

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Hlavním tématem tohoto čísla našeho zpravodaje je evropské přehodnocení fluorochinolonových antibiotik, které pro nás mělo mimořádný význam. Byli jsme hlavním evropským zpravodajem (raportérem) v této proceduře a hodnocením všech aspektů přínosů a rizik fluorochinolonů jsme strávili mnoho stovek hodin. Prostudovali jsme přes 2 000 hlášení podezření na nežádoucí účinky z databáze EudraVigilance, pročteli přes 400 literárních článků, stovky odpovědí firem na naše otázky ve 3 kolech, 2x jsme konzultovali Pracovní skupinu pro infekční choroby v EMA, měli písemné konzultace se zástupci pacientů a zdravotníků, zhodnotili jsme výstupy z veřejného slyšení a podrobně jsme hodnotili přínosy a rizika každé indikace pro každou (fluoro)chinolonovou látku (přes 100 variant různých indikací). Námi navržené závěry byly jednohlasně přijaty celým výborem PRAC a také hlavním odborným výborem pro léčivé přípravky v EMA. Nyní už jen čekáme na závěrečné potvrzení Evropskou komisí, která naše závěry učiní právně závazné pro celou EU. Mnoho práce na poli fluorochinolonů nás ještě čeká – až se závěry EU přehodnocení stanou právně závazné, zahájíme mnohavrstevnatou informační kampaň mezi lékaři o správném používání fluorochinolonů.

Nejen v přehodnocení rizika fluorochinolonů, ale celkově v naší práci při sledování rizik všech léčivých přípravků mají velmi důležité místo hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků z lékařské praxe. Při hodnocení všech hlášení, která jsme obdrželi v loňském roce, vyznívá statistika nepříjemně – oproti r. 2017 počet hlášení na SÚKL od zdravotníků i pacientů poněkud poklesl. Naším úkolem pro následující období bude naplánovat vhodnou kampaň ke zvýšení hlášení. Zatím prosíme všechny lékaře, farmaceuty i ostatní pracovníky ve zdravotnictví, aby hlásili svá podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčiv, protože každým svým hlášením mohou významně pomoci lepšímu poznání bezpečnosti léčivých přípravků. Všechny informace o hlášení včetně vstupu do webového formuláře či odkazu pro vtištění papírového formuláře jsou dostupné na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Děkujeme za vaši spolupráci, které si velmi vážíme.

Odbor farmakovigilance SÚKL

Obsah

Úvod

Nahlásili jste nám

Systémově užívaný isotretinoin a četné nežádoucí účinky

► strana 1

Dabigatran a vliv renálních funkcí na krvácivé nežádoucí účinky

Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017-2019

► strana 2

Adipex Retard a nová opatření pro používání

► strana 5

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v ČR 2018

► strana 6

Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

► strana 9

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► strana 11

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► strana 12

Přehled edukačních materiálů

► strana 13

Nahlásili jste nám

Systémově užívaný isotretinoin a četné nežádoucí účinky

23letý muž nahlásil podezření na nežádoucí účinky spojené s užíváním isotretinoinu p.o. k systémové léčbě kožních obtíží.

Pacient uvedl, že v období puberty měl akné, ale během let došlo k postupnému zlepšení. Trpěl častými angínami, pro které poz-

ději podstoupil tonsilektomii a poté se akné opět objevilo. Proto navštívil dermatologa, který zahájil léčbu isotretinoinem. Pacient užíval 30 mg/d asi 3 týdny, poté byla denní dávka snížena na 20 mg/d. Přibližně za 6 týdnů po zahájení léčby začal pacient hůře slyšet, objevil se pocit tlaku v uších - zalehnutí, které přešlo do

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



chvilkového hučení. Po vysazení isotretinoinu tyto obtíže pomalu ustupovaly, ale trochu se zhoršila bolest hlavy.

Přibližně po 3 týdnech užívání isotretinoinu se objevily také poruchy zraku – rozostření světelných objektů, suché oči, dvojitě vidění, šeroslepost, světloplachost.

Během třetího měsíce léčby se objevilo kručení v břiše, dále zácpa, poté průjem (7 až 8x denně). Frekvence výskytu se zvyšovala a v době hlášení měl pacient obtíže prakticky denně. Kolonoskopické vyšetření bylo bez nálezu. Pacient udával rovněž sexuální obtíže. Celkově užíval isotretinoin 3 měsíce, poté byla z důvodu nežádoucích účinků léčba ukončena.

Asi 2 měsíce po ukončení léčby se objevila bolest a křupání kloubů celého těla, problémy se svaly a šlachami. Pacient trpěl také dysfunkcí temporomandibulárního kloubu. Během užívání přípravku nesportoval. Později, zhruba půl roku po ukončení léčby byl hospitalizován na psychiatrickém oddělení s těžkou depresí.

Některé z hlášených reakcí řazených mezi poruchy oka a ucha, pohybového systému a pojivové tkáně, reprodukčního a gastrointestinálního systému, neurologické a psychiatrické poruchy patří mezi nežádoucí účinky systémově užívaného isotretinoinu a jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku (SPC). Poruchy sluchu se mohou vyskytovat velmi vzácně, syndrom suchých očí či podráždění očí velmi často, světloplachost, šeroslepost či rozmazané

vidění aj. poruchy vidění velmi vzácně, bolesti hlavy často, zánětlivá střevní onemocnění velmi vzácně, sexuální dysfunkce včetně erektilní dysfunkce a snížené libido s frekvencí výskytu neznámou. Velmi často se mohou během léčby vyskytovat bolesti svalů či kloubů, velmi vzácně zánět šlach či kloubů, vzácně se mohou objevit deprese.

Zatímco potíže se sluchem a zrakem se po ukončení léčby postupně zlepšovaly, obtíže pohybového aparátu a deprese se objevily až s delším odstupem po vysazení isotretinoinu. Je proto méně pravděpodobné, že by tyto obtíže mohly s léčbou souviset, i když se jedná o nežádoucí účinky, které jsou během léčby očekávané.

Dabigatran a vliv renálních funkcí na krvácivé nežádoucí účinky

Dabigatran, přímý inhibitor trombinu, se řadí do skupiny antikoagulancií. Vstoupil na trh v roce 2011, kdy nebylo dostupné žádné specifické antidotum, které by bylo schopné okamžitě zvrátit jeho antikoagulační účinky projevující se krvácením. Přibližně 4 roky poté byl registrován idarucizumab s indikací reverze účinku dabigatranu u dospělých pacientů se závažným krvácením.

Mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení při užívání dabigatranu, patří m.j. středně těžká porucha funkce ledvin definovaná hodnotou clearance kreatininu (CrCL) 30–50 ml/min. Za těchto podmínek je doporučováno odpovídající snížení dávky. Při nižších hodnotách clearance kreatininu, tj. zhoršené funkci ledvin, obecně dochází ke zvýšení plazmatické hladiny dabigatranu a tím zesílení jeho antikoagulační schopnosti. Zvýšenému riziku krvácení jsou tak vystaveny především starší osoby, u nichž se porucha ledvin často vyskytuje. Před zahájením léčby přípravkem

obsahujícím dabigatran by měla být zhodnocena funkce ledvin, a to výpočtem CrCL. Pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin (CrCL < 30 ml/min) nesmí být dabigatran podáván. Funkce ledvin by také měla být zhodnocena v průběhu léčby, existuje-li podezření na její pokles.

Hlášení, které jsme obdrželi na konci loňského roku, zdůrazňuje význam kontroly funkce ledvin před léčbou a během ní. Hlášení se týkalo 80leté pacientky užívající dabigatran v dávce 110 mg 2x denně spolu s léky pro léčbu arteriální hypertenze a deprese. V popisu hlášeného případu bylo uvedeno, že před zahájením léčby dabigatranem měla pacientka sníženou renální funkci. Po 2 až 3 měsících léčby dabigatranem došlo ke zhoršení renální funkce na hodnotu CrCL 24 ml/min, což si vyžádalo akutní hospitalizaci. Během nemocniční péče byla dosavadní léčba dabigatranem přerušena. Po propuštění pacientky z nemoc-

nice byla ambulantním lékařem opět zahájena původní léčba. Za 1 měsíc byla pacientka dopravena na oddělení urgentního příjmu s akutním selháním ledvin, závažným hypokoagulačním stavem, hypotenzí, bolestí břicha a průjmem, bez zjevných příznaků krvácení. Pacientka byla hospitalizována na jednotce intenzivní péče, kde podstoupila podrobná vyšetření. Přestože nebyly pozorovány žádné zevní krvácivé projevy, byl pacientce intravenózně podán idarucizumab. Následujícího dne pacientka zaznamenala krev ve stolici. Výsledkem provedené gastroscopie byl nález hemoragické gastritidy. Tento stav byl náležitými léčebnými postupy zvládnut a pacientka mohla být přesunuta na běžné lůžkové oddělení. Léčba dabigatranem byla po předcházejících událostech zcela ukončena a stanovení následujících léčebných postupů bylo předáno do rukou zkušeného kardiologa.

Evropské přehodnocení chinolonových a fluoroquinolonových antibiotik: 2017-2019

Chinolony a fluoroquinolony jsou syntetická širokospektrá antibiotika, která působí baktericidně, dobře pronikají do tkání a po podání per os se výborně vstřebávají. Chinolonová antibiotika byla vyvinuta koncem padesátých let minulého století, první fluoroquinolony vstoupily na trh v osmdesátých letech. Jejich nevýhodou je vzrůstající mikrobiální rezistence a nežádoucí účinky. Během léčby

se často nebo méně často mohou objevovat poruchy spánku, bolesti hlavy, závratě, bolesti břicha, průjem, zvracení, kožní vyrážka; vzácně mohou nastat halucinace, deprese, noční můry, poruchy chuti a čichu, senzorycké poruchy, poruchy zraku, rovnováhy, zánět šlachy, porucha funkce ledvin či jater; velmi vzácně se může rozvinout periferní neuropatie, křeče, ztráta sluchu, kloubní a svalové

obtíže, ruptura šlach (např. Achillovy šlachy), závažné kožní reakce aj.

Nedávno bylo ukončeno celoevropské přehodnocení chinolonových a fluoroquinolonových antibiotik z bezpečnostních důvodů, které se zaměřilo na specifické, dosud blíže nepopsané nežádoucí účinky, které mohou být trvalé, často

postihují současně více orgánových systémů a vedou k významné invaliditě. Toto přehodnocení se odehrálo na pozadí podobného přezkoumání ve Spojených státech v letech 2015 až 2016, kde bezpečnostní profil fluorochinolonů přitahuje pozornost veřejnosti již řadu let, přinejmenším od vydání knihy Hořké pilulky (Bitter Pills) amerického novináře Stephena Frieda v roce 1998. Jelikož obě přehodnocení byla ostře sledovaná, týkala se neobvyklých nežádoucích účinků a hlavním zpravodajem evropské procedury byla Česká republika, zaslouží si toto téma podrobnější výklad.

Iniciátorem evropského přehodnocení byla německá léková agentura Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), která v únoru 2017 požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) při Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) o podrobné přehodnocení přínosů léčby (fluoro)chinolony ve vztahu k riziku specifických nežádoucích účinků na úrovni EU. Procedura probíhala dle článku 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC. Článek 31 umožňuje jakoukoli změnu registrace léčivého přípravku včetně jejího pozastavení nebo zrušení, v daném případě z bezpečnostních důvodů. Podobně jako v USA, za rizikové byly prohlášeny závažné, invalidizující a potenciálně trvalé nežádoucí účinky postihující zejména svaly, klouby, smysly, periferní a centrální nervový systém, včetně reakcí neuropsychiatrických a celkových nespecifických příznaků.

Od počátku bylo zřejmé, že půjde o složité hodnocení. V letech 2015 až 2016 měla Česká republika roli druhého zpravodaje u stejného typu procedury týkající se jediné účinné látky (fusafungin) jediné farmaceutické firmy (Servier), což představovalo pouhých 22 (prakticky identických) registrovaných přípravků v 19 zemích EU (v ČR Bioparox), přičemž indikací byly záněty horních cest dýchacích. Nyní se hodnocení týkalo celkem čtrnácti účinných látek, téměř pěti tisíc přípravků, více než čtyři set farmaceutických firem a indikace pokrývaly prakticky všechny tělesné orgány včetně život ohrožujících infekcí. SÚKL se nicméně do soutěže o roli hlavního zpravodaje přihlásil a procedura mu byla přidělena. Druhým zpravodajem se stal německý BfArM. Výchozí rámec hodnocení byl předem znám ze závěru amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA): vzhledem k závažným, invalidizujícím nežádoucím účinkům postihujícím simultánně dva a více orgánových systémů by fluorochinolony neměly být předepisovány k léčbě mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících infekcí. Otázkou bylo, zda lze na

evropských datech tyto nežádoucí účinky prokázat, a pokud ano, upravit příslušným způsobem lékovou dokumentaci (SmPC, příbalový leták) a rozšířit informaci o novém způsobu používání fluorochinolonů mezi odbornou veřejnost.

Nejzávažnější problém, s nímž se hodnotitelský tým na SÚKL od počátku potýkal, spočíval v různorodosti evropské lékové dokumentace k týmž účinným látkám. Přehodnocení dle čl. 31 se ve svém důsledku týká všech přípravků obsahujících danou účinnou látku bez výjimky. Součástí závěrů tedy musí být závazný pokyn pro držitele rozhodnutí o registraci, který jasně říká, co je v každém z pěti tisíc fluorochinolonových SmPC v Evropském hospodářském prostoru třeba změnit a jakým způsobem. Tento návod lze bez větších obtíží vypracovat např. pro body 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) a 4.8 (Nežádoucí účinky), ale mnohem hůře pro bod 4.1 (Terapeutické indikace), pokud existuje vysoká variabilita v počtu a pojmenování indikací napříč jednotlivými přípravky. A to je právě případ fluorochinolonů, jejichž registrace historicky proběhly na čistě národním základě, popřípadě pro skupiny států (procedury MRP/DCP). Nezapomeňme také, že léková dokumentace existuje v národních jazycích, což mapování indikací dále komplikuje: je třeba se k textům SmPC dostat na cizojazyčných internetových stránkách příslušných lékových agentur a zajistit překlad.

Hodnotitelský tým se v první fázi pokusil indikace zmapovat pomocí evropské databáze léčivých přípravků dle článku 57 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, která zavazuje držitele rozhodnutí o registraci udržovat záznam o každém jejich léčivém přípravku v angličtině, včetně terapeutických indikací. Výpis z databáze dle článku 57 odhalil několik set variant pojmenování indikací pro 14 hodnocených látek: většinou několik desítek na jednu látku, ale např. pro ciprofloxacín přes 250. Postupně se však ukázalo, že indikace jsou v databázi nepřesně zadané a většina variant v pojmenování jsou artefakty, jež neexistují v reálných SmPC. Nějakou dobu se zdálo, že nebude možné otázku indikací systematicky pojmout. Podrobná analýza excelového souboru se všemi pěti tisíci přípravky naštěstí ukázala, že lze identifikovat přibližně 100 vzorových SmPC ve dvaceti různých jazycích, které by variabilitu indikací v evropských SmPC měly pokrývat. Podpůrnému týmu EMA se díky mezinárodnímu prostředí agentury podařilo tato SmPC získat a bod 4.1 u všech z nich přeložit. Výsledkem byl seznam přibližně stovky indikací nejrůznějšího druhu a šíře - od velmi širokých

(např. infekce močových cest) po velmi úzké (např. nekomplikovaná cystitida). Hodnotitelský tým následně tyto indikace pro každou účinnou látku seskupil dle příbuznosti, čímž počet termínů klesl na několik desítek. Pro tyto indikace pak v pozdější fázi proběhlo samotné posouzení, zda prospěch z použití fluorochinolonů u každé jednotlivé indikace převažuje nad rizikem možného poškození, a to včetně nově zjištěných nežádoucích účinků.

Pro získání přesnějšího obrazu o používání fluorochinolonů se podařilo získat údaje o spotřebách ze dvou nezávislých zdrojů: z evropské zprávy JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) a přímo od jednotlivých zemí. Oba zdroje ukázaly, že v Evropě se spotřebuje přibližně 350 milionů definovaných denních dávek ročně. Pozornost upoutaly velké mezistátní rozdíly, kdy skupina zemí s největší spotřebou (Rumunsko, Itálie a Kypr) má 4krát až 5krát vyšší spotřebu fluorochinolonů na obyvatele než skupina nejméně konzumujících zemí (Spojené království, Dánsko, Norsko).

Jedním z nejpracnějších úkolů a klíčovým důkazem pro doporučení změn v používání fluorochinolonových antibiotik byla analýza hlášení podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů z databáze EudraVigilance. K analýze byly vybrány závažné případy zachycené na území Evropského hospodářského prostoru (členské státy EU plus Norsko a Island), jejichž kódování v databázi naznačovalo invalidizující potenciál, tj. významné a dlouhodobé narušení každodenních aktivit: (1) případy způsobující nemožnost/invaliditu, (2) případy s nežádoucími účinky, které vyústily v blíže nespecifikované následky, a (3) případy, kde nežádoucí účinek trval třicet a více dní. Po odstranění duplikátů bylo získáno 2 141 takových případů, které byly následně podrobně zhodnoceny. Člen hodnotitelského týmu prostudoval popis každého případu a označil, zda obsahuje dostatek informací pro zhodnocení, zda skutečně či jen potenciálně zachycuje invalidizující nežádoucí účinek a zda zmiňuje určité zavádějící faktory, například souběžnou léčbu či onemocnění, které také mohly zkoumanou nežádoucí reakci způsobit nebo přispět k jejímu vzniku. Celkem bylo nalezeno 286 případů s potvrzenou invaliditou trvající alespoň třicet dní bez jakýchkoli jiných zavádějících faktorů. Případy byly pak podrobně analyzovány dle svých dalších charakteristik: podezřelá účinná látka, indikace jejího podání, konkrétní nežádoucí účinek, pohlaví a věk pacienta, rok nahlášení případu atd. Počet a povaha prostudovaných případů byly vyhod-

noceny jako dostatečný důkaz, že fluorochinolony opravdu způsobují závažné, invalidizující a potenciálně trvalé zdravotní obtíže. Pro srovnání: americké FDA v průběhu svého hodnocení identifikovalo 178 obdobných případů na území USA spojených s léčbou (fluoro)chinolony u jinak zdravých Američanů.

Souběžně s těmito úkoly byla provedena rozsáhlá rešerše vědecké literatury zkoumající biologické a biochemické mechanismy, jejichž prostřednictvím fluorochinolony pacienty poškozují či mohou poškozovat. Nežádoucí účinky v 286 nalezených případech postihovaly různé tkáně a orgány různým způsobem. K nejčastěji zmiňovaným patřily bolest, zánět a přetřetí šlach (zejména Achillovy šlachy), bolesti kloubů, svalů, poruchy chůze, poruchy čítí a smyslového vnímání, svalová slabost, křeče, deprese, únava, poruchy spánku atd. Jelikož se jednalo o širokou škálu příznaků včetně nespecifických reakcí, nalezení konkrétního biologického mechanismu spojujícího systémově podaný fluorochinolon s tímto typem postižení nikdo neočekával. Vědecké výzkumy toxicity fluorochinolonů zůstávají z tohoto pohledu v rovině hypotéz a popisují např. oxidativní stres nebo mitochondriální toxicitu s důrazem na poškození pojivové a nervové tkáně, respektive neuronů.

V průběhu procedury bylo též zvažováno, zda se detailněji nevěnovat rozdílu v bezpečnostním profilu jednotlivých látek, neboť u některých z nich nebyl žádný případ invalidizující reakce zaznamenán. Vzhledem ke skutečnosti, že počet případů dobře koreloval se spotřebami (vyšší spotřeba, více případů) a bylo možné předpokládat jednotný biologický/biochemický mechanismus toxicity, byly invalidizující nežádoucí účinky uzavřeny jako společné pro danou skupinu léčiv (tzv. class effect).

Údaje shromážděné hodnotitelským týmem SÚKL a nezávisle též německými kolegy z BfArM naznačovaly podobný závěr, k jakému dospělo americké FDA a později i Health Canada a Swissmedic (kanadská a švýcarská léková agentura). Používání fluorochinolonů k léčbě mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících infekcí není vzhledem k možnosti vzniku invalidizujících nežádoucích účinků vhodné. U dalších infekcí je použití fluorochinolonů obhajitelné pouze tehdy, pokud byly vyčerpány jiné terapeutické možnosti, zejména léčba vhodnějšími, méně toxickými antibiotiky. Současně existovalo důvodné podezření, že nadužívání fluorochinolonů v některých státech může souviset se zastaralou lékovou dokumentací, kdy

bod 4.1 SmPC uvádí příliš široké terapeutické indikace (respirační infekce, ORL infekce, gastrointestinální infekce apod.), které umožňují předepsat dotyčný přípravek na prakticky jakoukoli infekci toho kterého orgánového systému, ať již závažnou či nikoliv. Právě snaha systematicky uchopit všechny tyto varianty vedla výbor PRAC k rozhodnutí nově vyhodnotit poměr přínosů a rizik pro všechny existující indikace každého jednotlivého fluorochinolonu.

Pro zhodnocení jednotek až desítek indikací pro každou účinnou látku musel být český i německý tým posílen o další kolegy. SÚKL a BfArM si látky rozdělily, tedy každý tým zpracoval přibližně polovinu. S ohledem na regulační opatření byly hodnocené indikace rozděleny do čtyř kategorií:

1. Závažné či potenciálně závažné infekce, kde nově zjištěné invalidizující nežádoucí účinky mají pouze zanedbatelný dopad na poměr přínosů a rizik (např. závažné infekce kůže a podkoží, kostí a kloubů, nitrobřišní infekce, komplikované močové infekce, infekce u pacientů s poruchami imunity, akutní bakteriální zánět prostaty). Žádná úprava těchto indikací nebyla navržena.
2. Infekce, kde fluorochinolony lze použít až po vyčerpání jiných terapeutických možností: nekomplikovaná cystitida, akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci a chronické bronchitidy, akutní otitis media a akutní bakteriální rhinosinusitida (plus chronická sinusitida léčená pefloxacinem). K těmto indikacím byl navržen dovětek omezující použití fluorochinolonů jako léků poslední volby.
3. Infekce, u nichž je poměr přínosů a rizik negativní a jejich registrace bude zrušena. Jedná se například o faryngitidu-tonsilitidu, laryngitidu, akutní bronchitidu, profylaxi cestovatelského průjmu, profylaxi exacerbace rekurentních močových infekcí u žen, vaginitidu, nozokomiální pneumonii a další.
4. Příliš široké a terminologicky nesprávné indikace. U příliš širokých indikací, např. pneumonie bez dalšího upřesnění, respirační infekce, ORL infekce, močové infekce, genitální infekce, gynekologické infekce, bylo navrženo jejich nahrazení užšími indikacemi, ať již s omezením, nebo bez něj. Terminologicky nesprávné indikace musí být odstraněny, nebo nahrazeny správnými (užšími) indikacemi.

Kromě změn bodu 4.1 SmPC byly rovněž navrženy tři nové či modifikované odstavce do bodu 4.4 týkající se invalidizujících nežádoucích účinků, tendinitidy a periferní neuropatie. V bodě 4.8 pak byla k šesti orgánovým systémům přidána vysvětlivka upozorňující na riziko, že některé již známé nežádoucí účinky mohou být invalidizující s potenciálně trvalými zdravotními následky. Jedná se o poruchy kostí, svalů a pojivové tkáně, dále poruchy nervové, psychiatrické, oční, ušní a celkové.

Zvláštní vysvětlení si žádá relativně vysoký počet hodnocených účinných látek: celkem jich bylo čtrnáct, ač fluorochinolonů se napříč Evropou používá přibližně deset. Je to způsobeno tím, že do procedury byly zahrnuty i původní nefluorované chinolony s úzkým spektrem účinku jako kyselina nalidixová, pipemidová, cinoxacin a flumechin, který je sice fluorovaný, ale svými vlastnostmi se podobá předchozím chinolonům. V několika evropských státech (nikoli v ČR) jsou léčivé přípravky s obsahem těchto látek registrované a v omezené míře se stále používají. Pro tyto látky držitelé nedodali žádné nové údaje o jejich přetrvávající účinnosti (zejména vzhledem k možné bakteriální rezistenci), proto bude jejich registrace z důvodu možných invalidizujících reakcí pozastavena.

Přehodnocení dle článku 31 se obvykle dostane na pořad jednání výboru PRAC přibližně třikrát. O složitosti fluorochinolonové procedury svědčí fakt, že byla diskutována celkem šestkrát a kladla vysoké nároky na právní oddělení EMA i oddělení pro styk s veřejností. Pro úspěch bylo klíčové schválení použitých regulačních postupů, které v minulosti žádný zpravodajský stát nepoužil (práce s reálnými indikacemi z SmPC, nikoli s učebnicovými ideálními typy, a rozepisování příliš širokých indikací do užších podindikací). Lze říci, že přehodnocení fluorochinolonů se přiblížilo hranicím, kam lze v komplexitě regulačního přehodnocení zajít. Kromě diskusí na zasedání PRAC hodnotitelskému týmu SÚKL a BfArM výrazně pomohla tzv. Pracovní skupina pro infekční onemocnění (IDWP) při EMA. IDWP, kde zasedají specialisté na infekční nemoci z různých členských států, byla žádána o radu celkem dvakrát a podpořila jak navržené členění indikací do skupin a podskupin, tak posouzení, do jaké ze čtyř výše uvedených kategorií indikace patří.

Za neobvykle dlouhým trváním procedury stojí dva důvody. Na samotném začátku se nedařilo nastavit potřebné filtry v systému EudraVigilance, které by z desítek tisíc hlášení podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů

vybraly případy vhodné pro toto přehodnocení. Dokončení procedury bylo také oddáleno z důvodu veřejného slyšení, teprve druhého v historii EMA. Vhodnost veřejného slyšení byla zvažována již dříve, neboť americké hodnocení probíhalo pod silným tlakem patientských organizací a diskusních skupin poškozených pacientů na sociálních sítích. V roce 2015 také vyšla kniha s dramatickým názvem *Jak zastavit Cipro a Levaquin: největší léková katastrofa v dějinách Spojených států* (How We Can Halt The Cipro & Levaquin Catastrophe: The Worst Medication Disaster In U.S. History), kterou napsal lékař a aktivista Jay S. Cohen, jeden z prvních, kdo upozornil na případy periferní neuropatie v souvislosti s užíváním fluorochinolonů. Veřejné slyšení na půdě FDA pochopitelně proběhlo. V Evropě se původně s veřejným slyšením nepočítalo, avšak poté, co patientské organizace začaly v roce 2018 žádat o jeho zorganizování, výbor PRAC a EMA změnilý názor. Slyšení přenášené on-line se konalo v červnu 2018 v Londýně a vystoupilo na něm téměř sedmdesát přihlášených, převážně poškozených pacientů a jejich zástupců, ale také lékařů, výzkumných pracovníků, představitelů farmaceutického průmyslu a dalších osob. Záznam slyšení je volně dostupný v angličtině na YouTube (Public Hearing on quinolone and fluoroquinolone antibiotics).

Závěr

Fluorochinolonová antibiotika zůstávají nepostradatelnými při léčbě mnoha závažných, často život ohrožujících infekcí. Pro své závažné nežádoucí účinky však nemají být předepisována u mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících diagnóz. Jejich nedávné evropské přehodnocení navrhuje významné změny lékové dokumentace, zejména omezení indikací v bodě 4.1 SmPC, rozšíření varování v bodě 4.4, přidání invalidizujících nežádoucích reakcí do bodu 4.8 a odpovídající změny příbalové informace. Farmaceutickým firmám byla uložena povinnost provádět systematický follow-up všech podezření na invalidizující nežádoucí účinky těchto přípravků a jejich kritické zhodnocení v periodických zprávách o bezpečnosti (PSUR). Závěry výboru PRAC byly následně schváleny i hlavním výborem pro léčivé přípravky (CHMP) v EMA. V době uzávěrky Zpravodaje čekají závěry procedury ještě na potvrzení Evropskou komisí. Následovat by měla kampaň, která se změnami v používání fluorochinolonů seznámí lékařskou veřejnost. Z pohledu hodnotitelského týmu byla pro úspěšné zhodnocení nejdůležitější úzká spolupráce uvnitř týmu a ochota intenzivně se problematice věnovat jak plánovaně, tak mimo předpokládané časové úseky, když události nabraly nečekaný směr. Velmi se též osvědčila nepřetržitá komunikace s part-

nerským týmem německé lékové agentury BfArM a jistá míra flexibility při domlouvání společných postojů. Složitost procedury a její úspěšné završení zatím na úrovni EMA významně přispěly k renomé SÚKL při sledování bezpečnosti léčiv na celoevropské úrovni.

Ze zmíněných 286 případů z databáze EudraVigilance s potvrzenou invaliditou trvajících alespoň třicet dní nebyl žádný hlášen z území České republiky. Po zveřejnění závěrů evropského přehodnocení se však na SÚKL obrátilo již několik pacientů s žádostí o radu, jak v případě výskytu závažných, invalidizujících nežádoucích účinků postupovat a také s postesknutím, že lékaři si s nimi neví rady. Proto prosíme lékaře, kteří přišli do styku s podobně postiženými pacienty a byli by ochotni s námi sdílet informace o úspěších či neúspěších případné léčby, aby se na nás obrátili skrze naši emailovou adresu farmakovigilance@sukl.cz. Rádi zprostředkujeme informace nebo kontakt na lékaře, který by měl s terapií těchto nežádoucích účinků zkušenost. Současně prosíme o nahlášení všech podobných závažných případů na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, protože další sledování těchto velmi specifických a závažných nežádoucích účinků stále probíhá, s odstupem času budou znovu přehodnoceny a každé hlášení může přispět k lepšímu poznání tohoto specifického rizika.

Adipex Retard a nová opatření pro používání

Přípravek Adipex Retard je určen k podpůrné léčbě obezity u pacientů s hodnotou BMI 30 a více. Předepisovat jej mají pouze lékaři se zkušenostmi s léčbou obezity.

Výdej léčivého přípravku Adipex Retard, který obsahuje návykovou látku fentermin, je ode dne 1. května 2017 vázán na recept či žádanku s modrým pruhem. Tomu předcházelo uvedení léčivé látky fentermin do přílohy č. 5 Nařízení vlády č. 463/2013 Sb., o seznamech návykových látek. Tímto opatřením bylo sníženo riziko zneužívání přípravku. Jak je známo, užívání centrálně působících amfetaminů, kam patří i deriváty jako fentermin, je spojeno s potenciálním rizikem farmakologické tolerance a zneužívání.

Přípravku Adipex Retard byla na konci loňského roku prodloužena platnost registrace v České republice, a to na dobu dalších 5 let, kdy bude znovu provedeno přehodnocení přínosů a rizik. Hodnocení žádosti o prodloužení platnosti registrace přípravku v průběhu loňského roku vedlo k novým zjištěním o závažných bezpečnostních rizicích, která vedla k nutnosti zavedení značných omezení v užívání tohoto přípravku. Do Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) určeného pro zdravotnické pracovníky a Příbalové informace (PIL) určené pro pacienty byly doplněny důležité změny. Tyto změny se týkají mj. dávkování, délky léčby, kontraindikací, možných interakcí a nežádoucích účinků a jsou doprovázeny příslušnými opatřeními, jako je rozeslání informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky (DHPC), ke kterému došlo 24. ledna 2019, či distribuce edukačních materiálů v podobě

Příručky pro předepisující lékaře a Karty pacienta, které mají zajistit správné předepisování a užívání tohoto přípravku a minimalizovat bezpečnostní rizika s tím související. Držitel rozhodnutí o registraci přípravku Adipex Retard v současné době dokončuje přípravu edukačních materiálů.

Aktualizovaný Souhrn údajů o přípravku Adipex Retard naleznete v sekci Databáze léků na www.sukl.cz.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2018

V r. 2018 SÚKL obdržel celkem 5 252 hlášení podezření na nežádoucí účinky z ČR, což se jeví jako značný nárůst oproti r. 2017. Ve skutečnosti ale počet hlášení jak od zdravotníků, tak od pacientů na SÚKL naopak poklesl. Se změnou evropské databáze EudraVigilance v listopadu 2017 paralelně proběhla i změna naší české databáze CDNÚ a začala platit nová pravidla pro odesílání hlášení. Dříve si farmaceutické firmy ponechávaly hlášení nezávažných nežádoucích účinků (NÚ) pro své vlastní další hodnocení, ale všechna hlášení závažných NÚ posílaly na SÚKL. My jsme je spolu se všemi hlášeními došlými přímo na SÚKL přeposílali do databáze EudraVigilance. Nyní posílají firmy všechna svá hlášení přímo do EudraVigilance a odtud je dostává SÚKL. V prvním pololetí 2018 jsme tak dostávali všechna, závažná i nezávažná hlášení od firem. Ukázalo se, že nezávažných hlášení je mnoho, zahlcují naše kapacity v hodnocení a přitom nenesou významnou infor-

maci, která by mohla změnit poměr přínosů a rizik daného léčivého přípravku. Proto jsme ve druhém pololetí přestali nezávažná hlášení od firem přijímat. V případě, že bychom potřebovali zhodnotit i nezávažná hlášení, můžeme si je kdykoli vyhledat přímo v databázi EudraVigilance. Celkový počet hlášení v naší databázi CDNÚ za r. 2018 je tak velmi navýšen právě významným počtem nezávažných hlášení od firem za první pololetí.

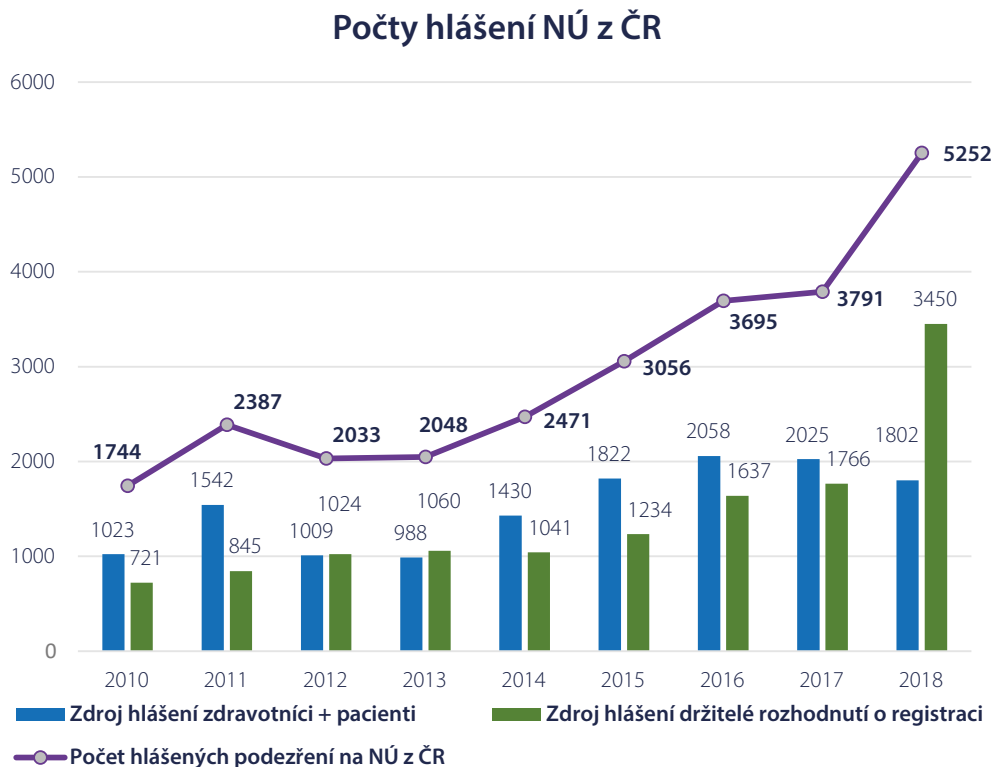
Z celkového počtu 5 252 hlášení za r. 2018 je 3 450 od firem a jen 1 802 hlášení, která byla zaslána přímo na SÚKL, od zdravotníků nebo pacientů. V r. 2017 přišlo přímo na SÚKL 2 025 hlášení, v r. 2016 dokonce 2 058. Vývoj počtu hlášení podezření na NÚ v letech 2009 – 2018 zobrazuje graf 1.

Počet hlášení, která obdržel přímo SÚKL, rozdělujeme dále na hlášení od zdravotnických pracovníků a od pacientů. Dle zákona o léčivech má

povinnost hlásit svá podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky jakýkoli zdravotnický pracovník, tedy nejen lékař, zubní lékař či farmaceut, ale např. i zdravotní sestra, rentgenový laborant apod. Vždy je správné své podezření nahlásit, bez ohledu na to, zda je pravděpodobné, že týž případ nahlásí zřejmě praktický či jiný lékař. S duplikáty hlášení si umíme poradit, máme nástroje na jejich vyhledávání a je vždy lepší mít několik duplikátů, než hlášení zcela postrádat. V r. 2018 jsme obdrželi ve skutečnosti 6 451 hlášení, z nich zůstalo jen 5 252 jednotlivých hlášení – to znamená, že téměř 1 200 hlášení byly duplikáty, které jsme našli a spojili do jediného hlášení.

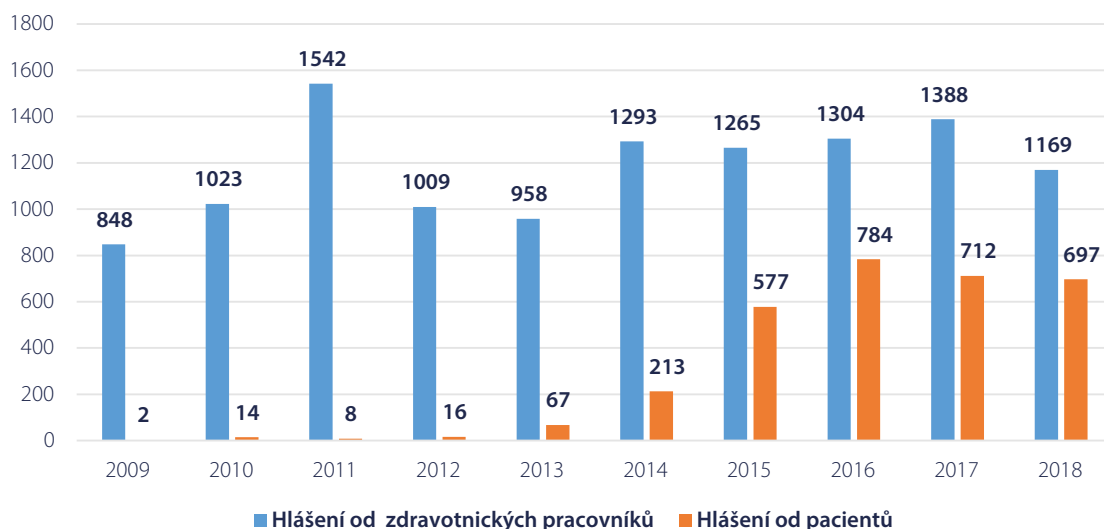
Vývoj počtu hlášení přímo na SÚKL od zdravotníků a pacientů znázorňuje graf 2.

Graf 1



Graf 2

Hlášení NÚ na SÚKL od pacientů a zdravotníků



Rozdělení počtu hlášení dle typů zdravotnických pracovníků popisuje tabulka 1. Pro srovnání v r. 2016 hlásilo 1074 lékařů a 158 farmaceutů, v r. 2017 hlásilo 964 lékařů a 325 farmaceutů.

Tabulka 1. Počet hlášení od zdravotnických pracovníků podle jejich typu

lékař	934	50,27 %
farmaceut	171	9,20 %
jiný zdravotník	64	3,44 %

Celkový počet hlášení, která nám zaslali lékaři (934), ale hlásilo jen 584 jednotlivých lékařů. Z toho vyplývá, že každý hlásící lékař nahlásil během roku průměrně 1-2 hlášení. Známe však několik mimořádně pečlivých lékařů, kteří hlásí velmi často. Nejvíce hlášení od 1 lékaře během r. 2018 bylo 58, dále jednotliví lékaři nahlásili 29, 21, resp. 11 hlášení. 171 hlášení od farmaceutů nahlásilo jen 64 různých osob. Velmi pečlivě hlásí zejména kliničtí farmaceuti z různých nemocnic, nejvíce hlášení od jednoho farmaceuta bylo 25, dále 24, 21 a 13. Mezi 64 hlášeními od jiných zdravotníků je jen 20 jednotlivých hlásitelů.

Rozdělení celkového počtu hlášení od lékařů podle jejich odborností uvádí tabulka 2. Bohužel poměrně velký počet lékařů svou odbornost neuvádí. Jako každoročně jsou nejčastější hlásiteli

Tabulka 2. Hlášení dle odbornosti lékaře

Odbornost	Počet hlášení
Pediatric (lékař pro děti a dorost)	315
<i>Nenastaveno</i>	239
Imunologie	74
Praktický lékař	74
Interní odd.	55
Kožní	42
Gynekologie a porodnictví	19
Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	17
Hematologie a krevní transfuze	15
Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	14
Revmatologie	14
Infekční odd.	9
Psychiatrie	9
Hygienická stanice	8

Nežádoucí účinky léčiv

pediatři a hlásí převážně nežádoucí účinky vakcín (přes 90 % hlášení). V loňském roce pediatři nahlásili jen 29 hlášení týkajících se jiných léčivých přípravků než vakcín. Rovněž od lékařů z oboru imunologie dostáváme většinu hlášení na vakcíny a 63 % hlášení od praktických lékařů se také týkalo vakcín.

Dle zákona o léčivech se mají hlásit jen podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky. Nezávažné nežádoucí účinky není třeba hlásit, ale je to vhodné, pokud nesou nějakou zajímavou informaci. Ze všech hlášení, která jsme za r. 2018 obdrželi (tedy i od farmaceutických firem) bylo závažných jen cca 43 %. Mezi hlášeními, která přišla od hlásitele přímo na SÚKL, bylo závažných více – téměř 59 %. Nejvýznamnějším kritériem závažnosti je úmrtí pacienta. Ze všech 5 252 hlášení za r. 2018 bylo 159 hlášení s úmrtím, tj. 3 %. Mezi 1 802 hlášeními přímo na SÚKL bylo jen 18 úmrtí, tedy jen 1 %. Hlášená úmrtí se týkají převážně onkologických léčiv a primárně těžce nemocných pacientů. Jasným kritériem závažnosti nežádoucího účinku je také hospitalizace pacienta pro nežádoucí účinek nebo prodloužení existující hospitalizace. Hlášení s hospitalizací bylo celkem 840 (19 %) a mezi hlášeními přímo na SÚKL 325 (18 %).

V České republice je dlouhodobě patrný zájem o bezpečnost vakcín. Tabulka 3 ukazuje, kolik bylo hlášení na vakcíny mezi všemi hlášeními celkově (přímo na SÚKL i od firem), mezi hlášeními přímo

Oční	8
Plicní (TRN)	8
Neurologie	7
Onkologie	7
Stomatologie	5
Gerontologie a LDN	2
ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	2
Chirurgie	1
Diabetologie	1
Ortopedie	1
Urologie	1

na SÚKL, od pacientů, pediatrů a praktických lékařů. Mezi hlášeními na SÚKL tvoří hlášení na vakcíny více než jednu třetinu.

Děkujeme všem, kteří se s námi v loňském roce podíleli na sledování bezpečnosti léčivých přípravků tím, že zaslali hlášení podezření na možné

nežádoucí účinky léčiv. Bez pečlivého pozorování pacientů, odborných úvah a ochoty předat nám svá pozorování by mnoho bezpečnostních rizik zůstávalo déle nepoznáno a mohlo tak zbytečně poškozovat další pacienty.

Tabulka 3. Hlášení na vakcíny v r. 2018

2018	celkem	z toho na vakcíny	% vakcín
hlášení celkem	5 252	815	15,52 %
hlášení přímo na SÚKL celkem	1 802	689	38,24 %
z toho hlášení od pacientů	665	193	29,02 %
z toho hlášení od pediatrů	310	281	90,65 %
z toho hlášení od praktiků	73	46	63,01 %

Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

V rámci evropského hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dochází ke změnám bezpečnostních informací týkajících

se léčivých látek. V následujícím přehledu je uveden seznam léčivých látek, u kterých došlo ke změnám, které byly schváleny v prů-

běhu jednání farmakovigilančního výboru (PRAC) ve 4. čtvrtletí 2018

abirateron	přidání upozornění ohledně rizika vzniku rhabdomyolýzy/myopatie mezi 1 až 6 měsíci po zahájení terapie, přidání kontraindikace užívání Radia-223 v kombinaci s abirateronem a prednisonem/prednisolonem
apremilast	přidání nežádoucích účinků urtikárie (frekvence méně časté) a angioedém (frekvence není známo)
artemimol, piperachin tetrafosfát	přidání upozornění na opožděnou hemolytickou anémii
atezolizumab	přidání upozornění na imunitně podmíněnou nefritidu, přidání nežádoucího účinku nefritida (frekvence vzácné)
bilastin	přidání nežádoucího účinku zvracení (frekvence není známo)
bimatoprost	<ul style="list-style-type: none"> pro léčivé formy bimatoprostu 0,01 % přidání nežádoucích účinků závratě, hypertenze, fotofobie, změna barvy kůže (periokulárně) a oční diskomfort (s frekvencí není známo) pro léčivé formy bimatoprostu 0,03 % přidání nežádoucích účinků oční diskomfort a změna barvy kůže (periokulárně) (s frekvencí není známo) pro léčivé formy bimatoprostu 0,03 % bez konzervačních přísad přidání nežádoucích účinků závratě, změna barvy kůže (periokulárně), oční diskomfort a sekrece z oka (s frekvencí není známo)
bortezomib	přidání nežádoucích účinků trombotická mikroangiopatie (frekvence vzácné), chalazion, blefaritida (frekvence méně časté)
certolizumab pegol; etanercept; golimumab; infliximab	přidání nežádoucího účinku lichenoidní reakce (frekvence vzácné)
cilazapril a kombinace cilazapril, hydrochlorothiazid	doplnění informace o interakcích mezi skupinou inhibitorů angiotensin konvertujícího enzymu (ACEi) a sakubiteril/valsartanem, racekadotriem, mTOR inhibitory a vildagliptinem, které mohou vést ke zvýšenému riziku rozvoje angioedému, dále doplnění informací o interakcích mezi ACEi a cyklosporinem, heparinem, trimetoprimem a trimetoprimem / sulfamethoxazolem zvyšujících riziko rozvoje závažné hyperkalémie
ciprofloxacin (systémové použití)	doplnění upozornění na dysglykémii a doporučení pečlivého sledování glykémie u pacientů s diabetem užívajících ciprofloxacin, doplnění nežádoucího účinku syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH) (s frekvencí není známo)
decitabin	přidání nežádoucího účinku kardiomyopatie (frekvence méně časté), přidání upozornění na nutnost sledování pacientů, kteří mají onemocnění srdce v anamnéze s ohledem na riziko vzniku kardiomyopatie
dexmedetomidin	přidání varování, že dexmedetomidin nesmí být podán pacientům s maligní hypertermií, doplnění hypertenze, somnolence a respirační deprese jako nežádoucích účinků v případě předávkování

Nežádoucí účinky léčiv

dulaglutid; exenatid; liraglutid	přidání upozornění na případy diabetické ketoacidózy při náhlém přerušení nebo snížení dávky insulinu u insulin-dependentních pacientů
emicizumab	aktualizace upozornění, které se týká imunogenity
hormonální kontraceptiva	přidání doporučení kontaktovat ošetřujícího lékaře v případě změn nálady nebo příznaků deprese
irinotekan (lipozomální přípravky)	přidání upozornění na riziko závažných tromboembolických příhod
isotretinoin (přípravky pro perorální použití)	přidání nežádoucího účinku gynecomastie (s frekvencí není známo)
ivermektin (topické použití)	přidání nežádoucího účinku zvýšení transamináz (s frekvencí není známo)
kanagliflozin; dapagliflozin; empagliflozin; ertugliflozin	přidání upozornění na nekrotizující fasciitidu perinea (Fournierovu gangrénu), přidání nežádoucího účinku nekrotizující fasciitida perinea (Fournierova gangréna) (frekvence není známo)
karbimazol; thiamazol	aktualizace informací o známém riziku vrozených vad nebo onemocnění novorozence, pokud dojde k expozici během těhotenství, přidání upozornění na pankreatitidu, přidání nežádoucího účinku akutní pankreatitida (s frekvencí není známo)
kyselina deoxycholová	přidání nežádoucích účinků nekróza v místě vpichu injekce a nekróza arterie v místě vpichu injekce (frekvence není známo), přidání souvisejícího upozornění na nesprávnou injekční techniku
lorazepam	přidání upozornění pro starší pacienty týkající se rizika sedace a/nebo muskuloskeletální slabosti, které mohou zvyšovat riziko pádů s vážnými následky, přidání doporučení podávat starším pacientům sníženou dávku lorazepamu
nadroparin	přidání nežádoucího účinku bolest hlavy (s frekvencí není známo)
naloxegol	přidání varování na interakce naloxegolu s jinými opioidními antagonisty
nitrofurantoin, nifurtoinol	doplnění upozornění na hepatotoxicitu, přidání nežádoucích účinků kožní vaskulitida, autoimunitní hepatitida, intersticiální nefritida (všechny s frekvencí není známo)
nortriptylin	přidání upozornění na možnou interakci mezi nortriptylinem a kyselinou valproovou
oxaliplatin	přidání nežádoucích účinků akutní koronární syndrom zahrnující infarkt myokardu, koronární arteriospasmus a anginu pectoris u pacientů léčených oxaliplatinou v kombinaci s 5-FU a bevacizumabem, ezofagitida (oba s frekvencí není známo), pád (frekvence časté)
oxykodon	doplnění upozornění na riziko interakce mezi oxykodonem a serotonergními léky, která vede k serotoninovému syndromu
paracetamol (intravenózní použití)	odstranění věty "Prospektivní údaje o předávkování během těhotenství neprokázaly zvýšení rizika malformací" z důvodu, že nově získaná data upozornila na potenciální poškození plodu v kontextu předávkování matky
parathyroidní hormon	přidání upozornění pro pacienty s urolitiázou

pembrolizumab	přidání upozornění na nutnost zaznamenání obchodního názvu a čísla šarže podávaného přípravku v dokumentaci pacienta, přidání indikace týkající se adjuvantní léčby melanomu stadia III, přidání nežádoucích účinků Vogt-Koyanagi-Haradaův syndrom, čistá erytroidní aplázie (oba frekvence vzácné), nežádoucí účinek myasthenia gravis rozšířen na myasthenia gravis včetně exacerbace, přehodnocení frekvence výskytu u více již přítomných nežádoucích účinků
pemetrexed	přidání nežádoucích účinků hyperpigmentace (frekvence časté), infekční a neinfekční poruchy dermis, hypodermis a/nebo podkožní tkáně včetně akutní bakteriální dermohypodermitidy, celulitidy, pseudocelulitidy a dermatitidy (frekvence není známo)
propranolol	přidání nežádoucích účinků psoriasiformní dermatitida (frekvence není známo) a plenková dermatitida (frekvence časté)
sunitinib	přidání upozornění na aortální aneuryzmata a disekce, přidání nežádoucích účinků kolitida a ischemická kolitida (s frekvencí méně časté), aortální aneuryzmata a disekce (s frekvencí není známo)
takrolimus (systémové použití)	doplnění upozornění na možnou interakci takrolimu s isavukonazolem, kobicistatem, s inhibitory tyrozinkinázy nilotinibem a imatinibem, s ritonavirem (u kombinací přímo působících antivirotik k léčbě hepatitidy C), s kyselinou mykofenolovou, dále doplnění upozornění na neuropatii nervus opticus a trombotickou mikroangiopatii, přidání upozornění na zvýšené riziko virové hepatitidy
tocilizumab	přidání nežádoucího účinku hypofibrinogenemie (s frekvencí časté)
tolvaptan (indikovaný při polycystické chorobě ledvin autosomálně dominantního typu (PCHLAD) u dospělých pacientů)	přidání nežádoucího účinku dna (frekvence časté)
vedolizumab	přidání nežádoucího účinku herpes zoster (frekvence méně časté)
vorikonazol	aktualizace upozornění na exfoliativní kožní reakce – doplnění upozornění na SJS, TEN a DRESS, přidání závažných kožních nežádoucích účinků (SCAR) zahrnující SJS (frekvence méně časté), TEN a DRESS (vzácné)
xylometazolin	přidání upozornění na zvýšené riziko závažných komorových arytmií u pacientů se syndromem dlouhého QT intervalu

Podrobnější informace k jednotlivým změnám naleznete na stránkách SÚKL:

www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh, <http://www.sukl.cz/leciva/doporuceni-prac-ke-zhodnocenym-signalum>, k centralizovaně registrovaným přípravkům na stránkách EMA (<https://www.ema.europa.eu>).

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

V této rubrice připomínáme informace o nově zjištěných rizicích léčiv, které jsme zveřejňovali na webu SÚKL. Vzhledem k tomu, že poslední číslo zpravodaje vyšlo až na samém konci roku a obsahovalo informace až do listopadu 2018, nyní zbývá jen jedna informace z konce roku, týkající se metamizolu.

Metamizol je léčivá látka indikovaná k léčbě silné akutní i chronické bolesti a vysoké horečky, která neodpovídá na jinou léčbu. SmPC a PIL různých přípravků s touto látkou v různých evropských státech obsahuje odlišné údaje o maximální dávce a použití v těhotenství a během kojení. Proto proběhlo celoevropské přehodnocení

(více info zde <http://www.sukl.cz/metamizol-davkovani-pouziti-v-tehotenstvi-a-behem-kojeni>) a jeho výsledkem je doporučení pro držitele, aby rozdílné údaje byly odstraněny a dokumentace byla sjednocena pro všechny přípravky s obsahem metamizolu na evropském trhu. Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) doporučuje,

aby u pacientů od 15 let byla maximální jednotlivá dávka stanovena na 1 000 mg a užívala se nejvýše čtyřikrát denně (tj. do maximální denní dávky 4 000 mg). Léčba má být zahájena nejnižší dpo-

ručenou dávkou, která se má zvýšit jen v případě potřeby. Maximální denní dávka při injekčním podání nesmí překročit 5 000 mg. U pacientů mladších 15 let má být dávka stanovena v závislosti na

tělesné hmotnosti, avšak některé přípravky nejsou pro děti vhodné z důvodu příliš vysokého obsahu léčivé látky v tabletě.

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům (DHPC) jsou informační dopisy zasílané držiteli rozhodnutí o registraci zdravotnickým pracovníkům příslušné odbornosti v případě zjištění nové, důležité bezpečnostní informace. Tyto dopisy jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v záhlaví červeným nápisem **CAVE!**

Důvodem vytváření a distribuce DHPC je, aby byly zdravotnickým pracovníkům urychleně předány **nové, důležité**, zpravidla bezpečnostní informace o léčivé látce nebo léčivém přípravku s cílem ochránit zdraví pacienta a dalších osob, které s přípravkem přicházejí do kontaktu, a dále aby byly předány informace o možné minimalizaci rizik.

Jsou rozesílány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo e-mailem) a jsou také zveřejňovány na webových stránkách SÚKL, kde najdete i plné znění těchto dopisů.

4. čtvrtletí 2018 (říjen - prosinec)

19. 12. 2018	natrium-oxybutyrát / Xyrem / UCB Pharma S.A.
Xyrem (natrium-oxybutyrát) 500 mg/ml perorální roztok: riziko předávkování nebo poddávkování z důvodu možné degradace značení na odměrné stříkačce. DHPC	
3. 12. 2018	inzulinum aspartum / inzulinum degludecum / Fiasp / Tresiba / Novo Nordisk s.r.o.
Riziko záměny insulínu Fiasp (rychle působící insulin aspart) s přípravkem Tresiba (bazální insulin degludek). DHPC	
27. 11. 2018	olaparib / Lynparza / AstraZeneca
▼ Olaparib: LYNPARZA 50 mg tvrdé tobolky: změna podmínek uchovávání léčivého přípravku. DHPC	
8. 11. 2018	kalcium- polystyrenulfonát / Calcium Resonium prášek pro perorální / rektální suspenzi / sanofi-aventis, s.r.o.
Calcium Resonium - změna v užívání při perorálním podání. DHPC	
31. 10. 2018	valproát / Depakine, Depakine Chrono / sanofi-aventis, s.r.o. / Valproat Chrono Sandoz 300 mg, Valproat Chrono Sandoz 500 mg / Samdoz GmbH / Absenor 300 mg, Absenor 500 mg / Orion Pharma s.r.o. / Convulex / G.L. Pharma Czechia s.r.o. / Valproat - Ratiopharm Chrono / Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. / Orfiril, Orfiril long / Desitin Arzneimittel GmbH
Valproát: nová omezení při užívání valproátu, uvedení Programu prevence početí. DHPC	

17. 10. 2018	hydrochlorthiazid / všechny LP s obsahem hydrochlorthiazidu / všichni držitelé LP s obsahem hydrochlorthiazidu
Hydrochlorthiazid - riziko nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom, spinocelulární karcinom). DHPC	
17. 10. 2018	fluorochinolony: norfloxacin, ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin a lomefloxacin / všechny LP s obsahem uvedených látek určené pro systémové a inhalační podání / všichni držitelé LP s obsahem fluorochinolonů určených pro systémové a inhalační podání
Fluorochinolony pro systémové a inhalační podání: riziko aneurysmatu aorty a aortální disekce. DHPC	
12. 10. 2018	BCG (Bacillus Calmette-Guérin) bakterie / BCG Medac, prášek pro přípravu sus. k instilaci do močového měchýře s rozp. / Medac GmbH
Důležitá informace o stažení urologických katétrů, které jsou přiloženy k přípravku BCG-Medac prášek pro přípravu sus. k instalaci do močového měchýře s rozp. DHPC	
11. 10. 2018	sildenafil / Revatio, Viagra / Pfizer s.r.o.
Sildenafil (Revatio a Viagra) se nemá používat k léčbě intrauterinní růstové restrikce DHPC	
9. 10. 2018	hydroxyethylškrob / Tetraspan 6 %, Tetraspan 10 %, Voluven, Volulyte, Voluven 10 % / B.Braun Melsungen AG, Fresenius Kabi AG
Infuzní roztoky obsahující hydroxyethylškrob (HES) ▼: nová opatření k posílení stávajících omezení vzhledem ke zvýšenému riziku poruchy funkce ledvin a mortality u kriticky nemocných pacientů a u pacientů se sepsí. DHPC	
3. 10. 2018	rivaroxaban / Xarelto / Bayer s.r.o.
▼ Xarelto (rivaroxaban): zvýšení celkové mortality a tromboembolických a krvácivých příhod u pacientů po transkatetrové náhradě aortální chlopně u předčasně ukončeného klinického hodnocení. DHPC	

Přehled edukačních materiálů

4. čtvrtletí 2018 (říjen - prosinec)

[Edukační materiály](#)

11.12.2018	tafamidis / Vyndaqel / Pfizer
28.11.2018	adalimumab / Hulio / Mylan Pharmaceuticals s.r.o.

Nežádoucí účinky léčiv

21.11.2018	apixaban / Eliquis / Bristol-Myers Squibb/ Pfizer EEIG
6. 11. 2018	atezolizumab / Tecentriq / Roche s.r.o.
2. 11. 2018	mykofenolát mofetil/ sodný / všechny LP s obsahem mykofenolátu / všichni držitelé LP s obsahem mykofenolátu
31. 10. 2018	valproát / Depakine, Depakine Chrono / sanofi-aventis s.r.o. / Valproat Chrono Sandoz 300 mg, Valproat Chrono Sandoz 500 mg / Sandoz GmbH / Absenor 300 mg, Absenor 500 mg / Orion Pharma s.r.o./ Convulex / G.L. Pharma Czechia s.r.o. / Valproat - Ratiopharm Chrono / Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. / Orfiril, Orfiril long / Desitin Arzneimittel GmbH
31. 10. 2018	golimumab / Simponi / Mecer Sharp & Dohme
24. 10. 2018	anakinra / Kineret / Swedish Orphan Biovitrum
23. 10. 2018	bosentan / Bosentan AVMC / AV Medical Consulting s.r.o
22. 10. 2018	adalimumab / Amgevita / Amgen s.r.o.
11. 10. 2018	bosentan / Bosentan Ebewe / Sandoz s.r.o.
10. 10. 2018	catridecacogum / NovoThirteen / Novo Nordisk s.r.o.
2. 10. 2018	alemtuzumab / Lemtrada / Sanofi-Aventis
2. 10. 2018	rituximab / Rixathon / Sandoz
1. 10. 2018	adalimumab / Imraldi / Biogen s.r.o.
1. 10. 2018	dabigatran etexilat / Pradaxa / Boehringer Ingelheim International GmbH
1. 10. 2018	kladribin / Mavenclad / Merck spol. s.r.o.