

APRÍL 2019 · 52. ČÍSLO

LIEKOVÉ RIZIKO

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

www.sukl.sk



OBSAH

Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov v SR v roku 2018.....	2
DHPC za obdobie november 2018 – marec 2019.....	10

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková

Výkonná redaktorka: PharmDr. Miroslava Gočová

Redakčná rada: MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová, PharmDr. Anna Mareková, PhD.,
MUDr. Pavol Gibala, Csc.

Grafická úprava: Mgr. Zuzana Bořutová

pharmacovigilance@sukl.sk

Reg. č.: 1884/98

Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov v SR v roku 2018

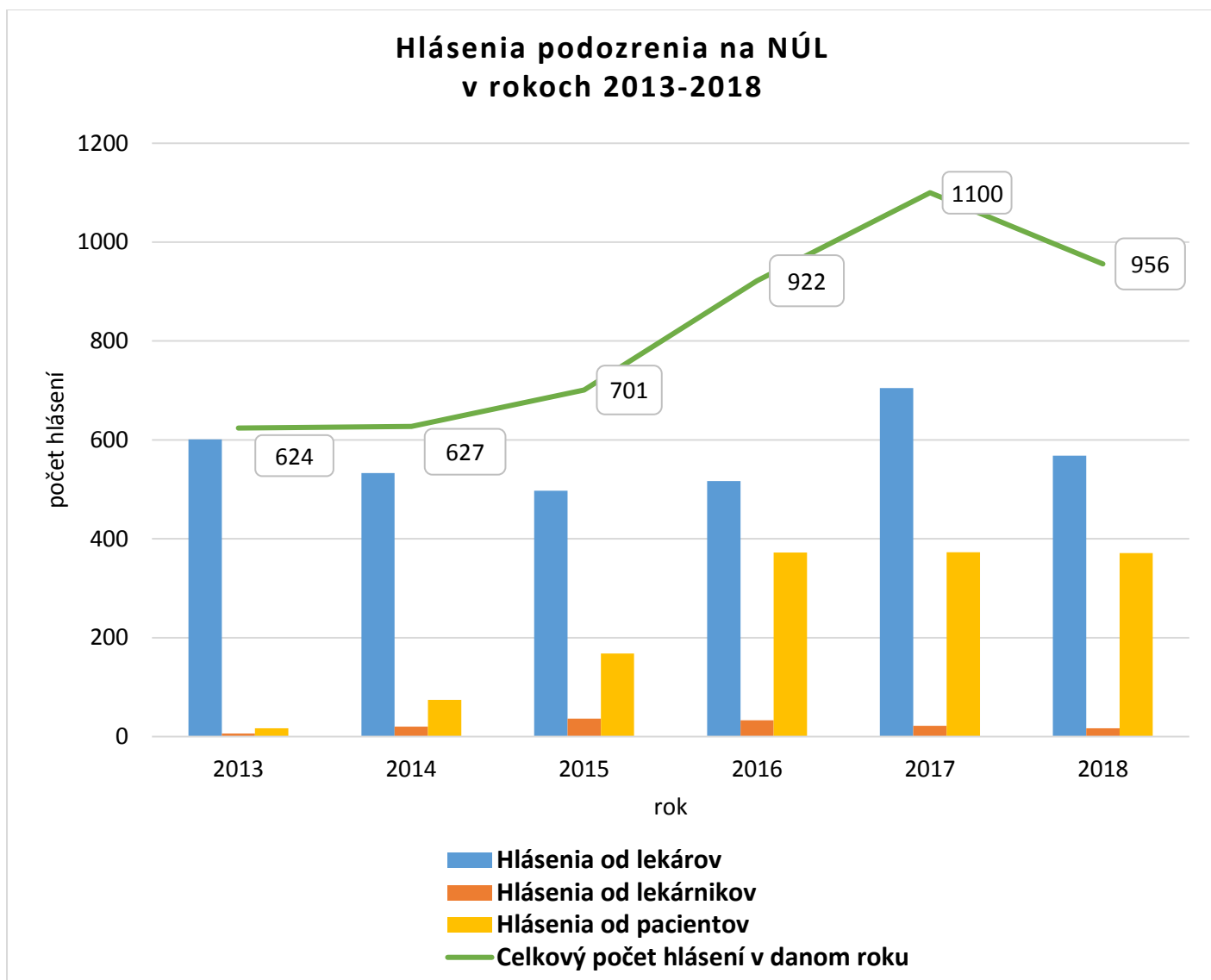
Hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL) tvoria neoddeliteľnú časť v systéme farmakovigilancie. Cieľom farmakovigilancie, dohľadu nad bezpečnosťou liekov, je prevencia poškodenia zdravia z nežiaducich reakcií u ľudí a podpora bezpečného a efektívneho používania liekov. Informácie, ktoré sa získavajú zo spontánneho hlásenia zohrávajú dôležitú úlohu v procese detekcie signálov, v periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR), v plánoch riadenia rizík (RMP) i v postregistračných štúdiách bezpečnosti liekov (PASS). Tieto informácie môžu viesť k zmenám v predpisovaní liekov, v registračnej dokumentácii (SPC/PIL) či dokonca môžu viesť až k stiahnutiu lieku z trhu, v prípade nových bezpečnostných dôkazov alebo významných interakcií s inými liekmi. Zasielanie hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov prispieva k lepšiemu monitorovaniu nežiaducich účinkov v klinickej praxi. Hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov je zákonnou povinnosťou pre zdravotníckych pracovníkov i držiteľov rozhodnutia o registrácii lieku a možnosťou i pre samotných pacientov (*Zákon 362/2011 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov*).

Analýza hlásení v roku 2018

V roku 2018 zaevidoval Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) spolu **956 hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov**. Oproti predchádzajúcim rokom sme zaznamenali pokles v počte hlásení z dôvodu zmien týkajúcich sa zasielania hlásení do európskej databázy EudraVigilance. V novembri 2017 sa nastavili pravidlá, ktoré udelili povinnosť držiteľom rozhodnutia o registrácii lieku zasielať hlásenia priamo do EudraVigilance nezávisle od závažnosti hlásenia. Pred týmto dátum zasielali len závažné hlásenia národným autoritám a národné authority (v našom prípade ŠÚKL) ich následne preposielali do EudraVigilance.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv mal však aj v roku 2018 prístup k hláseniam od držiteľov cez vyhľadávací modul EudraVigilance - EVDAS (*EudraVigilance Data Analysis System*) a tieto hlásenia nám boli po nastavení tzv. *re-routing rules* preposielané z EudraVigilance do národnej databázy. Analýza týchto hlásení ukázala, že v roku 2018 zaslali držiteľia rozhodnutia o registrácii lieku spolu 2157 hlásení - 969 závažných a 1188 nezávažných hlásení (export údajov dňa 31.1.2019).

Odhladnuc od hlásení od farmaceutických spoločností, sme však v roku 2018 prijali menej hlásení v porovnaní s predchádzajúcim rokom - v roku 2017 sme prijali 1100 spontánnych hlásení a v roku 2018 to bolo 956 hlásení. Medziročný úbytok predstavuje 13 %. Zníženie počtu hlásení sme zaznamenali najmä od lekárov. Hlásenia od lekárnikov predstavovali len 2 %. Obrázok č. 1 znázorňuje počty hlásení v rokoch 2013–2018, ktoré boli zaslané lekármi, lekárnikmi a pacientmi a celkový počet hlásení, okrem hlásení od držiteľov, v jednotlivých rokoch.



Obr. č. 1: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrenia na NÚL v rokoch 2013–2018 podľa odosielaťa (bez hlásení zaslaných farmaceutickými spoločnosťami).

Podľa závažnosti

Z celkového počtu prijatých hlásení bolo **29 % závažných**, tzn. pacient bol kvôli vzniknutému nežiaducemu účinku hospitalizovaný alebo NÚ spôsobil predĺženie hospitalizácie, došlo k trvalému poškodeniu pacienta, zdravotnému postihnutiu alebo závažnej poruche funkcie, život pacienta bol ohrozený, pacient umrel alebo išlo o inak medicínsky významný závažný stav.

67 hlásení (7 %) sa týkalo podozrenia na nežiaduce účinky v súvislosti s očkovaním, pričom 20 hlásení bolo závažných a 47 nezávažných.

Podľa odosielaťa

Hlásenia od lekárov predstavovali 59 % zo všetkých hlásení, od lekárnikov 2 % a od pacientov 39 %. Najviac hlásení bolo zaslaných od lekárov z dermatovenerologického oddelenia UN v Bratislave, z dermatovenerologických ambulancií v Bratislave a v Košiciach a z interného oddelenia UN v Bratislave. Tieto údaje potvrdzujú aj prvenstvo v počte najviac zaslaných hlásení práve od dermatovenerológov, internistov a následne od pediatrov. Chceli by sme vyzdvihnúť aktivitu jedného lekárnika z Lemešian, ktorého zaslané hlásenia, spomedzi všetkých hlásení od lekárnikov, tvorili tretinu hlásení.

Zastúpenie desiatich najčastejších odborností zdravotníckych pracovníkov je charakterizované v tabuľke č. 1. V porovnaní s počtom všetkých lekárov, ktorí poskytujú zdravotnú starostlivosť v SR je ich zastúpenie v počte hlásení nízke, čo môže byť spôsobené ich nedostatočnou edukáciou týkajúcou sa zasielania hlásení, ich pasívnym prístupom alebo ich odborným vyhodnotením charakteru reakcie, ktorú nepovažujú za adekvátnu nahlásiť. Odbornosť zdravotníckych pracovníkov bola vyznačená v 82 % hlásení.

Tab. č. 1: Počty vybraných hlásení zaslaných odborníkmi.

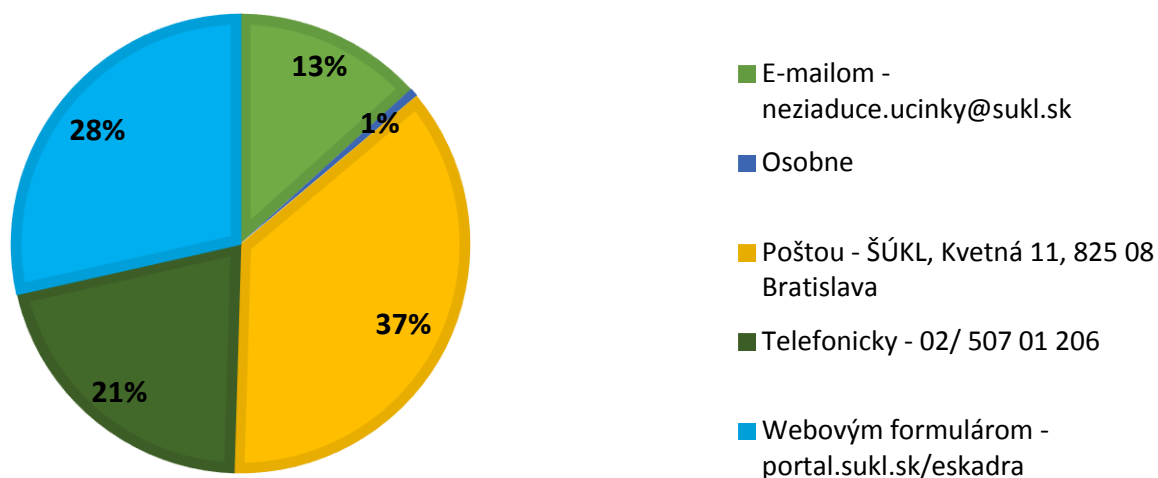
Por. č.	Odbornosť	Počet
1	dermatológ	193
2	internista	171
3	pediater	26
4	farmaceut	17
5	všeobecný lekár pre dospelých	17
6	angiológ	8
7	kardiológ	7
8	reumatológ	7
9	onkológ	6
10	imunoalergológ	4

Podľa spôsobu prijatia

Hlásenia o podozreniach na NÚL je možné zasielať viacerými spôsobmi – poštou, telefonicky, e-mailom, prostredníctvom elektronického webového formulára alebo vo výnimočných prípadoch aj osobne. Obrázok č. 2 znázorňuje percentuálne vyjadrenie prijatých hlásení podľa spôsobu prijatia. 99 % hlásení zaslaných poštou bolo od lekárov. Prostredníctvom elektronického webového formulára dostupného na stránke ŠÚKL prišlo až 70 % hlásení od lekárov, 25 % od pacientov a 5 % od farmaceutov. Pacienti hlásili podozrenia na NÚL najmä telefonicky. E-mailom zaslali pacienti až 75 % hlásení vo forme voľného textu. Aj pre zasielanie podozrení na NÚL odporúčame používať tlačivo slúžiace na zasielanie hlásení uverejnené na našej webovej stránke: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536, nakoľko vo väčšine prípadov bolo potrebné opätovne komunikovať s odosielateľom hlásenia z dôvodu doplnenia potrebných informácií tak, aby hlásenie bola validné a aby bolo možné posúdiť a vyhodnotiť jeho závažnosť a kauzalitu.



Hlásenia podozrenia na NÚL v roku 2018 - podľa spôsobu prijatia



Obr. č. 2: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL v roku 2018 podľa spôsobu prijatia od zdravotníckych pracovníkov a pacientov.

Podľa mesta odosielateľa

V tabuľke č. 2 uvádzame počty hlásení v závislosti od mesta odosielateľa. Tabuľka zobrazuje prvých desať miest, z ktorých prišlo viac ako 7 hlásení. Z ďalších 78 miest na Slovensku bolo poslaných menej ako 7 hlásení. Mesto bolo vyplnené v 70 % hlásení.

Tab. č. 2: Mestá, z ktorých prišlo najviac hlásení (pri počte viac ako 7).

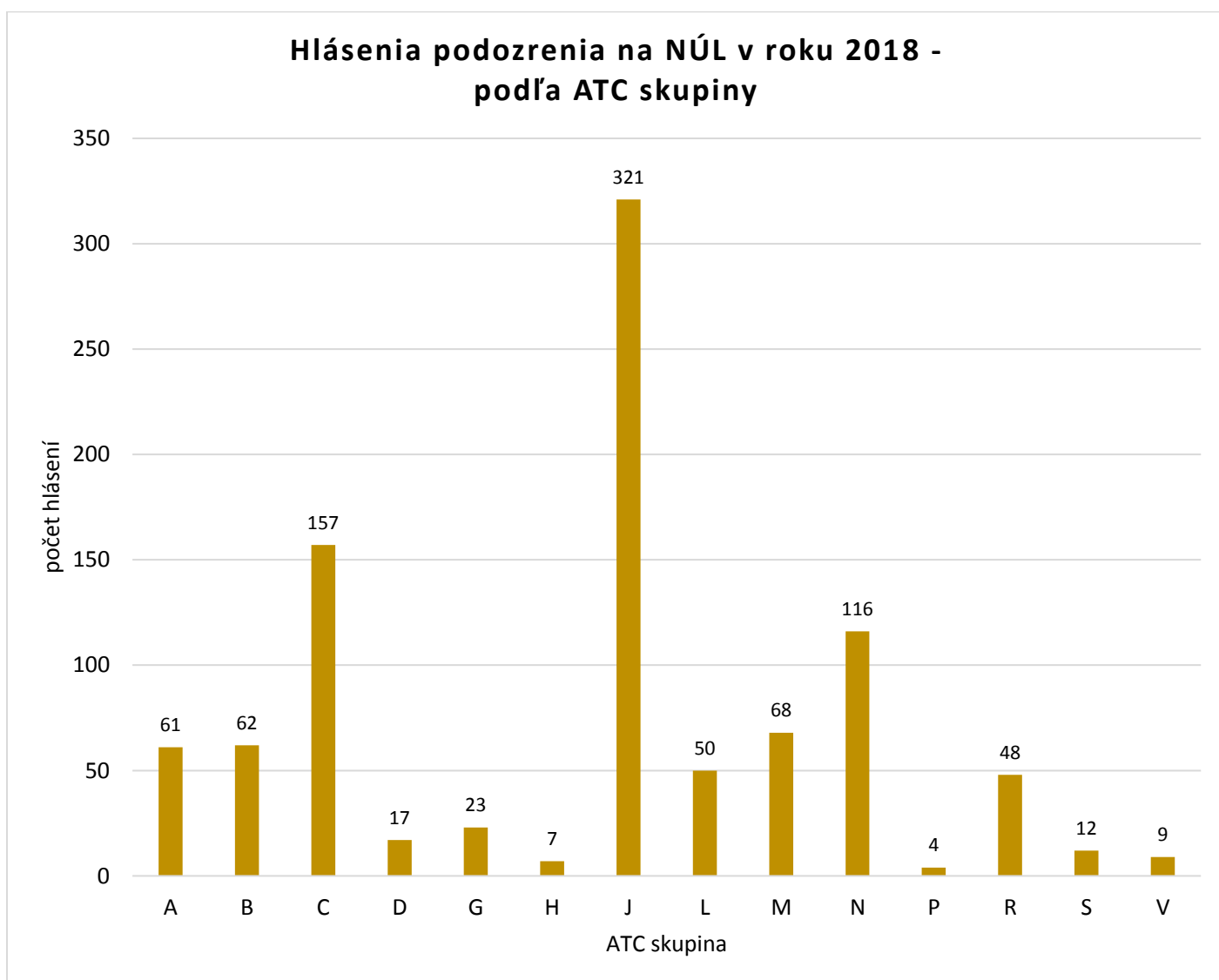
Por. č.	Mesto	Počet
1	Bratislava	390
2	Košice	50
3	Vranov nad Topľou	16
4	Michalovce	15
5	Kežmarok	11
6	Prešov	11
7	Trnava	10
8	Kysucké Nové Mesto	9
9	Piešťany	8
10	Martin	7

Podľa ATC skupiny podozrivého lieku

Najviac podozrení na NÚL bolo zaslaných pre ATC skupiny Antiinfektíva na systémové použitie (J), Kardiovaskulárny systém (C) a Nervový systém (N). Jednotlivé ATC skupiny zahŕňajú:

1. **Antiinfektíva na systémové použitie (J)** - antibiotiká, antimykotiká, antituberkulotiká, antivirotiká, imunologické a očkovacie látky,
2. **Kardiovaskulárny systém (C)** - kardiaká, antihypertenzíva, diuretiká, periférne vazodilatanciá, vazoprotektíva, betablokátory, blokátory kalciového kanála, liečivá s účinkom na RAAS a hypolipidemiká,
3. **Nervový systém (N)** - anestetiká, analgetiká, antiepileptiká, antiparkinsoniká, psycholeptiká, psychoanaleptiká a iné liečivá na CNS.

Presný počet zaslaných hlásení podozrení na NÚL z jednotlivých ATC skupín zobrazuje obrázok č. 3. V jednom prípade išlo o liek bez ATC kódu.



Obr. č. 3: Grafické zobrazenie počtu hlásení podozrení na NÚL v roku 2018 podľa ATC skupiny podozrivého lieku.

Vysvetlenie použitých skratiek ATC skupín:

A	Tráviaci trakt a metabolizmus	L	Antineoplastické a imunomodulačné látky
B	Krv a krvotvorné orgány	M	Muskuloskeletárny systém
C	Kardiovaskulárny systém	N	Nervový systém
D	Dermatologiká	P	Antiparazitiká, insekticídy a repelenty
G	Urogenitálny trakt a pohlavné hormóny	R	Respiračný systém
H	Hormóny na systémové použitie (okrem pohlavných hormónov)	S	Zmyslové orgány
J	Antiinfektíva na systémové použitie	V	Rôzne prípravky

Najčastejšie hlásené podozrivé lieky

Analýza uvedená v tabuľke č. 3 udáva liečivá, ktoré boli podozrivé za vznik nežiaducich reakcií u pacientov. Prevažujú antibiotiká, čo potvrdzuje aj naša analýza týkajúca sa dominancie ATC skupiny J. V poradí č. 8 a 9 sa nachádza okrem očkovacej látky aj iné liečivo, na ktoré bol zaslaný rovnaký počet hlásení.

Tab. č. 3: Najčastejšie liečivá, na ktoré bolo zaslaných najviac hlásení NÚL.

Por. č.	Podozrivé liečivo	Počet hlásení
1	ciprofloxacín	49
2	amoxicilín/kyselina klavulánová	44
3	klindamycín	29
4	klaritromycín	25
5	atorvastatín	22
6	ibuprofen	17
7	metamizol	17
8	očkovacia látka proti záškrtu, čiernemu kašľu, poliomyelitíde, tetanu, hemofilu typu b a hepatítide B; nadroparín	16
9	očkovacia látka proti záškrtu, čiernemu kašľu, poliomyelitíde a tetanu; diklofenak	15
10	sulfametoxazol/trimetoprim	14

Najčastejšie hlásené prejavy nežiaducich účinkov liekov

Jednotlivé najčastejšie prejavy nežiaducich účinkov liekov z hlásení v roku 2018 prezentujeme nižšie v tabuľkách. Tabuľka č. 4 sa týka všetkých reakcií zaradených na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA (*The Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti. Táto terminológia sa používa pri kódovaní nežiaducich reakcií (i v SPC), indikácií, názvov testov a informácií týkajúcich sa anamnézy pacienta. Analýza hlásení ukázala, že najviac nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacienta sa prejavili na koži, spôsobili poruchu gastrointestinálneho traktu alebo vznikli v mieste podania. Tabuľka č. 5 je zameraná na presnejšiu špecifikáciu vzniknutých nežiaducich reakcií.

Tab. č. 4: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie liekov podľa Triedy orgánových systémov podľa MedDRA.

Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Počet reakcií
Poruchy kože a podkožného tkaniva	281
Poruchy gastrointestinálneho traktu	251
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	207
Poruchy nervového systému	139
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	80
Poruchy metabolizmu a výživy	71
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	66
Psychické poruchy	65
Poruchy imunitného systému	47
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	44
Poruchy ucha a labyrintu	42
Poruchy oka	40
Poruchy krvi a lymfatického systému	33
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	33
Infekcie a nákazy	31
Poruchy ciev	31
Poruchy obličiek a močových ciest	27
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	13
Poruchy pečene a žlčových ciest	8
Poruchy endokrinného systému	6
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	6
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	5
Sociálne podmienky	2
Vrodené, familiárne a genetické poruchy	1
Stavy v gravidite, v šestonedelí a perinatálnom období	1
Chirurgické a liečebné postupy	1

Tab. č. 5: Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie liekov.

Por. č.	Nežiaduca reakcia	Počet
1	Hnačka	94
2	Vyrážky	63
3	Erytém	44
4	Hypersenzitívna reakcia	44
5	Boleť hlavy	43
6	Hyponatiémia	41
7	Vracanie	40
8	Svrbenie kože	38
9	Boleť svalov	37
10	Nevoľnosť	37
11	Boleť kĺbov	32
12	Únava	29
13	Erytém v mieste aplikácie	28
14	Makulárny výsev	26
15	Urtikária	25

Záver

Ďakujeme všetkým odosielateľom hlásení podozrení na NÚL, ktorí v roku 2018 vypísali a zaslali hlásenie na ŠÚKL. Spracované hlásenia boli zaslané do európskej databázy EudraVigilance. Z nej sa tieto údaje použili v procese hodnotenia signálov, pri spracovaní periodických správ o bezpečnosti liekov, edukačných materiálov i inej komunikácii so zdravotníckymi pracovníkmi a verejnosťou, ktoré sa týkali rôznych bezpečnostných upozornení. V roku 2018 bolo na zasadnutí Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) prediskutovaných 114 signálov - nových informácií súvisiacich s NÚ alebo iným problémom s liekom, ktoré vyžadovalo podrobnejšie preskúmanie a posúdenie. Až v 51 % prípadoch došlo k zmenám v SPC/PIL v častiach týkajúcich sa nežiaducich/vedľajších reakcií, kontraindikácií alebo iných upozornení. Napr. v prípade perindoprilu bol pridaný nežiaduci účinok Raynaudov fenomén, lapatinibu pľúcna artériová hypertenzia a vortioxetínu angioedém a urtikária, všetky reakcie s neznámou frekvenciou výskytu.

Aj v roku 2019 by sme chceli vyzvať všetkých zdravotníckych pracovníkov aby zintenzívnili hlásenie podozrení na NÚL. Je potrebné aktívne spolupracovať v oblasti bezpečnosti liekov a dbať na zdravie pacientov. Zdravotnícki pracovníci sú v každodennom kontakte s pacientmi, sú odborníkmi v oblasti farmakoterapie a sú povinní zistené nežiaduce reakcie oznámiť. Nemali by si myslieť, že vyplňovanie hlásení je len ďalším administratívnym úkonom, ktorý musia urobiť nad rámec. Je to o ich odbornom prístupe k tejto problematike a ich poznatky z klinickej praxe sú nenahraditeľným zdrojom dôležitých informácií.

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) zverejnená na webovej stránke ŠÚKL za obdobie november 2018 - marec 2019

Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC = *Direct healthcare professional communication*) sa využíva na ich rýchle informovanie o nových skutočnostiach súvisiacich s bezpečným používaním lieku. Informácie sa týkajú:

- zrušenie/ pozastavenie registrácie lieku,
- zrušenie niektorej z indikácii lieku,
- nová kontraindikácia,
- zmena dávkovania,
- potvrdenie a pridanie nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík.

Texty listov zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/ alebo lekárnikom) sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov/ Oznamy držiteľov (https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page_id=2155).

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM	DÁTUM ZVEREJNENIA
Valproát	Nové obmedzenia užívania, zavedenie Programu prevencie tehotenstva	19.11.2018
Xyrem (nátriumoxybát) 500 mg/ml perorálny roztok	Riziko predávkovania alebo nedostatočného dávkovania z dôvodu postupného zhoršovania čitateľnosti označenia na odmernej striekačke lieku	18.12.2018
Inhibítory SGLT2	Riziko Fournierovej gangrény (nekrotizujúcej fasciitídy perinea) pri používaní inhibitorov kotransportéra sodíka a glukózy 2 (SGLT2i)	15.1.2019
Kyselina deoxycholová (Belkya 10 mg/ml)	Riziko nekrózy v mieste podania injekcie	16.1.2019
Ibaldin 200 a Ibaldin 400	Pridanie novej pomocnej látky - monohydrát laktózy	21.1.2019
LARTRUVO (olaratumab)	Výsledky vyžiadanej post-registračnej štúdie nepotvrdili klinický benefit olaratumabu v schválenej indikácii	28.1.2019

Lieky obsahujúce karbimazol alebo tiamazol (synonymum: metimazol)	(1) riziko akútnej pankreatitídy a (2) dôrazné odporúčanie antikoncepcie	5.2.2019
Intravitreálny implantát OZURDEX® 700 mikrogramov (dexametazón)	Aktualizované informácie k problému so silikónovými časticami: Dodávka nových zásob bez nedostatku v kvalite	11.3.2019
XELJANZ (tofacitinib)	Zvýšené riziko pľúcnej embólie a mortality u pacientov s reumatoidnou artritídou, ktorí v klinickom skúšaní užívali tofacitinib v dávke 10 mg dvakrát denne	27.3.2019
Belimumab (Benlysta)	Zvýšené riziko závažných psychických udalostí (depresia, samovražedné myšlienky, samovražedné správanie alebo sebapoškodenie)	29.3.2019
Genvoya (elvitegravir/kobicistát/emtricit abín/tenofovir-alafenamid) Stribild (elvitegravir/kobicistát/emtricit abín/tenofovir-dizoproxil)	Zvýšené riziko zlyhania liečby a zvýšené riziko prenosu infekcie HIV z matky na dieťa spôsobené nižšou expozíciou elvitegraviru a kobicistátu počas druhého a tretieho trimestra gravidity	29.3.2019

ŠÚKL pripomína možnosti hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

- **elektronickým webovým formulárom** (vrátane návodu na vyplnenie), ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Rýchlo sa k nemu dostanete cez hlavnú stránku ŠÚKL v časti **Portál**.
- **formulárom** na hlásenie NÚL vo formáte word, dostupnom na webovej stránke ŠÚKL v časti **Bezpečnosť liekov**: https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536 s možnosťou odoslania na e-mailovú adresu: neziaduce.ucinky@sukl.sk alebo poštou na adresu ŠÚKL.
- **telefonicky** v pracovné dni na tel. č.: +421 2 507 01 206.

Hlásenia podozrenia na NÚL prispievajú významnou mierou k zlepšujúcemu sa monitorovaniu nežiaducich účinkov zaznamenaných na území Slovenskej republiky. Každé hlásenie je cenné a obzvlášť hlásenie, ktoré je dôkladne vyplnené a poskytuje nám dostatočné informácie o nežiaducej reakcii či pacientovi.