

ДЕФИЦИТАРНОСТ ЛЕКОВА – ИСКУСТВО РЕПУБЛИКЕ СРБИЈЕ

Наташа Јаћовић Кнежевић, Драгана Атанасијевић

Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, Београд, Србија

MEDICATION SHORTAGES – THE SERBIAN EXPERIENCE

Nataša Jaćović Knežević, Dragana Atanasijević

Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade, Serbia

Сажетак

Дефицитарност (несташица) лекова представља ситуацију у којој снабдевање лековима са маркетиншком ауторизацијом који се налазе у промету у држави чланици не задовољава потражњу за тим леком на националном нивоу, без обзира на узрок (Регулатива ЕУ 2022/123). У Европи дефицитарност лекова је са трендом пораста и има огроман утицај на пацијенте. Недостатак лекова јавља се на свим нивоима здравствене заштите и укључује како есенцијалне лекове који спасавају животе тако и лекове који се користе у широкој примени бројних популационих група. Дефицитарност лекова може бити узрокована економским, произвођачким/техничким или регулаторним разлозима. Процена регулаторног оквира урађена је у нашој земљи као мера да се одговори на ове изазове и повећа спремност за будуће догађаје. Променом неколико прописа предлагач увоза за централизоване јавне набавке за дефицитаран лек постаје Институт за јавно здравље Србије (ИЈЗС). Обављена је фармакоепидемиолошка анализа података Одсека за процену здравствених технологија о предлозима за увоз недостајућих лекова у периоду од септембра 2023. до половине новембра 2024. године са циљем да сагледамо врсту и количину (волумен) недостајућих лекова, а ради даљег праћења и обезбеђивања услова за боље планирање континуираног снабдевања лековима, што индиректно утиче и на подизање квалитета здравствене заштите. У посматраном периоду увезено је 30 лекова према овој регулативи. Највећи број лекова припада антиинфективним лековима (*Benzylpenicillin*, *Tobramycin*, *Rifampicin*, *Aciclovir*) и лековима са дејством на нервни систем: антипсихотицима *Fluphenazine*, *Lithium*, потом *Disulfiram* који се примењује у терапији алкохолизма и *Paracetamol* као аналгоантипиретик. Лекови који делују на респираторни систем укључују *Fluticasone* и адренергике у комбинацији са антихолинергичима (*Salbutamol*, *Ipratropium bromide*). Такође, увезени су *Zoledronic acid* као лек који утиче на структуру костију и минерализацију, *Pemetrexed* као антинеопластик и антихеморагични лекови *Tranexamic acid* и *Phytomenadione*. Узроци дефицитарности лекова су разноврсни и мултифакторни, тако да је анализа важна за будуће кораке у снабдевању, а уз стално праћење и анализе фактора који омогућавају континуирано обављање здравствене заштите, дефинисање модалитета активности као и приоритета, и израчунавање утицаја на ресурсе Републичког фонда за здравствено осигурање (РФЗО).

Кључне речи: дефицитарност лекова, регулаторни оквир, фармакоепидемиологија, увоз нерегистрованих лекова, здравствена заштита

Abstract

Medication shortage represents a situation in which the supply of a medicinal product that is authorised and placed on the market in a Member State does not meet demand for that medicinal product at a national level, whatever the cause (EU Regulation 2022/123). In Europe, medication shortage shows a growing trend and has an enormous impact on patients. Medication shortage occurs at all levels of healthcare and includes both essential life-saving medication, as well as medication used in broad application in numerous population groups. Medication shortage can be caused by economic, manufacturing/technical, or regulatory reasons. A regulatory framework assessment was performed in our country as a measure to respond to these challenges and increase preparedness for future events. With the amendments to several regulations, the Institute of Public Health of Serbia (NIPH) has been charged with proposing import for the needs of centralized public procurement for medication affected by shortages. A pharmacoepidemiologic analysis was performed using data of the Department for Health Technology Assessment on proposals for the import of medication affected by shortages in the period from September 2023 to mid-November 2024, aimed at gaining a comprehensive view of the type and quantity of medications affected by shortages, so as to further monitor and ensure conditions for better planning of continued medication supply, which would indirectly affect the improvement of healthcare quality. In the observed period, 30 medications were imported in line with this regulation. Most of these medications were anti-infectives (*Benzylpenicillin*, *Tobramycin*, *Rifampicin*, *Acyclovir*) and neuroactive medication: antipsychotics *Fluphenazine*, *Lithium*, followed by *Disulfiram*, used in treating alcoholism and *Paracetamol* as analgesic-antipyretic. Medications that act on the respiratory system include *Fluticasone* and adrenergics in combination with anticholinergics (*Salbutamol*, *Ipratropium bromide*). *Zoledronic acid*, as a medication that affects bone structure and mineralization, *Pemetrexed* as an antineoplastic, as well as antihemorrhagics *Tranexamic acid* and *Phytomenadione*. The causes of medication shortage are varied and multifactorial, making this analysis important for future steps in supply, together with constant monitoring and analysis of factors that enable continuous provision of healthcare, defining the modality of activities as well as priorities, and calculating the impact on the resources of the National Health Insurance Fund (NHIF).

Key words: medication shortage, regulatory framework, pharmacoepidemiology, import of unregistered medication, healthcare

Увод

Уредба Европске Уније 2022/123 Европског парламен-

Introduction

Regulation EU 2022/123 of the European Parliament and

та и Савета (*The European Parliament and of the Council*) од 25. јануара 2022. године о појачаној улози Европске агенције за лекове (ЕМА) у приправности за кризне ситуације и управљање њима у области лекова (и медицинских средстава) дефинише дефицитарност лекова као ситуацију у којој снабдевање лековима са маркетиншком ауторизацијом (регистровани лекови) који се налазе у промету у држави чланици не задовољавају потражњу за тим леком на националном нивоу, без обзира на узрок [1].

Дефицитарност лекова је растући проблем земаља Европске уније. Као последица ове појаве јављају се смањен квалитет лечења пацијената са једне стране и повећање оптерећења здравствених радника с друге стране, који у таквим околностима треба да идентификују проблем и пронађу алтернативну терапију.

За пацијенте дефицитарност лекова представља велики проблем. У најбољем случају пацијентима се може обезбедити еквивалентан лек, као на пример генерички лек или другачија формулација истог лека. Уколико еквивалент није доступан фармацеути ће, после консултације са лекаром који је прописао лек или на основу препоруке Агенције за лекове, морати да прибегну замени терапије и да издају други лек из исте класе лекова са сличним терапијским дејством или ће морати да понуде алтернативни режим лечења. У оба случаја постоји повећани ризик од смањене комплијансе или неправилне употребе лека, што за последицу има смањење ефикасности терапије и прогресију болести [2, 3, 4]. Замена лека може да има другачији фармакокинетички профил у односу на првобитан лек и може да услови повећани ризик од нежељене реакције. У најгорем случају, могуће је да замена не постоји. Све наведено доприноси чињеници да недостатак лекова представља озбиљан проблем за ефикасност здравственог система [5, 6, 7].

Европско искуство указује да многи фармацеути проводе неколико сати недељно у саветовању са лекарима о одговарајућим алтернативама, као и у њиховој набавци. Пацијенти или фондови здравственог осигурања могу да имају увећане трошкове када је прописани алтернативни лек скупљи или када морају да плаћају додатне посете код свог изабраног лекара [8].

Пандемија COVID-19 додатно је истакла проблем са доступношћу лекова и рањивост фармацеутског ланца снабдевања. У првим месецима по проглашењу пандемије многе европске земље пријавиле су несташицу лекова који се користе у јединицама интензивне неге (анестетици, антибиотици, миорелаксанти и лекови са *off-label* применом у терапији COVID-19) [9, 10]. Пове-

of the Council (25 January 2022) on a reinforced role for the European Medicines Agency (EMA) in crisis preparedness and management for medicinal products and medical devices defines the medication shortage as a situation in which the supply of a medicinal product that is authorised (registered medication) and placed on the market in a Member State does not meet demand for that medicinal product at a national level, whatever the cause [1].

Medication shortages are a growing problem in the European Union countries. They lead to a reduced quality of treatment of patients on one hand, and on the other, to an increase in the burden of healthcare professionals, who are expected to identify the problem and find alternative treatment in such circumstances.

For patients, medication shortage represents a major problem. At best, patients can be provided with an equivalent medication, such as a generic medication or a different formulation of the same medication. If the equivalent is not available, after consulting with the physician who prescribed the medication, or based on the recommendation of the Agency for Medicines, the pharmacists will have to resort to replacing the treatment and issuing another medication from the same class of medicines with a similar therapeutic effect, or will have to offer an alternative treatment regimen. In both cases, there is an increased risk of reduced compliance or improper use of the medication, resulting in a decrease in treatment efficiency and progression of the disease [2, 3, 4]. A medication replacement may have a different pharmacokinetic profile than the original medicine and may lead to an increased risk of adverse reactions. In the worst case, there may be no replacement. All of the above contributes to the fact that medication shortages pose a serious problem for healthcare system efficiency [5, 6, 7].

The European experience suggests that many pharmacists spend several hours a week consulting with physicians about the appropriate alternatives, as well as in their procurement. Patients or health insurance funds may incur increased costs when the prescribed alternative medicine is more expensive or when they must pay for additional visits to their chosen physician [8].

The COVID-19 pandemic further highlighted the problem with medication availability as well as the pharmaceutical supply chain vulnerability. In the first months after the pandemic was declared, many European countries reported a shortage of medications used in intensive care units (anaesthetics, antibiotics, myorelaxants and *off-label* medications administered in the treatment of COVID-19) [9, 10]. The increased demand for these medications led to a decrease in supplies in many hospitals.

ћана потражња за овим лековима довела је до смањења залиха у многим болницама.

У Сједињеним Америчким Државама Америчко медицинско удружење (*American Medical Association*) извело је о недостатку аналгетика, седатива (психолептика) и миорелаксанаса повезаних са COVID-19 [11].

Разлози за дефицитарност лекова су разноврсни. У табели 1 приказана је класификација узрока настанка недостатка лекова.

Табела 1. Класификација узрока дефицитарности лекова и дефиниција [12]

In the United States of America, the American Medical Association reported a shortage of analgesics, sedatives (psycholeptics) and myorelaxants associated with COVID-19 [11].

The reasons for medication shortage can be diverse. Table 1 shows the classification of medication shortage causes.

Table 1. Classification of medication shortage causes and definitions [12]

Класификација узрока <i>Classification of causes</i>	Дефиниција <i>Definition</i>
Квалитет <i>Quality</i>	Непредвиђени поремећаји у производном процесу који доводе до дефекта квалитета <i>Unforeseen disruptions in the production process that lead to quality defects</i>
Производња <i>Production</i>	Непредвиђени поремећаји у производном процесу проузроковани GMP комплијансом; укључују и питање капацитета <i>Unforeseen disruptions in the production process caused by GMP compliance; they also include issues with capacity</i>
Регулатива <i>Regulations</i>	Када захтеви и обавезе повезани са регистрацијом лека нису испуњени после ауторизације и стављања у промет. Неуспех у имплементацији безбедносних функција, тј. када носилац дозволе не успе да имплементира јединствени идентификатор и евидентне карактеристике на паковању (нпр. имплементација Директиве о захтевима за фалсификоване лекове, кашњење због имплементација серијализације, кашњење у пуштању лека у промет због тестирања на нитрозамин нечистоће) <i>When the requirements and obligations associated with the registration of the medication are not complied with following authorization and marketing. Failure to implement safety features, i.e. when the authorisation holder fails to implement a unique identifier and evident characteristics on the package (e.g. implementation of the Falsified Medicines Directive requirements, delay due to serialization implementation, delay in marketing of the drug due to testing on nitrosamine impurities)</i>
Безбедност и ефикасност <i>Safety and efficacy</i>	Уколико лек нема декларисану терапијску ефикасност постоје нови безбедносни ризици који захтевају мере предострожности, стога однос ризика и бенефита за лек више није повољан <i>If the medication does not have a declared therapeutic efficacy, there are new safety risks that require precautions, therefore the risk-benefit ratio for the medication is no longer favourable</i>
Непредвиђени догађаји или природне катастрофе <i>Unforeseen events or natural disasters</i>	Могу индиректно да доведу до несташице лекова, као нпр. земљотрес у Јапану 2011. године <i>These may indirectly lead to medication shortages, such as the 2011 earthquake in Japan</i>
Неочекивано повећање потражње <i>Unexpected increase in demand</i>	Услед несташице алтернативних производа (нпр. генеричких лекова), услед повећане свести о превенцији одређене болести или нових смерница и/или препорука здравствених радника, промена услова надокнаде трошкова лека, измена у епидемиолошкој ситуацији <i>Due to the shortage of alternative products (e.g. generic medication), due to increased awareness on the prevention of a particular disease or new guidelines and/or recommendations of healthcare professionals, changes in the conditions of reimbursement of the medication costs, changes in the epidemiological situation</i>
Дистрибуција <i>Distribution</i>	Структура дистрибутивних путева, паралелна трговина или извоз ван граница ЕУ, квоте, политика ланаца снабдевања, логистички разлози <i>Structure of distribution routes, parallel trade, or export outside of EU borders, quotas, supply chain policy, logistical reasons</i>
Комерцијални разлози <i>Commercial reasons</i>	Одлуке компаније повезане са пословним аспектима као што су: преговори о цени, прекид уговорених обавеза, промена статуса наплате, мала продаја (нпр. мали број пацијената), бизнис стратегија која даје приоритет другим тржиштима <i>Company decisions related to business aspects such as: price negotiations, termination of contractual obligations, change in billing status, small-scale sales (e.g. a small number of patients), business strategy that prioritizes other markets</i>

Извор: Листа дефиниција и класификација различитих основних узрока дефицитарности које је обезбедила SPOC мрежа (HMA/EMA (22. јануар 2020). Анекс 1 – Листа дефиниција и класификација различитих основних узрока дефицитарности. EMA/912132/2019 Rev.3.)

Source: A list of definitions and classifications of the various underlying causes of shortages provided by the SPOC Network (HMA/EMA (22 January 2020). Annex 1 – List of definitions and classification of different shortage root causes. EMA/912132/2019 Rev.3.)

На основу података из Националних регистара о дефицитарности лекова Технополис група (*Technopolis Group*)¹ известила је о најзаступљенијим дефицитарним лековима на основу АТС класификације [13] (анатомско-терапијско-хемијска класификација), приказано у табели 2. Међу дефицитарним лековима највише су заступљени лекови са дејством на централни нервни систем (22%), потом лекови који делују на кардиоваскуларни систем (14%), антиинфективни лекови (12%), лекови за лечење стања алиментарног тракта и метаболизма (10%) и онколошки лекови (7%).

Табела 2. Дефицитарни лекови, заступљеност према АТС класификацији [12]

	Централни нервни систем (N) <i>Central nervous system (N)</i>	Кардиоваскуларни систем (C) <i>Cardiovascular system (C)</i>	Антиинфективни лекови за системску примену (J) <i>Anti-infectives for systemic use (J)</i>	Алиментарни тракт и метаболизам (A) <i>Alimentary tract and metabolism (A)</i>	Антинеопластици и имуномодулатори (L) <i>Antineoplastics and immunomodulators (L)</i>
Класа лекова, % <i>Medication class, %</i>	22	14	12	10	7
	аналгетици (N02) <i>Analgesics (N02)</i>	антихипертензивни (C02) <i>Antihypertensives (C02)</i>	антибактеријски лекови за системску примену (J01) <i>Antibacterial medication for systemic use (J01)</i>	антациди (A02A) <i>Antacids (A02A)</i>	цитостатици (L01) <i>Cytostatics (L01)</i>
Подкласа, % <i>Subclass, %</i>	25	32	54	25	64

Извор: *Technopolis Group*, на основу података из Националних регистара о дефицитарности лекова.

Напомена: проценти приказани у поткласи су релативни у односу на одговарајућу класу: нпр. аналгетици (N02) представљају 25% дефицитарних лекова са дејством на централни нервни систем (N)

Регулаторне мере су познате као део краткорочне и/или дугорочне политике у смањењу дефицитарности лекова. У циљу припремљености за наступајућу ситуацију дефицитарности лекова, у нашој земљи урађена је процена регулаторног оквира као би се пронашла потенцијална легислативна решења. Унете су измене у Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања [14] и у Уредбу о планирању и врсти роба и услуга за које се спроводе централизоване јавне набавке [15]. Септембра месеца 2023. године измењен је Правилник о документацији и начину увоза лекова који немају дозволу за лек (односно медицинских средстава која нису уписана у Регистар медицинских средстава) тако што

¹ Генерални директорат Европске комисије за здравље и безбедност хране наручио је марта 2020. године да конзорцијум који чине *Technopolis Group, Milieu Lav & Polici Consulting and Ecoris* спроведе студију о недостатку лекова. Резултати студије се односе на период 2004–2020.

Based on data from the National Medication Shortage Registries, the Technopolis Group¹ reported on the most common medications affected by shortages based on the ATC classification [13] (anatomical-therapeutic-chemical classification), as shown in table 2. Among the medications affected by shortages, the most common are medications with central nervous system action (22%), followed by cardiovascular medication (14%), anti-infectives (12%), medications for the treatment of the alimentary tract and metabolism conditions (10%) and oncological medications (7%).

Table 2. Medication subject to shortages, by ATC classification [12]

Source: *Technopolis Group*, based on data from national medication shortage registers.

Note: The percentages shown in subclasses are relative to the given class: e.g. analgesics (N02) represent 25% of drugs with an effect on the central nervous system (N) showing shortages.

Regulatory measures are known as part of short-term and/or long-term policies to reduce medication shortages. In order to prepare for emerging medication shortages, an assessment of the regulatory framework in our country was performed to find potential legislative solutions. Amendments were made to the Rulebook on the list of medicines prescribed and issued at the expense of mandatory health insurance fund [14] and in the Regulation on the planning and type of goods and services subject to centralized public procurement [15]. In September 2023, the Rulebook on documentation and the manner of import of medicines without a marketing authorisation (i.e. medical devices not entered in the Register of Medical Devices) was amended by the introduction of Article 5a [16], by which the Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut” be-

¹ In March 2020, the European Commission’s Directorate General for Health and Food safety commissioned a consortium consisting of *Technopolis Group, Milieu Law & Policy Consulting and Ecoris* to conduct a study on medication shortages. The results of the study refer to the period 2004-2020.

је уведен члан 5а [16], којим предлагач увоза за нерегистровани лек који се набавља путем централизованих јавних набавки постаје Институт за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”.

Циљ овог истраживања био је да се утврди врста и количина (волумен) недостајућих лекова који су по критеријумима важеће регулативе у Републици Србији испунили услове за увоз нерегистрованог лека који се набавља путем централизованих јавних набавки.

Метод

Структурирање и анализа базе података о дефицитарним лековима које води Одсек за процену здравствених технологија Института за јавно здравље Србије „Др Милан Јовановић Батут”, а који су увезени по предлогу истог Института, у периоду од усвајања измена Правилника о документацији и начину увоза лекова који немају дозволу за лек (односно медицинских средстава која нису уписана у Регистар медицинских средстава), 6. септембра 2023. године до 15. новембра 2024. године.

За анализу лекови су груписани према АТС класификацији, INN (интернационални незаштићен назив лека), односно генеричком називу, фармацеутском облику, јачини лека, величини паковања и броју увезених паковања (волумен); добијени резултати су приказани табеларно према АТС класификацији, као и графички (хистограм % броја паковања лекова).

Резултати

У посматраном периоду по овом основу увезена су 22 лека различитих INN, приказано у табели 3. Неки од лекова истог INN увезени су више пута (нпр. *Somatropin*, *Benzilpenicilin*, *Disulfiram*), а неки су у различитим набавкама били различите јачине и/или величине паковања (*Torasemid*, *Somatropin*, *Rifampicin*, *Paracetamol*, *Disulfiram*), па су у табели 3 приказани одвојено.

По четири различита INN увезена су из групе:

- а) антиинфективних лекова за системску примену (по АТС класификацији означени словом J) и
- б) лекова са дејством на нервни систем (АТС класа N).

Дефицитарни антиинфективни лекови за системску примену били су: *Benzilpenicillin*, *Tobramycin*, *Rifampicin*, *Aciclovir*, а од лекова са дејством на нервни систем: аналгоантипиретик – *Paracetamol*, антипсихо-

came the body charged with proposing import for non-registered medication.

The purpose of this research was to determine the type and quantity (volume) of medication affected by shortages, which had, according to the criteria of the current regulation in the Republic of Serbia, complied with the conditions for the import of unregistered medication purchased through centralized public procurement.

Method

Structuring and analysis of the database on the medication affected by shortages, managed by the Department of Health Technology Assessment of the Institute of Public Health of Serbia “Dr Milan Jovanović Batut”, which were imported upon proposal of the Institute, were performed, covering the period from the adoption of the amendments to the Rulebook on documentation and the manner of import of medicines without a marketing authorisation (i.e. medical devices not entered in the Register of Medical Devices), on September 6, 2023 to November 15, 2024.

For this analysis, the medications were grouped according to the ATC classification, INN (international non-proprietary name), that is, generic name, pharmaceutical form, medication strength, package size and number of imported packages (volume); the results obtained were shown in a Table according to the ATC classification, as well in graph form (histogram with the % of the number of medication packages).

Results

In the observed period, 22 medications of different INNs were imported on these grounds, as shown in Table 3. Some of the medications of the same INN were imported several times (e.g. *Somatropin*, *Benzylpenicillin*, *Disulfiram*), and some were acquired in different strengths and/or package sizes in different procurement procedures (*Torasemide*, *Somatropin*, *Rifampicin*, *Paracetamol*, *Disulfiram*), so they are shown separately in Table 3.

Four different INNs were imported from the group:

- a) anti-infective medicines for systemic use (classified under J in the ATC classification) and
- b) medicines with action on the nervous system (ATC class N).

Anti-infectives for systemic use affected by shortages were: *Benzilpenicillin*, *Tobramycin*, *Rifampicin*, *Acyclovir*,

тици (*Fluphenazine*, *Lithium*) и *Disulfiram* за лечење зависности од алкохола.

Са по три различита INN, увезени су као дефицитарни:

- а) лекови са дејством на мишићно-коштани систем (АТС класа М) и
- б) лекови са дејством на крв, односно крвотворне органе (АТС класа В).

Од лекова из класе М недостајали су: антиинфламаторни нестероидни лекови (*Ketorolac*), миорелаксанти (*Cisatracurium*) и лекови који утичу на структуру и минерализацију костију (*Zoledronic acid*), а међу лековима класе В: антихеморагици, и то *Tranexamid acid* као антифибринолитик, *Phytomenadione* (витамин К1) и гвожђе III хидроксид сахароза комплекс као парентерални препарат.

Од лекова који делују на респираторни систем (АТС класа R) дефицитарни лекови били су: *Fluticasone* и фиксна комбинација адренергика са антихолинергиком (*Salbutamol + Ipratropium bromide*).

and of the medication with nervous system action: analgesic-antipyretic *Paracetamol*, antipsychotics (*Fluphenazine*, *Lithium*) and *Disulfiram* for the treatment of alcohol addiction.

The following medication were imported with three different INNs each, as affected by shortages:

- a) medicines with musculoskeletal system action (ATC class M) and
- b) medication with an action on blood, i.e. blood-forming organs (ATC class B).

Of the medication from class M, there was a shortage of: non-steroid anti-inflammatory drugs (*Ketorolac*), myorelaxants (*Cisatracurium*) and drugs affecting the structure and mineralization of bones (*Zoledronic acid*), and among class B medication: antihemorrhagics, in particular *Tranexamic acid* as antifibrinolytic, *Phytomenadione* (vitamin K1) and iron III hydroxide sucrose complex as a parenteral agent.

Of the medication with respiratory system action (ATC class R), the following were in shortage: *Fluticasone* and a fixed combination of adrenergic with anticholinergic (*Salbutamol + Ipratropium bromide*).

Табела 3. Дефицитарни лекови увезени по предлогу Института за јавно здравље Србије, у складу са чланом 5а Правилника о документацији и начину увоза лекова који немају дозволу за лек

Table 3. Medicines affected by shortages that had been imported upon proposal of the Institute of Public Health of Serbia, in line with Article 5a of the Rulebook on documentation and the manner of import of medicines without a marketing authorisation

АТС	INN или генерички назив INN or generic name	ФО, јачина и величина паковања Pharmaceutical form, strength and pack size	Број паковања Number of packages
A03BB01	хиосцин- <i>N</i> -бутилбромид <i>hyoscine-N-butylbromide</i>	раствор за инјекцију, 20 mg/ml, 3x1 ml <i>injection solution, 20mg/ml, 3x1ml</i>	37500
B02AA02	транексаминска киселина <i>tranexamic acid</i>	раствор за инјекцију, 0,5 g/ml, 10x5 ml <i>injection solution, 0.5g/5ml, 10x5ml</i>	2000
B02BA01	фитоменадион (вит. K1) <i>phytomenadione (vit. K1)</i>	емулзија за инјекцију, 10 mg/ml, амп, 5x1 ml <i>injection emulsion, 10mg/ml, amp, 5x1ml</i>	8000
B03AC	гвожђе(III)-хидроксид сахароза комплекс <i>iron(III)-hydroxide sucrose complex</i>	раствор за инјекцију/инфузију 100 mg/5 ml, 5x5 ml <i>injection/infusion solution 100mg/5ml, 5x5ml</i>	5000
C03CA04	торасемид / <i>torsemide</i>	таблете, 5 mg, 30x5 mg / <i>tablets, 5mg, 30x5mg</i>	16257
C03CA04	торасемид / <i>torsemide</i>	таблете, 10 mg, 30x10 mg / <i>tablets, 10mg, 30x10mg</i>	7992
H01AC01	соматропин / <i>somatropin</i>	раствор за инјекцију, 30 ИЈ/2,7 ml (10 mg/2,7 ml), 1x2,7 ml, уложак <i>injection solution, 30i.u./2.7ml (10mg/2.7ml), 1x2.7ml, cartridge</i>	4500
H01AC01	соматропин / <i>somatropin</i>	раствор за инјекцију у напуњеном инјекционом пени, 10 mg/1,5 ml, 1x1,5 ml <i>injection solution in a pre-filled injection pen, 10mg/1.5ml, 1x1.5ml</i>	600
J01CE01	бензилпеницилин <i>benzylpenicillin</i>	прашак за раствор за инјекцију, 1.000.000. ИЈ, бочица, 1x 1.000.000 ИЈ <i>injection solution powder, 1.000.000. IU, vial, 1x 1.000.000 IU</i>	11000
J01GB01	тобрамицин / <i>tobramycin</i>	раствор за распршивање, 300 mg/5 ml, 56x5 ml <i>dispersion solution, 300mg/5ml, 56x5ml</i>	45
J04AB02	рифампицин / <i>rifampicin</i>	таблете, 300 mg, 100x300 mg / <i>tablets, 300mg, 100x300mg</i>	794
J04AB02	рифампицин / <i>rifampicin</i>	таблете, 150 mg, 100x150 mg / <i>tablets, 150mg, 100x150mg</i>	800
J05AB01	ацикловир / <i>acyclovir</i>	прашак за припремање раствора за инфузију, 250 mg, пет бочица у кутији <i>infusion solution powder, 250 mg 5 vials in a box</i>	2000
L01BA04	пеметрексед / <i>pemetrexed</i>	раствор за инфузију, 500 mg/50ml / <i>infusion solution, 500mg/50ml</i>	200
M01AB15	кеторолак трометамол <i>ketorolac trometamol</i>	раствор за инјекције, 30 mg/ml, ампула 100x30 mg/ml <i>injection solution, 30mg/ml, ampule 100x30mg/ml</i>	4500
M03AC11	цисатракуријум / <i>cisatracurium</i>	раствор за инјекцију/инфузију, 2 mg/ml, 5x5 ml <i>injection/infusion solution, 2mg/ml, 5x5ml</i>	1000
M05AB08	золедронска киселина <i>zoledronic acid</i>	концентрат за раствор за инфузију, 4 mg/5 ml, 1x5 ml <i>infusion solution concentrate, 4mg/5ml, 1x5ml</i>	900
N02BE01	парацетамол / <i>paracetamol</i>	раствор за инфузију, 10 mg/ml, 12x50 ml / <i>infusion solution, 10mg/ml, 12x50ml</i>	1250
N02BE01	парацетамол / <i>paracetamol</i>	раствор за инфузију, 10 mg/ml, 12x100 ml / <i>infusion solution 10mg/ml, 12x100ml</i>	20836
N05AB02	флуфеназин / <i>fluphenazine</i>	раствор за инјекцију, 25 mg/1 ml, 5x1 ml / <i>injection solution, 25mg/1ml, 5x1ml</i>	1700
N05AB02	флуфеназин деканоат <i>fluphenazine decanoate</i>	ампула, 25 mg/ml, 1x1 ml / <i>ampule, 25mg/ml, 1x1ml</i>	5000
N05AN01	литијум карбонат / <i>lithium carbonate</i>	капсула тврда, 300 mg, 30x300 mg / <i>hard capsule, 300mg, 30x300mg</i>	5303
N07BB01	дисулфирам / <i>disulfiram</i>	таблете, 500 mg, 50x50 mg / <i>tablets, 500mg, 50x500mg</i>	857
N07BB01	дисулфирам / <i>disulfiram</i>	таблете, 500 mg, 30x500 mg / <i>tablets, 500mg, 30x500mg</i>	2141
R03AL02	ипратропијум-бромид, салбутамол <i>ipratropium-bromide, salbutamol</i>	раствор за распршивање, (0,5+2,5 mg)/2,5 ml, 20x2,5 ml <i>dispersion solution, (0.5+2.5mg)/2.5ml, 20x2.5ml</i>	6555
R03BA05	флутиказон / <i>fluticasone</i>	раствор за инхалацију, 50 mcg/доза, 120 доза <i>inhalation solution, 50mcg/dose, 120 doses</i>	1145
S01AA01	хлорамфеникол / <i>chloramphenicol</i>	маст за очи, 10 mg/g, 1x5 g / <i>eye cream 10mg/g, 1x5g</i>	23908

Извор: Структурирана База дефицитарних лекова Одсека за процену здравствених технологија који су увезени на предлог Института за јавно здравље Србије

Source: Structured database of medications subject to shortages of the Department for Health Technology Assessment, which were imported at the proposal of the Institute of Public Health of Serbia

Други дефицитарни лекови увезени на овај начин су: из групе лекова за лечење функционалних поремећаја црева (АТС класа А) *Hyoscin-butylbromid*, потом (АТС класа С) *Toraseamide* као диуретик Хенлеове петље, хормон

Other medications affected by shortages, which had been imported in this way included: from the group of medication for the treatment of functional gastrointestinal disorders (ATC class A) *Hyoscine-butylbromide*, followed by (ATC

предњег режња хипофизе (АТС класа Н) *Somatropin*, антинеопластик *Pemetrexed* (АТС класа Л) и лек за лечење обољења ока, антибиотик *Chloramphenicol* (АТС класа S).

Према броју паковања (волумен) увезених дефицитарних лекова издвајају се лекови А и N класе према АТС класификацији, односно лекови из групе лекова за лечење функционалних поремећаја црева (21,83%) и лекови са дејством на нервни систем (21,59%), затим следе лекови са деловањем на кардиоваскуларни систем (АТС класа C), 14,12% и лекови за сензорне органе (АТС класа S), 13,92%. Резултати ове анализе показују да се антиинфективни лекови за системску примену налазе на шестом месту са 8,52% учешћа у недостајућим лековима који су увезени у складу са новом регулативом (графикон 1).

Графикон 1. Дистрибуција дефицитарних лекова према АТС класама који су увезени у Републику Србију у периоду септембар 2023 – новембар 2024. године, процентуална заступљеност у односу на укупан обим увезених недостајућих лекова на предлог ИЈЗС

class C) *Toraseמידe* as a diuretic of the loop of Henle, hormone of the anterior lobe of the pituitary gland (ATC class H) *Somatropin*, antineoplastic *Pemetrexed* (ATC class L) and eye medication – antibiotic, *Chloramphenicol* (ATC class S).

By the number of packages (volume) of imported medications subject to shortages, medications in ATC classes A and N stand out, i.e., medications from the group of medicines for the treatment of functional gastrointestinal disorders (21.83%), followed by the medication with neurological action (21.59%), cardiovascular medication (ATC class C) with 14.12% and sensory organ medication (ATC class S) with 13.92%. The results of this analysis show that anti-infectives for systemic use were ranked in sixth place with 8.52% of the share in medication affected by shortages imported in line with the new regulation (Chart 1).

Chart 1. Distribution of medication affected by shortages by ATC classes imported into the Republic of Serbia in the period from September 2023 to November 2024, percentage representation relative to the total volume of medications affected by shortage imported upon the proposal of the NIPH



Извор: База дефицитарних лекова Одсека за процену здравствених технологија који су увезени на предлог Института за јавно здравље Србије

Source: Database of medications affected by shortages of the Department for Health Technology Assessment, which were imported at the proposal of the Institute of Public Health of Serbia

Закључак

Најзаступљенији дефицитарни лекови су у групи А функционални поремећаји црева и лекови у групи N, лекови дејства на нервни систем. Приказана анализа важна је како би се сагледале врсте и количине недостајућих лекова ради обезбеђивања услова за боље планирање континуираног снабдевања лековима здравствених установа на свим нивоима здравствене заштите и омогућило несметано функционисање целокупног здравственог система. На овај начин могуће је оценити ефекте регулаторног оквира, обављајући редовне периодичне анализе (нпр. полугодишње), одредити приоритете у процесу набавке лекова, а такође и израчунати утицај на ресурсе Републичког фонда за здравствено осигурање. Редовним праћењем регулаторних мера, те дубљом анализом класификованих узрока, у компарацији са земљама из окружења и ЕУ простора, можемо превентивно деловати на будуће дефиците лекова.

Conclusion

In the group of medications affected by shortages, the most common were medications of group A, functional gastrointestinal disorders, and group N, medication with neurological action. The analysis presented herein is important for gaining a comprehensive view of the types and quantities of the medication affected by shortages, to ensure conditions for better planning of continuous supply of medicines to healthcare institutions at all levels of healthcare, so as to enable smooth functioning of the entire healthcare system. In this way, it is possible to evaluate the effects of the regulatory framework, by performing regular periodic analyses (e.g., semi-annual), setting priorities in the process of medication procurement, as well as to calculate the impact on the resources of the National Health Insurance Fund. By regular monitoring of regulatory measures, and by engaging in a deeper analysis of classified causes, in comparison with countries from the region and the EU, we can act on future medication shortages pre-emptively.

Литература / References

1. European Union. Regulation (EU) 2022/123 of the European Parliament and of the Council of 25 January 2022 on a reinforced role for the European Medicines Agency in crisis preparedness and management for medicinal products and medical devices. Official Journal of the European Union. 2022; L20:1–43.
2. McBride A, Holle LM, Westendorf C, Sidebottom M, Griffith N, Muller RJ et al. National survey on the effect of oncology drug shortages on cancer care. *Am J Health Syst Pharm* 2013; 70:609–617. <https://doi.org/10.2146/ajhp120563>
3. Rider AE, Templet DJ, Daley MJ, Shuman C, Smith LV: Clinical dilemmas and a review of strategies to manage drug shortages. *J Pharm Pract.* 2013; 26:183–191. <https://doi.org/10.1177/0897190013482332>
4. Phuongid JM, Penm J, Chaar B, Oldfield D, Moles R. The impacts of medication shortages on patient outcomes: A scoping review. *PLoS One.* 2019;14(5):e0215837. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215837>
5. Shaban H, Maurer C, Willborn RJ. Impact of Drug Shortages on Patient Safety and Pharmacy Operation Costs. *Fed Pract.* 2018; 35(1):24–31. PMID: 30766319.
6. World Health Organization. Medicines shortages: global approaches to addressing shortages of essential medicines in health systems [Internet]. WHO Drug Information. 2016;30(2):180–5. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/331028>
7. de Weerd E, Simoens S, Casteels M, Huys I. Clinical, economic and policy implications of drug shortages in the European Union. *Appl. Health Econ. Health Policy.* 2017; 15 (4), 441–445. <https://doi.org/10.1007/s40258-016-0264-z>
8. Hyde, R. (2020). Europe faces worsening medicine shortages. *Lancet.* 2020; 395(10223):481–482. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30354-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30354-8)
9. Leonardi Vinci D, Polidori P, Miljković N, Batista A, Amann S, Makridaki D et al. Lessons learnt from the COVID-19 pandemic: results of EAHP survey on the future crisis preparedness of hospital pharmacies. *Eur J Hosp Pharm.* 2022; 29(5):242–247. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-002944>

10. European Medicines Agency. Availability of medicines during COVID-19. Netherlands:European Medicines Agency. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/covid-19-public-health-emergency-international-concern-2020-23/availability-medicines-during-covid-19>
11. American Medical Association. COVID-19 exacerbates drug shortages: AMA details next steps [Internet]. Chicago: American Medical Association; 2020. Available from: <https://www.ama-assn.org/delivering-care/public-health/covid-19-exacerbates-drug-shortages-ama-details-next-steps>
12. de Jongh T, Becker D, Boulestreau M, Davé A, Dijkstal F, King R et al., Future-proofing pharmaceutical legislation – Study on medicine shortages – Final report (revised) [Internet]. Luxembourg:Publications Office of the European Union, 2021, 284p. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2875/211485>
13. Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index: Antineoplastic and immunomodulating agents. Oslo:NIPH, 2024. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=L01&showdescription=yes
14. Pravilnik o Listi lekova koji se propisuju i izdaju na teret sredstava obaveznog zdravstvenog osiguranja [Rulebook on the List of Medicines Prescribed and Dispensed at the Expense of Mandatory Health Insurance Funds]; „Službeni glasnik RS” br. 40/2022, 144/2022, 40/2023, 57/2023, 66/2023, 67/2023, 86/2023, 104/2023, 17/2024, 74/2024 [Gazette of the Republic of Serbia , No. 40/2022, 144/2022, 40/2023, 57/2023, 66/2023, 67/2023, 86/2023, 104/2023, 17/2024, 74/2024]. Serbian
15. Uredba o planiranju i vrsti roba i usluga za koje se sprovede centralizovane javne nabavke [Regulation on the Planning and Types of Goods and Services Subject to Centralized Public Procurement]; „Službeni glasnik RS” br. 34/2019, 64/2019, 17/2020, 21/2020, 51/2022, 66/2023, 55/2024 [Gazette of the Republic of Serbia , No. 34/2019, 64/2019, 17/2020, 21/2020, 51/2022, 66/2023, 55/2024]. Serbian
16. Pravilnik o dokumentaciji i načinu uvoza lekova koji nemaju dozvolu za lek (odnosno medicinskih sredstava koja nisu upisana u Registar medicinskih sredstava) [Rulebook on the Documentation and Procedure for Importing Medicines Without a Marketing Authorization (or Medical Devices Not Registered in the Medical Devices Register)]; „Službeni glasnik RS” br. 2/2014, 14/2014 - исправка, 111/2014, 52/2015, 39/2018 - др. правилник, 75/2023 [Gazette of the Republic of Serbia, No. 2/2014, 14/2014 - amendment, 111/2014, 52/2015, 39/2018 - other regulation, 75/2023]. Serbian

**Примљено / Received**

19. 11. 2024.

Ревидирано / Revised

13. 12. 2024.

Прихваћено / Accepted

13. 12. 2024.

Кореспонденција / Correspondence

Наташа Јаћовић Кнежевић - Nataša Jačović Knežević

natasa_jknezevic@batut.org.rs