

Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / www.sukl.cz

Nahlásili jste nám...

Na konci roku 2016 to vypadalo, že počet hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv za tento rok přesáhl 4 000. Celkem jsme k 31. 12. 2016 evidovali 4 110 hlášení. Mezi hlášeními se však vyskytuje značný počet duplikátů, kdy stejný případ nahlásí současně lékař i pacient, 2 lékaři různých odborností nebo (a to nejčastěji) nám stejný případ nahlásí několik farmaceutických firem. Statistiku hlášení za uplynulý rok proto nemůžeme nikdy hodnotit hned na začátku dalšího roku. Zpravidla nám trvá celý měsíc, než objevíme všechny duplikáty hlášení a vyřadíme je z celkového počtu. Za r. 2016 jsme duplicitních hlášení našli přes 400,

takže finální počet hlášení za loňský rok počtu 4 000 nedosahuje, hlášení je přesně 3 695. V tomto čísle našeho zpravodaje přinášíme mimo několika zajímavých kazuistik a článků o podávání promethazinu dětem či zahájení přehodnocení fluorochinolonových antibiotik také pohled na to, jak vypadalo hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v uplynulém roce – kolik a jakých hlášení jsme dostali, kdo byli hlásitelé. V příštím čísle se zaměříme na podrobnosti o nahlášených nežádoucích účincích vakcín a poté v dalším čísle o tom, co bylo nejčastěji hlášeno na ostatní léčivé přípravky.

Depotní olanzapin a post-injekční syndrom

Přijali jsme hlášení na léčivou látku olanzapin týkající se 50letého pacienta se schizofrenií. Pacient docházel na intramuskulární aplikaci depotního olanzapinu 300 mg jednou za čtyři týdny již od roku 2013. Před rozvojem nežádoucího účinku mu již bylo aplikováno přibližně 40 injekcí.

Po aplikaci následující injekce se do hodiny rozvinul post-injekční syndrom. Pacient na 10 minut usnul, následně se probudil, ale byl somnolentní a po dobu 5 až 6 hodin u něj přetrvával stav podobný opilosti. Ošetřující lékař propustil pacienta s doprovázející osobou do domácího prostředí již 3 hodiny po aplikaci injekce, ačkoli projevy post-injekčního syndromu stále přetrvávaly. Hladina olanzapinu přitom nebyla stanovena. Doma pacient brzy usnul a spal hlubokým spánkem. Den po aplikaci byl již pacient bez obtíží a terapie nebyla přerušena.

Dle údajů z klinických studií se post-injekční syndrom vyskytuje přibližně u 2 % pacientů

léčených depotním olanzapinem. Post-injekční syndrom se obvykle projeví v průběhu 1 hodiny po aplikaci a projevy jsou shodné s příznaky předávkování, tj. sedace až kóma, delirium, případně extrapyramidové příznaky, ataxie, dysartrie, hypertenze či křeče. Ve většině případů nastává plné zotavení do 24-72 hodin po aplikaci. V souladu se souhrnem informací o přípravku (SPC) by měli být pacienti po každé aplikaci injekce sledováni ve zdravotnickém zařízení vyškoleným personálem, a to po dobu nejméně 3 hodin. Bezprostředně před opuštěním zdravotnického pracoviště má být potvrzeno, že je pacient bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky předávkování. Při podezření na předávkování je důležité zajistit monitorování a lékařský dohled až do odeznění klinických příznaků předávkování. Je důležité poučit pacienty, aby po zbytek dne po aplikaci sledovali případné symptomy předávkování a mohli si v případě potřeby zajistit pomoc a taktéž, aby neřídili ani neobsluhovali nebezpečné stroje.

Obsah

Nahlásili jste nám...

Depotní olanzapin a post-injekční syndrom

► strana 1

Heparinem indukovaná trombocytopenie

► strana 2

Pikosulfát sodný a poruchy nervového systému

Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik

► strana 3

Terapie promethazinem v pediatrické populaci

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2016

► strana 4

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Heparinem indukovaná trombocytopenie

Z hlášení v naší databázi vybíráme jedno, které jsme obdrželi z nemocniční lékárny, a popisuje závažný nežádoucí účinek nízkomolekulárního heparinu. Pacientka užívala subkutánně podávaný léčivý přípravek s obsahem nadroparinu v dávce 0,4 ml jednou denně jako profylaxi tromboembolické choroby. Následně se u ní rozvinula heparinem indukovaná trombocytopenie II. typu (HIT II) diagnostikovaná za pomoci sérologického vyšetření, kdy byly potvrzeny pozitivní HIT-Ig protilátky. Pacientka zároveň užívala i další léčivé přípravky, které ale nejsou s HIT II spojovány. Léčivý přípravek s obsahem nadroparinu byl vysazen a léčba pokračovala léčivou látkou fondaparinux. Pro krvácivé komplikace byla titrována snížená dávka.

Obdobný případ byl také detailně popsán v publikované kazuistice¹. Pacientka byla hospitalizována pro bolestivost levého lýtka, následně byla diagnostikována trombóza v. tibialis a ambulantně nasazen léčivý přípravek s nízkomolekulárním heparinem, nadroparinem, v dávce 0,8 ml jednou denně a warfarin v dávce 5 mg dvakrát denně. Po zhruba dvou týdnech byla pacientka opět přijata pro výraznou bolest obou dolních končetin. Dle laboratorních hodnot trpěla pacientka trombocytopenií a na CTA byla zjištěna trombóza břišní aorty a pánevních tepen. Pozitivním testem na protilátky pak byla potvrzena diagnóza heparinem indukované trombocytopenie (HIT). Pacientka byla úspěšně operována a převedena na jiný typ antikoagulační léčby.

Heparinem indukovaná trombocytopenie (HIT) představuje závažnou komplikaci u pacientů léčených nefrakcionovaným nebo nízkomolekulárním heparinem (LMWH)⁵. Samotné onemocnění lze dělit na dva typy: HIT I a HIT II. První typ je charakterizován mírnou trombocytopenií vyskytující se mezi 1. až 5. dnem po zahájení léčby. Objevuje se přibližně až u 30 % pacientů², nemá imunitní etiopatogenezi a nevyžaduje přerušení léčby³. Klinicky velice významným typem tohoto onemocnění je druhý typ, HIT II. HIT II představuje život ohrožující komplikaci s incidencí výskytu 0,5–5 % pacientů léčených heparinem^{1,2}. Patofyziologicky se heparin váže přímo na trombocyty a z jejich a granulí uvolňuje destičkových faktor 4 (PF4). Na povrchu trombocytů se poté tvoří kom-

plexy heparinu s uvolněným proteinem PF4, které mohou u senzitivních jedinců vyvolat tvorbu specifických protilátek (HIT-Ig). Následně dochází k aktivaci samotných trombocytů, které produkují prokoagulační cytokiny, dochází k tvorbě trombinu a dalšímu uvolnění PF4^{1,4}. Klinické příznaky HIT II jsou charakterizovány trombocytopenií s poklesem o 30–50 % původní hodnoty, možným hyperkoagulačním zvratem a zvýšeným rizikem trombotických komplikací. Nejčastějšími projevy jsou hluboká žilní trombóza, plicní embolizace, akutní končetinová ischemie, cévní mozková příhoda nebo infarkt myokardu. Krvácivé stavy jsou vzácné⁴.

Trombocytopenie se objevuje mezi 5. – 12. dnem po zahájení terapie, ačkoliv u pacientů s již přítomnými protilátkami v krvi může být tento pokles patrný do 24 hodin^{2,4}. Vytvořené specifické protilátky HIT-Ig mohou kolovat v oběhu pacienta až 100 dnů⁵. Pro diagnostiku HIT II slouží funkční testy prokazující aktivaci trombocytů v přítomnosti heparinu a také imunologické testy detekující protilátky proti komplexu heparin/PF4². Ačkoliv je v literatuře HIT II nejčastěji připisován léčbě heparinem, výskyt tohoto onemocnění je prokázán i u pacientů léčených LMWH^{1,4}, což potvrzují i hlášení v databázi SÚKL. Do této doby bylo nahlášeno celkem 8 případů podezření na nežádoucí účinek HIT u heparinu a 12 případů u přípravků obsahujících LMWH. Souvislost mezi tímto onemocněním a léčbou LMWH dokládají i kazuistiky v odborných článcích^{1,3,6}.

Terapie tohoto onemocnění zahrnuje okamžité vysazení heparinu či LMWH a podání alternativního antikoagulačního přípravku neheparinové povahy^{1,4}. Dříve byl používaným lékem volby s terapeutickou indikací antikoagulační terapie u pacientů s HIT II přípravek Refludan s účinnou látkou lepirudin. Tento přípravek však v EU již není registrován. V klinické praxi prokázal účinnost v terapii HIT II i léčivý přípravek s obsahem fondaparinuxu, který je v ČR na trhu. Fondaparinux je syntetický a selektivní inhibitor aktivovaného faktoru X a nepatří do skupiny heparinů. Tato léčivá látka nereaguje s plazmatickými proteiny, trombocyty, ani s PF4 a nereaguje tedy ani zkříženě se sérem od pacientů s HIT II⁸. Ačkoliv byly vzácně hlášeny případy s HIT II v souvislosti s terapií fondapari-

nuxem, kauzální souvislost mezi fondaparinuxem a HIT nebyla dosud potvrzena⁸.

Heparinem indukovaná trombocytopenie představuje život ohrožující komplikaci terapie heparinem a LMWH. V případě, že během této terapie není pravidelně kontrolován krevní obraz, může být toto onemocnění rozpoznáno až s rozvojem závažného hyperkoagulačního stavu, který může mít rychlý i fatální průběh. Při vzniklých komplikacích v průběhu dané léčby je tedy nutné na toto onemocnění myslet. Díky dostupné diagnostice a možnosti včasného rozpoznání HIT II lze poměrně úspěšně předcházet komplikacím a rizikům plynoucím z daného onemocnění.

Literatura

1. Peteja M, Chmelo J, Zuhnická J, Zonča P, Mazur M. Heparinem indukovaná trombocytopenie u pacientky s akutní trombózou a disekcí břišní aorty a ALI DKK. *Rozhl Chir* 2013; 92:650–653.
2. Anđelová K, Minář J, Králová S, Hrabcová R, Radina M, Kučerová M. Vývoj metodiky v diagnostice heparinem indukované trombocytopenie. *Klin Biochem Metab* 2007; 15(36):215–217.
3. Holy J, Sykora M, Ptak P, Havranek P. Acute abdominal aortic occlusion as a manifestation of heparin-induced thrombocytopenia. *Internal Med* 2013; 15(6):254–6.
4. Králová S, Klodová D, Gumulec J, Novotný J, Klaricová K, Wróbel M, Brejcha M, Šumná E. Heparinem indukovaná trombocytopenie. *Vnitř Lek* 2006; 52(S1):98–106.
5. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344(17):1286–92.
6. Masopust J, Charvat J, Mokra D, Hloch O, Hasa J. Hypersensitive reaction after application of heparin with activation heparin induced thrombocytopenia in initiation of intermittent haemodialysis. *Vnitř Lek* 2015; 61(3):260–3.
7. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, Meuleman D, Petitou M, Herault JP, Cariou R, Herbert JM. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin-dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105(1):139–44.
8. SPC léčivého přípravku s obsahem fondaparinuxu, www.sukl.cz.

Pikosulfát sodný a poruchy nervového systému

Pikosulfát sodný je používán jako laxativum při akutní funkční zácpě, lze jej použít i k občasnému řešení chronické zácpy (u dospělých a dětí od 4 let věku). Byl nám nahlášen případ pacientky, která užíla pikosulfát sodný a po první dávce, přesněji 20 kapkách léčivého přípravku začala vnímat velkou slabost, která vygradovala v omdlení s pádem. Malátnost a celková slabost přetrvávala 3 hodiny a byla doprovázena celodenním vodnatým prů-

jmem. Závrať i mdloba jsou známé nežádoucí účinky látky pikosulfát sodný, které jsou spojeny s vazovagální odpovědí organismu a vyskytují se méně často. Průjem, kterým pacientka také trpěla, je očekávanou reakcí, která se vyskytuje velmi často. Pacientka užíla léčivý přípravek ještě podruhé v poloviční dávce (10 kapek), po které se příznaky opakovaly s nižší intenzitou. Poté pacientka již tento lék znovu neužíla.

Tato kazuistika dokládá vztah intenzity příznaků k velikosti dávky a také tzv. pozitivní rechallenge, kdy se stejné potíže objeví znovu po užití další dávky. Pozitivní rechallenge je důkazem vysoké pravděpodobnosti vztahu mezi léčivým přípravkem a nežádoucím účinkem.

Evropské přehodnocení chinolonových a fluoroquinolonových antibiotik

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) zahájila v únoru 2017 přehodnocení chinolonových a fluoroquinolonových antibiotik určených pro celkové a inhalanční podání. Přehodnocení podle článku 31 evropské direktivy 2001/83/EC bylo zahájeno na žádost německé lékové agentury (BfArM), která zjistila ve své databázi hlášení podezření na nežádoucí účinky a rovněž v odborné literatuře případy dlouhodobě/trvale přetrvávajících nežádoucích účinků, které nastaly v souvislosti s léčbou (fluoro)chinolony. Jde především o reakce postihující svaly, klouby, periferní i centrální nervový systém a smyslové orgány. Tyto nežádoucí účinky jsou již známy a lékaři se o nich mohou dočíst v oficiálních informacích doprovázejících příslušné léčivé přípravky (SPC/PIL). Nyní se však bude hodnotit možnost jejich trvalého nebo dlouhodobého přetrvávání a také to, zda mohou působit fyzický či psychický handicap, který narušuje běžný život, a zda se u některých pacientů nevyskytují v kombinacích napříč jednotlivými orgánovými systémy.

Na základě podobného přehodnocení Americký úřad pro potraviny a léčiva (FDA) v roce 2016 omezil používání fluoroquinolonů u méně závažných infekcí močového ústrojí, akutní bakteriální sinusitidy a akutní exacerbace chronické bronchitidy. Ve Spojených státech je ročně vystaveno 32 až 34 milionů předpisů na některé z fluoroquinolonových antibiotik, které následně užívá okolo 23 milionů pacientů. Tamní šetření ukázalo, že americká databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky obsahuje 1 122 případů označených jako fyzický či psychický handicap (angl. disability), z toho u 178 případů přetrvával tento handicap nejméně 30 dnů a týkal se dvou a více orgánových

systémů (např. zánět šlachy a současně psychotické obtíže apod.). Kanadský regulační úřad zahájil obdobné přehodnocení v lednu 2017.

Chinolony a fluoroquinolony tvoří skupinu širokospektrých antibiotik, která jsou účinná proti tzv. Gramm negativním a Gramm pozitivním bakteriím. Do přehodnocení jsou zahrnuty následující léčivé látky: cinoxacin, ciprofloxacin, enoxacin, flumechin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, kyselina nalidixová, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, kyselina pipemidová, prulifloxacin a rifloxacin.

Chinolonová a především fluoroquinolonová antibiotika se v Evropě běžně používají a jsou důležitou volbou při léčbě závažných, život ohrožujících bakteriálních infekcí. Vzhledem k vysokému výskytu rezistence na tato antibiotika by se však měla používat velmi uvážlivě. Lékaři předepisující tato antibiotika by se i nadále měli řídit národními a mezinárodními doporučeními. Pacienti léčení těmito přípravky, kteří mají jakékoli obavy nebo dotazy, se během probíhajícího přehodnocení mohou obrátit na svého lékaře.

V ČR jsou registrovány pouze přípravky obsahující fluoroquinolony, tedy ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin a prulifloxacin. Přípravky s obsahem kyseliny oxolinové se přestaly používat v roce 2002. České oficiální doporučení pro léčbu těmito antibiotickými přípravky jasně říká: „Fluoroquinolony jsou léky rezervní, indikované jen v situacích, kde jsou jiná antibiotika in vitro neúčinná nebo nevhodná pro léčbu z důvodu toxicity či nežádoucích účinků“ [Nýč et al. Konsensus pou-

žívání antibiotik III. Chinolony. Praktický lékař 2006; 86(10):570–574]. Podle údajů od distributorů se v roce 2006 dostalo na český trh přibližně 6,2 milionu balení fluoroquinolonů. Údaje o skutečné spotřebě pacienty nám nejsou dostupné. Spotřeby distributorů od roku 2006 postupně mírně klesají. V roce 2016 bylo distribuovaných balení o 30 % méně než v r. 2006, přibližně 4 miliony. Česká databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků obsahuje od r. 2004 až dosud celkem 107 hlášení, kde alespoň jednou z podezřelých látek je fluoroquinolon. Podle předběžné analýzy pouze několik jednotlivých hlášení vykazuje závažné charakteristiky, na něž se zaměřuje probíhající evropské přehodnocení.

Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky v následujících měsících vyhodnotí všechny dostupné údaje a rozhodne, zda bude nutno zavést nová opatření k minimalizaci rizik nebo budou jen pozměněna již platná pravidla, kterými se používání chinolonových a fluoroquinolonových přípravků řídí. Česká republika bude v tomto procesu hrát významnou roli, neboť SÚKL spolu s německou lékovou agenturou BfArM byli vybráni jako raportér/ko-raportér a budou pro rozhodování výboru PRAC připravovat klíčové podklady, zejména hodnotící zprávu a návrh opatření. Bližší informace o průběhu přehodnocení lze nalézt v češtině na webu SÚKL (Léčiva – Farmakovigilance – Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv) nebo v angličtině na webu EMA (Find medicine – Human medicines – Referrals – Browse by Article type – Article 31 referrals – Quinolone- and fluoroquinolone-containing medicinal products).

Terapie promethazinem v pediatrické populaci

Obdrželi jsme dotaz z nemocniční lékárny ohledně užívání a dělení tablet léčivého přípravku s obsahem promethazinu u dětí. Léčivá látka promethazin hydrochlorid je jedním z nejstarších antihistaminik s poměrně širokým spektrem účinků. Promethazin působí antagonisticky na cholinergní, histaminové, α -adrenergické receptory a serotoninové receptory. Klinicky významné jsou účinky potlačující hypersenzitivitu, vegetativně tlumivé, silné účinky sedativní až účinky navozující spánek a v neposlední řadě i antiemetické působení^{1,2}.

V určitých indikacích je promethazin příležitostně předepisovaným léčivem i pro dětské pacienty. Je třeba ale myslet i na možné nežádoucí účinky této léčivé látky, zejména v dětské populaci. U velmi malých dětí je hlavním rizikem útlum dechového centra a spánkové apnoe, což je spojováno se syndromem náhlého úmrtí kojence a se zvýšeným rizikem potenciálně fatální respirační deprese^{3,4}. Může také dojít k halucinacím, záchvatům, dystonické reakci, ale i k paradoxní excitaci⁴. Vzhledem k výše zmíněným rizikům je podávání promethazinu kontraindikováno dětem do 2 let.

V České republice je v současné době na trhu pouze jeden léčivý přípravek s obsahem promethazinu ve formě potahovaných tablet, v dávce 25 mg v 1 tabletě, který je v této síle kontraindikován dětem do 10 let. V podobě polykomponentního sirupu je v ČR registrovaný i přípravek určený pro dospělé a dospívající od 12 let, který ale aktuálně není dostupný na trhu. V nedávné době jsme obdrželi

hlášení podezření na nežádoucí účinek u pětileté pacientky v souvislosti s nesprávným užitím přípravku ve formě tablet (kontraindikován do 10 let věku), jednalo se o zvýšenou spavost. Setkali jsme se i s dotazy na možnost dělení tablet s obsahem 25 mg promethazinu. Jak tedy řešit bezpečnou terapii touto léčivou látkou u dětských pacientů od 2 do 10 let?

Léková forma přípravku s obsahem 25 mg promethazinu registrovaného v ČR je potahovaná tableta o průměru 5,5 mm bez dělicí rýhy. Dělení této tablety pro dosažení nižší dávky proto nelze akceptovat. Při dělení potahovaných tablet bez dělicí rýhy nelze zajistit, že bude tableta rozdělena na stejné části. Jednoduše řečeno, bez dělicí rýhy nelze zaručit stejnou dávku účinné látky ve všech částech tablety. Stejně tak není zaručena ani účinnost a bezpečnost při užití neurčité dávky u dětí. Takové podání nelze akceptovat a nelze je hodnotit ani jako užití off-label use. Jednalo by se o nesprávné užívání léčivého přípravku, které by mohlo nepredikovatelným způsobem ovlivnit účinnost a zvýšit riziko nežádoucích účinků.

V pediatrii u dětí nad 2 roky je ale promethazin indikován například k terapii poruch spánku či terapii laryngitis subglottica acuta u pacientů bez obstrukce horních cest dýchacích, atd². S užíváním promethazinu se lze setkat i v zubní praxi v kombinaci s jinými látkami při premedikaci u neošetřitelných dětí³. V ČR lze pro léčbu dětí ve věku 2–10 let využít individuálně připravovaného léčivého přípravku (IPLP,

magistraliter příprava) v lékárně za použití léčivé látky promethazinu a jeho zapracování do vhodné lékové formy (např. sirupu) pro podání dětským pacientům. Od roku 2010 je tato látka dostupná pro přípravu v lékárně v menším 2 g a 5 g balení^{2,3}.

Závěrem lze shrnout, že v ČR je v současnosti na trhu pouze jediný léčivý přípravek s obsahem účinné látky promethazin hydrochlorid, a to ve formě potahovaných tablet v síle 25 mg, která je nevhodná pro děti do 10 let. Dělením tablet bez dělicí rýhy nelze zajistit bezpečné ani účinné užití tohoto léčiva. Magistraliter přípravky (IPLP), připravované speciálně pro jednotlivé dětské pacienty s ohledem na jejich věk, resp. hmotnost, by tak měly sloužit jako vhodná náhrada za v ČR chybějící léčivý přípravek s nižší dávkou promethazinu. Absolutní kontraindikace do 2 let věku je ovšem nutné dodržovat.

Literatura

1. SPC přípravku s promethazinem, www.sukl.cz.
2. Sklenář Z, Horáčková K. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře V – Promethazin-hydrochlorid. *Praktik Lékáren* 2010; 6(6):300–302.
3. Sklenář Z, Horáčková K, Slanař O. Nové možnosti individuální přípravy perorálních a rektálních léčivých přípravků pro pediatrii. *Pediatr praxi* 2013; 14(3):174–176.
4. Starke PR, Weaver J, Chowdhury BA. Boxed Warning Added to Promethazine Labeling for Pediatric Use. *N Engl J Med* 2005; 352:2653.
5. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v roce 2016

Státní ústav pro kontrolu léčiv provozuje farmakovigilanční systém České republiky, jehož prostřednictvím zajišťuje, aby léčivé přípravky registrované a obchodované v ČR byly bezpečné, resp. aby pro všechny platilo, že přínosy léčby neustále převyšují rizika. Pomocí farmakovigilančního systému jsou stále monitorovány veškeré nové údaje o možných rizicích léčivých přípravků, tyto údaje jsou průběžně vyhodnocovány a v případě objevení nového rizika jsou přijímána opatření, která toto riziko minimalizují.

Velmi důležitým zdrojem informací o možných nových rizicích jsou hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv. Mnoho nežádoucích účinků nemůže být zjištěno v klinických hodnoceních provedených před registrací, ale až během používání v běžné klinické praxi, u běžných pacientů s různými komorbiditami, další konkomitantní léčbou a také teprve tehdy, až lék začne užívat dostatečně velký počet pacientů. Lékaři nežádoucí účinky u svých pacientů pozorují, ale teprve tím, že svá pozorování předají

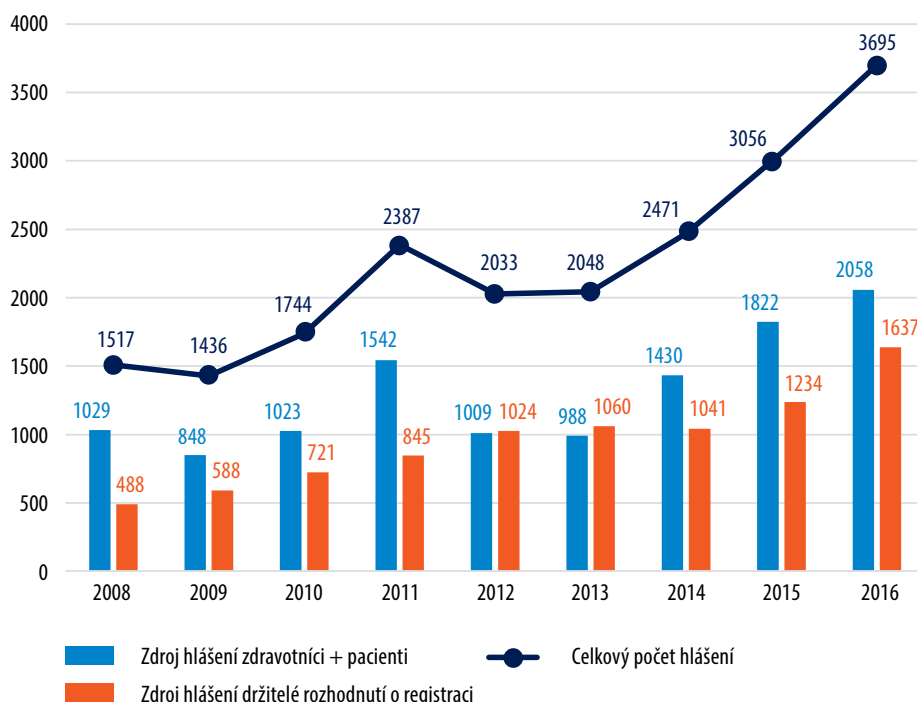
lékové regulační autoritě, zajistí jejich zhodnocení a event. přijetí opatření k následné bezpečnější léčbě. Velký význam hlášení podezření na nežádoucí účinky z klinické praxe zdůrazňuje i zákon o léčivech, který ukládá všem zdravotnickým pracovníkům (tj. nejen lékařům, ale i lékárníkům, zdravotním sestřám a všem, kdo jsou ve zdravotnickém systému v přímém kontaktu s pacienty) povinnost hlásit na SÚKL všechna svá podezření na výskyt závažného a/nebo neočekávaného nežádoucího

účinku. Závažné nežádoucí účinky jsou takové, které způsobí smrt nebo ohrožení života, vedou k hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace, způsobí trvalé nebo významné poškození zdraví či vrozenou vadu u potomka. Neočekávané nežádoucí účinky jsou takové, u kterých dosud není zjištěn zřejmý vztah k léčivému přípravku, a tedy nejsou u daného léčivého přípravku uvedeny mezi jeho nežádoucími účinky v bodu 4.8 souhrnu údajů o přípravku (SPC) a v příbalové informaci. Nezávažné nežádoucí účinky není třeba hlásit, ale pokud zdravotnický pracovník považuje i nezávažný nežádoucí účinek za významný, nahlásit jej může. Hlásit svá podezření na nežádoucí účinky mohou i sami pacienti. Mezi všemi hlásiteli má zpravidla nejvýznamnější místo lékař, protože nejlépe zná údaje o pacientovi důležité pro posouzení kauzality. Pokud hlásí pacient, vždy se snažíme o ověření hlášení u ošetřujícího lékaře a o doplnění důležitých údajů.

Všechna hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR, která obdrží SÚKL, jsou od r. 2004 uchovávána v centrální databázi hlášení (CDNÚ). Všechna závažná hlášení jsou současně předávána i do evropské databáze EudraVigilance a do databáze WHO Vigibase. Každé jednotlivé hlášení je podrobně zhodnoceno samo o sobě a následně v kontextu dalších podobných hlášení. Pokud se objeví několik podobných hlášení, u nichž nelze vyloučit možnou souvislost s podaným léčivým přípravkem, je zahájeno podrobné hodnocení signálu, které může být zakončeno novými doporučeními bezpečnějšího používání, např. kontraindikace u starších osob, snížení max. dávky, kontroly jaterních testů apod. Každý zdravotnický pracovník by měl pamatovat na to, že právě jeho jedno nahlášené podezření na nežádoucí účinek léku může být tím, které převáží pochybnosti, povede k hodnocení nového signálu a díky tomu budou poté další pacienti léčeni bezpečněji. Upozorňujeme, že hlásit je třeba pouhá podezření na nežádoucí účinky. Hodnocení toho, zda je podezření správné nebo spíše ne, je úloha SÚKL, lékových regulačních autorit jiných států a Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Počet hlášení podezření na nežádoucí účinky z ČR v posledních letech stoupá, jak ukazuje graf č. 1. V r. 2016 obdržel SÚKL nejvyšší počet hlášení v novodobé historii (od r. 1989) – celkem 3 695. Je to o 639 hlášení více než v předchozím roce. Většina těchto hlášení byla zaslána od hlásitele přímo na SÚKL (celkem 2 058), ostatních 1 637 bylo zasláno od farmaceutických firem. Tyto firmy mají povinnost sledovat veškeré údaje o bezpečnosti léčivých přípravků, pro něž jsou držiteli rozhodnutí

Graf č.1. Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v období 2008-2016 a zdroj jejich hlášení



o registraci. Údaje o podezřeních na nežádoucí účinky sbírají ze všech typů studií, z patientských registrů, z publikované odborné literatury, ale dozívají se i o podezřeních na nežádoucí účinky od jednotlivých zdravotníků či pacientů. I když zákon o léčivech ukládá povinnost hlášení podezření na nežádoucí účinky na SÚKL a to je správná cesta pro hlášení, respektujeme, že někdy může být např. pro lékaře pohodlnější předat své hlášení firmě. Spolupráce v oblasti bezpečnosti léků mezi SÚKL a farmaceutickými firmami je ošetřena zákonem a SÚKL se dozví o všech hlášeních, která primárně zachytila firma.

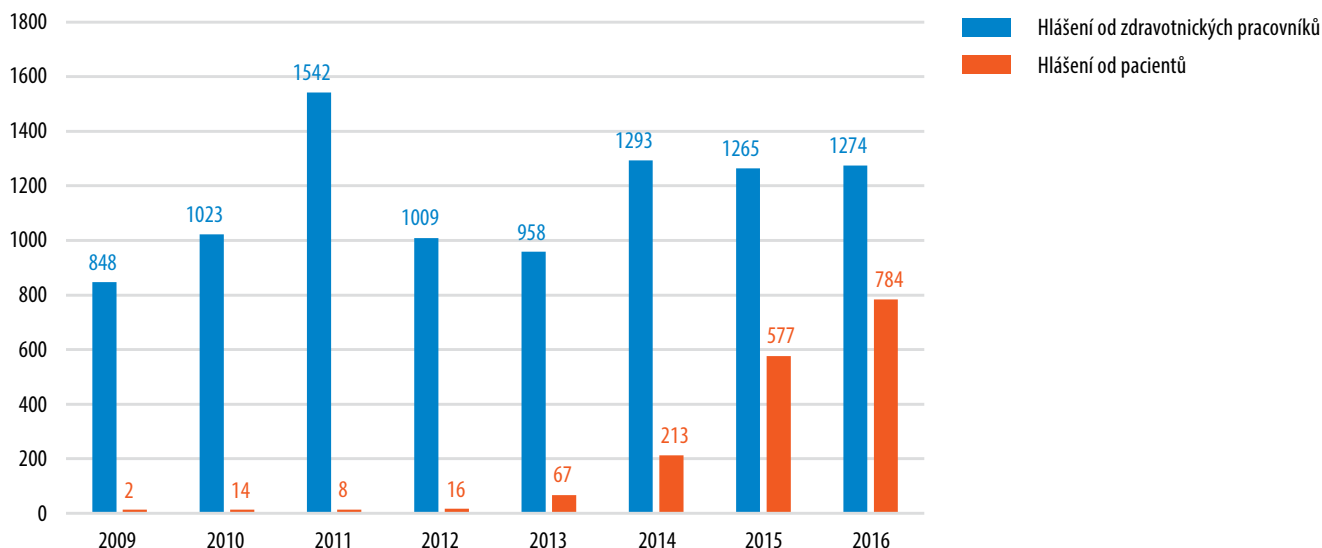
Většina všech hlášení z loňského roku splňovala kriteria závažnosti. Ze všech hlášení bylo 3 210 závažných (tj. 87 %) a jen 485 (13 %) nezávažných. Pokud hodnotíme pouze hlášení, která přímo obdržel SÚKL, z nich bylo 1 596 závažných (tj. 78 %) a 462 (22 %) nezávažných. Ze všech hlášení vedlo 857 k hospitalizaci pacienta, 174 k úmrtí. Mezi hlášeními zaslányými přímo na SÚKL (tj. z 2 058 hlášení) vedlo k hospitalizaci 365, ve 14 případech bylo hlášeno úmrtí. Nejzávažnější možný nežádoucí účinek, úmrtí, je hlášeno v naprosté většině u onkologicky nemocných pacientů v infaustním stavu. Většina hlášených úmrtí pochází od farmaceutických firem. Důvodem je to, že pro léky na nejzávažnější choroby často provozují patientské registry, v nichž jsou sledováni pacienti ve velmi závažném stavu, a záchyt hlášení je nejspolehlivější.

V posledních letech vzrůstá počet hlášení od pacientů. Z celkového počtu hlášení za r. 2016 (celkem 3 695 hlášení), byla téměř 1/3 zaslána pacienty – celkem 1 076, tj. 29 %. Z nich bylo 125 hlášení (11,6 %) ověřeno lékařem. Pokud hodnotíme pouze hlášení, zaslána přímo na SÚKL (celkem 2 058 hlášení), z nich byla zaslána více než 1/3 pacienty – 786 hlášení, tj. 38,1 %. Ověření lékařem se podařilo u 114 z nich, tj. u 14,5 %. Graf č. 2 dokládá nárůst hlášení od pacientů na SÚKL v období 2009–2016.

Další analýza se týká jen hlášení, která byla během r. 2016 zaslána od hlásitelů přímo na SÚKL, tj. celkového počtu 2 058 hlášení. Tabulka č. 1 uvádí, kdo na SÚKL hlásil: nejčastěji to byli lékaři – celkem 1 074 hlášení, tj. 52,2 % všech hlášení, dále pacienti – celkem 784 hlášení, tj. 38,1 %. Mnohem méně hlásili lékárníci (158 hlášení) a jiní zdravotníci (nejčastěji zdravotní sestry, 72 hlášení). 1 hlášení jsme obdrželi od právníka, týkalo se podezření na nežádoucí účinek jeho klienta.

Přes polovinu všech hlášení hlásili lékaři. Rozlišení počtu hlášení podle jednotlivých odborností uvádí tabulka č. 2. Každoročně mezi lékaři hlásí nejvíce pediatrii. I v r. 2016 byli na 1. místě co do počtu zasláných hlášení, avšak celkový počet hlášení od pediatrii poklesl (v r. 2016 bylo hlášení od pediatrii 398, zatímco v r. 2015 jich bylo 443). Naopak hlášení od praktických lékařů, kteří jsou tradičně na 2. místě,

Graf č. 2. Počet hlášení na SÚKL od zdravotníků a pacientů



Tabulka č. 1. Hlášení na SÚKL podle hlásitele

Hlásitel	Počet hlášení
Lékař	1074
Lékárník	158
Jiný zdravotník	72
Pacient	784
Právník	1

bylo více než v předchozím roce (108 v r. 2016, zatímco v r. 2015 jen 91). Oproti předchozímu roku vzrostl počet hlášení zaslaných neurology (23 hlášení oproti pouhým osmi v r. 2015), poněkud vzrostl i počet hlášení zaslaných psychiatry a hematolog, jedná se však o nevelká čísla.

Mezi hlášeními od pediatriů převládají hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín. V r. 2016 počet hlášení na vakcíny mírně poklesl – těchto hlášení bylo 357, což je 89,7 % všech hlášení od pediatriů. Jen 43 hlášení od pediatriů se týkalo jiných léčivých přípravků než vakcín. (V r. 2015 však nežádoucí účinky vakcín hlásilo dokonce 95,5 % pediatriů.) Nežádoucích účinků vakcín si všimají i praktičtí lékaři, mezi hlášeními od nich se 49,1 % (53 hlášení) týkalo vakcín.

Pokud jde o rozdělení hlášení podle krajů, odkud byla zaslána, nejvíce jich bylo z kraje Hl. město Praha, dále z Jihomoravského a Moravskoslezského kraje. Naopak nejméně hlášení přišlo z kraje Pardubického, Vysočina a Karlovarského. Ovšem oproti předchozímu roku počet hlášení z Karlovarského kraje poněkud stoupl (30 v r. 2016 oproti 17 v r. 2015).

Tabulka č. 2. Hlášení na SÚKL podle odbornosti lékaře

Odbornost	Počet hlášení	Pořadí
ARO	2	
Chirurgie	1	
Diabetologie	5	
Gerontologie a LDN	0	
Gynekologie a porodnictví	9	
Hematologie a krevní transfuze	23	nárůst
Hygienická stanice	7	
Imunologie	56	4.
Infekční oddělení	20	
Interní oddělení	32	5.
Klinická biochemie	0	
Kardiochirurgie	0	
Kožní	77	3.
Neklinický lékař	5	
Neurochirurgie	1	
Neurologie	23	nárůst
Oční	1	
Onkologie	13	
ORL	2	
Ortopedie	1	
Pediatric	398	1.
Plicní	23	
Praktický lékař	108	2.
Psychiatrie	15	nárůst
Revmatologie	16	
Rehabilitace, fyzioterapie	1	
RTG metody	12	
Traumatologie a urgentní příjem	1	
Stomatologie	1	
Urologie	1	
Nenastaveno	224	

Tabulka č. 3. Hlášení zaslaná na SÚKL - počet hlásitelů vs. počet zaslaných hlášení

lékaři	556	poslalo 1074 hlášení
lékárníků	69	poslalo 158 hlášení
jiných zdravot.	18	poslalo 72 hlášení
právník	1	poslal jen 1 hlášení
pacientů	708	poslalo 784 hlášení

Počet hlásících osob (hlásitelů) je mnohem nižší, než počet hlášení (viz tabulka č. 3). Je to dáno tím, že někteří hlásitelé jsou velmi pečliví a nahlásí během roku více podezření na nežádoucí účinky. Zejména lékaři na specializovaných pracovištích se setkávají s pacienty, kteří mohou být více predisponováni ke vzniku nežádoucích účinků. Lékařka, která se za r. 2016 stala nejčastějším hlásitelem (hlášení spolu s ní vyplňovala zdravotní sestra), zaslala na SÚKL 49 hlášení. Na dalších místech jsou lékařky s 38, resp. 27 hlášeními za rok. Přestože lékárníci zatím patří mezi odbornost, která hlásí málo, mezi deseti nejčastějšími hlásiteli za r. 2016 se umístili 3 farmaceuti, kteří zaslali 22, resp. 16 hlášení.

Nejen těmto velmi pečlivým a uvědomělým zdravotnickým pracovníkům, ale vůbec všem, kdo v r. 2016 zaslal alespoň jedno své podezření na nežádoucí účinek léku, velmi děkujeme. Hlášením podezření na nežádoucí účinky se podílíte spolu s námi na sledování bezpečnosti léčivých přípravků a můžete tak významně přispět ke zlepšování jejich co nejbezpečnějšího používání.