

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE



DIPLOMOVÁ PRÁCE

FARMAKOVIGILANCE LÉČIVÉ LÁTKY ZOLPIDEM

ROMAN VOREL

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2018

Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval svému školiteli PharmDr. Janu Kostříbovi, Ph.D. za umožnění zpracování tohoto tématu a jeho pomoc při tvorbě práce. Dále bych rád poděkoval MUDr. Evě Jirsové, vedoucí oddělení farmakovigilance Státního ústavu pro kontrolu léčiv, za konzultace a Ing. Martině Fedáčkové ze Státního ústavu pro kontrolu léčiv za přípravu tabulky hlášení podezření na nežádoucí účinky.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpal, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci jsou řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové, 28. 8. 2018

Roman Vorel

ABSTRAKT

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Sociální a klinické farmacie

Autor: Roman Vorel

Školitel: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

Název diplomové práce: Farmakovigilance léčivé látky zolpidem

Úvod: Bezpečnost léčiv se od druhé poloviny 20. století stala velmi důležitým tématem nejen v rámci farmacie. S tím souvisí od té doby zvyšující se důraz na testování léčiv před uvedením na trh, ale i jejich následující monitorování, aby byla co nejvíce zpřesněna terapeutická hodnota, která informuje o poměru prospěchu a rizika terapie. Monitorováním rizik léčiv se zabývá obor farmakovigilance. Zolpidem je léčivá látka z řad hypnotik, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti. Většina odborníků doporučuje zolpidem jako léčivo první volby při akutní nespavosti, a proto ho lze v současnosti považovat za jedno z nejvýznamnějších hypnotik.

Cíle: Cílem práce je analýza spontánních hlášení podezření na NÚ v letech 2004 až 2017 na léčivou látku zolpidem. Práce se zaměřuje nejen na hlášení z ČR, ale i z celého světa a porovnává je. Dále jsou posouzeny informace uvedené v SPC jednotlivých léčivých přípravků obsahujících léčivou látku zolpidem, které byly obchodovány v ČR v letech 2004 až 2017.

Metodika: V práci byla použita následující data z let 2004 až 2017: 1) Výpis z databáze spontánních hlášení podezření na NÚ na území ČR (zdroj: SÚKL) 2) Tabulky spontánních hlášení podezření na NÚ z celého světa (zdroj: EMA) 3) Tabulka distribuce léčivých přípravků v rámci ČR do zdravotnických zařízení (zdroj: SÚKL) 4) SPC léčivých přípravků distribuovaných do lékáren v daném období (zdroj: SÚKL).

Výsledky a závěr: Spotřeba zolpidemu v ČR v letech 2004 až 2017 neustále rostla. V roce 2017 bylo 53,6 % DDD distribuovaných v baleních se 100 tabletami, což vyvolává domněnku, že dochází k zneužívání velkých balení. Hlášení podezření NÚ na zolpidem v ČR také rostlo. Důvodem je nárůst spotřeby a celkový trend vyššího počtu hlášení. Současně se zolpidemem nebyla v 68 % hlášení současně podána žádná jiná

podezřelá nebo interagující látka. 89 % hlášení bylo závažných. Mírně nadpoloviční většina pacientů byly ženy. Zastoupení věkových kategorií pacienty bylo rovnoměrné. Téměř polovinu případů nahlásili lékaři, téměř čtvrtinu farmaceuti, zbytek jiní zdravotníci a pacienti. Celosvětově u zolpidemu také roste počet hlášení. Situace v ČR z hlediska kategorií hlášených NÚ koreluje se situací ve světě.

ABSTRACT

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: Social a Clinical Pharmacy

Author: Roman Vorel

Supervisor: PharmDr. Jan Kostřiba, Ph.D.

Title of Diploma Thesis: Pharmacovigilance of active substance zolpidem

Introduction: Drug safety became very important topic in the second half of 20th century, even beyond pharmacy. It relates to increasing impact on testing of drugs before launch onto the market, but also following monitoring, so the benefit and risk ratio of drug can be determined. Pharmacovigilance takes care of monitoring of drug use risk. Zolpidem is active substance from class hypnotics and it is used for short-term treatment of insomnia. Most professionals recommend zolpidem as first line treatment of acute insomnia. That is why it can be considered as one of the most important hypnotic drugs.

Objectives: The aim of this diploma thesis is to analyze spontaneous reports for adverse drug reaction for zolpidem from years 2004 to 2017. The thesis focus on reports from the Czech republic but also from the whole world. The information in SPC of medicinal products containing zolpidem which were distributed from 2004 to 2017 are compared.

Methods: Following data from years 2004 to 2017 were used: 1) List of spontaneous reports for adverse reaction from the Czech republic (source: SÚKL) 2) List of spontaneous reports for adverse reaction from the whole world (source: EMA) 3) List of medicinal products distribution in the Czech republic (source: SÚKL) 4) SPC of medicinal products containing zolpidem distributed in the Czech republic.

Results and conclusion: Use of zolpidem in the Czech republic was increasing from year 2004 to 2017. 53, 6 % of DDD of zolpidem were distributed in big 100 tablet packages in 2017, which leads to suspicion that the big packages can be misused. Number of report for zolpidem was increasing. The reason is increase of use of zolpidem and general increase of all reports. There was no other suspicious or

interacting drug reported along with zolpidem in 68 % reports. 89 % of reports were serious. More than half of patients from reports were women. Patients from report were from all ages categories. Almost half of reports were from doctors, almost quarter from pharmacists, the rest were from patients and other medical staff members. Number of reports for zolpidem in the world also increase. Same categories of adverse drug reactions are reported in both world and the Czech republic.

OBSAH

| | |
|---|-----------|
| 1. ÚVOD..... | 10 |
| 2. CÍL PRÁCE..... | 11 |
| 3. TEORETICKÁ ČÁST..... | 12 |
| 3.1 Obecné informace o farmakovigilanci | 12 |
| 3.2 Právní řád | 12 |
| 3.3 Cíle farmakovigilance | 13 |
| 3.4 Stručná historie..... | 15 |
| 3.5 Mezinárodní organizace | 16 |
| 3.6 Státní ústav pro kontrolu léčiv | 17 |
| 3.6.1 Opatření Státního ústavu pro kontrolu léčiv..... | 17 |
| 3.6.2 Informační činnost | 18 |
| 3.6.3 Aktivita v rámci celoevropského monitorování | 19 |
| 3.7 Systém spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinek | 19 |
| 3.7.1 Subjekty poskytující hlášení | 20 |
| 3.7.2 Poskytnutí a sdílení hlášení | 21 |
| 3.7.3 Vyhodnocení hlášení | 21 |
| 3.7.4 Další sledování léčivých přípravků (additional monitoring) | 22 |
| 4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST | 23 |
| 4.1 Metodika | 23 |
| 4.2 VÝSLEDKY | 25 |
| 4.2.1 Zolpidem – hlášení v ČR | 26 |
| 4.2.1.1 Spotřeba | 26 |
| 4.2.1.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek | 28 |
| 4.2.1.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky | 29 |
| 4.2.1.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná | 30 |
| 4.2.1.5 Pohlaví pacientů | 30 |
| 4.2.1.6 Věk pacientů..... | 31 |
| 4.2.1.7 Klasifikace dle hlásitele | 32 |
| 4.2.2 Zolpidem – hlášení ze světa | 32 |
| 4.2.3 Zolpidem – souhrny údajů o léčivých přípravcích | 36 |
| 4.2.4 Alprazolam – hlášení v ČR | 51 |
| 4.2.4.1 Spotřeba | 51 |
| 4.2.4.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek | 53 |
| 4.2.4.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky | 54 |
| 4.2.4.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná | 54 |
| 4.2.4.5 Pohlaví pacientů | 55 |
| 4.2.4.6 Věk pacientů..... | 55 |
| 4.2.4.7 Klasifikace dle hlásitele | 56 |
| 4.2.5 Bromazepam – hlášení v ČR..... | 57 |
| 4.2.5.1 Spotřeba | 57 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.2.5.2 | Hlášení podezření na nežádoucí účinek | 57 |
| 4.2.5.3 | Podání jiné podezřelé nebo interagující látky | 58 |
| 4.2.5.4 | Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná | 58 |
| 4.2.5.5 | Pohlaví pacientů | 59 |
| 4.2.5.6 | Věk pacientů | 60 |
| 4.2.5.7 | Klasifikace dle hlásitele | 60 |
| 4.2.6 | Oxazepam – hlášení v ČR | 61 |
| 4.2.6.1 | Spotřeba | 61 |
| 4.2.6.2 | Hlášení podezření na nežádoucí účinek | 61 |
| 4.2.6.3 | Podání jiné podezřelé nebo interagující látky | 62 |
| 4.2.6.4 | Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná | 63 |
| 4.2.6.5 | Pohlaví pacientů | 63 |
| 4.2.6.6 | Věk pacientů | 63 |
| 4.2.6.7 | Klasifikace hlásitele | 64 |
| 4.2.7 | Melatonin – hlášení v ČR | 65 |
| 4.2.7.1 | Spotřeba | 65 |
| 4.2.7.2 | Hlášení podezření na nežádoucí účinek | 66 |
| 5. | DISKUSE | 67 |
| 6. | ZÁVĚR | 71 |
| 7. | POUŽITÉ ZKRATKY | 72 |
| 8. | SEZNAM GRAFŮ | 73 |
| 9. | SEZNAM TABULEK | 75 |
| 10. | POUŽITÁ LETERATURA | 77 |
| 11. | Přílohy | 84 |

1. ÚVOD

Bezpečnost léčiv se od druhé poloviny 20. století stala velmi důležitým tématem nejen v rámci farmacie. S tím souvisí od té doby zvyšující se důraz na testování léčiv před uvedením na trh, ale i jejich následující monitorování, aby byla co nejvíce zpřesněna terapeutická hodnota, která informuje o poměru prospěchu a rizika terapie. Monitorováním rizik léčiv se zabývá obor farmakovigilance.

Zolpidem je léčivá látka z řad hypnotik, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti. Poprvé byl registrován v roce 1988 a byl považován za léčivo, které by mohlo v budoucnu v některých indikacích předčít díky určitým výhodným vlastnostem benzodiazepiny (starší skupinu hypnotik a anxiolytik), což se také stalo. Většina odborníků doporučuje zolpidem jako léčivo první volby při akutní nespavosti, a proto ho lze v současnosti považovat za jedno z nejvýznamnějších hypnotik.

K výběru tématu mé práce mě vedl mimo jiné fakt, že bezpečnost léčiv a nežádoucí účinky jsou v široké veřejnosti aktuální téma, často doprovázené bouřlivými diskuzemi, spoustou emocí a někdy i konspiracemi. Zolpidem se pro téma práce jeví jako ideální látka z důvodu svého dominantního postavení mezi hypnotiky. Kromě toho, prevalence nespavosti se v posledních letech zvyšuje a farmakoterapie je nejčastějším druhem léčby. Práce má proto potenciál mít význam pro mnoho lidí.

2. CÍL PRÁCE

Cílem práce je analýza spontánních hlášení podezření na NÚ v letech 2004 až 2017 na léčivou látku zolpidem, která patří dle ATC klasifikace do skupiny N05CF (Léčiva podobná benzodiazepinům) a která se používá ke krátkodobé terapii nespavosti. Práce se zaměřuje nejen na hlášení z ČR, ale i z celého světa a porovnává je.

Dále jsou posouzeny informace uvedené v SPC jednotlivých léčivých přípravků obsahujících léčivou látku zolpidem, které byly obchodovány v ČR v letech 2004 až 2017.

3. TEORETICKÁ ČÁST

3.1 Obecné informace o farmakovigilanci

Termín farmakovigilance (dále jen FV) pochází ze spojení řeckého slova pharmakon (= lék) a latinského slova vigilare (= být bdělý). Celý termín tak lze volně přeložit jako léková bdělost, nebo dohled nad léky. V anglickém jazyce se lze často setkat s pojmem bezpečnost léků (drug safety).¹ Světová zdravotnická organizace (World Health Organization, dále jen WHO) a Evropská léková agentura (European Medicine Agency, dále jen EMA) charakterizují FV jako „obor a s ním související aktivity, které vedou k detekci, vyhodnocování, pochopení a prevenci jednak nežádoucích účinků léků, ale i všech problémů týkajících se užívání léků.“^{2, 3}

Zákon č. 378/2007 Sb. o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (dále jen zákon o léčivech) v hlavě první charakterizuje FV konkrétněji. §3, odst. 3 uvádí: „Farmakovigilanci se rozumí dohled nad léčivými přípravky směřující k zajištění bezpečnosti a co nejpříznivějšího poměru rizika a prospěšnosti léčivého přípravku. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečnost léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření.“⁴

EMA, WHO, ani zákon o léčivech nespécifikuje, kterých fází životního cyklu léčiva se FV týká. Většina zdrojů včetně Státního ústavu pro kontrolu léčiv (dále jen SÚKL) uvádí, že FV je sledování bezpečnosti léčiv pouze od jejich uvedení na trh.⁵ V tomto ohledu se všechny zdroje neshodují a lze se také dočíst, že FV se týká i fáze vývoje léčiv, přičemž sledování od uvedení na trh se specifikuje jako postmarketingové sledování, nebo postmarketingová surveillance.⁶

3.2 Právní řád

Nejdůležitějším zákonem v ČR v oblasti léčiv je již zmíněný zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů. Hlava první vymezuje důležité termíny včetně těch zásadních pro FV. Nejvíce informací ohledně FV však obsahuje hlava pátá.⁴

Dalším důležitým předpisem je vyhláška č.228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků. Vyhláška doplňuje některé důležité informace o FV týkající se registrace léčivých přípravků (dále jen LP).⁷

V rámci evropského právního řádu je zásadní směrnice 2010/84/EU a nařízení (EU) No 1235/2010. Oba tyto právní předpisy stanovují způsob fungování FV v rámci evropské hospodářského prostoru (dále jen EHP). Oba také pozměňují původní směrnici 2001/93/EC a nařízení No 726/2004. Zároveň jsou v menší míře pozměněny nejnovějšími předpisy z let 2012 – směrnicí 2012/26/EU a nařízením (EU) No 1027/2012.⁸

Z celého evropského právního řádu vychází nejdůležitější dokument v oblasti FV pro členy EHP – doporučení správné farmakovigilanční praxe (guideline on good pharmacovigilance practice, GVP). Dokument se dělí do samostatných částí, které se označují jako tzv. moduly. Ty obsahují informace o zajištění FV pro jednotlivé subjekty, které jsou součástí celého FV procesu.⁹

3.3 Cíle farmakovigilance

Cílem FV je obecně zvýšení bezpečnosti užívání léčiv a ochrana veřejného zdraví. To je zajištěno systémem několika dílčích činností, mezi které patří:

- 1) Sledování užívání léčiv v praxi a sběr informací
- 2) Zhodnocení poměru a rizik a prospěšnosti užívání léčiv
- 3) Poskytování informací
- 4) Stanovení opatření minimalizující rizika

Na počátku pomyslného řetězce, který vede k zvýšení bezpečnosti užívání určitého léčiva, je tedy jeho sledování v rámci každodenní klinické praxe a sběr dat o výskytu nežádoucích účinků (dále jen NÚ).⁵

Termín NÚ vymezuje §3 odst. 4 zákona o léčivech takto: „Nežádoucím účinkem humánního léčivého přípravku se pro účely tohoto zákona rozumí odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.“⁴ NÚ se mohou rozlišovat na závažné a neočekávané. Jejich definice lze také najít v §3 odst. 4 zákona o léčivech:

„Závažné nežádoucí účinky, které mají za následek smrt, ohrozí život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.“⁴

„Neočekávané nežádoucí účinky, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, například se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného léčivého přípravku, který není registrován.“⁴

Každé léčivo v dnešní době podstoupí v rámci vývoje před uvedením na trh přísné preklinické a klinické studie, během kterých jsou mimo jiné popsány některé NÚ a jejich četnost. Ke kompletnímu odhalení všech rizik však nedojde. Důvodem je, že tyto tzv. přeregistrační studie mají omezený charakter. Jejich cílem je získání co největšího množství informací o léčivu, avšak ve vymezeném časovém úseku. Je tak omezený počet testovaných subjektů, omezený počet testovaných populačních skupin (chybí děti, těhotné, geriatřiční pacienti...), omezená doba expozice léku, omezená doba sledování důsledků léčby apod. Z toho důvodu je léčivo sledováno i po jeho uvedení na trh, aby byly informace o NÚ zpřesněny a doplněny. Mohou být objeveny některé dosud neznámé NÚ, nebo zpřesněna frekvence výskytu již známých NÚ.¹⁰

Ze získaných informací se detekují tzv. farmakovigilanční signály. Jako farmakovigilanční signál se dle prováděcího nařízení komise (EU) č. 520/2012 charakterizuje „informace pocházející z jednoho nebo více zdrojů, včetně pozorování a pokusů, které poukazují na nově zjištěnou žádoucí nebo nežádoucí potenciálně kauzální souvislost nebo nový aspekt dříve zjištěné souvislosti mezi zásahem a příhodou nebo souborem souvisejících příhod, které jsou považovány za dostatečně pravděpodobné, aby byly důvodem pro ověření.“¹¹ Detekované farmakovigilanční signály se pak dále hodnotí.

V případě potvrzení asociace mezi výskytem NÚ a expozicí léčiva se přehodnocuje poměr rizik a prospěšnosti při jeho užívání, tzv. terapeutická hodnota. Jako poslední v řadě dochází k uplatnění opatření minimalizující rizika a k informační činnosti. Každé léčivo může vyvolat NÚ, je však důležité, aby rizika plynoucí z jeho používání

nepřevažovala prospěšnost. Všechna léčiva jsou proto neustále sledována a terapeutická hodnota aktualizována a zpřesňována.⁵

Neustálý dohled má význam u všech léčiv, nikoliv jen u nových, což ukazuje případ antiepileptika fenytoinu. Ten se používá již od třicátých let minulého století a mnoho let byl léčivem první volby u status epilepticus. Nicméně až v devadesátých letech, tedy po více než půl století jeho užívání, došlo k popsání NÚ, který se označuje jako purple glove syndrome.¹²

3.4 Stručná historie

Léčiva jsou používána k nepaměti. Jejich účinnost byla vždy považována za důležitou. To se samé se nedá říct o bezpečnosti léčiv, což odráží i historický vývoj FV.

Zvýšený zájem o bezpečnost léčiv lze sledovat až ve dvacátém století, kdy došlo k velkému rozvoji farmaceutického průmyslu a farmakoterapie. V roce 1902 v USA došlo k usmrcení dvanácti dětí po aplikaci vakcíny proti záškrtu, která obsahovala tetanus. V důsledku toho došlo k zavedení zákona, tzv. The Biologics Control Act, který ustanovil dohled nad biologickými produkty a nařizoval jejich správné označování.¹³ Další významnou událostí bylo úmrtí asi 100 pacientů po aplikaci sulfonamidu rozpuštěného v diethylenglykolu. Následkem bylo zavedení povinného preklinického testování léčiv.¹⁰

NÚ byla věnována větší pozornost až v druhé polovině dvacátého století. V roce 1950 byl odhalen vztah mezi podáváním chloramfenikolu a vznikem aplastické anémie. O dva roky později vyšla první učebnice o NÚ léčiv. V roce 1960 americká FDA začala poprvé sbírat zprávy o NÚ. Zásadní vliv na sledování bezpečnosti léčiv ale měla až thalidomidová aféra.¹⁰

Léčivé přípravky s obsahem sedativní léčivé látky thalidomid byly poprvé uvedeny na trh v Německu v roce 1957. Krátce poté byly objeveny i některé antiemetické vlastnosti thalidomidu a začal být doporučován i jako léčivo proti ranním nevolnostem u všech pacientů včetně těhotných. Do roku 1960 se prodával již v čtyřiceti šesti zemích. O jeho teratogenitě se v té době nic nevědělo a byl proklamován jako zcela bezpečné léčivo.

Již v roce 1961 byly popsány případy malformací u novorozenců, kde byl jako příčina označen právě thalidomid. Následující rok byl jeho prodej ve většině zemí zakázán.¹⁴

Thalidomidová aféra měla na vývoj sledování bezpečnosti léčiv zásadní vliv. V roce 1962 došlo v USA k schválení Kefauverova-Harrisova doporučení. Tento zákon udělil výrobci léčiva povinnost doložit jeho účinnost a bezpečnost ještě před uvedením na trh.¹⁴ V průběhu šedesátých let bylo v několika zemích (Švédsko, UK, Nizozemsko, Itálie, Austrálie, Nový Zéland) zavedeno velkoplošné sledování výskytu NÚ. V roce 1968 zavedla WHO program pro spontánní monitorování NÚ.¹⁰

V dnešní době se na trh dostává pouze léčivo, u kterého byly provedeny detailní preklinické a klinické studie potvrzující v co nejvyšší možné míře jeho bezpečnost a účinnost. Po uvedení na trh je léčivo dále pod dohledem, který zajišťuje mnoho let zdokonalovaný systém farmakovigilance.

3.5 Mezinárodní organizace

Mezi nejvýznamnější světové organizace zajišťující FV patří WHO, americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration, dále jen FDA) a evropská EMA. WHO zajišťuje program pro mezinárodní monitorování léčiv pomocí centra ve švédské Uppsale, které spravuje největší světovou databázi hlášení podezření na NÚ – Vigibase. Součástí programu WHO je více než 150 zemí včetně ČR.¹⁵ Databáze Vigibase je dostupná online na <http://www.vigiaccess.org/>

EMA zodpovídá za farmakovigilanci na území EHP. Od roku 2001 provozuje databázi Eudravigilance. V této databázi se shromažďují hlášení na LP (resp. léčivé látky) registrované pouze v rámci evropského hospodářského prostoru. Do listopadu 2017 databáze zahrnovala jen hlášení podezření na závažné NÚ.^{3, 16}

Od prosince roku 2017 jsou do Eudravigilance přeposílány od evropských národních regulačních autorit všechna hlášení podezření na NÚ. Na webové stránce <http://www.adrreports.eu/> má každý možnost v omezeném rozsahu databázi prohlížet.¹⁶

Americká FDA zajišťuje FV na území USA. Systém hlášení, který spravuje, se nazývá FAERS (z anglického FDA adverse event reporting system). Online dostupná aplikace, která umožňuje prohlížení databáze, se nazývá FAERS public dashboard.¹⁷

3.6 Státní ústav pro kontrolu léčiv

SÚKL je orgán vykonávající státní správu v oblasti léčiv na území ČR. V oblasti FV úzce spolupracuje s EMA. Je zodpovědný za chod farmakovigilančního systému. To zahrnuje sběr spontánních hlášení podezření na NÚ, jejich zpracování a přeposílání do databází Eudravigilance a Vigibase. Dále hodnotí nově zjištěné riziko léčiv, přehodnocuje terapeutickou hodnotu a na základě výsledků provádí příslušná opatření a informační činnost.¹⁸

3.6.1 Opatření Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Jedno z opatření, ke kterému může při přehodnocení dojít, je omezení indikací. Příkladem je případ léčivé látky kalcitoninu, u kterého bylo v roce 2011 omezeno použití v indikaci postmenopauzální osteoporózy. Výbor evropské lékové agentury pro humánní léčivé přípravky vyhodnotil v této indikaci poměr přínosů a rizik jako negativní a doporučil stažení všech LP v této indikaci. SÚKL na základě toho zahájil stažení všech takových LP a doporučil lékařům konzultovat s pacienty změnu léčby. LP s obsahem kalcitoninu, které byly indikovány k léčbě Pagetovy choroby, pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty a pro léčbu hyperkalcémie z důsledku nádorového onemocnění, toto opatření nijak neovlivnilo.¹⁹

Dalším opatřením může být změna dávkování. To se v roce 2016 týkalo všech LP s obsahem léčivé látky levonorgestrelu v indikaci nouzové kontracepce. U žen užívajících inductory jaterních enzymů bylo doporučeno podat dvojnásobnou dávku za účelem zabránění početí.²⁰

Způsob změny výdeje je dalším možným opatřením. V roce 2011 došlo k přesunu všech volně prodejných léčivých přípravků s obsahem protizánětlivé léčivé látky ketoprofenu do kategorie vázaných na lékařský předpis z důvodu předcházení fotosenzitivním reakcím.²¹

Krajním opatřením je zrušení registrace. Takové opatření se v roce 2010 týkalo všech LP s obsahem protizánětlivé léčivé látky bufexamak. V souvislosti s tím SÚKL nařídil pacientům, aby tyto LP dále neužívali. Lékaři už nesměli nedále pacientům tyto LP doporučovat a lékárny měly zákaz výdeje těchto LP.²²

3.6.2 Informační činnost

Prakticky ve všech případech, kdy dojde k přehodnocení, následuje informační činnost. Téměř vždy dochází k aktualizaci textů, které doprovázejí LP, a to souhrnu údajů o přípravku (Summary of product characteristics, dále jen SPC) a příbalová informace léčivého přípravku (dále jen PIL). Doplnovat se musí informace o nově objevených NÚ, zpřesnění četnosti jejich výskytu a důležité upozornění – např. způsob, jakým lze NÚ předcházet.⁵

Na webových stránkách SÚKL je záložka Důležité upozornění. Zde lze nalézt mnoho sekcí nejen o NÚ, ale celkově o bezpečnosti léčiv. Další podsekcce jsou závady v jakosti léčiv, léčiva stažená z registračních důvodů, padělky a nelegální přípravky atd. Jednotlivé články jsou chronologicky řazeny od těch nejaktuálnějších.²³

SÚKL archivuje tzv. Dear doctor letters, informační dopisy pro zdravotnické pracovníky, které sepsali držitelé rozhodnutí o registraci. Tyto dopisy jsou zasílány v případě nové důležité informace týkající se bezpečnosti léčiva. V **příloze 1** je jako příklad uveden informační dopis z roku 2010 týkající se léčivé látky ketoprofenu.²⁴

Na webových stránkách SÚKL jsou dostupné také edukační materiály. Ty mohou být určeny jak pro zdravotnické pracovníky, tak i pro pacienty. Jejich účelem je poskytnout informace, které jsou důležité pro bezpečné užívání konkrétního léčiva.²⁵

Od roku 2009 se SÚKL zabývá tvorbou a publikací periodika Nežádoucí účinky léčiv – informační zpravodaj, které vychází třikrát až čtyřikrát za rok. Cílem tohoto periodika je předávání důležitých informací ohledně NÚ léčiv nejen z prostředí ČR, ale i celého světa. První vydání v roce obsahuje celkové zhodnocení hlášení podezření na NÚ za předchozí rok. Druhé číslo obsahuje zhodnocení hlášení podezření na NÚ u vakcín za předchozí rok. Součástí článků jsou často i různá doporučení pro zdravotnické pracovníky, týkající se předcházení NÚ a minimalizace rizik.²⁶

3.6.3 Aktivita v rámci celoevropského monitorování

Od roku 2012 funguje v rámci EMA systém sdíleného hodnocení hlášení podezření na NÚ a hodnocení signálů. Každý členský stát má na starosti určité léčivé látky, nebo kombinaci léčivých látek, u kterých provádí hodnocení hlášení podezření na NÚ z databáze Eudravigilance, detekuje signály a celkově zodpovídá za jejich farmakovigilanci. Ve výsledku je tak zodpovědnost za všechny léčivé látky registrované na území evropské hospodářské zóny přerozdělena mezi členy EMA a dochází k jejich komplexnímu monitorování.²⁷

Seznam léčivých látek a jejich rozdělení jsou pravidelně aktualizovány. Od 7. března 2018 SÚKL zodpovídá za 66 léčivých látek nebo kombinací léčivých látek. Seznam je součástí **přílohy 3**.²⁷

3.7 Systém spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinek

Jedním ze základních zdrojů informací ve FV je systém spontánních hlášení podezření na NÚ. Vznik tohoto systému byl celosvětově iniciován WHO jako reakce na thalidomidovou aféru v roce 1963.²⁸

Spontánní hlášení jsou hodnotným zdrojem informací. Systém hlášení pokrývá všechna potřebná léčiva, celou populaci a na základě výsledků lze navázat další kroky. Mezi nevýhody patří, že jednotlivá hlášení jsou v podobě pouhého podezření, protože není zaručen vztah mezi léčivem a NÚ. Reakce pacienta totiž může souviset např. s onemocněním, nebo interakcí jiných léčiv, které pacient užívá. Z toho vyplývá, že informace ze spontánního hlášení podezření na NÚ mají pouze omezený charakter a nelze pouze na jejich základě vyvozovat zásadní závěry.²⁹ Další nevýhodou je malé procento nahlášených NÚ. Dle ústního sdělení MUDr. Evy Jirsové (vedoucí oddělení farmakovigilance SÚKL, Šrobárova 49/48 Praha 10) ze dne 15. 8. 2018, je v ČR hlášeno pouze 1-5 % podezření na NÚ z celkového množství, které by mělo být nahlášeno (závažné a neočekávané NÚ). Celosvětově se v průměru hlásí cca pouhých 6 %.³⁰

3.7.1 Subjekty poskytující hlášení

Dle hlavy V, §93 písm. b) zákona o léčivech je lékař, zubní lékař, farmaceut a jiný zdravotnický pracovník povinen hlásit na SÚKL všechna podezření na NÚ, které jsou neočekávané, nebo závažné, a to i v případě použití léčiva v nesouladu s SPC, nebo při jeho zneužití.⁴ SÚKL doporučuje hlásit i zneužití LP, nesprávné použití, předávkování, lékové interakce, teratogenní efekt a neúčinnost přípravku.¹⁸ Hlášení nezávažných NÚ, které jsou očekávatelné, tudíž uvedeny v SPC, není povinné a záleží na konkrétním pracovníkovi, zda se rozhodne pro jejich nahlášení. SÚKL v publikaci Informační zpravodaj doporučuje z těchto NÚ hlásit ty zajímavé a významné.³¹ Hlášení všech nezávažných očekávatelných NÚ by zbytečně zatěžovalo farmakovigilanční systém.

§91 zákona o léčivech udává povinnost držiteli rozhodnutí o registraci provozovat farmakovigilanční systém odpovídající systému ČR. Tento systém spadá pod SÚKL a EMA a řídí se jejich pokyny. Za vytvoření a správu systému je zodpovědná kvalifikovaná osoba. Součástí je i systém hlášení podezření na NÚ. Držitel rozhodnutí o registraci má povinnost ve svém systému zaznamenávat veškerá hlášení podezření na NÚ týkající se jeho registrovaných LP bez ohledu na to, jak se o daných NÚ dozví a jakou formou jsou informace předány. Databáze hlášení tak zahrnuje hlášení od pacientů, zdravotnických pracovníků, z lékařské literatury (kterou má povinnost sledovat) a z poregistračních studií vyjma hlášení z klinického hodnocení.⁴ Hlášení v minulosti držitel rozhodnutí o registraci posílal SÚKL. Od 22. 11. 2017 tato povinnost zanikla a hlášení se posílají rovnou do evropské databáze Eudravigilance. V rámci tzv. re-routing hlášení jsou poté informace z Eudravigilance automaticky přeposlány do SÚKL.³²

Od roku 2010 mohou v ČR hlásit podezření na NÚ i pacienti.³³ SÚKL po takovém hlášení požaduje poskytnutí kontaktu i na ošetřující lékaře pacienta, aby byly z jeho strany NÚ potvrzeny. V roce 2012 byla povinnost jednotlivých regulačních autorit umožnit hlášení i pacientům zakotvena v evropském právním řádu.³

3.7.2 Poskytnutí a sdílení hlášení

Pacienti a lékaři mohou podezření na NÚ hlásit přes online formulář přímo na stránkách SÚKL, nebo zasláním vyplněného PDF formuláře na email farmakovigilance@sukl.cz, případně telefonicky.¹⁸

K tomu, aby došlo k zaevidování hlášení podezření na NÚ, je potřeba, aby byly vyplněny všechny důležité informace. To znamená informace o hlásiteli, pacientovi, léčivém přípravku a popis reakce, resp. NÚ. Hlášení se evidují a ukládají v centrální databázi nežádoucích účinků SÚKL. Dále jsou přeposílány do mezinárodní databáze Evropské lékové agentury – Eudravigilance, a také mezinárodní databáze Světové zdravotnické organizace – Vigibase.¹⁸ §93 zákona o léčivech udává SÚKL povinnost zaslat hlášení do databáze Eudravigilance do 15 dnů od jejich obdržení v případě podezření na závažný NÚ, v případě nezávažného NÚ hlásí SÚKL do 90 dnů od obdržení.⁴

3.7.3 Vyhodnocení hlášení

Tým expertů shromážděné informace vyhodnocuje. Jedním z jejich cílů je hledání farmakovigilančních signálů. Signály se v rámci hodnocení hlášení získávají dvěma způsoby – statistickou metodou, nebo klasickou (kvalitativní metodou). Při aplikaci statistické metody se prochází velké množství údajů v databázi a hledá se nepoměrnost. Tato metoda není vhodná pro nově registrované LP. Principem klasické metody je naopak procházení jednotlivých hlášení a zaměření se na jednotlivé detaily. U získaných signálů se dále kontroluje duplicita, kvalita hlášení a zkoumá se asociace mezi NÚ a expozicí léčivu.³⁴

Asociaci mezi expozicí léčivé látky a výskytem NÚ je potřeba potvrdit, k čemuž se využívají analytické studie, a to průřezové, kohortové, case-control studie a randomizované klinické studie epidemiologického charakteru.³⁵ Dalšími zdroji informací, které FV využívá a dává je do kontextu, je světová medicínská literatura, zdravotnické a populační statistiky a informace o spotřebách LP. Teprve po potvrzení asociace se přistupuje k opatřením. V některých případech však může dojít k opatřením ještě před potvrzením asociace.^{5, 35}

3.7.4 Další sledování léčivých přípravků (additional monitoring)

Od roku 2012 zavedla EMA program tzv. dalšího sledování (additional monitoring). V rámci tohoto programu jsou obzvláště důkladně sledovány určité léčivé přípravky, u kterých je méně informací o jejich užívání. Zařazení LP do tohoto programu nevypovídá nic o jeho bezpečnosti, ale pouze o tom, že je sledován důkladněji než ostatní.

Do programu dalšího sledování jsou zařazeny LP, které spadají do alespoň jedné z následujících skupin:³⁶

- 1) LP s obsahem léčivé látky registrované v EU po 1. lednu 2011.
- 2) Biologické LP registrované v EU po 1. lednu 2011.
- 3) LP, které byly registrovány podmíněně nebo za výjimečných okolností.
- 4) LP, u kterých bylo držiteli rozhodnutí o registraci nařízeno provedení dalších studií.
- 5) LP, které byly registrovány pod specifickou podmínkou povinnosti monitorování NÚ.

Všechny LP, které patří do tohoto programu, mají v SPC a PIL vyobrazený černý obrácený trojúhelník a obsahují krátké vysvětlení dalšího sledování.³⁶

V **příloze 2** je uvedena první strana seznamu látek spadajících do programu k 25. červenci 2018. Seznam se aktualizuje každý měsíc.³⁷

4. EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

4.1 Metodika

V práci byla použita data z let 2004 až 2017. Toto časové období je vybráno s ohledem na nedostupnost dat z databáze SÚKL před rokem 2004.

Byla použita tato data:

- 1) Výpis z databáze spontánních hlášení podezření na NÚ na území ČR. (zdroj: SÚKL, oddělení farmakovigilance)³⁸
- 2) Tabulky spontánních hlášení podezření na NÚ z celého světa z databáze Eudravigilance - A) tabulka počtu nahlášených případů podezření na NÚ, kde byl zolpidem označen jako podezřelá nebo interagující látka; B) tabulka všech NÚ, kde je zolpidem podezřelá nebo interagující látka. (zdroj: EMA)³⁹
- 3) Tabulka distribuce léčivých přípravků v rámci ČR do zdravotnických zařízení, která zobrazuje vývoj spotřeby. (zdroj: SÚKL, oddělení datových analýz)
- 4) SPC léčivých přípravků distribuovaných do lékáren v daném období. Konkrétně jde o léčivé přípravky Adorma[®] 10 mg potahované tablety, APO-ZOLPIDEM[®] 10 mg potahované tablety, EANOX[®] 10 mg potahované tablety, Edluar[®] 5 mg sublingvální tablety a 10 mg sublingvální tablety, HYPNOGEN[®] 10 mg potahované tablety, Sanval[®] 10 mg potahované tablety, Stilnox[®] 10 mg potahované tablety, Zolpidem Mylan[®] 10 mg potahované tablety, Zolpidem Orion[®] 10 mg potahované tablety, Zolpidem-ratiopharm[®] 10 mg potahované tablety, Zolpidem Vitabalans[®] 10 mg potahované tablety, Zolpidem Xantis[®] 10 mg potahované tablety, Zolpinox[®] 10 mg potahované tablety a Zolsana[®] 10 mg potahované tablety. (Zdroj: databáze léků SÚKL)⁴⁰

Práce obsahuje také srovnání hlášení podezření na NÚ u léčivé látky zolpidemu s jeho předchůdci z řad benzodiazepinů (alprazolam, bromazepam, oxazepam) a také srovnání s inovativní látkou, fenolovým hormonem hypofýzy melatoninem.

Benzodiazepiny byly vybrány pro srovnání z důvodu, že zolpidem je v terapii nespavostí jejich nástupcem. Dle dostupných informací se předpokládalo, že nebude mít některé

nevýhody benzodiazepinů, a to i přes podobný mechanismus účinku.^{41, 42} Výběr konkrétních benzodiazepinů byl složitější, protože v rámci stejné ATC klasifikace N05C (Hypnotika a sedativa) jsou na území ČR registrované pouze látky cinolazepam a midazolam, které se však používají ojediněle. Četnost hlášení by tak oproti zolpidemu byla minimální a vyhodnocení složitější. Proto byla vybrána výše zmíněná anxiolytika. Jejich indikace je sice jiná, ale k terapii nespavostí se přesto často používají (off label použití). Vycházím z odborné literatury, vlastní zkušenosti z půlroční praxe a ze zkušeností kolegů.⁴³

Pro účely kategorizace jednotlivých NÚ byl v rámci práce využit slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti (MedDra) verze 21.0.⁴⁴

Pro vyjádření distribuce (resp. spotřeby) byla využita jako jednotka definovaná denní dávka (dále jen DDD). „Definovaná denní dávka představuje předpokládanou průměrnou udržovací dávku léčiva na jeden den, podávanou k léčbě v hlavní indikaci pro dospělého člověka.“⁴⁵

Veškeré informace byly zpracovány do tabulek a grafů v programu Microsoft Excel.

Látka melatonin není z důvodu nedostatku dat zahrnuta do diskuse.

4.2 VÝSLEDKY

V této části jsou prezentovány výsledky především pomocí grafů a tabulek. Hlavní částí jsou údaje k léčivé látce zolpidem. Pro srovnání jsou prezentovány i údaje k léčivým látkám alprazolam, bromazepam, oxazepam a melatonin. Všechny jsou z let 2004 až 2017. U hlášení jsou analyzovány následující parametry:

- 1) Počet hlášení podezření na NÚ v rámci jednotlivých let.
- 2) Zda byla podána jiná podezřelá nebo interagující látka.
- 3) Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná.
- 4) Věk pacientů.
- 5) Klasifikace hlásitelů

U všech látek jsou navíc přehledy počtu distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR, z kterých se odvozuje přibližná spotřeba.

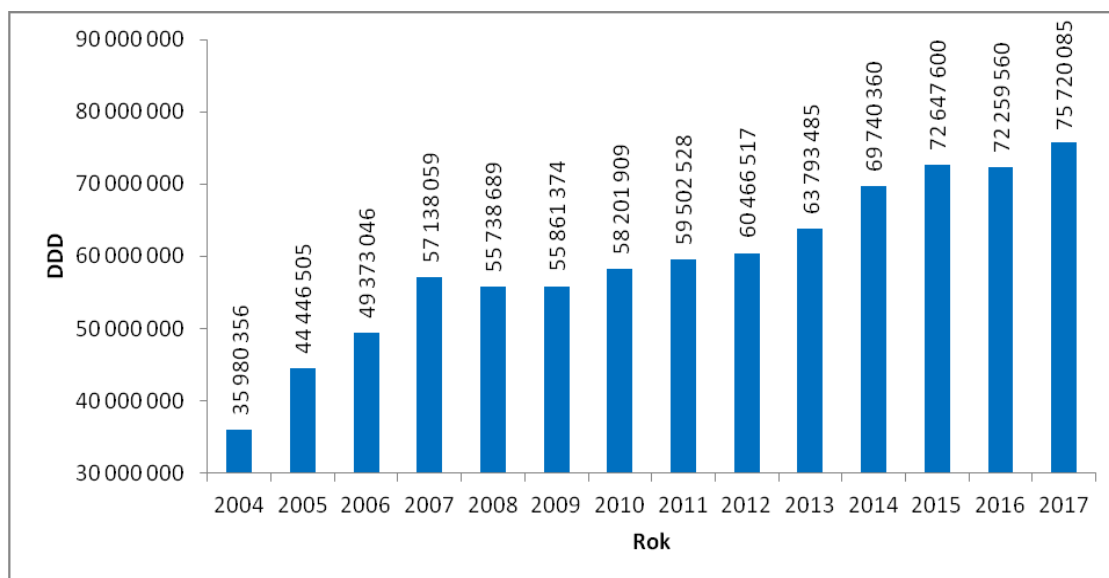
V případě zolpidemu jsou přiloženy i údaje o celosvětovém hlášení podezření na NÚ. Dále také údaje o NÚ dle SPC u všech léčivých přípravků obsahujících zolpidem distribuovaných v ČR v daném období s výjimkou přípravků Zolpimerck a Zonadin. U těchto přípravků, které byly naposledy distribuovány v letech 2008 (Zonadin) a 2010 (Zolpimerck), nejsou SPC dohledatelné z žádného zdroje.⁴⁰

4.2.1 Zolpidem – hlášení v ČR

4.2.1.1 Spotřeba

Spotřeba a především trendy ve spotřebě se přibližně odvozují z údajů o distribuci. Počet DDD zolpidemu distribuovaných do zdravotnických zařízení v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 1**. Stanovená DDD zolpidemu je 10 mg.⁴⁶ Z grafu lze odvodit, že spotřeba zolpidemu v ČR neustále rostla a v roce 2017 byla více než dvojnásobná oproti roku 2004.

Graf 1: Zolpidem – Počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017



Z níže uvedené **tabulky 1** lze zjistit, že u 10 z celkových 16 LP existovala i verze balení se 100 tabletami. Existence tak velkého balení je v rozporu s indikací (krátkodobá léčba nespavosti), s dávkováním a způsobem podání popsanych v SPC.

SPC uvádí, že léčba by měla trvat co nejkratší dobu, maximálně však 4 týdny včetně snižování dávek. V nezbytných případech sice lze překročit maximální dobu léčby, je ale potřeba přehodnotit stav pacienta.

Balení s 28 tabletami (případně 30 tabletami) se proto v tomto případě jeví jako optimální největší balení. Pacient i v případě potřeby prodloužení léčby nad její

maximální rámec musí vyhledat lékaře, který zhodnotí jeho stav a poté mu eventuálně předepíše další balení.

Předepsáním balení se 100 tabletami je pacientovi dána možnost samovolně prodloužit léčbu bez jakéhokoliv zhodnocení, stejně tak může libovolně navýšovat dávky s vědomím, že s přípravkem vystačí na 4 týdny. To vše může vést ke zvýšení rizik, především vzniku tolerance a závislosti. Pokud naopak pacient vystačí s čtyřtýdenní léčbou, bude mít přes 70 nevyužitých tablet, což je zbytečné plýtvání. Výjimkou pro potřebu velkého balení je pouze používání ve zdravotnickém zařízení, kde je pacient pod neustálým dohledem zdravotnického personálu. Dle ústního sdělení MUDr. Evy Jirsové (vedoucí oddělení farmakovigilance SÚKL, Šrobárova 49/48 Praha 10) ze dne 15. 8. 2018 byla důvodem schválení registrace velkých balení právě finanční výhodnost pro tato zdravotnická zařízení.

Ze získaných dat se zjistilo, že např. v roce 2017 bylo 53,6 % DDD distribuovaných v baleních se 100 tabletami. To může vyvolat domněnku, že dochází k nadužívání, nebo plýtvání léčivými přípravky s léčivou látkou zolpidem. Avšak vzhledem k zřejmě značnému používání zolpidemu v nemocničních zařízeních je i možné, že uvedených 53,6 % DDD je spotřebováno právě v zařízeních s neustálým dohledem zdravotnického personálu.

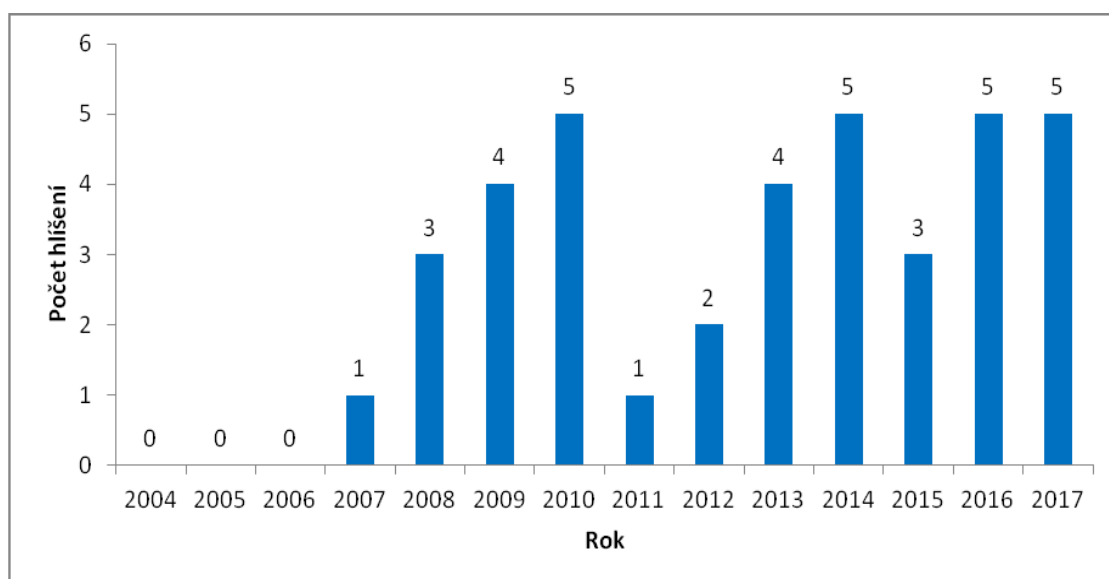
Tabulka 1: Zolpidem - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017

| Léčivý přípravek | Síla | Počet tablet v balení |
|----------------------|--------|-----------------------|
| Adorma® | 10 mg | 10, 20, 100 |
| APO-ZOLPIDEM® | 10 mg | 30, 100 |
| EANOX® | 10 mg | 10, 100 |
| Edluar® | 5,0 mg | 10 |
| | 10 mg | 10 |
| Hypnogen® | 10 mg | 7, 15, 20, 100 |
| Sanval® | 10 mg | 20, 100 |
| Stilnox® | 10 mg | 10, 20 |
| Zolpidem Mylan® | 10 mg | 20, 50 |
| Zolpidem Orion® | 10 mg | 20, 100 |
| Zolpidem-ratiopharm® | 10 mg | 10, 20, 100 |
| Zolpidem Vitabalans® | 10 mg | 10, 30, 100 |
| Zolpidem Xantis® | 10 mg | 20, 100 |
| Zolpimerck® | 10 mg | 20, 100 |
| Zolpinox® | 10 mg | 10, 20, 50, 100 |
| Zolsana® | 10 mg | 10, 20 |
| Zonadin® | 5,0 mg | 20 |
| | 10 mg | 10, 20 |

4.2.1.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření NÚ na zolpidem v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 2**. Hlášení v letech 2004 až 2006 zcela chybí. Od roku 2007 značně kolísá, přičemž v posledních letech se podezření na NÚ hlásí více než v minulosti. Celkově bylo v letech 2004 až 2017 nahlášeno 38 podezření na NÚ.

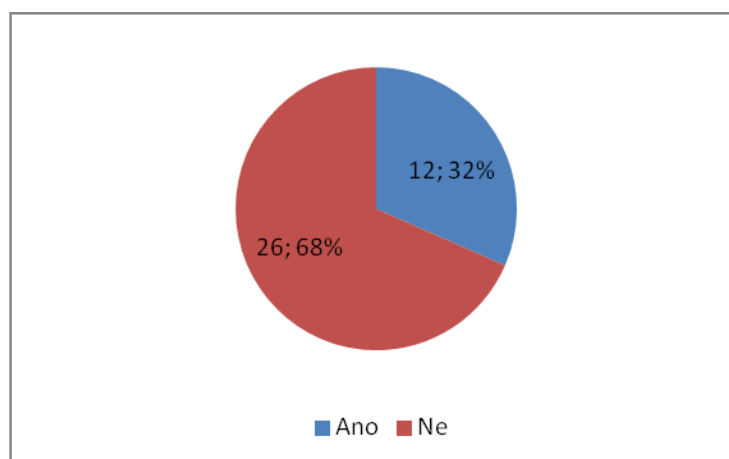
Graf 2: Zolpidem - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.1.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky

Graf 3 zobrazuje, zda byly u pacientů v jednotlivých případech hlášení podezření na NÚ u zolpidemu podány i jiné podezřelé nebo interagující látky. U většiny případů, 26 z celkových 38, takové látky podány nebyly.

Graf 3: Zolpidem - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

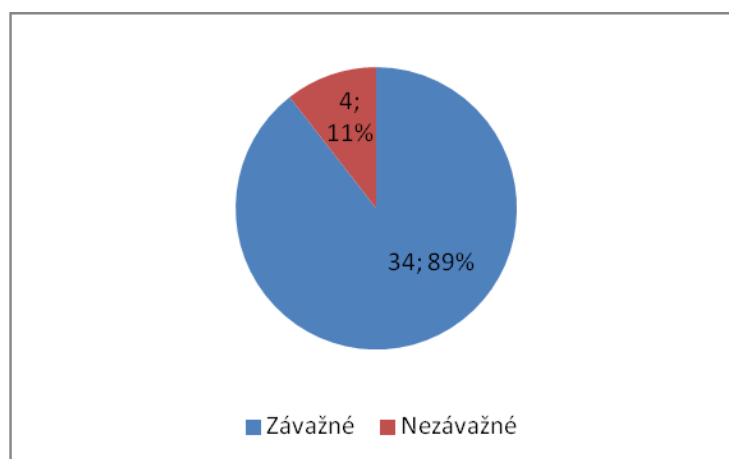


4.2.1.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná

Závažnost se posuzuje u každého NÚ zvlášť, ale celé hlášení se poté klasifikuje souhrnně. Pokud byl u pacienta nahlášen v rámci hlášení alespoň jeden závažný NÚ, klasifikuje se celé hlášení jako závažné. Aby bylo celé hlášení klasifikováno jako nezávažné, nesmi obsahovat žádný závažný NÚ.

Graf 4 zobrazuje, že naprostá většina hlášení u zolpidemu, 34 z celkových 38, byla klasifikována jako závažná.

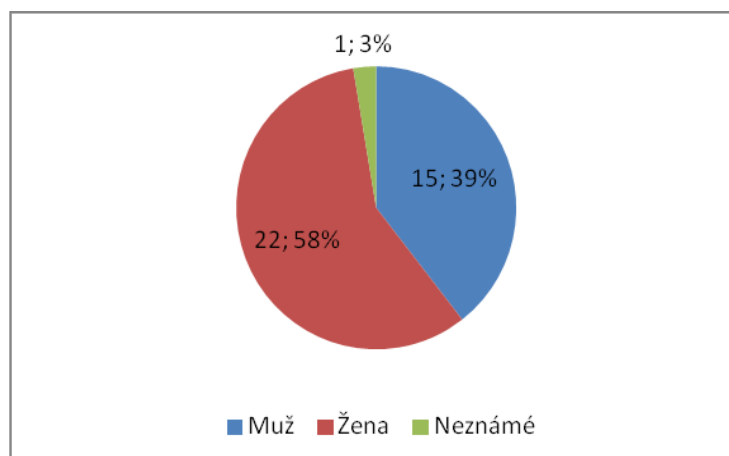
Graf 4: Zolpidem - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná



4.2.1.5 Pohlaví pacientů

Graf 5 zobrazuje, že mírně nadpoloviční většina pacientů, tedy 22 z celkových 38, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ, byly ženy. 15 pacientů byli muži. U jednoho pacienta chybí informace o pohlaví.

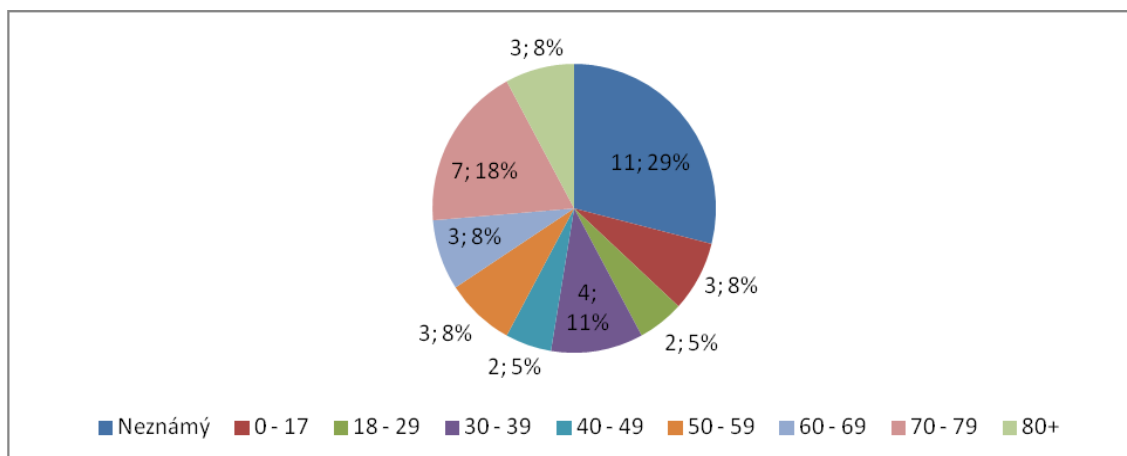
Graf 5: Zolpidem - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.1.6 Věk pacientů

Téměř u třetiny pacientů chybí údaj o věku. Hlášení výrazně nepřevažuje u žádné věkové kategorie. Ve třech případech bylo podezření na NÚ hlášeno u osoby mladší 18 let, tudíž došlo buď k non-compliance, nebo off label preskripci. Rozložení věkových kategorií detailně zobrazuje **graf 6**.

Graf 6: Zolpidem - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

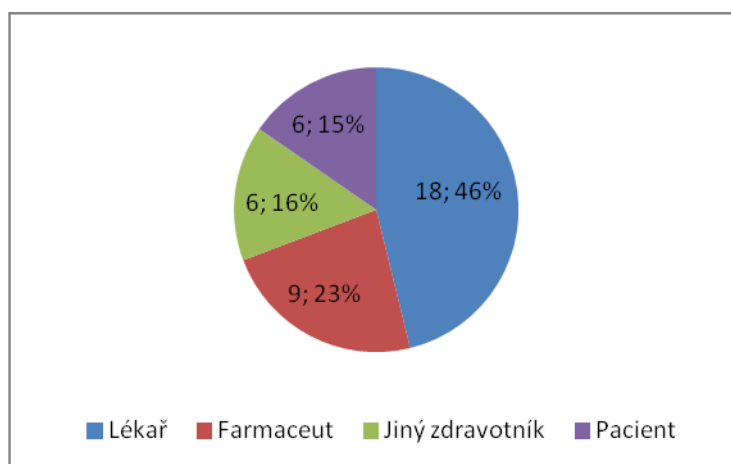


4.2.1.7 Klasifikace dle hlásitele

18 podezření na NÚ, což je téměř polovina, nahlásil lékař. Významnou roli hráli farmaceuti, kteří nahlásili skoro čtvrtinu případů. 6 případů nahlásili shodně jiní zdravotníci a samotní pacienti. Pacienti se na hlášení podíleli pouze v rozmezí let 2013 až 2017.

Jeden z případů byl hlášen zároveň farmaceutem a lékařem, proto dle **grafu 7** vychází celkový počet hlášení 39, i když jich reálně bylo 38.

Graf 7: Zolpidem - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

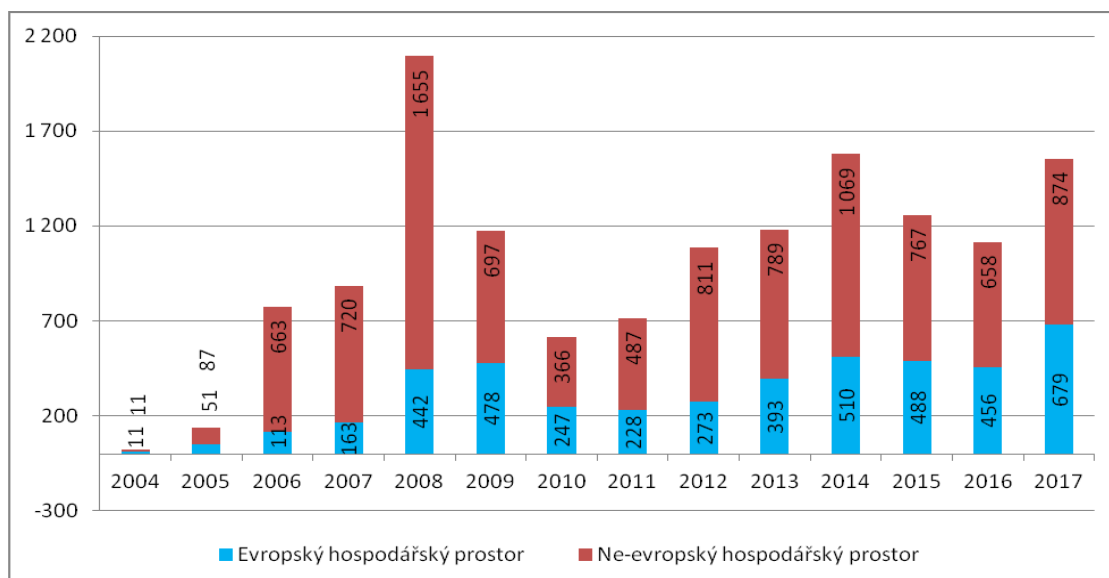


4.2.2 Zolpidem – hlášení ze světa

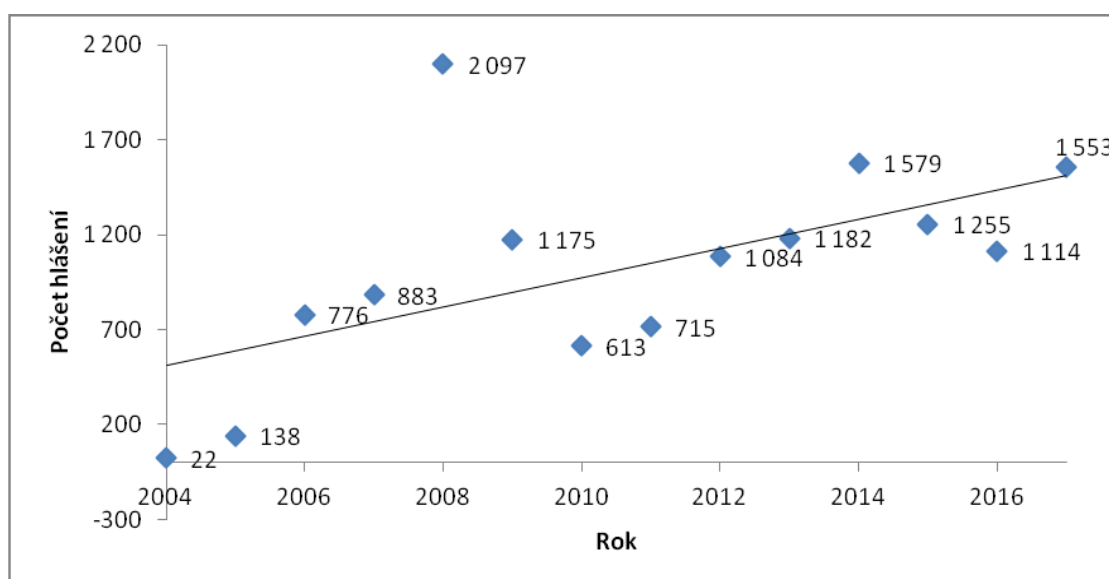
Graf 8 zobrazuje počet hlášení podezření na nežádoucí účinek u zolpidemu z databáze Eudravigilance, která sbírá data z celého světa. Tato databáze však obsahuje pouze hlášení, kdy byl případ klasifikován jako závažný.

Počet hlášení je v letech 2004 a 2005 minimální. Od roku 2006 dosahuje vyšších hodnot a značně kolísá. Z **grafu 9** vyplývá, že celkovým trendem v případě zolpidemu je růst počtu hlášení. Celkový počet hlášení v letech 2004 až 2017 je 14 187.

Graf 8: Zolpidem – počet závažných hlášení podezření na NÚ ve světě v letech 2004 až 2017



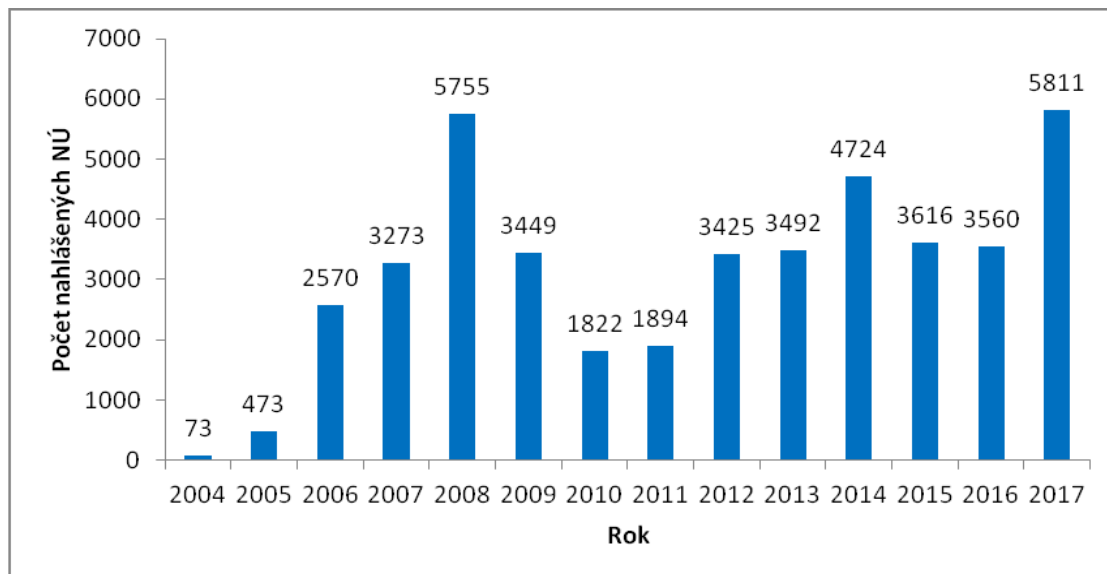
Graf 9: Zolpidem – vývoj počtu závažných hlášení podezření na NÚ ve světě v letech 2004 až 2017



Graf 10 zobrazuje na rozdíl od předešlých **grafů 2, 8 a 9** celkový počet nahlášených NÚ v rámci všech hlášení podezření na NÚ u látky zolpidem. To znamená, že pokud došlo k nahlášení např. halucinací a zmatenosti u pacienta ve spojitosti s užitím zolpidemu, jedná se o jeden případ a tudíž jedno hlášení, ale NÚ jsou 2 – první halucinace a druhý zmatenost. Jedná se opět o podezření na NÚ z celého světa získané z databáze Eudravigilance, která obsahuje pouze závažná hlášení podezření na NÚ.

Graf 10 je ve značné míře podobný **grafu 8** a **grafu 9**. Celkový počet nahlášených závažných NÚ ve světě v letech 2004 až 2017 byl 43 937.

Graf 10: Zolpidem – počet nahlášených podezření na NÚ v rámci závažných hlášení ve světě v letech 2004 až 2017



Tabulka 2 zobrazuje rozdělení nahlášených NÚ (viz **graf 10**) dle jednotlivých kategorií. V případě ČR jsou zahrnuty i údaje o nezávažných hlášeních, kterých je ale pouze 11 %. Podíl NÚ z těchto hlášení vzhledem k celku je tedy velmi malý - pouze 10 NÚ z celkových 142. Ve dvou případech je NÚ popsán jako „nemoc“ a proto přiřazen do kategorie „nezařazené.“

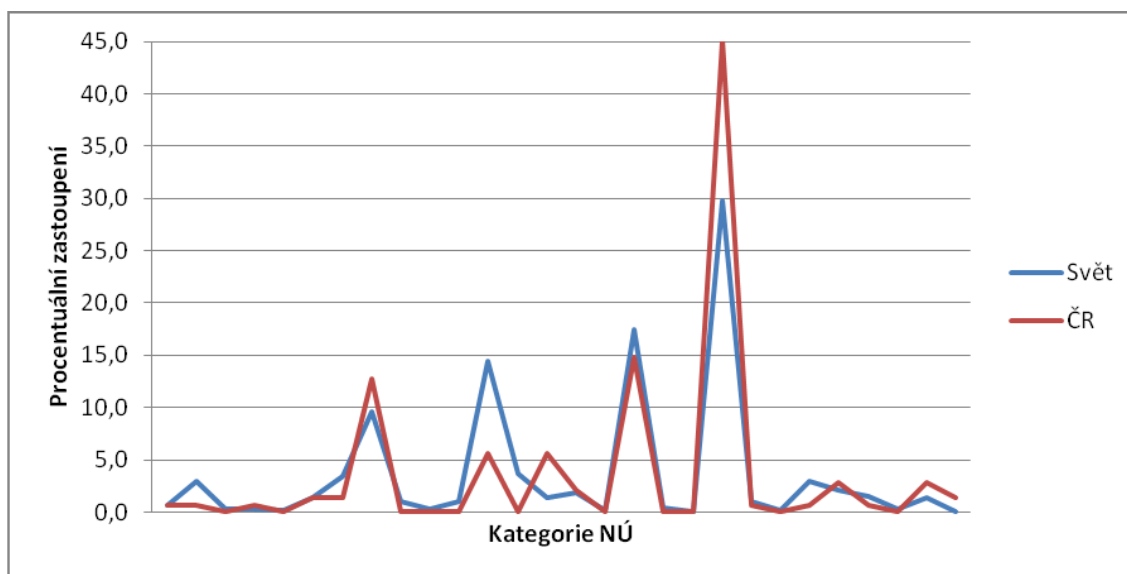
Z tabulky lze zjistit, že z hlediska kategorií nahlášených NÚ situace v ČR víceméně odpovídá situaci ve světě. V rámci ČR i světa se z podezření na NÚ nejvíce hlásí 1) psychiatrické poruchy, 2) poruchy nervového systému, 3) celkové poruchy a reakce v místě aplikace a 4) zranění, otravy a procedurální komplikace. Tuto korelaci lépe zobrazuje níže **graf 11**.

Tabulka 2: Zolpidem – nahlášená podezření na NÚ ve světě a v ČR v letech 2004 až 2017 dle jednotlivých kategorií

| Kategorie NÚ | Svět | Svět [%] | ČR | ČR [%] |
|---|------|----------|----|--------|
| Poruchy krevního a lymfatického systému | 298 | 0,7 | 1 | 0,7 |
| Srdeční poruchy | 1275 | 2,9 | 1 | 0,7 |
| Vrozené, dědičné a genetické poruchy | 154 | 0,4 | 0 | 0 |
| Poruchy ucha a labyrintu | 154 | 0,4 | 1 | 0,7 |

| | | | | |
|---|--------------|------------|------------|------------|
| Endokrinní poruchy | 57 | 0,1 | 0 | 0,0 |
| Poruchy oka | 581 | 1,3 | 2 | 1,4 |
| Gastrointestinální poruchy | 1529 | 3,5 | 2 | 1,4 |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | 4207 | 9,6 | 18 | 12,7 |
| Poruchy jater a žlučových cest | 438 | 1,0 | 0 | 0,0 |
| Poruchy imunitního systému | 106 | 0,2 | 0 | 0,0 |
| Infekce a infestace | 460 | 1,0 | 0 | 0,0 |
| Zranění, otravy a procedurální komplikace | 6353 | 14,5 | 8 | 5,6 |
| Šetření | 1624 | 3,7 | 0 | 0,0 |
| Poruchy metabolismu a výživy | 611 | 1,4 | 8 | 5,6 |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | 843 | 1,9 | 3 | 2,1 |
| Nádory benigní, maligní a nespecifikované | 91 | 0,2 | 0 | 0,0 |
| Poruchy nervového systému | 7694 | 17,5 | 21 | 14,8 |
| Poruchy týkající se těhotenství a šestinedělí | 176 | 0,4 | 0 | 0,0 |
| Závady produktu | 46 | 0,1 | 0 | 0,0 |
| Psychiatrické poruchy | 13102 | 29,8 | 64 | 45,1 |
| Renální a urinální poruchy | 422 | 1,0 | 1 | 0,7 |
| Poruchy reprodukčního systému | 74 | 0,2 | 0 | 0,0 |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | 1287 | 2,9 | 1 | 0,7 |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | 925 | 2,1 | 4 | 2,8 |
| Sociální okolnosti | 681 | 1,5 | 1 | 0,7 |
| Chirurgické a lékařské zákroky | 122 | 0,3 | 0 | 0,0 |
| Cévní poruchy | 627 | 1,4 | 4 | 2,8 |
| Nezařazené | 0 | 0,0 | 2 | 1,4 |
| Celkový součet | 43937 | 100 | 142 | 100 |

Graf 11: Zolpidem – nahlášená podezření na NÚ ve světě a v ČR v letech 2004 až 2017 dle procentuálního zastoupení jednotlivých kategorií



4.2.3 Zolpidem – souhrny údajů o léčivých přípravcích

V níže uvedených **tabulkách 3 až 28** je přehled NÚ a frekvence jejich výskytu dle SPC jednotlivých léčivých přípravků s léčivou látkou zolpidem, které byly obchodovány v ČR v letech 2004 až 2017. Tabulky obsahují informace pouze z částí SPC „nežádoucí účinky.“

Tabulky jsou seřazeny vertikálně dle revize daného textu. To znamená, že v horní části jsou vždy údaje nejstarší, naopak v dolní části tabulek jsou uvedeny informace z těch nejaktuálnějších SPC.

Písmeno X znamená, že daný NÚ nebyl v konkrétním SPC ani zmíněn.

Hvězdička * upozorňuje, že daný údaj byl v konkrétním SPC uveden v jiné části. Např. angioneurotický edém byl v některých SPC uváděn v poruchách kůže a podkožní tkáň. Pro přehlednost tabulek byly informace sjednoceny.

Sjednoceny byly i konkrétní názvy NÚ. Např. pro NÚ zuřivost jsou SPC mimo jiné použity i názvy zlost, hněv a vztek.

Vybarvení jednotlivých četností bylo navrženo následovně – pokud údaj v SPC zcela chyběl (X), není políčko nijak vybarveno. Pokud je NÚ uveden s tím, že jeho četnost je označena jako „není známo,“ je vybarven světle modře. Četnosti výskytu „vzácně“ a

„velmi vzácně“ jsou pro jejich malé zastoupení v grafu a pro přehlednost z hlediska barvy sjednoceny na středně modrou. Tmavě modře je vybarvena četnost „méně často“ a nejtmařejší modrou „často.“ V tabulkách tak lze směrem dolů pozorovat barvení a v mnoha případech i tmavnutí. Značí to, že do SPC informace postupně přibývaly a zároveň byla zpřesňována jejich četnost na častější, než se původně myslelo.

Frekvence výskytu NÚ jsou v SPC klasifikovány dle MedDRA, a to následovně:

- 1) Velmi časté ($\geq 1/10$), NÚ se vyskytuje u 10 % pacientů a více
- 2) Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), NÚ se vyskytuje u 1 % a více pacientů, ale méně než u 10 % pacientů.
- 3) Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), NÚ se vyskytuje u 0,1 % a více pacientů, ale méně než u 1 % pacientů.
- 4) Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), NÚ se vyskytuje u 0,01 % pacientů a více, ale maximálně u 0,1 % pacientů.
- 5) Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), NÚ se vyskytuje u méně než 0,01 % pacientů.
- 6) Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Tabulka 3: Zolpidem – NÚ dle SPC, infekce a infestace

| | Revize textu | Infekce horních dýchacích cest | Infekce dolních dýchacích cest |
|-----------------------------|--------------|--------------------------------|--------------------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | Časté |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Časté |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Časté |
| Sanval® | 8.12.2017 | X | X |
| Edluar® | 24.1.2018 | X | X |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Časté |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Časté |

Tabulka 4: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy imunitního systému

| | Revize textu | Angioneurotický edém |
|-----------------------------|--------------|----------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Není známo* |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Není známo* |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo |
| Stilnox® | 21. 2.2018 | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Není známo |

Tabulka 5: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 1

| | Revize textu | Halucinace | Agitovanost | Noční můry |
|-----------------------------|--------------|------------|-------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | X | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | Vzácné | Vzácné | Vzácné |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Časté | Časté |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Časté | Časté |

Tabulka 6: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 2

| | Revize textu | Zmatenost | Podrážděnost | Neklid |
|-----------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Časté* | X | Méně časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté* | Méně časté | Méně časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Zolpidem ratiopharm | 18.5.2017 | Časté | Vzácné | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Méně časté | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |

Tabulka 7: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 3

| | Revize textu | Agrese | Bludy | Zuřivost |
|-----------------------------|--------------|------------|--------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | Vzácné | Vzácné | Vzácné |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Méně časté | Velmi vzácné | Není známo |

Tabulka 8: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 4

| | Revize textu | Psychóza | Poruchy chování | Somnambulismus |
|-----------------------------|--------------|------------|-----------------|----------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | Není známo | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | Vzácné | Vzácné | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Není známo | Není známo | Méně časté |

Tabulka 9: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 5

| | Revize textu | Závislost | Poruchy libida | Deprese |
|-----------------------------|--------------|--------------|----------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | Méně časté | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | Není známo | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | Není známo | Vzácné | Není známo |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo* | Vzácné | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Velmi vzácné | Vzácné | Časté |

Tabulka 10: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 6

| | Revize textu | Rebound fenomén | Euforická nálada |
|-----------------------------|--------------|-----------------|------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Není známo | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Není známo | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | X |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Není známo | Méně časté |

Tabulka 11: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 1

| | Revize textu | Somnolence | Bolesti hlavy | Závrať |
|-----------------------------|--------------|------------|---------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | Není známo | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | Časté | Časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | Časté | Časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | Časté | Časté |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Časté | Časté |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Časté | Časté |

Tabulka 12: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 2

| | Revize textu | Zhoršení nespavosti | Amnézie | Ospalost následující den |
|-----------------------------|--------------|---------------------|-------------|--------------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | Není známo* | Není známo |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | Méně časté* | Časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | Méně časté* | Časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | Časté | Časté | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | Časté | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Časté | X |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X | Časté | Časté |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Časté | X |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | Časté | x |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Časté | X |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Časté | X |

Tabulka 13: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 3

| | Revize textu | Oploštělé emoce | Poruchy pozornosti | Ataxie |
|----------------------|--------------|-----------------|--------------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | Není známo | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Časté | Časté | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | Časté | Časté* |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté* | Časté | Méně časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X | Není známo | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X | X | X |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | Časté | Časté | Méně časté |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X | Není známo | X |
| Sanval® | 8.12.2017 | x | Není známo | x |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté* | Není známo | Méně časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X | Není známo | X |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X | Méně časté | X |

Tabulka 14: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 4

| | Revize textu | Parestezie | Třes | Snížená úroveň vědomí |
|----------------------|--------------|------------|------------|-----------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | X | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | X | Není známo |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X | X | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X | X | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X | X | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X | Méně časté | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | x | Časté | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Méně časté | Méně časté | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X | Časté | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | X | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X | Méně časté | Vzácné |

Tabulka 15: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 5

| | Revize textu | Poruchy řeči |
|-----------------------------|--------------|--------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Méně časté |

Tabulka 16: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy oka

| | Revize textu | Dvojité vidění | Rozmazané vidění |
|-----------------------------|--------------|----------------|------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Časté | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | Méně časté | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Méně časté | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Méně časté | X |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | Časté | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Méně časté | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Méně časté | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | X |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Méně časté | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Méně časté | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Méně časté | Není známo |

Tabulka 17: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy ucha a labyrintu

| | Revize textu | Vertigo |
|-----------------------------|--------------|---------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X |
| Sanval® | 8.12.2017 | X |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X |

Tabulka 18: Zolpidem – NÚ dle SPC; respirační, hrudní a mediastinální poruchy

| | Revize textu | Respirační deprese |
|-----------------------------|--------------|--------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Velmi vzácné |

Tabulka 19: Zolpidem – NÚ dle SPC, gastrointestinální poruchy 1

| | Revize textu | Gastrointestinální poruchy | Průjem | Nauzea |
|-----------------------------|--------------|----------------------------|------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Méně časté | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | Časté | Časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | Časté | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X | Časté | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X | Časté | Časté |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X | Časté | Časté |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X | Časté | Časté |
| Sanval® | 8.12.2017 | X | Časté | Časté |
| Edluar® | 24.1.2018 | X | Časté | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X | Časté | Časté |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X | Časté | Časté |

Tabulka 20: Zolpidem – NÚ dle SPC, gastrointestinální poruchy 2

| | Revize textu | Zvracení | Bolest břicha |
|-----------------------------|--------------|------------|---------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Méně časté | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | Časté |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | Časté |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Méně časté | Méně časté |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Časté |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | Časté | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Časté |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | Časté |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Časté |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | Časté |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Časté |

Tabulka 21: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy jater a žlučových cest

| | Revize textu | Zvýšení jaterních enzymů | Hepatoceleulární cholestáza nebo smíšené poranění jater |
|-----------------------------|--------------|--------------------------|---|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Není známo | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Není známo | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | X |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Méně časté | Vzácné |

Tabulka 22: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy metabolismu a výživy

| | Revize textu | Snížení chuti k jídlu |
|-----------------------------|--------------|-----------------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | X |
| Edluar® | 24.1.2018 | X |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Není známo |

Tabulka 23: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kůže a podkožní tkáně 1

| | Revize textu | Kožní reakce | Vyrážka | Svědění |
|-----------------------------|--------------|--------------|------------|------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Méně časté | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Méně časté | X | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Méně časté | X | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X | Není známo | Není známo |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | Časté | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | X | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X | Méně časté | Méně časté |

Tabulka 24: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kůže a podkožní tkáně 2

| | Revize textu | Kopřivka | Zvýšené pocení |
|-----------------------------|--------------|------------|----------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | Není známo |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | Není známo |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Není známo | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Vzácné | Méně časté |

Tabulka 25: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kosterní a svalové s. a pojivové tkáně 1

| | Revize textu | Bolest zad | Svalová slabost | Bolest kloubů |
|-----------------------------|--------------|------------|-----------------|---------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | Časté | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | Časté | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | Není známo | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | Méně časté | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | Není známo | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | Není známo | X |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | X | Méně časté | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | Není známo | X |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | Není známo | X |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Méně časté | Méně časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | Není známo | X |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | Není známo | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | Méně časté | X |

Tabulka 26: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kosterní a svalové s. a pojivové tkáně 2

| | Revize textu | Myalgie | Svalové křeče | Bolest krku |
|----------------------|--------------|------------|---------------|-------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | X | X | X |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | X | X | X |
| Adorma® | 8.3.2016 | X | X | X |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | X | X | X |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | X | X | X |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | X | X | X |
| Zolpidem ratiopharm | 18.5.2017 | X | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | X | X | X |
| Sanval® | 8.12.2017 | X | X | X |
| Edluar® | 24.1.2018 | Méně časté | Méně časté | Méně časté |
| Stilnox® | 21.2.2018 | X | X | X |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | X | X | X |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | X | X | X |

Tabulka 27: Zolpidem - NÚ dle SPC, celkové poruchy a reakce v místě aplikace 1

| | Revize textu | Únava | Paradoxní reakce | Poruchy chůze |
|----------------------|--------------|------------|------------------|---------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | Není známo | * | Není známo* |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Časté* | * | Není známo |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Časté | * | Není známo |
| Adorma® | 8.3.2016 | Časté | * | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Časté | * | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Časté | * | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Časté | * | Není známo |
| Zolpidem-ratiopharm® | 18.5.2017 | Méně časté | Vzácné | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Časté | * | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Časté | * | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | Časté | Vzácné | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Časté | * | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Časté | X | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Časté | * | Vzácné |

Tabulka 28: Zolpidem - NÚ dle SPC, celkové poruchy a reakce v místě aplikace 2

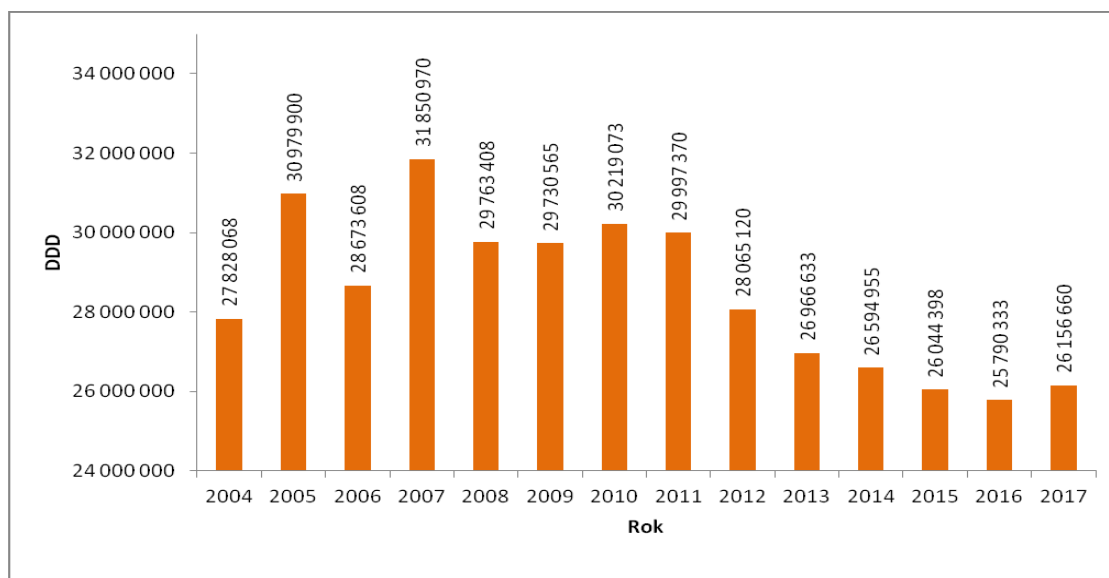
| | Revize textu | Léková tolerance | Pády |
|-----------------------------|--------------|------------------|-------------|
| EANOX® | 8.8.2012 | X | X |
| Zolsana® | 10.7.2015 | Není známo | Není známo* |
| Zolpidem Orion® | 10.7.2015 | Není známo | Není známo* |
| Adorma® | 8.3.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Vitabalans® | 6.4.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Mylan® | 27.10.2016 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem Xantis® | 24.2.2017 | Není známo | Není známo |
| Zolpidem ratipharm | 18.5.2017 | X | X |
| Hypnogen® | 1.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Sanval® | 8.12.2017 | Není známo | Není známo |
| Edluar® | 24.1.2018 | X | Není známo |
| Stilnox® | 21.2.2018 | Není známo | Není známo |
| APO-ZOLPIDEM® | 28.3.2018 | Není známo | Není známo |
| Zolpinox® | 28.5.2018 | Není známo | Vzácné |

4.2.4 Alprazolam – hlášení v ČR

4.2.4.1 Spotřeba

Spotřeba a především trendy ve spotřebě se přibližně odvozují z údajů o distribuci. Počet DDD alprazolamu distribuovaných do zdravotnických zařízení v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 12**. Stanovená DDD alprazolamu je 1 mg.⁴⁷ Z grafu lze odvodit, že spotřeba alprazolamu v ČR od roku 2004 do roku 2010 rostla. Naopak od roku 2011 do roku 2016 postupně klesala. V roce 2017 však lze sledovat mírný nárůst oproti roku předchozímu.

Graf 12: Alprazolam – Počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017



Tabulka 29: Alprazolam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017

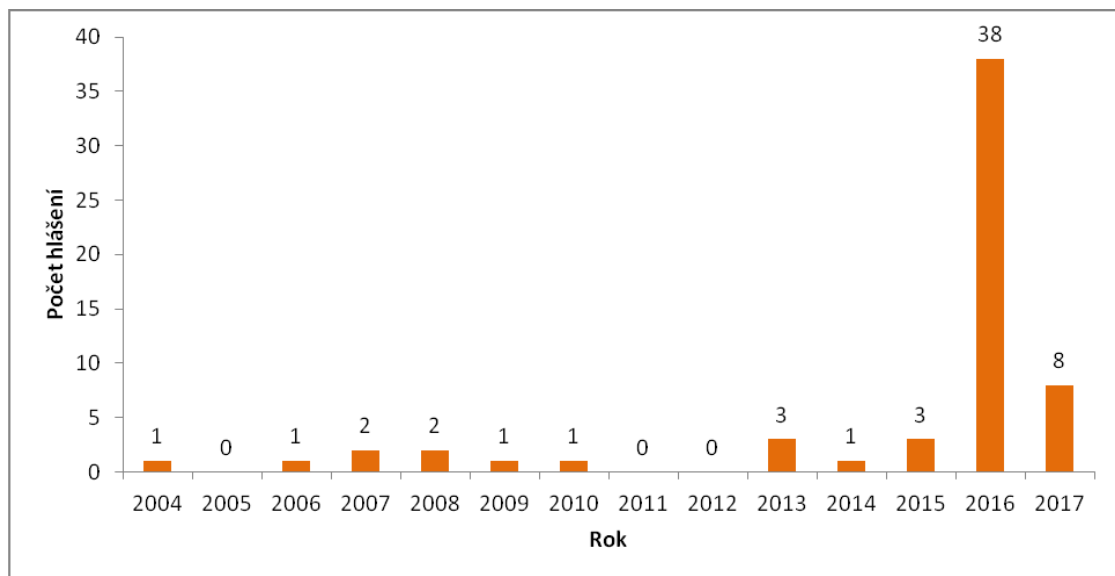
| Léčivý přípravek | Síla | Počet tablet v balení |
|-------------------|---------|-----------------------|
| Alprazolam Orion® | 0,25 mg | 30 |
| | 0,5 mg | 30 |
| | 1 mg | 30 |
| Frontin® | 0,25 mg | 30, 100 |
| | 0,5 mg | 30, 100 |
| | 1 mg | 30, 100 |
| Helex Retard® | 0,5 mg | 30 |
| | 1,0 mg | 30 |
| | 2,0 mg | 30 |
| Neurol® | 0,25 mg | 30 |
| | 0,5 mg | 30 |
| | 1,0 mg | 30 |
| Neurol SR® | 0,5 mg | 30 |
| | 1,0 mg | 30 |
| | 2,0 mg | 30 |
| Xanax® | 0,25mg | 30 |
| | 0,5mg | 30 |
| | 1,0mg | 30 |
| Xanax SR® | 2,0mg | 50 |
| | 0,5mg | 30 |
| | 1,0mg | 30 |
| | 2,0mg | 30 |

4.2.4.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření NÚ na alprazolam v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 13**. Rok 2016 představuje ve vývoji hlášení obrovskou nuanci. Ta je zapříčiněna kauzou z téhož roku, kdy v podniku Zentiva došlo při výrobě k záměnám, které se ve velké míře týkaly právě alprazolamu. Mnoho balení se i přes varování SÚKL dostalo až k pacientům.^{48, 49} U 25 hlášení z celkových 38 za rok 2016 je proto nahlášen problém kvality produktu. Do celé kauzy zasáhli i v rámci hlášení právníci – viz **graf 18** zobrazující klasifikaci hlásitelů.

Celkově bylo v letech 2004 až 2017 nahlášeno 61 podezření na nežádoucí účinek.

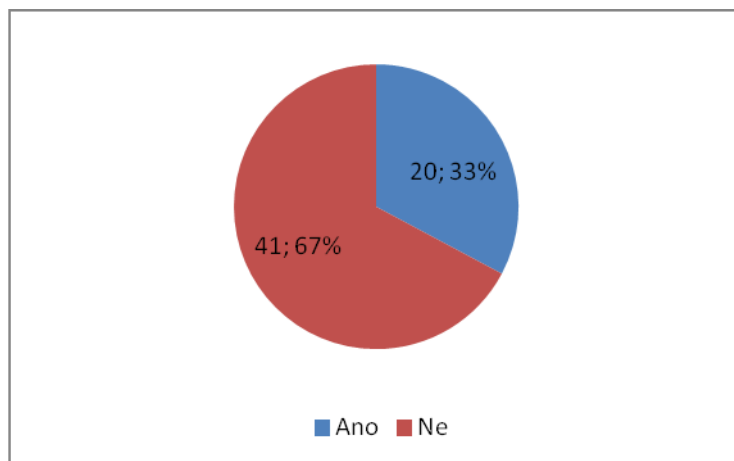
Graf 13: Alprazolam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.4.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky

Graf 14 zobrazuje, zda byly u pacientů v jednotlivých případech hlášení podezření na NÚ u alprazolamu podány i jiné podezřelé nebo interagující látky. U většiny případů, 41 z celkových 61, takové látky podány nebyly.

Graf 14: Alprazolam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

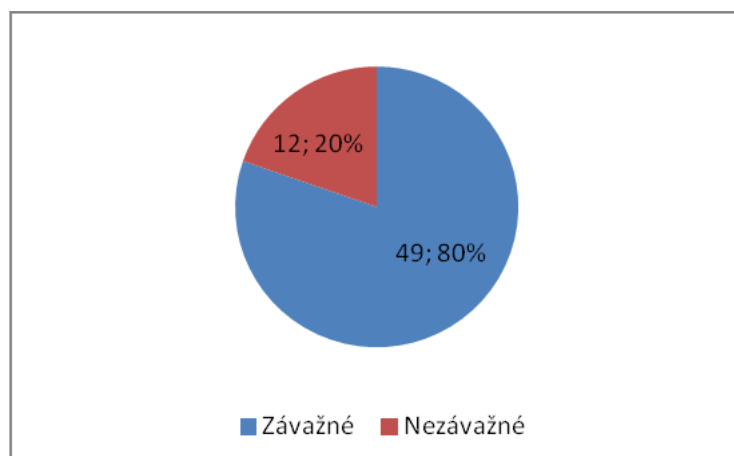


4.2.4.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná

Závažnost se posuzuje u každého NÚ zvlášť, ale celé hlášení se poté klasifikuje souhrnně. Pokud byl u pacienta nahlášen v rámci hlášení alespoň jeden závažný NÚ, klasifikuje se celé hlášení jako závažné. Aby bylo celé hlášení klasifikováno jako nezávažné, nesmi obsahovat žádný závažný NÚ.

Graf 15 zobrazuje, že většina hlášení u alprazolamu, 49 z celkových 61, byla klasifikována jako závažná.

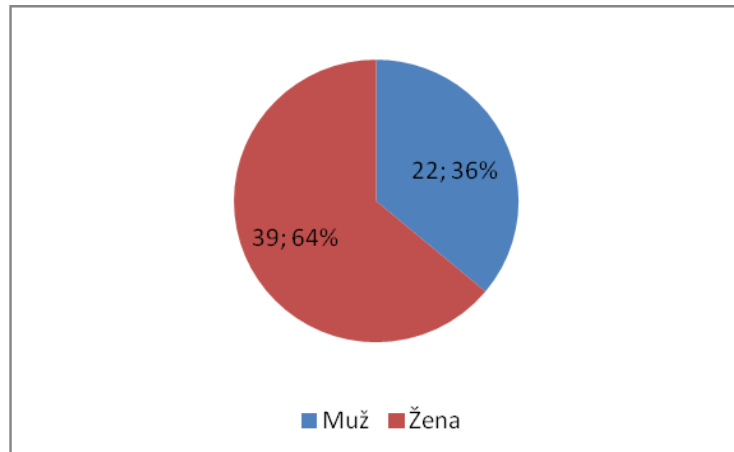
Graf 15: Zolpidem - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná



4.2.4.5 Pohlaví pacientů

Graf 16 zobrazuje, že dvě třetiny pacientů, tedy 39 z celkových 61, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ, byly ženy. Zbýlých 22 pacientů byli muži.

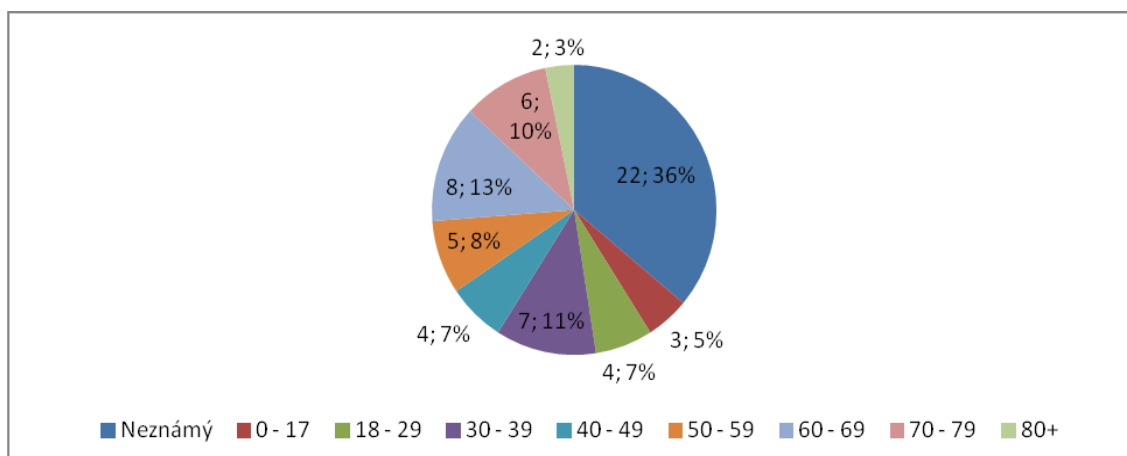
Graf 16: Alprazolam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.4.6 Věk pacientů

U více než třetiny pacientů chybí údaj o věku. Hlášení opět výrazně nepřevažuje u žádné věkové kategorie. Ve třech případech bylo podezření na NÚ hlášeno u osoby mladší 18 let. Rozložení věkových kategorií detailně zobrazuje **graf 6**.

Graf 17: Alprazolam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



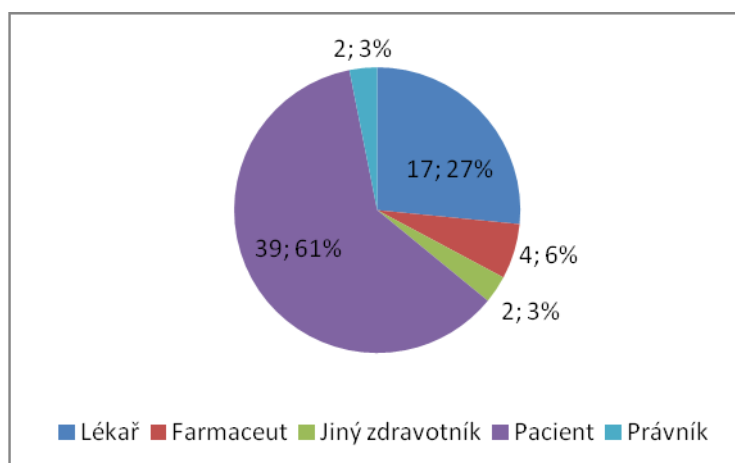
4.2.4.7 Klasifikace dle hlásitele

Ve většině případů, 39 z celkových 61, byl hlásitelem sám pacient. Více než čtvrtinu podezření na NÚ, 17 z 61, nahlásili lékaři. V minimu případů byl hlásitelem farmaceut, nebo jiný zdravotník. V případě alprazolamu se jako u jediného objevuje v roli hlásitele i právník.

Pacienti se podíleli na hlášení NÚ v rámci let 2015 až 2017. Důvodem velkého počtu hlášení od pacientů je kauza záměn ve výrobě.^{48, 49}

Ve třech případech bylo podezření na NÚ nahlášeno zároveň dvěma hlásiteli, proto dle grafu 18 vychází celkový počet hlášení 64, i když jich reálně bylo 61.

Graf 18: Alprazolam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

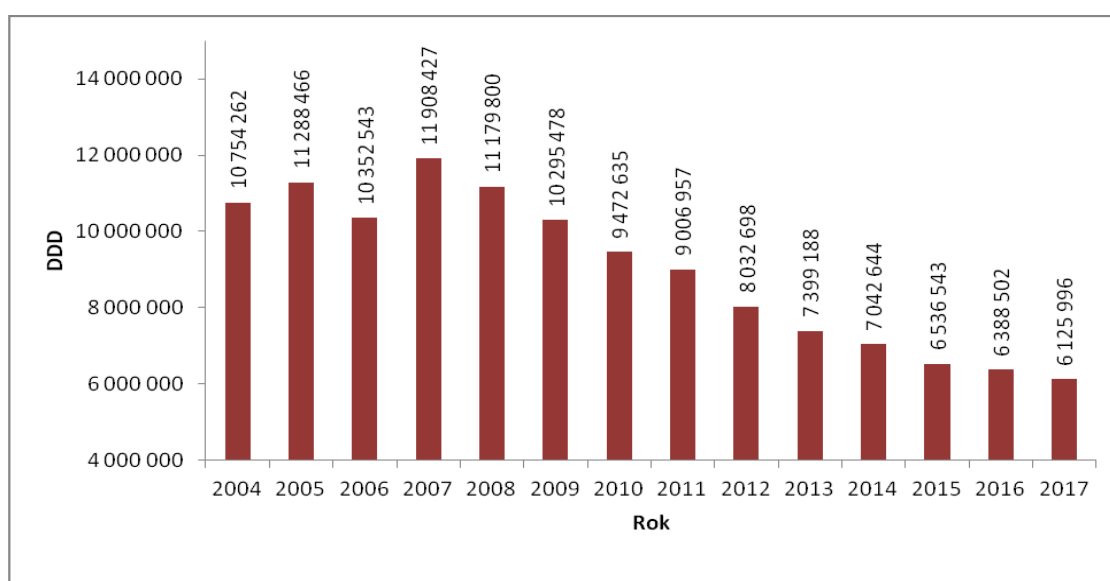


4.2.5 Bromazepam – hlášení v ČR

4.2.5.1 Spotřeba

Spotřeba a především trendy ve spotřebě se přibližně odvozují z údajů o distribuci. Počet DDD bromazepamu distribuovaných do zdravotnických zařízení v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 19**. Stanovená DDD bromazepamu je 10 mg.⁴⁷ Z grafu lze odvodit, že spotřeba bromazepamu v ČR od roku 2007 do roku 2017 klesala.

Graf 19: Bromazepam – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017



Tabulka 30: Bromazepam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017

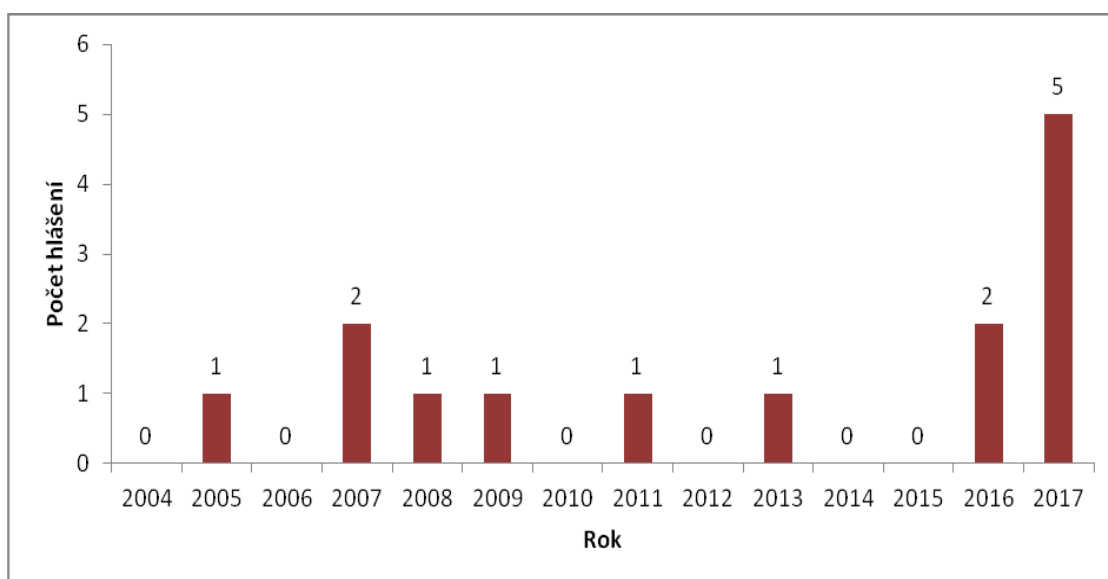
| Léčivý přípravek | Síla | Počet tablet v balení |
|------------------|--------|-----------------------|
| Lexaurin® | 1,5 mg | 28, 30 |
| | 3,0 mg | 28, 30 |

4.2.5.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření NÚ na bromazepam v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 20**.

Celkově bylo v letech 2004 až 2017 nahlášeno 14 podezření na nežádoucí účinek, z čehož polovina byla nahlášena v letech 2016 a 2017.

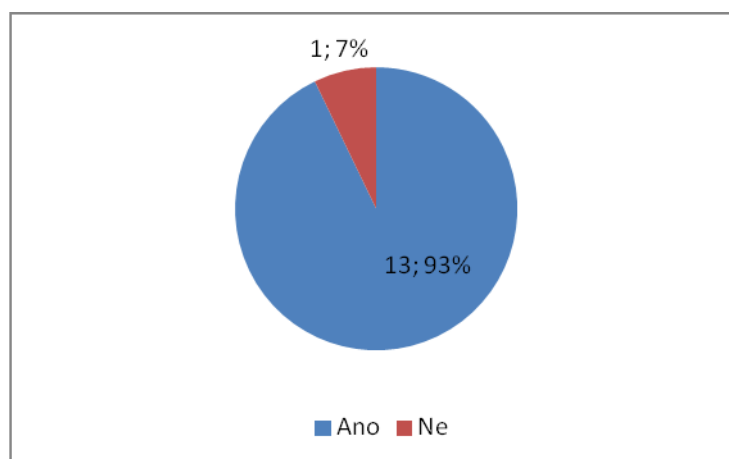
Graf 20: Bromazepam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.5.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky

Graf 21 zobrazuje, zda byly u pacientů v jednotlivých případech hlášení podezření na NÚ u bromazepamu podány i jiné podezřelé nebo interagující látky. U všech pacientů krom jediného takové látky podány byly.

Graf 21: Bromazepam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



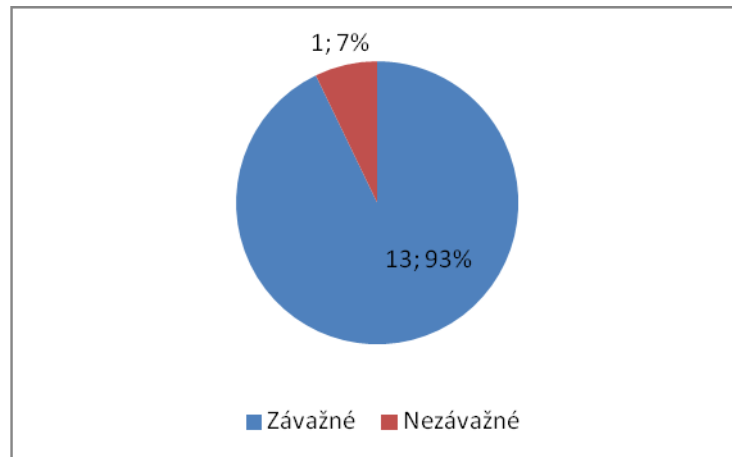
4.2.5.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná

Závažnost se posuzuje u každého NÚ zvlášť, ale celé hlášení se poté klasifikuje souhrnně. Pokud byl u pacienta nahlášen v rámci hlášení alespoň jeden závažný NÚ,

klasifikuje se celé hlášení jako závažné. Aby bylo celé hlášení klasifikováno jako nezávažné, nesmi obsahovat žádný závažný NÚ.

Graf 22 zobrazuje, že všechna hlášení u bromazepamu krom jediného byla klasifikována jako závažná.

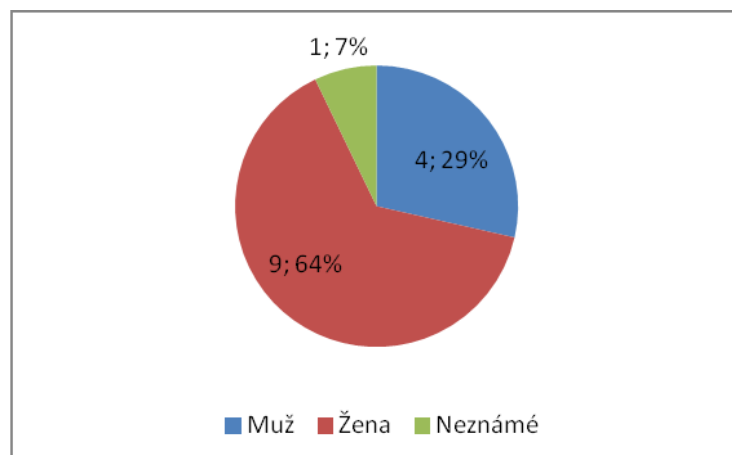
Graf 22: Bromazepam - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná



4.2.5.5 Pohlaví pacientů

Graf 23 zobrazuje, že většina z pacientů, 9 z celkových 14, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ, byly ženy. 4 pacienti byli muži. U jednoho pacienta chybí informace o pohlaví.

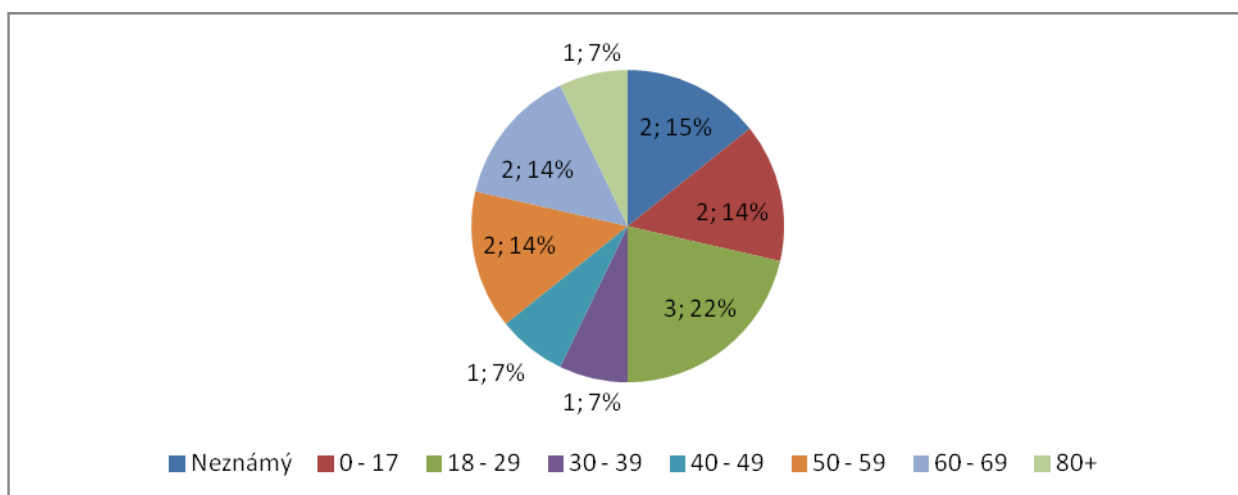
Graf 23: Bromazepam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.5.6 Věk pacientů

I v případě bromazepamu chybí v některých případech informace o věku, konkrétně u dvou. Nikdo z pacientů nespadá do věkové kategorie 70 až 79 let, zbytek věkových kategorií je rovnoměrně zastoupen. I zde došlo k off-label preskripci, nebo non-compliance pacientů – dvěma pacientům bylo méně než 18 let.

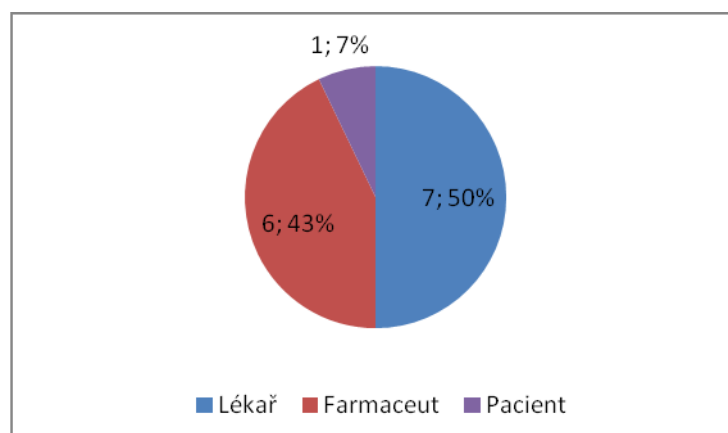
Graf 24: Bromazepam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.5.7 Klasifikace dle hlásitele

Polovinu podezření na NÚ nahlásil lékař. Téměř polovinu farmaceut. Pouze v jednom případě je hlásitelem pacient (z roku 2016). Hlášení od jiného zdravotníka chybí.

Graf 25: Bromazepam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017

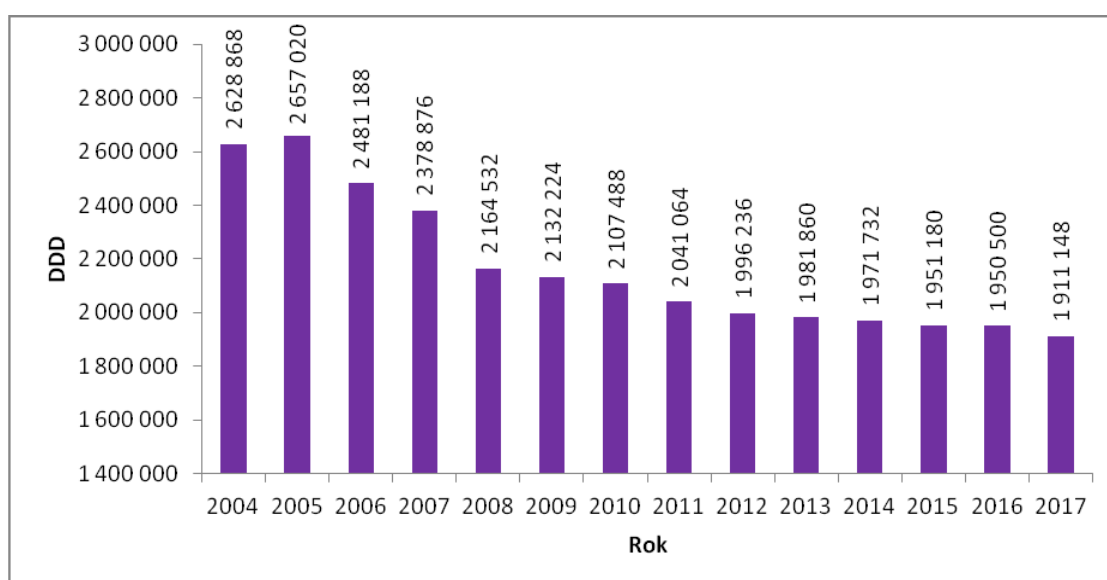


4.2.6 Oxazepam – hlášení v ČR

4.2.6.1 Spotřeba

Spotřeba a především trendy ve spotřebě se přibližně odvozují z údajů o distribuci. Počet DDD oxazepamu distribuovaných do zdravotnických zařízení v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 26**. Stanovená DDD oxazepamu je 50 mg.⁴⁷ Z grafu lze odvodit, že spotřeba oxazepamu v ČR od roku 2004 do roku 2017 klesala.

Graf 26: Oxazepam – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017



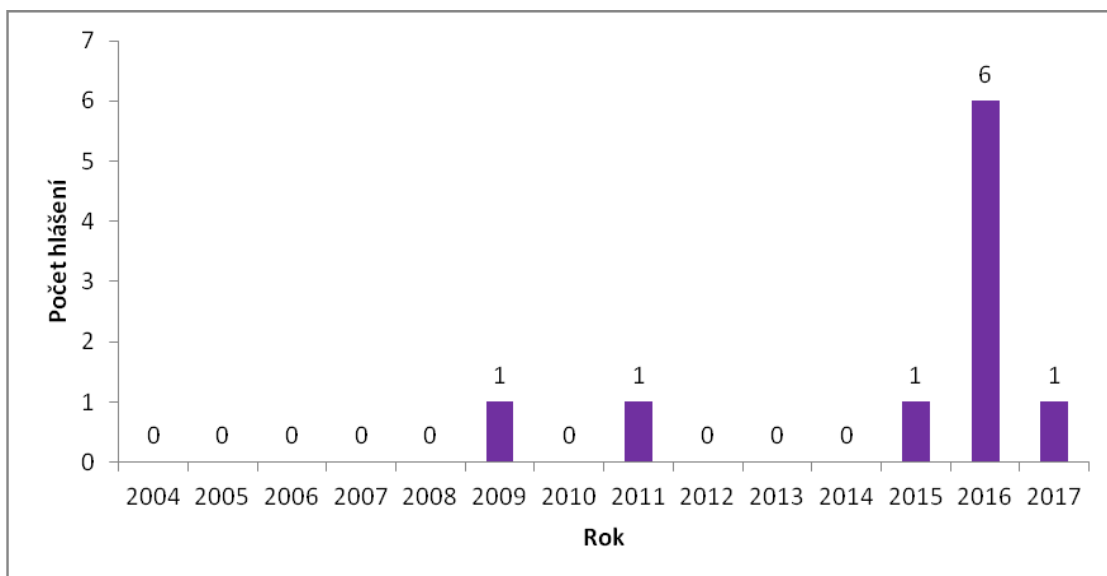
Tabulka 31: Oxazepam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017

| Léčivý přípravek | Síla | Počet tablet v balení |
|------------------|-------|-----------------------|
| Oxazepam® | 10 mg | 20 |

4.2.6.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Hlášení podezření NÚ na oxazepam v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 27**. Celkově bylo v letech 2004 až 2017 nahlášeno 10 podezření na nežádoucí účinek, z toho více než polovina, celkem 6 případů, byla nahlášena v letech 2016 a 2017.

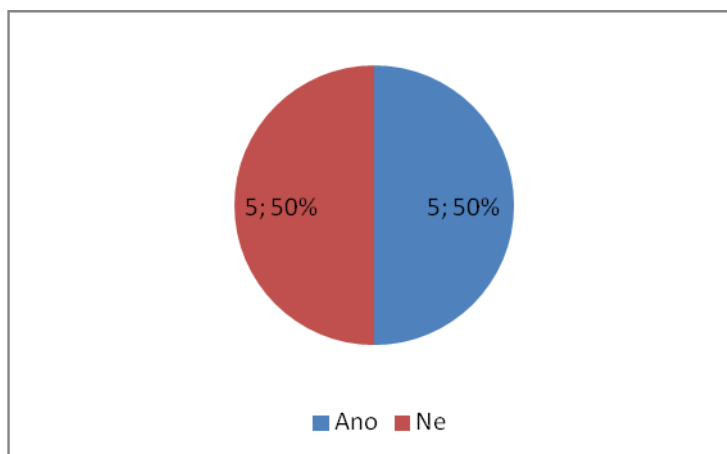
Graf 27: Oxazepam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.6.3 Podání jiné podezřelé nebo interagující látky

Graf 28 zobrazuje, zda byly u pacientů v jednotlivých případech hlášení podezření na NÚ u oxazepamu podány i jiné podezřelé nebo interagující látky. Takové látky byly podány u poloviny pacientů.

Graf 28: Oxazepam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.6.4 Klasifikace hlášení na závažná a nezávažná

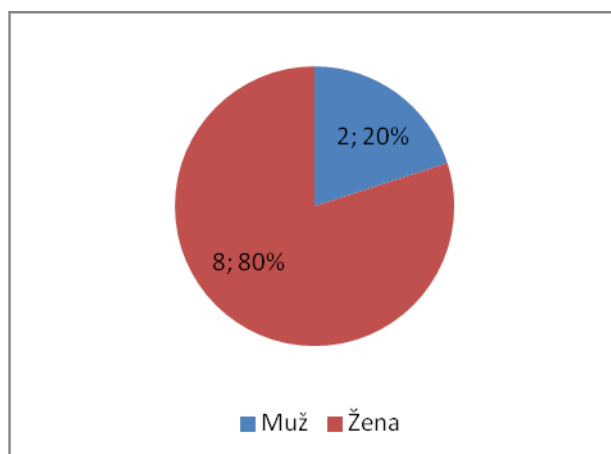
Závažnost se posuzuje u každého NÚ zvlášť, ale celé hlášení se poté klasifikuje souhrnně. Pokud byl u pacienta nahlášen v rámci hlášení alespoň jeden závažný NÚ, klasifikuje se celé hlášení jako závažné. Aby bylo celé hlášení klasifikováno jako nezávažné, nesmi obsahovat žádný závažný NÚ.

U oxazepamu byla všechna hlášení (celkem 10) z let 2004 až 2017 v ČR klasifikována jako závažná.

4.2.6.5 Pohlaví pacientů

Graf 29 zobrazuje, že většina z pacientů, 8 z celkových 10, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ, byly ženy. Zbylí 2 pacienti byli muži.

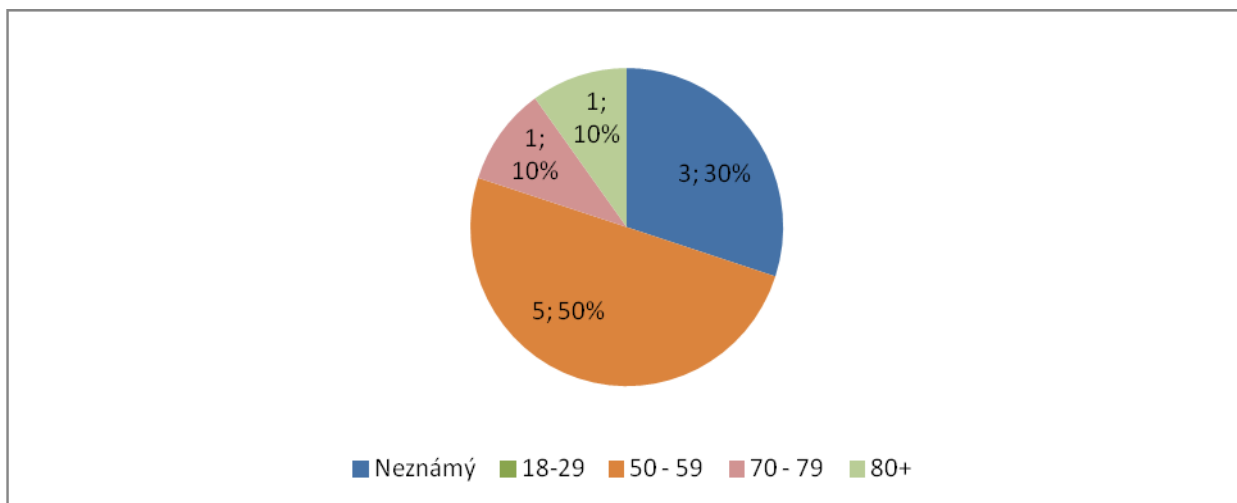
Graf 29: Oxazepam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.6.6 Věk pacientů

V případě oxazepamu také chybí informace o věku, a to u 3 z 10 pacientů. Zastoupením výrazně převažuje věková kategorie 50 až 59 let, kam spadá 5 pacientů. Do kategorií 18 až 29 let a 70 až 79 let v obou případech spadá 1 pacient.

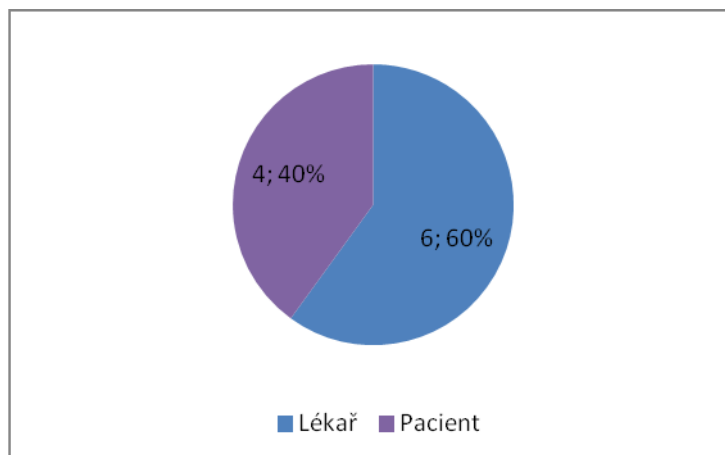
Graf 30: Oxazepam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



4.2.6.7 Klasifikace hlásitele

Většinou hlásitelů v případě oxazepamu byli lékaři, kteří nahlásili 6 z 10 případů. Zbylé 4 případy hlásili pacienti v letech 2016 a 2017.

Graf 31: Oxazepam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017



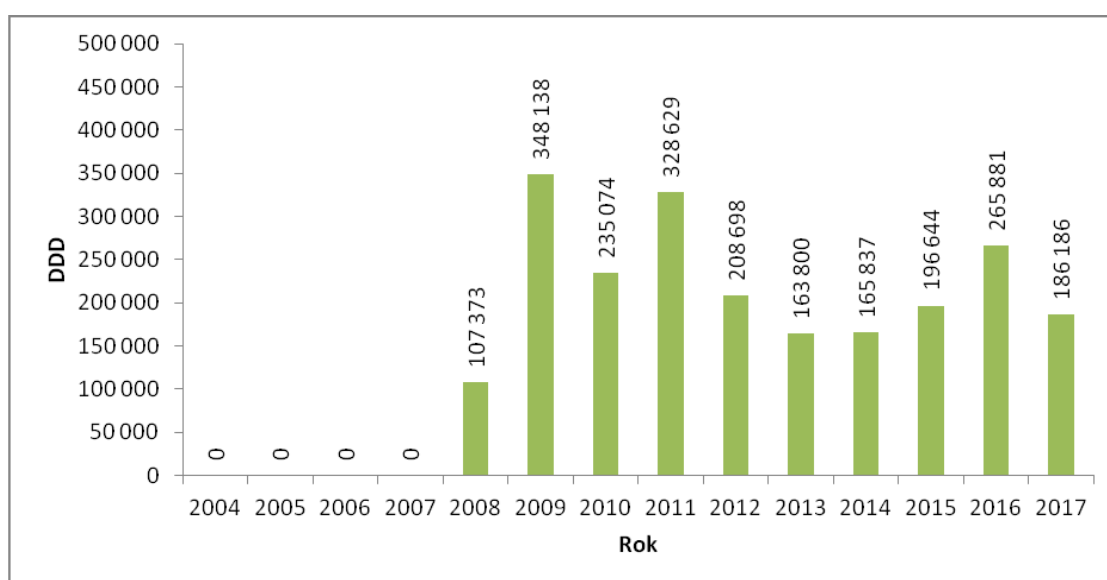
4.2.7 Melatonin – hlášení v ČR

4.2.7.1 Spotřeba

Spotřeba a především trendy ve spotřebě se přibližně odvozují z údajů o distribuci. Počet DDD melatoninu distribuovaných do zdravotnických zařízení v ČR v letech 2004 až 2017 zobrazuje **Graf 32**. Stanovená DDD melatoninu jsou 2 mg.⁵⁰

První léčivý přípravek s obsahem melatoninu, Circadin®, byl registrován v roce 2007. Do té doby byla spotřeba nulová. Od roku 2008 spotřeba kolísala.

Graf 32: Melatonin – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017



Tabulka 32: Melatonin - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017

| Léčivý přípravek | Síla | Počet tablet v balení |
|------------------|--------|-----------------------|
| Circadin® | 2,0 mg | 21 |

4.2.7.2 Hlášení podezření na nežádoucí účinek

Vzhledem k tomu, že v období 2004 až 2017 byly nahlášený pouze 2 podezření na NÚ u melatoninu, nemělo smysl graficky zpracovávat jakékoliv informace a souhrn je pouze slovní.

K hlášením došlo v letech 2009 a 2011. V jednom z případů byla podána jedna, nebo více podezřelých nebo interagujících látek. V obou případech byly nežádoucí účinky klasifikovány jako závažné. Prvním pacientem byla žena, druhým muž. První pacient spadá do kategorie 40 – 49 let, druhý do kategorie 70 – 70 let. Hlásitelem obou podezření na NÚ byl lékař.

5. DISKUSE

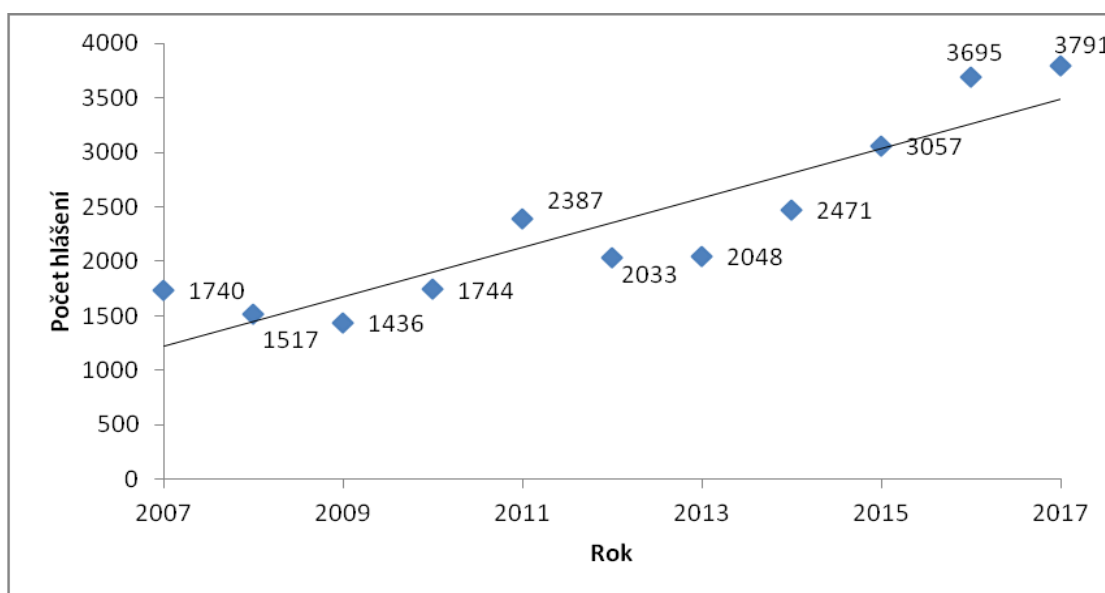
Látka melatonin není z důvodu nedostatku dat zahrnuta do diskuse.

Experimentální část přináší informace zejména o hlášení podezření na nežádoucí účinky. Vzhledem k tomu, že se jedná pouze o podezření a nikoliv potvrzený vztah mezi NÚ a léčivou látkou zolpidem, k interpretaci dat bylo přistoupeno velmi opatrně, většinou jsou zvažovány určité možnosti. Je třeba připomenout, že obecně (celosvětově) je hlášeno pouze asi jen 6 % závažných NÚ, které se ve skutečnosti stávají.³⁰ Kromě toho, jakýkoliv signál detekovaný v rámci analýzy hlášení podezření na NÚ nic nevyovídá o asociaci NÚ a podání léčiva. Proto k vynesení zásadních závěrů ohledně bezpečnosti (resp. rizik) je většinou potřeba mnohem více než jen údaje ze spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinek.

Počet hlášení v posledních několika letech u zolpidemu oproti minulosti narostlo (viz **graf 2**). To by mohlo vyvolat dojem, že zolpidem čím dál tím více provází problémy a ukazuje se, že je problematičtější léčivem, než se původně myslelo. Nicméně vzhledem k tomu, že spotřeba zolpidemu výrazně narostla (viz **graf 1**), je potřeba počítat s vyšším počtem hlášení. Při pohledu na počet hlášení srovnávaných látek zjistíme, že se jich tento trend zvyšujícího se počtu hlášení týká také navzdory tomu, že jejich spotřeba na rozdíl od zolpidemu klesla.

Graf 33^{31, 51} zobrazuje celkový vývoj hlášení v ČR na všechny látky. To se v rámci ČR za posledních deset let více než zdvojnásobilo. Růst počtu hlášení je v ČR obecným trendem. Zolpidem je jednou z látek, kterých se tato všeobecná situace týká. Těžko lze z vyššího počtu hlášení v posledních letech vyvozovat další závěry.

Graf 33: Vývoj počtu hlášení na podezření na NÚ v ČR v letech 2007 až 2017



V 68 % případů hlášení nebyla společně se zolpidemem podána jiná podezřelá, nebo interagující látka. Situace je téměř totožná s alprazolamem (67 %). V daném procentu hlášení tak existuje vyšší pravděpodobnost, že NÚ mohl být vyvolán danou látkou. Oproti tomu u oxazepamu byla u 50 % hlášení nahlášena i jiná podezřelá nebo interagující látka, u bromazepamu dokonce u 93 %. U těchto látek je proto interpretace ztížena.

Naprostá většina případů hlášení podezření na NÚ, přesně 89 %, byla u zolpidemu klasifikována jako závažné. Obdobně jsou na tom i zbylé látky. U oxazepamu jsou dokonce všechny případy závažné. Tato skutečnost zřejmě vyplývá z povinnosti zdravotnických pracovníků hlásit všechny závažné a neočekávané NÚ. Hlášení nezávažných NÚ, které jsou uvedeny v SPC, povinné není a zůstává čistě na uvážení každého.

Nadpoloviční většinu pacientů s nahlášeným podezřením na NÚ představují ženy, a to nejen u zolpidemu, ale u všech zmíněných látek. Příčin může být více. Za prvé, nespavostí trpí více ženy,⁴³ a tak u nich lze předpokládat častější užívání hypnotik a tudíž i častější výskyt NÚ. Takto lze pohlížet na hlášení u zolpidemu, nikoli však u zbylých látek, kde nespavost nepředstavuje jejich hlavní indikaci a informace tak mohou být zkresleny. Za druhé, ženy se spíše než muži rozhodnou problém nespavosti řešit přes lékaře. Za třetí, ženy případné NÚ řeší spíše než muži.

Interpretaci dat z hlediska věku velmi ztěžuje absence informací ve hlášeních. Pro všechny látky kromě bromazepamu chybí informace o pacientově pohlaví u více než čtvrtiny hlášení. V případě zolpidemu je zajímavé, že jednotlivé věkové kategorie jsou relativně rovnoměrně zastoupeny. Výskyt nespavosti, ale i NÚ u zolpidemu s věkem stoupá, proto je překvapením, že hlášení NÚ nepřevažují u starších pacientů. Negativně lze vnímat hlášení NÚ u osob mladších 18 let, u kterých by dle SPC tyto látky neměly být vůbec podávány.

U analyzovaných látek nejvíce podezření na NÚ hlásí lékaři. Jedinou výjimkou je alprazolam, kde jsou v počtu hlášení na druhém místě až za pacienty. Tato odlišnost je však způsobena již zmíněnou kauzou, kdy došlo k záměně tablet ve výrobě.^{48, 49} Farmaceuti hrají v hlášení NÚ také důležitou roli a v případě zolpidemu nahlásili druhý největší počet NÚ. Velmi pozitivně lze vnímat zvýšený zájem pacientů o hlášení NÚ. Hlášení NÚ samotným pacientům bylo umožněno v roce 2010. U daných látek proběhla hlášení ze strany pacientů do roku 2015 pouze v případě zolpidemu. Od roku 2016 však pacienti hlásili NÚ u všech čtyř látek. V případě alprazolamu je hlášení od pacientů zdaleka nejvíce kvůli již zmíněné kauze.

1) Psychiatrické poruchy; 2) poruchy nervového systému; 3) celkové poruchy a reakce v místě aplikace; 4) zranění, otravy a procedurální komplikace – to jsou kategorie NÚ, do kterých se zařadí více než polovina nahlášených podezření na NÚ zolpidemu. Hlášení v ČR jsou v tomto ohledu velmi podobná hlášení z celého světa (viz **graf 11**), i když bylo analyzováno pouze 142 NÚ hlášených v ČR, u kterých je kvůli nízkému počtu hlášení riziko zkreslení relativně velké.

Velice zajímavé je srovnání jednotlivých SPC zolpidemu. V průběhu času lze pozorovat, že do SPC přibývaly informace – ať už jde vůbec o zmínku o NÚ, nebo další zpřesnění četnosti jejich výskytů. Časový interval mezi nejstarším SPC a nejaktuálnějším SPC je pouhých 6 let, rozdíly v informacích jsou však markantní. Lze tak na konkrétním případě vidět, že i u látky, která se na trhu vyskytuje desítky let, hraje farmakovigilance stále zásadní roli. Také je třeba zmínit, že kategorie, do kterých je zařazena nadpoloviční většina nahlášených NÚ prakticky odpovídají informacím uvedeným v SPC – nejvíce NÚ je v SPC zmíněno právě u těchto kategorií a u mnohých z nich je četnost výskytu označena jako „časté.“

Limitací a omezením této práce je povaha dat (podezření na NÚ), ale také nízký počet hlášení. Práce na druhou stranu názorně prezentuje složitost interpretace dat a nezbytnost citlivosti, se kterou je k ní potřeba přistupovat.

6. ZÁVĚR

- Spotřeba zolpidemu v ČR v letech 2004 až 2017 postupně rostla. V roce 2017 byla více než dvojnásobná oproti roku 2004.
- Podezření na NÚ u zolpidemu se v ČR v posledních letech hlásila více než v minulosti. Důvodem je zvyšující se spotřeba zolpidemu a i obecně celkový nárůst počtu všech hlášení podezření na NÚ.
- Vzhledem k vysokému procentu (53, 6 %) definovaných denních dávek zolpidemu distribuovaných ve velkých baleních v roce 2017 existuje podezření na nesprávnou preskripci a s tím spojený nesprávný výdej těchto velkých balení.
- Mezi nejčastěji hlášené NÚ u zolpidemu v ČR i ve světě patří 1) psychiatrické poruchy, 2) poruchy nervového systému, 3) celkové poruchy a reakce v místě aplikace, 4) zranění, otravy a procedurální komplikace. Tyto kategorie NÚ jsou nejčastěji ze všech zmiňovány v SPC a u mnohých z nich je četnost označena jako „časté.“
- Situace v ČR z hlediska kategorií hlášených NÚ koreluje se situací ve světě.

7. POUŽITÉ ZKRATKY

| | |
|--------|---|
| ATC | Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv |
| DDD | Definovaná denní dávka |
| EHP | Evropský hospodářský prostor |
| EMA | Evropská léková agentura |
| FDA | Úřad pro kontrolu potravin a léčiv Spojených států amerických |
| FV | Farmakovigilance |
| LP | Léčivý přípravek |
| MedDRA | Slovník medicínské terminologie pro regulační činnosti |
| NÚ | Nežádoucí účinek |
| PIL | Příbalová informace léčivého přípravku |
| SÚKL | Státní ústav pro kontrolu léčiv |
| WHO | Světová zdravotnická organizace |
| SPC | Souhrn údajů o přípravku |

8. SEZNAM GRAFŮ

| | |
|--|----|
| Graf 1: Zolpidem – Počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017 | 26 |
| Graf 2: Zolpidem - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 29 |
| Graf 3: Zolpidem - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 29 |
| Graf 4: Zolpidem - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná..... | 30 |
| Graf 5: Zolpidem - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 31 |
| Graf 6: Zolpidem - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 31 |
| Graf 7: Zolpidem - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 32 |
| Graf 8: Zolpidem – počet závažných hlášení podezření na NÚ ve světě v letech 2004 až 2017. 33 | |
| Graf 9: Zolpidem – vývoj počtu závažných hlášení podezření na NÚ ve světě v letech 2004 až 2017 | 33 |
| Graf 10: Zolpidem – počet nahlášených podezření na NÚ v rámci závažných hlášení ve světě v letech 2004 až 2017..... | 34 |
| Graf 11: Zolpidem – nahlášená podezření na NÚ ve světě a v ČR v letech 2004 až 2017 dle procentuálního zastoupení jednotlivých kategorií | 36 |
| Graf 12: Alprazolam – Počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017 | 52 |
| Graf 13: Alprazolam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 53 |
| Graf 14: Alprazolam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 54 |
| Graf 15: Zolpidem - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná..... | 55 |
| Graf 16: Alprazolam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 55 |
| Graf 17: Alprazolam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 56 |
| Graf 18: Alprazolam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 56 |
| Graf 19: Bromazepam – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017 | 57 |

| | |
|--|----|
| Graf 20: Bromazepam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 58 |
| Graf 21: Bromazepam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 58 |
| Graf 22: Bromazepam - klasifikace hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 na závažná a nezávažná | 59 |
| Graf 23: Bromazepam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 59 |
| Graf 24: Bromazepam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 60 |
| Graf 25: Bromazepam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 60 |
| Graf 26: Oxazepam – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017 | 61 |
| Graf 27: Oxazepam - počet hlášení podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 62 |
| Graf 28: Oxazepam - podání jiné podezřelé nebo interagující látky pacientům, u kterých bylo nahlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 62 |
| Graf 29: Oxazepam - pohlaví pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 63 |
| Graf 30: Oxazepam - věk pacientů, u kterých bylo hlášeno podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 64 |
| Graf 31: Oxazepam - klasifikace hlásitelů, kteří nahlásili podezření na NÚ v ČR v letech 2004 až 2017 | 64 |
| Graf 32: Melatonin – počet distribuovaných DDD do zdravotnických zařízení v rámci ČR v letech 2004 až 2017 | 65 |
| Graf 33: Vývoj počtu hlášení na podezření na NÚ v ČR v letech 2007 až 2017 | 68 |

9. SEZNAM TABULEK

| | |
|--|----|
| Tabulka 1: Zolpidem - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017 | 28 |
| Tabulka 2: Zolpidem – nahlášená podezření na NÚ ve světě a v ČR v letech 2004 až 2017 dle jednotlivých kategorií | 34 |
| Tabulka 3: Zolpidem – NÚ dle SPC, infekce a infestace..... | 38 |
| Tabulka 4: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy imunitního systému | 38 |
| Tabulka 5: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 1..... | 39 |
| Tabulka 6: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 2..... | 39 |
| Tabulka 7: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 3 | 40 |
| Tabulka 8: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 4..... | 40 |
| Tabulka 9: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 5..... | 41 |
| Tabulka 10: Zolpidem – NÚ dle SPC, psychiatrické poruchy 6 | 41 |
| Tabulka 11: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 1..... | 42 |
| Tabulka 12: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 2..... | 42 |
| Tabulka 13: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 3..... | 43 |
| Tabulka 14: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 4..... | 43 |
| Tabulka 15: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy nervového systému 5..... | 44 |
| Tabulka 16: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy oka..... | 44 |
| Tabulka 17: Zolpidem – NÚ dle SPC, poruchy ucha a labyrintu..... | 45 |
| Tabulka 18: Zolpidem – NÚ dle SPC; respirační, hrudní a mediastinální poruchy | 45 |
| Tabulka 19: Zolpidem – NÚ dle SPC, gastrointestinální poruchy 1 | 46 |
| Tabulka 20: Zolpidem – NÚ dle SPC, gastrointestinální poruchy 2 | 46 |
| Tabulka 21: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy jater a žlučových cest..... | 47 |
| Tabulka 22: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy metabolismu a výživy..... | 48 |
| Tabulka 23: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kůže a podkožní tkáně 1 | 48 |
| Tabulka 24: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kůže a podkožní tkáně 2 | 49 |
| Tabulka 25: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kosterní a svalové s. a pojivové tkáně 1 . | 49 |
| Tabulka 26: Zolpidem - NÚ dle SPC, poruchy kosterní a svalové s. a pojivové tkáně 2 . | 50 |
| Tabulka 27: Zolpidem - NÚ dle SPC, celkové poruchy a reakce v místě aplikace 1..... | 50 |
| Tabulka 28: Zolpidem - NÚ dle SPC, celkové poruchy a reakce v místě aplikace 2..... | 51 |

| | |
|--|----|
| Tabulka 29: Alprazolam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017 | 52 |
| Tabulka 30: Bromazepam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017 | 57 |
| Tabulka 31: Oxazepam - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017 | 61 |
| Tabulka 32: Melatonin - přehled distribuovaných léčivých přípravků v ČR v letech 2004 až 2017 | 65 |

10. POUŽITÁ LITERATURA

1. Pharmacovigilance. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2018-07-28]. Dostupné z: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Pharmacovigilance&oldid=850549519>
2. Pharmacovigilance. *World Health Organization* [online]. Geneva: WHO, c2018 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
3. Pharmacovigilance. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. London: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp
4. Zákon č. 378/2007 Sb., o léčivech a o změnách některých souvisejících zákonů (zákon o léčivech). *Sbírka zákonů*. 31. 12. 2007. ISSN 1211-1244.
5. Co je farmakovigilance. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2019 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
6. METYŠ, Karel. *Marketing ve farmacii*. Praha: Grada, 2006, s. 57. ISBN 80-247-0830-2.
7. Vyhláška č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, *Sbírka zákonů*. 30. 6. 2008. ISSN 1211-1244

8. Legal framework. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. London: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000491.jsp&mid=WC0b01ac058058f32d
9. Good pharmacovigilance practice. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. London: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
10. Farmakoepidemiologie. VLČEK, Jiří a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky*. 2., přepracované a rozšířené vydání. Praha: REMEDIA, 2005, s. 4-6. ISBN 80-903555-0-1.
11. Glosář. *Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků* [online]. EMA, c2012-2018 [cit. 2018-07-28]. Dostupné z:
<http://www.adrreports.eu/cs/glossary.html>
12. BURNEO, Jorge G.; ANANDAN, J. V.; BARKLEY, Gregory L. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia*, 2001, 42.9: 1156-1159.
13. Biologics Control Act. In: *Wikipedia: the free encyclopedia* [online]. San Francisco (CA): Wikimedia Foundation, 2001- [cit. 2018-07-30]. Dostupné z:
https://en.wikipedia.org/wiki/Biologics_Control_Act
14. FINTEL, Bara. THE THALIDOMIDE TRAGEDY: LESSONS FOR DRUG SAFETY AND REGULATION. *Helix*[online]. 2009 [cit. 2018-07-30]. Dostupné z:
<https://helix.northwestern.edu/article/thalidomide-tragedy-lessons-drug-safety-and-regulation>
15. What is the WHO programme?. *Uppsala Monitoring Centre* [online]. Uppsala: Uppsala Monitoring Centre [cit. 2018-08-03]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/>

16. EudraVigilance. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. London: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-08-03]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000679.jsp&mid=WCOB01ac05800250b5
17. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) Electronic Submissions. *US. FOOD & DRUG: Administration* [online]. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration [cit. 2018-08-03]. Dostupné z:
<https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Surveillance/AdverseDrugEffects/ucm115894.htm>
18. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z:
<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
19. Kalcitonin – omezení indikací pro použití. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010, 23. 7. 2011 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z:
<http://www.sukl.cz/kalcitonin-omezeni-indikaci-pro-pouziti>
20. Změny v užívání přípravků nouzové kontracepce s obsahem levonorgestrelu. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010, 29. 11. 2016 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/zmeny-v-uzivani-pripravku-nouzove-kontracepce-s-obsahem>
21. Informace pro lékárny. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010, 2. 5. 2011 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z:
<http://www.sukl.cz/lekarny/informace-pro-lekarny-3>
22. EMA doporučuje zrušení registrace léčivých přípravků s obsahem bufexamaku. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010, 23. 4. 2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/ema-doporucuje-zruseni-registrace-lecivych-pripravku-s>
23. Důležitá upozornění. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/dulezite-informace-a-upozorneni-sukl>

24. Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopisy-lekarum>
25. Edukační materiály k bezpečnému používání léčivých přípravků. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/edukacni-materialy-k-bezpecnemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>
26. Nežádoucí účinky léčiv - informační zpravodaj. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
27. European Medicines Agency publishes active substance list with lead Member State responsible for safety monitoring. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. Geneva: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-08-15]. Dostupné z: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/10/news_detail_001624.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
28. The story of UMC and the WHO Programme. *Uppsala Monitoring Centre* [online]. Uppsala Monitoring Centre [cit. 2018-08-10]. Dostupné z: <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/who-programme/the-story-of-umc-and-the-who-programme/>
29. Porozumění. *Evropská databáze hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků* [online]. EMA, c2012-2018 [cit. 2018-08-27]. Dostupné z: http://www.adrreports.eu/cs/understanding_reports.html
30. HAZELL, Lorna; SHAKIR, Saad AW. Under-reporting of adverse drug reactions. *Drug safety*, 2006, 29.5: 385-396
31. Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2017. *Informační zpravodaj: Nežádoucí účinky léčiv*. 2018, **11**(1), 7.
32. PHV-4 verze 6. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-08-15]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/phv-4-verze-6>

33. Avízo SÚKL ze dne 2. 4. 2010. *Olécích.cz* [online]. 2. 4. 2010 [cit. 2018-08-15].
Dostupné z: <http://www.olecich.cz/avizo-sukl-ze-dne-2-4-2010>
34. Signal management. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. Geneva: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-08-24]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000587.jsp&mid=WC0b01ac0580727d1b
35. VLČEK, Jiří a kol. *Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky. 2.*, přepracované a rozšířené vydání. Praha: REMEDIA, 2005, s. 15. ISBN 80-903555-0-1.
36. Medicines under additional monitoring. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. Geneva: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-08-24]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000365.jsp&mid=WC0b01ac058067bfff
37. List of medicines under additional monitoring. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. Geneva: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-08-20]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852
38. Výpisy z databáze. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-07-27]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/vypisy-z-databaze-2>
39. Send a question to the European Medicines Agency. *European Medicines Agency: Science Medicines Health* [online]. Geneva: European Medicines Agency, c1995-2018 [cit. 2018-07-20]. Dostupné z:
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/ask_ema_landing_page.jsp
40. Vyhledávání. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-07-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

41. WHEATLEY, David. New hypnotic agents: Clinical studies in general practice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 1988, 29.4: 811-813
42. DECLEBCK, A.; SMITS, M. Zolpidem, a valuable alternative to benzodiazepine hypnotics for chronic insomnia?. *Journal of international medical research*, 1999, 27.6: 253-263
43. PRETL, Martin a kol. *Nespavost*. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, c2017. ISBN 978-80-86998-93-0.
44. Support Documentation. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [online]. McLean: International Federation of Pharmaceutical Manufacturers and Associations, 2018 [cit. 2018-07-30]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation>
45. Definition and general considerations. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*[online]. Oslo: WHO, c2018 [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/
46. N05CF Benzodiazepine related drugs. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*[online]. Oslo: WHO, c2018 [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05CF
47. N05BA Benzodiazepine derivatives. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [online]. Oslo: WHO, c2018 [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N05BA&showdescription=no
48. Avízo SÚKL 5. 9. 2016: Upozornění na opatření v souvislosti s možnou závadou v jakosti léků ATRAM, NEUROL, OXAZEPAM, PREDNISON, DOLMINA, HYDROCHLOROTHIAZID, PYRIDOXIN a SIMVACARD.[online Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-07-22]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/avizo-sukl-5-9-2016-upozorneni-na-opatreni-v-souvislosti-s>
49. Za záměnu léků v Zentivě dostal muž podmínku, musí zaplatit také škodu. *IDnes zprávy* [online]. Praha: MAFRA, c1999-2018 [cit. 2018-07-27]. Dostupné z: https://zpravy.idnes.cz/zentiva-zamena-leku-soud-0xm-/krimi.aspx?c=A180103_131432_krimi_jkk

50. N05CH Melatonin receptor agonists. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* [online]. Oslo: WHO, c2018 [cit. 2018-07-24]. Dostupné z: https://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=N05CH&showdescription=no
51. *Informační zpravodaj: Nežádoucí účinky léčiv*. 2016, **9**(1).
52. Rok 2010. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha: SÚKL, c2010 [cit. 2018-07-27]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/rok-2010>

11. PŘÍLOHY

Příloha 1: Informační dopis zdravotnickým pracovníkům o topických přípravcích s látkou ketoprofen⁵²

Sdělení pro zdravotnické pracovníky o opatřeních k minimalizaci rizika u topických přípravků s obsahem ketoprofenu

Informace určená praktickým lékařům, praktickým lékařům pro děti a dorost, chirurgům, dermatologům, revmatologům, ortopedům, rehabilitačním lékařům a lékárníkům.

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,
vážená paní magistro, vážený pane magistře,

Souhrn

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury provedl vědecké přehodnocení topických léčiv s obsahem ketoprofenu na základě hlášení o fotosenzitivních reakcích a společné senzibilizaci s oktokrylenem (UVA+UVB chemický filtr v kosmetických přípravcích).

CHMP došel k závěru, že **poměr přínosu a rizika** topických léčivých **přípravků** s obsahem ketoprofenu **je i nadále příznivý**, ačkoliv fotosenzitizace na UV záření jsou významným nežádoucím účinkem. CHMP doporučil Evropské komisi zavedení harmonizovaných opatření k zajištění bezpečného používání topických léčivých přípravků s obsahem ketoprofenu.

Doporučení pro zdravotnické pracovníky

- Lékaři by při předepisování topických přípravků s ketoprofenem měli důsledně dodržovat indikační a kontraindikační podmínky stanovené v rozhodnutí o registraci. Důsledky použití léčivého přípravku v rozporu se Souhrnem údajů o přípravku (SPC) je plně v odpovědnosti provozovatele zdravotnického zařízení.
- Lékaři a lékárníci by měli pacienty, kteří užívají topické přípravky s ketoprofenem, upozornit na význam preventivních opatření na ochranu před fotosenzitivními reakcemi, zejména:
 - i. Důkladně si umýt ruce po každé aplikaci přípravku.
 - ii. Nevystavovat ošetřená místa slunečnímu záření, ani při oblačném počasí. Nevystavovat aplikační plochy UV záření v soláriích. Obojí platí od zahájení léčby do 14 dnů po jejím skončení.
 - iii. Chránit ošetřená místa volným oděvem před slunečním zářením.
 - iv. Nepoužívat ketoprofen pod okluzivním/neprodyšným obvazem.
 - v. Okamžitě ukončit léčbu, pokud se objeví jakákoliv kožní reakce po aplikaci přípravku.

Další informace o bezpečnosti

Ketoprofen patří mezi nesteroidní antirevmatika. Topická léková forma je určena k místní léčbě poranění, zánětu šlach, osteoartrózy malých kloubů, akutní bolesti dolní

páteře a zánětu žil. Lokální přípravky s obsahem ketoprofenu jsou v členských státech EU dostupné od roku 1978.

Doporučení CHMP vyplývají z přehodnocení hlášení kožních nežádoucích reakcí zahrnujících fotoalergické reakce na lokální ketoprofen. Tyto reakce zahrnují i závažné reakce vedoucí k hospitalizaci. V ČR byla na základě hlášených nežádoucích účinků přijata v r. 2004 řada bezpečnostních opatření (informace o nutnosti chránit léčenou plochu před sluncem na vnějším obalu, v SPC/PIL, každoroční informační kampaň na začátku jarní sezony). I díky nim od r. 2006 zaznamenáváme v ČR každoroční pokles hlášených fotosensitivních reakcí. Na základě dostupných informací, včetně informací o úspěšnosti bezpečnostních informačních opatření přijatých v ČR, dospěl CHMP k závěru, že přínosy léčby topickými přípravky s ketoprofenem převažují její rizika.

Již od uvedení přípravků s ketoprofenem k lokální léčbě na trh je známo, že mohou vyvolat kontaktní alergickou reakci včetně fotoalergie. V některých členských státech byla přijata různá opatření k zajištění bezpečnějšího používání lokálního ketoprofenu, jako např. změny textu SPC a příbalové informace (PIL), přímá komunikace se zdravotnickými pracovníky a přidání piktogramu na vnější obal přípravků. Tato opatření nyní budou přijata koordinovaně ve všech členských státech Evropské unie, spolu s opakovanou informační kampaní o správném používání lokálního ketoprofenu. Vliv těchto opatření bude zhodnocen CHMP po třech letech od jejich přijetí.

Očekáváme, že na základě nedávného přezkoumání výborem CHMP a jeho doporučení rozhodne o dodržování výše uvedených doporučení Evropská komise u všech topických přípravků s obsahem ketoprofenu registrovaných v EU. SPC a PIL budou následně aktualizovány v souladu s rozhodnutím Evropské komise.

Výzva k zasílání hlášení

Prosíme o nahlášení podezření na nežádoucí účinky léčby lokálním ketoprofenem Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv (informace o hlášení na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>) nebo držitelů rozhodnutí o registraci konkrétního přípravku. Při podezření na fotosensitivitu prosíme o nahlášení všech, včetně nezávažných reakcí.

Další informace

Máte-li nějaké otázky nebo požadujete-li další informace, použijte prosím následující kontakty:

Fastum Gel: Berlin-Chemie/A.Menarini Ceska republika s.r.o., Komárkova 16, 148 00 Praha 4, tel.: +420 267 199 331, fax: +420 272 929 742
office@berlin-chemie.cz, www.berlin-chemie.cz

Ketonal 5% krém: Lek Pharmaceuticals d.d., Ljubljana, Slovinsko, zastoupení v ČR: Sandoz s.r.o., U Nákladového nádraží 10, 130 00 Praha 3, tel.: 221 421 611, fax: 221 421 629-30, www.sandoz.cz

Profenid gel: sanofi-aventis s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00, Praha 6, tel.: +420 233 086 111, fax.: +420 233 086 222,
cz-info@sanofi-aventis.com, www.sanofi-aventis.com.

Prontoflex 10%: CYATHUS Exquirere Pharmaforschungs GmbH, zastoupení v ČR: Pharma-EU, s.r.o., Malostranské náměstí 23, 118 00 Praha 1, tel./fax 257 532 243, info@pharma-eu.com

Obsah tohoto sdělení schválil Státní ústav pro kontrolu léčiv.

Tiskovou zprávu naleznete na adrese

<http://www.sukl.cz/ema-potvrdila-prinos-lecby-ketoprofenem>

Příloha 2: Část seznamu látek, které spadají do programu dalšího sledování³⁷

| Product name | Active Substance (s) | Reason (s) on list | Marketing Authorisation Holder (s) | Date of Inclusion |
|---|---|--|---|--------------------------|
| Abasaglar (previously Abasria) | Insulin glargine | New biological | Eli Lilly Nederland B.V. | 10-14 |
| Acarizax (also known in some EU countries as MITIZAX) | Standardised allergen extract from house dust mites | New Biological | ALK-Abelló A/S | 5-16 |
| Accofil | Filgrastim | New biological | Accord Healthcare Limited | 10-14 |
| Adcetris | Brentuximab vedotin | New active substance and new biological, conditional marketing authorisation | Takeda Pharma A/S | 4-13 |
| Adempas | Riociguat | New active substance | Bayer AG | 4-14 |
| Adynovi | Rurioctocog alfa pegol | New active substance and new biological, PASS ¹ | Baxalta Innovations GmbH | 1-18 |
| Afstyla | lonoctocog alfa | New active substance and new biological | CSL Behring GmbH | 1-17 |
| Aitaro | Standardised allergen extract from house dust mites | New Biological | ALK-Abelló A/S | 6-16 |
| Akynzeo | Netupitant/palonosetron | New active substance | Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd | 6-15 |
| Alecensa | Alectinib | New active substance | Roche Registration GmbH | 3-17 |
| Alofisel | Darvadstrocel | New active substance and new biological | Takeda Pharma A/S | 4-18 |
| Alpivab | Peramivir | New active substance | BioCryst UK Ltd. | 5-18 |
| Alprolix | Eftrenonacog alfa | New active substance and new biological | Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) | 5-16 |
| Amgevita | Adalimumab | New biological | Amgen Europe B.V. | 4-17 |
| Amitend (also known in some EU countries as ACARIZAX) | Standardised allergen extract from house dust mites | New Biological | ALK-Abelló A/S | 7-16 |
| AMITIZA 24 microgram soft capsules | Lubiproston | New active substance | Sucampo Pharma Europe Ltd. | 9-15 |
| Anoro | Umeclidinium bromide/vilanterol trifenate | New active substance, PASS1 | Glaxo Group Ltd | 6-14 |
| Apleek | Ethinyl estradiol/gestodene | PASS1 | Bayer Pharma AG | 9-14 |

Příloha 3: Seznam všech látek, nebo kombinací látek, za které v rámci sdíleného monitorování signálů v EHP ke dni 7. 2. 2018 zodpovídá SÚKL²⁷



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

7 March 2018
EMA/563056/2014 Rev. 6
Inspections & Human Medicines Pharmacovigilance Division

List of substances and products subject to worksharing for signal management

Introduction:

For medicinal products authorised through the national, mutual recognition or decentralised procedures in more than one Member State and for active substances contained in several medicinal products where at least one marketing authorisation was obtained through the above-mentioned procedures, the legislation foresees that a lead Member State, and where appropriate a co-leader, may be appointed to monitor data in EudraVigilance, and to validate and confirm signals on behalf of the other Member States.

The Agency provides appointed Lead Member States with reaction monitoring reports from EudraVigilance for the substances allocated to them. For substances with no Lead Member State, all Member States have joint responsibility for monitoring those medicines they have authorised.

The list of active substances with appointed Lead Member States was first published in October 2012 after adoption by the Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human (CMDh). Changes in Lead Member States or substance names agreed since the last update of the list in September 2017 are highlighted in yellow.

In line with the List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs) active substances contained in combinations are separated with a slash ('/').

References:

Commission Implementing Regulation (EU) No 520/2012 of 19 June 2012 on the performance of pharmacovigilance activities provided for in Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council and Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:159:0005:0025:EN:PDF>
Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module IX - Signal management
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c

List of Union reference dates and frequency of submission of periodic safety update reports (PSURs)

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2012/10/WC500133159.xls

| Names of active substances or medicinal products | Lead Member State |
|--|-------------------|
| acetic acid glacial / calcium chloride dihydrate / glucose monohydrate / magnesium chloride hexahydrate / potassium chloride / sodium chloride / sodium dihydrogen phosphate dihydrate / sodium hydrogen carbonate | Czech Republic |
| alprostadil | Czech Republic |
| amlodipine / candesartan | Czech Republic |
| bendroflumethiazide | Czech Republic |
| bendroflumethiazide / potassium chloride | Czech Republic |
| benzododecinium bromide | Czech Republic |
| bismuth subgallate / charcoal activated / citric acid | Czech Republic |
| boric acid / carbethopendecinium bromide / sodium tetraborate | Czech Republic |
| bromelain | Czech Republic |
| brompheniramine | Czech Republic |
| caffeine / paracetamol | Czech Republic |
| carbaethopendecinium | Czech Republic |
| carbaethopendecinium bromide / trimecaine hydrochloride | Czech Republic |
| carboprost | Czech Republic |
| cefixime | Czech Republic |
| cetylpyridinium | Czech Republic |
| charcoal activated / sodium thiosulfate | Czech Republic |
| chlorambucil | Czech Republic |
| chloramphenicol | Czech Republic |
| chloroxine | Czech Republic |
| chlorphenoxamine hydrochloride | Czech Republic |
| chorionic gonadotrophin | Czech Republic |
| citrulline malate | Czech Republic |
| clomifene | Czech Republic |
| codeine / paracetamol | Czech Republic |

| | |
|--|-----------------------|
| deferoxamine | Czech Republic |
| demeclocycline / triamcinolone | Czech Republic |
| dihydroergotoxine | Czech Republic |
| dimetindene | Czech Republic |
| eletriptan | Czech Republic |
| etamsylate | Czech Republic |
| fluvastatin | Czech Republic |
| frovatriptan | Czech Republic |
| gallium (67Ga) citrate | Czech Republic |
| gallium (68Ga) chloride / germanium (68Ge) chloride | Czech Republic |
| glucosamine / lidocaine | Czech Republic |
| isradipine | Czech Republic |
| levobunolol | Czech Republic |
| magnesium chloride hexahydrate / potassium chloride / procaine hydrochloride | Czech Republic |
| magnesium sulfate / sodium sulfate / potassium sulfate | Czech Republic |
| menotrophin | Czech Republic |
| mephenoxalone | Czech Republic |
| nalbuphine | Czech republic |
| nedocromil | Czech Republic |
| nifuroxazide | Czech Republic |
| oxacillin | Czech Republic |
| phenylpropanolamine | Czech Republic |
| pipecuronium | Czech Republic |
| polystyrene sulfonate | Czech Republic |
| promethazine | Czech Republic |
| raltitrexed | Czech Republic |
| rocuronium | Czech Republic |
| saccharomyces boulardii | Czech Republic |
| selegiline | Czech Republic |

| | |
|------------------------------|----------------|
| sodium aurothiomalate | Czech Republic |
| sultiame | Czech Republic |
| technetium (99mtc) pentetate | Czech Republic |
| technetium (99mtc) succimer | Czech Republic |
| teicoplanin | Czech Republic |
| transfer factor porcine | Czech Republic |
| trimecaine | Czech Republic |
| urapidil | Czech Republic |
| valaciclovir | Czech Republic |
| vecuronium | Czech Republic |
| vinorelbine | Czech Republic |
| zotepine | Czech Republic |