



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

2021



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	7
3.1	Ukupan broj prijava	7
3.1.1	Načini prijavljivanja	11
3.2	Prijave neželjenih reakcija na lekove	11
3.2.1	Prijave koje su dostavili nosioci dozvole za lek.....	12
3.2.2	Prijave od zdravstvenih radnika i pacijenta.....	13
3.3	Prijave neželjenih događaja nakon imunizacije	14
3.3.1	Izveštači	15
4	Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija	16
4.1	Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu	16
4.2	Neželjene reakcije	18
4.3	Lekovi pod sumnjom	21
4.4	Analiza posebnih grupa prijava	25
4.4.1	Prijave neželjenih događaja za vakcine protiv bolesti COVID-19	25
4.4.2	Vakcina protiv gripa TorVaxFlu - Pojačani pasivni nadzor.....	29
5	Zaključak	32

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 (eng. <i>Individual Case Safety Report</i>)
IZJZS	Institut za javno zdravlje Srbije
MedDRA	Medicinski rečnik za regulatorne poslove (eng. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
NCF	Nacionalni centar za farmakovigilancu
ND	Nosilac dozvole za lek
NRL	Neželjena reakcija na lek
NDNI	Neželjeni događaj nakon imunizacije
NRV	Neželjena reakcija na vakcinu
PPN	Pojačani pasivni nadzor
SOC	Klasa sistema organa (eng. <i>System Organ Class</i>)
SZO	Svetska zdravstvena organizacija
UMC	SZO Centar za praćenje neželjenih reakcija u Upsali (eng. <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, 107/2012, 105/2017–dr. zakon i 113/2017–dr. zakon) 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 (NCF)**.

Zdravstveni radnici i pacijenti, odnosno korisnici leka, mogu da prijave sumnju na neželjene reakcije direktno ALIMS-u ili preko nosilaca dozvole za lek. Pored navedenog, na osnovu Zakona o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Sl. glasnik RS“, br. 15/16), kao i Pravilnika o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih zdravstvenih pitanja ("Službeni glasnik RS", br. 44/2017 i 58/2018), Institut za javno zdravlje Srbije (IZJZS) „Dr Milan Jovanović Batut“ prikuplja prijave slučajeva neželjenih događaja nakon imunizacije (NDNI) koje prosleđuju lekari u okviru nacionalnog sistema nadzora nad NDNI. IZJZS "Dr Milan Jovanović Batut" i ALIMS kontinuirano razmenjuju podatke o prijavljenim slučajevima NDNI.

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 **šesnaesti** godišnji izveštaj ALIMS-a o prijavljivanju neželjenih reakcija na lekove u Republici Srbiji i odnosi se na **2021.** godinu.

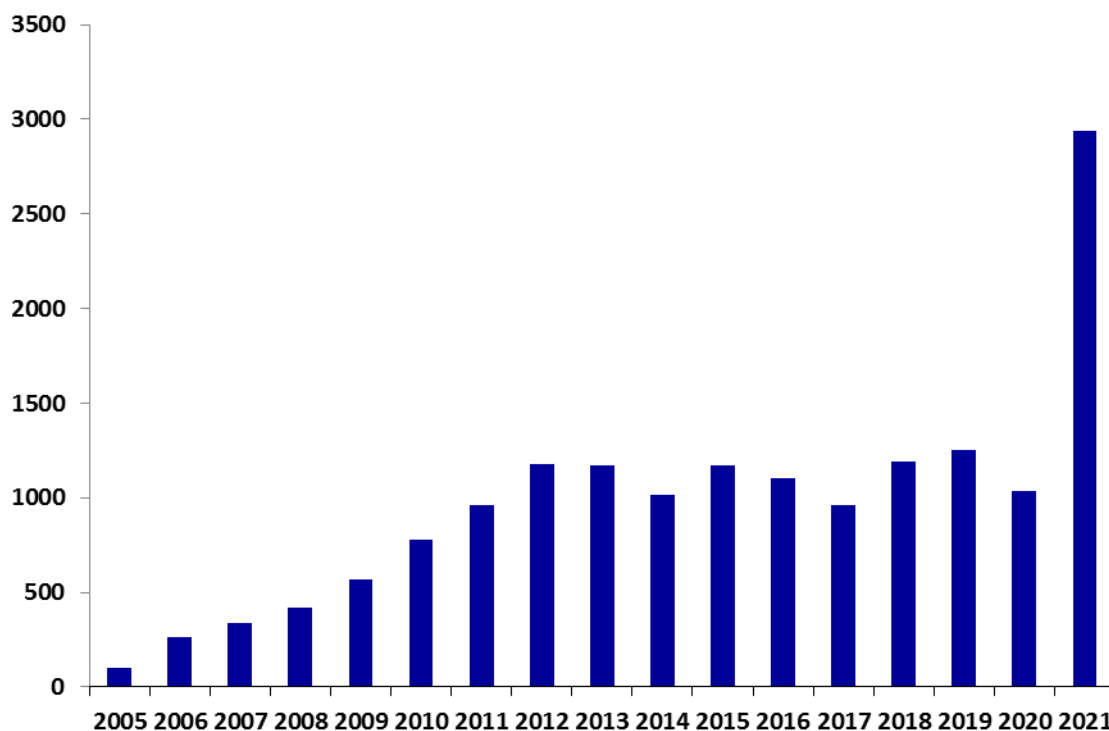
2 Stopa prijavljivanja neželjenih reakcija

U 2021. godini Nacionalnom centru za farmakovigilancu (NCF) Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) prijavljen je ukupno **2941** slučaj neželjenih reakcija (ICSR). Reč je o slučajevima neželjenih reakcija na lekove (uključujući i vakcine) 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).

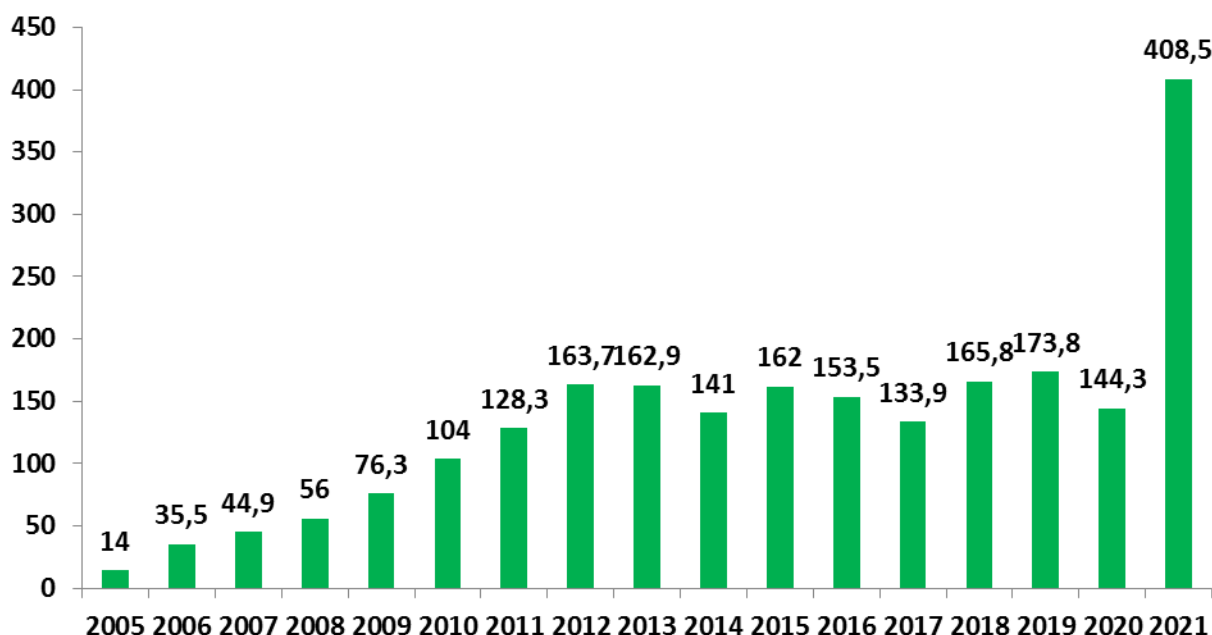
Tokom 2021. zabeležen je 2,94 puta (odnosno za 183%) veći broj prijave slučajeva neželjenih reakcija u odnosu na broj zabeležen 2020. godine. Razlog tome je, pre svega, značajan porast u broju prijavljenih slučajeva neželjenih događaja nakon imunizacije (NDNI) u 2021, koji se odrazio na ukupan broj prijavljenih slučajeva (slika 4). Zabeleženi porast u broju NDNI nastao je prvenstveno usled prijavljivanja NDNI za vakcine protiv bolesti COVID-19, što je očekivano imajući u vidu društvene okolnosti u ovom periodu koje su se odnosile na pandemiju bolesti COVID-19 i odobravanje i stavljanje u promet novih vakcina protiv bolesti COVID-19, odnosno započinjanje nacionalnog programa imunizacije protiv ove bolesti i intenzivne promocije ovog programa u medijima ka opštoj javnosti. Pomenute okolnosti, uključujući visoku zainteresovanost medija, te stručne i opšte javnosti, kao i kontinuirana prisutnost ALIMS-a u sredstvima javnog informisanja sa stalnom promocijom prijavljivanja neželjenih reakcija i pozivom na ovu aktivnost, uslovili su zabeleženi porast stope prijavljivanja. Dodatno, većem ukupnom broju prijave doprineo je i porast u broju prijave na ostale lekove (ne uključujući vakcine), takođe iz istih navedenih okolnosti u vezi sa intenzivnijom promocijom spontanog prijavljivanja. Analizirajući broj slučajeva neželjenih reakcija koji je na godišnjem nivou evidentiran u nacionalnoj bazi podataka tokom poslednjih sedamnaest godina, konstatuje se da je najveći broj slučajeva prijavljen upravo 2021. godine (tabela 1, slike 1 i 2).

Tabela 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji tokom poslednjih sedamnaest godina (2005-2021)

Godina	Ukupan broj prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija
2005	102
2006	266
2007	337
2008	423
2009	572
2010	781
2011	962
2012	1179
2013	1173
2014	1016
2015	1170
2016	1105
2017	964
2018	1194
2019	1251
2020	1039
2021	2941



Slika 1. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na godišnjem nivou u Republici Srbiji tokom poslednjih sedamnaest godina (2005-2021)



Slika 2. Prikaz ukupnog broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija na godišnjem nivou na milion stanovnika* u Republici Srbiji tokom poslednjih sedamnaest godina (2005-2021)

* - 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 2012-2021. godina 7,2 miliona (prema popisu stanovništva iz 2011. godine).

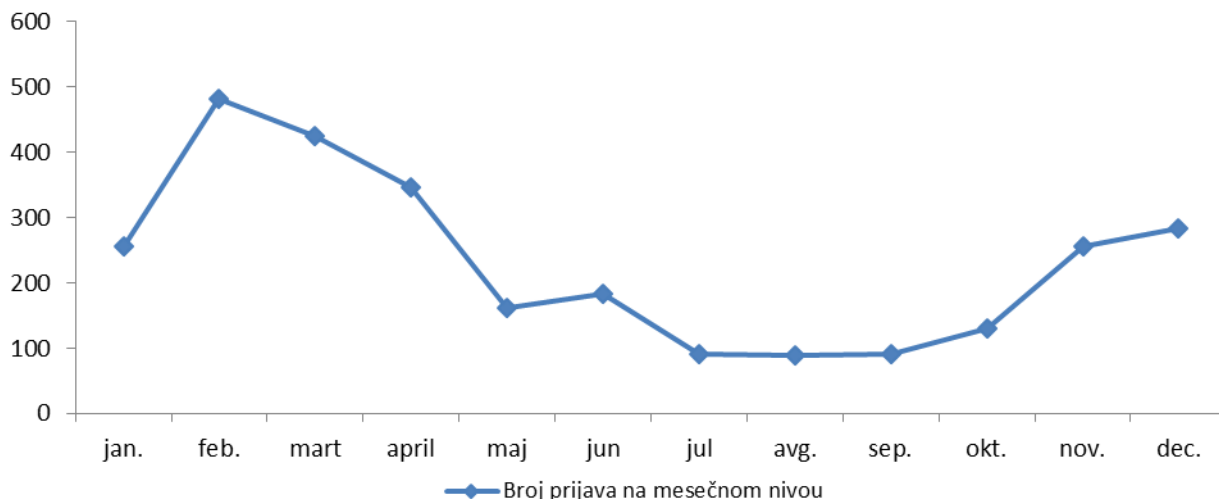
Prijavljivanje neželjenih reakcija je pokazatelj dobre prakse u farmakovigilanci i obezbeđuje važne dodatne informacije o leku. Kada se detektuje informacija o bezbednosti leka koja ranije nije bila poznata ili dovoljno dokumentovana, generiše se signal koji se prati i analizira. Ukoliko se na osnovu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

3 Struktura prijavljenih slučajeva i izveštaji

3.1 Ukupan broj prijave

Među slučajevima koji su prijavljeni ALIMS-u tokom 2021. godine (2941), **2792** su bila adekvatno dokumentovana i ispunila su kriterijume za unos u nacionalnu bazu podataka i prosleđivanje u globalnu bazu *VigiBase* koju vodi Kolaborativni centar Svetske zdravstvene organizacije (SZO) za praćenje NRL u Upsali (*The Uppsala Monitoring Centre* - UMC). **U nastavku ovog izveštaja dat je detaljniji prikaz podataka dobijenih analizom 2792 prijave koje su bile adekvatno dokumentovane (tj. validne).**

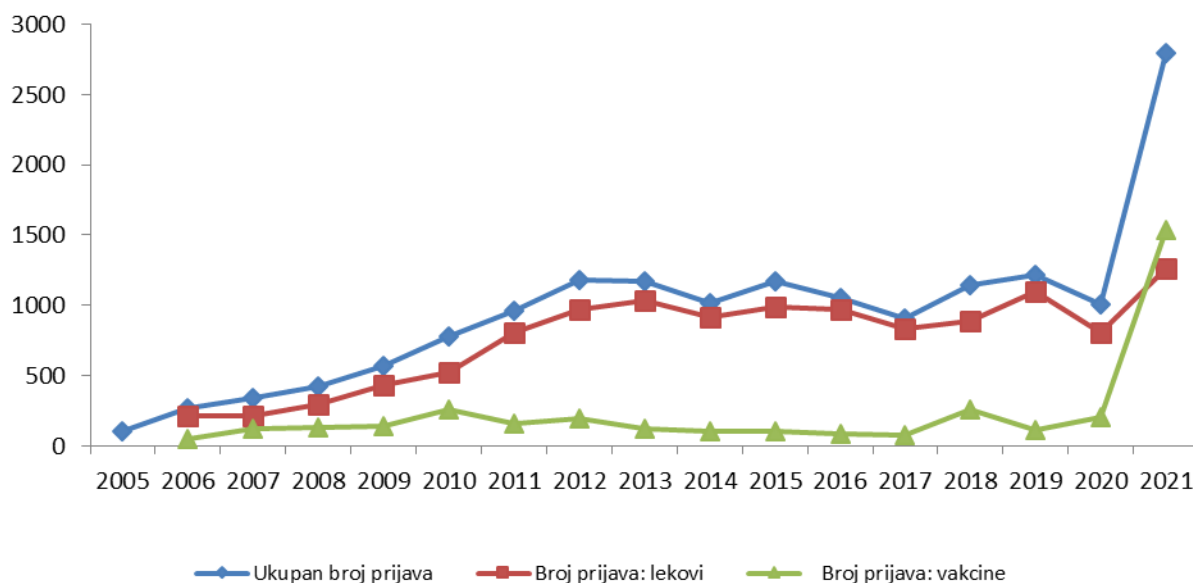
Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2021. (slika 3) ukazuje da je najveći broj slučajeva prijavljen u toku meseca februara i marta. Maksimumi u broju prijavi tokom februara i marta zabeleženi su prevashodno usled značajnog priliva prijavi neželjenih događaja nakon imunizacije (NDNI).



Slika 3. Dinamika prijavljivanja neželjenih reakcija na mesečnom nivou tokom 2021. godine

Od 2792 slučaja neželjenih reakcija, 1532 slučaja (54,9%) odnose se na vakcine (NDNI), a preostalih 1260 (45,1%) na ostale lekove.

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



Slika 4. Prikaz broja prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija u Republici Srbiji tokom poslednjih sedamnaest godina (2005-2021)

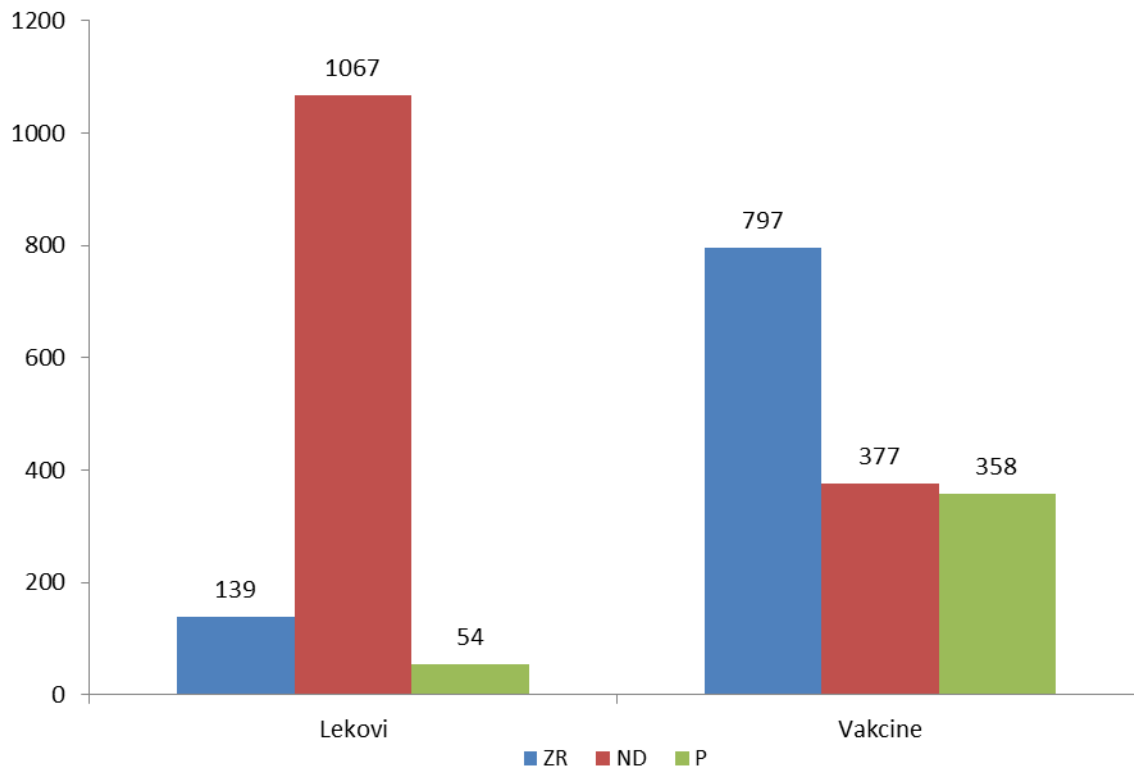
Kao što je već navedeno, tokom 2021. evidentiran je najveći ukupni broj prijava u poslednjih sedamnaest godina. Zabeležen je, takođe, do sada najveći broj kako prijava na vakcine, tako i prijava na ostale lekove, pri čemu je u odnosu na prethodne godine najizraženiji skok u broju prijava koje se odnose na vakcine.

Zabeleženi porast broja prijava na vakcine nastao je prvenstveno usled prijavljivanja NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19. Detaljniji pregled prijavljenih slučajeva NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19 dat je u odeljku 4.4.1. Dodatno, većem broju zabeleženih NDNI doprinele su i prijave iz Pojačanog pasivnog nadzora (PPN) koji je sprovodio Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, proizvođač i nosilac dozvole za vakcinu protiv gripa TorVaxFlu, za sezonu gripa 2020/2021 i 2021/2022 u R. Srbiji (videti odeljak 4.4.2).

Od 2792 validna slučaja zabeležena tokom 2021. najveći broj potiče od nosilaca dozvole za lek (ND), koji su dostavili 1444 prijave (51,72%). Zdravstveni radnici (ZR) su direktno prijavili ALIMS-u 936 (33,52%) slučajeva, a pacijenti 412 (14,76%). Pregled broja prijava prema izveštaču dat je u tabeli 2 i na slici 5.

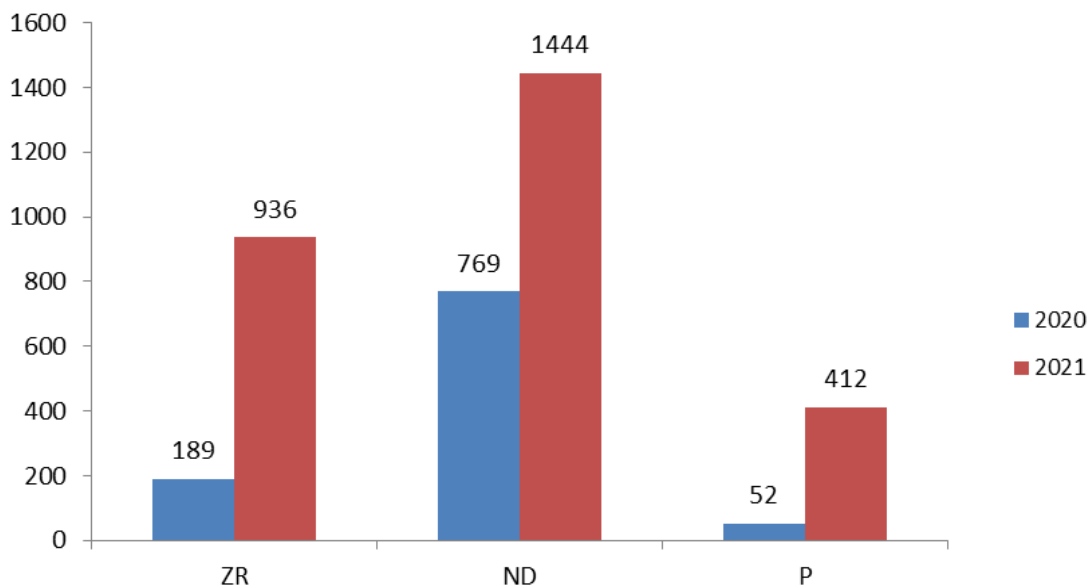
Tabela 2. Prikaz broja prijava NRL i NDNI od strane ZR, ND i pacijenata

Izveštač	Broj prijava NRL	Broj prijava NDNI	Ukupno
Zdravstveni radnici	139	797	936
Nosioci dozvole za lek	1067	377	1444
Pacijenti	54	358	412
Ukupno	1260	1532	2792



Slika 5. Prikaz broja prijava neželjenih reakcija na lekove i vakcine prema izveštaču (ZR, ND, P)

Na osnovu prikazanih podataka o broju prijava prema izveštaču (slika 5, tabela 2), konstatuje se da među zabeleženim prijavama na lekove (ne uključujući vakcine) dominiraju prijave od nosilaca dozvole, dok su zdravstveni radnici imali najznačajniju ulogu u prijavljivanju neželjenih reakcija/događaja nakon imunizacije.



Slika 6. Uporedni prikaz ukupnog broja prijava prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu

Na slici 6 dat je uporedni pregled ukupnog broja prijava prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu. U odnosu na 2020, tokom 2021. zabeležen je značajan porast broja prijava od sve tri kategorije izveštača, tako da je 4,9 puta više prijava od zdravstvenih radnika, zatim 1,9 puta više prijava koje su dostavili nosioci dozvole i 7,9 puta više prijava od pacijenata.

3.1.1 Načini prijavljivanja

Zdravstveni radnici i pacijenti mogu da prijave sumnju na neželjene reakcije na lekove (uključujući vakcine) direktno ALIMS-u putem *online* aplikacije dostupne na internet stranicama ALIMS-a ili popunjavanjem obrasca za prijavu neželjenih reakcija na lek, takođe dostupan na internet stranicama ALIMS-a i prosleđivanjem prijave imejlom, telefaksom ili poštom, odnosno dostavljanjem neposredno na adresu ALIMS-a.

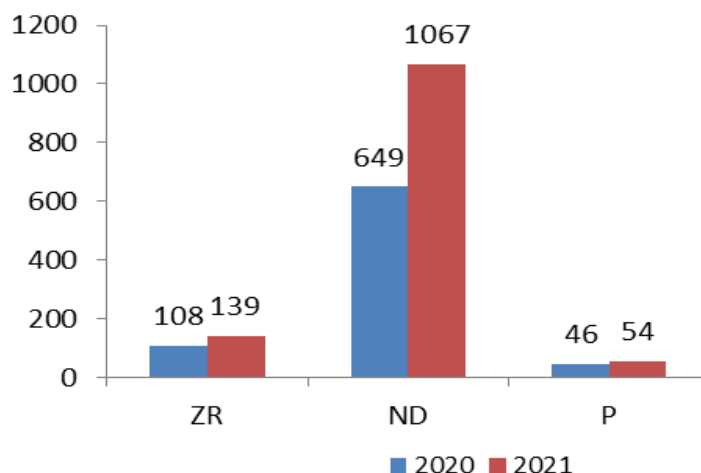
Prijavljivanje putem imejla izdvaja se kao najčešće korišćeni način kojim su zdravstveni radnici dostavljali prijave sumnji na neželjene reakcije tokom 2021. godine (63,14%), zatim sledi prijavljivanje putem pošte (22,76%), preko *online* aplikacije (11,97%) i faksom (2,14%). Kao i tokom 2020. zabeleženo je veće učešće elektronskih načina prijavljivanja (imejl i *online* aplikacija) u odnosu na dostavljanje prijava poštom.

Tokom 2021. godine, pacijenti, odnosno korisnici leka, najčešće su za prijavljivanje neželjenih reakcija koristili *online* aplikaciju (91,02%). Takođe, pacijenti, odnosno korisnici leka, prijave su slali imejlom (8,5%) i poštom (0,48%).

Zdravstveni radnici i pacijenti, odnosno korisnici leka, mogu da prijave neželjene reakcije i preko nosilaca dozvole za lek, koji su u obavezi da prijave dostave ALIMS-u na način definisan u *Uputstvu za prijavljivanje slučajeva neželjenih reakcija*, koje je dostupno na internet stranicama ALIMS-a.

3.2 Prijave neželjenih reakcija na lekove

Tokom 2021. godine ALIMS-u je prijavljeno **1260** slučajeva neželjenih reakcija na lekove (ne uključujući vakcine), što predstavlja do sada najveći zabeležen godišnji broj prijava NRL. Od 1260 slučajeva NRL nosioci dozvole za lek su dostavili 1067 prijava (84,68%), zdravstveni radnici su prijavili ALIMS-u 139 (11,03%) slučajeva, a pacijenti 54 (4,29%).



Slika 7. Uporedni prikaz broja prijava NRL prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu

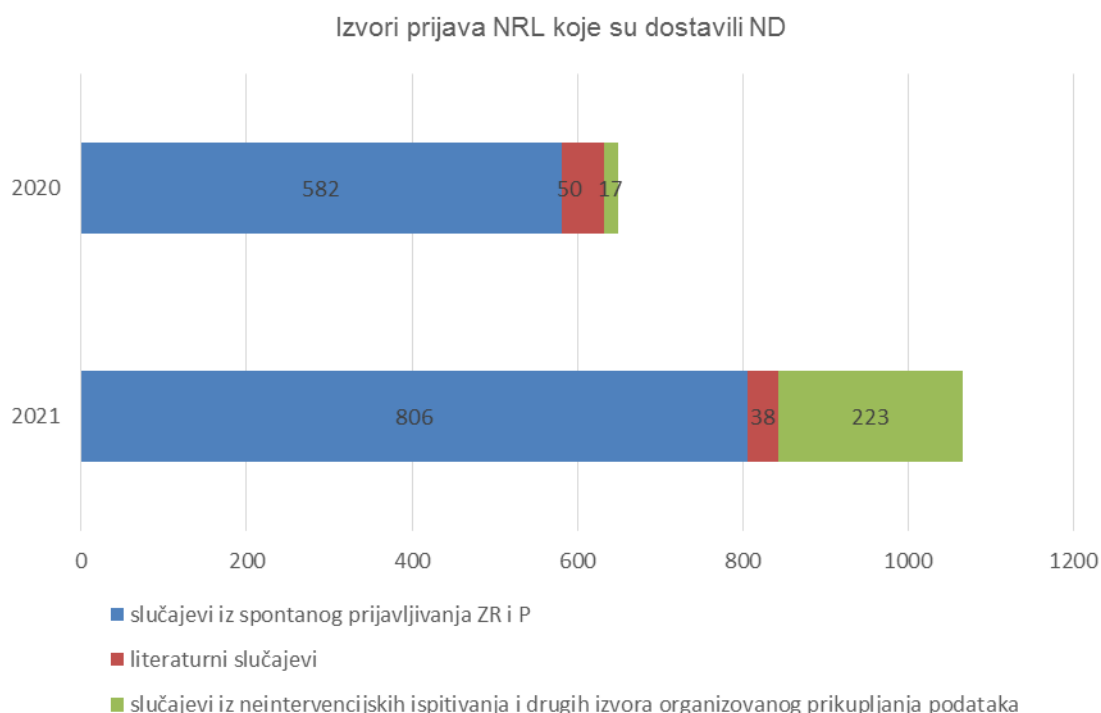
Na slici 7 dat je uporedni pregled broja prijava NRL (ne uključujući vakcine) prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu, gde se jasno uočava da je u odnosu na 2020, tokom 2021. zabeležen porast broja prijava NRL od sve tri kategorije izveštača, tako da je evidentirano za 28,7% više prijava od zdravstvenih radnika, 64,4% više prijava od nosilaca dozvole za lek i 17,4% više prijava od pacijenata.

3.2.1 Prijave koje su dostavili nosioci dozvole za lek

Kao i prethodnih godina, tokom 2021. godine najveći broj prijava NRL (ne uključujući vakcine) ALIMS-u su dostavili ND, i to 1067 prijava, što čini 84,68% prijavljenih NRL. Veće učesće ND u prijavljivanju NRL (slika 7) je očekivano imajući u vidu stroge propise koji zahtevaju odgovarajuće angažovanje i posvećenost ND u postmarketinškom praćenju bezbednosti lekova.

Tokom 2021. ukupno je 40 ND dostavljalo prijave NRL sa teritorije Republike Srbije. Prema analizi validnih prijava NRL, najveći udeo u prijavljivanju imale su kompanije: Alkaloid (218; 20,43%), Merck (165; 15,46%), Bayer (97; 9,09%), Merck Sharp & Dohme (75; 7,03%), Novartis (70; 6,56%), Roche (58; 5,44%), Janssen (56; 5,25%), a zatim slede: Sanofi Aventis (42; 3,94 %), Boehringer Ingelheim (38; 3,56%), Pfizer (37; 3,47%) i dr. U odnosu na 2020. godinu, najizraženije povećanje u broju dostavljenih prijava uočeno je kod kompanija Alkaloid, Merck i Merck Sharp & Dohme.

Među prijavama NRL koje su ALIMS-u prosledili ND, 806 (75,54%) je poreklom iz spontanog prijavljivanja zdravstvenih radnika i pacijenata, 38 (3,56%) je literaturnog porekla, a 223 (20,9%) potiče iz neintervencijskih ispitivanja i drugih izvora organizovanog prikupljanja podataka (eng. *solicited*). Kada se poredi poreklo, tj. izvor prijava ND u odnosu na 2020. godinu, uočava se najznačajnije povećanje u broju prijava iz neintervencijskih ispitivanja i drugih izvora organizovanog prikupljanja podataka tokom 2021. (223 u odnosu na 17).

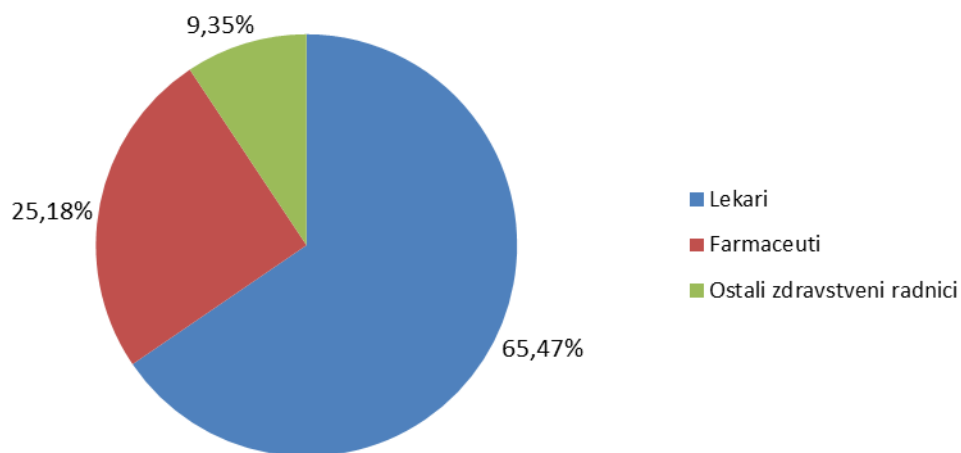


Slika 8. Uporedni prikaz izvora prijava NRL od ND za 2020. i 2021. godinu

3.2.2 Prijave od zdravstvenih radnika i pacijenta

Među slučajevima NRL (139) koje su ZR prijavili direktno ALIMS-u, u 127 prijava navedena je zdravstvena ustanova iz koje potiče slučaj, tako da se konstatuje da su tokom 2021. godine slučajevi NRL prijavljivani iz ukupno 34 zdravstvene ustanove, a najveći broj potiče iz sledećih: Vojnomedicinska akademija (16), Apotekarska ustanova Zaječar (16), Institut za onkologiju i radiologiju Srbije (9), Apotekarska ustanova Adonis (6), Dom zdravlja Gornji Milanovac (6), Dijagnostički centar Medigroup Slavija (6), Institut za ortopediju Banjica (6), Opšta bolnica Čačak (6), Dom zdravlja Arilje (5) i Dom zdravlja Užice (4).

Kao i prethodnih godina, među ZR koji su prijavljivali neželjene reakcije direktno ALIMS-u većinu su činili lekari (91; 65,47%) (slika 9), zatim slede farmaceuti (35; 25,18%).



Slika 9. Udeo lekara, farmaceuta i ostalih zdravstvenih radnika u prijavljivanju NRL

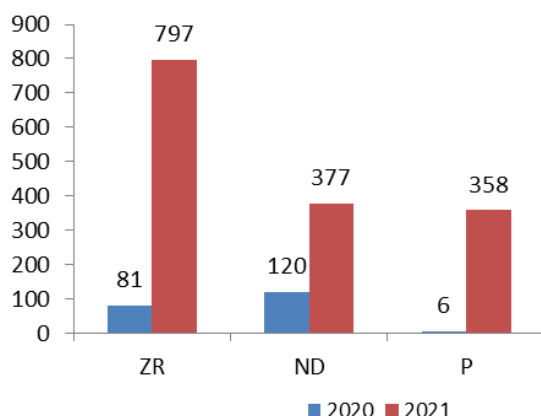
Tokom 2021. godine pacijenti, odnosno korisnici leka, prijavili su 54 slučaja neželjenih reakcija na lekove.

3.3 Prijave neželjenih događaja nakon imunizacije

Kada je reč o neželjenim reakcijama na vakcine, odnosno neželjenim događajima nakon imunizacije (NDNI), tokom 2021. godine dostavljene su 1532 prijave, što predstavlja najveći broj slučajeva NDNI na godišnjem nivou koji je do sada prijavljen ALIMS-u. Zabeleženi porast broja neželjenih događaja nakon imunizacije nastao je prvenstveno usled prijavljivanja NDNI na vakcine protiv bolesti COVID-19, što je očekivano imajući u vidu nacionalni program imunizacije protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini, te broj datih doza vakcina protiv COVID-19 i visoku zainteresovanost stručne i opšte javnosti, kao i medija. Pregled zabeleženih prijava NDNI na vakcine protiv bolesti COVID-19 dat je u odeljku 4.4.1.

Dodatno, većem broju zabeleženih slučajeva NDNI doprinele su i prijave iz Pojačanog pasivnog nadzora (PPN) koji je sprovodio Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, proizvođač i nosilac dozvole za vakcinu protiv gripa TorVaxFlu za sezonu gripa 2020/2021 i 2021/2022 u R. Srbiji (videti odeljak 4.4.2).

Prijavljivanje vakcina



Slika 10. Uporedni prikaz broja prijava na vakcine prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu

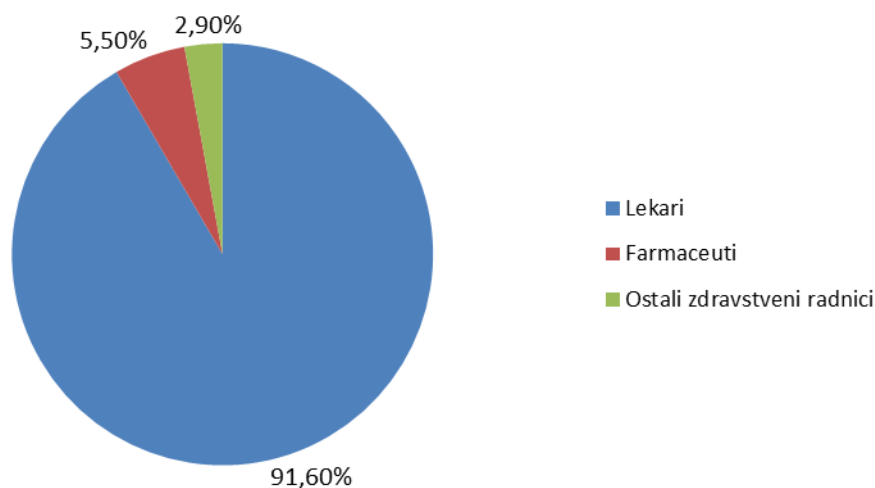
Na slici 10 dat je uporedni pregled broja prijava na vakcine (NDNI) prema izveštaču za 2020. i 2021. godinu. U odnosu na 2020, tokom 2021. je zabeležen porast broja prijava NDNI od sve tri kategorije izveštača, tako da je evidentirano 9,8 puta više prijava od zdravstvenih radnika, 3,14 puta više prijava od nosilaca dozvole za lek i 59,7 puta više prijava od pacijenata.

3.3.1 Izveštači

U prijavljivanju slučajeva NDNI najznačajniju ulogu imali su zdravstveni radnici (797 NDNI, 52,02%), dok su nosioci dozvole prijavili 377 slučajeva (24,61%), a pacijenti 358 (23,37%).

Među slučajevima koje su prijavili zdravstveni radnici najveći broj potiče iz Doma zdravlja Užice (77, 9,66%), Doma zdravlja Niš (61, 7,65%), Doma zdravlja „Dr Milutin Ivković“ Palilula (60; 7,53%) i Kliničko bolničkog centra Zvezdara (50; 6,27%).

Među ZR koji su prijavljivali NDNI većinu su činili lekari (730; 91,6%) (slika 11), zatim slede farmaceuti (44; 5,5%).



Slika 11. Udeo lekara, farmaceuta i ostalih zdravstvenih radnika u prijavljivanju NDNI

Nosioci dozvole koji su u toku 2021. dostavili najveći broj prijava NDNI su Pfizer (50,13%) i Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ (47,59%).

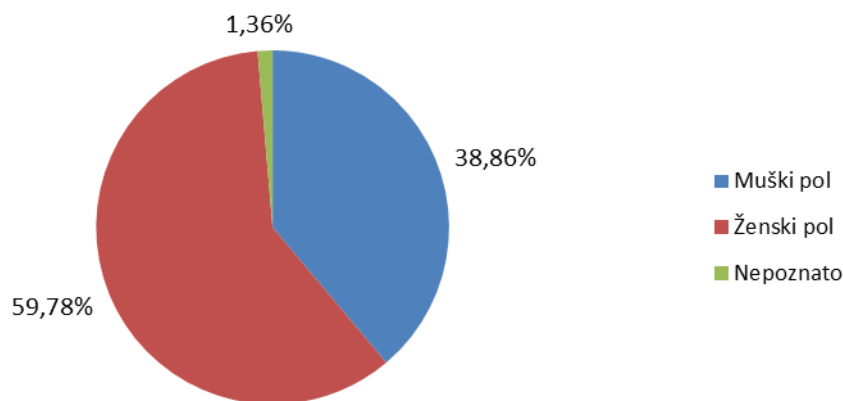
Tokom 2021. pacijenti, odnosno vakcinisane osobe, prijavili su 358 slučajeva NDNI što je do sada i najveći broj prijava NDNI zabeležen od pacijenata na godišnjem nivou.

4 Analiza prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija

Jedna prijava (ICSR) predstavlja jedan slučaj neželjenih reakcija na lek (uključujući i vakcine) 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 (uključujući vakcine), veći od ukupnog broja zabeleženih prijava, odnosno slučajeva neželjenih reakcija na lek.

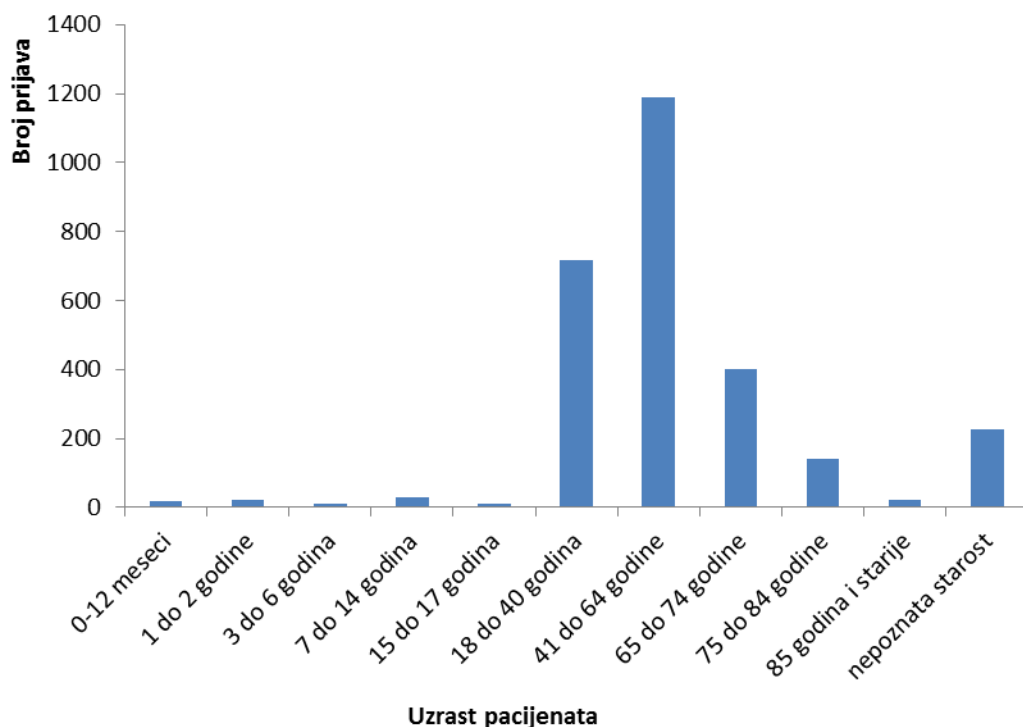
4.1 Karakteristike pacijenata prema polu i uzrastu

Kao i prethodnih godina, u slučajevima neželjenih reakcija na lekove (uključujući vakcine) koji su prijavljeni 2021. (2792 validna slučaja) dominirao je ženski pol. Zastupljenost polova u analiziranim slučajevima prikazana je grafički na slici 12.



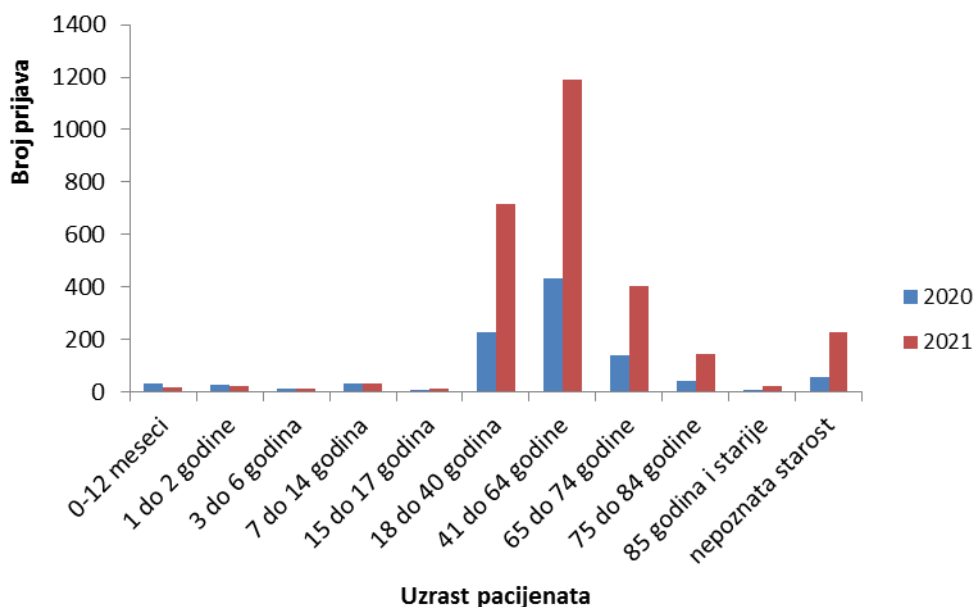
Slika 12. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema polu pacijenata

Zastupljenost starosnih grupa pacijenata u slučajevima koji su prijavljeni tokom 2021. godine prikazana je grafički na slici 13.



Slika 13. Raspodela prijavljenih slučajeva neželjenih reakcija prema starosnoj grupi pacijenata

Kao i prethodne godine, među slučajevima neželjenih reakcija koji su prijavljeni tokom 2021. godine, najveći broj je zabeležen u starosnim grupama 41-64 godine, 18-40 godina i 65-74 godine (slika 14).



Slika 14. Raspodela slučajeva neželjenih reakcija prema starosnoj grupi za 2020. i 2021.

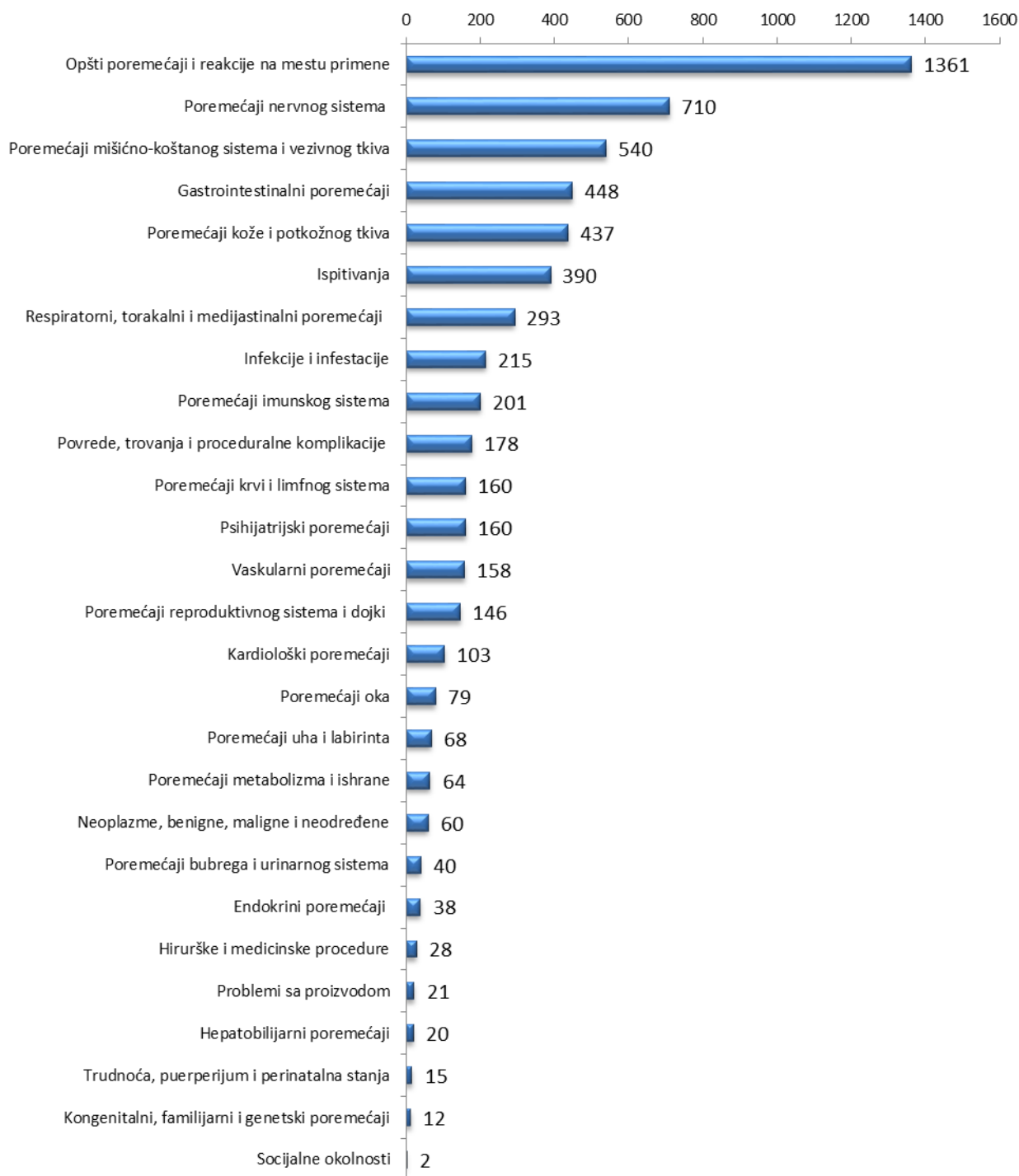
4.2 Neželjene reakcije

U okviru 2792 adekvatno dokumentovana slučaja neželjenih reakcija na lekove (uključujući vakcine) zabeleženo je 5947 neželjenih reakcija. Pri unosu u nacionalnu bazu podataka prijavljene neželjene reakcije su kodirane primenom Medicinskog rečnika za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities - MedDRA*).

Među neželjenim reakcijama koje su prijavljene u 2021. godini, najveći broj pripada sledećim MedDRA klasama sistema organa (*System Organ Class - SOC*): Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (1361), Poremećaji nervnog sistema (710), Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva (540), Gastrointestinalni poremećaji (448) i Poremećaji kože i potkožnog tkiva (437). Broj prijavljenih neželjenih reakcija u 2021. godini prema SOC kategorijama dat je u tabeli 3 i na slici 15, dok su najčešće prijavljivane neželjene reakcije date u tabeli 4.

Tabela 3. Prijavljene neželjene reakcije prema SOC klasifikaciji

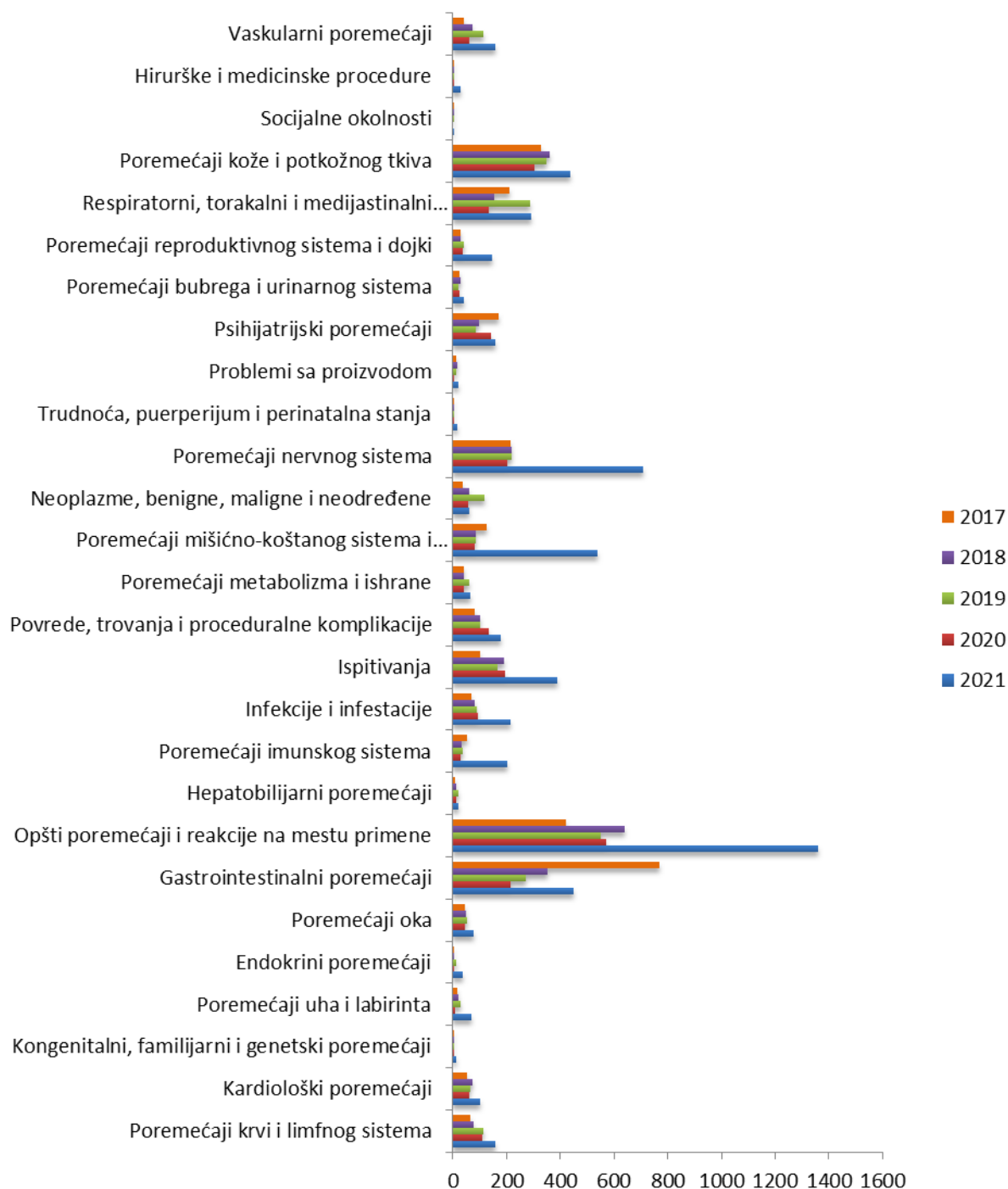
Neželjene reakcije (SOC klasifikacija)	Broj reakcija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	1361
Poremećaji nervnog sistema	710
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	540
Gastrointestinalni poremećaji	448
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	437
Ispitivanja	390
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	293
Infekcije i infestacije	215
Poremećaji imunskog sistema	201
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	178
Poremećaji krvi i limfnog sistema	160
Psihijatrijski poremećaji	160
Vaskularni poremećaji	158
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	146
Kardiološki poremećaji	103
Poremećaji oka	79
Poremećaji uha i labirinta	68
Poremećaji metabolizma i ishrane	64
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene	60
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	40
Endokrini poremećaji	38
Hirurške i medicinske procedure	28
Problemi sa proizvodom	21
Hepatobilijarni poremećaji	20
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	15
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	12
Socijalne okolnosti	2
Ukupno	5947



Slika 15. Prijavljene neželjene reakcije prema SOC kategoriji

Na osnovu analize SOC kategorija neželjenih reakcija koje su prijavljene tokom poslednjih pet godina, tj. od 2017. do 2021. godine, uočava se da su najčešće prijavljivane neželjene reakcije bile uglavnom iz sledećih kategorija: Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene, Poremećaji kože i potkožnog tkiva, Gastrointestinalni poremećaji i Poremećaji nervnog sistema (slika 16), dok se u 2021. godini kategorija Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva izdvojila kao treća po učestalosti. Veća učestalost prijavljivanja neželjenih reakcija iz ove kategorije u odnosu na prethodne godine objašnjava se većim udelom prijava na vakcine protiv bolesti Covid-19, kod kojih su Poremećaji mišićno-

koštanog sistema i vezivnog tkiva treća po zastupljenosti SOC kategorija sa 436 NDNI (Videti odeljak 4.4.1)



Slika 16. Prijavljene neželjene reakcije prema SOC kategoriji za period od 2017. do 2021.

U narednoj tabeli dat je pregled najčešće prijavljivanih neželjenih reakcija tokom 2021. godine prema MedDRA PT terminu (*Preferred Term*).

Tabela 4. Najčešće prijavljivane neželjene reakcije u toku 2021. godine

Neželjena reakcija (PT termin)	Broj	Neželjena reakcija (PT termin)	Broj
Pireksija	576	Jeza	154
Glavobolja	365	Umor	133
Mialgija	257	Povišena telesna temperatura	115
Bol na mestu primene	250	Urtikarija	115
Malaksalost	217	Vrtoglavica	108
Mučnina	215	Kašalj	105
Artralgija	159	Eritem	98
Reakcija nakon imunizacije	157	Osip	94
Bol u ekstremitetu	156	Povraćanje	91

4.3 Lekovi pod sumnjom

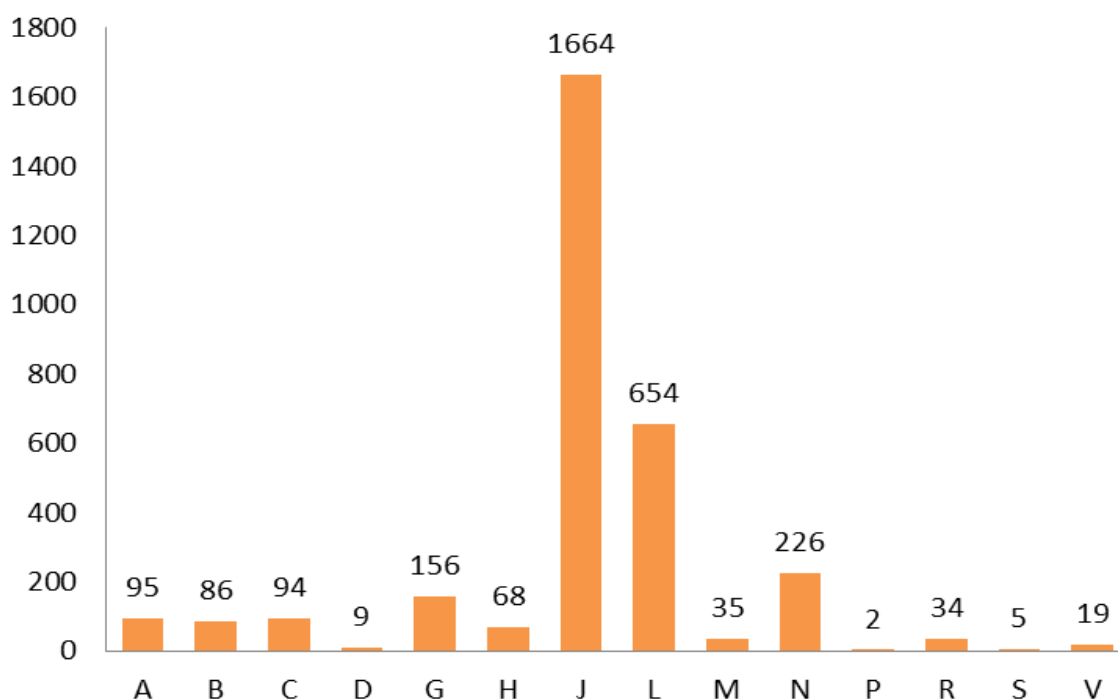
Tokom 2021. godine prijavljena su ukupno 2792 validna slučaja neželjenih reakcija na lekove (uključujući vakcine). Među zabeleženim bilo je i slučajeva sa dva ili više prijavljenih suspektnih lekova, tako da je ukupan broj evidentiranih lekova za koje se sumnja da su izazvali neželjene reakcije iznosio **3147**. Od zabeležena 2792 slučaja, kod **1570** (56,23%) kao suspektne lekovi prijavljeni su **lekovi pod dodatnim praćenjem** (lekovi koji sadrže novu aktivnu supstancu, novi biološki lekovi, lekovi koji su dobili uslovnu dozvolu i dr.) koji su označeni simbolom crnog obrnutog trougla (▼) na početku sažetka karakteristika leka i uputstva za lek koje se nalazi u pakovanju leka. Veći udeo prijava na lekove pod dodatnim praćenjem u ukupnom broju prijavljenih slučajeva zabeležen je usled prijava NDNI na vakcine protiv bolesti COVID-19, kao i prijava iz Pojačanog pasivnog nadzora (PPN) bezbednosti vakcine protiv gripa TorVaxFlu za sezonu gripa 2020/2021 i 2021/2022 u R. Srbiji (videti odeljak 4.4.1 i 4.4.2)

U tabeli 5 i na slici 17 dat je pregled grupa suspektnih lekova prema ATC klasifikaciji.

Tabela 5. Prijavljene grupe lekova pod sumnjom tokom 2021. godine prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	95	3,02
B Krv i krvotvorni organi	86	2,73
C Kardiovaskularni sistem	94	2,99
D Koža i potkožno tkivo	9	0,29
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	156	4,96
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	68	2,16
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	1664	52,88
L Antineoplastici i imunomodulatori	654	20,78
M Mišićno-koštani sistem	35	1,11
N Nervni sistem	226	7,18
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	2	0,06
R Respiratorni sistem	34	1,08
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	5	0,16
V Ostalo	19	0,60
UKUPNO	3147	100,00

Najveći broj prijavljenih lekova pod sumnjom pripada grupi J *Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu* (1664), a zatim slede: grupa L *Antineoplastici i imunomodulatori* (654), grupa N *Nervni sistem* (226) i grupa G *Genitourinarni sistem i polni hormoni* (156). Posmatrano na nivou ovih grupa, najveća je bila zastupljenost sledećih podgrupa: J07 *Vakcine* (1557) (u okviru grupe J), L01 *Antineoplastici* (367) (u okviru grupe L), N06 *Psihoanaleptici* (81) (u okviru grupe N) i G04 *Antagonisti α_1 -adrenergičkih lekova* (134) (u okviru grupe G).

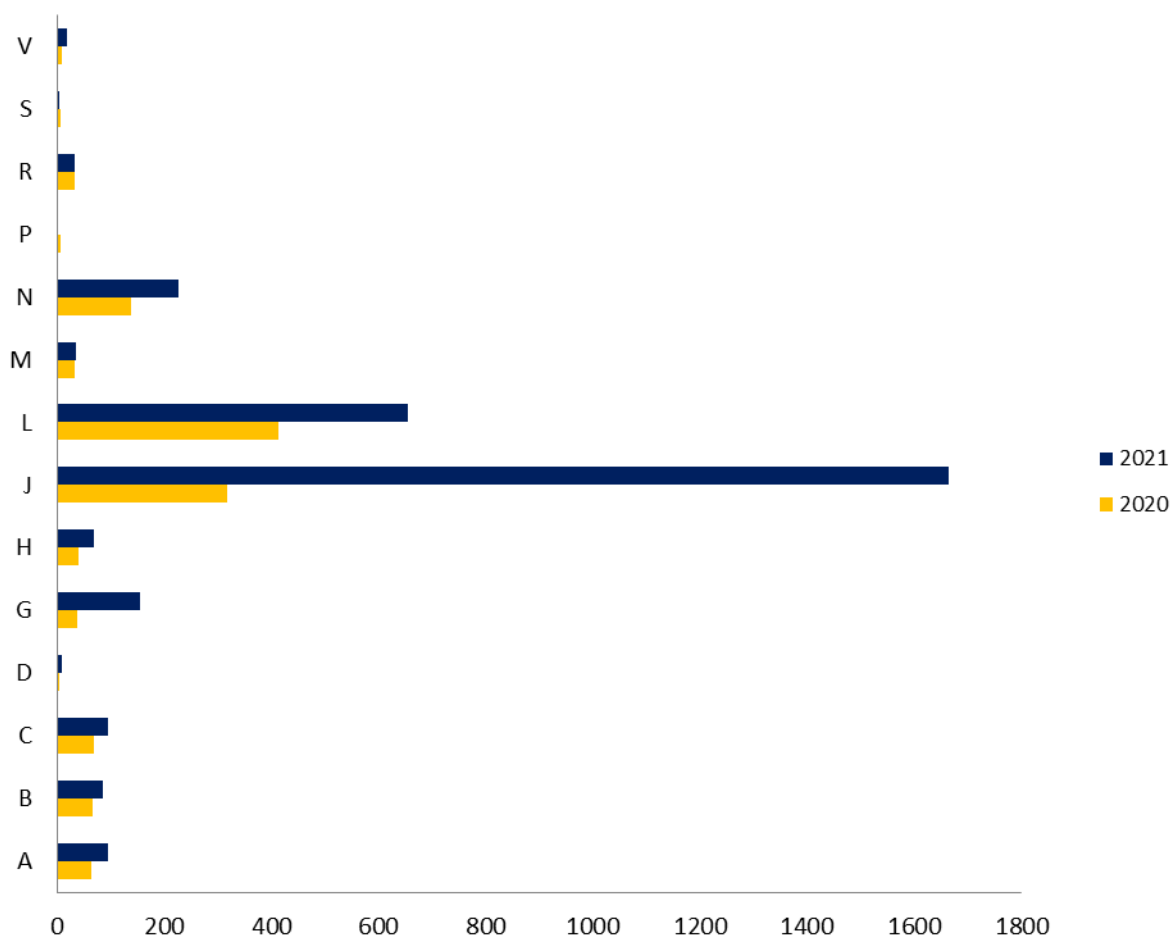


Slika 17. Prikaz prijavljenih grupa lekova pod sumnjom 2021. godine prema ATC klasifikaciji

Uporedni prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom prema ATC klasifikaciji za 2020. i 2021. godinu dat je u tabeli 6 i na slici 18.

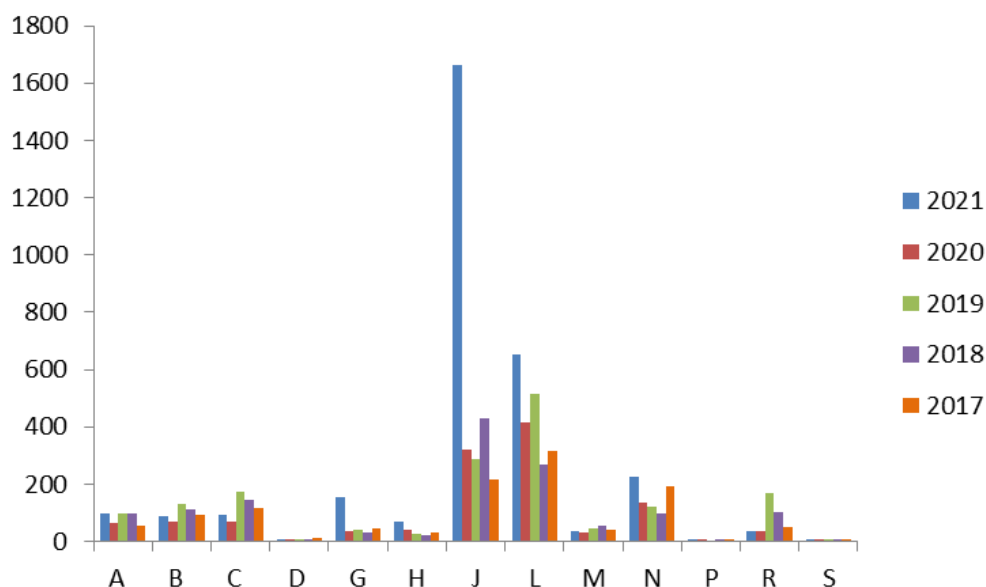
Tabela 6. Prikaz prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2020. i 2021. prema ATC klasifikaciji

GRUPE LEKOVA (ATC klasifikacija)	Broj lekova 2020.	%	Broj lekova 2021.	%
A Alimentarni trakt i metabolizam	65	5,24	95	3,02
B Krv i krvotvorni organi	67	5,40	86	2,73
C Kardiovaskularni sistem	69	5,56	94	2,99
D Koža i potkožno tkivo	5	0,40	9	0,29
G Genitourinarni sistem i polni hormoni	37	2,98	156	4,96
H Hormonski preparati za sistemsku primenu, isključujući polne hormone i insuline	40	3,23	68	2,16
J Antiinfektivni lekovi za sistemsku primenu	318	25,65	1664	52,88
L Antineoplastici i imunomodulatori	414	33,39	654	20,78
M Mišićno-koštani sistem	32	2,58	35	1,11
N Nervni sistem	137	11,05	226	7,18
P Antiparazitni proizvodi, insekticidi i sredstva za zaštitu od insekata	6	0,48	2	0,06
R Respiratorni sistem	34	2,74	34	1,08
S Senzorni organi (lekovi koji deluju na oko i uho)	7	0,56	5	0,16
V Ostalo	9	0,73	19	0,60
UKUPNO	1240	100,00	3147	100,00



Slika 18. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom tokom 2020. i 2021. godine prema ATC klasifikaciji

Prikaz ATC grupa suspektnih lekova koji su prijavljeni tokom poslednjih pet godina, tj. u periodu od 2017. do 2021, dat je na slici 19. Tokom 2021. i 2018. najviše lekova pod sumnjom prijavljeno je iz ATC grupe J. Veća zastupljenost grupe J među suspektnim lekovima 2021. zabeležena je najvećim delom usled prijavljivanja NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19, a 2018. zbog značajnog broja literaturnih prijavi NDNI (videti Godišnji izveštaj za prijavljivanje NRL za 2018). ATC grupa L je bila na drugom mestu po zastupljenosti 2021. i 2018, dok je ostalih godina bila najzastupljenija među suspektnim lekovima što je očekivano imajući u vidu bezbednosni profil ove grupe. Zabeležen je i veći broj prijavi na lekove iz ATC grupe N (treća po zastupljenosti kao što je zabeleženo 2020. i 2017. godine). ATC grupa G se 2021. prvi put nalazi među četiri najzastupljenije ATC grupe umesto grupe C koja je prethodnih godina bila jedna od četiri najčešće prijavljivane ATC grupe suspektnih lekova. Veća zastupljenost prijavi NR na lekove iz ATC Grupe G u toku 2021. dovodi se u vezu sa sprovedenim intenzivnijim aktivnostima farmakovigilance nosioca dozvole za lekove iz navedene ATC grupe.



Slika 19. Prikaz grupa prijavljenih lekova pod sumnjom u periodu od 2017. do 2021. godine prema ATC klasifikaciji

4.4 Analiza posebnih grupa prijava

4.4.1 Prijave neželjenih događaja za vakcine protiv bolesti COVID-19

Neželjeni događaj nakon imunizacije - NDNI (eng. *adverse event following immunization* - AEFI) je svaki nepoželjan medicinski događaj tj. svaki nepovoljan i nenameran znak, simptom, poremećaj ili promenjeni laboratorijski nalaz koji se ispoljio nakon vakcinacije i koji ne mora nužno da bude u uzročnoj (kauzalnoj) vezi sa primenjenom vakcinom (definicija SZO).

Ukoliko se pokaže da je neželjeni događaj nakon imunizacije (NDNI) barem u *moгуćoj* uzročnoj vezi sa primenjenom vakcinom, tada je u pitanju neželjena reakcija na vakcinu (NRV).

NDNI se mogu klasifikovati u sledećih pet grupa:

1. reakcija na vakcinu (eng. *Vaccine product-related reaction*) - neželjeni događaj koji je prouzrokovan ili potpomognut (*precipitated*) primenjenom vakcinom, zbog njenih specifičnih osobina;
2. reakcija usled defekta kvaliteta vakcine (eng. *Vaccine quality defect-related reaction*) - neželjeni događaj koji je prouzrokovan ili potpomognut defektom kvaliteta vakcine, uključujući defekt kvaliteta medicinskog sredstva za primenu vakcine koje je proizvođač priložio uz vakcinu;
3. reakcija usled greške u imunizaciji (eng. *Immunization error-related reaction*) - neželjeni događaj koji je prouzrokovan greškom učinjenom u toku rukovanja, propisivanja ili primene vakcine i koji je po svojoj prirodi preventabilan;
4. reakcija usled anksioznosti zbog primene vakcine (eng. *Immunization anxiety-related reaction*) - neželjeni događaj koji je nastao usled anksioznosti zbog imunizacije;

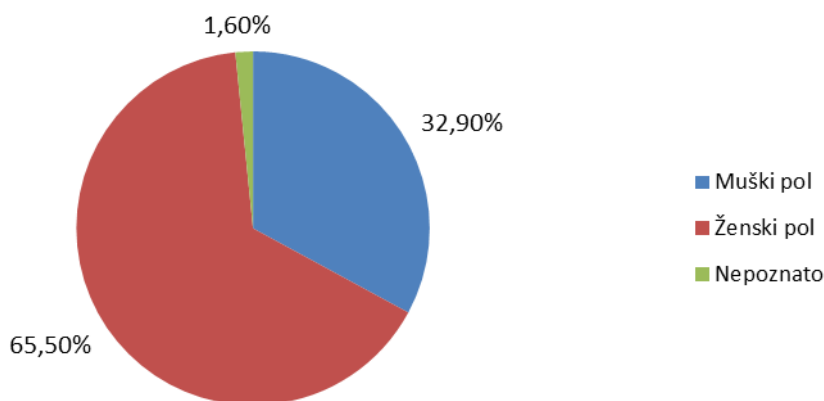
5. koincidentalni (slučajni) događaj (eng. *Coincidental event*) - neželjni događaj koji se desio posle vakcinacije, ali nije nastao usled primenjene vakcine, greške u imunizaciji niti usled anksioznosti.

Nadzor nad NDNI regulisan je Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Sl. glasnik RS”, br. 15/16), kao i Pravilnikom o prijavljivanju zaraznih bolesti i drugih zdravstvenih pitanja („Sl. glasnik RS”, br. 44/17, 58/18), kojim su bliže definisane uloge i odgovornosti učesnika u nadzoru. Istovremeno, sistem nadzora nad neželjenim reakcijama na lekove, uključujući i vakcine regulisan je i Zakonom o lekovima i medicinskim sredstvima („Sl. glasnik RS”, br. 30/2010, 107/2012 i 113/2017), kao i Pravilnikom o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove (Sl. glasnik RS”, br. 64/2011, 75/2017 i 82/2017). U skladu sa navedenim, u okviru nacionalnog sistema nadzora nad neželjenim događajima nakon imunizacije, IZJZS “Dr Milan Jovanović Batut” prima prijave od lekara, dok svi zdravstveni radnici i pacijenti, odnosno vakcinisane osobe, mogu da prijave sumnju na neželjene reakcije direktno ALIMS-u ili preko nosilaca dozvole za lek. U okviru nacionalnog sistema nadzora, IZJZS “Dr Milan Jovanović Batut” i ALIMS kontinuirano razmenjuju podatke o prijavljenim slučajevima NDNI.

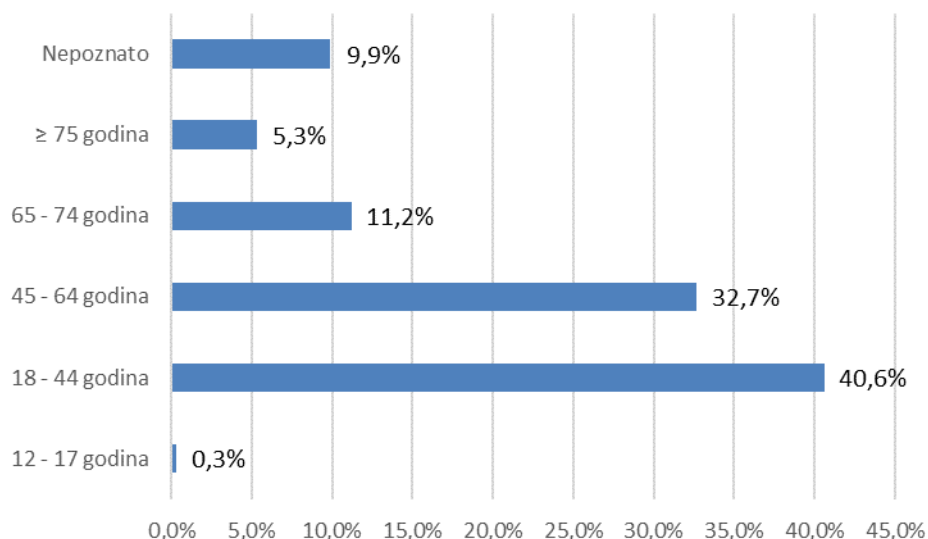
U toku 2021. godine ALIMS-u je prijavljeno ukupno **1316** slučajeva neželjenih događaja nakon imunizacije (NDNI) vakcinama protiv bolesti COVID-19.

Najveći broj prijava NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19 u 2021. godini ALIMS-u su prijavili zdravstveni radnici (756 slučajeva, od kojih su 92% prijavili lekari), zatim slede vakcinisane osobe ili članovi njihovih porodica (354) i nosioci dozvole (206).

Među zabeleženim slučajevima dominiraju prijave kod osoba ženskog pola (slika 20), a najzastupljenije su u starosnoj grupi od 18-44 godine, zatim sledi starosna grupa 45-64 godine (slika 21).



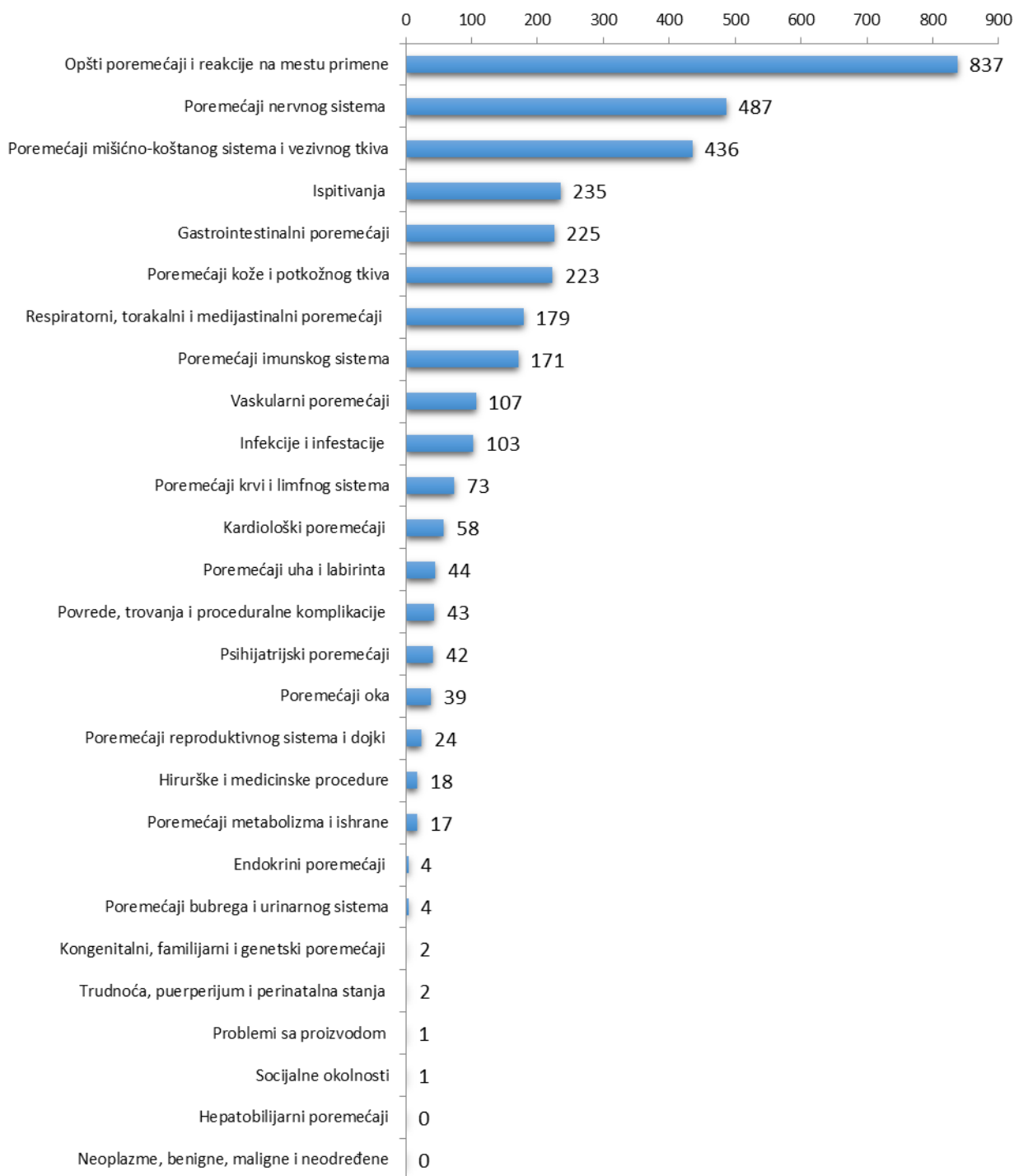
Slika 20. Raspodela prijava na vakcine protiv COVID-19 prema polu pacijenta



Slika 21. Raspodela prijava na vakcine protiv COVID-19 prema starosnoj grupi pacijenata

U okviru 1316 slučajeva zabeleženo je **3375** NDNI. Pri unosu u nacionalnu bazu podataka prijavljeni NDNI su kodirani primenom Medicinskog rečnika za regulatorne poslove (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* - MedDRA). Među prijavljenim, najveći broj NDNI pripada sledećim MedDRA klasama sistema organa (*System Organ Class* - SOC): Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (837), Poremećaji nervnog sistema (487), Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva (436), Ispitivanja (235), Gastrointestinalni poremećaji (225) i Poremećaji kože i potkožnog tkiva (223).

Na narednoj slici dat je pregled prijavljenih NDNI u odnosu na MedDRA SOC kategorije.



Slika 22. Prijavljeni NDNI vakcinama protiv COVID-19 prema SOC kategoriji

Prijavljeni neželjeni događaji nakon imunizacije (NDNI) vakcinama protiv bolesti COVID-19 najčešće su se odnosili na **očekivane neželjene reakcije** kao što su *lokalne* reakcije, poput bola, otoka i crvenila na mestu primene vakcine, odnosno *sistemske* reakcije kao što su povišena telesna temperatura, bol u mišićima, bol u zglobovima, jeza, malaksalost/umor, glavobolja i mučnina, koje su prolazile za nekoliko dana spontano ili uz primenu antipiretika ili analgetika.

U tabeli 7 dat je pregled najčešće prijavljivanih NDNI tokom 2021. godine prema MedDRA PT terminu (*Preferred Term*)

Tabela 7. Najčešće prijavljivani NDNI vakcinama protiv COVID-19 u toku 2021. godine

Neželjena reakcija/događaj (PT termin)	Broj	Neželjena reakcija/događaj (PT termin)	Broj
Pireksija	515	Artralgija	123
Glavobolja	297	Povišena telesna temperatura	97
Mialgija	219	Pozitivan test na SARS-CoV-2	86
Malaksalost	168	Kašalj	70
Reakcija nakon imunizacije	157	Vrtoglavica	66
Bol na mestu primene	148	Urtikarija	66
Bol u ekstremitetu	145	Umor	63
Mučnina	130	Limfadenopatija	60
Jeza	127	Eritem	49

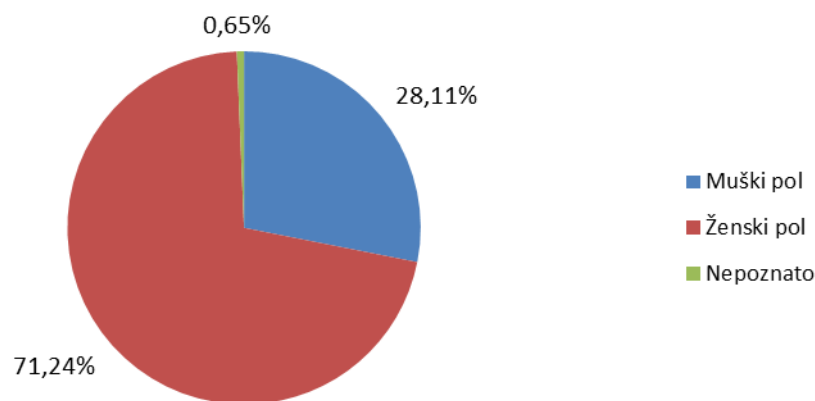
Prijave NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19 koje su toku 2021. godine dostavljene ALIMIS-u nisu zahtevale regulatorne mere u smislu ograničenja ili restrikcije njihove primene, odnosno bile su u skladu sa ustanovljenim pozitivnim odnosom koristi i rizika ovih vakcina.

4.4.2 Vakcina protiv gripa TorVaxFlu - Pojačani pasivni nadzor

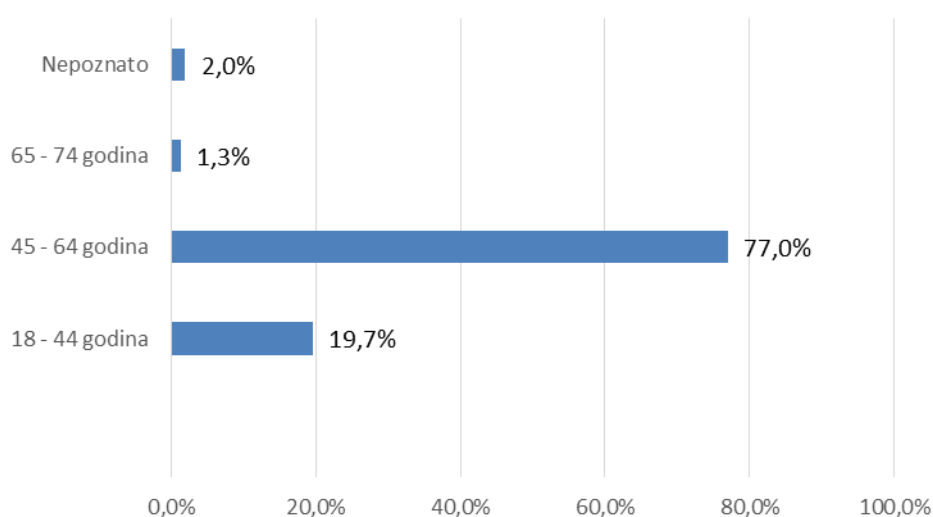
Većem broju zabeleženih slučajeva NDNI doprinele su i prijave iz Pojačanog pasivnog nadzora (PPN) koji je sprovodio Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“, proizvođač i nosilac dozvole za vakcinu protiv gripa TorVaxFlu za sezonu gripa 2020/2021 i 2021/2022 u R. Srbiji, a na osnovu Plana upravljanja rizikom za ovu vakcinu i u skladu sa smernicama *Interim Guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines* (EMA/PRAC/222346/2014). PPN je uključivao dodatni materijal za zdravstvene radnike i vakcinisana lica sa ciljem podsticaja spontanog prijavljivanja sumnji na neželjene reakcije.

U toku 2021. Institut za virusologiju, vakcine i serume „Torlak“ dostavio je ALIMIS-u ukupno **154** prijave iz Pojačanog pasivnog nadzora bezbednosti vakcine TorVaxFlu.

Među evidentiranim slučajevima više je prijava kod osoba ženskog pola (slika 23), a najzastupljenije su u starosnoj grupi od 45-64 godine, zatim sledi starosna grupa 18-44 godine (slika 24).

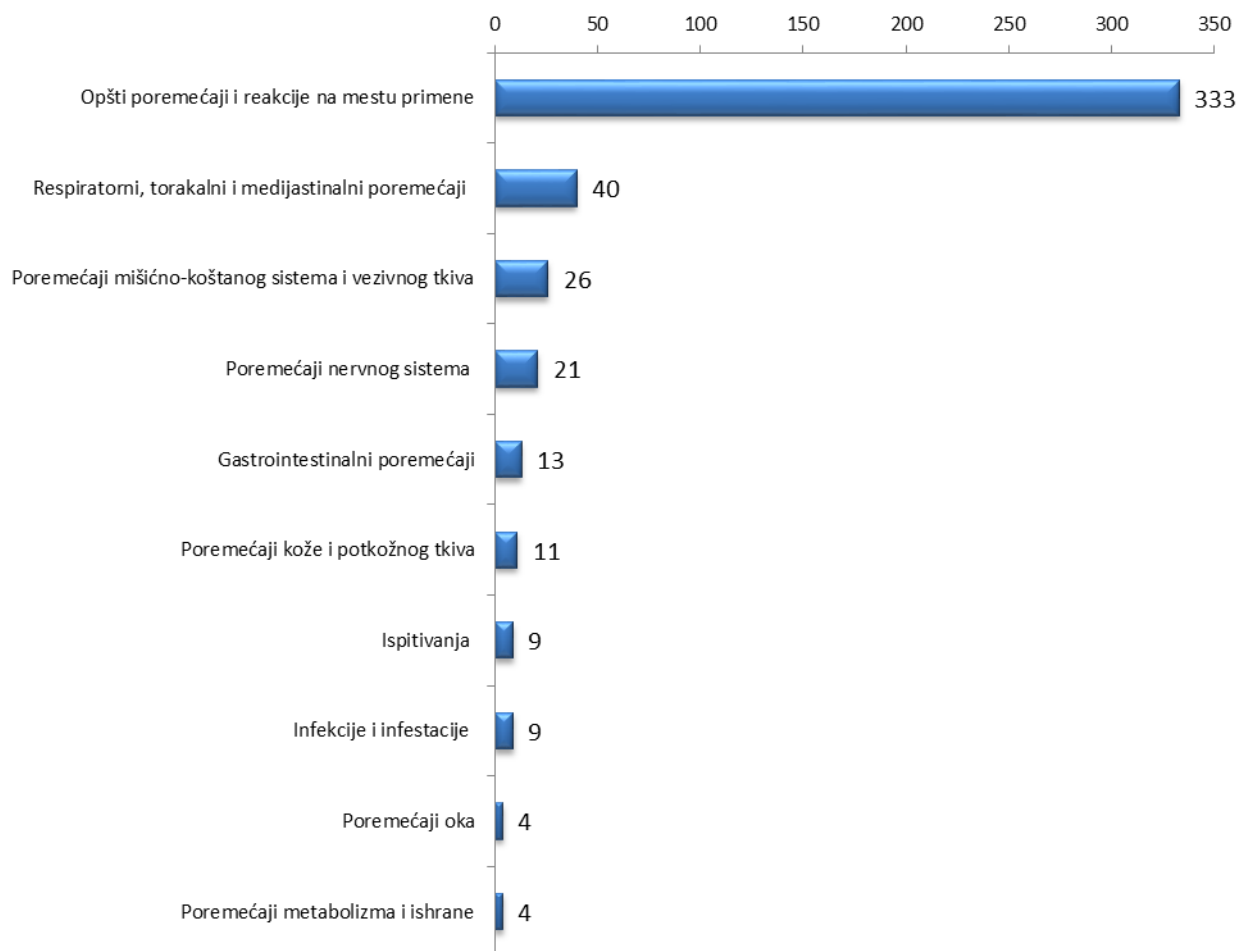


Slika 23. Raspodela prijava na vakcinu TorvaxFlu prema polu pacijenata



Slika 24. Raspodela prijava na vakcinu TorVaxFlu prema starosnoj grupi pacijenata

U okviru zabeležena 154 slučaja prijavljeno je ukupno **470** neželjenih reakcija, odnosno neželjenih događaja, od kojih najveći broj pripada MedDRA SOC kategoriji Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene (333), zatim slede Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (40), Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva (26), Poremećaji nervnog sistema (21) itd. (slika 25).



Slika 25 Prijavljene NDNI vakcinom TorVaxFlu prema SOC kategoriji

U tabeli 8 dat je pregled najčešće prijavljivanih NDNI tokom 2021. godine prema MedDRA PT terminu (*Preferred Term*)

Tabela 8. Najčešće prijavljivani NDNI vakcinom TorVaxFlu u toku 2021. godine

Neželjena reakcija/događaj (PT termin)	Broj	Neželjena reakcija/događaj (PT termin)	Broj
Bol na mestu primene	102	Edem na mestu primene	56
Crvenilo na mestu primene	61	Malaksalost	22
Induracija na mestu primene	57	Glavobolja	18

Zabeležene neželjene reakcije nisu ukazale na nova bezbednosna saznanja koja bi zahtevala izmenu odobrenih informacija o leku TorVaxFlu (sažetak karakteristika leka i uputstvo za lek).

5 Zaključak

Tokom 2021. godine ALIMS-u je prijavljen 2941 slučaj sumnji na neželjene reakcije, što je do sada najveći godišnji broj prijavljenih slučajeva. Povećanje u broju zabeleženih slučajeva je u najvećoj meri posledica većeg broja prijave neželjenih događaja nakon imunizacije (NDNI).

Značajan porast u prijavljivanju NDNI prevashodno je zabeležen usled prijavljivanja NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19, što je očekivano, imajući u vidu društvene okolnosti u ovom periodu koje su se odnosile na pandemiju bolesti COVID-19 i odobravanje i stavljanje u promet novih vakcina protiv bolesti COVID-19, odnosno započinjanja nacionalnog programa imunizacije protiv ove bolesti i intenzivne promocije ovog programa u medijima ka opštoj javnosti. Pomenute okolnosti, uključujući visoku zainteresovanost medija, te stručne i opšte javnosti, kao i kontinuirana prisutnost ALIMS-a u sredstvima javnog informisanja sa stalnom promocijom prijavljivanja neželjenih reakcija i pozivom na ovu aktivnost, usloveli su zabeleženi porast stope prijavljivanja. Prijave NDNI vakcinama protiv bolesti COVID-19 koje su tokom 2021. godine dostavljene ALIMS-u nisu zahtevale sprovođenje regulatornih mera u smislu ograničenja ili restrikcije njihove primene.

Takođe, sprovođenje Pojačanog pasivnog nadzora bezbednosti vakcine protiv gripa TorVaxFlu u R. Srbiji za sezonu gripa 2020/2021 i 2021/2022, kao vid podstaknutog spontanog prijavljivanja neželjenih reakcija, doprinelo je većem udelu prijave neželjenih događaja nakon imunizacije u ukupnom broju zabeleženih prijave.

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 sprovođenje aktivnosti postmarketinškog praćenja bezbednosti lekova.

Tokom 2021. godine pacijenti su značajnije učestvovali u direktnom prijavljivanju neželjenih reakcija ALIMS-u, tako da su prijavili 7,9 puta više slučajeva nego 2020. godine. Kao i prethodnih godina, pacijenti su najčešće koristili *online* aplikaciju koja je dostupna na internet stranicama ALIMS-a. Pozitivan trend u broju slučajeva koje pacijenti direktno prijavljuju ALIMS-u očekuje se i u narednom periodu, čime će uloga pacijenata u sistemu farmakovigilance biti sve važnija.

Prijavljivanjem neželjenih reakcija obezbeđuju se važne dodatne informacije koje se koriste pri kontinuiranoj proceni odnosa koristi i rizika primene lekova. Stoga, izuzetno je važno sprovođenje edukacija zdravstvenih radnika i nosilaca dozvole u oblasti farmakovigilance i informisanje opšte javnosti u cilju podizanja svesti o značaju prijavljivanja neželjenih reakcija na lekove, povećanja stope prijavljivanja neželjenih reakcija i efikasnije detekcije signala.