i imunomodulatori	323	23,77%
M Mišićno-kostni sistem	55	4,05%
N Nervni sistem	123	9,05%
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	4	0,29%
R Respiratorni sistem	46	3,38%
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	7	0,52%
V Ostalo	19	1,40%
<b>UKUPNO</b>	<b>1359</b>	<b>100,00%</b>

Najveći broj prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi L *Antineoplastici i imunomodulatori* (323), a zatim slede: grupa J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (191), grupa B *Krv i krvotvorni organi* (155) i grupa A *Alimentarni trakt i metabolizam* (154). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: L01 *Antineoplastici* (186) (u okviru grupe L), J01 *Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu* (161) (u okviru grupe J), B01 *Antitrombotička sredstva* (124) (u okviru grupe B), i A10 *Antidijabetici* (74) (u okviru grupe A). Prikaz broja prijavljivanih grupa lekova dat je na slici 11.

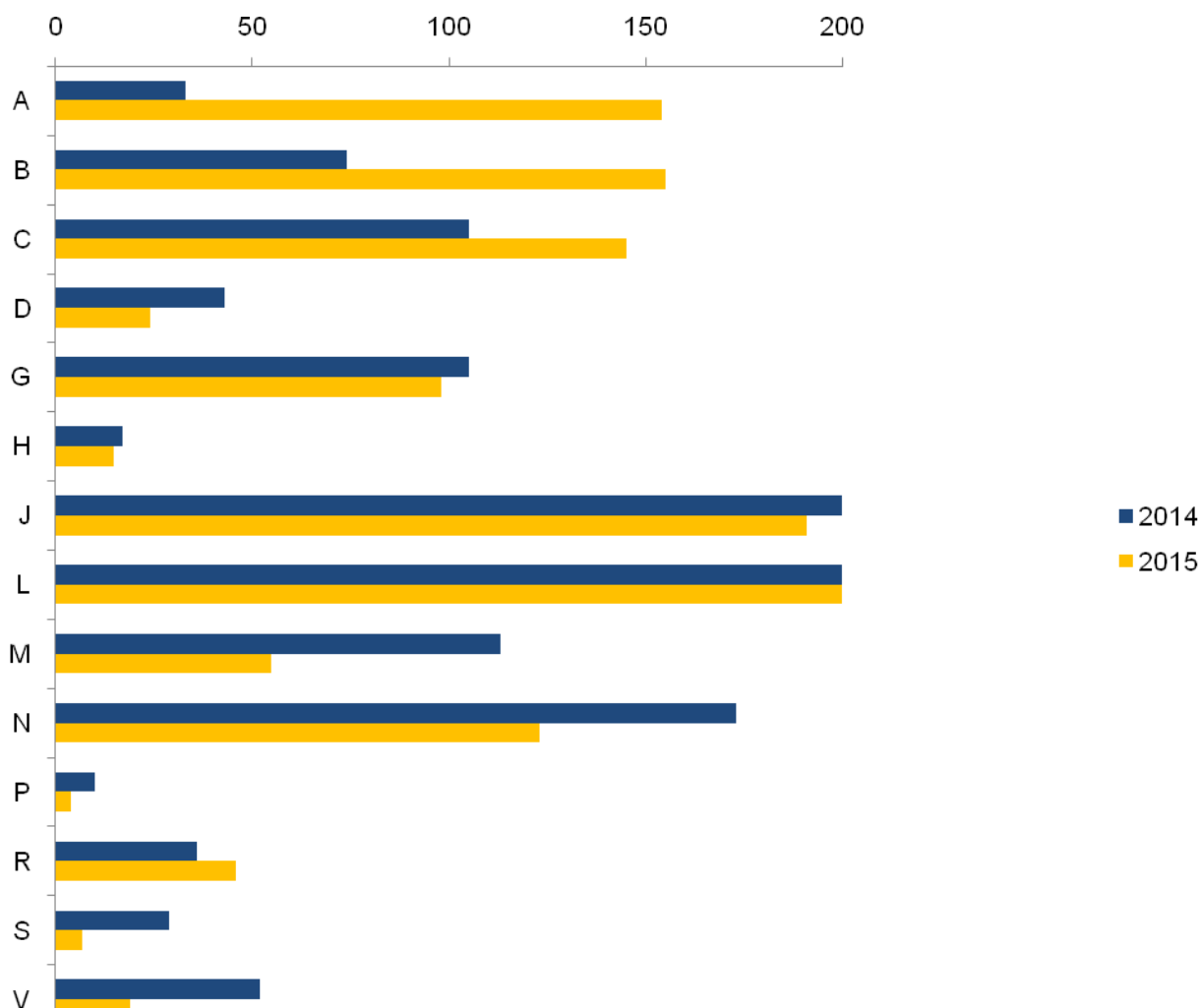


**Slika 11.** Prikaz prijavljenih grupa lekova pod sumnjom 2015. godine prema ATC grupama

**Tabela 6.** Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2014. i 2015. g. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova 2014.	%	Broj lekova 2015.	%
<b>A</b> Alimentarni trakt i metabolizam	33	2,65%	154	11,33%
<b>B</b> Krv i krvotvorni organi	74	5,94%	155	11,41%
<b>C</b> Kardiovaskularni sistem	105	8,43%	145	10,67%
<b>D</b> Koža i potkožno tkivo	43	3,45%	24	1,77%
<b>G</b> Genitourinarni sistem i polni hormoni	105	8,43%	98	7,21%
<b>H</b> Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	17	1,37%	15	1,10%
<b>J</b> Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	240	9,16%	191	14,05%
<b>L</b> Antineoplastici i imunomodulatori	341	27,39%	323	23,77%
<b>M</b> Mišićno-kostni sistem	113	9,08%	55	4,05%
<b>N</b> Nervni sistem	173	13,90%	123	9,05%
<b>P</b> Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	10	0,80%	4	0,29%
<b>R</b> Respiratorni sistem	36	2,89%	46	3,38%
<b>S</b> Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	29	2,33%	7	0,52%
<b>V</b> Ostalo	52	4,18%	19	1,40%
<b>UKUPNO</b>	<b>1251</b>	<b>100,00%</b>	<b>1359</b>	<b>100,00%</b>

Poređenjem podataka o prijavljenim lekovima pod sumnjom (ne uključujući vakcine) prema ATC grupama za 2015. 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 (4 najzastupljenije ATC grupe 2014: L, N, J, M vs. 2015: L, J, B, A). Uporedni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2014. i 2015. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 12.



**Slika 12.** Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2014. i 2015. godine prema ATC klasifikaciji

## 5 Zaključak

Analizom slučajeva NRL koji su u 2015. godini prijavljeni NCF-u, ustanovljeno je da je zabeležen nešto veći broj prijava 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 prijava 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 2015. godine zabeležen porast u broju slučajeva koje su pacijenti prijavili direktno ALIMS-u, još uvek je taj broj prijava 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.