

# Farmakovigilance



**Press kit**

**Únor 2010**

## Obsah

1. Úvod .....	3
2. Farmakovigilance.....	4
2.1. Co je farmakovigilance? .....	4
2.1.1. Proč je sledování nežádoucích účinků po uvedení léčivého přípravku na trh tak důležité?.....	4
2.1.2. Rizika a přínosy léčivých přípravků.....	5
2.1.3. Zdroje informací ve farmakovigilanci a regulační opatření.....	6
2.1.4. Komunikace se zdravotnickými pracovníky a pacienty .....	7
2.2. Co je nežádoucí účinek léčivého přípravku? .....	7
2.2.1. Který nežádoucí účinek je neočekávaný?.....	7
2.2.2. Který nežádoucí účinek je závažný? .....	7
2.2.3. Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti .....	8
2.2.4. Klasifikace nežádoucích účinků podle mechanismu vzniku .....	8
2.2.5. Jak často se vyskytují nežádoucí účinky?.....	10
2.3. Kdo je povinen hlásit nežádoucí účinky?.....	10
2.3.1. Lékaři, lékárníci a jiný zdravotnický personál.....	10
2.3.2. Držitelé rozhodnutí o registraci .....	12
2.3.3. Provozovatelé .....	13
2.4. Jak nahlásit nežádoucí účinek Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv? .....	14
2.4.1. Co hlásit? .....	14
2.4.2. Jak hlásit? .....	17
2.4.3. Co se děje se zasláným hlášením?.....	18
2.4.4. Důvěrnost .....	19
3. Vývoj počtu hlášení nežádoucích účinků v České republice.....	20
3.1. Vývoj počtu hlášení nežádoucích účinků dle závažnosti .....	23
4. Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2009.....	25
4.1. Hlášení dle kvalifikace hlásícího .....	25
4.2. Hlášení dle ATC skupin léčiv .....	27
4.3. Nejčastější skupiny reakcí.....	27
Závěr.....	29

## 1. Úvod

Nežádoucí účinky léčivých přípravků představují v kontextu veřejného zdraví významný problém, jehož rozsah není zcela přesně definován. Obecná data o výskytu nežádoucích účinků z České republiky nejsou bohužel k dispozici. Čísla uváděná v zahraniční literatuře jsou však dostatečně alarmující. Nežádoucí účinky se mohou vyskytovat u 1,75 – 8 % hospitalizovaných pacientů a 3 – 6 % hospitalizací je jimi zapříčiněno. Riziko vzniku nežádoucího účinku se zvyšuje s počtem užívaných přípravků. V průměru dostává každý pacient během hospitalizace 10 různých přípravků. Čím nemocnější pacient, tím více léčivých přípravků dostává a tím se zvyšuje pravděpodobnost vzniku nežádoucích účinků. Pokud dostává hospitalizovaný pacient méně než 6 přípravků, je pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku okolo 5 %. Pokud dostává více než 15 přípravků, zvyšuje se pravděpodobnost na více než 40 %.

Rizika spojená s farmakoterapií je však vždy nutné posuzovat v kontextu s účinností přípravku a závažností onemocnění, pro které je podáván. Akceptovatelná rizika protinádorové léčby by byla nepřijatelná u přípravků podávaných jako antikoncepce zdravým ženám.

Přínosy farmakoterapie jsou spojeny s nevyhnutelným rizikem nezamýšlených účinků, které mohou být i limitujícím faktorem jejího používání. Pokroky dosažené ve výzkumu a vývoji léčivých látek přinesly velké množství terapeutických možností. Společně s vývojem nových látek se zdokonaloval i systém regulace umožňující lékařům a pacientům značnou míru důvěry v kvalitu, účinnost a bezpečnost léčivých přípravků. Přesto je přípravkům před uvedením na trh vystavena pouze relativně malá skupina pacientů (stovky až tisíce), kteří jsou do předregistračních klinických hodnocení pečlivě vybíráni a v jejich průběhu přísně sledováni. Po uvedení přípravku do klinické praxe se téměř unikátním zdrojem informací o nežádoucích účincích léčiv stávají zdravotničtí pracovníci: lékaři, lékárníci či zdravotní sestry.

## 2. Farmakovigilance

### 2.1. Co je farmakovigilance?

Farmakovigilance je multidisciplinární obor, který se zabývá detekcí, hodnocením, pochopením a prevencí nežádoucích účinků léků nebo jiných s léky souvisejících problémů jako je např. špatné používání nebo zneužívání, lékové interakce či vliv na plod. Cílem farmakovigilance je časně upozornění na možná rizika spojená s používáním léčivých přípravků a to především po uvedení léčiva na trh. Farmakovigilanční aktivity by měly vést k rozumnému a bezpečnému používání léčivých přípravků.

Základním zdrojem údajů pro farmakovigilanci jsou informace zprostředkované zdravotnickými pracovníky v rámci systému spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Každé hlášení je ukládáno do databáze a hodnoceno v kontextu již dostupných informací.

#### 2.1.1. Proč je sledování nežádoucích účinků po uvedení léčivého přípravku na trh tak důležité?

Protože před uvedením léčivého přípravku na trh mu jsou lidé, pacienti vystaveni pouze v rámci klinických hodnocení, která mají svá omezení, například:

- pro identifikaci nežádoucího účinku, který se vyskytuje u jednoho pacienta z 10 000, je třeba sledovat 30 000 pacientů (takto rozsáhlá klinická hodnocení před uvedením přípravku na trh by prakticky znemožnila zahájení používání nových účinných látek)
- je získáváno dostatečné množství dat o účinnosti látky v porovnání s relativně limitovanými informacemi o možných rizicích
- kromě kvantitativních limitů (počty pacientů) mají klinická hodnocení i limity kvalitativní:
  - zkoumaná populace je homogenní

- v mnoha případech jsou do klinických hodnocení zařazováni relativně zdraví pacienti trpící pouze jednou nemocí, s přesně definovanou případně žádnou konkomitantní<sup>1</sup> medikací
  - často nejsou zařazovány děti, těhotné ženy, starší pacienti či pacienti s poškozenou funkcí jater či ledvin
- klinická hodnocení trvají pouze omezenou dobu

Z výčtu je tedy patrné, že ačkoliv jsou klinická hodnocení uznávanou metodou pro zkoumání vlastností léčivých látek, nejsou schopna postihnout celou šíři „skutečného života“, který začíná až po jeho uvedení na trh.

***Farmakovigilanční proces zahrnuje:***

- sledování užívání léčivých přípravků v každodenní klinické praxi tak, aby bylo možné rozpoznat dříve nerozpoznané nežádoucí účinky nebo změnu charakteru nežádoucích účinků
- zhodnocení poměru rizik a přínosů léčivých přípravků, které slouží pro rozhodnutí jaká akce, pokud je nutná, je nezbytná k zajištění bezpečnějšího používání léčivých přípravků
- poskytování informací zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zajištění bezpečného a efektivního používání léčivých přípravků

### **2.1.2. Rizika a přínosy léčivých přípravků**

Pokud má být léčivý přípravek považován za bezpečný, měly by předpokládané přínosy být větší než jakékoli riziko poškození související s podáním přípravku. Všechny léčivé přípravky mohou způsobit nežádoucí účinek, je však důležité, aby se u většiny lidí při užívání léku neobjevily závažné nežádoucí účinky. Informace o možných nežádoucích účincích a jejich případné prevenci jsou uvedeny v souhrnech údajů o přípravku a v příbalových informacích, které naleznete v databázi léčivých přípravků na Informačním portálu pro veřejnost SÚKL: <http://www.leky.sukl.cz/>.

---

<sup>1</sup> Souběžná

### 2.1.3. Zdroje informací ve farmakovigilanci a regulační opatření

Farmakovigilance využívá informací z mnoha zdrojů, mezi ně patří:

- spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků
- klinická hodnocení a epidemiologické studie
- publikovaná světová medicínská literatura
- farmaceutické společnosti
- zdravotnické a populační statistiky
- informace o spotřebách léčivých přípravků

Informace ze všech uvedených zdrojů jsou posuzovány a jejich pomocí mohou být zjištěny skutečnosti nerozpoznané v průběhu klinických hodnocení probíhajících před uvedením přípravku na trh. Mohou to být dosud nepopsané nežádoucí účinky, dále pak např. vyšší než očekávaná frekvence výskytu známých nežádoucích účinků (tj. že se vyskytují častěji, než se původně očekávalo), závažnější průběh než byl dosud znám atp. Může se také ukázat, že některé skupiny pacientů, které nebyly zařazeny do klinických hodnocení, jsou na nežádoucí účinky více citlivé. Všechny nové informace jsou pečlivě zhodnoceny, a pokud je to nutné, jsou přijímána regulační opatření směřující ke snížení rizik používání léčivého přípravku.

Regulační opatření tedy vedou ke změně podmínek, za kterých je léčivý přípravek uváděn na trh. Může se jednat o:

- změny textů provázejících léčivé přípravky tzv. příbalové letáky (SPC a PIL) – doplnění upozornění na nežádoucí účinky a případně na možnost jejich prevence
- omezení indikací pro použití léčivého přípravku
- změna dávkování
- změna výdeje (např. volně prodejný přípravek na přípravek vydávaný pouze na lékařský předpis)
- ve vzácných případech, kdy rizika převáží přínosy, může být přípravek stažen z trhu

SÚKL v rámci farmakovigilance úzce spolupracuje s lékovými agenturami ostatních členských států Evropské unie.

### 2.1.4. Komunikace se zdravotnickými pracovníky a pacienty

Velmi důležitou součástí farmakovigilance je komunikace se zdravotnickými pracovníky a pacienty. Veřejnost (odbornou i laickou) je nutné upozorňovat na nežádoucí účinky léčivých přípravků. SÚKL poskytuje informace především prostřednictvím:

- aktualizací textů doprovázejících přípravky (Souhrn údajů o přípravku a Příbalová informace) – v případě, že je popsán nový nežádoucí účinek
- dopisů zasílaných přímo lékařům a/nebo lékárníkům, které upozorňují na možná rizika spojená s podáváním léčivých přípravků
- zveřejňováním informací o nežádoucích účincích v Informačním zpravodaji nežádoucí účinky: <http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
- webové stránky SÚKL, kde jsou zveřejňována bezpečnostní upozornění [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz) a Informační portál pro veřejnost SÚKL [www.leky.sukl.cz](http://www.leky.sukl.cz)

## 2.2. Co je nežádoucí účinek léčivého přípravku?

Nežádoucí účinek je nezamýšlená a nepříznivá reakce po podání jednoho nebo více léčivých přípravků při normálních podmínkách použití, u níž vznikne podezření, že vznikla v souvislosti s podáním léku. Nežádoucí účinek může být známým vedlejším účinkem léčby nebo se může jednat o dosud nerozpoznaný nežádoucí účinek.

Nežádoucí účinky představují velmi heterogenní skupinu reakcí a mohou být klasifikovány podle očekávanosti, závažnosti, frekvence výskytu či mechanismu vzniku.

### 2.2.1. Který nežádoucí účinek je neočekávaný?

Neočekávaný nežádoucí účinek je takový nežádoucí účinek, jehož povaha, závažnost nebo důsledek nejsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (SPC). SPC v ČR registrovaných přípravků jsou k dispozici na [www.leky.sukl.cz](http://www.leky.sukl.cz) v oddíle Léky, popř. na webové stránce Evropské lékové agentury <http://www.emea.europa.eu/> v oddíle Product information/Human medicines (texty i v češtině).

### 2.2.2. Který nežádoucí účinek je závažný?

Závažný nežádoucí účinek je každý (tedy i ten, který je uveden v souhrnu údajů o přípravku) nežádoucí účinek, který má za následek:

- úmrtí pacienta
- ohrožení života
- vážné poškození zdraví
- trvalé následky
- hospitalizaci nebo její prodloužení
- vrozenou anomálii u potomků
- jakékoli jiné zdravotní důsledky, které hlásící lékař považuje za závažné, např. významné omezení schopností pacienta

### 2.2.3. Klasifikace nežádoucích účinků podle četnosti

Velmi časté	více než 1/10 pacientů
Časté	více než 1/100 pacientů
Méně časté	1/100 až 1/1 000 pacientů
Vzácné	1/1 000 až 1/ 10 000 pacientů
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

### 2.2.4. Klasifikace nežádoucích účinků podle mechanismu vzniku

Pod pojmem nežádoucí účinky léčivých přípravků se skrývá široké spektrum reakcí vzniklých na podkladě různých farmakologických, imunitních, metabolických nebo genetických mechanismů. Přes jejich různorodost se podařilo vytvořit tři základní skupiny, do kterých je lze rozdělit. Tyto skupiny bývají nazývány typ A, B a C nežádoucích účinků (3).

#### **Typ A nežádoucích účinků**

Mechanismus vzniku nežádoucího účinku typu A je možné odvodit od farmakologických vlastností podané látky. Jedná se o vystupňované farmakologické působení. Příkladem nežádoucího účinku typu A může být obstrukce při užívání morfinu či krvácení po podání warfarinu. Frekvence a závažnost těchto nežádoucích účinků je závislá na dávce a obvykle se objevuje v úzkém časovém vztahu k podání léku. Je také patrný nástup a rozvoj reakce ve shodě s farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi léčiva.

K typu A patří i orgánově specifická poškození vznikající akumulací léčiva nebo jeho metabolitů v orgánu, tkáni nebo struktuře. Příkladem je ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy.

Mnoho fyziologických i patologických stavů může být predisponujícím faktorem pro rozvoj farmakologického účinku, který by se jinak vyskytl jen velmi vzácně nebo by se nevyskytl vůbec.

### ***Typ B nežádoucích účinků***

Druhou velkou skupinu nežádoucích účinků tvoří reakce organismu na podanou látku. Léčivo bývá dobře snášeno většinou uživatelů, ale u malého počtu pacientů (1 na 5000 – 10 000) dojde k akutnímu rozvoji závažných nežádoucích účinků. Často vznikají po období sensibilizace, které může typicky trvat deset dní, ale i mnohem déle. Tyto účinky jsou jen málo závislé na dávce nebo na ní vůbec nezávisí, tj. s vyšší dávkou se nezvyšuje ani závažnost ani frekvence výskytu.

Nežádoucí účinky typu B obvykle vznikají na podkladě imunologické nebo neimunologické hypersensitivity. Pacienti, u kterých dojde k rozvoji reakce, mají často neidentifikované predisponující faktory. Imunologické reakce jsou svými projevy velmi pestré - od urtiky přes cholestatickou hepatitis až k systémovému lupus erythematoses

Při neimunologické reakci dojde k uvolnění histaminu přímo působením léčiva. Příkladem takové pseudoalergické reakce je třeba morfinem indukovaná urtika nebo bronchospasmus vzniklý na základě působení acetylsalicylové kyseliny.

Příčinou nežádoucích účinků typu B může být u malého množství predisponovaných pacientů vrozený nebo získaný enzymatický deficit, který způsobí změnu metabolismu nebo hromadění toxických metabolitů. Například hepatitis indukovaná isoniazidem, hemolytická anemie vyvolaná methyldopou nebo hemolytická anemie u deficitu glukoso-6-fosfátdehydrogenázy.

Nežádoucí účinky typu B jsou poměrně snadno detekovatelné systémem sběru spontánních hlášení, protože se vyskytují v časovém vztahu k podání léčiva, mají charakteristický průběh a v populaci neexponované danému léčivu se málo vyskytují.

### ***Typ C nežádoucích účinků***

Mezi nežádoucí účinky typu C bývají řazeny tak zvané statistické nežádoucí účinky, které jsou definovány jako zvýšený výskyt daného onemocnění u pacientů užívajících určité léčivo v porovnání s relativně vysokou frekvencí u neexponovaných pacientů. Příkladem je zvýšená kardiovaskulární mortalita u diabetických pacientů užívajících perorální antidiabetika.

Nežádoucí účinky typu C jsou velmi nesnadno prokazatelné. Časová souvislost obvykle není zjevná a je těžké odlišit, zda onemocnění vzniklo na základě podání léčiva, nebo zda by se u daného pacienta rozvinulo nezávisle na expozici. Také mechanismus vzniku nebývá často znám.

### 2.2.5. Jak často se vyskytují nežádoucí účinky?

Nežádoucí účinky jsou častější, než se obvykle očekává, a je téměř nemožné zaručit, že užívání jakéhokoli léčivého přípravku je zcela bezpečné. Data ze studií prováděných v různých zemích popisují výskyt nežádoucích účinků u různých skupin pacientů. Jsou to např. hospitalizovaní pacienti, dále pak je monitorován výskyt nežádoucích účinků u pacientů v ordinacích praktických lékařů či u pediatrické populace.

Závěry metaanalýzy prospektivních studií z let 1966 - 1996 zabývajících se výskytem nežádoucích účinků u hospitalizovaných pacientů v USA ukázaly, že celkový výskyt nežádoucích účinků je u hospitalizovaných pacientů 6,7 %, přičemž 0,32 % z nich je smrtících. Nežádoucí účinky tak představují 4. - 6. nejčastější příčinu úmrtí v USA. V databázové studii se záznamy o více než osmi miliónech hospitalizací v USA z roku 1998 s konzervativní metodologií byl výskyt nežádoucích účinků u hospitalizovaných pacientů 1,73 %.

Výskyt nežádoucích účinků u hospitalizovaných pacientů se v dalších publikovaných pracích pohyboval až do 8 % v závislosti na zemi původu, typu nemocničního oddělení nebo věkové struktuře sledované populace. Ve francouzské studii byly jako důvod hospitalizace uvedeny nežádoucí účinky u 3,19 % hospitalizovaných, mezi něž byly zařazeny všechny věkové skupiny. V prospektivní britské studii, do které byli zařazeni pacienti ve věku nad 16 let, už byly nežádoucí účinky příčinou hospitalizace u 6,15 %. Zajímavé jsou i výsledky francouzské studie, která se zabývala výskytem nežádoucích účinků v ordinacích praktických lékařů. Vyplývá z ní, že každý praktický lékař se ve své praxi setká s 2,6 závažnými nežádoucími účinky ročně.

Z uvedeného je zřejmé, že nežádoucí účinky představují významný zdravotnický problém. Výskyt nežádoucích účinků roste s věkem pacienta a počtem podávaných přípravků. Mnohé nežádoucí účinky jsou známé a je jim možné předcházet.

## 2.3. Kdo je povinen hlásit nežádoucí účinky?

### 2.3.1. Lékaři, lékárníci a jiný zdravotnický personál

Dle zákona § 90 zákona o léčivech je povinen hlásit podezření na závažný **nebo** neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob související s použitím léčivého přípravku:

- lékař, zubní lékař a jiný zdravotnický pracovník

- lékárník, farmaceut a jiný zdravotnický pracovník

**Lékař, zubní lékař,** popřípadě **farmaceut** nebo **jiný zdravotnický pracovník**, který zaznamenal podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob související s použitím léčivého přípravku, je povinen:

- tyto skutečnosti **neprodleně oznámit** Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit,
- **poskytnout součinnost** při ověřování skutečností souvisejících s podezřením ze závažného nebo neočekávaného nežádoucího účinku a podle potřeby zpřístupnit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv dokumentaci, včetně dokumentace obsahující osobní údaje; s těmito údaji Státní ústav pro kontrolu léčiv zachází za podmínek stanovených zvláštními právními předpisy.

### ***Lékaři***

Povinnost hlásit "jiné skutečnosti" se v zákoně vyskytuje pro ty případy, kdy se nepříznivá situace po podání neshoduje s definicí nežádoucího účinku, nicméně je závažná pro zdraví léčených osob a měla by být zaznamenána. Jde například o případy předávkování či zneužití, které je možno považovat za přirozený experiment. V takovém případě je nutné nasbírat co nejvíce informací, aby byl Státní ústav pro kontrolu léčiv schopen situaci příště zvládnout lépe a především vzniku takové situace lépe předcházet. Mezi hlášené skutečnosti spadají i zachycené závady léčivých přípravků.

Pro lékaře i pro systém vyhodnocování hlášení je významné, že hlášení se vztahuje na podezření ze závažného či neočekávaného nežádoucího účinku. Podezření je důležité proto, že lékař sám nemusí být v daném okamžiku schopen jednoznačně vyhodnotit souvislost použití přípravku a nežádoucího účinku a již podezření lékaře je dostatečným signálem o možné souvislosti. Aby se předešlo přetížení lékařů i vyhodnocovacího systému, soustřeďuje se povinnost hlášení na podezření na závažné či neočekávané nežádoucí účinky, tedy na informace závažné a nové. I přes toto zúžení SÚKL uvítá i upozornění na nežádoucí účinky jiné. Všechna hlášení nežádoucích účinků jsou považována za důvěrná s ohledem na hlásící lékaře a možnost identifikovat pacienty.

### ***Lékárníci***

Vzhledem ke specifickému postavení lékárníků v oblasti výdeje léčiv, poskytování informací o lécivech, úzké interakci s pacienty a s ohledem na rozsáhlé znalosti vlastností léčiv, přikládá SÚKL informacím lékárníků o nežádoucích účincích mimořádný význam.

### 2.3.2. Držitelé rozhodnutí o registraci

Legislativně jsou povinnosti držitelů rozhodnutí o registraci zakotveny v zákoně č.378/2007 Sb. o změnách zákona o léčivech a změnách dalších zákonů:

***Držitel rozhodnutí o registraci je povinen:***

- vést podrobné záznamy o všech podezřeních na nežádoucí účinky a tyto informace předává elektronicky podle pokynů vydaných Komisí a agenturou (§ 92 odst. 1),
- zaznamenávat a **hlásit** SÚKLu všechna podezření na závažné nežádoucí účinky, o kterých byl informován zdravotnickými pracovníky **v České republice**, a to nejpozději **do 15 dnů** od obdržení informace (§ 92 odst. 2),
- **vyhodnocovat nežádoucí účinky** registrovaného léčivého přípravku a **předkládat** o nich Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv **souhrnnou zprávu doplněnou kvalifikovaným rozbořem**, a to způsobem stanoveným rozhodnutím o registraci – tzv. PSUR = Periodic Safety Update Report (§ 92 odst. 7),
- provést v případě vzniku rizika pro zdraví léčených osob veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení nepříznivého působení registrovaného léčivého přípravku na nejnižší možnou míru; tato opatření oznámí Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv nebo Veterinárnímu ústavu (§ 33 odst. 3, písm. c),
- mít trvale a nepřetržitě zajištěny služby osoby odpovědné za farmakovigilanci.

(§ 91 odst. 1 a 3).

***Farmakovigilanční osoba je povinna zajistit:***

- vytvoření a udržování systému, který zajistí, že informace o všech podezřeních na nežádoucí účinky oznámené zaměstnancům držitele rozhodnutí o registraci a obchodním zástupcům jsou shromažďovány a vyhodnocovány tak, aby byly dostupné alespoň na jednom místě ve Společenství,
- přípravu zpráv podle § 92 odst. 7 pro SÚKL a příslušné orgány členských států; pokyny Komise a agentury a prováděcí právní předpis stanoví rozsah údajů uváděných v těchto zprávách,

- zajištění, aby byla plně a rychle zodpovězena žádost SÚKL u poskytnutí doplňujících informací nezbytných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku, včetně poskytnutí informace o objemu dodávek nebo předepisování daného léčivého přípravku; tyto informace se poskytují rovněž příslušným orgánům Společenství a členských států,
- poskytování dalších informací významných pro hodnocení prospěšnosti a rizik léčivého přípravku SÚKL a případně příslušným orgánům Společenství, včetně příslušných informací o neintervenciálních studiích bezpečnosti. (§ 91 odst. 2)

Vyžaduje-li bezprostřední ohrožení zdraví **neprodlené provedení změny** a jde-li o změnu **informací o přípravku ve smyslu omezení indikací či dávkování nebo přidání kontraindikace či upozornění** vzhledem k novým informacím o bezpečnosti přípravku, ohlásí držitel rozhodnutí o registraci prokazatelným způsobem tuto skutečnost Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Neobdrží-li držitel rozhodnutí o registraci do 24 hodin od doručení nesouhlas příslušného ústavu, je možné takovou změnu provést a o její schválení požádat nejpozději do 15 dnů.  
(§ 35odst. 5 a 6)

### 2.3.3. Provozovatelé

#### **Provozovatelem se rozumí:**

- výrobce léčiv
- distributor léčiv
- fyzická nebo právnická osoba oprávněná k poskytování zdravotní péče podle zvláštních předpisů (zdravotnické zařízení)
- fyzická nebo právnická osoba provádějící výzkum léčiv
- fyzická nebo právnická osoba, která získala živnostenské oprávnění k nákupu, skladování a prodávání vyhrazených léčiv (prodejce vyhrazených léčiv)

#### **Provozovatel je povinen:**

- při výskytu nežádoucího účinku nebo závady v jakosti léčiva vyhodnotit jejich závažnost a v případě potřeby provést veškerá dostupná opatření směřující k zajištění nápravy a k omezení nepříznivého působení léčiva na nejnižší možnou míru, včetně jeho případného stažení z oběhu, a tato opatření, pokud jsou činěna v případě závady v jakosti nebo

závažného nebo neočekávaného nežádoucího účinku a pokud je neoznámil držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku, neprodleně oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

- neprodleně oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv podezření z výskytu či výskyt závady v jakosti léčiva.

**Prodejce vyhrazených léčiv je povinen vyřadit z prodeje vyhrazená léčiva, jestliže byl upozorněn na jejich nežádoucí účinek; o této skutečnosti bezodkladně informovat Státní ústav pro kontrolu léčiv, zaslat mu vzorek takového léčiva a dále postupovat podle jeho pokynů.**

## 2.4. Jak nahlásit nežádoucí účinek Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv?

### 2.4.1. Co hlásit?

Hlásit je nutné jakékoliv podezření na:

- **závažný nebo neočekávaný** nežádoucí účinek léčivého přípravku
- zneužití nebo zneužívání léčivého přípravku
- předávkování léčivým přípravkem
- lékovou interakci
- teratogenní efekt
- neúčinnost přípravku (viz obr. č. 1)

Hlásit je třeba každé podezření na nežádoucí účinek, protože rozhodnout, zda existuje kauzální vztah mezi nežádoucím účinkem a podáním léčivého přípravku je v mnoha případech (s ohledem na konkomitantní terapii, průběh onemocnění, současně probíhající onemocnění atd.) velmi obtížné. Je možné, že se se stejnou reakcí setkali i jiní zdravotničtí pracovníci a poslali hlášení, a právě kumulace počátečních „podezření“ dává v čase vzniknout dále ověřovanému farmakovigilančnímu signálu.

Při rozhodování o kauzalitě může napomoci zhodnocení časové souvislosti, případně odeznění nebo zmírnění po vysazení podezřelého přípravku. Za přesvědčivý důkaz o souvislosti mezi podáním přípravku a vznikem nežádoucího účinku se považuje znovuobjevení stejné reakce po opětovném nasazení léku. Takovýto důkaz lze však v klinické praxi z pochopitelných důvodů málokdy použít.

Závažné nežádoucí účinky je nutné hlásit, i když jsou dobře známé, jako např. anafylaxe<sup>2</sup>, krevní poruchy, endokrinní poruchy, vliv na fertilitu, krvácení, renální<sup>3</sup> či hepatální<sup>4</sup> poškození, těžké kožní reakce, závažné poškození CNS či reakce v těhotenství.

Nezamýšlenou reakci může způsobit i závada v jakosti léčivého přípravku. Tato reakce není považována za nežádoucí účinek, přesto je však nutné ji oznámit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv, který ji přezkoumá a přijme adekvátní opatření pro snížení rizika. Rozlišení závady v jakosti od nežádoucího účinku může v některých případech představovat nelehkou otázku, na niž může odpovědět až chemická laboratoř. Základní rozdíl mezi dopadem nežádoucího účinku a závady v jakosti na populaci je ten, že nežádoucí účinek obvykle představuje riziko jen pro určitou skupinu pacientů, oproti tomu závada v jakosti postihuje obvykle všechny pacienty, kterým je závadná šarže přípravku podána.

**Hlaste všechno, co považujete za neobvyklé nebo odlišné. Při hlášení podezření na nežádoucí účinek nemusíte být přesvědčeni o tom, že nežádoucí účinek byl způsoben lékem.**

---

<sup>2</sup> Anafylaxe je typ alergie s nadměrnou reakcí imunitního systému na cizorodou látku (alergen).

<sup>3</sup> Renální = ledvinový.


<sup>4</sup> Hepatální = jaterní



## 2.4.2. Jak hlásit?

### **Lékaři, lékárníci a další zdravotnický personál**

Lékaři, lékárníci a další zdravotnický personál mohou hlásit pomocí formulářů pro hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku:

- elektronický [Formulář pro hlášení nežádoucího účinku](#), který je po vyplnění automaticky předán na Oddělení farmakovigilance (přístupný z [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek))
- tištěný  [Formulář pro hlášení nežádoucího účinku.pdf](#) k dispozici je stažení

### **Vyplněný a vytištěný formulář je třeba zaslat na adresu :**

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Oddělení farmakovigilance  
Šrobárova 48  
Praha 10  
100 41

- Fax: 272 185 816
- tel.: 272 185 885
- e-mailem: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

Pro každého pacienta je nutné použít samostatný formulář. Do jednoho formuláře je však možné uvést více podezřelých léčivých přípravků i nežádoucích účinků. Pokud na formuláři není dostatek místa, je možné připojit další listy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevní protokol atd. Formulář je možné zaslat i tehdy, pokud nejsou známy všechny údaje.

Formulář by však měl vždy obsahovat:

- identifikační údaje o hlásícím (jméno, kontaktní adresa)
- identifikaci pacienta (stačí iniciály nebo věk či pohlaví)
- podezřelá látka nebo léčivý přípravek
- popis nežádoucího účinku

**V případě jakýchkoli nejasností je můžete kontaktovat SÚKL na tel. čísle 272 185 885.**

## **Pacienti**

Nově mohou hlásit nežádoucí účinky i pacienti pomocí elektronického formuláře na Informačním portále pro veřejnost [www.leky.sukl.cz](http://www.leky.sukl.cz).

Po ověření závažnosti účinku může pacient vyplnit formulář, do kterého uvede základní informace o lékaři, který mu lék předepsal (SÚKL bude uvedeného lékaře kontaktovat pro zjištění dalších podrobností), informace o léku a popis nežádoucího účinku a nakonec své kontaktní údaje.

[Formulář pro hlášení na podezření NÚ pro pacienty](http://www.leky.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek) : <http://www.leky.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

### **2.4.3. Co se děje se zasláným hlášením?**

***Každé hlášení podezření na nežádoucí účinek je zaevidováno a je mu přiděleno světově unikátní číslo.***

Informace o případech ze všech hlášení jsou vloženy do databáze nežádoucích účinků SÚKL (Centrální databáze nežádoucích účinků – CDNÚ) pod unikátním identifikačním číslem. Databáze usnadňuje sledování nežádoucích účinků a umožňuje rychlé vyhodnocení hlášení. Při zadávání a vyhodnocování hlášení je v některých případech nutné doplnit další informace, které v původním hlášení nebyly uvedeny. Může se stát, že se na Vás obrátí pracovník z oddělení farmakovigilance s prosbou o doplnění scházejících informací.

Všechna hlášení jsou předávána do databází nežádoucích účinků Evropské unie (EUDRAVIGILANCE) a Světové zdravotnické organizace.

Farmakovigilanční systém je založen na principu shromažďování a vyhodnocování informací. Tým expertů SÚKL tvořený především lékaři a farmaceuty vyhodnocuje hlášení a identifikuje případné rizikové faktory související se vznikem nežádoucích účinků. Hypotéza o příčinném vztahu mezi podaným lékem a nežádoucím účinkem (farmakovigilanční signál) vychází ze souhrnné analýzy obdržených hlášení nežádoucích účinků.

Další hodnocení farmakovigilančního signálu zahrnuje i dostupné informace z dalších zdrojů, například z:

- kazuistik publikovaných v literatuře
- klinických hodnocení

- epidemiologických studií
- informací od ostatních lékových regulačních autorit

Riziko nově zjištěného poškození je zhodnoceno v kontextu známého celkového profilu nežádoucích účinků léčivého přípravku při porovnání ostatních terapeutických alternativ a přínosů léčby při použití léčby v dané indikaci a populaci pacientů.

Všechny nové informace jsou pečlivě zhodnoceny, a pokud je to nutné, jsou přijímána regulační opatření směřující ke snížení rizik používání léčivého přípravku (viz také kapitola 2.1.3.)

#### **2.4.4. Důvěrnost**

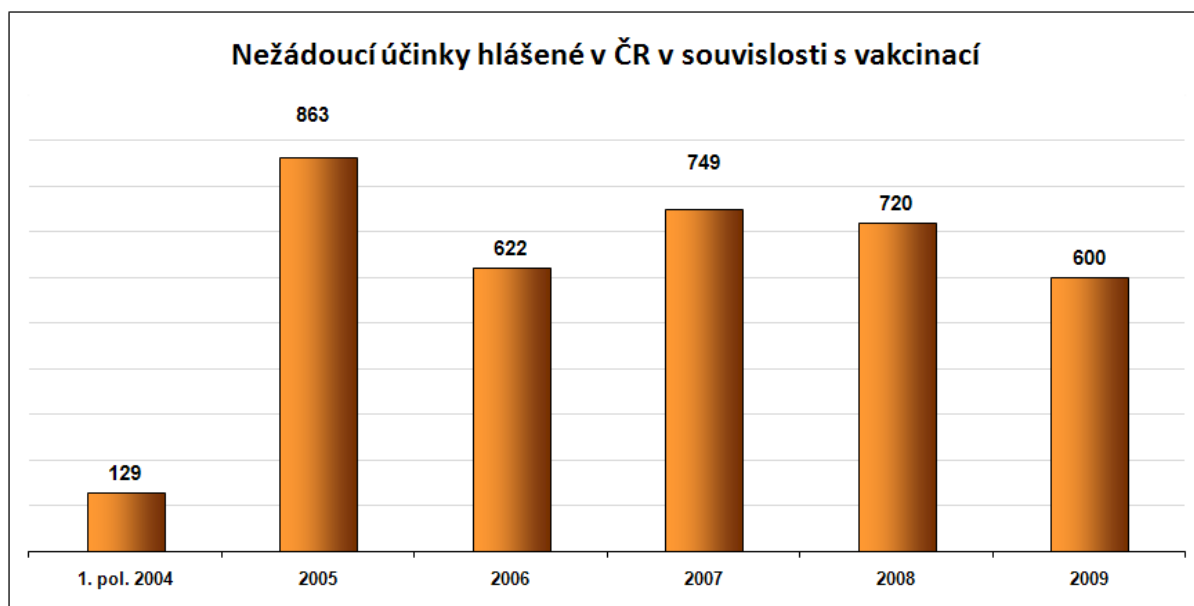
SÚKL nesdílí informace o hlásící osobě. Důvěrnost pacienta je zajištěna tím, že ve formuláři se uvádějí jen iniciály jeho jména, nikoli rodné číslo nebo jiné jednoznačně identifikující údaje.

### 3. Vývoj počtu hlášení nežádoucích účinků v České republice

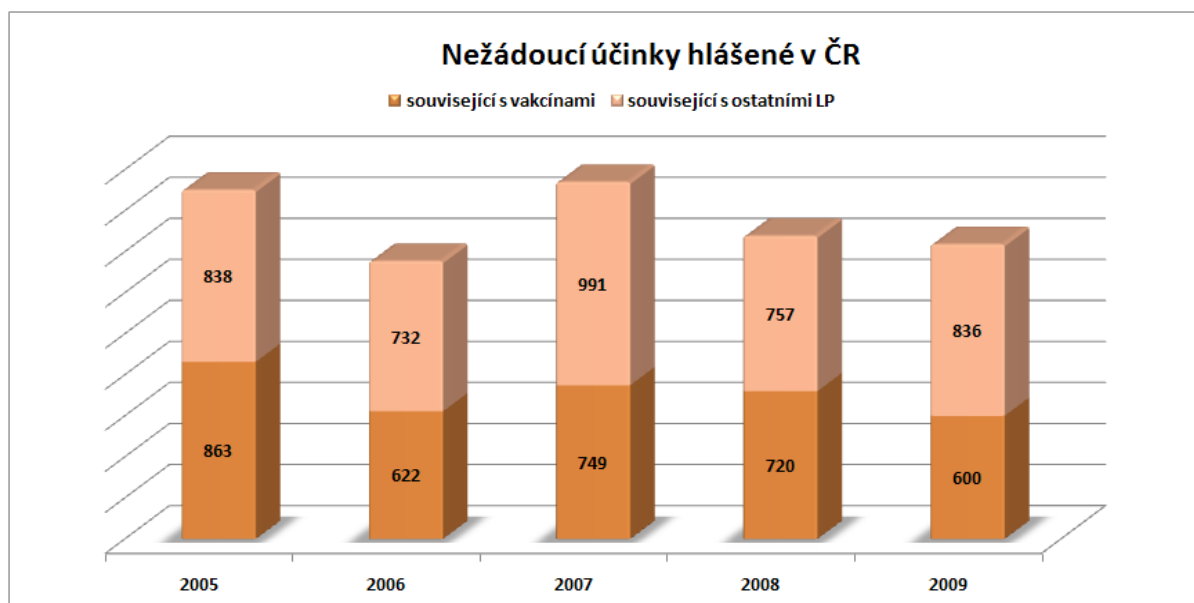
Jedním ze základních kamenů farmakovigilance je systém spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Československo bylo jednou z prvních zemí, která se zapojila do mezinárodní spolupráce při sledování nežádoucích účinků organizované Světovou zdravotnickou organizací. V osmdesátých letech dosahovaly počty hlášení v Československu až pět tisíc případů ročně. Počátkem let devadesátých došlo k výraznému poklesu počtu hlášení (a tento pokles není možné vysvětlit pouze rozdělením Československa). Přestože i po roce 1989 zůstalo hlášení zákonnou povinností zdravotnických pracovníků, snížil se počet zdravotníků ochotných hlásit nežádoucí účinky a tím přispívat ke zvýšení bezpečnosti používání farmakoterapie. Od roku 2002 dochází k pomalému nárůstu počtu hlášení nežádoucích účinků (viz graf č. 1), jedná se však pouze o zdánlivý nárůst, který je způsoben zvýšeným počtem hlášení po podání vakcín (viz grafy č. 2 - 3). Mezi hlásícími, kteří přicházejí do styku s očkovanými dětmi, probíhala velmi intenzivní osvěta, takže procento hlášení po vakcinaci je vyšší ve srovnání s ostatními léčivými přípravky. V loňském roce hlásilo na SÚKL nežádoucí účinky na jiné přípravky než vakcíny pouze 360 lékařů, což představuje přibližně jedno procento z českých lékařů. Ostatní zdravotničtí pracovníci jako lékárníci či zdravotní sestry představují pouze nepatrný zlomek hlásících.



Graf č. 1



**Graf č. 2**



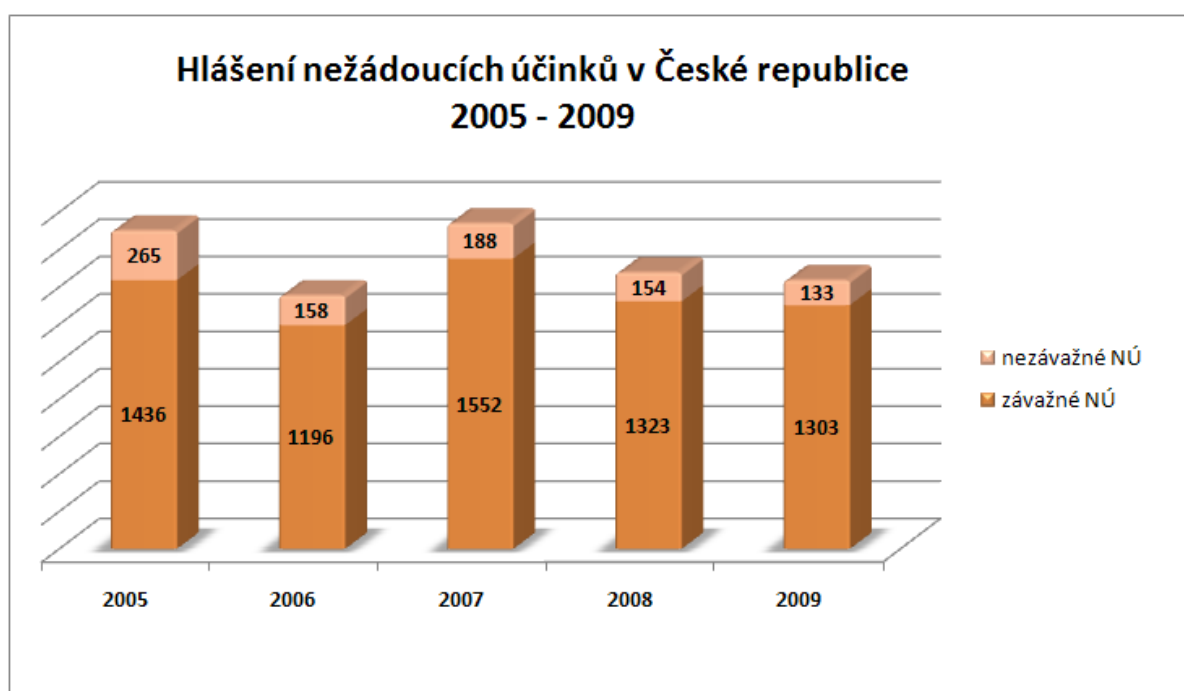
**Graf č. 3**

Lze se domnívat, že důvody, proč došlo k poklesu hlášení nežádoucích účinků, jsou různorodé. Nejčastěji uváděnou příčinou bývá nedostatek času nebo značné množství jiných formulářů, které je nutné vyplňovat. Někdy může od nahlášení nežádoucího účinku odrazovat i nejistota, zda se skutečně jedná o nežádoucí účinek daného léčiva. Takovéto případy jsou časté zvláště, pokud jde o účinek neočekávaný či neobvyklý, kdy nemusí být rozhodování o možné souvislosti s podáním léčivého přípravku jednoduché.

### 3.1. Vývoj počtu hlášení nežádoucích účinků dle závažnosti

Graf č. 5 zobrazuje vývoj počtu hlášení nežádoucích účinků v České republice dle závažnosti<sup>5</sup> v letech 2005 - 2009.

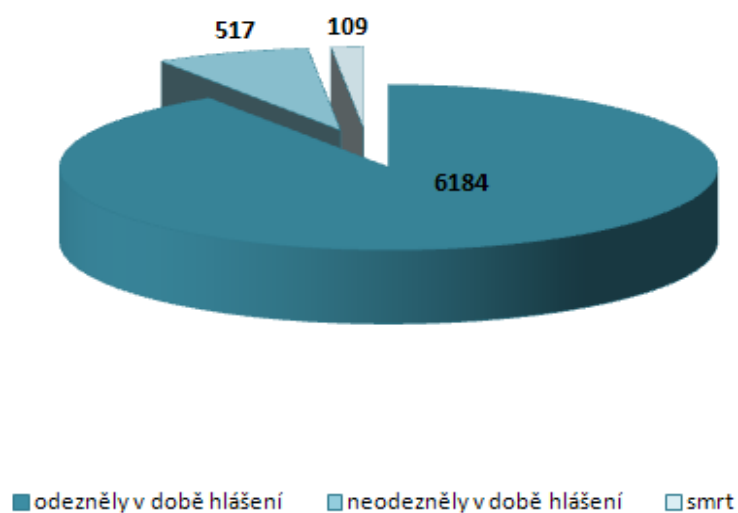
Graf č. 6 zobrazuje hlášení závažných nežádoucích účinků v České republice v letech 2004 - 2009 a jejich dopad na zdravotní stav pacienta.



**Graf č. 5**

<sup>5</sup> Závažný nežádoucí účinek je takový, který ohrozí život, způsobí smrt, vyžaduje hospitalizaci nebo ji prodlouží, významně omezí schopnosti, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená anomálie u potomků.

## Hlášení závažných nežádoucích účinků v ČR 2004 - 2009



**Graf č. 6**

## **4. Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2009**

*V roce 2009 bylo zasláno 1 436 hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ), z nichž 848 zaslali zdravotničtí pracovníci a 588 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder – držitel rozhodnutí o registraci).*

*Zdravotničtí pracovníci zaslali o 181 hlášení méně než v roce 2008.*

*V roce 2009 hlásilo podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků 366 zdravotnických pracovníků, především lékařů.*

*Z 1436 zpracovaných hlášení se u 1 303 hlášení jednalo o závažné a u 133 případů o nezávažné nežádoucí účinky.*

### **4.1. Hlášení dle kvalifikace hlásícího**

Podle kvalifikace hlásícího je možné vyhodnotit pouze hlášení zasláná na SÚKL přímo zdravotnickými pracovníky (tj. 848 hlášení), protože u hlášení od MAH není kvalifikace hlásícího lékaře uvedena.

*Hlášení po podání ostatních vakcín zasílají především pediatři. Mezi dalšími odbornostmi, které častěji hlásí nežádoucí účinky, jsou praktičtí lékaři, internisté, kožní lékaři a radiologové.*

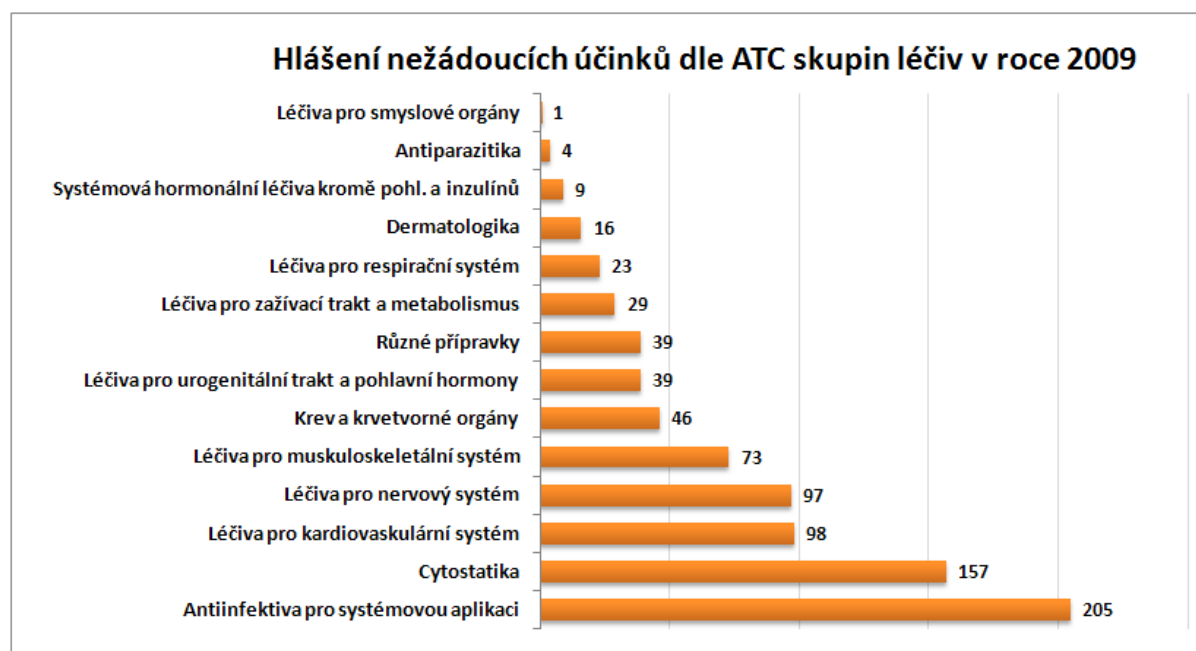
*V roce 2009 přišlo 11 hlášení podezření na nežádoucí účinky od lékárníků.*

**Tabulka č. 2 - Počty hlášení nežádoucích účinků podle kvalifikace hlásícího**

Kvalifikace	Odbornost	Počet hlášení
Lékař	Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	7
	Chirurgie	3
	Diabetologie	2
	Gerontologie a LDN	1
	Gynekologie a porodnictví	7
	Hematologie a krevní transfúze	11
	Hygienická stanice	12
	Imunologie	16
	Infekční odd.	23
	Interní odd.	46
	Kardiochirurgie, cévní chirurgie	3
	Kožní	82
	Neurologie	11
	Oční	10
	Onkologie	20
	ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	2
	Ortopedie	2
	Pediatric (lékař pro děti a dorost)	116
	Plicní (TRN)	267
	Praktický lékař	117
	Psychiatrie	3
	Radiologie	21
	Rehabilitace	1
	Revmatologie	1
	Urologie	3
	Neuvedeno	37
	Jiný zdravotník	Neuvedeno
Plicní (TRN)		6
Lékárník		11
Pacient		1
Součet		848

## 4.2. Hlášení dle ATC skupin léčiv

Graf č. 7 zobrazuje hlášení nežádoucích účinků dle ATC léčiv v roce 2009.



Graf č. 7

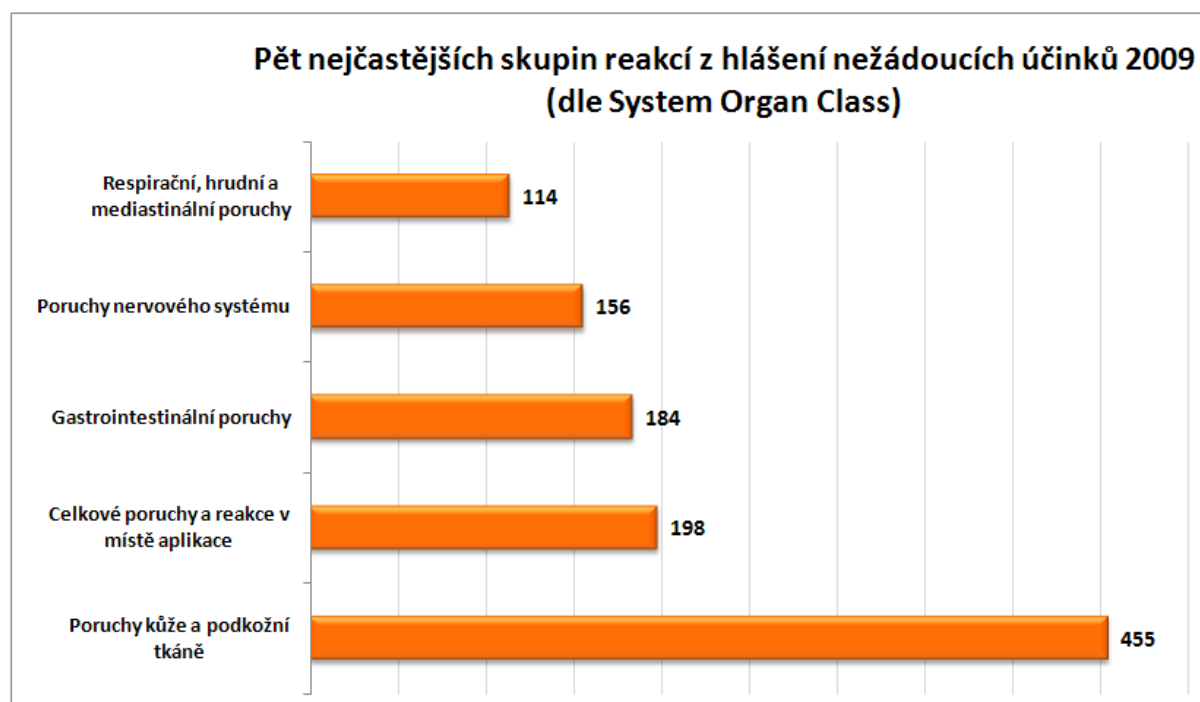
## 4.3. Nejčastější skupiny reakcí

Dle System Organ Class (skupiny lékařských termínů z terminologie MedDRA rozdělené podle lékařských oborů

Jedno hlášení může obsahovat více než jednu reakci, proto se počet hlášení a počet reakcí nemusí shodovat.

System Organ Class	Počet reakcí	Počet hlášení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	455	209
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	198	96
Gastrointestinální poruchy	184	85
Poruchy nervového systému	156	74
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	114	75
Cévní poruchy	106	56
Poruchy krve a lymfatického systému	91	51
Vyšetření	88	41
Infekce a infestace	86	35
Srdeční poruchy	74	37
Poruchy imunitního systému	54	20
Psychiatrické poruchy	48	24
Poruchy metabolismu a výživy	38	18

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	37	34
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	34	31
Poranění, otravy a procedurální komplikace	28	18
Poruchy ledvin a močových cest	23	14
Poruchy jater a žlučových cest	19	17
Poruchy oka	19	12
Poruchy reprodukčního systému a prsu	17	16
Poruchy ucha a labyrintu	9	9
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	9	9
Endokrinní poruchy	7	7
Vrozené, familiární a genetické vady	6	6
<b>Celkem reakcí</b>	<b>1900</b>	<b>994</b>



**Graf č. 8**

## Závěr

Nežádoucí účinky léčivých přípravků jsou v různé míře součástí téměř jakékoli farmakoterapie. Ne všechny je možné identifikovat v průběhu předregistračních klinických hodnocení a tím nabývá významu jejich detekce poregistrační. Ti, kdo se s dosud nepopsanými nežádoucími účinky nejčastěji setkávají, ať již v ordinacích, na nemocničních odděleních či v lékárnách, jsou zdravotničtí pracovníci. Každý nahlášený nežádoucí účinek je kamínkem v mozaice informací dostupných o léčivé látce. Každý zdravotnický pracovník má možnost do této mozaiky přispívat a tím snižovat možná rizika spojená s farmakoterapií, kterou používá u svých pacientů.

**Oddělení farmakovigilance SÚKL děkuje všem, kteří v roce 2009 nahlásili podezření na nežádoucí účinek.**

## Použitá literatura

---

Bond CA, Adverse Drug Reaction in United States Hospital, *Pharmacotherapy*,2006;26(5):601-608

Haramburu F, Incidence and prevalence of adverse drug reaction, *Presse Med*,2000;29(2):111-114

Lacoste-Roussillon C, Incidence of serious adverse drug reaction in general practice: a prospective study, *Clin Pharmacol Ther.*,2001;69(6):458-62

Lazarou J, Incidence of Adverse Drug Reaction in Hospitalized Patients, *JAMA*, 1998;279:1200-1205

Pirmohamad M, Adverse drug reaction as cause of admission to hospital, prospective analysis of 18 820 patients, *BMJ*,2004;329:15-19

Pouyanne P, Admission to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study, *BMJ*,2000;320:1036