

# LIEKOVÉ RIZIKO

Štátny ústav pre kontrolu liečiv  
Kvetná 11, 825 08 Bratislava  
[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)



## OBSAH

1. Neurodegeneratívne ochorenia a analýza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov v ich indikáciách 2
2. Klinické skúšanie u vybraných neurodegeneratívnych ochorení 12
3. Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) máj – september 2020 17

**Šéfredaktorka:** MUDr. Soňa Fundárková  
**Výkonná redaktorka:** PharmDr. Miroslava Gočová  
**Redakčná rada:** MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová,  
PharmDr. Anna Mareková, PhD., MUDr. Pavol Gibala, Csc.,  
Mgr. Linda Mihálová  
**Grafická úprava:** Mgr. Filip Kubelka

# Neurodegeneratívne ochorenia a analýza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov v ich indikáciách

Mihálová L., Gočová M.  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

Neurodegeneratívne ochorenia predstavujú heterogénnu skupinu porúch, ktoré sú charakteristické progresívnou degeneráciou štruktúry a funkcie centrálneho (CNS) a periférneho nervového systému (PNS). V oblasti medicíny a vedy je daným ochoreniam celosvetovo venovaná intenzívna pozornosť, pretože výrazne ovplyvňujú zdravotný a spoločenský život pomerne veľkej skupiny pacientov a v súčasnosti dostupná liečba iba stabilizuje tieto ochorenia a spomaľuje ich progresiu. V klinickej praxi je diferenciacia neurologických porúch neľahká, pretože daná skupina ochorení vykazuje značnú genetickú heterogenitu (tzn. ochorenie je zapríčinené zmenou na rôznych chromozómových lokusoch) a klinickú fenotypovú variabilitu, ktorá znamená, že sa popri klasických symptómoch môžu u pacienta vyskytovať aj niektoré ďalšie príznaky (1).

Podkladom rozvoja ochorenia je patofyziologický mechanizmus, ktorý popisuje postupnú selektívnu degeneráciu neurónov, primárne na úrovni mozgu a miechy (2). Degenerácia vzniká na podklade proteínu/proteínov s nesprávnou konformáciou (trojrozmerné usporiadanie proteínu v priestore). Vo všeobecnosti je správna konformácia proteínu potrebná k nadobudnutiu jeho cieľovej biologickej aktivity v bunke. Takéto „zmenené“ formy proteínov môžu nadobudnúť odlišné fyzikálno-chemické vlastnosti a majú zvýšenú tendenciu vytvárať agregáty. Prítomné agregáty obsahujú okrem bunke vlastných neuronálnych proteínov aj zložky bunkových kompartmentov, čím sa odlišujú od neuronálnych inklúzií, ktoré sú tvorené „cudzími“ proteínmi a charakteristické skôr pre vírusové infekcie. Proteínové agregáty postupne ukladané do depozitov môžu pôsobiť toxicky a sú schopné indukovať apoptózu. Daný proces je progresívny a vedie k postupnej dysfunkcii a úbytku rôznych typov nervových buniek (3, 4). Stanovenie typu a neuroanatomickej distribúcie agregátov sú esenciálne histopatologické znaky, ktoré sa využívajú pri užšom stanovení ochorenia. Príklady neurodegeneratívnych ochorení podľa základných charakteristík zobrazuje tabuľka č. 1 (5).

Tab. č. 1: Príklady niektorých neurodegeneratívnych ochorení a skupín, do ktorých sú zaradené podľa mechanizmu patogenézy.

Ochorenie	Typ neuropatie
Alzheimerova choroba	lokálna amyloidóza
Primárna vekom-podmienená tauopatia	tauopatie
Chronická traumatická encefalopatia	
Pickova choroba	
Parkinsonova choroba	alfa-synukleinopatie
Demencia s Lewyho telieskami	
Multisystémová atrofia	
Amyotrofická laterálna skleróza	ubikvitinopatie / TDP-43 proteínopatie
Primárna laterálna skleróza	
Frontotemporálna lobárna degenerácia	
Huntingtonova chorea	polyglutamínové ochorenia
Spinocerebelárna ataxia	

**Alzheimerova choroba (ACH)** patrí k najčastejším formám progresívnej demencie, ktorej riziko rozvoja narastá so zvyšujúcim sa vekom. Rozlišujú sa dve formy ochorenia sporadická a familiárna ACH (6). Familiárna forma je asociovaná s mutáciami v niektorých génoch a charakteristická včasným nástupom, v porovnaní so sporadickou formou, ktorá má komplexnejšiu etiológiu a neskorší nástup. V prípade oboch foriem zohráva v procese patogenézy významnú úlohu vznik dominantne extracelulárnych depozitov amyloidu  $\beta$ , a taktiež intracelulárnych depozitov hyperfosforylovanej formy Tau proteínu. Patologické formy proteínov následne podmieňujú vznik hlavných histopatologických charakteristík, amyloidných plakov v mozgovej kôre a neurofibrilárnych klobiek v neurónoch (5). Amyloidné plaky (nazývané aj senilné plaky) sú tvorené zväčšenými degeneratívne zmenenými zakončeniami axónov, ktoré sú obklopené extracelulárnym amyloidom. Zistilo sa, že najväčšou mierou determinujú klinický prejav ochorenia, ktoré sa manifestuje demenciou kortikálneho typu (6).

Ďalšou súčasťou patologického mechanizmu je znížená dostupnosť acetylcholínu, zvýšená aktivita acetylcholinesterázy (AChE) a porušená funkcia glutamátergickej neurotransmisie, najmä na NMDA-receptoroch, preto sa v liečbe ACH používajú inhibítory AChE - donepezil, rivastigmín a galantamín a nekompetitívny antagonist NMDA-receptorov – memantín (7).

Počiatočné klinické prejavy ochorenia sú porucha kognitívnych funkcií (myslenie, pamäť, ťažkosti rozhodovať sa), zhoršovanie krátkodobej pamäte, strata orientácie v priestore a čase, znižovanie schopnosti vykonávať zložitejšie činnosti a problémy s vyjadrovaním. S postupom progresie ochorenia sa prejavuje zhoršenie dlhodobej pamäte, zmena osobnosti a prejavy vedúce k potrebe starostlivosti inou osobou (8).

**Parkinsonova choroba (PCH)** je najčastejšia neurodegeneratívna forma poruchy pohybu a po ACH je druhým najčastejším neurodegeneratívnym ochorením všeobecne (9). Vo väčšine prípadov sa prejavuje sporadická idiopatická forma, ktorej incidencia je 1:10 000, pričom so zvyšujúcim sa vekom (osoby > 65 rokov) bola zaznamenaná incidencia až 1:1 000 (6). V 10-15 % prípadov sa vyskytuje familiárna forma PCH s mendelistickým typom dedičnosti.

Podľa nástupu príznakov sa rozlišuje viacero typov ochorenia. PCH so skorým nástupom, ak sa príznaky ochorenia objavujú pred 50. rokom života, s neskorým nástupom, ak sa príznaky objavujú po 50. roku života a juvenilná forma s nástupom príznakov pred 20. rokom života. V poslednom prípade sa zväčša jedná o formu s autozomálne recesívnym typom dedičnosti (10). V prípade sporadickej aj familiárnej formy PCH vznikajú intracelulárne agregáty tzv. Lewyho telieska, ktoré boli pozorované aj u iných neurodegeneratívnych ochorení, napr. demencia s Lewyho telieskami a multisystémová atrofia (5). Hlavnou zložkou je proteín alfa-synukleín, ktorý sa zúčastňuje regulácie uvoľňovania dopamínu. Dopamín sa podieľa na kontrole vôľových a mimovôľových pohybov a zároveň má účasť aj v zabezpečení štruktúry a funkcie mikrotubulov bunky (11). Vzniká, tak progresívna degenerácia a úbytok dopamínerných neurónov v mozgu, ktorých počet sa síce znižuje prirodzene starnutím ľudského organizmu, avšak pri danom ochorení je degenerácia a zánik urýchlený. Charakteristicky postihnutá oblasť mozgu je *substantia nigra*, súčasť bazálnych ganglií stredného mozgu, ktorej poškodenie je signifikantne zodpovedné za viacero symptómov. Za fyziologických podmienok zabezpečujú dopamínerné neuróny stimuláciu motorickej časti mozgovej kôry a reguláciu aj ďalších neurotransmiterov GABA a acetylcholínu. Degenerácia a zánik dopamínerných neurónov, tak vedie k zníženej stimulácii mozgovej kôry, ktorá sa prejavuje predovšetkým dysfunkciou pohybového systému (5).

Počiatkové príznaky ochorenia sa objavujú niekoľko rokov pred nástupom hlavných motorických príznakov, počas ktorých už prebieha neurodegenerácia. K daným príznakom patria obštipácia, hyposmia a poruchy nálady. V období manifestácie motorických príznakov sa odhaduje zánik 30-50 % dopamínerných neurónov. Zväčša je prítomná bradykinéza a aspoň jeden z príznakov- pokojový tremor / rigidita / posturálna instabilita. Príznaky sa zväčša manifestujú unilaterálne a s postupným šírením na kontralaterálnu časť tela. U niektorých jedincov sú prítomné aj kognitívne poruchy, depresia a demencia (6).

Liečba PCH spočíva vo zvýšení dopamínu alebo potlačení cholínergnej aktivity. Podávajú sa prekurzory dopamínu - levodopa (často v kombinácii s inhibítormi dopadekarboxylázy - karbidopa alebo benserazid), agonisty dopamínových receptorov - pramipexol, ropinirol, rotigotín a apomorfín, antagonisty NMDA-receptorov - amantadín, inhibítory monoaminoxidázy B - selegilín a rasagilín, inhibítory katechol-O-metyltransferázy - entakapón a tolkapón alebo anticholínergiká – biperidén (12).



Zdroj: <https://www.ceu.ox.ac.uk/research/dementia-and-other-neurodegenerative-diseases>

**Skleróza multiplex (SM)** je v súčasnosti najčastejšou príčinou neurologických porúch u mladých ľudí. Spektrum nástupu ochorenia je pomerne široké, avšak typicky sa vyskytuje medzi 20.-40. rokom života. V porovnaní s vyššie definovanými ochoreniami predstavuje chronické neurodegeneratívne a súčasne autoimunitné zápalové ochorenie CNS (13). Etiológia ochorenia nie je jednoznačná a na rozvoji ochorenia sa podieľa genetická aj environmentálna zložka. Dôkazom genetickej zložky je pozorovaná familiárna agregácia ochorenia, pričom riziko rozvoja ochorenia je 10-50-krát vyššie u prvostupňových príbuzných ako v bežnej populácii (14). Z environmentálnych faktorov sa predpokladá účasť vírusových infekcií, napr. Epstein-Barrovej vírusom (EBV), iné prekonané infekcie, hormonálne zmeny, deficit vitamínu D a iné (15).

Rozlišuje sa viacero foriem sklerózy multiplex: relapsujúca-remitujúca (RRMS), sekundárna-progresívna (SPMS) a primárna-progresívna (PPMS). RRMS sa vyznačuje akútnym nástupom niektorých príznakov, po ktorom nasleduje obdobie remisie, relatívneho pokoja s rôznou dĺžkou trvania. Približne u 50 % pacientov bez predchádzajúcej liečby nastáva relaps ochorenia, ktorý má progresívny charakter. V takomto prípade sa jedná o formu SPMS. PPMS má progresívny charakter už od začiatku ochorenia a vyskytuje sa asi u 15 % pacientov (16).

Patofyziológia ochorenia je vysvetľovaná interakciou CNS a imunitného systému. V počiatočnom období rozvoja ochorenia sa predpokladá zápalový demyelinizačný proces, ktorý spúšťa kaskádu neurodegeneratívnych zmien. Na zápalovom demyelinizačnom procese sa podieľajú periférne lymfocyty, ktoré prestupujú do CNS a spúšťajú produkciu prozápalových cytokínov. Demyelinizačný proces následne vedie k atrofii a axonálnej degenerácii. Diagnostickým znakom SM je prítomnosť diseminovaných lézií v CNS, ktoré sú popisované ako jazvy vzniknuté reparačnou aktivitou astrocytov v miestach vzniknutého zápalu a demyelinizácie. Existujú aj ďalšie charakteristické zmeny v CNS, ktoré sa uplatňujú pri diagnostike ochorenia (17).

Počiatočné prejavy ochorenia predstavujú prevažne poruchy citlivosti, ku ktorým patria pocit pálenia, brnenia, či bodania v rôznych častiach tela. Iným počiatočným príznakom môže byť retrobulbárna neuritída, ktorá sa prejavuje výpadkom zorného poľa, zahmleným videním alebo zmenou farbecitu a taktiež poruchy hybnosti prejavujúce sa zväčša po záťaži, ku ktorým patrí stuhnutosť alebo slabosť končatín a vypadávanie predmetov z rúk. Ďalšími príznakmi môžu byť aj tzv. mozočkové príznaky, ktorými sa rozumejú poruchy koordinácie, reči alebo tremor. Veľká časť pacientov trpí aj močovou urgenciou, inkontinenciou alebo poruchou vyprázdňovania močového mechúra. U mužov býva prítomná erektilná dysfunkcia. V závere počiatočných príznakov boli zaznamenané aj kognitívne poruchy, depresie, úzkosť a poruchy spánku (18).

V prvej línii farmakologickej liečby sa pacientom podávajú interferóny (interferón beta-1a, interferón beta-1b), glatirameracetát, teriflunomid alebo dimetylfumarát. Druhá línia zahrňuje monoklonálne protilátky a imunosupresíva, ako sú fingolimod, natalizumab, alemtuzumab, daklizumab, okrelizumab, kladribín a laquinimod. Niektorým pacientom sa do liečebného režimu pridávajú aj kortikoidy, antidepresíva, myorelaxanciá, lieky proti nespavosti, bolesti, erektilnej dysfunkcii a iné. Dôležitá je aj nefarmakologická liečba – rehabilitácia, psychoterapia a sociálna starostlivosť (19, 20).

### **Analýza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov v indikácii Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a sklerózy multiplex**

V prvej časti sme sa podrobnejšie venovali charakteristike ACH, PCH a SM, pretože spomedzi všetkých hlásení, v ktorých bola primárna diagnóza neurodegeneratívne ochorenia, sa vybrané tri ochorenia vyskytli najčastejšie.

Predmetom našej analýzy boli hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL) v daných indikáciách zaznamenané na území Slovenskej republiky. Časové ohraničenie analýzy bolo v rozmedzí 10 rokov (1.1.2010 – 31.12.2019). Vyhľadávacím nástrojom bola databáza EudraVigilance, do ktorej sú samotné hlásenia zasielané národnou autoritou i držiteľmi rozhodnutia o registrácii lieku. Kľúčovým vyhľadávacím kritériom boli indikácie podozrivého lieku. Analýza sa zaoberala počtom, závažnosťou, jednotlivými prejavmi NÚL a inými ukazovateľmi v hláseniach v uvedenom časovom období.

Tabuľka č. 2 zobrazuje počty hlásení a počty prejavov NÚL na jednotlivé indikácie podozrivého lieku. Počet prejavov NÚL predstavuje počet rôznych jednotlivých NÚL v hláseniach (NÚL objavujúce sa viackrát sú započítané len raz).

Tab. č. 2: Počty hlásení a prejavov NÚL v indikácii Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a sklerózy multiplex za obdobie 10 rokov.

	Počet hlásení	Počet prejavov NÚL
<b>indikácia podozrivého lieku – Alzheimerova choroba</b>	7	12
<b>indikácia podozrivého lieku – Parkinsonova choroba</b>	33	71
<b>indikácia podozrivého lieku – skleróza multiplex</b>	412	429

### 1. indikácia podozrivého lieku – Alzheimerova choroba

Za analyzované obdobie bolo zaslaných 7 hlásení podozrení na NÚL. Pomer závažných k nezávažným hláseniam predstavuje 3:4. Väčšina hlásení (6 zo 7) bola zaslaných lekárom. 3 hlásenia sa týkali žien, 4 hlásenia mužov. Priemerný vek pacientov bol 77 rokov (v rozmedzí 70 – 87 r). Najčastejšie hlásené NÚL boli zvýšenie telesnej teploty, bradykardia a triaška.

Ako podozrivé liečivo bolo najčastejšie uvedené memantín (3 hlásenia), následne donepezil (2 hlásenia) a jedenkrát haloperidol a zolpidem. Vo všetkých prípadoch bol podozrivý liek vysadený a v čase spracovania hlásení nežiaduce účinky odzneli alebo odznievali (v prípade triašky odznenie/pretrávenie nebolo v jednom hlásení uvedené).

### 2. indikácia podozrivého lieku – Parkinsonova choroba

Celkový počet hlásení podozrení na NÚL zaslaných v indikácii Parkinsonovej choroby predstavoval 33. Dominovali (76 %) závažné hlásenia a pomer žien ku mužom predstavoval 22:10 (v jednom hlásení údaj chýbal). 24 hlásení (73 %) bolo zaslaných zdravotníckymi pracovníkmi. Priemerný vek pacientov bol 71 rokov (v rozmedzí 37 – 87 r). Najčastejšie hlásené NÚL boli dyskinéza, pneumónia a somnolencia.

Jednotlivé najčastejšie prejavy nežiaducich účinkov liekov sú zaradené na základe triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA (*The Medical Dictionary for Regulatory Activities*) – Slovník medicínskej terminológie pre regulačné činnosti. Analýza hlásení zobrazená v tabuľke č. 3 ukázala, že najviac nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli u pacientov, patrilo medzi poruchy nervového systému, celkové poruchy a reakcie v mieste podania a psychické poruchy. Pri uvedených prvých troch triedach orgánových systémov sú podrobnejšie vypísané aj jednotlivé prejavy NÚL. Nežiaduce reakcie vyznačené hrubým písmom sa objavili v danej triede najčastejšie.

Tab. č. 3: Hlásené nežiaduce reakcie liekov v indikácii Parkinsonovej choroby podľa Triedy orgánových systémov podľa MedDRA.

Triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA		Počet hlásení
<b>Poruchy nervového systému</b>		13
<ul style="list-style-type: none"> <li>dyskinéza</li> <li>somnolencia</li> <li>bolesť hlavy</li> <li>dysgeúzia</li> <li>fenomón on-off</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>porucha stavu vedomia</li> <li>syndróm nepokojných nôh</li> <li>synkopa</li> <li>zhoršenie Parkinsonovej choroby</li> </ul>	
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>		12
<ul style="list-style-type: none"> <li>únava</li> <li>celkové zhoršenie zdravotného stavu</li> <li>jazva v mieste zavedenia sondy*</li> <li>komplikácia pri podávaní sondy</li> <li>hernia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>periférny edém</li> <li>porucha chôdze</li> <li>skrátaná terapeutická odpoveď</li> <li>syndróm z vysadenia</li> <li>úmrtie</li> <li>interakcia liekov</li> </ul>	
<b>Psychické poruchy</b>		10
<ul style="list-style-type: none"> <li>delírium</li> <li>halucinácie</li> <li>insomnia</li> <li>kompulzívne nakupovanie</li> <li>mentálna porucha</li> <li>nepokoj</li> <li>nočné mory</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>pokus o samovraždu</li> <li>psychiatrické symptómy</li> <li>stav zmätenosti</li> <li>syndróm dopamínovej dysregulácie</li> <li>vizuálne halucinácie</li> <li>záchvatové prejedanie</li> <li>zvýšené libido</li> </ul>	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		6
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		6
Infekcie a nákazy		4
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		2
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		2
Poruchy metabolizmu a výživy		2
Poruchy obličiek a močových ciest		2
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		2
Poruchy kože a podkožného tkaniva		2
Poruchy ciev		2
Poruchy oka		1
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		1
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov		1
Sociálne podmienky		1
Chirurgické a liečebné postupy		1

\* sonda určená na kontinuálne intestinálne podávanie lieku (Duodopa®)

Najčastejším podozrivým liekom bol liek s obsahom liečiv karbidopa / levodopa, následne s obsahom rotigotínu a trojkombinácia karbidopa / entakapón / levodopa. Prehľad všetkých podozrivých liečiv zobrazuje tabuľka č. 4.

Tab. č. 4: Podozrivé liečivá z hlásení NÚL v indikácii Parkinsonovej choroby.

Liečivo	Počet hlásení
<b>karbidopa / levodopa</b>	10
<b>rotigotín</b>	8
<b>karbidopa / entakapón / levodopa</b>	5
pramipexol	4
rasagilín	2
ropinirol	2
adalimumab	1
amantadín	1
amisulprid	1
benserazid / levodopa	1
klonazepam	1
levodopa	1
lítium	1

### 3. indikácia podozrivého lieku – skleróza multiplex

V uvedenom období bolo do databázy EudraVigilance prijatých 412 hlásení podozrení na NÚL v indikácii sklerózy multiplex. Menej než polovicu (46 %) tvorili závažné hlásenia. Nárast nezávažných hlásení bol pozorovaný najmä od roku 2018, kedy sa zmenili pravidlá zasielania hlásení do databázy. V rokoch 2018 a 2019 bolo zaslaných až 93 % zo všetkých nezávažných hlásení. V závislosti od pohlavia pacientov prevažovali ženy (313 hlásení ženy, 98 hlásení muži, 1 hlásenie neudané pohlavie). Vek pacientov bol špecifikovaný v 315 hláseniach a až v 302 hláseniach sa týkal dospelých pacientov vo veku 19 – 65 rokov. Priemerný vek pacientov bol v porovnaní s analýzou u pacientov s ACH a PCH nižší, t. j. 38 rokov (v rozmedzí 15 – 72 r).

Najčastejšie uvedené nežiaduce reakcie dokumentuje tabuľka č. 5 a najčastejšie hlásené podozrivé liečivá tabuľka č. 6.

Tab. č. 5: Najčastejšie nežiaduce reakcie (≥ 10 hlásení) v indikácii sklerózy multiplex.

	Nežiaduca reakcia	Počet hlásení
1	relaps sklerózy multiplex	45
2	ochorenie podobné chrípke	34
3	leukopénia, znížený počet leukocytov	31
4	bolesť hlavy	30
5	lymfopénia, znížený počet lymfocytov	29
6	zvýšenie ALT	23
7	začervenanie v mieste injekcie	21
8	zvýšenie GGT	18



9	progresia ochorenia	18
10	zvýšenie AST	14
11	bolesť chrbta	12
12	bolesť v mieste aplikácie	11
13	únava	11
14	progresívna multifokálna leukoencefalopatia	11
15	artralgia	10
16	dyspnoe	10
17	vyrážka	10

Tab. č. 6: Podozrivé liečivá z hlásení NÚL v indikácii sklerózy multiplex.

Liečivo	Počet hlásení
<b>interferón beta-1a</b>	147
<b>fingolimod</b>	78
<b>natalizumab</b>	50
alemtuzumab	44
teriflunomid	39
dimetylfumarát	26
glatirameracetát	16
interferón beta-1b	4
kladribín	3
metylprednizolón	2
okrelizumab	2
betametazón	1
imunoglobulín	1
peginterferón beta-1a	1

## Diskusia

Hlavné vyhľadávacie kritérium v analýze bola indikácia podozrivého lieku ako Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba alebo skleróza multiplex. Počet všetkých hlásení za obdobie 10 rokov bolo 452 hlásení, čo predstavuje za pomerne rozsiahli časový úsek len malé percento zo všetkých hlásení podozrení na NÚL v databáze EudraVigilance, ktoré sa vyskytli u pacientov na Slovensku. Analýza sa netýkala všetkých liečiv indikovaných na dané ochorenia, z čoho môžeme usúdiť, že v databáze sa nachádzajú aj hlásenia podozrenia na NÚL, v ktorých nebola vyplnená indikácia, avšak boli užité na liečbu uvedených ochorení.

V prípade hlásení v indikácii Parkinsonovej choroby treba uviesť, že 5 liečiv z tabuľky č. 4 (rotigotín, adalimumab, amisulprid, klonazepam, lítium) je použitých off label, tzn. nemajú schválenú indikáciu Parkinsonovej choroby.

Liečba sklerózy multiplex sa v posledných rokoch rozširuje o nové liečivá, ktoré boli (napr. teriflunomid, peginterferón beta-1a) alebo sú (napr. fingolimod, okrelizumab) označené obráteným čiernym trojuholníkom, čo znamená, že sú predmetom ďalšieho monitorovania. V prípade týchto liekov netreba zabudnúť na to, že je potrebné hlásiť akékoľvek nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytnú v súvislosti s touto liečbou.

Najčastejšie hlásené prejavy NÚL v našej analýze sú uvedené v registračnej dokumentácii daných liekov, avšak nahlásené boli aj také, ktoré neboli zistené počas klinického skúšania, ale pridané do SPC/PIL po registrácii. Napr. progresívna multifokálna leukoencefalopatia bola pridaná do SPC/PIL u liečiv fingolimod a dimetylfumarát, trombotická mikroangiopatia u liečiv interferón beta-1a a beta-1b a imunitná trombocytopenická purpura a trombocytopenia u dimetylfumarátu (21).

Analýza hlásení nám taktiež potvrdila, že vek pacientov z hlásení je v rozsahu priemerného veku nástupu ochorenia u všetkých troch ochorení.

## Záver

Neurodegeneratívne ochorenia výrazne ovplyvňujú zdravotný a spoločenský život pomerne veľkej skupiny pacientov a v súčasnosti dostupná liečba iba stabilizuje tieto ochorenia a spomaľuje ich progresiu. V oblasti medicíny a vedy je im preto celosvetovo venovaná intenzívna pozornosť. Príkladom je JNPD (*The EU Joint Programme – Neurodegenerative Disease Research*) ako najväčšia globálna výskumná iniciatíva, ktorá je zameraná na hľadanie príčin ochorení, včasnú diagnostiku, vývoj cielej liečby, a taktiež vytvorenie najvhodnejších spôsobov starostlivosti o pacientov s neurodegeneratívnym ochorením (22). Našou analýzou sme chceli poskytnúť bližší pohľad na hlásené podozrenia na nežiaduce účinky liekov na území Slovenska v uvedených neurodegeneratívnych indikáciách. Z analýzy vyplýva, že najčastejšie hlásené nežiaduce prejavy sú popísané v SPC/PIL uvedených liekov a najčastejšie uvedené podozrivé lieky sú liekmi prvej/druhej voľby v uvedených indikáciách. 452 hlásení za 10-ročné obdobie môže svedčiť o „under-reporting-u“ hlásení. Úlohu mohli zohrať aj neúplne poskytnuté dáta, nakoľko v hláseniach musela byť uvedená indikácia podozrivého lieku. Hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov je dôležitou činnosťou v oblasti farmakovigilancie. Treba myslieť aj na novú liečbu, pri ktorej všetky nové informácie dopĺňajú dáta z klinických skúšaní. Tu vidíme priestor pre lekárov, lekárnikov i pacientov v intenzívnejšom zasielaní hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s liečbou neurodegeneratívnych ochorení.

## Referencie

1. Varsik, P., Goldenberg, Z., Kučera, P., Buranová, D., Traubner, P. (2005). Genetická heterogenita a fenotypová variabilita tzv. asociovaných príznakov u neurodegeneratívnych ochorení. *Pes cavus. Neurologie pro praxi*, 7(3): 167-170.
2. Kovacs, G. G. (2019). Molecular pathology of neurodegenerative diseases: principles and practice. *Journal of clinical pathology*, 72(11): 725-735.
3. Reynaud, E. (2010). Protein misfolding and degenerative diseases. *Nature Education*, 3(9): 28.
4. Bredesen, D. E., Rao, R. V., Mehlen, P. (2006). Cell death in the nervous system. *Nature*, 443(7113): 796-802.

5. Dugger, B. N., Dickson, D. W. (2017). Pathology of neurodegenerative diseases. Cold Spring Harbor perspectives in biology, 9(7), a028035.
6. Kaňovský, P. (2005). Diferenciální diagnostika neurodegenerativních chorob doprovázených demencí. Interní medicína pro praxi, 5(8): 5-12.
7. Žigová, E. (2006). Liečba Alzheimerovej demencie memantínom. Psychiatrie pro praxi. Olomouc: Solen, sro., 6: 291-294.
8. [http://www.ruvzse.sk/formulare/prezentacia\\_alz.pdf](http://www.ruvzse.sk/formulare/prezentacia_alz.pdf)
9. De Lau, L. M., Breteler, M. M. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. The Lancet Neurology, 5(6): 525-535.
10. Brooks, D. J. (2016). Imaging of genetic and degenerative disorders primarily causing Parkinsonism. In Handbook of Clinical Neurology, Elsevier, Vol. 135: 493-505.
11. <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SNCA#location>
12. Lüllmann, Heinz – Mohr, Klaus – Hein, Lutz. 2012. Barevný atlas farmakologie. 4. vydanie. Praha: Grada Publishing, a.s., 2012, 366 s. ISBN 978-80-247-3908-3.
13. Donáth, V. (2017). Prvé príznaky sclerosis multiplex a význam včasnej liečby. Via Practica, 14(5): 240-242.
14. Kantarci, O. H. (2008). Genetics and natural history of multiple sclerosis. In Seminars in neurology, Vol. 28, No. 01: 007-016. © ThiemeMedicalPublishers.
15. Milo, R., Kahana, E. (2010). Multiple sclerosis: geoepidemiology, genetics and the environment. Autoimmunity reviews, 9(5): A387-A394.
16. Correale, J., Gaitán, M. I., Ysrraelit, M. C., Fiol, M. P. (2017). Progressive multiple sclerosis: from pathogenic mechanisms to treatment. Brain, 140(3): 527-546.
17. Dutta, R., Trapp, B. D. (2006). Pathology and definition of multiple sclerosis. La Revue du praticien, 56(12): 1293-1298.
18. Havrdová, E. (2012). Záchyt roztroušené sklerózy v ordinaci praktického lékaře. Medicína pro praxi, 9(6-7): 297-300.
19. Reich, D. S., Lucchinetti, C. F., & Calabresi, P. A. (2018). Multiple Sclerosis. The New England journal of medicine, 378(2): 169–180.
20. Lisý, Ľ. (2016). Individualizácia pacienta pri výbere vhodnej liečby sclerosis multiplex. Via pract., 2016, 13(5): 191–194.
21. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/signal-management/prac-recommendations-safety-signals#>
22. <https://www.neurodegenerationresearch.eu/about/>

# Klinické skúšanie u vybraných neurodegeneratívnych ochorení

Konopková N., Gibala P.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

Pred tým, než sa liek povolí na používanie v bežnej klinickej praxi, je potrebné podrobne poznať jeho účinnosť a bezpečnosť. Klinické skúšanie (KS) lieku je každý výskum na človeku, ktorým sa určujú alebo potvrdzujú jeho klinické účinky, farmakologické účinky alebo iné farmakodynamické účinky, ktorým sa preukazuje akýkoľvek žiaduci alebo nežiaduci účinok. Klinickým skúšaním sa tiež zisťuje absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie jedného alebo viacerých skúšaných humánnych liekov s cieľom zistiť ich neškodnosť a účinnosť. Klinickým skúšaním sa hodnotí aj biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť (bioekvivalencia) skúšaného lieku.

Pracoviská, na ktorých sa KS vykonáva, musia mať materiálne, prístrojové a priestorové vybavenie, personálne zabezpečenie a musia pracovať podľa požiadaviek na správnu klinickú prax. Pracoviská sú pod priamym dohľadom zadávateľa KS, ktorý ich usmerňuje a kontroluje pomocou špeciálne vyškolených osôb, tzv. monitorov. Klinické skúšania sú starostlivo navrhnuté, kontrolované a pred ich začiatkom je potrebné ich schválenie. Štátny ústav pre kontrolu liečiv po preskúmaní dokumentácie KS vydáva rozhodnutie o povolení alebo zamietnutí KS. Klinické skúšanie možno vykonávať, iba ak je stanovisko k etike KS vydané etickou komisiou kladné. Účastník sa zaraďuje do KS po splnení zaraďovacích kritérií a neprítomnosti žiadneho vylučovacieho kritéria. Potrebný je aj súhlas s účasťou na KS. Súhlas účastníka musí byť vyjadrený dobrovoľne po dôkladnom poučení o celi, význame, následkoch a rizikách KS, na ktorom sa má zúčastniť, a po podpísaní poučenia (informovaný súhlas) (1).

Fáza, ktorá predchádza KS sa označuje ako predklinické skúšanie. Predklinické skúšania musia poskytovať podrobné informácie o vhodnom dávkovaní a úrovniach toxicity. V tejto fáze vedci skúmajú najmä farmakodynamiku, farmakokinetiku a toxicitu. V predklinickom skúšaní sa používajú modely izolovaných orgánov, tkanív, baktérie alebo nádorové bunky. Po skríningu nasledujú pokusy na experimentálnych modeloch. V súčasnosti sa v tejto oblasti veľmi intenzívne skúmajú možnosti nahradiť túto fázu počítačovými simuláciami a v prípadoch, kedy je to možné, sa tak aj deje. Po predklinickom testovaní vedci preskúmajú svoje zistenia a rozhodnú, ktorá zo sledovaných látok by sa mohla testovať na ľuďoch v danej indikácii (klinické skúšanie). Do fázy KS sa dostane iba malá časť pripravených a skúmaných liečiv.

Podľa cieľov výskumu prebieha klinické skúšanie väčšinou v 4 fázach (2):

- V prvej fáze klinického skúšania sa skúšaný liek podáva zdravým dobrovoľníkom (20-100 účastníkov) s cieľom zistiť jeho znášanlivosť vo farmakodynamicky účinnom rozsahu jeho dávkovania a určiť základné hodnoty jeho farmakokinetiky. V odôvodnených prípadoch možno skúšaný liek podať aj chorému človeku. Zaraďuje sa sem aj prvé podanie človeku a bioekvivalenčné štúdie.
- Druhá fáza klinického skúšania sa vykonáva na malom súbore chorých ľudí s danou diagnózou (500-1000 účastníkov) s cieľom overiť predpokladaný terapeutický účinok, vhodnosť navrhovaných základných indikácií, dávku lieku a výskyt prípadných nežiaducich účinkov. Štúdie sú zaslepené pre účastníka a skúšajúceho, placebom kontrolované a randomizované (účastník má rovnakú šancu dostať sa do každej z testovaných skupín).
- V tretej fáze klinického skúšania sa skúšaný liek podáva väčšiemu počtu chorých ľudí s cieľom získať dôkaz o terapeutickej účinnosti a jeho relatívnej bezpečnosti. Spresňuje sa rozsah indikácií, kontraindikácií a interakcií, dávkovanie a výskyt nežiaducich účinkov (2, 3). Aj tieto štúdie sú randomizované, zaslepené a kontrolované placebom a/alebo liekom schváleným pre danú indikáciu.
- Štvrtá fáza klinického skúšania lieku sa uskutočňuje po registrácii lieku. To znamená, že lieky sa dostanú do reálneho používania pacientmi. V rozsahu schválených indikácií sa sledujú nové poznatky o jeho liečebných účinkoch, o druhu a výskyte nežiaducich účinkov, kontraindikáciách a interakciách v reálnom živote na širokom spektre pacientov (4). Môžu byť neinterventčné, kedy nie sú predpísané žiadne požiadavky na výber pacienta alebo vyšetrenia. V prípade, že sú zamerané na zisťovanie bezpečnosti lieku, označujú sa ako štúdie o bezpečnosti lieku po registrácii (PASS – *Post-authorisation safety study*).

Informácie z klinického skúšania môžu pomôcť medicínskym pracovníkom získať ďalšie poznatky o liekoch, zdravotnom stave alebo o ochorení. Protokolom predpísanú liečbu, procedúry a vyšetrenia hradí zadávateľ skúšania (3). Je dôležité podotknúť, že záujmy účastníka majú vždy prednosť pred záujmami vedy a spoločnosti (1).

Štátny ústav pre kontrolu liečiv z dôvodu transparentnosti zverejňuje na svojej stránke Národnú databázu údajov z intervenčných klinických skúšaní, ktoré boli schválené v Slovenskej republike od 1.11.2011. Databáza bola pre ľahšiu dostupnosť aktualizovaná ku dňu 8.10.2020 a pridaná na hlavnú stránku k databáze Lieky a Zdravotnícke pomôcky <https://www.sukl.sk/>. Tieto údaje sú súčasťou databázy Európskej únie pod názvom EudraCT <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>, kde je možné nájsť informácie aj z ostatných štátov Európskej únie a Európskej ekonomickej oblasti. V časti databázy dostupnej pre verejnosť, tzv. registri je možné získať základné informácie o klinických skúšaniach II. až IV. fázy, vrátane dátumu ukončenia, zrušenia alebo predčasného ukončenia, dizajnu, cieľov atď. Publikované sú aj získané výsledky. Štúdie I. fázy (okrem pediatrických štúdií) a osobné údaje skúšajúcich nie je možné zverejniť. Vyhľadávať je možné na základe kódu KS, ochorenia, zadávateľa, členského štátu, pohlavia, vekovej skupiny, fázy KS a obdobia schválenia. Podrobnejšie informácie sa ukážu, ak sa vo výbere vyznačí členský štát, napr. SK (4).

Za účelom pohľadu na neurodegeneratívne ochorenia aj v oblasti klinického skúšania, nižšie uvádzame tabuľky č. 1 a 2 týkajúce sa schválených, ukončených a prebiehajúcich klinických skúšaní v diagnóze

Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby a sklerózy multiplex. Na analýzu sme si zvolili štúdie, v ktorých zúčastneným štátom je aj Slovensko.

Tab. č. 1: Počet schválených klinických skúšaní v SR v diagnóze vybraných neurodegeneratívnych ochorení od roku 2011.

Ochorenie	Počet schválených KS	Počet ukončených KS	Počet prebiehajúcich KS	Plánovaný počet účastníkov
<b>Alzheimerova choroba</b>	15	13	2	513
<b>Parkinsonova choroba</b>	11	8	3	267
<b>Skleróza multiplex</b>	22	8	14	629

Tab. č. 2: Prebiehajúce klinické skúšania v SR v diagnóze vybraných neurodegeneratívnych ochorení k septembru 2020.

Diagnóza	Liek / liečivo	Fáza	Cieľ	Dizajn štúdie*	Počet centier	Plánovaný počet účastníkov	EudraCT
<b>Alzheimerova choroba (ACH)</b>							
<b>Agitácia pri ACH</b>	Rexulti / brexpiprazol	III.	potvrdenie použitia	Z-P	7	26	2017-003940-19
	Rexulti / brexpiprazol	III.	potvrdenie použitia	EXT	7	22	2018-002783-88
<b>Parkinsonova choroba (PCH)</b>							
<b>Rané štádium PCH</b>	K0706	II.	možnosť použitia	Z-P	4	32	2018-003337-15
<b>PCH s fluktuáciami motoriky</b>	levodopa/ karbidopa injekčný roztok	III.	potvrdenie použitia	Z-P-AKT	3	7	2018-004156-37
<b>PCH na stabilnej dopaminergnej liečbe</b>	AKST4290	II.	možnosť použitia	Z-P	10	20	2019-001657-42
<b>Skleróza multiplex (SM)</b>							
<b>Relapsujúca-remitujúca SM</b>	okrelizumab	II.	možnosť použitia	Z-P-AKT	4	25	2007-006338-32
	okrelizumab	III.	potvrdenie použitia	Z-P-AKT	2	35	2010-020315-36

	okrelizumab	III.	potvrdenie použitia	Z-P-AKT	3	20	2010-020337-99
	Gilenya / fingolimod	III.	potvrdenie použitia	Z-P-AKT	1	9	2011-005677-23
	ozanimod	III.	potvrdenie použitia	EXT	3	5	2015-002500-91
	M2951	II.	možnosť použitia	Z-P-AKT	3	18	2016-001448-21
	okrelizumab	III.	potvrdenie použitia	O	3	35	2016-002937-31
<b>Sekundárna-progresívna SM</b>	siponimod	III.	potvrdenie použitia	Z-P	8	55	2012-003056-36
<b>Relapsujúca SM</b>	Mavenclad / kladribín	IV.	terapeutické použitie	O	4	15	2017-002632-17
	Arzerra / ofatumumab	III.	potvrdenie použitia	Z-P	7	17	2017-004703-51
	AVONEX / interferón beta-1a	III.	potvrdenie použitia	Z-AKT	1	10	2018-003008-38
	Arzerra / ofatumumab	III.	potvrdenie použitia	O	4	19	2019-001341-40
	Trulicity / dulaglutid	II.	možnosť použitia	O	1	50	2019-003001-94
	evobrutinib	III.	potvrdenie použitia	Z-P-AKT	9	28	2019-004980-36

\* Z – zaslepenie, O – otvorené, P – placebo, AKT – porovnávanie s používaným liekom, EXT – predĺženie skúšania na potvrdenie bezpečnosti.

Z uvedených prehľadov vyplýva, že za necelých 10 rokov bolo na Slovensku schválených 48 klinických skúšaní u vybraných troch neurodegeneratívnych ochorení. Za toto obdobie bolo celkovo povolených 1122 klinických skúšaní, z ktorých približne 9 % prislúcha všetkým neurodegeneratívnym ochoreniam a približne 4,3 % vybraným trom neurodegeneratívnym ochoreniam.

K septembru 2020 je na Slovensku aktívnych 19 klinických skúšaní v uvedených troch diagnózach v 84 centrách s plánovaným počtom účastníkov 448.

Cieľom v 13 prebiehajúcich KS je potvrdenie použitia lieku/liečiva v danej diagnóze, prebiehajúce v III. fáze KS. Zaujímavá je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka okrelizumab, s ktorou prebiehajú aktuálne štyri klinické skúšania. Liek s obsahom okrelizumabu je prvá farmakologická liečba schválená Európskou liekovou agentúrou (EMA) na liečbu sklerózy multiplex v oboch fenotypoch: primárna-progresívna skleróza multiplex (PPMS) a relapsujúca-remitujúca skleróza multiplex (RRMS) (5), a je ďalej predmetom klinického výskumu.

Klinické skúšanie kladie zvýšené nároky na samotných pacientov, ich príbuzných a pre celú spoločnosť. Na stimulovanie výskumu je potrebná lepšia koordinácia vnútroštátneho úsilia spojením podporných orgánov, výskumných pracovníkov a ďalších zainteresovaných strán (6, 7). Na podporu klinického

skúšania liekov a lepšiu spoluprácu jednotlivých členských štátov EÚ bolo prijaté Nariadenie Európskeho parlamentu a Rady č. 536/2014 o klinickom skúšaní liekov na humánne použitie.

## Referencie

1. 362/2011 Z.z. ZÁKON z 13. septembra 2011 o liekoch a zdravotníckych pomôckach a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
2. [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials/#tab=tab_1).
3. [https://www.sukl.sk/buxus/docs/Klinicke\\_skusanie\\_liekov/Pokyny/Definicie\\_najdolezitejsich\\_pojmov\\_KS\\_1\\_7\\_2017.pdf](https://www.sukl.sk/buxus/docs/Klinicke_skusanie_liekov/Pokyny/Definicie_najdolezitejsich_pojmov_KS_1_7_2017.pdf)
4. [https://www.sukl.sk/sk/klinick-skание-liekov/databza-klinickho-skания?page\\_id=2788](https://www.sukl.sk/sk/klinick-skание-liekov/databza-klinickho-skания?page_id=2788).
5. <https://www.neurologia.com/articulo/2018132/eng>
6. <https://www.neurodegenerationresearch.eu/wp-content/uploads/2019/04/Full-JPND-Research-and-Innovation-Strategy-3.04.pdf>
7. [https://www.neurodegenerationresearch.eu/fileadmin/Documents/2012/SRA-related/JPND\\_brochure\\_final\\_Hyperlink\\_2012.pdf](https://www.neurodegenerationresearch.eu/fileadmin/Documents/2012/SRA-related/JPND_brochure_final_Hyperlink_2012.pdf)



## Priama komunikácia zdravotníckym pracovníkom (DHPC) máj – september 2020

Priama komunikácia zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC = *Direct healthcare professional communication*) sa využíva na ich rýchle informovanie o nových skutočnostiach súvisiacich s bezpečným používaním lieku. Informácie sa týkajú:

- zrušenie / pozastavenie registrácie lieku,
- zrušenie niektorej z indikácií lieku,
- nová kontraindikácia,
- zmena dávkovania,
- potvrdenie a pridanie nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík.

Texty listov zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/alebo lekárnikom) sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov / Oznamy držiteľov ([https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page\\_id=2155](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page_id=2155)).

Liek, liečivo	Bezpečnostný problém	Dátum zverejnenia
Použitie hydroxychlorochínu (Plaquenil®) v súvislosti s ochorením COVID 19	<a href="#">Riziko predĺženia QT intervalu a liekových interakcií</a>	04.05.2020
▼ DEPAKINE a DEPAKINE CHRONO 500 mg (valproát)	<a href="#">Karta pre pacientku ako súčasť vonkajšieho obalu lieku</a>	06.05.2020
Zovudex 125 mg (brivudín)	<a href="#">Potenciálne fatálna toxicita fluoropyrimidínov v prípade podávania krátko pred alebo súčasne s brivudínom alebo do 4 týždňov po ukončení liečby brivudínom</a>	12.05.2020

Tolperizón	<a href="#">Tolperizón sa má predpisovať iba dospelým pacientom na liečbu spasticity po mozgovej príhode</a>	27.05.2020
Lieky obsahujúce 5-fluorouracil (i.v.), kapecitabín a tegafur	<a href="#">Vyšetrenie pred liečbou na identifikáciu pacientov s deficienciou dihydropyrimidíndehydrogenázy (DPD) so zvýšeným rizikom závažnej toxicity</a>	04.06.2020
Suboxone sublinguálne tablety (buprenorfín/naloxón)	<a href="#">Nepresná informácia v Braillovom písme na HU/CZ/SK obale</a>	26.06.2020
Lieky obsahujúce depotné formy leuprorelínu	<a href="#">Potreba prísneho dodržiavania pokynov na rekonštitúciu a podávanie s cieľom zníženia rizika chýb pri manipulácii, ktoré môžu viesť k nedostatočnej účinnosti lieku</a>	21.07.2020
COSTI (domperidón)	<a href="#">Pripomenutie schválenej indikácie a kontraindikácii súvisiacich so závažnými kardiovaskulárnymi nežiaducimi účinkami</a>	31.07.2020
TRISENOX (oxid arzenitý)	<a href="#">Riziko chýb v liečbe v dôsledku zavádzania koncentrácie 2 mg/ml</a>	11.08.2020



V týždni od 2. do 8. novembra bude prebiehať 5. ročník kampane #MedSafetyWeek, ktorá je zameraná na zvyšovanie povedomia o dôležosti hlásenia podozrení na nežiaduce účinky liekov. Témou tohtoročnej globálnej kampane koordinovanej Uppsala Monitoring Centre je „každé hlásenie sa počíta“. Na tvorbe materiálov pracovali aj zamestnanci ŠÚKL-u. Sledujte našu webovú stránku a sociálne siete.

#### ŠÚKL pripomína možnosti hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

- **elektronickým webovým formulárom** (vrátane návodu na vyplnenie), ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Rýchlo sa k nemu dostanete cez hlavnú stránku ŠÚKL v časti **Portál**.
- **formulárom** na hlásenie NÚL vo formáte word, dostupnom na webovej stránke ŠÚKL v časti Bezpečnosť liekov: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page\\_id=536](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536) s možnosťou odoslania na e-mailovú adresu: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk) alebo poštou na adresu ŠÚKL.
- **telefonicky** v pracovné dni na tel. č.: +421 2 507 01 206.

Hlásenia podozrenia na NÚL prispievajú významnou mierou k zlepšujúcemu sa monitorovaniu nežiaducich účinkov zaznamenávaných na území Slovenskej republiky. Každé hlásenie je cenné a obzvlášť hlásenie, ktoré je dôkladne vyplnené a poskytuje nám dostatočné informácie o nežiaducej reakcii či pacientovi.

ŠÚKL na sociálnych sieťach

