

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 45

Apríl 2016

VYDÁVA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv Bratislava ako neperiodickú publikáciu. Reg. č. 1884/98.
KONTAKTNÁ ADRESA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, MUDr. P. Gibala CSc., Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02/507 01 329, fax: 02/507 01 237. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk.

Obsah:

Prehľad oznámených podozrení na nežiaduce účinky liekov v roku 2015

Dodatočné monitorovanie liekov – pripomenutie

Zrušenie liekov s obsahom fusafungínu

Priama komunikácia k zdravotníckym pracovníkom zverejnená na webovej stránke ŠÚKL v I. kvartáli 2016

Prehľad oznámených podozrení na nežiaduce účinky liekov v roku 2015

Počas roka 2015 bolo Štátnemu ústavu pre kontrolu liečiv oznámených 1 171 podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL).

Štátny ústav oceňuje prínos zdravotníkov v oblasti oznamovania podozrení na nežiaduce účinky, ktoré napomáhajú pri zabezpečovaní kontinuálneho dohľadu nad bezpečnosťou liekov. Je známe a potvrdené, že zber hlásení a vyhodnotenie ich komplexnosti je esenciálne z hľadiska sledovania bezpečnosti liekov. Správnou farmakovigilančnou praxou je pravidelná kontrola všetkých prijatých hlásení z dôvodu možných duplicit prípadov získaných z iných zdrojov a zistenie všetkých relevantných informácií týkajúcich sa danej kazuistiky, ak je to možné. Spontánne hlásenia sú dôležité pre liekové regulačné authority, ktoré zaistujú, že ich opatrenia a návrhy prijaté za účelom zníženia rizika liekov, berú do úvahy všetky dostupné údaje známe v danom čase.

Novela zákona č. 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov z júla 2012, vychádzajúca zo smernice EÚ, umožnila hlásiť akékoľvek podozrenie na nežiaduce reakcie aj priamo pacientom. Túto možnosť využilo v roku 2015 celkovo 168 pacientov, čo z celkového počtu nahlásených podozrení predstavuje viac ako 14 percent. Podrobnejšie je podiel hlásení podľa zdroja rozpisovaný v tabuľke č.1.

Celkový počet hlásení za rok 2015 mierne stúpol oproti predchádzajúcemu roku (1 059 hlásení v 2015 vs. 1 171 hlásení v 2014). Taktiež bol prijatý vyšší počet hlásení od farmaceutov/lekárnikov. Počet nahlásených NÚL od pacientov stúpol oproti minulému roku dvojnásobne.

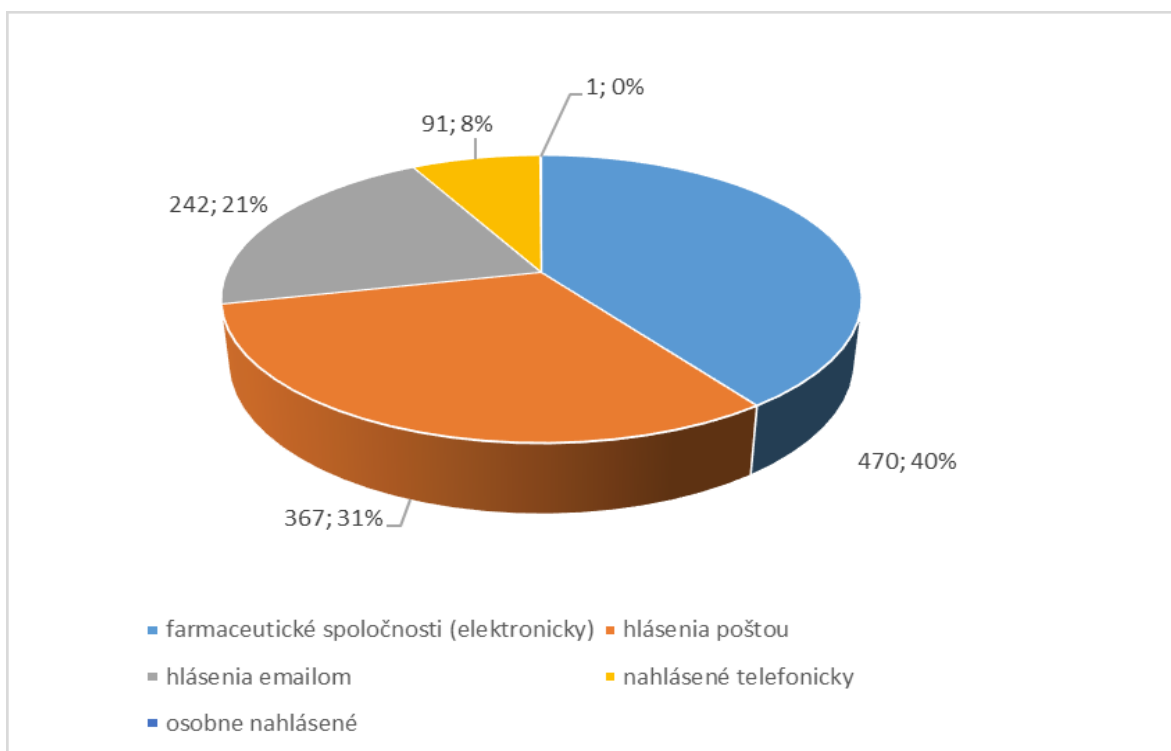
Tabuľka č.1. Skupiny oznamovateľov NÚL podľa zdroja

Zdroj hlásenia	Počet	%
Farmaceutická spoločnosť	470	40,14%
Lekár	497	42,44%
Farmaceut	36	3,07% ↑
Pacient/spotrebiteľ	168	14,35% ↑
Celkom	1171	100% ↑

* ↑ - zvýšenie počtu hlásení oproti roku 2015

Hlásenia podozrení na NÚL je možné oznamovať viacerými spôsobmi – poštou, na tlačive ŠEVT alebo na tlačive zverejnenom na webovej stránke ŠÚKL, telefonicky na čísle 02 / 50 70 12 06, faxom na číslo 02 / 50 70 12 37 alebo e-mailom na adresu neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Graf č.1 . Podiel prijatých hlásení vzhľadom na jednotlivé spôsoby zasielania hlásení



Novinkou je možnosť hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov už aj elektronicky. V januári 2016 spustil ŠÚKL nový spôsob hlásenia NÚL, a to cez štruktúrovaný webový formulár na internetovej stránke ŠÚKL. Pre uľahčenie vyplňania formuláru boli pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov vypracované podrobnejšie informácie, ktoré sú zverejnené v časti PORTÁL v pravom menu webovej stránky ŠÚKL:

<https://portal.sukl.sk/eskadra/?act=EskadraMain&mld=1>.

Cieľom vytvorenia nového elektronického formulára bolo uľahčiť zdravotníckym pracovníkom a pacientom spôsob ohlasovania podozrení na nežiaduce účinky liekov. Nový elektronický formulár zároveň umožní zamestnancom štátneho ústavu rýchlejšie spracovanie a vyhodnotenie poslaných hlásení.

Nižšie v tabuľkách a grafoch uvádzame podrobnejšiu analýzu prijatých hlásení podľa oznamovateľov, miest/obcí a ATC skupín.

Tabuľka č.2: Skupiny oznamovateľov vrátane špecializácie zdravotníckeho pracovníka

Zdroj hlásenia	Počet	Zdroj hlásenia	Počet
Internista	158	Psychiater	5
Dermatológ	124	Rádiológ	4
Pediater	61	Reumatológ	4
Farmaceut	36	Pneumológ	4
Všeobecný lekár pre dospelých	33	Úrady (RÚVZ)	4
Onkológ	31	Diabetológ	3
Kardiológ	13	Chirurg	3
Imunológ	12	Oftalmológ	3
Angiológ	10	Algeziológ	2
Gastroenterológ	7	Paliatológ	2
Neurológ	6	Anesteziológ	1
Hematológ	5	Gynekológ	1

*Počet celkom: 532; v 1 prípade nebolo možné špecializáciu identifikovať.

Zastúpenie jednotlivých skupín oznamovateľov NÚL je charakterizované v tabuľke č. 2. V prehľade nie sú zahrnuté hlásenia od farmaceutických spoločností, nakoľko tieto neobsahujú údaj o zdroji/špecializácii hlásiaceho zdravotníckeho pracovníka.

Tabuľka č.3: Mestá/obce SR s najvyšším počtom hlásení* (3 a viac hlásení)

Mesto	Počet	Mesto	Počet
Bratislava	233	Giraltovce	5
Košice	81	Ružomberok	5
Žilina	26	Lučenec	4
Banská Bystrica	17	Martin	4
Vranov nad Topľou	17	Piešťany	4
Liptovský Hrádok	14	Skalité	4
Malacky	14	Vrbové	4
Nitra	13	Kysucké Nové Mesto	3
Kežmarok	11	Skalica	3
Žiar nad Hronom	10	Sološnica	3
Dolný Kubín	7	Trhovište	3
Poprad	6	Tvrdošín	3
Trnava	6	Veľký Meder	3

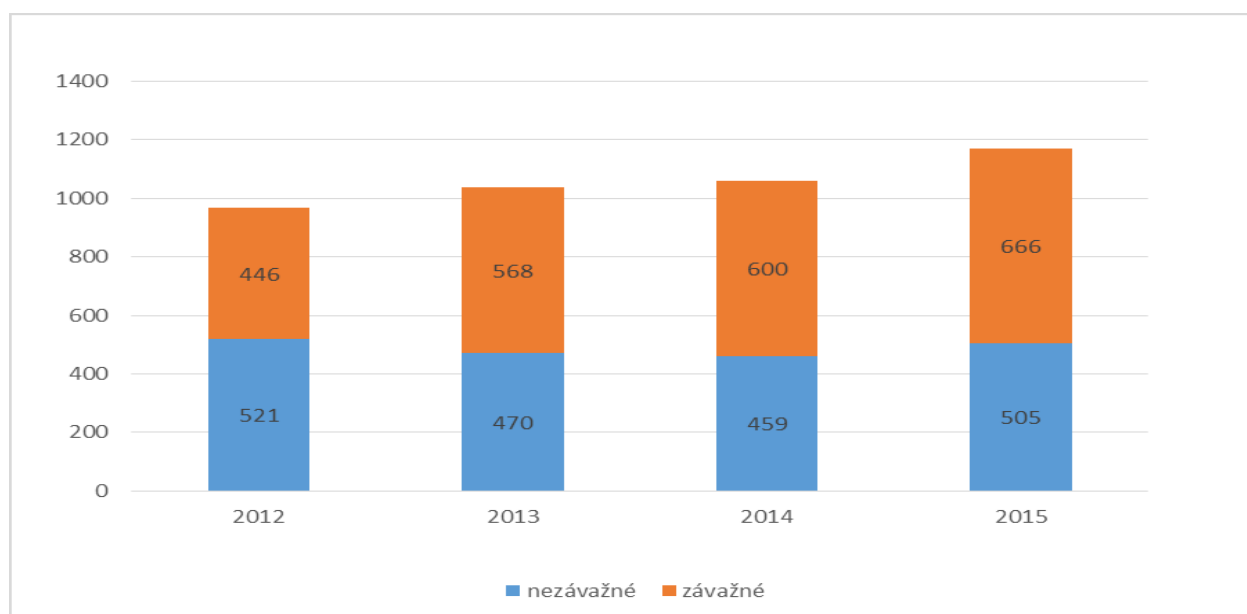
*údaje boli spracované z hlásení, kde bol vyplnený aj údaj o meste/obci (nepovinný údaj). Z ďalších 44 miest Slovenska bolo poslaných po 2 a 1 hlásení.

Najviac podozrení na NÚL bolo, tak ako po minulé roky, zaslaných pre nasledovné ATC skupiny: antiinfektíva na systémové použitie (J), antineoplastiká a imunomodulačné látky (L) a lieky na kardiovaskulárny systém (C), nasledované skupinou liekov používaných pri liečbe ochorení nervového systému (N) a ochorení krvi a krvotvorných orgánov (B) (tabuľka č.4).

ATC skupina	Počet
A Tráviaci trakt a metabolizmus	71
B Krv a krvotvorné orgány	77
C Kardiovaskulárny systém	104
D Dermatologiká	7
G Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny	42
H Hormóny na systémové použitie, okrem pohlavných hormónov	10
J Antiinfektíva na systémové použitie	293
L Antineoplastické a imunomodulačné látky	323
M Muskuloskeletárny systém	50
N Nervový systém	87
P Antiparazitiká, insekticídy a repelenty	2
R Respiračný systém	56
S Zmyslové orgány	24
V Rôzne prípravky	24
<i>Celkom</i>	<i>1 170</i>

*v 1 prípade ATC skupina nebola identifikovaná

Graf č.2: Celkový trend v počte hlásení NÚL za roky 2012 -2015



Je zrejmé, že prijatie novej rozšírenej legislatívy v oblasti farmakovigilancie má za následok aj zlepšovanie situácie v oznamovaní NÚL.

Nižšie uvádzame niektoré aktivity, ktoré boli realizované v súvislosti s hlásenými nežiaducimi účinkami v roku 2015:

- všetky závažné hlásenia NÚL boli poslané do európskej databanky Eudravigilance (z toho 211 od zdravotníckych pracovníkov/spotrebiteľov; až v 70 prípadoch bolo potrebné dožiadanie doplňujúcich údajov k hláseniam pre ozrejmenie prípadu)
- ŠÚKL, na základe zvýšeného počtu závažných hlásení (úmyselné predávkovania u mladistvých) u jedného lieku, inicioval preskúmanie, komplexne zhodnotil a rozhodol o zmene výdaja z neviazaného na lekársky predpis na liek viazaný na lekársky predpis
- v 3 prípadoch nahlásené nežiaduce reakcie viedli k laboratórnej kontrole liekov, z toho u dvoch liekov (závažné alergické reakcie) bolo podozrenie na nedostatočnú kvalitu liekov (nekvalita liekov sa nepotvrdila); v jednom prípade bolo nahlásené podozrenie na medikačnú chybu (medication error), v dôsledku ktorej došlo k nežiaducim účinkom. Preverenie preukázalo, že išlo o chybné nariadenie lieku v lekárni pri príprave antibiotika pre pediatrické použitie (s vyšším obsahom liečiva, ako bolo predpísané).

Treba uviesť a osobitne vyzdvihnúť aktivitu pracovísk, ktoré pravidelne v minulom roku hlásili podozrenia na NÚL. K pracoviskám s najvyšším počtom nahlásených podozrení na NÚL za rok 2015 patria: dermatologické oddelenia a ambulancie z UN Bratislavy, UNLP Košice a FN Žilina, interné oddelenia a ambulancie UN Bratislava a nemocnica Kežmarok, kardiologická ambulancia Malacky, angiologická ambulancia Poliklinika ProCare Košice, onkologické ambulancie a oddelenia DFN Košice a FN Banská Bystrica, ambulancia všeobecného lekára Vranov nad Topľou, pracovisko NTIC (Národné toxikologické informačné centrum) Bratislava a oddelenie klinickej farmakológie FN Nitra.

~

Všetky hlásenia podozrení na NÚL napomáhajú poskladať obraz komplexnejšieho rizika jednotlivých liekov, k rozpoznaniu konkrétneho rizika a prispievajú k možnosti prijímať nové opatrenia, ktoré zlepšujú bezpečnosť používania liekov. Za rok 2015 bolo na celoeurópskej úrovni potvrdených 102 bezpečnostných signálov na lieky, pri ktorých údaje z Eudravigilance boli použité v 64%. Prehodnotenie u 1/3 signálov viedlo k doplneniu a skvalitneniu informácií o liekoch (SmPC a PIL), u ostatných 2/3 viedlo k iným regulačným opatreniam, ako je napr. dlhodobé periodické sledovanie a vyhodnocovanie problému, nariadenie klinickej štúdie a ďalšie.

Do pozornosti odbornej, ale aj laickej verejnosti, dávame aj ďalšie informácie o hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov, ktoré nájdete v časti BEZPEČNOSŤ LIEKOV na webovej stránke ŠÚKL:

http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536.

Dodatočné monitorovanie liekov – pripomenutie

V súvislosti s revidovanou legislatívou z roku 2012 treba pripomenúť aj koncept „dodatočného monitorovania“ liekov, ktorý táto legislatíva zavádza. Cieľom tohto konceptu je podpora rýchlejšej identifikácie akéhokoľvek nového rizika u vybraných liekov, ktoré tomuto monitorovaniu podliehajú. Zoznam dotknutých liekov bol publikovaný Európskou liekovou agentúrou prvýkrát v roku 2013. Tento zoznam je neustále revidovaný a dopĺňaný na odporúčanie Výborom pre bezpečnosť rizík liekov (PRAC) pri EMA, a to na mesačnej báze.

Zoznam je dostupný na stránke EMA:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

Do tohto zoznamu môže byť zaradený liek pri novej registrácii, alebo aj kedykoľvek v priebehu jeho životného cyklu. Zvýšené sledovanie prebieha počas 5 rokov od zaradenia lieku na tento zoznam, alebo pokiaľ PRAC nerozhodne o jeho vyňatí zo zoznamu.

Dodatočné monitorovanie sa týka predovšetkým liekov s novým liečivom a biologických liekov, ďalej liekov s podmienenou registráciou alebo liekov registrovaných za výnimočných okolností a tiež liekov, u ktorých sa požadujú ďalšie štúdie (napr. pre získanie údajov pri dlhodobom užívaní v praxi).

Informácie k všetkým takýmto liekom (SmPC, PIL a ďalšie) sú označené obráteným čiernym trojuholníkom a je v nich podané vysvetlenie tohto symbolu.

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania

Označenie čiernym trojuholníkom neznamena, že daný liek nie je bezpečný. Hlavným dôvodom pre toto označenie je upozornenie na skutočnosť, že o lieku nie je v súčasnosti dostatok informácií o bezpečnosti a preto je vhodné ho zvýšene sledovať.

U takto označených produktov je dôležité hlásiť *akékoľvek nežiaduce účinky* zaznamenané zdravotníckymi pracovníkmi alebo pacientmi/spotrebiteľmi.

Navyše *u biologických liekov* sa požaduje podľa inovovanej legislatívy uvádzať aj *presný názov lieku a číslo šarže* pri hlásení NÚL. Táto skutočnosť je dobre zavedená pri hláseniach na vakcíny, u ostatných biologických liekov sa ešte celkom nevžila do rutinej praxe.

Prosíme všetkých zdravotníckych pracovníkov, aby pri liekov označených čiernym trojuholníkom ▼ oznamovali všetky zaznamenané podozrenia na nežiaduce účinky. U biologických liekov a liekov biologicky podobných (biosimilars) sa vyžaduje oznámiť aj presný názov lieku a číslo šarže.

Zrušenie registrácie liekov s obsahom fusafungínu

Výbor pre prehodnotenie rizík liekov (PRAC) pri EMA prehodnotil prínosy a riziká liekov s obsahom fusafungínu a dospel k záveru, že prínosy liečby týmito liekmi neprevyšujú ich možné riziká. Koordinačnej skupine pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) odporučil zrušenie registrácie všetkých liekov s obsahom fusafungínu. CMDh sa stotožnila s hodnotením PRAC a konsenzom rozhodla o zrušení registrácie liekov s obsahom fusafungínu vo všetkých krajinách EÚ. Na Slovensku je s týmto liečivom registrovaný liek BIOPAROX.

Fusafungín sa používa vo forme nosného alebo ústneho spreja. Indikovaný je ako lokálne antibiotikum s protizápalovým účinkom na liečbu infekcií horných dýchacích ciest (zápal nosovej sliznice, zápal prínosových dutín, zápal nosohltana, zápal hrtana, zápal hltana, angína) a po vybratí mandlí. Na Slovensku bol liek Bioparox registrovaný od roku 1992.

Talianska lieková agentúra (AIFA) iniciovala prehodnocovanie liekov s obsahom fusafungínu v septembri 2015 po pozorovanom náraste hlásení závažných hypersemitivných reakcií vrátane alergických reakcií, ktoré sa objavili krátko po užití lieku. Vyskytlo sa niekoľko život ohrozujúcich a fatálnych anafylaktických reakcií. Hoci výskyt takýchto závažných alergických reakcií bol zriedkavý, PRAC dospel k názoru, že v súčasnosti nie je možné identifikovať opatrenia, ktoré by dostatočne minimalizovali toto riziko.

PRAC zároveň hodnotil údaje o účinnosti fusafungínu v liečbe infekcií horných dýchacích ciest. Na základe všetkých dostupných informácií PRAC dospel k názoru, že dôkazy o účinnosti fusafungínu sú slabé a nie sú klinicky významné v žiadnej zo schválených indikácií. Ďalším faktorom, ktorý PRAC musel zobrať do úvahy, je potenciál fusafungínu zvyšovať antibiotickú rezistenciu. Toto riziko sa nedá úplne vylúčiť.

Pri zohľadnení charakteru ochorení, akými sú infekcie horných dýchacích ciest, ktoré majú vo všeobecnosti mierny priebeh a k ich vyliečeniu dochádza aj spontánne, dospel PRAC vo februári 2016 k záveru, že prínosy fusafungínu neprevažujú nad jeho rizikami a odporučil registráciu liekov s týmto liečivom zrušiť.

V súlade so stanoviskom CMDh sa dňa 4.4.2016 dohodli zástupcovia ŠÚKL a spoločnosti Les Laboratoires Servier, držiteľom registrácie lieku BIOPAROX, na ďalších krokoch vedúcich k zrušeniu registrácie. V najbližších dňoch začne držiteľ registrácie so sťahovaním šarží, ktoré sa v súčasnosti nachádzajú na skladoch distribučných spoločností a lekární. Informácie ohľadom zrušenia registrácie budú zároveň spoločnosťou Les Laboratoires Servier komunikované smerom k zdravotníckym pracovníkom. Predpokladaný termín zrušenia registrácie lieku v SR je 29.4.2016.

Informácie pre pacientov a zdravotníckych pracovníkov

- Bioparox (fusafungín) nosový a ústny sprej sa používal na liečbu infekcií horných dýchacích ciest.
- U týchto sprejov dochádza k zrušeniu ich registrácie a tým dostupnosti na trhu v Európskej únii z dôvodu zriedkavých prípadov vážnych alergických reakcií a nedostatku dôkazov o ich významnej klinickej účinnosti.
- Infekcie horných dýchacích ciest sú obvykle mierneho priebehu a môžu aj samotné odznieť.
- Zdravotnícki pracovníci majú pacientov, v prípade potreby, poučiť o možnostiach inej dostupnej liečby.
- Pacienti sa majú s prípadnými otázkami obrátiť na svojho lekára.

Ďalšie informácie sú dostupné na stránke: www.ema.europa.eu/ema a www.sukl.sk.

Priama komunikácia k zdravotníckym pracovníkom zverejnená na webovej stránke ŠÚKL v I. kvartáli 2016

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM
Viekirax Viekirax s Exvierou (ombitasvir, prítaprevir, ritonavir, dasabuvir)	aktualizované informácie na zníženie rizika u pacientov s poruchou funkcie pečene
Gilenya (fingolimod)	aktualizované informácie o rizikách súvisiacich s účinkami na imunitný systém
Tachosil (ľudský fibrinogén/ľudský trombín)	nové odporúčania na zmiernenie rizika črevnej obštrukcie
Invokana (kanagliflozín) Vokanamet (kanagliflozín/metformín) Forxiga (dapagliflozín) Xigduo (dapagliflozín/metformín) Jardiance (empagliflozín) Synjardy (empagliflozín/metformín)	aktualizované informácie pre riziko diabetickej ketoacidózy počas liečby inhibítormi SGLT2
Tysabri (natalizumab)	aktualizované opatrenia na minimalizáciu rizika PML
Zaltrap (aflibercept)	informácie o riziku osteonekrózy čeľuste
Zydelig (idelalisib)	obmedzenia týkajúce sa liečby chronickej lymfatickej leukémie a relapsujúceho folikulárneho lymfómu po nových výsledkoch z klinických štúdií
Foxigo (rádium-223 dichlorid)	informácia o zmene štandardného referenčného materiálu

