

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Tento farmakovigilanční zpravodaj vychází jako dvojčíslo ve stále probíhající koronavirové pandemii. Rádi bychom upozornili, že SÚKL monitoruje všechny dostupné informace o léčivech, která mají nějaký vztah k infekci COVID-19, a důležitá fakta z těchto informací zveřejňuje na svém webu. Je zde vytvořena sekce COVID-19, která je označena poutavou fialovo-růžovou barvou a vstup do ní je přímo z domácí webové stránky www.sukl.cz.

I přes maximální pozornost, věnovanou infekci COVID-19 a všem léčivům, která by mohla mít na onemocnění vliv, probíhá pochopitelně nadále bez omezení stálé monitorování bezpečnosti i všech ostatních léčiv. Odbor farmakovigilance pokračuje v zajišťování co nejbezpečnějšího používání všech léčiv registrovaných a používaných v ČR. V tomto čísle zpravodaje přinášíme bilanci hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv za loňský rok a také zpracování nežádoucích účinků, které byly během r. 2019 hlášeny v souvislosti s podáním vakcín.

COVID-19 na webu SÚKL

Sekce „COVID-19“ na webu SÚKL je věnovaná aktualitám z regulační oblasti u léčiv používaných či zkoumaných pro terapii nebo prevenci onemocnění COVID-19 vyvolaného novým koronavirem SARS-CoV-2.

Sekce COVID-19 je dostupná na adrese www.sukl.cz/covid-19. Součástí uvedeného odkazu jsou následující sekce: Tiskové zprávy, Otázky a odpovědi, Registrace a vý-

roba léčiv, Povolené používání neregistrovaných léčivých přípravků, Zdravotnické prostředky, Distribuce léčiv, Klinická hodnocení a Kontakty. Jednotlivé sekce jsou průběžně doplňovány aktuálními informacemi pro zdravotnické pracovníky, pacienty, ale také pro média a zástupce farmaceutického průmyslu.

SÚKL provádí průběžný monitoring publikované vědecké literatury, probíhajících klinických hodnocení a doporučených klinických postupů. SÚKL dále sleduje a také publikuje aktuální doporučení Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) a jejich jednotlivých výborů a pracovních skupin, Světové zdravotnické organizace (WHO) a vybraná doporučení jiných národních regulačních autorit.

Zájemce bychom chtěli zejména upozornit na souhrnný dokument „Přehled hodnocených léčiv na nemoc COVID-19“, který lze nalézt v sekci Tiskové zprávy. Tento dokument je Ústavem **pravidelně aktualizován** na podkladě výše uvedených zdrojů a přináší přehled aktuálně dostupných informací. Přehled obsahuje informace týkající se účinnosti a bezpečnosti léčivých látek momentálně registrovaných v jiných indikacích, ale i experimentálních (tj. dosud neregistrovaných) léčiv, která se jeví jako potenciálně přínosná pro léčbu onemocnění COVID-19. Pochopitelně nechybí údaje o prvním léčivém přípravku zaregistrovaném v indikaci onemocnění COVID-19 (u pacientů starších 12 let s pneumonií, kteří vyžadují doplňkovou léčbu kyslíkem) – o přípravku Veklury obsahujícím antivirotikum remdesivir.

Obsah

Úvod

▶ **strana 1**

Nahlásili jste nám . . .

Proloužení QT intervalu působením léčiv

▶ **strana 2**

Benzodiazepiny a způsob ukončení léčby

▶ **strana 3**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2019

▶ **strana 5**

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2019

▶ **strana 8**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

▶ **strana 12**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

▶ **strana 13**

Přehled edukačních materiálů

▶ **strana 15**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Nahlásili jste nám...

Prodloužení QT intervalu působením léčiv

V nedávné době byl na farmakovigilanční oddělení přijat dotaz pacienta, který byl znepokojen kvůli souběžnému užívání citalopramu a haloperidolu. Pacient se v Příbalové informaci dočetl, že nemá současně užívat léčiva, která mohou negativně ovlivnit srdeční rytmus. Dle souhrnu údajů o léčivém přípravku (SmPC) s obsahem citalopramu je kontraindikováno jeho současné podávání s jinými léčivými přípravky (LP), které mohou prodloužit QT interval (tj. antiarytmika třídy IA a III; antipsychotika - fenothiazinové deriváty, pimozid, haloperidol; tricyklická antidepresiva; některé antimikrobiální látky - např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin; antimalarika - zejména halofantrin; některá antihistaminika - astemizol, mizolastin atd.). I když farmakokinetické a farmakodynamické studie mezi citalopramem a jinými LP, které prodloužují QT interval, nebyly provedeny, aditivní účinek citalopramu a těchto LP nelze vyloučit (1). Dotaz pacienta vyvolal otázku, zda je informovanost lékařů v této problematice dostatečná, a zároveň dal impuls pro bližší monitoring tohoto nežádoucího účinku farmakovigilančním oddělením.

Prodloužení QT intervalu obecně patří mezi potenciálně život ohrožující stavy, a to zejména kvůli riziku rozvinutí polymorfní komorové tachykardie známé jako torsades de pointes (TdP). Typickou manifestací TdP mohou být křeče, závrať a synkopa. V některých případech může dojít ke komorové fibrilaci, která může způsobit náhlou srdeční smrt (2). Do současnosti bylo identifikováno mnoho léčiv, včetně léčiv bez přímého vlivu na srdce, která mají potenciál prodloužit QT interval. Ne vždy však po podání těchto léčiv, eventuálně při jejich kombinaci, dochází k prodloužení QT intervalu, neboť prodlo-

žení QT závisí i na jiných faktorech, mezi které se řadí např. genetická predispozice, věk, hypokalémie, hypomagnezémie atd. Uvádí se, že k prodloužení QT vlivem léčiv je citlivá zhruba jedna pětina pacientů (3).

Základní charakteristikou je prodloužení křivky intervalu QTc na EKG křivce. Za normální hodnoty QTc intervalu je považováno rozmezí 350–450 ms u mužů a 360–460 ms u žen. Prodloužený interval QTc nad 500 ms pak výrazně zvyšuje riziko rozvinutí TdP (2).

V souvislosti s dotazem pacienta byl vyhodnocen potenciální vliv haloperidolu a citalopramu na prodloužení QT intervalu. V práci Wenzel-Seifert K. et al. (4) byl označen haloperidol jako léčivo s výrazným rizikem prodloužení QT intervalu, a to zejména vysoké dávky intravenózní formy. Prodloužení QT intervalu bylo v této práci dobře pozorováno i pro citalopram, zejména ve vysokých dávkách a v kombinaci s ostatními rizikovými faktory. Samotné SmPC LP s obsahem haloperidolu upozorňuje na prodloužení QT intervalu a/nebo komorové arytmie, toto riziko se zdá být vyšší při vysokých dávkách, vysokých plasmatických koncentracích, u predisponovaných pacientů nebo při parenterálním podání, zejména při intravenózním podání (5). Stejně tak SmPC LP s obsahem citalopramu obsahuje upozornění na dávkově závislé prodloužení QT intervalu. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulárních arytmii včetně TdP, a to převážně u žen s hypokalémií nebo s již existujícím prodloužením QT intervalu či jiným srdečním onemocněním (1).

S odkazem na farmakovigilanční data lze předpokládat nízkou roční incidenci tohoto nežádoucího účinku v běžné populaci na mi-

lion obyvatel (prodloužení QT/TdP) - 1,2 ve Švédsku, 0,26 v Německu a 0,08 v Itálii (6). V naší Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) bylo identifikováno za posledních 10 let 35 hlášení popisujících nežádoucí účinek „prodloužení QT intervalu“ (29 hlášení), případně „TdP“ (4 hlášení) nebo jejich kombinaci (2 hlášení) v souvislosti s podáním LP. Všech 35 hlášení bylo klasifikováno jako závažný nežádoucí účinek. Pouze v jednom případě došlo k úmrtí pacienta, které však nebylo spojeno s prodloužením QT intervalu/TdP, ale s progresí základního onemocnění (tj. akutní promyelocytární leukémie). Z celkového počtu hlášení byla v jednom případě označena potenciální léková interakce, která vedla k prodloužení QT intervalu. Ve zbylých 34 hlášeních bylo označeno 62 podezřelých LP a nejčastěji byla zastoupena léčiva z ATC skupin cytostatika a imunomodulační léčiva (L; 31), nervový systém (N; 13) a kardiovaskulární systém (C; 8). V 16 hlášeních byl označen pouze jeden podezřelý LP, přičemž v 6 hlášeních byl podán pouze podezřelý LP bez souběžné farmakoterapie. Nejvíce hlášení pouze s jedním podezřelým léčivem bylo spojeno s užíváním amiodaronu (3 hlášení). I přes relativně nízký počet těchto nežádoucích účinků je nutné brát v úvahu všeobecnou podhlášenost nežádoucích účinků a možnou záměnu s jiným kardiologickým onemocněním postihujícím srdeční rytmus.

Jako příklad vybíráme spontánní hlášení, které bylo nahlášeno na farmakovigilanční oddělení v roce 2013. Toto hlášení má vysoce pravděpodobnou časovou souvislost mezi podáním léčiva a nástupem nežádoucího účinku, a také pozitivní dechallenge (tj. vymizení nežádoucího účinku po vysazení podezřelého LP). Pacientce (84 let) byl nasazen escitalopram v dávce 10 mg (dávko-

vání neznámé) a souběžně byly podávány léčivé přípravky obsahující perindopril a indapamid. Anamnéza pacientky zahrnovala demenci, arteriální hypertenzi, poruchu sluchu, cholangitidu, vertebrogenní algický syndrom, organický psychosyndrom a poruchy vědomí. Pacientka byla hospitalizována zhruba po 3–4 týdnech od nasazení escitalopramu pro kolapsové stavy. Pro suspektní komorovou tachykardii bylo provedeno EKG vyšetření a byl naměřen prodloužený QT interval (600 ms). Pacientce byl následně escitalopram vysazen a při dalších EKG vyšetřeních došlo k návratu QT intervalu do normálních hodnot, tj. 2. den (450 ms), 5. den (470 ms), 13. den (460 ms). V SmPC LP s obsahem escitalopramu je popsán nežádoucí účinek v podobě prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie včetně TdP, frekvence výskytu není známa (7). Přesto, že se jedná o očekávaný nežádoucí účinek, tak jeho manifestace nemusí být na první pohled zřejmá. Proto je třeba pamatovat na léčiva, která mohou interval QT prodloužovat a v klinické praxi mít toto riziko v povědomí.

Obecná doporučení k snížení rizika prodloužení QT intervalu u predisponovaných pacientů nebo u léčiv a jejich kombinací s již popsaným rizikem zahrnují mj. několik následujících kroků. Před zahájením terapie by mělo být provedeno EKG vyšetření a po dosažení ustálených plasmatických koncentrací léčiva by mělo být provedeno opětovné EKG vyšetření. U pacientů s poruchou eliminace léčiv by měla být dosažena terapeutická dávka pomalou titrací a u rizikových pacientů nebo rizikových léčiv je třeba pravidelně monitorovat EKG, hladiny draslíku a magnézia. U pacientů s délkou QTc intervalu nad 500 ms by mělo být rizikové léčivo okamžitě vysazeno s následnou záměnou za bezpečnější alternativu a mělo by být provedeno kardiologické vyšetření (4).

Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC citalopram. Citováno 14. 1. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N
2. Alušík Š, Paluch Z. Citalopram a prodloužený QT interval. Vnitř Lék 2017; 63(12): 952–956
3. Prokeš M, Suchopár J. Prodloužení intervalu QT způsobené léky. Med. Praxi. 2014; 11(1):34–39
4. Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E. QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. Dtsch Arztebl Int. 2011 Oct;108(41):687–93. doi: 10.3238/arztebl.2011.0687. Epub 2011 Oct 14. Review. PubMed PMID: 22114630; PubMed Central PMCID: PMC3221427.
5. SÚKL. ATC, SmPC haloperidol. Citováno 14. 1. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N
6. Sarganas G, Garbe E, Klimpel A, Hering RC, Bronder E, Haverkamp W. Epidemiology of symptomatic drug-induced long QT syndrome and Torsade de Pointes in Germany. Europace. 2014 Jan;16(1):101–8. doi: 10.1093/europace/eut214. Epub 2013 Jul 5. PubMed PMID: 23833046.
7. SÚKL. ATC, SmPC escitalopram. Citováno 1. 4. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N

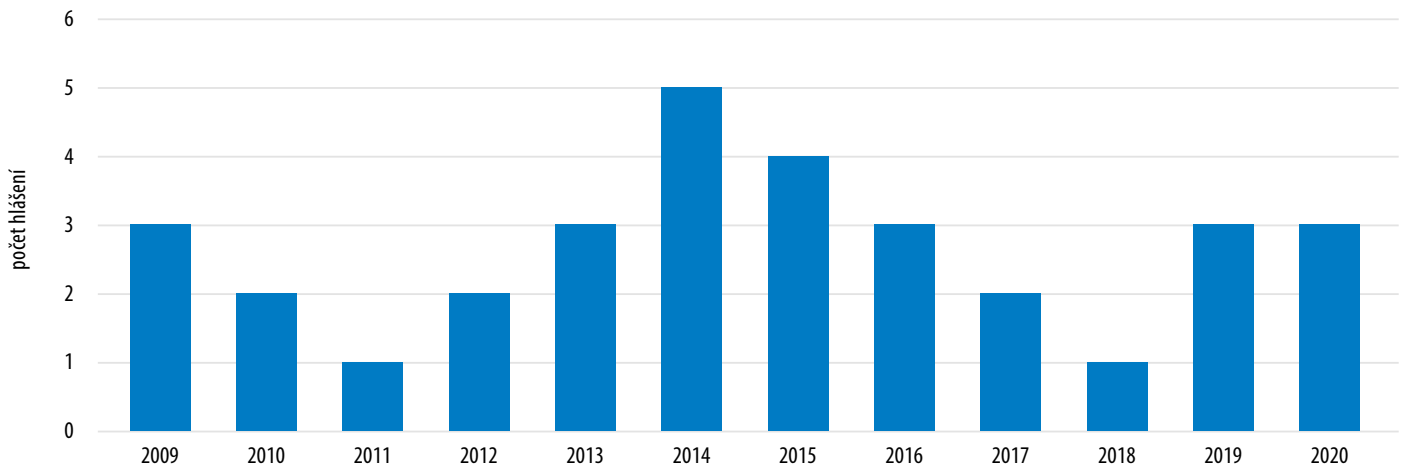
Benzodiazepiny a způsob ukončení léčby

SÚKL obdržel patientské hlášení nežádoucího účinku po vysazení Neurolu, který pacientka užívala zhruba 9 let na zklidnění a spaní. Dle hlásitele (dcera) byl Neurol (alprazolam) lékařem vysazen jednorázově ze dne na den a zaměněn za Stilnox (zolpidem). Zhruba po 3 dnech od vysazení Neurolu došlo u pacientky k rozvoji syndromu z vysazení, který vymizel až po opětovném navrácení Neurolu do farmakoterapie pacientky. Součástí hlášení byl také dotaz na maximální délku podávání Neurolu a způsob vysazení.

Souběžně léčivé přípravky užívané pacientkou byly Apo-Metoprolol, Euthyrox, Godasal, Lozap, Cipralex, Furon a Atoris. I přesto, že se jedná o očekávaný nežádoucí účinek (NÚ), který je v souhrnu údajů o léčivém přípravku (SmPC) Neurolu dobře popsán, a délka podávání či způsob postupného vysazování Neurolu, resp. benzodiazepinů (BZD) jsou v klinické praxi rovněž známy, považujeme za vhodné upozornit na správné vysazování BZD a s tím spojené předcházení syndromu z vysazení.

Obecný postup vysazování BZD při rozvinutí závislosti je popsán v doporučených postupech České psychiatrické společnosti z roku 2010 a zohledňuje dávky terapeutické a dávky vyšší než terapeutické. V případě terapeutických dávek je doporučeno vysadit 50 % původní dávky rychle, dalších 25 % pomaleji a posledních 25 % ještě pomaleji. Rychlost vysazování závisí na individuální toleranci pacienta. Při užívání BZD s kratším biologickým poločasem v dávkách vyšších než terapeutických je doporučeno nahradit

Graf 1. Počet hlášení z CDNÚ dle reakce MedDRA syndrom z odnětí/syndrom z vysazení léku od 1. 1. 2009 do 31. 5. 2020 (N=32).



Popis: Podezřelá léčiva v hlášeních (≥ 3): **klonazepam** (8); **zolpidem** (4); **tramadol** (4); **naloxon** (4); **buprenorfin** (3); **alprazolam** (3)

BZD diazepamem v ekvivalentní dávce, následující den se dávka redukuje o 30 % a pak každý další den o 5 % původní dávky (1). Tato substituční terapie byla blíže popsána v práci Brett et al. (2) a spočívá v nasazení a následném snižování ekvivalentních dávek BZD s dlouhým biologickým poločasem u pacientů se závislostí na BZD s krátkým až středně dlouhým biologickým poločasem, případně se závislostí na Z-hypnotikách (např. ekvivalentní dávka k 0,5 mg alprazolamu je 5 mg diazepam) (2, 3). Nedodržení postupného vysazování BZD může způsobit až život ohrožující stavy (např. epileptické záchvaty) již po 1-6 měsících užívání BZD. Každý pacient, který užívá BZD déle než 3-4 týdny, může být označen za potenciálně rizikového stran rozvoje syndromu z vysazení po náhlém přerušování léčby (2).

Vraťme se ale zpět k přijatému patientskému hlášení. Dle informací uvedených v SmPC Neurolu má být délka léčby co nejkratší (v závislosti na indikaci) a nemá překročit 8-12 týdnů u léčby úzkosti, včetně období snižování dávky. Případnému prodloužení doby léčby musí předcházet vyhodnocení současného stavu pacienta. Ukončení terapie by mělo probíhat pozvolna. Doporučuje se snižovat denní dávku alprazolamu nejvýše

o 0,5 mg každé 3 dny a u některých pacientů může být snižování dávky ještě pomalejší. V případě rozvinutí závislosti by náhlé ukončení léčby mohlo vyvolat abstinenci příznaky (tj. bolesti hlavy, svalové bolesti, extrémní úzkost, napětí, neklid, zmatenost a podrážděnost) a v závažných případech se mohou vyskytnout např. halucinace nebo epileptické záchvaty (4).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do 31. 5. 2020 celkově 175 hlášení, která popisují reakce „poruchy související se závislostmi a návykovými látkami/syndrom z vysazení a rebound fenomén“. V následném zúžení vyhledávání reakce na „syndrom z odnětí/syndrom z vysazení léku“ bylo identifikováno 32 hlášení (viz **Graf 1.**). Od r. 2004 do r. 2008 nebyl hlášen žádný takový případ, proto graf začíná až r. 2009. Mezi nejčastější podezřelá léčiva v těchto hlášeních (≥ 3) patřil **klonazepam** (8; ATC N03AE – benzodiazepinový derivát), **zolpidem** (4; ATC N05CF – léčiva podobná benzodiazepinům), **tramadol** (4; N02AX – jiná opiodní analgetika), **naloxon** (4; N02AA – přírodní opiové alkaloidy) **buprenorfin** (3; N02AE – deriváty oripavinu) a **alprazolam** (3; N05BA – deriváty benzodiazepinů).

Ve vztahu k celkovým spotřebám BZD včetně příbuzných látek se jedná o malý počet nahlášených případů, je však nutné mít na paměti celkovou podhlášenost NÚ a také možnost, že syndrom z vysazení nemusí být zdravotníky vnímán jako NÚ některých léčiv (tj. NÚ Typ E) (5).

Literatura

1. Psychiatrická společnost ČLS JEP; Česká psychiatrická společnost. PSYCHIATRIE: Doporučené postupy psychiatrické péče III. – Léčba závislosti na benzodiazepinech; 2010; s. 65-69
2. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. Aust Prescr. 2015;38(5):152-155.
3. Konečný M. (2017). Užívání návykových sedativ a hypnotik v České republice a syndrom závislosti na těchto lécích z pohledu konziliárního psychiatra. Psychiatr. Praxi, 18(3), 135-139.
4. Databáze léků – SÚKL. SmPC – Neurol. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (citováno 10.6.2020)
5. Schatz N. S, Weber J. R. Adverse Drug Reactions. PSAP 2015. CNS/Pharmacy Practice. p. 5-26 <https://www.accp.com/docs/bookstore/psap/2015B2.SampleChapter.pdf> (citováno 10.6.2020)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2019

Státní ústav pro kontrolu léčiv provozuje farmakovigilanční systém České republiky, který zajišťuje bezpečnost všech registrovaných léčivých přípravků a ručí za to, že přínosy léčby vždy převyšují její rizika.

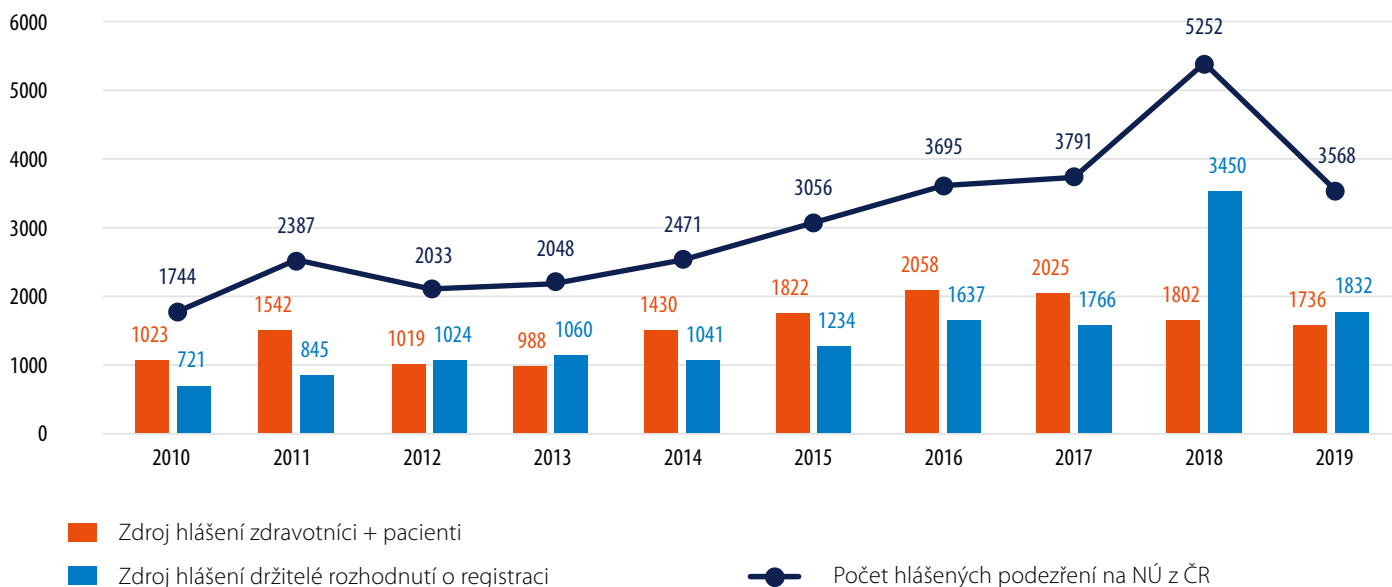
Zákon o léčivech (č. 378/2007 Sb.) ukládá povinnost SÚKL provozovat systém spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v České republice. Stejně tak tentýž zákon ukládá povinnost hlásit podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčiv všem pracovníkům ve zdravotnictví. Tato povinnost se tedy týká nejen lékařů, zubních lékařů a farmaceutů, ale například i zdravotních sester, rentgenových laborantů či ošetřovatelů. Závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčiv musí být nahlášeny na SÚKL, a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit. Zdravotnický pracovník má zákonnou povinnost hlásit na SÚKL vždy, když získá důvodné

podezření, že určitý závažný zdravotní problém pacienta mohl být způsoben léčivým přípravkem. Nemá však žádnou zodpovědnost za to, zda jeho podezření bylo správné nebo ne. Ověřování vztahu mezi podaným léčivým přípravkem a pozorovaným zdravotním problémem už náleží do agendy SÚKL.

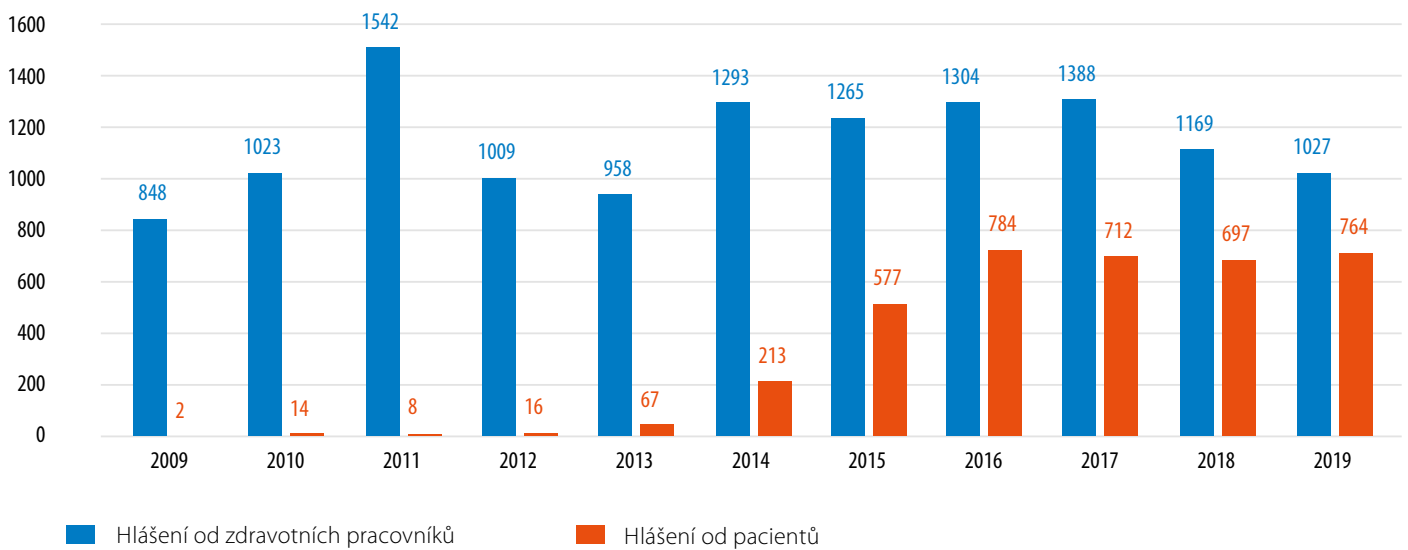
Závažnými nežádoucími účinky jsou ty, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví, omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků. Neočekávané nežádoucí účinky jsou definovány jako ty, jejichž závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku nebo s dostupnými informacemi. Nezávažné nežádoucí účinky není potřeba hlásit, avšak pokud zdravotnický pracovník považuje jakýkoli nežádoucí účinek za významný či zajímavý, může jej nahlásit.

V roce 2019 SÚKL obdržel 3 568 hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ). Z nichž 1 736 případů nahlásili zdravotničtí pracovníci s pacienty a 1 832 hlášení bylo poskytnuto farmaceutickými firmami. Oproti roku 2018, kdy celkový počet hlášení byl 5 252, se letošní číslo zdá jako významný pokles počtu hlášení. Tento rozdíl je však hlavně dán novými pravidly pro odesílání hlášení farmaceutických firem z roku 2017. Farmaceutické firmy, na rozdíl od předchozích let, kdy byly předávány na SÚKL pouze hlášení závažných NÚ, začaly posílat i hlášení nezávažných NÚ. Zjistili jsme tak, že firmy se dozvídají o velkém počtu nezávažných NÚ, které však nepřinášejí významné informace, které by měly zásadní vliv na poměr přínosů a rizik daných léčivých přípravků. Z tohoto důvodu SÚKL přestal nezávažná hlášení od firem přijímat. Pokud však potřebujeme zhodnotit i hlášení týkající se nezávažných NÚ, můžeme si všechny tyto případy kdykoliv vyhledat přímo v evropské databázi EudraVigilance. Firmy

Graf 1. Počty hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR



Graf 2. Hlášení nežádoucích účinků na SÚKL od pacientů a zdravotníků



rovněž mají povinnost veškerá hlášení včetně nezávažných zpracovávat a jejich hodnocení předkládat v pravidelných zprávách o bezpečnosti (PSUR).

Bohužel nezávisle na snížení počtu hlášení z ČR kvůli ukončení předávání nezávažných NÚ od firem počet nahlášených případů přímo na SÚKL od zdravotnických pracovníků a pacientů oproti roku 2018 poklesl také (z 1 802 hlášení v r. 2018 na 1 736 hlášení v r. 2019). Klesající tendenci zobrazuje graf 1.

Dle různých studií je známo, že ve srovnání se skutečným počtem nežádoucích účinků, které jsou pozorovány v klinické praxi, je počet nahlášených nežádoucích účinků velmi nízký, a to nejen v České republice, ale i v celoevropském, potažmo celosvětovém měřítku. Přitom mnohé nežádoucí účinky není možné pozorovat v předregistračních studiích a pouze běžná klinická praxe může přispět k jejich popisu, poznání a následně ke snížení jejich rizik. Je proto velice důležité hlásit podezření na nežádoucí účinky a přispívat tím nemalou měrou ke zlepšování bezpečnostního profilu léčivých přípravků. Vyzýváme proto všechny

pracovníky ve zdravotnictví, aby nám svá podezření na nežádoucí účinky vždy hlásili.

Z 1 736 hlášení přímo na SÚKL bylo 1 027 od zdravotnických pracovníků a 764 přímo od pacientů. Ve srovnání s předešlým rokem se počet patientských hlášení mírně zvýšil (z 697 hlášení za rok 2018 na 764 hlášení v roce 2019). Naopak počet hlášení od zdravotnických pracovníků poklesl z 1 169 (v r. 2018) na 1 027 (v r. 2019). Vývoj počtu hlášení od roku 2009 zobrazuje graf 2.

Rádi bychom upozornili, že hlásit přímo na SÚKL není nikterak časově náročné. SÚKL umožňuje hlásit podezření na NÚ například pomocí internetového formuláře, pošty, e-mailu, telefonicky i osobně. V roce 2019 byl nejčastěji využíván internetový formulář (v 68,09 %), který je dostupný na webových stránkách SÚKL: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Podezření byla hlášena také pomocí e-mailu (13,54 %), pošty (10,60 %) i telefonicky (6,22 %). V několika ojedinělých případech přišel pacient nahlásit své podezření na NÚ na SÚKL osobně.

Z celkového počtu 1 736 hlášení přímo na SÚKL bylo pouze 789 (45,45 %) hlášení závažných oproti 947 (54,55 %) nezávažným. Ve srovnání s předešlým rokem 2018, kdy byl počet závažných hlášení téměř 60 %, je to poměrně překvapivé. 22 hlášení (1,27 %) bylo v roce 2019 hlášení s úmrtím a 286 (16,47 %) s hospitalizací.

Rozdělení počtu hlášení zaslaných přímo na SÚKL dle typu hlásitele je zobrazeno v tabulce 1, která uvádí, že nejčastěji hlásí lékaři a pacienti. Upozorňujeme, že tabulka uvádí vyšší počet hlášení, než byl zmiňován dříve, jelikož jsou zde započítána i duplicitní hlášení. Duplicitní hlášení vznikají za předpokladu, že jeden případ je nahlášen vícekrát, například současně lékařem i pacientem. Abychom předešli zkreslení dat duplicitními hlášeními, využíváme nástroje, které jsou schopné duplikáty odhalit a spojit v jeden případ. Je důležité si uvědomit, že je vždy lepší mít několik duplicitních hlášení na jeden případ než případ nenahlásit vůbec. Z těchto důvodů vyzýváme hlásitele, aby se nespolehali na nahlášení případu jiným zdravotníkem, případně pacientem, a vždy své podezření nahlásili.

Tabulka 1. Počet hlášení od zdravotnických pracovníků podle jejich typu

lékař	859	48,10 %
pacient	764	42,78 %
farmaceut	136	7,61 %
jiný zdravotník	32	1,79 %

Rozdělení počtu nejčastěji hlásících lékařů podle jejich odbornosti uvádí tabulka 2. Každoročně nejvíce hlásí pediatrii a praktičtí lékaři. Z 323 hlášení poskytnutých pediatrii bylo 283 (87,62%) spjatých s nežádoucími účinky vakcín. Rovněž hlášení poskytnutá praktickými lékaři byla poměrně často (v 65 případech, tj. 61,32%) spjata s účinky vakcín. Za rok 2019 jsme nejméně hlášení přijali od lékařů z odborností diabetologie (6 hlášení), chirurgie, urologie, ortopedie (u všech pouze po 1 hlášení).

Počet hlásících osob je obvykle nižší než celkový počet hlášení (viz tabulka 3). Je to dáno tím, že někteří hlásitelé nahlásí během roku více podezření na nežádoucí účinky. Tato pečlivost je většinou dána zjištěním, že první vyplnění formuláře není nikterak pracné. Během roku 2019 byl nejvyšší počet poskytnutých hlášení od jednoho lékaře 15, následně jednotliví lékaři nahlásili po 7, 6, 6 podezřeních a mnoho lékařů také hlásilo po 5 případech. Nejčastěji hlásícím farmaceutem bylo poskytnuto 16 hlášení. Pacienti obvykle hlásí svůj jeden případ, i když máme i několik pacientů, kteří hlásili během roku vícekrát.

Tabulka 2. Hlášení dle odbornosti lékaře

Odbornost	Počet hlášení
Pediatric (lékař pro děti a dorost)	323
Praktický lékař	106
<i>Nenastaveno</i>	84
Interní odd.	58
Kožní	38
Imunologie	32
Neurologie	26
Revmatologie	26
Onkologie	21
Gynekologie a porodnictví	20
Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	20
Psychiatrie	18

Děkujeme všem, kteří v loňském roce přispěli ke zvyšování bezpečnosti léčivých přípravků nahlášením podezření na nežádoucí účinek. Bez pečlivého pozorování a hlášení by mnoho bezpečnostních rizik nebylo nikdy rozpoznáno a opatření k jejich snížení by nebyla na-

stavena. Je důležité mít na paměti, že každé hlášení může být právě tím rozhodujícím, které převáží pochybnosti a povede k hodnocení nového signálu, jenž může přispět ke zlepšení bezpečnosti a snížit případná rizika spjatá s podáváním léčivých přípravků.

Tabulka 3. Počet hlásitelů vs. počet zaslaných hlášení

Hlásitel	Počty hlásitelů	Počty jimi zaslaných hlášení
lékař	626	859
pacient	712	764
farmaceut	61	136
jiný zdravotník	19	32

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2019

V druhém čísle Informačního zpravodaje je každoročně uváděn přehled přijatých podezření na nežádoucí účinky (NÚ), které vznikly po aplikaci vakcín.

V přehledu za rok 2019 uvádíme všechny vakcíny, na které jsme obdrželi alespoň 30 hlášení za rok, a reakce, které byly hlášeny alespoň 10krát.

Na úvod bychom chtěli jako každý rok zdůraznit několik informací, které jsou důležité pro správnou interpretaci následujícího textu:

- SÚKL přijímá hlášení **podezření na nežádoucí účinky, nikoliv prokázanou kauzální souvislosti** mezi reakcí a podezřelým lékem. Pokud je nahlášen určitý počet konkrétních reakcí, které se objevily po očkování, vůbec to nemusí znamenat, že ve všech případech uvedené reakce skutečně souvisely s podáním léku. Reakce také někdy bývají nesprávně nazvány. Všechna přijatá hlášení podezření na nežádoucí účinky jsou po zpracování hodnocena. V případě, že hlášení neobsahuje dostatečné množství informací, aby bylo možné kauzální souvislost hodnotit, snažíme se získat od hlásitele maximum chybějících informací, např. výsledky provedených vyšetření, zprávu z hospitalizace apod. U části hlášení je díky poskytnutým informacím příčinná souvislost vyloučena, u vakcín to např. může být zjištění vrozeného onemocnění. U části hlášení není možné příčinnou souvislost hodnotit, protože není možné získat dostatečné množství informací pro hodnocení. Pouze u části hlášení zůstává po zhodnocení podezření na kauzální souvislost s podanou vakcínou. Farmakovigilance pracuje se souhrnnými daty, pokud dojde k nashromáždění určitého množství podobných, dobře dokumentovaných případů, je možné následně

hodnotit příčinnou souvislost mezi reakcí a léčivou látkou, která může vést k identifikaci nového nežádoucího účinku. V případě očekávaných nežádoucích účinků je nutné vzít v úvahu, že tato reakce i přes svou očekávanost nemusí s podáním přípravku vždy souviset, např. horečka, která se objeví po očkování, může souviset s virózou, která se vyskytla v pouhé časové, nikoliv kauzální souvislosti s očkováním. Všechna nahlášená podezření na nežádoucí účinek včetně těch, u kterých je kauzální souvislost s podaným přípravkem vyloučena, zůstávají v databázi nežádoucích účinků a figurují ve statistikách. Proto není možné počet nahlášených podezření na nežádoucí účinek interpretovat jako počet skutečných nežádoucích účinků. Počet skutečných nežádoucích účinků se od počtu nahlášených podezření může značně lišit.

- Většina hlášených podezření na NÚ je závažných proto, že zákon o léčivech vyžaduje hlášení závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků. Nezávažné očekávané NÚ nepřinášejí žádnou významnou bezpečnostní informaci a proto je není třeba hlásit. V případě, že by tyto NÚ byly rutinně hlášeny, tvořily by naprostou většinu přijatých hlášení.
- Závažnost je u vakcín posuzována jinak než u ostatních léčivých přípravků. Je to z toho důvodu, že vakcíny jsou aplikovány jako prevence zdravé populaci. Proto jsou požadavky na jejich bezpečnost přísnější než na ostatní léčivé přípravky a jako závažné se hlásí i reakce, které jsou u jiných léčivých přípravků klasifikovány jako nezávažné, např. horečka nebo reakce v místě aplikace vakcíny.
- Počet nahlášených podezření na NÚ souvisí s výší spotřeb konkrétního přípravku. Přípravky s vysokými spotřebami mívají vyšší počet nahlášených NÚ. Kromě výše spotřeb závisí počet nahlášených podezření na NÚ u kon-

krétního přípravku i na dalších faktorech (např. mediální zájem o určitý přípravek). Z toho důvodu nezveřejňujeme údaje o konkrétních vakcínách, ale pouze souhrnně o typech vakcín. Uvedení počtu hlášených NÚ na jednotlivé přípravky by mohlo vést k mylnému závěru, že je jeden z přípravků bezpečnější než druhý.

V roce 2019 bylo celkem nahlášeno 689 podezření na NÚ vakcín. Od roku 2016 je patrný trend postupného snižování hlásivosti NÚ vakcín (rok 2018 – 815 NÚ, rok 2017 – 794 NÚ, rok 2016 – 983 NÚ, rok 2015 – 1156 NÚ).

Z celkového počtu bylo 429 hlášení závažných. Jak je uvedeno výše, u vakcín mezi závažné NÚ patří i takové reakce, které jsou u jiných přípravků hodnoceny jako nezávažné, protože nesplňují podmínku závažnosti danou zákonem o léčivech (tj. nezpůsobí smrt, hospitalizaci, ohrožení života, trvalé následky, vrozenou vývojovou vadu). Tyto NÚ klasifikujeme jako lékařsky významné a tvoří naprostou většinu všech závažných NÚ vakcín. V roce 2018 bylo nahlášeno 305 lékařsky významných hlášení z celkového počtu 429 závažných NÚ.

Zdravotničtí pracovníci zaslali 475 hlášení, pacienti 214 hlášení. 13 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno, tzn., že lékař potvrdil všechny reakce nahlášené pacientem.

V tabulce 1 je uveden celkový počet hlášení podezření na NÚ vakcín, u kterých bylo přijato alespoň 30 hlášení.

HEXAVALENTNÍ VAKCÍNY

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 188 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti pertusi, diftérii, tetanu,

Tabulka 1. Počet hlášení NÚ po aplikaci jednotlivých typů vakcín

Celkový počet hlášení NÚ vakcín/ z toho závažná	689/429
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	475/214
Typ vakcíny	Počty hlášení
Hexavalentní vakcíny	188
Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti planým neštovicím)	117
Vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli	116
Vakcíny proti pneumokokovým infekcím	63
Vakcíny proti meningokokovým infekcím	43
Vakcíny proti tetanu	40

poliomyelitidě, Haemophilus influenzae typu b a hepatitidě B. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 119 případech. Zdravotničtí pracovníci zaslali 101 hlášení, pacienti zaslali 87 hlášení. 6 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno.

Po podání samostatné hexavalentní vakcíny bylo přijato 159 hlášení, po kombinaci hexavalentní vakcíny a vakcíny proti pneumokokovým infekcím 16 hlášení. Po podání hexavalentní vakcíny v kom-

binaci s dalšími vakcínami bylo zasláno 13 hlášení.

Samostatně podaná hexavalentní vakcína

Po samostatně podané hexavalentní vakcíně bylo SÚKL v roce 2019 zasláno 159 hlášení. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 94 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 84 případech, v 75 případech byla

hlášení přijata od pacientů. 5 patientských hlášení bylo plně ověřeno lékařem, v 8 hlášeních byly ověřeny alespoň některé reakce.

NÚ po aplikaci samostatně podané hexavalentní vakcíny jsou uvedeny v tabulce 2.

Každoročně patří mezi nejčastěji hlášené reakce lokální reakce, zvýšená teplota nebo horečka a pláč nebo plačtivost.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly lokální reakce v počtu 108 reakcí a z nich bylo nejčastěji hlášeno zarudnutí, otok, bolest a indurace v místě vpichu. Tyto reakce jsou očekávané a bývají často hlášeny v kombinaci, tzn. že je u jednoho hlášení nahlášeno více těchto reakcí.

Druhou nejčastěji hlášenou reakcí byla zvýšená teplota a horečka v počtu 77 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, horečka nad 38 °C se vyskytuje po podání hexavalentní vakcíny velmi často, tj. u více než 1 z 10 očkovaných. Horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často, tj. u několika ze 100 očkovaných.

Třetí nejčastěji hlášenou reakcí byl pláč a plačtivost v počtu 44 reakcí. Z celkového počtu bylo 19 reakcí nahlášeno jako pláč neutišitelný. Tyto reakce jsou očekávané, objevují se velmi často, popř. často.

Nechutenství, zvracení nebo průjem byly nahlášeny v celkovém počtu 35 reakcí. Zvracení a průjem jsou očekávané reakce, které se vyskytují velmi často či často.

Mrzutost, podrážděnost, neklid, nervozita či vztek byly nahlášeny v celkovém počtu 35 reakcí. Neklid, podrážděnost či nervozita jsou očekávané reakce, které se vyskytují velmi často, popř. často.

Narušení spánku či nespavost bylo nahlášeno v počtu 21 reakce. Únava či nadměrný spánek byly nahlášeny v počtu 10 reakcí. Spavost je očekávaným nežádoucím účinkem, vyskytuje se velmi často.

Tabulka 2. Hlášené NÚ po samostatně podané hexavalentní vakcíně

Celkový počet hlášení / z toho závažná	159/94
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	84/75
Reakce	Počet
Lokální reakce (erytém, edém, indurace, bolest)	108
Zvýšená teplota a horečka	77
Pláč a plačtivost	44 (z toho pláč neutišitelný v 19 případech)
Gastrointestinální obtíže (nechutenství, zvracení, průjem)	35
Mrzutost, podrážděnost, neklid, nervozita, vztek	35
Narušení spánku, nespavost	21
Vyrážka	14
Ekzém	12
Narušení PMV (psychomotorického vývoje)	12
Únava, nadměrný spánek	10

Narušení spánku je často hlášeno v kombinaci s reakcemi jako je horečka, lokální reakce, pláč a pravděpodobně je příznakem nepohody po očkování.

Vyrážka byla nahlášena v počtu 14 reakcí. Jde o očekávaný nežádoucí účinek, který se vyskytuje vzácně, tj. u několika z 10 000 očkovaných. Ekzém byl nhlášen v počtu 12 reakcí. Z toho 6 reakcí nhlásili zdravotničtí pracovníci a 6 hlášení pacienti. Pacientská hlášení nebyla potvrzena lékařem. 3 reakce byly specifikovány jako atopický ekzém, z toho 1 byla nhlášena lékařem, 2 reakce byly nhlášeny pacienty.

Nejčastěji hlášenou neurologickou reakcí bylo narušení psychomotorického vývoje (PMV), vč. narušení vývoje řeči v celkovém počtu 12 reakcí. Od roku 2018 počet nhlášených reakcí narušení PMV výrazně poklesl (v r. 2018 – 21 reakcí).

Z celkového počtu bylo narušení motorického vývoje nhlášeno v počtu 7 reakcí, z toho 3 reakce byly nhlášeny lékařem, avšak pouze 2 reakce potvrdil ošetřující dětský lékař. Ze 4 patientských hlášení byly 2 reakce potvrzeny dětským lékařem. Narušení vývoje řeči bylo nhlášeno v počtu 5 reakcí, z nich 2 reakce nhlásil lékař, avšak pouze 1 reakci lékař viděl. Reakce nhlášené pacienty nebyly potvrzeny lékařem.

Narušení PMV je reakce, která nepatří mezi očekávané NÚ vakcíny a kterou SÚKL dlouhodobě sleduje. **Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi reakcí narušení PMV a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost. Reakce bude i nadále monitorována.**

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Po samostatně podané hexavalentní vakcíně byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Hexavalentní vakcína podaná současně s pneumokokovou vakcínou

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 16 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci kombinace hexavalentní vakcíny + vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 13 případech.

Po aplikaci kombinace hexavalentní vakcíny + vakcíny proti pneumokokovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC obou vakcín a odpovídají jejich známému bezpečnostnímu profilu.

VAKCÍNY PROTI PNEUMOKOKOVÝM INFEKČÍM

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 63 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 51 případech. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 46 případech, v 17 případech byla přijata od pacientů. 1 patientské hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

Samostatně podaná vakcína proti pneumokokovým infekcím

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 43 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci samostatné vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 34 případech. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 34 případech, v 9 případech byla přijata od pacientů. Patientská hlášení nebyla ověřena lékařem.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota, horečka a selhání vakcinace. Zvýšená teplota a horečka byly SÚKL nhlášeny v počtu 13 reakcí. Jedná se o očekávanou reakci, horečka se po podání objevuje velmi často, horečka nad 39 °C často.

Selhání vakcinace bylo nhlášeno v počtu 13 reakcí, z toho se však v 8 případech jednalo o hlášení z literatury.

Lokální reakce jako zarudnutí, otok či teplo v místě aplikace vakcíny byly nhlášeny v celkovém počtu 11 reakcí.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

VAKCÍNY PROTI SPALNIČKÁM, ZARDĚNKÁM A PŘÍUŠNICÍM (VČETNĚ VAKCÍN SE SLOŽKOU PROTI PLANÝM NEŠTOVICÍM)

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 117 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcíny se složkou proti planým neštovicím).

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 82 případech.

Po samostatně podané vakcíně bylo zasláno 115 hlášení, hlášení byla zhodnocena jako závažná v 80 případech. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 69 případech, ve 46 případech byla přijata od pacientů. 5 patientských hlášení bylo plně ověřeno.

Ve 104 případech bylo hlášení zasláno po použití vakcíny u dětí, v 7 případech po použití u dospělých. Ve 4 případech nebyla věková skupina uvedena.

NÚ po samostatně podané vakcíně proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím jsou uvedeny v tabulce 3.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byla zvýšená teplota a horečka v celkovém počtu 79 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, horečka nad 38 °C se objevuje velmi často, horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často.

Tabulka 3. Hlášené NÚ po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

Celkový počet hlášení / z toho závažná	115/80
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	69/46
Reakce	Počet
Zvýšená teplota a horečka	79
Exantém, morbiliformní exantém	50
Gastrointestinální obtíže (nechutenství, zvracení, průjem)	26
Mrzutost, podrážděnost, neklid, vztek	21
Pláč a plačtivost	20 (z toho pláč neutišitelný ve 4 případech)
Únava, somnolence, malátnost	18
Narušení spánku, nespavost	17
Lokální reakce (zarudnutí, otok, bolest, svědění v místě aplikace)	15

Druhou nejčastější hlášenou reakcí byla vyrážka v počtu 50 reakcí. Jde o očekávanou reakci, objevuje se často.

Třetí nejčastější reakcí byly gastrointestinální obtíže jako nechutenství, zvracení nebo průjem, které byly hlášeny v počtu 26 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, vyskytují se méně často, tzn. u několika z 1000 očkovanych.

Mrzutost, podrážděnost, neklid a vztek byly nahlášeny v celkovém počtu 21 reakce. Tento typ reakcí je očekávaný, podrážděnost se vyskytuje často, nervozita méně často.

Pláč a plačtivost byly nahlášeny v počtu 20 reakcí. Pláč či abnormální pláč jsou očekávané reakce, objevuje se méně často.

Narušení spánku a nespavost bylo nahlášeno v celkovém počtu 17 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, vyskytují se méně často.

Lokální reakce jako zarudnutí, otok, bolest či svědění v místě aplikace byly nahlášeny v celkovém počtu 15 reakcí. Lokální reakce jsou očekávané, objevují se velmi často, popř. často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (popř. i proti planým neštovicím) byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

VAKCÍNY PROTI ZÁŠKRTU, TETANU A ČERNÉMU KAŠLI

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 116 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 79 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 98 případech, v 18 případech byla přijata od pacientů. Pacientská hlášení nebyla plně ověřena lékařem, alespoň některé reakce byly ověřeny u 1 pacientského hlášení.

U tohoto typu vakcín tvoří každoročně nejvyšší počet reakcí různé lokální reakce a to často v kombinacích. V roce 2019 bylo

po aplikaci těchto vakcín nahlášeno 272 různých lokálních reakcí (např. zarudnutí, bolest, otok, teplo, indurace, rezistence, svědění v místě aplikace a další).

Zvýšená teplota a horečka byly nahlášeny v počtu 20 reakcí. Horečka je očekávanou reakcí, po aplikaci se objevuje často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Po podání vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

VAKCÍNY PROTI MENINGOKOKOVÝM INFEKČÍM

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno celkem 43 hlášení po aplikaci vakcíny proti meningokokovému infekcím.

Vakcíny proti meningokokům skupiny B

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 34 hlášení po aplikaci vakcíny proti infekcím způsobeným meningokoky skupiny B.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 18 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 26 případech, v 8 případech byla přijata od pacientů. Pacientská hlášení nebyla ověřena lékařem.

Nejčastěji byly hlášeny lokální reakce v místě aplikace vakcíny jako např. otok, zarudnutí, bolest, lividita místa aplikace v celkovém počtu 26 reakcí. Lokální reakce jsou očekávané.

Druhou nejčastější hlášenou reakcí byla zvýšená teplota a horečka v počtu 24 reakcí. Horečka nad 38 °C se po aplikaci objevuje velmi často.

Nežádoucí účinky léčiv

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Vakcíny proti meningokokům skupiny A, C, W-135, Y

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 9 hlášení po aplikaci vakcíny proti infekcím způsobeným meningokoky skupiny A, C, W-135, Y.

Nahlášeny byly pouze jednotlivé reakce.

Po podání vakcíny proti meningokokovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

VAKCÍNY PROTI TETANU

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 40 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti tetanu.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 18 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 30 případech, v 10 případech byla přijata od pacientů. 1 pacientské hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lokální reakce (nejčastěji otok, bolest,

zarudnutí, indurace), v celkovém počtu 55 reakcí hlášených často v kombinaci. Lokální reakce jsou očekávané, objevují se velmi vzácně.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

Po aplikaci vakcíny proti tetanu byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

ZÁVĚR

Naprostá většina reakcí nahlášených v roce 2019 po aplikaci vakcín patřila mezi očekávané NÚ.

Neočekávané NÚ byly nahlášeny pouze v ojedinělých případech. U ojediněle hlášených reakcí není možné hodnotit, zda se jedná o nežádoucí účinek nebo o náhodnou koincidence. Je nutné brát v úvahu, že zejména v průběhu prvních let života dochází ke klinické manifestaci vrozených onemocnění, která nemají s vakcinací kauzální souvislost. Jejich projevy v časové souvislosti s očkováním jsou pouze náhodné. Všechna hlášení zůstávají uložena v databázi NÚ pro možnost zpětného hodnocení, pokud v budoucnu dojde k navý-

šení počtu dobře dokumentovaných hlášení konkrétní reakce.

SÚKL dlouhodobě monitoruje následující reakce: narušení psychomotorického vývoje, apatie a atopický ekzém po podání hexavalentní vakcíny, popř. kombinace hexavalentní vakcíny a vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi těmito reakcemi a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost. Reakce budou nadále monitorovány.

Nežádoucí účinky vakcín je nutné brát v kontextu s přínosy očkování, tj. ochranou proti infekcím. Tento zásadní benefit by neměl být v diskusích o NÚ opomíjen. Ochrana před závažnými infekcemi znamená jednoznačný prospěch jak pro jedince, tak pro celou společnost.

Pro sledování bezpečnosti všech léčivých přípravků hraje hlášení NÚ významnou roli zejména v identifikaci vzácných a velmi vzácných NÚ. Proto žádáme všechny zdravotnické pracovníky, aby nám hlásili svá podezření na závažné nebo neočekávané NÚ, která po podání léčivých přípravků zaznamenají – napomohou tím k upřesnění bezpečnostního profilu vakcín i ostatních léčiv.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Prosinec 2019 – červen 2020

Xeljanz (tofacitinib) - v minulém čísle zpravodaje jsme informovali o závěru celoevropského přehodnocení a nových doporučeních týkajících se bezpečného použití. V následujícím odkazu je naleznete ve stručných a přehledných bodech: Informace pro pacienty a In-

formace pro zdravotnické pracovníky. <http://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-konecna-doporuceni-k-pouzivani-u>

Lemtrada (alemtuzumab) - I u tohoto přípravku jsme Vás před časem informovali o závěrech celoevropského přehodnocení a v následujícím odkazu přinášíme Informace pro pacienty a In-

formace pro zdravotnické pracovníky v bodovém shrnutí. <http://www.sukl.cz/lemtrada-doporuceni-a-opatreni-k-omezeni-rizika-zavaznych>

Picato (ingenol mebutate) - v lednu letošního roku jsme zveřejnili zprávu, že Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) doporučila jako preven-

tivní opatření pozastavení registrace během probíhajícího přehodnocování rizika rakoviny kůže a možné souvislosti s aplikací přípravku Picato. Zároveň byly vydány pokyny lékařům i pacientům jak dále postupovat a jak sledovat léčené pacienty. <http://www.sukl.cz/picato-inganol-mebutate-doporuceno-pozastaveni-registrace>. Následně byla registrace 11. února 2020 na žádost držitele LEO Laboratories Ltd. zrušena.

V dubnu 2020 Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků PRAC potvrdil, že léčivý přípravek Picato (ingenol mebutát) používaný ve formě gelu k léčbě aktinické keratózy může zvyšovat riziko kožních malignit a toto riziko převyšuje přínosy léčby. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že účinnost přípravku Picato nepřetrvává dlouhodobě a pro aktinickou keratózu jsou dostupné i jiné možnosti léčby. Přípravek Picato již není v EU registrován. <http://www.sukl.cz/picato-inganol-mebutat-ukonceno-evropske-prehodnoceni>

Cyproteron acetát – v únoru 2020 SÚKL informoval na základě doporučení PRAC o tom, že použití léčivých

přípravků s obsahem cyproteron acetátu bude omezeno v důsledku možného rizika vzniku vzácných, obvykle nezhoubných nádorů – meningiomů. Doporučení vyplynulo z dokončeného přehodnocení rizika, které se ukazuje především v souvislosti s rostoucími kumulativními dávkami cyproteronu. Látka z preventivních důvodů nemají užívat osoby, které mají nebo měly meningiom. V rámci průběžného sledování bezpečnosti léčivých přípravků budou držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron acetát v dávkách 10 mg a více povinni provést studii s cílem posoudit povědomí lékařů ohledně rizika meningiomu, a o tom, jak mu předcházet. Více informací zde <http://www.sukl.cz/cyproteron-acetat-omezeni-pouzivani-kvuli-riziku-meningiomu>

Esmya (ulipristal acetát) – v roce 2018 Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) ukončila přezkoumání rizika hepatotoxicity v souvislosti s užíváním léčivého přípravku Esmya a doporučila uvést do praxe řadu opatření, která by měla vést ke snížení výskytu vzácného, ale závažného poškození jater.

Začátkem r. 2020 zahájila EMA na žádost Evropské komise další evropské přehodnocení ulipristal acetátu z důvodu dalšího případu pacientky, u které se během léčby ulipristal acetátem rozvinulo selhání jater, končící transplantací, a to i přes to, že lékař dodržel všechna zavedená opatření ke snížení rizika poškození jater. 17. března 2020 bylo v EU zavedeno preventivní opatření - pozastavení distribuce, výdeje a používání přípravku a 23. března došlo v ČR ke stažení z úrovně pacientů po dobu přehodnocení. Cílem tohoto opatření je minimalizace rizika vzniku závažného poškození jater. Více zde: <http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-17-3-2020-1> a <http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-23-3-2020>. Přehodnocení nadále probíhá.

Depotní přípravky obsahující leuprorelin – v květnu bylo ukončeno celoevropské přehodnocení chyb při přípravě a podání depotních léčivých přípravků obsahujících leuprorelin. Opatření k prevenci těchto chyb jsou zveřejněna zde: <http://www.sukl.cz/depotni-pripravky-obsahujici-leuprorelin-nova-opatreni-k>

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, tzv. Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), jsou informační dopisy zasílané držiteli rozhodnutí o registraci zdravotnickým pracovníkům příslušné odbornosti v případě zjištění nové, důležité bezpečnostní informace. Tyto dopisy jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v záhlaví červeným nápisem CAVE!

Důvodem vytváření a distribuce DHPC je, aby byly zdravotnickým pracovníkům urychleně předány **nové, důležité**, zpravidla bezpečnostní informace o léčivé látce nebo léčivém přípravku s cílem ochránit zdraví pacienta a dalších osob, které s přípravkem přicházejí do kontaktu, a dále aby byly předány informace o možné minimalizaci rizik. Jsou rozesílány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo

e-mailem) a jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a nově i v systému eRecept. Pro lékařské a lékárnické software vznikla na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu 6 měsíců od jeho zveřejnění.

Nežádoucí účinky léčiv

Prosinec 2019 – Červen 2020

22.6.2020	buprenorfin, naloxon / Suboxone / Swixx Biopharma, s.r.o.
Suboxone sublingvální tablety (buprenorfin/naloxon): nepřesná informace v Braillově písmu na CZ/SK obalech. DHPC	
19.6.2020	anidulafungin / Anidulafungin Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok / Accord Healthcare s.r.o.
Anidulafungin Accord 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (anidulafunginum): Infuzní roztok nesmí být zmrazen. DHPC	
29.5.2020	thiotepa / Tepadina / ADIENNE S.r.l., Itálie
Tepadina (thiotepa) 100 mg: možné riziko výskytu závadných injekčních lahviček u šarží č. 1709192/1, č. 1709192/2 a č. 1709192/3 s nesprávně utěsněným uzávěrem na lahvičce. DHPC	
13.5.2020	i.v. 5-fluorouracil, kapecitabin, tegafur/ Sandoz s.r.o., Accord Healthcare s.r.o., Glenmark Pharmaceuticals, Krka d.d. Novo město, medac GmbH, Mylan Ireland Limited, NORDIC Pharma, s.r.o., PHARMAGEN CZ s.r.o.
Léčivé přípravky obsahující 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabin a tegafur: Testování pacientů před zahájením léčby pro identifikaci deficitu DPD v souvislosti se zvýšeným rizikem závažné toxicity. DHPC	
4.5.2020	hydroxychlorochine / Plaquenil / Sanofi Aventis
Plaquenil (hydroxychlorochin): Použití hydroxychlorochinu (Plaquenil) v souvislosti s onemocněním COVID 19 – Riziko prodloužení QT intervalu a lékových interakcí. DHPC	
27.4.2020	dakarbazin / Dacarbazine medac 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok / Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Dacarbazine medac 200 mg prášek pro injekční/infuzní roztok, snížená stabilita po rekonstituci. DHPC	
16.4.2020	cyproteron acetát / Androcur 50, Androcur 100, Androcur /Bayer
Cyproteron acetát – omezení používání kvůli riziku meningiomu. DHPC	
23.3.2020	ulipristal acetát / Esmya / Gedeon Richter Marketing ČR, s.r.o.
Léčivý přípravek Esmya s obsahem ulipristal acetátu 5 mg v tableťce k léčbě děložních myomů nemá být používán po dobu probíhajícího přehodnocení rizika poškození jater. DHPC	
28.2.2020	mifamurtid / Mepact / Takeda Pharmaceuticals s.r.o.
Potenciální netěsnost/závada filtru u přípravku Mepact 4 mg (mifamurtid). DHPC	
28.2.2020	epinefrin / Emerade / PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Aktuální informace o závadě v jakosti přípravku Emerade. DHPC	
20.2.2020	estradiol / Linoladiol N / Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Linoladiol N (estradiol 100 mikrogramů/gram krému) - rizika spojená se systémovou expozicí přípravku Linoladiol N. DHPC	
5.2.2020	tofacitinib / Xeljanz / Pfiizer, s.r.o.
▼ Xeljanz (tofacitinib): zvýšené riziko žilní tromboembolie a zvýšené riziko závažných a fatálních infekcí. DHPC	
27.1.2020	ingenol mebutát/ PICATO gel / LEO Laboratories Ltd.
▼ Picato (ingenol mebutát) – pozastavení registrace z důvodu rizika vzniku malignit kůže. DHPC	
24.1.2020	alemtuzumab / Lemtrada / sanofi-aventis, s.r.o.
Lemtrada (alemtuzumab): Omezení indikací, další kontraindikace a opatření k minimalizaci rizik. DHPC	
22.1.2020	anidulafunginum / Ecalta / Pfiizer, s.r.o.
Ecalta 100mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (anidulafungin): Infuzní roztok nesmí být zmrazen. DHPC	
16.12.2019	mecasermin / Increlex / Ipsen Pharma, s.r.o.
▼ INCRELEX (mecasermin): riziko benigních a maligních novotvarů. DHPC	
6.12.2019	epinefrin / Emerade / PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Aktuální informace o závadě v jakosti přípravku Emerade. DHPC	

Přehled edukačních materiálů

Edukační materiály (EM) pro zdravotnické pracovníky a pacienty obsahují informace důležité pro bezpečné používání léčivých přípravků a také k minimalizaci rizika vyplývajícího z charakteru, indikace a použití léčivé látky. Podrobněji rozvádějí informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. V žádném případě nesmí mít reklamní charakter. Tyto materiály včetně způsobu jejich distribuce jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v levém horním rohu na první straně červeným nápisem Edukační materiály.

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají lékářům nebo lékárníkům (poštou, e-maily nebo přímou donáškou reprezentantem firmy, často využívají k distribuci specializované agentury). Edukační materiály pro pacienty buď dostávají zdravotníci a mají je předávat pacientům, nebo mohou být obsaženy v balení každého léčivého přípravku.

Schválené edukační materiály k přípravkům, používaným v ČR, jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a nově i v systému eRe-

cept. Pro lékařské a lékárnické software vznikla na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váží tyto materiály, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníci se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Prosinec 2019 – červen 2020

24.6.2020	pegvaliasa / Palyngiq / BioMarin
23.6.2020	Aktualizace: mikafungin / všechny LP s obsahem mikafunginu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem mikafunginu
22.6.2020 13.2.2020	Aktualizace: apixaban / Eliquis / Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
17.6.2020	Aktualizace: propranolol / Hemangirol / Pierre Fabre
15.6.2020	Aktualizace: avelumab / Bavencio / Merck Europe B.V.
1.6.2020	glucagonum / Baqsimi / Eli Lilly Nederland B.V
1.6.2020	Aktualizace: naltrexon hydrochlorid / bupropion hydrochlorid / Mysimba / Orexigen Therapeutics Ireland Limited
20.5.2020 4.12.2019	Aktualizace: pembrolizumab / Keytruda / Sharp & Dohme, s.r.o.
15.5.2020	Aktualizace: teriflunomid / Aubagio / Sanofi-Aventis, s.r.o.
12.5.2020	voretigenum neparovecum / Luxturna / Novartis
4.5.2020	Aktualizace: tafamidis / Vyndaqel / Pfizer
30.4.2020 2.1.2020	Zrušení povinnosti distribuce EM pro lékaře. V platnosti zůstává karta pacienta, která je součástí balení léčivého přípravku: abacavir / všechny léčivé přípravky obsahující abacavir / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
28.4.2020	Aktualizace: methylfenidát / všechny léčivé přípravky obsahující methylfenidát / Novartis a Janssen Cilag
28.4.2020	siponimod / Mayzent / Novartis, s.r.o.
20.4.2020	adalimumab / všechny léčivé přípravky obsahující adalimumab / všichni držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab
16.4.2020	Aktualizace: sebelipasum alfa / Kanuma / Swixx Biopharma
14.4.2020	Aktualizace: asfotasum alfa / Strensiq / Swixx Biopharma
6.4.2020	lutetii (177LU) oxodotreotidum / Lutathera / Advanced Accelerator Applications

Nežádoucí účinky léčiv

30.3.2020	Aktualizace: trastuzumab emtansin / Kadcyla / ROCHE, s.r.o.
26.3.2020	neratinib / Nerlynx / Pierre Fabre Medicament s.r.o.
18.3.2020	Aktualizace: Natrii sulfas, Magnesii sulfas heptahydricus, Kalii sulfas / Eziclen / IPSEN Pharma
12.3.2020	Aktualizace: tocilizumab / Roactemra / Roche
11.3.2020	Aktualizace: konestat alfa / Ruconest / Swedish Orphan Biovitrum, s.r.o.
10.3.2020	kaplacizumab / Cablivi / sanofi-aventis, s.r.o.
6.3.2020	Aktualizace: dabigatran etexilát / Pradaxa / Boehringer Ingelheim International GmbH
5.3.2020	Aktualizace: tofacitinib / Xeljanz / Pfizer
4.3.2020	Zrušení povinnosti distribuce edukačních materiálů pro lékaře, pacienty a zrušení kontrolovaného distribučního programu. V platnosti zůstává karta pacienta, která je součástí balení léčivého přípravku: bosentan / Sayveer / Marklas Nederland BV
2.3.2020	methotrexat / Methotrexat Ebewe, Trexan, Trexan Neo / Orion Corporation, Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg KG
2.3.2020	Aktualizace: infliximab / všechny léčivé přípravky obsahující infliximab / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem infliximabu
24.2.2020	Aktualizace: mecasermin / Increlex / Ipsen Pharma, s.r.o.
14.2.2020	Aktualizace: fentanyl / PecFent / Kyowa Kirin Ltd.
12.2.2020	elosulfase alfa / Vimizim / Biomarin
3.2.2020	Aktualizace: dapaglifozin / Forxiga / AstraZeneca AB, Švédsko
31.1.2020	Aktualizace: fingolimod / Gilenya / Novartis s.r.o.
27.1.2020	Aktualizace: ekulizumab / Soliris / Alexion Europe SAS
19.12.2019	selexipag / Uptravi / Janssen-Cilag International NV
16.12.2019	Aktualizace: epinefrin / Emerade, Epipen / PharmaSwiss Česká republika s.r.o., Mylan Healthcare CZ s.r.o.
6.12.2019	Aktualizace: deferasirox / Exjade / Novartis Europharm Limited
6.12.2019	Aktualizace: olanzapin / ZypAdhera / Eli Lilly Nederland BV
4.12.2019	Aktualizace: macitentan / Opsumit / Janssen-Cilag, s.r.o.
2.12.2019	Aktualizace: etanercept / Enbrel / Pfizer Ltd.
2.12.2019	ravulizumab / Ultomiris / Alexion Europe SAS
2.12.2019	treprostinil / všechny léčivé přípravky obsahující treprostinil / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem treprostinilu