

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

První letošní číslo zpravodaje věnovaného nežádoucím účinkům léčiv vychází v době již dlouhodobě probíhající pandemie onemocnění COVID-19, která ovlivňuje všechny aspekty našich životů. Ovlivňuje také dění ve farmakovigilanci – do popředí se dostává nutnost rychlého a přitom zodpovědného schvalování potřebných léků pro léčbu nebo prevenci COVID-19 včetně vakcín proti původci tohoto onemocnění. Nezbytností se stává zvýšená důkladnost ve sledování možných nežádoucích účinků těchto léčiv a vakcín, aby jejich bezpečnost byla co nejlépe zajištěna. Je vidět, že nejen zdravotníci, ale i pacienti si nyní uvědomují nutnost hlásit svá pozorování možných nežádoucích účinků na SÚKL. Zatímco v loňském roce počet hlášení klesl oproti několika předchozím letům, letos dostáváme skutečně mnoho hlášení na léčivé přípravky týkající se COVID-19. Nejvíce je to patrné u vakcín, které jsou podávány největšímu počtu osob. Jak je uvedeno v článku Nežádoucí účinky vakcín za rok 2020, zatímco za celý loňský rok jsme přijali 558 hlášení na všechny u nás používané vakcíny, v letošním roce jen za první dva měsíce přišlo pouze na vakcíny proti COVID-19 přibližně dvojnásobné množství hlášení. SÚKL každý týden ve čtvrtek ráno zveřejňuje aktuální informace o počtu přijatých hlášení na vakcíny proti COVID-19 (vždy je uváděn celkový počet hlášení přijatých do půlnoci předchozího úterý). Rovněž zveřejňujeme počty jednotlivých typů hlášených reakcí s výpisem konkrétních hlášených reakcí daného typu.

Tyto týdenní přehledy jsou zveřejňovány na <https://www.sukl.cz/tydenni-zpravy-o-prijatych-hlasenich-podezreni-na-nezadouci>.

Všechna nahlášená podezření na nežádoucí účinky léčiv či vakcín proti COVID-19 jsou velmi pečlivě hodnocena, hlášení ze všech členských států EU, potažmo i závažná hlášení z třetích zemí, se setkávají v celoevropské databázi EudraVigilance a zde jsou pravidelně v krátkých intervalech procházena za účelem možného objevení nových důležitých informací o bezpečnosti. Pokud v tomto velkém počtu dat vznikne podezření na možný nový nežádoucí účinek, je zahájeno podrobné hodnocení farmakovigilančního signálu, které má ověřit, zda se skutečně jedná o nový nežádoucí účinek. Pro léčivý přípravek Veklury s obsahem remdesiviru bylo např. nedávno ukončeno hodnocení signálu týkajícího se akutního poškození ledvin – v tomto případě nebyla zjištěna kauzální souvislost s remdesivirem. Současně probíhá pro remdesivir další hodnocení signálu, které se týká bradykardie. Nejen pro remdesivir, ale i pro všechny zaregistrované vakcíny proti COVID-19 mají držitelé rozhodnutí o registraci povinnost předkládat každý měsíc souhrnnou zprávu o bezpečnosti – tyto zprávy jsou potom hodnoceny farmakovigilančním výborem PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA). Důležitá zjištění z těchto měsíčních zpráv jsou zveřejňována na webu EMA i SÚKL – informace o první měsíční zprávě o bezpečnosti vak-

Obsah

Úvod

► **strana 1**

Nahlásili jste nám ...

Antidepresiva typu SSRI a sexuální dysfunkce

► **strana 2**

Meloxikam a riziko fatální gastrointestinální perforace u seniorů

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2020

► **strana 3**

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2020

► **strana 6**

Statiny a podezření na kauzální souvislost s výskytem bulózního pemfigoidu

► **strana 13**

Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol
Ulipristal acetát 5 mg k léčbě děložních myomů – závěr evropského přehodnocení bezpečnosti

► **strana 14**

Přehled edukačních materiálů

► **strana 18**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► **strana 19**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



cíny Comirnaty jsou zveřejněny na <https://www.sukl.cz/sukl/u-vakciny-comirnaty-nebyly-zjisteny-zadne-nove-nezadouci-highlightWords=comirnaty>.

Kromě náročného sledování bezpečnosti léčiv či vakcín proti COVID-19 však musí být nadále zajištěn i standardní dozor nad bezpečností všech registrovaných léčivých přípravků. V tomto čísle zpravodaje se standardně věnujeme bilanci všech hlášení podezření na nežádoucí účinky za loňský rok, hlášení nežádoucích účinků vakcín, informujeme o mož-

ném podezření týkajícím se vlivu statinů na rozvoj bulózního pemfigoidu, o nově dostupném volně prodejném přípravku s obsahem kombinace paracetamolu a ibuprofenu, o evropském přehodnocení přípravku Esmya (ulipristal acetát k léčbě děložních myomů), které bylo plně zvratů, avšak nakonec skončilo se zachováním registrace spolu s doplněním opatření ke zvýšení bezpečnosti. Přinášíme také podrobné vysvětlení, jak se zjišťuje frekvence výskytu nežádoucích účinků, na což jsme byli poslední dobou opakovaně dotazováni. Dvě zveřejně-

kazuistiky týkající se úmrtí kvůli krvácení z perforovaného žaludečního vředu v souvislosti s meloxicamem a sexuální dysfunkce podmíněné léčbou SSRI považujeme za velmi důležité. Standardně doplňujeme přehled edukačních materiálů a informačních dopisů o bezpečnosti, které byly zveřejněny od minulého čísla zpravodaje. Předpokládáme však, že již dobře funguje námi zavedená funkcionality v e-preskripci, při níž je lékař při předpisu dotčeného přípravku upozorněn na existenci edukačních materiálů či dopisu s důležitou informací o bezpečnosti.

Nahlásili jste nám...

Antidepresiva typu SSRI a sexuální dysfunkce

V tomto roce SÚKL přijal hlášení od pacienta, který při léčbě escitalopramem v dávce 10 mg denně udával reakce spojené se sexuální dysfunkcí (tj. porucha erekce, porucha ejakulace a snížení libida). Během užívání escitalopramu pacient uváděl zlepšení psychického stavu, ale kvůli jmenovaným nežádoucím účinkům musel léčbu vysadit, protože mu narušovala kvalitu života. Považujeme za vhodné připomenout nežádoucí účinky spojené se sexuální dysfunkcí u antidepresiv ze skupiny SSRI.

Relativně nedávno (v r. 2019) bylo na základě zhodnoceného farmakovigilančního signálu vydáno doporučení Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) k aktualizaci odborných informací u přípravků obsahujících antidepresiva SSRI a SNRI, kam bylo nově přidáno varování na možný vznik **sexuální dysfunkce** do bodu 4.4 souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Byly hlášeny případy dlouhodobé sexuální dysfunkce, kdy příznaky přetrvávaly i po přerušení léčby SSRI/SNRI (1). V bodu 4.8 SmPC přípravků s obsahem escitalopramu jsou uvedeny jako časté nežádoucí účinky snížení libida u mužů a žen, anorgasmie u žen, porucha ejakulace a impotence u mužů (2).

V literatuře je sexuální dysfunkce často spojena s depresí (až 62 %), a proto je v klinické praxi složité rozlišit lékově navozenou sexuální dysfunkci od projevů samotné deprese (3). I přes různé formy sexuálních dysfunkcí uvádí 75 % pacientů s depresí a úzkostí za důležitou složku svého života kvalitní sexuální život (4). V průběhu času se ukázalo, že riziko sexuální dysfunkce je spojeno i s léčivými využitími v terapii deprese a zdá se být dokonce vyšší v porovnání s neléčenými depresivními pacienty (3). Rozvoj sexuální dysfunkce u pacientů léčených antidepresiv SSRI se odhaduje u 40–65 % případů, kdy může dojít vlivem zhoršení sexuálního života k exacerbaci základního onemocnění nebo non-adherenci k předepsané léčbě (5). Tato rizika spojená s nesprávným užíváním antidepresiv se týkají i pacientů, kteří mají sexuální aktivitu pouze v podobě autoerotické (4).

U pacientů léčených SSRI není z počátku sexuální dysfunkce tolik vnímána, ale až s ústupem příznaků deprese dochází k vnímání dysfunkce jako nežádoucího účinku (4). Sexuální dysfunkce může navíc přetrvávat i po vysazení antidepresiva SSRI a může se dlouhodobě projevovat např. snížením libida, erektilní dysfunkcí nebo anorgasmí (6). Je třeba zdůraznit, že pouze malá část pacientů je o tomto problému schopna mluvit bez cíleného dotazování ošetřujícího lékaře (5).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme za období 1. 1. 2008 až 22. 2. 2021 celkově 17 hlášení u antidepresiv ze skupiny SSRI, která popi-

sují příznaky spadající pod MedDRA termíny „Poruchy sexuální funkce a plodnosti“ a „Sexuální dysfunkce, narušení a poruchy pohlavní identity“. Nejčastěji byla hlášena jako podezřelá léčiva escitalopram (11x) a sertralín (4x). Mezi reakcemi dominovaly erektilní dysfunkce (7x) anorgasmie (4x) a snížení libida (4x). Vzhledem k velmi citlivému tématu je nutné brát v úvahu značnou podhlášenost těchto nežádoucích účinků.

Literatura

1. SÚKL. Doporučení PRAC k farmakovigilančním signálům – 2019. (citováno 22.2. 2021) Dostupné z <https://www.sukl.cz/leciva/doporučení-prac-k-farmakovigilančním-signalům-2019>
2. Databáze léků – SÚKL. SmPC – Escitil. (citováno 22. 2. 2021) Dostupné z <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
3. Žourková A. Antidepresiva v léčbě sexuálních dysfunkcí u mužů. Solen (2005); 7(9): 405–407.
4. Žourková A, Holanová M, Novotná J. Sexuální funkce při léčbě depresivní poruchy agomelatinem. Solen (2012); 13(1): 32–34.
5. Jing E, Straw-Wilson K. Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. Ment Health Clin (2016); 6(4): 191–196.
6. Atmaca M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: Current Management Perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020 Apr 20;16:1043–1050.

Meloxicam a riziko fatální gastrointestinální perforace u seniorů

SÚKL přijal hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání léčivé látky meloxicam, který skončil úmrtím. Pacient ve věku 85 let měl v anamnéze hypertenzi, fibrilaci síní, hypertyreózu, hyperglykémii na lačno (bez terapie), hyperbilirubinémii a varixy dolních končetin. Dlouhodobě užíval účinné látky moxonidin 0,4 mg (1-0-1), propylthiouracil 50 mg (1x denně), spironolakton 25 mg (1-0-0), perindopril/indapamid 8/2,5 mg (1-0-0), lerkanidipin 10 mg (1-0-0), warfarin 2 mg (dle kalendáře - 23 mg týdně, poslední měření INR- 2,6, od 6/2020 vyrovnané hodnoty v terapeutickém rozmezí). Nikdy neměl klinicky zjevnou vředovou chorobu ani jiné gastrointestinální obtíže. Pacient navštívil lékaře kvůli akutně zhoršené bolestivosti ramene (zhoršení pozorováno po rytí na zahradě), kvůli bolesti nemohl ani dobře spát. Lékař zkontroloval INR (bylo v normě) a vyptal se pacienta, zda nemá nějaké gastrointestinální obtíže. Poté mu předepsal léčivý přípravek s léčivou látkou meloxicam 15 mg v dávce 0-0-1/2 tablety, k užívání při jídle. Pacient však dle chybějících tablet užíval léčivý přípravek

1x denně celou tabletu po dobu dvanácti dnů. Bydlel sám, nikomu si nestěžoval na žádné obtíže, ale o víkendu byl nalezen doma mrtvý. Zemřel po masivním krvácení do gastrointestinálního traktu z žaludečního vředu, příčina úmrtí byla stanovena jako hypovolemický (haemoragický) šok.

Veškerá nesteroidní antiflogistika (NSA), tedy i COX-2 selektivní, mají rizika závažných gastrointestinálních nežádoucích účinků. Gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být smrtelné, byly hlášeny u všech přípravků ze skupiny NSA kdykoliv v průběhu léčby, ať už s nebo bez varovných symptomů či závažných gastrointestinálních příhod v anamnéze. V případě předepsání léčiv s meloxicamem starším pacientům a pacientům se zvýšeným rizikem nežádoucích účinků je doporučeno zahájit léčbu v dávce 7,5 mg denně. Tato dávka je také doporučována k dlouhodobé léčbě u starších pacientů. Maximální denní dávka nesmí u žádného pacienta překročit 15 mg.

Riziko gastrointestinálního krvácení, ulcerace nebo perforace se zvyšuje se vzrůstajícími dávkami NSA, u pacientů s anamnézou peptického vředu, zvláště pak komplikovaného krvácením nebo perforací a také u starších pacientů. U těchto pacientů by se mělo zvážit kombinované podávání s gastroprotektivními přípravky, což platí také pro pacienty vyžadující souběžně nízkou dávku kyseliny acetylsalicylové nebo jiné léky zvyšující pravděpodobnost výskytu gastrointestinálních komplikací. Současné užívání léků skupiny NSA

a antikoagulancií podávaných starším pacientům nebo obecně v léčebných dávkách se nedoporučuje. V ostatních případech (např. při preventivním podávání) je doporučována opatrnost vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení. Pokud se nelze takovéto kombinaci vyhnout, je nutno pečlivě monitorovat INR.

Dle dostupných údajů pacient neměl v anamnéze nikdy diagnostikovanou vředovou lézi nebo gastritidu. V pittevním protokolu je však popsán krvácející chronický peptický vřed těsně před přechodem do duodena, o průměru 2 cm. Podání meloxicamu mohlo být velmi pravděpodobnou příčinou rozvoje akutního masivního krvácení z chronického klinicky němého žaludečního vředu, které vedlo k úmrtí pacienta.

Pro maximální snížení tohoto rizika má být vždy pacientovi doporučeno užívat léčivé přípravky s obsahem jakýchkoli NSA po jídle a zapít dostatečným množstvím tekutin. Je třeba dodržovat podávání co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k ústupu potíží. U meloxicamu nesmí být překročena dávka 15 mg denně, u starších pacientů pouze 7,5 mg denně. Pacient by měl být upozorněn, že v případě jakéhokoliv podezření na nežádoucí účinky zažívacího traktu, jako například bolesti břicha nebo krvácení způsobující dehtovitou barvu stolice, je nutné léčbu přerušit a ihned vyhledat lékaře. Je nutno pamatovat, že gastrointestinální nežádoucí reakce mohou zejména u starších pacientů nastat i bez větších klinických příznaků.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2020

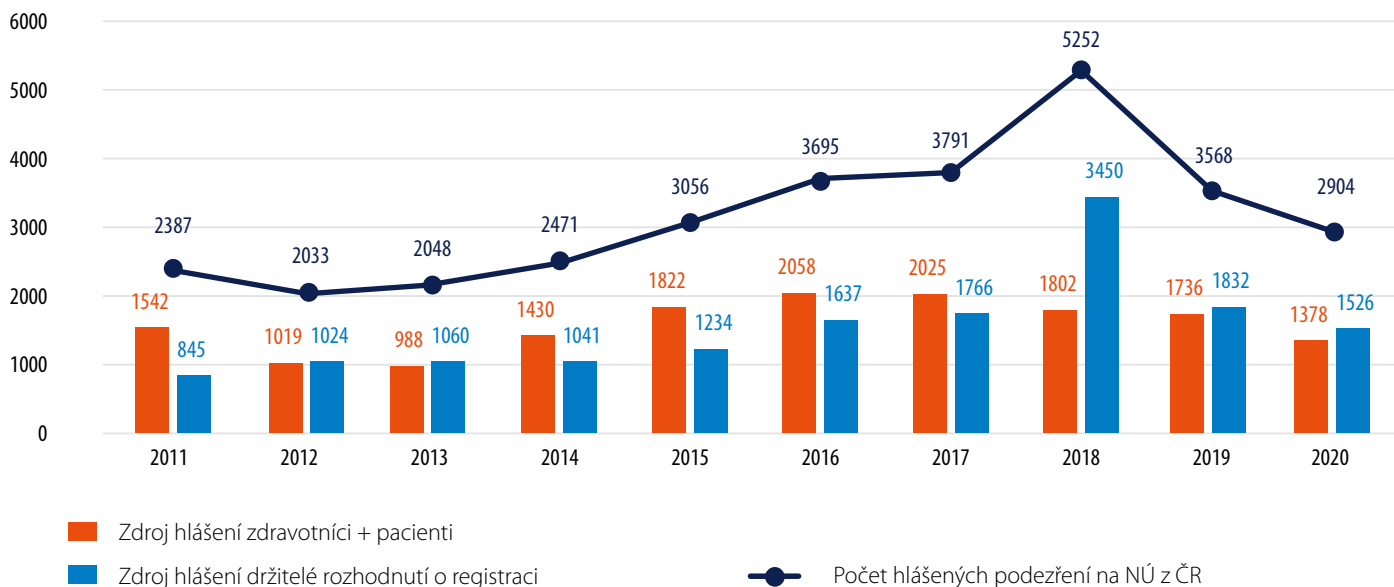
Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) v souladu s povinností uloženou mu zákonem č. 378/2007 Sb. o léčivech provozuje systém spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků z ČR. Pomocí farmakovigilančního systému jsou stále monitorovány veškeré nové údaje o možných rizicích léčivých přípravků, tyto údaje jsou průběžně vyhodnocovány a v případě objevení nového rizika jsou přijímána opatření, která toto riziko minimalizují.

SÚKL přijal v roce 2020 celkem 2 904 hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ). Toto číslo je bohužel nejvyšší za posledních 6 let, jak přehledně ukazuje graf 1. Největší podíl všech nahlášených podezření na nežádoucí účinek přijal SÚKL od držitelů rozhodnutí o registraci (1 526). Farmaceutické firmy mají povinnost sledovat veškeré údaje o bezpečnosti léčivých přípravků, pro něž jsou držiteli rozhodnutí o registraci. Údaje o podezřeních na nežádoucí účinky sbírají ze všech typů studií, z patientských registrů, z publiko-

vané odborné literatury, ale získávají je i od jednotlivých zdravotníků a pacientů.

Zákon o léčivech primárně ukládá povinnost hlásit podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčiv na SÚKL všem pracovníkům ve zdravotnictví, 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

Graf 1. Počty hlášení NÚ z České republiky



pacienta mohl být způsoben léčivým přípravkem. Nemá však žádnou zodpovědnost za to, zda jeho podezření bylo správné nebo nikoliv. Ověřování souvislosti mezi podaným léčivým přípravkem a pozorovaným zdravotním problémem už náleží do agendy SÚKL. Závažnými nežádoucími účinky jsou takové, 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 i nezávažný nežádoucí účinek za významný či zajímavý, nahlásit jej může. Tabulka 1. ukazuje rozdělení přijatých hlášení během roku 2020 dle závažnosti, kdy 2 152 (74,10%) hlášení bylo závažných a 752 (25,90%) nezávažných. Mezi závažnými nežádoucími účinky bylo 622 (21,42%) s hospitalizací a 127 hlášení (4,37%) bylo se smrtí. V případě hlášených úmrtí v možném vztahu k podávanému lé-

čivému přípravku připomínáme, že u všech hlášení obecně se jedná o pouhé podezření na kauzální vztah, nikoli skutečně prokázanou příčinu. V naprosté většině nahlášených úmrtí se jednalo o pacienty primárně těžce nemocné, kteří nejčastěji trpěli onkologickým onemocněním.

Z hlášení, která přijal SÚKL během roku 2020, bylo 1 378 od zdravotníků a pacientů. Počet hlášení od obou těchto skupin hlásitelů byl v loňském roce nižší, než v sedmi předchozích letech. Vývoj počtu hlášení od zdravotnických pracovníků a pacientů v čase zobrazuje graf 2. 47,38% těchto hlášení jsme přijali od lékařů (669), 42,28% bylo zasláno pacienty (597), v mnohem menším počtu hlásili farmaceuti a jiní zdravotníci. Tabulka 2. přehledně zobrazuje rozdíly v počtu hlášení přijatých přímo na SÚKL dle hlásitele.

Počet hlásících osob je obvykle nižší než celkový počet hlášení. Je to dáno tím, že někteří hlásitelé nahlásí během roku více podezření na nežádoucí účinky. Nejaktivnějším hlásitelem za loňský rok se stala lékařka, která nahlásila 61 případů, druhou nejaktivnější hlásitelkou byla farmaceutka s 16 hlášeními. Nejen těmito pečlivým hlásitelům, ale všem, kdo do systému hlášení pode-

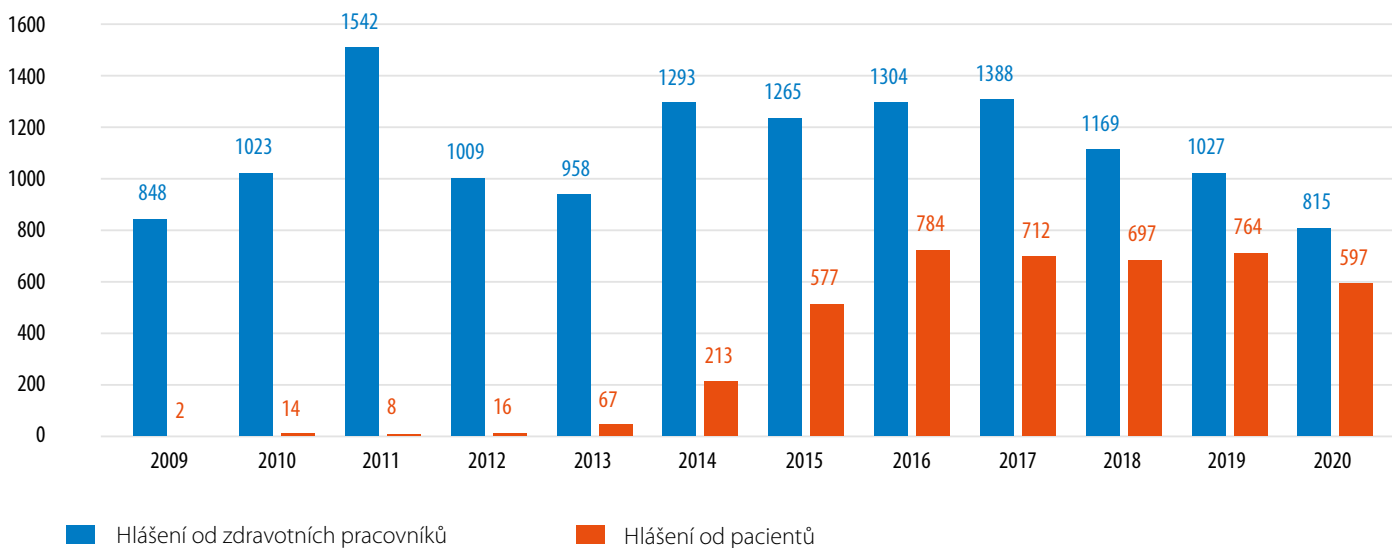
Tabulka 1. Závažnost všech nahlášených podezření na nežádoucí účinek

závažná hlášení	2152	74,10%
nezávažná hlášení	752	25,90%
hlášení s hospitalizací	622	21,42%
hlášení se smrtí	127	4,37%

Tabulka 2. Hlášení přijaté na SÚKL podle typu hlásitele

lékař	669	47,38%
pacient	597	42,28%
farmaceut	110	7,79%
jiný zdravotník	37	2,62%

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



zření na nežádoucí účinky jakkoli přispěli, velmi děkujeme. Přispíváte tak k lepšímu poznání rizik jednotlivých léčiv a k umožnění jejich bezpečnějšího používání.

Rozlišení počtu hlášení od lékařů podle jejich jednotlivých odborností uvádí tabulka 3. Stejně jako v předchozích letech v roce 2020 nejvíce hlásili pediatři (241 hlášení), dále v 73 hlášeních nebyla odbornost uvedena, 69 hlášení jsme přijali od onkologů a 57 hlášení od praktických lékařů. Nejméně hlášení bylo v roce 2020 přijato od urologů (3), diabetologů (3) a např. i od ortopedů (1).

Hlášení přijatá přímo na SÚKL byla nejčastěji hlášena přes internetový formulář dostupný na webových stránkách SÚKL: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> (944 hlášení tj. 68,51 %). Tento formulář je možné přímo na webu vyplnit a odeslat, pro vlastní evidenci jej lze poté uložit nebo vytisknout. Tabulka 4. zobrazuje další způsoby, kterými jsme v roce 2020 přijali hlášení.

Rok 2020 byl bohužel nejslabším rokem, co se týče počtu všech přijatých hlášení za posledních 6 let. Pokles hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v r. 2020

Tabulka 3. Hlášení dle odbornosti lékaře

Odbornost	Počet hlášení
Pediatric (lékař pro děti a dorost)	241
<i>Nenastaveno</i>	73
Onkologie	69
Praktický lékař	57
Neurologie	41
Kožní	34
Interní odd.	32
Revmatologie	24
Gynekologie a porodnictví	14
Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	14
Hematologie a krevní transfuze	10
Chirurgie	7
Imunologie	7
ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	6
Plicní (TRN)	6
Psychiatrie	6
Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	5
Infekční odd.	5
Kardiochirurgie, cévní chirurgie	5
Oční	4
Diabetologie	3
Stomatologie	3
Urologie	3
Hygienická stanice	1
Ortopedie	1

Tabulka 4. Technické způsoby přijetí hlášení přímo na SÚKL v roce 2020

webové stránky SÚKL (e-formulář)	944	68,51 %
e-mail	238	17,27 %
papírový formulář	91	6,60 %
telefon	89	6,46 %
ostatní	16	1,16 %

není však jen problém České republiky, i v databázi hlášení z celé Evropské unie (včetně závažných hlášení z třetích zemí, pokud se týkají léčivých přípravků registrovaných v EU) došlo za r. 2020 k výraznému poklesu počtu hlášení. Příčiny tohoto poklesu nám nejsou známy, jako

pravděpodobná příčina se nabízí například vliv probíhající COVID pandemie, a tudíž prioritizace jiných činností nebo nedostatečný čas zdravotníků hlásit nežádoucí účinky. Rádi bychom zdůraznili, že vyplnění formuláře není nijak pracné a ten, kdo se jednou rozhodne nahlásit

své podezření na nežádoucí účinek léku, většinou pak hlásí opakovaně. Hlášením podezření na nežádoucí účinky se podílíte spolu s námi na sledování bezpečnosti léčivých přípravků a můžete tak významně přispět ke zlepšování jejich co nejbezpečnějšího používání.

Velice děkujeme všem, kdo v r. 2020 zaslali alespoň jedno své podezření na nežádoucí účinek léku. Bez pečlivého pozorování pacientů, odborných úvah a ochoty předat nám svá pozorování by mnoho bezpečnostních rizik zůstávalo déle nepoznáno a mohlo tak zbytečně poškozovat další pacienty.

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2020

Zpracování hlášených nežádoucích účinků (NÚ) vakcín za r. 2021 bude vypadat zcela odlišně od dosud zveřejňovaných ročních zpráv, a to kvůli zahájení očkování proti COVID-19 a velkému množství hlášených podezření na jeho nežádoucí účinky. Je vidět, že o bezpečnost těchto vakcín je velký zájem a jak zdravotníci, tak pacienti chtějí přispět k lepšímu poznání bezpečnostního profilu. Jen za první dva měsíce letošního roku jsme na vakcíny proti COVID-19 obdrželi přes 1 000 hlášení, což je více než třetina všech hlášení za loňský rok. Jak je uvedeno v úvodníku k tomuto číslu zpravodaje, SÚKL pravidelně v týdenních intervalech zveřejňuje informace o počtu přijatých hlášení na vakcíny proti COVID-19 a základní rozdělení typů těchto reakcí.

V hodnocení hlášení na vakcíny za rok 2020 však zůstáváme v obvyklém rámci každoročních předchozích hodnocení, jen v loňském roce bylo hlášení jak celkově, tak právě i na vakcíny o něco méně než v posledních letech.

Vakcíny jsou podávány zpravidla zdravým jedincům jako prevence rozvoje konkrétního infekčního onemocnění, z toho důvodu je kladen zvýšený důraz na jejich bezpečnost. Již při vývoji vakcíny se velmi pečlivě sledují možné nežádoucí účinky.

Základní znalosti o nežádoucích účincích, které jsou při registraci nového léčivého přípravku uvedeny v jeho souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a příbalové informaci, pochází z klinických hodnocení. V klinických hodnoceních je možné popsat nejen samotný nežádoucí účinek, ale i frekvenci jeho výskytu. Po registraci u vakcín probíhají další studie k prokázání bezpečnosti a účinnosti u skupin populace, které nebyly studovány v průběhu klinických studií, a dále k identifikaci vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků. Tyto nežádoucí účinky se v populaci očkovanych osob vyskytují ojediněle a k jejich ozřejmění je potřeba naočkovat velké množství osob, tak vysoký počet osob často není možné do klinických studií zahrnout. Kromě klinických a farmakoepidemiologických studií se bezpečnost vakcín

po udělení registrace sleduje několika dalšími způsoby.

Prvním způsobem je sběr a hodnocení spontánních hlášení podezření na nežádoucí účinek. SÚKL všechna hlášení shromažďuje, zadává do databáze, hodnotí a předává do celoevropské databáze Eudravigilance. Na základě nahlášených podezření na nežádoucí účinek probíhá detekce farmakovigilančních signálů, jejich hodnocení a případně objasnění nových nežádoucích účinků souvisejících s konkrétní léčivou látkou. Tato detekce probíhá kontinuálně jak na úrovni ČR, tak na celoevropské úrovni. Na základě závěrů hodnocení může dojít k regulačním akcím, nejčastěji jde o aktualizaci Informace o přípravku, avšak ve výjimečných případech toto hodnocení může vést až k pozastavení či zrušení registrace přípravku.

Držitelé rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků, nejenom vakcín, předkládají v pravidelných intervalech periodické zprávy o bezpečnosti, ve kterých jsou shrnuta veškerá bezpečnostní data

ke konkrétní léčivé látce za dané časové období.

Určité riziko vzniku nežádoucích účinků existuje u všech léčivých přípravků. Naprostá většina nežádoucích účinků vakcín je mírného a přechodného charakteru a v naprosté většině jde o nežádoucí účinky očekávané, tzn. nežádoucí účinky, které jsou již známy a jsou uvedeny v Souhrnu údajů o přípravku a v Příbalové informaci.

V souladu s týdenními přehledy NÚ vakcín proti COVID-19 jsme i u ostatních vakcín přistoupili ke změně v publikování přehledu hlášených podezření na NÚ za rok 2020. Místo počtu reakcí u jednotlivých vakcín zveřejňujeme počet hlášení, ve kterých byly reakce z dané kategorie hlášeny.

V přehledu hlášených podezření na NÚ uvádíme všechny vakcíny, na které jsme za rok 2020 obdrželi minimálně 30 hlášení za rok, a u jednotlivých vakcín uvádíme pouze ty kategorie reakcí, které byly nahlášeny alespoň v 10 hlášeních.

Na úvod bychom jako každý rok chtěli připomenout důležité informace pro správnou interpretaci hlášení.

1. SÚKL přijímá hlášení, která jsou pouze podezřením na nežádoucí účinek, nikoliv prokázanou příčinnou souvislostí mezi reakcí a podezřelým lékem. To znamená, že počty reakcí nelze jednoduše interpretovat tak, že lék způsobil uvedený počet nahlášených reakcí. Nahlášené podezření na NÚ je při přijetí zadáno do databáze SÚKL, kde zůstává trvale uloženo bez ohledu na to, zda byla následně příčinná souvislost vyvrácena či nikoliv, a figuruje ve statistikách. Ohledně termínu „podezření na NÚ“ jsme v souvislosti s vakcínami proti COVID-19 obdrželi dotazy, kdy budeme zveřejňovat potvrzení těchto podezření. Pokusili bychom se tedy o vysvětlení tohoto termínu. Obecně všechny národní agentury i Evropská agentura

pro léčivé přípravky (EMA) přijímají hlášení pouhých podezření na nežádoucí účinky. Je to z důvodu, že na základě doplnění dalších informací např. ohledně vyšetření pacienta může dojít ke změně závěrů hodnocení daného hlášení, a to jak k úplné změně reakce, tak ke změně pohledu na příčinnou souvislost. Typickým příkladem je očkování kojenců. V průběhu prvního roku života dochází kromě očkování také k projevům různých vrozených onemocnění. Reakce, která byla nahlášena v časové souvislosti s očkováním, může být pomocí pozdějšího vyšetření dítěte objasněna jako příznak tohoto onemocnění, které v době očkování ještě nebylo diagnostikováno. Mezi očkováním a vznikem reakce tedy existuje pouze náhodná časová souvislost, nikoliv souvislost příčinná.

U nezávažných očekávaných reakcí není po nahlášení kauzalita nijak dále složitě ověřována, pokud je nahlášena např. lokální reakce či zvýšená teplota, je tato informace přijata a nejsou zkoumány další možné příčiny. Pouze při výrazném zvýšení frekvence hlášení konkrétní očekávané nezávažné reakce může dojít k dalšímu přehodnocení její frekvence. Další podrobné hodnocení se týká zejména závažných nebo neočekávaných reakcí.

V případě, že hlášení neobsahuje dostatečné množství informací, aby bylo možné kauzální souvislost hodnotit, snažíme se získat od hlásící osoby maximum chybějících informací, žádáme např. o výsledky provedených vyšetření, zprávu z hospitalizace apod. U části hlášení je díky poskytnutým informacím příčinná souvislost vyloučena. U části hlášení není možné příčinnou souvislost hodnotit, protože není možné získat dostatečné množství informací pro hodnocení. Zejména u neočekávaných reakcí je proto velmi důležité získat výsledky všech odborných vyšetření, která proběhla. Pokud je nahlášena reakce bez jakýchkoliv podrobností a není možné získat výsledky vyšetření

a závěry lékařů, není možné příčinnou souvislost dále hodnotit. U části hlášení podezření na kauzální souvislost zůstává i po zhodnocení.

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.

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.

- 2. 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 případech, že by tyto NÚ byly rutinně hlášeny, tvořily by naprostou většinu přijatých hlášení, protože právě mírné a nezávažné NÚ se vyskytují nejčastěji.
- 3. 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 u ostatních léků a jako závažné se hlásí i reakce, které jsou u jiných léčivých přípravků klasifikovány jako nezávažné, např. horečka nebo reakce v místě aplikace vakcíny.
- 4. Počet nahlášených podezření na NÚ souvisí s výší spotřeb konkrétního přípravku.** Přípravky s vysokými spotřebami mívají zpravidla vyšší počet nahlášených NÚ. Kromě výše spotřeb počet hlášení u konkrétního přípravku závisí i na dalších fak-

torech. Někteří hlásitelé jsou velmi pečliví a hlásí velké procento nežádoucích účinků, se kterými se setkají. Jiní hlásitelé hlásí méně. U všech léčivých přípravků, které jsou nově na trhu, je v prvních letech pozorován vyšší počet hlášení NÚ, lékaři bývají při používání nových přípravků ostražitější; tento aspekt je nyní pozorovaný u vakcín proti COVID-19, pro které SÚKL za krátkou dobu přijal výrazně vyšší počet hlášení než na ostatní vakcíny.

Z těchto důvodů 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.

- Při čtení výpisu je třeba brát v úvahu, že jedno hlášení zpravidla obsahuje více reakcí. Z toho důvodu bude takové hlášení zahrnuto v několika kategoriích uvedených v tabulce a součet počtu hlášení uvedených v jednotlivých kategoriích je vyšší než uvedený celkový počet hlášení.
- Mezi příklady konkrétních hlášených reakcí jsou uvedeny pouze ty reakce, které byly hlášeny častěji.

V roce 2020 bylo celkem nahlášeno 558 NÚ vakcín. Od roku 2016 je patrný trend postupného snižování počtu hlášení NÚ vakcín (rok 2019 – 689 NÚ, rok 2018 – 815 NÚ, rok 2017 – 794 NÚ, rok 2016 – 983 NÚ, rok 2015 – 1 156 NÚ).

Z celkového počtu 558 NÚ bylo 349 NÚ závažných. Jak už je uvedeno výše, je to zejména z důvodu, že dle zákona o léčivech je vyžadováno pouze hlášení závažných nebo neočekávaných NÚ, a také z důvodu odlišného posuzování závažnosti hlášení u vakcín oproti jiným léčivým přípravkům. 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, hospita-

Tabulka 1. Počet hlášení NÚ po aplikaci jednotlivých typů vakcín

Celkový počet hlášení NÚ vakcín/ z toho závažná	558/349
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	347/211
Typ vakcíny	Počty hlášení
Hexavalentní vakcíny	147
Vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli	89
Vakcíny proti meningokokovým infekcím	81
Vakcíny proti pneumokokovým infekcím	70
Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti planým neštovicím)	62

lizaci, ohrožení života, trvalé následky, vrozenou vývojovou vadu). Tyto NÚ klasifikujeme jako lékařsky významné a tvoří naprostou většinu všech závažných NÚ vakcín. V roce 2020 bylo nahlášeno 261 lékařsky významných hlášení z celkového počtu 349 závažných hlášení NÚ.

Zdravotničtí pracovníci zaslali celkem 347 hlášení, pacienti 211 hlášení. 10 patientských hlášení bylo plně ověřeno lékařem, tzn., že lékař potvrdil všechny reakce nahlášené pacientem.

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

HEXAVALENTNÍ VAKCÍNY

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 147 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci hexavalentních vakcín. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 79 případech, z toho šlo v 58 případech o hlášení lékařsky významná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 63 hlášení, pacienti zaslali 84 hlášení. 5 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno.

Po podání samostatné hexavalentní vakcíny bylo přijato 132 hlášení, po kombinaci hexavalentní vakcíny a vakcíny proti pneumokokovým infekcím 13 hlášení. Po podání hexavalentní vakcíny v kombinaci s dalšími vakcínami byla zaslána 2 hlášení.

Samostatně podaná hexavalentní vakcína

Po samostatně podané hexavalentní vakcíně bylo SÚKL v roce 2020 zasláno 132 hlášení. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 67 případech, z toho šlo v 63 případech o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 56 případech, v 76 případech byla hlášení přijata od pacientů. 5 patientských hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

NÚ po samostatně podané hexavalentní vakcíně jsou uvedeny v tabulce 2.

Celkové příznaky a reakce v místě aplikace:

Každým rokem bývají mezi nejčastěji hlášenými reakcemi lokální reakce, z nichž bylo nejčastěji hlášeno zarudnutí, otok, bolest, zduření a pocit tepla v místě vpichu. Tyto reakce jsou očekávané a často bývají hlášeny v kombinaci. Stejně tak bývá často hlášena horečka, která také patří mezi očekávané NÚ. Horečka nad 38 °C se vyskytuje po podání hexavalentní vakcíny velmi často, tj. u více než 1 z 10 očkováných. Horečka nad 39,6 °C se vyskytuje méně často, tj. u několika z 1 000 očkováných.

Psychiatrické příznaky:

Plačtivost, popř. pláč patří mezi očekávané NÚ, po podání hexavalentních vakcín se objevují velmi často.

Tabulka 2. Hlášené NÚ po samostatně podané hexavalentní vakcíně

Celkový počet hlášení / z toho závažná	132/67
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	56/76
Kategorie	Počet hlášení, ve kterých byla nahlášena reakce z dané kategorie
Celkové příznaky a reakce v místě aplikace Např. horečka, třesavka, pláč, reakce v místě aplikace (zarudnutí, otok, bolest, zduření, teplo)	91
Psychiatrické příznaky Např. plačtivost, narušení spánku, nespavost, neklid, mrzutost, podrážděnost, vztek	41
Neurologické příznaky Např. febrilní křeč, snížené svalové napětí, ospalost, třes, narušení psychomotorického vývoje vč. narušení vývoje řeči	38
Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží Např. vyrážka, kopřivka, ekzém vč. atopického ekzému	28
Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy Např. průjem, zvracení, bolest břicha	23
Infekce Např. Exanthema subitum, jednotlivá hlášení různých infekcí	14
Příznaky svědčící pro ovlivnění metabolismu Např. snížená chuť k jídlu	10
Příznaky svědčící pro ovlivnění svalů, kloubů nebo kostí Např. bolest v končetině	10

Reakce jako podrážděnost, neklid nebo nervozita jsou u vakcíny Infanrix hexa, která je déle registrovaná, očekávané, objevují se s frekvencí velmi často, popř. často, tj. u několika osob ze 100 očkovaných. U vakcíny Hexacima jsou tyto NÚ v současné době neočekávané.

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

Neurologické příznaky:

Febrilní křeče jsou záchvaty s horečkou vyskytující se u dětí mezi 6. měsícem a 5. rokem věku, které nejsou způsobeny neuroinfekcí či metabolickým rozvratem a pacienti nemají anamnézu afebrilních záchvatů (1). Febrilní křeče jsou věkově vázaný fenomén, který se téměř vždy projevuje jako generalizované křeče v průběhu horečnatého onemocnění,

obvykle na jeho začátku - při vzestupu teploty na 38 stupňů a více (2). Febrilní křeče jsou očekávaným NÚ hexavalentních vakcín, objevují se vzácně, tj. u několika z 10 000 očkovaných, popř. velmi vzácně, tj. u méně než 1 z 10 000 očkovaných.

Ospalost je očekávaným NÚ hexavalentních vakcín, po jejich aplikaci se vyskytuje velmi často.

Narušení psychomotorického vývoje (PMV) vč. narušení vývoje řeči jsou neočekávané NÚ, které SÚKL dlouhodobě monitoruje. Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi reakcí narušení PMV a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost.

Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží:

Vyrážka patří mezi očekávané NÚ hexavalentních vakcín, po jejich aplikaci

se vyskytují vzácně, tj. u několika osob z 10 000 očkovaných.

Kopřivka patří mezi hypersenzitivní reakce, které jsou očekávanými nežádoucími účinky hexavalentních vakcín, vyskytují se méně často, popř. vzácně.

Atopický ekzém patří mezi neočekávané NÚ, který SÚKL dlouhodobě monitoruje. Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi reakcí atopický ekzém a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost.

Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy:

Zvracení a průjem jsou očekávanými NÚ, vyskytují se často, popř. velmi často.

Infekce:

U vakcíny Infanrix hexa jsou z kategorie Infekce očekávanými NÚ infekce horních cest dýchacích, u vakcíny Hexacima jsou NÚ z této kategorie v současné době neočekávané. Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi konkrétními infekcemi a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost.

Příznaky svědčící pro ovlivnění metabolismu:

Nechutenství patří mezi očekávané NÚ hexavalentních vakcín, vyskytuje se velmi často.

Příznaky svědčící pro ovlivnění svalů, kloubů nebo kostí:

Bolest v končetině souvisí s bolestí v místě vpichu, což je očekávaný nežádoucí účinek uvedený výše.

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 2020 bylo SÚKL zasláno 13 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci kombinace hexavalentní vakcína + vakcína proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 10 případech, z nich se v 8 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

V nízkém počtu hlášení byly uvedeny pouze jednotlivé reakce.

Po aplikaci kombinace hexavalentní vakcína + vakcína 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 2020 bylo SÚKL zasláno 70 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 54 případech, z nich se v 38 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 43 případech, ve 27 případech byla přijata od pacientů, z nich žádné nebylo plně ověřeno lékařem.

Samostatně podaná vakcína proti pneumokokovým infekcím

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 53 hlášení podezření na nežádoucí účinek po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 41 případě, z nich se v 31 případě jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 33 případech, v 20 případech byla přijata od pacientů, z nich žádné nebylo plně ověřeno lékařem.

Tabulka 3. Hlášené NÚ po aplikaci vakcíny proti pneumokokovým infekcím

Celkový počet hlášení / z toho závažná	53/41
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	33/20
Kategorie	Počet hlášení, ve kterých byla nahlášena reakce z dané kategorie
Celkové příznaky a reakce v místě aplikace Např. horečka, únava, selhání vakcíny	39
Infekce Např. pneumokoková infekce, infekce ucha, pneumokoková pneumonie	18

NÚ po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým infekcím jsou uvedeny v tabulce 3.

Celkové příznaky a reakce v místě aplikace:

Horečka a únava patří mezi očekávané NÚ pneumokokových vakcín, vyskytují se velmi často popř. často.

Selhání vakcín není očekávaným NÚ, avšak stejně jako jiné vakcíny, nemusí ani vakcíny proti pneumokokovým infekcím ochránit všechny očkované jedince, na což je v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci upozorňováno.

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 ZÁŠKRTU, TETANU A ČERNÉMU KAŠLI

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 89 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti záškrtu, tetanu a černému kašli.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 57 případech, z nich se v 55 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 73 případech, v 16 případech byla přijata od pacientů. 1 patientské hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

U tohoto typu vakcín tvoří každoročně nejvyšší počet reakcí různé lokální reakce, a to často v kombinacích. V roce 2020 byl tento typ reakcí nhlášen v 87 hlášeních. Hlášeny byly reakce jako zarudnutí, otok, bolest, indurace, svědění a teplo v místě aplikace.

Dále byla v této kategorii hlášena horečka, která je očekávaná, 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 MENINGOKOVÝM INFEKČÍM

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 81 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti meningokokovým infekcím.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 53 případech, z nich se v 37 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 55 případech, v 26 případech byla přijata od pacientů. 1 patientské hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

VAKCÍNY PROTI MENINGOKOKŮM SKUPINY B

V roce 2019 bylo SÚKL zasláno 73 hlášení po aplikaci vakcíny proti infekcím způsobeným meningokoky skupiny B.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 48 případech, z nich se ve 34 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 47 případech, v 26 případech byla přijata od pacientů. 1 patientské hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

NÚ po vakcíně proti meningokokům skupiny B jsou uvedeny v tabulce 4.

Celkové příznaky a reakce v místě aplikace:

Nejčastěji byly hlášeny různé lokální reakce jako zarudnutí, bolest a otok v místě vpichu. Lokální reakce jsou očekávané.

Horečka je očekávaný NÚ, vyskytuje se velmi často, popř. často.

Neurologické příznaky:

Ospalost a bolest hlavy jsou očekávané NÚ, vyskytují se velmi často.

Febrilní křeč je očekávaným NÚ, vyskytuje se méně často.

V případě třesu byla současně hlášena zvýšená teplota nebo horečka.

Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy:

Průjem, zvracení či nevolnost jsou očeká-

Tabulka 4. Hlášené NÚ po aplikaci vakcíny proti meningokokům skupiny B

Celkový počet hlášení / z toho závažná	73/48
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	47/26
Kategorie	Počet hlášení, ve kterých byla nahlášena reakce z dané kategorie
Celkové příznaky a reakce v místě aplikace Např. horečka, pláč, malátnost, lokální reakce (erytém, bolest, otok v místě vpichu)	58
Neurologické příznaky Např. únava, bolest hlavy, třes, febrilní křeč,	23
Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy Např. průjem, zvracení, bolest břicha	16
Psychiatrické příznaky Např. neklid, plačtivost	14
Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží Např. vyrážka	10

vanými NÚ, vyskytují se velmi často, popř. často.

Psychiatrické příznaky:

U dětí jsou pláč a podrážděnost očekávanými nežádoucími účinky, vyskytují se velmi často.

Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží:

Vyrážka je očekávaným NÚ vakcíny Bexsero, vyskytuje se velmi často, popř. často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze ojediněle.

VAKCÍNY PROTI MENINGOKOKŮM SKUPINY A, C, W-135, Y

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 10 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 SPALNIČKÁM, ZARDĚNKÁM A PŘÍUŠNICÍM (VČETNĚ VAKCÍN SE SLOŽKOU PROTI PLANÝM NEŠTOVICÍM)

V roce 2020 bylo SÚKL zasláno 62 hlášení podezření na NÚ po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcíny se složkou proti planým neštovicím).

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 41 případech, z toho se ve 34 případech jednalo o hlášení lékařsky významná.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 29 případech, v 33 případech byla přijata od pacientů. 8 patientských hlášení bylo plně ověřeno lékařem.

V 56 případech bylo hlášení zasláno po očkování dětí, ve 4 případech dospělých. Ve 2 případech nebyla věková skupina uvedena.

NÚ po vakcíně proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se slož-

kou proti planým neštovicím) jsou uvedeny v tabulce 5.

Celkové příznaky a reakce v místě aplikace:

Horečka je očekávaným NÚ, horečka nad 38 °C se objevuje velmi často, horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často.

Pláč či abnormální pláč je očekávaným NÚ, objevuje se méně často.

Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží:

Vyrážka je očekávaným NÚ, vyskytuje se často.

Psychiatrické příznaky:

Reakce plačtivost, podrážděnost a neklid jsou očekávané, podrážděnost se vyskytuje často, nervozita méně často.

Neurologické příznaky:

Febrilní křeče jsou očekávaným NÚ, objevují se vzácně.

Bolest hlavy je neočekávaným NÚ, ve většině případů se však současně vyskytla horečka.

Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy:

Zvracení a průjem jsou očekávanými NÚ, objevují se méně 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.

ZÁVĚR

Naprostá většina reakcí nahlášených v roce 2020 po aplikaci vakcín patřila mezi očekávané NÚ.

Tabulka 5. Hlášené NÚ po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

Celkový počet hlášení / z toho závažná	62/41
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	29/33
Kategorie	Počet hlášení, ve kterých byla nahlášena reakce z dané kategorie
Celkové příznaky a reakce v místě aplikace Např. horečka, únava, pláč	42
Příznaky svědčící pro ovlivnění kůže a podkoží Např. vyrážka, morbiliformní vyrážka	28
Psychiatrické příznaky Např. nespavost, plačtivost, podrážděnost, neklid, apatie	24
Neurologické příznaky Např. febrilní křeč, bolest hlavy	16
Příznaky svědčící pro ovlivnění trávicí soustavy Např. průjem, zvracení	12

Neočekávané NÚ byly nahlášeny pouze v ojedinělých případech, u nichž není možné zhodnotit, zda se jedná o nežádoucí účinek nebo o náhodnou časovou souvislost. V průběhu prvních let života dochází ke klinické manifestaci vrozených onemocnění, která nemají s vakcinací kauzální souvislost. Pokud byly takové příznaky nahlášeny jako podezření na nežádoucí účinek vakcíny, potom je jejich výskyt v časové souvislosti s očkováním pouze náhodný. Všechna hlášení však zůstávají uložena v databázi NÚ pro možnost zpětného hodnocení, pokud v budoucnu dojde k navýšení počtu obdobných 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 i 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. Zatímco infekce, proti kterým se očkuje již dlouhou dobu, už společnost často nezná a jejich závažnost je z tohoto důvodu někdy zlehčována, naplno se důležitost očkování projevila v současné době v souvislosti s infekcí proti COVID-19. 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 zaznamenají – napomohou tím k upřesnění bezpečnostního profilu vakcín i ostatních léčivých přípravků.

Literatura:

1. Febrilní křeče (doporučený postup Společnosti dětské neurologie ČLS JEP), Tomáš Nečas, Martin Kudr, Petr Munzar, Klára Brožová, Vilém Novák, Hana Ošlejšková, Pavel Kršek http://www.detskaneurologie.cz/dokumenty/DP_febrilni_krece.pdf
2. Doporučené postupy pro praktické lékaře, Febrilní křeče, Doc. MUDr. Vladimír Komárek

Statiny a podezření na kauzální souvislost s výskytem bulózního pemfigoidu

Bulózní pemfigoid je poměrně vzácné onemocnění (s prevalencí 1-5 / 10 000) nicméně je velice závažné (úmrtnost je popisována u přibližně 30% pacientů v prvním roce od diagnózy). Projevuje se výskytem tekutinou vyplněných puchýřů na kůži, svěděním, často i postižením sliznic s velkou bolestivostí. Při postižení dutiny ústní mohou mít pacienti výrazné potíže s příjmem potravy. Častěji jsou postiženy starší osoby nad 60 let (1). Terapie je u většiny pacientů dlouhodobá, kdy jsou podávány vysoké dávky systémových kortikoidů a další (aditivní) imunosupresivní léčivé přípravky, které mohou mít řadu nežádoucích účinků a výrazně zhoršovat kvalitu života pacientů (2).

SÚKL by rád upozornil na podezření na možnou kauzální souvislost mezi výskytem bulózního pemfigoidu a podáváním statinů. V únoru letošního roku výbor PRAC hodnotil signál týkající se možného výskytu bulózního pemfigoidu po podání statinů. Tento signál byl hodnocen jako class-efekt celé skupiny statinů. V rámci hodnocení bylo detailně zdokumentováno 12 případů (spontánně nahlášených nebo literárně publikovaných) bulózního pemfigoidu. Všechny případy měly bulózní pemfigoid potvrzen histologicky nebo laboratorně diagnostikovanými protilátkami, u všech byl statin jediným podezřelým léčivým přípravkem. Doba nástupu bulózního pemfigoidu byla pozorována v rozpětí od 15 dní až do 3 let po zahájení léčby statinem. U všech 12 diskutovaných případů byla pozorována pozitivní dechallenge – to znamená, že po vysazení statinu bulózní pemfigoid vymizel. V jednom případě byla zjištěna dokonce i pozitivní rechallenge, kdy po vysazení statinu a vymizení příznaků došlo k opětovnému nasazení statinu a novému objevení se bulózního pemfigoidu.

Následně byla hodnocena veškerá dostupná literární data a klinické studie, které se zabývaly tímto možným spojením. Za poměrně přesvědčivá data lze považovat výsledky multicentrické devítileté retrospektivní studie Molina et al.(3), která popisuje 320 případů diagnostikovaného bulózního pemfigoidu, u kterých bylo 77,5% případů (248/320) hodnoceno jako idiopatické etiologie, 9,7% (31/320) bylo považováno za potencionálně léky vyvolané. U zbylých 12,8% (41/320) dermatologům primárně uniklo nasazení nové potencionálně suspektní medikace ve vztahu k pozorovanému bulóznímu pemfigoidu (v předešlých 6 měsících). Nicméně při dalším přehodnocení byla dermatology kauzalita bulózního pemfigoidu označena jako léky vyvolaná. Zásadní informací je, že v 6 případech byl za vyvolávající lék považován některý ze statinů.

Na základě zavádějících faktorů u kazistik (např. následná terapie kortikoidy nebo souběžně podávané léčivé přípravky), protichůdných dat z klinických studií popisujících protektivní i nepříznivý efekt statinů v souvislosti s pemfigoidem a statisticky negativní disproportionality u většiny statinů nebyla dostupná data shledána dostatečnými pro jednoznačné určení kauzální souvislosti. Počet případů, ve kterých je možný vztah pemfigoidu a statinů, je velmi nízký ve srovnání s obrovskými spotřebami všech statinů. Toto možné riziko bude nicméně nadále monitorováno rutinními farmakovigilančními prostředky a v případě nových informací může dojít k dalšímu přehodnocení.

Vzhledem k tomu, že riziko nebylo dostatečně prokázáno, neposkytují aktuální schválené informace o léčivých přípravcích s obsahem statinů žádná upozornění. Přesto však považujeme za přínosné upozornit od-

bornou veřejnost na určitou možnost kauzality. U pacienta léčeného statinem, u kterého se rozvine bulózní pemfigoid, může být vhodné zkusit léčbu vysadit. Pokud se stav pemfigoidu nezmění, lze v léčbě statinem nadále pokračovat a pemfigoid bude nutné léčit standardním způsobem. Pokud by však vysazení statinu vedlo k vymizení příznaků pemfigoidu, pacient by byl ušetřen velmi nepříjemným potížím a celoživotní léčbě s řadou nežádoucích účinků. Terapeutický pokus s vysazením statinu považujeme za výhodný, i kdyby přinesl benefit pouze několika jednotlivým pacientům.

Rovněž bychom rádi zdůraznili důležitost hlášení jakéhokoliv podezření na vznik bulózního pemfigoidu jakožto možného nežádoucího účinku při léčbě statiny (nebo event. i jinými léky). Může to napomoci lepšímu ověření možné kauzality. Podrobnější informace o tom, jak hlásit, naleznete zde: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Liteatura

1. Bullous pemphigoid, www.orpha.net, 2020 (online), [cit. 26.2.2021] dostupné z: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8663&Disease_Disease_Search_disease-Group=Bullous-pemphigoid&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Bullous-pemphigoid&title=Bullous%20pemphigoid&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=8663&Disease_Disease_Search_disease-Group=Bullous-pemphigoid&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Bullous-pemphigoid&title=Bullous%20pemphigoid&search=Disease_Search_Simple)
2. Salavec M. Diagnostika a terapie autoimunitních puchýřinatých chorob. Dermatol. praxi, 2010, 4(3), 148-155.
3. Molina GE, Yanovsky RL, Wei EX, Chen ST. Missed drug-induced bullous pemphigoid leads to longer immunosuppression than recognized cases: A 9-year retrospective review. J Am Acad Dermatol 2020; 82(5), 1255-1258 (19).

Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol

Státní ústav pro kontrolu léčiv v roce 2020 schválil volný prodej kombinovaného léčivého přípravku obsahujícího účinné látky ibuprofen/paracetamol 200/500 mg. Klinické výhody a bezpečnost fixní kombinace ibuprofen/paracetamol byly zhodnoceny v roce 2017 během celoevropského hodnocení. Podrobnější informace naleznete zde: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/paracetamolibuprofen-500-mg150-mg-film-coated-tablets>.

Jelikož tato fixní kombinace je nová na českém trhu volně prodejných léčiv, je velice důležité, aby její bezpečnostní profil byl znám nejen odborné veřejnosti, ale i pacientům. Apelujeme proto na zdravotnické pracovníky, aby důsledně informovali pacienty o veškerých rizicích spojených s podáváním této kombinace. V první řadě se jedná o nevhodné kombinace s dalšími léčivými přípravky obsahujícími paracetamol, vysoko-dávkovou kyselinu acetylsalicylovou a nesteroidní antiflogistika.

Bezpečnostní profil jednotlivých komponent (ibuprofen a paracetamol) je dostatečně znám. Nicméně rádi bychom upozornili na možná rizika při uvolnění této kombinace na volný prodej. Léčivý přípravek je určen pouze pro dospělé. Pozitivní bezpečnostní profil byl doložen pouze při krátkodobé léčbě akutní bolesti, terapie chronické bolesti není schválenou indikací. Maximální délka užívání léčivých přípravků s fixní kombinací paracetamol/ibuprofen je omezena pouze na dobu tří dnů a v případě, že symptomy stále trvají, je nutné vždy kontaktovat lékaře nebo lékárníka. Dalším opatřením pro minimalizaci možných bezpečnostních rizik je maximální počet tablet (20) v jednom balení. Schválené dávkování je jedna až dvě tablety maximálně třikrát denně, tudíž maximální denní dávka nesmí překročit šest tablet.

Je důležité upozornit, že tato fixní kombinace není první volbou při terapii bolesti

a schválenou indikací této fixní kombinace je až nedostatečná úleva od bolesti monokomponentními léčivými přípravky obsahující ibuprofen nebo paracetamol. Fixní kombinace ibuprofen/paracetamol může být jistou alternativou ke kodeinové analgezii, přičemž neskýtá známá rizika zneužití a závislosti při opiatové terapii.

V klinických studiích nebyl pozorován zvýšený počet nežádoucích účinků a nebyla popsána ani žádná další bezpečnostní rizika oproti monokomponentním léčivým přípravkům. Nicméně je třeba mít na paměti, že tato kombinace ztrácí výhodu určité gastrointestinální šetrnosti oproti monokomponentním léčivým přípravkům obsahujícím paracetamol a tudíž je nutné zvážit riziko podání této kombinace u starší populace, která je rizikovou skupinou pro gastrointestinální krvácení.

Ulipristal acetát 5 mg k léčbě děložních myomů – závěr evropského přehodnocení bezpečnosti

V lednu 2021 vydala Evropská komise rozhodnutí k přehodnocení přípravků s obsahem 5 mg ulipristalu acetátu k léčbě děložních myomů. Týká se léčivého přípravku Esmya, který je registrován k léčbě středně závažných až závažných příznaků děložních myomů (nerakovinové nádory dělohy) u žen, které nedosáhly menopauzy. Původně byl indikován pro léčbu trvající až 3 měsíce před operací k odstranění myomů, nebo dlouhodobě, ale s přestávkami v léčbě u těch žen, které nemohly pod-

stoupit operaci. Přípravek Esmya byl registrován centralizovaně (registrace platná v celé EU) v roce 2012. V současné době na našem trhu nejsou obchodovány žádné jiné přípravky s obsahem ulipristalu acetátu k léčbě děložních myomů.

Předmětem přezkoumání bylo riziko poškození jater. Toto riziko bylo již dříve hodnoceno a popsáno během přehodnocení v roce 2018. Informace o riziku poškození jater byla poté doplněna

do souhrnu údajů o přípravku a byla zavedena řada opatření ke snížení výskytu vzácného, ale závažného poškození jater. Jedním z těchto opatření bylo zavedení edukačních materiálů pro lékaře i pacientky, informujících o nutnosti sledování jaterních funkcí a kontaktování lékaře v případě rozvinutí příznaků jaterního poškození.

Požadavek na druhé přezkoumání bezpečnosti vzešel od Evropské komise kvůli novému případu jaterního poško-

zení, které vedlo k transplantaci jater u pacientky užívající přípravek s obsahem 5 mg ulipristalu acetátu. Protože nový případ jaterního poškození se objevil i přes opatření, která byla zavedena v roce 2018, EMA zahájila přehodnocení nové a po jeho dobu pozastavila registraci přípravků obsahujících 5 mg ulipristalu acetátu do doby, než budou dostupné závěry.

Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) v září 2020 ukončil přezkoumání rizik v souvislosti s užíváním léčivého přípravku Esmya a potvrdil, že přípravky s obsahem 5 mg ulipristalu acetátu k léčbě děložních myomů mohou i přes již zavedená opatření způsobit poškození jater, které může vést až k transplantaci jater. Během přehodnocení byla svolána také skupina obsahující odborníky z řad lékařů a zástupce patientských organizací. I když se tato skupina shodla na významu léčby ulipristalem acetátem pro některé pacientky, výbor PRAC z obavy před nepredikovatelným rizikem poškození jater doporučil zrušení registrace těchto léčivých

přípravků. Závěr přehodnocení byl však přijat pouze těsnou většinou hlasů. Následně se k závěru výboru PRAC vyjádřil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Ten podpořil vlastní hodnocení rizika poškození jater provedené výborem PRAC, avšak nepodpořil závěr výboru PRAC ohledně zrušení registrace přípravků. Výbor CHMP uvedl, že přínosy ulipristalu acetátu 5 mg při léčbě děložních myomů mohou převážit jeho rizika u žen, které nemají jiné možnosti léčby, a doporučil další omezení v jejich používání. Tyto léčivé přípravky lze aktuálně používat pouze k léčbě děložních myomů u žen v premenopauze, pro které chirurgické zákroky (včetně embolizace děložních myomů) nejsou vhodné nebo dostatečné. Ulipristal acetát se nesmí používat ke zmenšení děložních myomů u pacientek před chirurgickou léčbou.

Lékařům předepisujícím přípravky s obsahem 5 mg ulipristalu acetátu k léčbě děložních myomů byl v průběhu ledna 2021 rozeslán informační dopis pro zdravotnické pracovníky schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv a rozeslán společnostmi, které jsou držiteli roz-

hodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků. Tento informační dopis je rovněž zveřejněn i na webových stránkách SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-esmya-2>). V souvislosti s výše popsány informacemi o riziku selhání jater (v některých případech vedoucím až k transplantaci jater) bude provedena aktualizace souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace léčivých přípravků s ulipristalem acetátem, a také dojde k aktualizaci edukačních materiálů pro zdravotnické pracovníky a pacientky (<https://www.sukl.cz/leciva/em-ulipristal-acetat>).

Související odkazy

<https://www.sukl.cz/leciva/esmya-ulipristal-acetat-ema-doporucuje-omezeni-pouziti?highlightWords=esmya>

<https://www.sukl.cz/esmya-ulipristal-acetate-vybor-prac-doporucuje-zruseni?highlightWords=esmya>

<https://www.sukl.cz/esmya-pozastaveni-registrace-behem-probihajiciho?highlightWords=esmya>

<https://www.sukl.cz/esmya-nova-opatreni-k-omezeni-vzacneho-ale-zavazneho>

Frekvence výskytu nežádoucích účinků

Frekvence neboli četnost výskytu nežádoucího účinku je spojení, které samo o sobě nemusí být dobře srozumitelné mnohým pacientům ani zdravotnickým pracovníkům. Frekvenci, jež je stanovena individuálně pro každý nežádoucí účinek léku, lze nalézt v informacích o přípravku, a to v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) **v bodě 4.8 (Nežádoucí účinky)** a v Příbalové informaci (PIL) **v bodě 4 (Možné nežádoucí účinky)**. V informacích o přípravku je uvedeno obecné vysvětlení ohledně frekvencí

nežádoucích účinků, jako například následovně:

SmPC:

Frekvence jsou definovány jako:

velmi časté ($\geq 1/10$);

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$);

méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$);

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$);

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$);

není známo (z dostupných údajů nelze určit).

PIL:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 pacienta z 10)

Časté (mohou postihnout až 1 pacienta z 10)

Méně časté (mohou postihnout až 1 pacienta ze 100)

Vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 1 000)

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 pacienta z 10 000)

Nežádoucí účinky s frekvencí „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit).

SmPC a PIL jsou součástí dokumentace předkládané žadatelem o registraci léčivého přípravku. Žadatel musí předložit souhrnný klinický přehled posuzující všechny pozorované nežádoucí příhody, a to mimo jiné s ohledem na jejich možnou kauzální souvislost s daným lékem, jejich závažnost i frekvenci, se kterou se vyskytovaly v klinických studiích. Po registraci přípravku pokračuje trvalý sběr informací o bezpečnosti a podle nich mohou být texty SmPC a PIL dále průběžně upravovány či doplňovány. Jejich obsah je vždy schvalován příslušným regulačním orgánem, tedy v případě České republiky je to SÚKL (Státní ústav pro kontrolu léčiv) či EMA (Evropská agentura pro léčivé přípravky), a to dle typu registrace. V aktuální a schválené podobě lze vyhledat texty SmPC a PIL na webu SÚKL v sekci Databáze léků. PIL je rovněž součástí balení každého léčivého přípravku a rovněž dostupný v DLP.

V souhrnné tabulce nežádoucích účinků v bodě 4.8 SmPC jsou nežádoucí účinky řazeny dle tzv. tříd orgánových systémů (SOC; system organ class) vyplývajících z mezinárodně uznané lékařské terminologie MedDRA (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*). V rámci jednotlivých SOC jsou pak řazeny dle klesající frekvence, tedy nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky jsou uváděny jako první. Konkrétní nežádoucí účinky, jež se vztahují k dané kategorii frekvence v rámci určité SOC, jsou pak uváděny sestupně podle klesající závažnosti.

Pro stanovení frekvence daného nežádoucího účinku léku existují postupy, jež jsou společné pro celou Evropskou unii. Tyto postupy byly odsouhlaseny Evropskou komisí a jsou součástí „A guideline on Summary of Product Information (SmPC)“. Obecné pravidlo zní, že frekvence uvedeného nežádoucího účinku má být stanovena „co nejpřesněji, jak je

to jen možné“. Toto stanovení závisí především na zdroji dat, na jejichž základě je daný nežádoucí účinek považován za související s daným lékem (tj. klinické studie, peregistrační studie bezpečnosti či spontánní hlášení). Pokud je proces stanovení kategorie frekvence založen na případech pocházejících z různých zdrojů, jež mohou mít různé výstupy, pak má být jako frekvence, jež má být uvedena v informacích o přípravku, zvolena ta, která představuje nejvyšší frekvenci (tj. vyskytující se nejčastěji). Přednost má však mít to stanovení, které je považováno za nejspecifičtější a má nejvyšší míru validity, tudíž poskytuje nej přesnější výstup. Příkladem mohou být poolovaná data získaná na základě více příslušných studií.

Frekvence dotčeného nežádoucího účinku je tedy v neideálnějším případě odvozena z poolovaných (sdružených) placebem kontrolovaných klinických studií, jsou-li taková data k dispozici. Pokud tomu tak není či jsou tato data nedostatečně objemná či neodpovídají populaci nebo způsobu užívání, pro které je daný léčivý přípravek indikován, jsou používány údaje z jednotlivých aktivně kontrolovaných studií či ze studií bezpečnosti. Výsledná kategorie frekvence představuje přímou míru výskytu daného nežádoucího účinku, nikoli vypočítaný rozdíl či relativní riziko oproti placebo nebo jinému komparátoru.

V případě stanovení frekvence nežádoucího účinku na základě spontánních hlášení (hlášení přijatá od zdravotnických pracovníků či pacientů) se do informací o přípravku nikdy neuvádí konkrétní počet přijatých spontánních hlášení, neboť toto číslo se může rychle měnit. Primárně však nemají být frekvence stanovovány na základě míry hlášenosti a počtu přijatých spontánních hlášení, avšak je třeba vždy nahlédnout do výsledků dostupných klinických

studií daného léku, ve kterých se mohl dotčený nežádoucí účinek rovněž ukázat, a na základě jeho výskytu zvolit příslušnou kategorii frekvence. Počet hlášených nežádoucích účinků může být ovlivněn mnoha faktory, v žádném případě však neodpovídá skutečnému výskytu dané reakce. V případě, že v rámci klinických studií tento nežádoucí účinek nebyl nikdy pozorován, pak je uplatněno tzv. „pravidlo tří“. To zní, že horní hranice 95% intervalu spolehlivosti není považována za vyšší než 3/X, kdy X představuje celkovou velikost vzorku (tj. souhrnný počet subjektů ze všech relevantních klinických studií). Pokud tedy určitý nežádoucí účinek léku nebyl pozorován u žádného z 3 600 subjektů, které lék užívaly ve všech provedených klinických studiích, pak je horní hranice 95% intervalu spolehlivosti rovna 3/3 600, což je rovno 1/1 200 či méně a frekvence pak odpovídá kategorii „vzácná“ ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$).

Ve výjimečných případech, kdy není možné frekvenci stanovit či odhadnout z dostupných údajů, je použita kategorie „není známo“. To se děje kupříkladu v situacích, kdy jsou zaznamenány zcela ojedinělé případy určitého nežádoucího účinku, či je expozice danému léku vzhledem k jeho enormně vysokým spotřebám v řádu desítek let jeho používání téměř nevyčísitelná, a tudíž by výstup poskytující konkrétnější stanovení výskytu daného nežádoucího účinku nebyl přesný a neodpovídal by tak skutečnosti. Vždy platí, že má-li být nežádoucí účinek přidán do informací o přípravku, pak musí mít jeho přidání jasné a odborné opodstatnění týkající se kauzální souvislosti s daným lékem, ať už je k němu uvedena frekvence jakákoli.

Jakákoli nutná zdůvodnění přiřazené kategorie frekvence k danému nežádoucímu účinku jsou vysvětlována v části Popis vybraných nežádoucích

účinků, která bývá přítomna přímo pod souhrnnou tabulkou nežádoucích účinků v bodě 4.8 SmPC. Stejně tak bývají v této části zmiňovány skutečnosti o tom, pokud byl dotčený nežádoucí účinek ve významné míře hlášen v rámci klinických studií i v rameni s placebem (např. sebevražda – lze uvést frekvenci výskytu v klinických studiích, avšak s poznámkou, že v obdobné frekvenci se tento problém vyskytl i u pacientů s placebem). Tato část se rovněž věnuje základním charakteristikám pozorovaných nežádoucích účinků, jako například závažnosti popsaných případů, reverzibilitě nežádoucího účinku, době nástupu nežádoucího účinku od zahájení podávání léku (angl. *time to onset*), době trvání nežádoucího účinku, vztahu projevu nežádoucího účinku k podávané dávce a dalším upozorněním a doporučením souvisejícím s léčbou, jež jsou rovněž uváděny v bodu 4.4 SmPC (Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Součástí souhrnné tabulky nežádoucích účinků v bodu 4.8 SmPC je v případě některých onkologických přípravků využito i klasifikace nežádoucích účinků dle stupňů závažnosti (angl. *grades*). Tato klasifikace vychází z terminologie CTCAE (angl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), která byla založena americkým Národním institutem pro výzkum rakoviny (angl. *National Cancer Institute*). Zahrnuje celkem 5 stupňů závažnosti: stupeň 1 = mírný; stupeň 2 = středně závažný; stupeň 3 = závažný či lékařsky signifikantní; stupeň 4 = život ohrožující následky; stupeň 5 = úmrtí v souvislosti s nežádoucí příhodou. Těchto stupňů závažnosti je využíváno rovněž v případě doporučení pro úpravu léčby, jako například doporučení dočasného vysazení léku či jeho trvalého vysazení s ohledem na stupeň závažnosti nežádoucího účinku. To bývá uvedeno v bodu 4.2 SmPC (Dávkování a způsob podání).

Hlášení podezření na nežádoucí účinek, ať už od lékaře, farmaceuta, pacienta či držitele rozhodnutí o registraci, které se dostane k příslušnému hodnotiteli farmakovigilance v SÚKL, je podrobeno detailnímu hodnocení různých aspektů, mezi něž patří i frekvence výskytu. Díky sběru nových hlášení mohou být detekovány nejen nežádoucí účinky dosud nepoznané pro dotčený lék, ale rovněž může být zjištěna nová kvalita již známého nežádoucího účinku, jako třeba jiná než známá závažnost, frekvence výskytu či reverzibilita. Na základě těchto nových zjištění pak může být držitel rozhodnutí o registraci požádán o doložení dalších dostupných údajů a může být zahájeno hodnocení farmakovigilančního signálu, které může vést k úpravě či doplnění informací o přípravku a v některých případech dokonce až ke stažení léčivého přípravku z trhu z důvodu zjištění negativního poměru přínosů a rizik. Přijatá hlášení mohou také napomoci k odhalení závady v jakosti dotčeného léčivého přípravku, kdy se například konkrétní šarže přípravku vyskytuje častěji ve spojení s podezřením na nežádoucí účinek. Hlášení podezření na nežádoucí účinky tak mohou napomoci ke zjištění důležitých informací o bezpečnosti.

Zdroje a užitečné odkazy:

A Guideline on Summary of Product Information (SmPC); European Commission (September 2009): https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpec_guideline_rev2_en.pdf

SmPC training presentation; Section 4.8: Undesirable effects Rev. 1; EMA SmPC Advisory Group: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-section-48-undesirable-effects_en.pdf

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE); National Cancer

Institute: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm

Databáze léků; SÚKL: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

QRD product information template version 10.1 (Czech); EMA:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-product-information-template-version-101_cs.docx

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 lékárnám 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 v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu váží tyto materiály, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníkovi 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.

Listopad 2020 – Únor 2021

18.2.2021	Aktualizace: ravulizumab / Ultomiris / Alexion Europe SAS, Levallois-Perret
18.2.2021	fentanyl citrát / Fenroo / STADA Arzneimittel AG, Bad Vilbel
5.2.2021	autologní lidský rohovkový epitel expandovaný ex vivo / Holoclar / Holostem Terapie Avanzate S.r.l.
1.2.2021	Aktualizace: vedolizumab / Entyvio / Takeda Pharm., s.r.o.
1.2.2021	Aktualizace: luspatercept/ Reblozyl / Celgene/Bristol Myers Squibb
26.1.2021	Aktualizace: vismodegib / Erivedge / Roche, s.r.o.
21.1.2021	Aktualizace: sebelipasum alfa / KANUMA / Alexion Europe SAS
12.1.2021	Aktualizace: pirfenidon / Esbriet / Roche, s.r.o.
8.1.2021	Aktualizace: blinatumomab / Blincyto / Amgen, s.r.o.
4.1.2021	orlistat / všechny volně prodejné léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
31.12.2020	Aktualizace: aflibercept / Eylea / Bayer AG
15.12.2020	Aktualizace: baricitinib / Olumiant / Eli Lilly ČR
14.12.2020	izatuximab / Sarclisa / sanofi-aventis, s.r.o.
7.12.2020	Aktualizace: fentanyl citrát/ PecFent / Kyowa Kirin Ltd.
1.12.2020	Aktualizace: tisagenlecleucel / Kymriah / Novartis, s.r.o.
27.11.2020	lidský inhibitor C1-esterasy / Cinryze / Takeda Pharmaceuticals, s.r.o. <i>Léčivý přípravek ve schváleném specifickém léčebném programu</i>
23.11.2020	Aktualizace: flutemetamol (18F), Vizamyl, M.G.P., s.r.o. <i>Nedílnou součástí EM je slovní přednes, aby byla zajištěna jejich přesná a spolehlivá interpretace. Z toho důvodu není obsah EM zveřejněn.</i>
20.11.2020	Formální aktualizace: konestat alfa / Ruconest 2100 jednotek prášek pro injekční roztok / Pharming Group N.V.
20.11.2020	Formální aktualizace: konestat alfa / Ruconest 2100 jednotek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok / Pharming Group N.V.
19.11.2020	Aktualizace: tocilizumab / Roactemra / Roche

Veřejná konzultace aktualizace GVP Module XVI

Do 28. 4. 2021 probíhá veřejná konzultace aktualizace evropských pokynů správně

farmakovigilanční praxe [GVP Modulu XVI](#): Risk minimisation measures: selection of tools and effectiveness indicators (Rev 3) a [Module XVI Addendum II](#) – Methods for effectiveness evaluation. Své připomínky

můžete zaslat dle pokynů uvedených na webových stránkách EMA. Zveřejnění finální podoby revidovaných dokumentů je očekáváno mezi čtvrtým kvartálem 2021 – prvním kvartálem 2022.

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 v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá software 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.

Listopad 2020 – Únor 2021

17.2.2021	lomitapid/ Lojuxta/ Amryt Pharmaceuticals DAC
lomitapid, Lojuxta: Připomenutí týkající se sledování funkce jater u pacientů léčených přípravkem Lojuxta a vyvarování se užívání v těhotenství. DHPC	
12.2.2021	inhibitor alfa-1 proteinasi humanus / Respreeza / CSL Behring GmbH, Marburg
Upozornění na preventivní stahování níže uvedených šarží léčivého přípravku Lidský inhibitor alfa1-proteinasy, RESPREEZA 1000MG INF PSO LQF 1+1X20ML+AD+FILTR. DHPC	
27.1.2021	ulipristal acetát / Esmya / Gedeon Richter Plc., Budapešť
Esmya (ulipristal acetát 5 mg): Omezení indikace onemocnění děložními myomy z důvodu obav ze závažného poškození jater. DHPC	
23.12.2020	ceftolozan, tazobaktam / Zerbaxa / Merck Sharp & Dohme, s.r.o.
Zerbaxa (ceftolozan/tazobaktam) 1 g/ 0,5 g prášek pro koncentrát pro infuzní roztok – globální stahování. DHPC	
15.12.2020	metamizol / Algifen, Algifen Neo, Analgin, Metamizol Stada, Metamizol Teva, Metamizole Kalceks, Novalgin / Zentiva, Teva Pharmaceuticals CR, BB Pharma, STADA PHARMA CZ., ARDEZ Pharma, sanofi-aventis
Metamizol: Riziko léky indukovaného poškození jater. DHPC	
1.12.2020	kyselina aminolevulová, 5-ALA / Gliolan / Medac GmbH
Kyselina aminolevulová, 5-ALA (přípravek Gliolan): Důležité informace o tom, co dělat v případě opoždění operace a informace o fluorescenci u gliomu jiného než vysokého stupně malignity. DHPC	