
Nežiaduce účinky liekov

PharmDr. Ján Mazag a kolektív

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

11. 7. 2006

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

ŠÚKL je orgánom štátnej správy na úseku humánnej farmácie a drogových prekurzorov

ŠÚKL je organizáciou, ktorá zabezpečuje štátny dozor a vykonáva inšpekciu všetkých farmaceutických činností na úseku:

- správnej výrobnnej praxe*
- správnej veľkodistribučnej praxe*
- správnej laboratórnej praxe*
- správnej klinickej praxe*
- správnej lekárskej praxe na území SR*

ŠÚKL vykonáva dozor nad kvalitou, bezpečnosťou a účinnosťou liečiv a zdravotníckych pomôcok

ŠÚKL vydáva rozhodnutia o registrácii humánnych liekov a registruje zdravotnícke pomôcky

ŠÚKL je podriadenou organizáciou Ministerstva zdravotníctva SR

Medzinárodná spolupráca

- **EMEA**
- **EK**
- **EDQM**
- **OECD**
- **PIC/Scheme**
- **WHO**
- **Other Agencies (CZ, H, SLO)**

Národná spolupráca

- Ministerstvo zdravotníctva
- Ministerstvo hospodárstva
- Ministerstvo životného prostredia
- Ministerstvo pôdohospodárstva
- Centrum pre chemické látky
- Slovenská národná akreditačná služba
- Úrad pre normalizáciu, metrológiu a skúšobníctvo
- Slovenská spoločnosť pre kvalitu
- ďalšie organizácie

Podmienky dostupnosti lieku v SR

1. Registrácia

EMA / Štátny ústav pre kontrolu liečiv

- Kvalita, bezpečnosť, účinnosť v zmysle legislatívy
- Zákon o liekoch a zdravotníckych pomôckach (č.140/1998 Z.z.)

2. Klasifikácia

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Kategórie: lieky na predpis a voľnopredajné lieky

3. Cenotvorba

Ministerstvo zdravotníctva

- Stanovovanie konečných cien liekov
- Kritériá: porovnanie cien liekov v referenčných krajinách, výrobné náklady pre lokálne vyrábané lieky

Ceny uverejňované MZ SR

4. Úhrada z verejných zdrojov - kategorizácia

Ministerstvo zdravotníctva na základe odporúčania kategorizačnej komisie

- Rozhodnutie o výške úhrad
- Kritériá : odborné kritériá a ekonomické kritériá

Vydanie kategorizačného zoznamu

5. Distribúcia

Pacienti



LIEK



- je liečivo alebo zmes liečiv a pomocných látok upravených technologickým procesom do liekovej formy a určených na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií.

Liečivo – účinná látka

- je chemicky jednotná alebo nejednotná látka ľudského, rastlinného, živočíšneho, chemického alebo prírodného pôvodu, ktorá je nositeľom biologického účinku využiteľného na ochranu pred chorobami, na diagnostiku chorôb, liečenie chorôb alebo na ovplyvňovanie fyziologických funkcií

ATC skupina

- WHO definícia:
 - systém anatomickeo-terapeutickej a chemickej klasifikácie liečiv

V ATC systéme sú liečivá rozdelené do skupín podľa orgánov alebo systémov, ktoré ovplyvňujú a podľa ich chemických, farmakologických a terapeutických vlastností

ATC používa klasifikáciu liečiv podľa INN názvov (International Non-proprietary Name)

Farmakovigilancia

- je veda o zhromažďovaní, monitorovaní, výskume a hodnotení údajov o účinkoch liekov, biologických produktov, fytofarmák a tradičných liekov používaných v klinickej praxi s cieľom identifikovať nové informácie o nežiaducich účinkoch a ich spätné aplikovanie do praxe, ktoré vedie k bezpečnejšiemu užívaniu liekov.

Farmakovigilancia

➔ Nepretržité monitorovanie bezpečného užívania liekov:

- zhromažďovanie, analýza a výmena údajov
- hodnotenie pomeru prínosu a rizika
- znižovanie rizika pri užívaní liekov

Partneri vo farmakovigilancii:

- držiteľ registračného rozhodnutia
- zdravotnícki pracovníci, odborné spoločnosti, vedenie nemocníc
- Štátny ústav pre kontrolu liečiv
- pacient, patientské organizácie
- médiá, *poistovne?*

Povinnosť hlásiť NÚL

- **KOMU:** ŠÚKL
- **KTO:**
 - držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku
 - osoba oprávnená predpisovať lieky
 - osoba oprávnená vydávať lieky
- **AKO:**
 - CIOMS formulár
 - formulár ŠÚKL



CIOMS formulár

- CIOMS – Council for International Organisations of Medical Sciences
je mimovládna organizácia, ktorá koordinuje a kooperuje s EMEA (European Agency for Evaluation of Medicinal Products, Londýn), FDA (Food and Drug Administration, USA), WHO a japonskou liekovou agentúrou, ktorá reprezentuje ázijské krajiny, systém medzinárodných požiadaviek vo farmakovigilancii, ktorý je nevyhnutný pre účinnú celosvetovú komunikáciu
- **CIOMS formuláre** – celosvetovo prijatý spôsob komunikácie NÚL pre držiteľov registračného rozhodnutia
- **formulár ŠÚKL** – Správa o nežiaducom účinku lieku – je určený na komunikáciu NÚL pre zdravotníckych pracovníkov na Slovensku (je možné zakúpiť si ho ako oficiálne tlačivo, dostupný je na www.sukl.sk - bezpečnosť liečiv)

Nežiaduca udalosť, nežiaduca reakcia

- **Nežiaduca udalosť** – (Adverse Event – AE) [tento termín sa používa sa v klinickom skúšaní]
každá nepriaznivá zdravotná udalosť, ktorá sa môže objaviť počas liečby farmaceutickým výrobkom, ale ktorá nemusí mať bezprostredne kauzálny vzťah s touto liečbou
- **Nežiaduca reakcia** (Adverse Drug Reaction – ADR)
v našom zákone ako *nežiaduci účinok*
každá škodlivá a nechcená reakcia, ktorá sa objavuje pri dávkach, normálne používaných u ľudí pri profylaxii, diagnóze alebo liečbe choroby, alebo pre modifikáciu fyziologických funkcií (*každá škodlivá a nechcená reakcia, ktorá vznikla po podaní lieku v určených dávkach*)

Neočakávaný nežiaduci účinok, závažný nežiaduci účinok

- **Neočakávaný nežiaduci účinok (Unexpected adverse reaction)**

nežiaduci účinok lieku, ktorého povaha, závažnosť alebo účinok nie je v zhode so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC)

- **Závažný nežiaduci účinok (Serious ADR)**

každý nežiaduci účinok lieku, ktorý spôsobuje smrť, ohrozuje život chorého, vyžaduje hospitalizáciu alebo jej predĺženie, vyvoláva zdravotné postihnutie alebo závažnú alebo trvalú neschopnosť pacienta, alebo sa prejavuje vrodenou úchylkou (kongenitálna anomália), alebo znetvorením (malformácia)

Signál

- Hlásená informácia o možnom príčinnom vzťahu medzi nežiaducou udalosťou a liečivom, ktorá nebola dosiaľ známa alebo nebola dostatočne dokumentovaná
 - aspoň 3 podobné hlásenia
 - NÚ je závažný (obvykle)
 - existuje teoretické vysvetlenie pôvodu reakcie na podklade farmakodynamiky

Terapeutický index, terapeutické okno, terapeutická šírka

- **Terapeutický index**

- vzťah medzi dávkou potrebnou k vyvolaniu žiaduceho účinku a dávkou, ktorá vyvolá nežiaduci účinok

Určuje sa v experimentálnych štúdiách obvykle ako pomer strednej toxickej dávky (TD_{50}) k strednej účinnej dávke (ED_{50}).

U ľudí sa určí iba zriedkavo – klinické štúdie a klinická prax vedú k zisteniu bežného rozsahu účinných dávok a intervalu dávok, ktoré sú potenciálne toxické

- **Terapeutická šírka**

- je rozdiel medzi dávkou toxickou a dávkou terapeutickou (všeobecne sú liečivá s malou terapeutickou šírkou považované za menej bezpečné)

- **Terapeutické okno**

- je rozsah dávok liečiva, kedy sa dosahuje požadovaný terapeutický efekt bez nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky liekov

hlavné skupiny

- Typ A (Augmented)

- farmakodynamický efekt závislý na dávke
- NÚ sa môžu vyskytnúť u každého lieku

napr. hypnotický účinok po H_1 antagonistoch

- Typ B (Bizarre)

- len u niektorých jedincov
- idiosynkratické reakcie
- účinok nezávislý na dávke
- tzv. „pacientove reakcie“
- predvídateľné
- nepredvídateľné



Nežiaduce účinky liekov

hlavné skupiny - typ B (pokračovanie)

- genetický polymorfizmus

rýchly / pomalý acetylátor (prokaínamid, izoniazid atď.)

rýchly / pomalý metabolizér

- polymorfizmus cytochrómu P 450

CYP 2C9



warfarín, tolbutamid
(až 30%)

CYP 2D6

nortriptylin
(10%)

CYP 2C19

omeprazol, diazepam
(3-6% belochovej, 8-23% Ázia)



(10%)



CYP 1A2



teofylín ↔ fluvoxamín

CYP 3A4

steroidy ↔ ketokonazol

CYP2D6

β-blokátory ↔ SSRI
sertindol ↔ chinidín

CYP 2C9

SAIDs ↔ sulfafenazol



teofylín ↔ kapustovité

steroidy ↔ dexametazón
fentyoín, ľubovník

-

NSAIDs ↔ barbituráty

Nežiaduce účinky liekov - podskupiny

- **Typ C (Continuous)**

- liek môže naštartovať chorobný proces

- napr.: analgetická nefropatia, neuroleptiká » tardívna dyskinéza
kontraceptíva, HST » rakovina prsníka



- **Typ D (Delayed)**

- odstup niekoľkých rokov, resp. generácie

- napr. diethylstilbestrol v tehotenstve »»» častejší výskyt karcinómu vagíny u dcéry

- **Typ E (Ending of use)**

- syndróm z vynechania

- napr.: kortikosteroidy × zlyhanie obličky, β-blokátory × zhoršenie hypertenzie, IM

Definície nežiaducich účinkov liekov podľa frekvencie ich výskytu

Nežiaduce účinky	Výskyt	Výskyt v %
veľmi časté	> 1 z 10	> 10%
časté	1 z 10 - 1 zo 100	1% - 10%
menej časté	1 zo 100 - 1 z 1000	0.1% - 1%
zriedkavé	1 z 1000 - 1 z 10 000	0,1% - 0,01%
veľmi zriedkavé	< 1 z 10 000	< 0,01%

Najčastejšie prejavy NÚL

1. Kožné prejavy
2. Neurologické prejavy
3. ORL prejavy
4. Očné prejavy
5. Nefrologické prejavy
6. Reumatické prejavy
7. GIT prejavy
8. Endokrinologické prejavy
9. Metabolické prejavy
10. Hematologické prejavy
11. Kardiovaskulárne prejavy
12. Pľúcne prejavy

Spontánne monitorovanie NÚL v SR

- počet lekárov cca 16 700
- systém spontánneho hlásenia NÚL – zapojených len cca 500 lekárov
- počet hlásení NÚL v SR v kontexte EÚ predstavuje štandardný priemer

Počet hlásení NÚ 1996 - 2005

Rok	Počet hlásení	Z toho farmaceuti	Počet liekov	Závažné NÚ
1996	525	0	206	149 (28%)
1997	417	0	174	142 (34%)
1998	487	0	235	162 (33%)
1999	533	0	259	213 (40%)
2000	565	0	312	172 (30%)
2001	924	4	249	215 (23%)
2002	740	2	301	200 (27%)
2003	772	3	432	173 (22%)
2004	860	10	438	185 (22%)
2005	1282	17		129 (10%)

Liečivá najčastejšie spôsobujúce NÚ

Rok	Liečivo
1996	ampicipín, kotrimoxazol, amoxicilín
1997	ampicilín, amoxicilín, kotrimoxazol
1998	amoxicilín, amoxicilín + kyselina klavulánová, ampicipín
1999	amoxicilín, amoxicilín + kyselina klavulánová, ampicipín
2000	amoxicilín, amoxicilín + kyselina klavulánová, kotrimoxazol
2001	ramipril, perindopril, elanapril
2002	ramipril, perindopril, BCG vakcína
2003	BCG vakcína, fenofibrát, trandolapril, ketoprofén
2004	protitetanová vakcína, amoxicilín + kyselina klavulánová

Výskyt NÚL

- **takmer dvojnásobne vyšší u žien ako u mužov**
ženy sú citlivejšie na pôsobenie liekov, napr. častejší výskyt NÚL pri liečbe digitálistom, heparínom, kaptoprilom, chloramfenikolom atď., ženy majú väčší záujem o svoje zdravie a lepšie spolupracujú so zdravotníckymi pracovníkmi
- **najčastejšie je hlásený vo vekových skupinách 25 - 60 rokov a 61 - 79 rokov**
výskyt NÚL s vekom stúpa:
 - postupné zmeny metabolizmu a vylučovania
 - stúpajúci výskyt ochorení a počet užívaných liekov

Spolupráca s EMEA - CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) - vybrané príklady

- NSAIDs - dlhodobé prehodnocovanie pomeru prínosov a rizík ⇒ **výstup:**
 - ⇒ piroxikam: negatívny pomer prínosov a rizík pre systémové použitie
 - ⇒ ketoprofén: pozitívny pomer medzi prospechom a rizikom pri systémovom použití (limitovaná maximálna dávka 200mg/deň)
- domperidon – predĺženie QT intervalu ⇒ **výstup:**
 - ⇒ národné agentúry budú iniciovať implementáciu schválených zmien
- repaglinid – postregistračná štúdia – nové poznatky o kardiovaskulárnej bezpečnosti ⇒ **výstup:**
 - ⇒ DRR podá žiadosť o zmenu II. typu
- bisfosfonáty – osteonekróza čeľuste ⇒ **výstup:**
 - ⇒ schválená zmena SPC v celej skupine bisfosfonátov
- Makrolidové imunopresanty na topické použitie (pimekrolimus) – malignity pri dlhodobom používaní vrátane lymfómov a kožných nádorov ⇒ **výstup:**
 - ⇒ list zdravotníckym pracovníkom (tzv. DDL), komunikácia s verejnosťou (ŠÚKL 27.3.2006, zmena SPC)

Vývoj nákladov na lieky v absolútnych číslach a medziročné porovnanie za 5 rokov

Absolútne čísla	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
výdavky na lieky v mil Sk	16 728	18 463	21 450	22 812	23 046	25 734	26 300
<i>z toho ZP</i>	<i>15 328</i>	<i>16 935</i>	<i>19 625</i>	<i>20 879</i>	<i>19 951</i>	<i>22 640</i>	<i>23 500</i>
z toho občania	1 400	1 528	1 825	1 933	3 095	3 094	2 800
<i>z toho "nové"</i>	<i>717</i>	<i>828</i>	<i>1 120</i>	<i>1 318</i>	<i>1 306</i>	<i>1 900</i>	<i>2 200</i>
spotreba (počet balení celkovo v mil ks)	98,4	97,5	98,7	91,6	81,2	85,8	88,0
<i>z toho spotreba (počet balení " nové")</i>	<i>0,70</i>	<i>0,66</i>	<i>0,73</i>	<i>0,74</i>	<i>0,76</i>	<i>0,85</i>	<i>0,95</i>
likvidované lieky v kg	25 000	37 823	41 627	40 395	40 087	44 729	
<i>počet receptov (priemer) v mil</i>	<i>49,2</i>	<i>48,8</i>	<i>49,4</i>	<i>45,8</i>	<i>40,6</i>	<i>42,9</i>	<i>44,0</i>
počet kategorizovaných liekov liekov	4 650	4 640	4 600	4 503	4 415	4 533	4 600
<i>počet liekov bez doplatku pac.</i>	<i>1 669</i>	<i>1 368</i>	<i>1 036</i>	<i>1 167</i>	<i>1 362</i>	<i>1 477</i>	<i>1 500</i>
počet registrovaných liekov	29 654	30 895	31 688	31 993	24 470	27 110	28 885
<i>z toho homeopatických liekov</i>	<i>12 649</i>	<i>12 817</i>	<i>12 848</i>	<i>14 677</i>	<i>10 011</i>	<i>10 010</i>	<i>10 003</i>

AKTIVITY POSTREGISTRAČNEJ KONTROLY KVALITY LIEKOV

AKTIVITA	rok 2005	prvý polrok 2006
stiahnutie liekov	37	6
pozastavenie liekov	-	-
uvoľnenie liekov	5	2
zasadania ZPKL	4	2
SOKL (príprava, tlač, rozposlanie)	4	2
oznamy Rapid alert	105	58
príjem a spracovanie hlásení od distributérov	1 654	531
vzorkovanie liekov z hlásení	44	79
sampling EDQM-OMCL	7	1
objednávanie referenčného materiálu	40	26
reklamácie	39	10

AKTIVITA	rok 2005	prvý polrok 2006
spolupráca so Sekciou bezpečnosti - NÚL	20	6
spolupráca so Sekciou zdravotníckych pomôcok	18	15
výnimky obalov (cudzojazyčne, z registrač. dokumentácie a pod.)	124	43
preznačovanie času použiteľnosti	43	4
prijem hlásení výrobcov SR+ certifikáty	16 hlásení + certifikáty	6+ certifikáty
výkon práce manažéra kvality na sekcii inšpekcií	33	17 auditov
metodické vedenie CEV	priebežne	priebežne
korešpodencia	190	67
prednášky (SZU , SLK)	2	3
publikácie do Zdravotníckych novín a Lekárniky	12	6
Spolupráca s colným úradom	-	10

ATC indikačné skupiny stiahnutých liekov 2005

názov lieku	indikačná skupina	ATC
Jecoris Asseli Oleum		surovina
ULTRACORNETOL OPH SUS INST	ophtalmologica	S01BA04
LIPANTHYL CPS	HYPOLIPIDEMICA	C10AB05
ANTILYSIN INJ	ANTICOAGUANCIA	B02AB01
BEXTRA TBL FLM	ANTIREUMATICA	M01AH03
VEPESID CPS	CYTOSTATICA	L01CB01
MONOZIDE TBL	HYPOTENZIVUM	C09BA09
MYCOMAX CPS	ANTIMYCOTICA	J02AC01
MESOCAIN GEL	LOKÁLNE ANESTETICUM	N01BB
HEXAVAC INJ	IMUNOPREPARATA	J07CA09
MONOPRIL TBL	HYPOTENSIVA	C09AA09
METHYLERGOMETRIN INJ	UTEROTONICA	G02AB01
NEOLUTIN INJ	HORMONA	G03DA03
PAMYCON ROZ. NA PRIPR. KVAPIEK	ANTIBIOTICA	D06AX
FEM 7	HORMONA	G03CA03

ATC indikačné skupiny liekov uvoľnených po stiahnutí 2005

názov lieku	indikačná skupina	ATC
EUKLAZID TBL	ANTIDIABETICA	A10BB09
MEDOCRIPTINE TBL	GYNECOLOGICA	G02CB01
DENEREL TBL	ANTIISTAMINICA	R06AX17
RIVOTRIL TBL	ANTIEPILEPTICA	N03AE01
RECTODEL SUPP	HORMONY	H02AB07

ATC indikačné skupiny stiahnutých liekov 2006

názov lieku	indikačná skupina	ATC
HYCAMTIN INJ	CYTOSTATICA	L01XX17
ISOKET INF	VASODILATANCE	C01DA08
CLEXANE INJ	ANTICOAGUANTIA	B01AB05
PLEXXO TBL	ANTIEPILEPTICA, ANTICONVULSIVA	N03AX09
AMPISULCILLIN INJ	ANTIBIOTICA	J01CR01



Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Kvetná 11

825 08 Bratislava 26

www.sukl.sk