

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

04/2024

ÚVOD

Toto číslo zpravodaje přináší v pravidelné rubrice Nahlásili jste nám 4 zajímavé kazuistiky z nahlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv. V podstatě mezi tyto kazuistiky patří i další článek věnovaný možnému riziku epileptických záchvatů po tramadolu, vznikl též na základě hlášeného podezření na nežádoucí účinek. Vzhledem k tomu, že nahlášený případ je podrobně rozebrán a doplněn o literární informace, je uveden mimo úvodní rubriku jako samostatný článek.

Ukončenému celoevropskému přehodnocení možnosti omezení rizika agranulocytózy způsobené metamizolem je věnován další článek. Zdůrazňuje především, že na toto možné riziko je třeba vždy pomýšlet při objevení se možných příznaků a v takovém případě je nutné ihned ukončit léčbu.

Ve zpravodaji během roku postupně uvádíme přehled hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv, které SÚKL obdržel v uplynulém roce, a to na vybrané skupiny léčiv, na které bylo přijato více hlášení. V tomto čísle je přehled hlášení na zajímavou a důležitou skupinu léčiv – monoklonálních protilátek k léčbě roztroušené sklerózy.

Dozvěděli jsme se o průzkumu, který provádí farmakologický ústav 3. LF UK v Praze a který se týká znalostí lékařů o nežádoucích účincích léků a jejich hlášení. Aby tento průzkum přinesl co nejvalidnější informace, je potřeba získat dostatečné množství odpovědí. Proto v závěru tohoto čísla zpravodaje zveřejňujeme informaci o průzkumu, na posledním řádku je odkaz pro přímý vstup do otázek k zodpovězení. Vzhledem k tomu, že i pro nás budou získané odpovědi důležitou zpětnou vazbou k naší činnosti a mohou nám přinést podněty pro zlepšení způsobu hlášení, prosíme, abyste věnovali chvíli svého času a průzkum vyplnili.

Za tuto spolupráci velmi děkujeme.

OBSAH

Úvod1

Nahlásili jste nám.....2

Atorvastatin a rozvoj
intenzivní únavy, flu-like
symptomů, aftózních
ulcerací a psychické tenze2

Hypersenzitivní reakce
po vakcinaci proti hepatitidě A3

Injekční aripiprazol
a hluboká žilní trombóza3

Nadroparin a podezření
na možnou interakci
s extraktem z černé ředkve4

Tramadol a riziko provokovaného
epileptického záchvatu.5

Metamizol a nedávné ukončení
celoevropského přehodnocení
opatření k omezení rizika
agranulocytózy7

Hlášení podezření na nežádoucí
účinky léčiv z ČR v r. 2023 8

Důležité informace o bezpečnosti
léčiv 10

Přehled informačních dopisů
zdravotnickým pracovníkům11

Přehled edukačních materiálů.11

Průzkum znalostí o hlášení
nežádoucích účinků léčiv12

TIRÁŽ

Vydavatel: Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
e-mail: posta@sukl.cz
Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

NAHLÁSILI JSTE NÁM...

ATORVASTATIN A ROZVOJ INTENZIVNÍ ÚNAVY, FLU-LIKE SYMPTOMŮ, AFTÓZNÍCH ULCERACÍ A PSYCHICKÉ TENZE

V nedávné době SÚKL přijal zajímavé hlášení od zdravotnického pracovníka popisující případ 54leté pacientky, která užívala léčivou látku atorvastatin.

Pacientka užívala dlouhodobě atorvastatin v dávce 20mg 1x denně bez pozorovaných obtíží, a to konkrétně od července roku 2020 do května roku 2024. V květnu tohoto roku došlo k navýšení dlouhodobě tolerované medikace na 40mg 1x denně. Po navýšení dávky u pacientky došlo k postupnému rozvoji intenzivní únavy, flu-like symptomů s bolestí těla a k intenzivnímu výsevu aftózních ulcerací rtů a dutiny ústní. Po projevu nežádoucích účinků pacientka navštívila praktického lékaře, který vyloučil infekční onemocnění. Všechny laboratorní výsledky včetně sérové kreatininy byly negativní. Následně došlo k progresi potíží s rozvojem psychické tenze. Praktická lékařka tedy kontaktovala Metabolickou ambulanci a po konzultaci byla léčba pozastavena na 10 dní. Během přerušení léčby odezněla únava, ulcerace však zůstaly beze změny. Poté pacientka začala atorvastatin v dávce 40mg 1x

denně opětovně užívat. V červenci tohoto roku byla na kontrole, a ačkoliv laboratorní výsledky byly opět v mezích normy, vzhledem ke klinickému stavu, kdy u pacientky přetrvávala únava a četné ulcerace rtů a dutiny ústní, byl lék vysazen. Po vysazení léku nastal rychlý ústup obtíží – únava a schvácenost vymizely do 4 dní, poslední ulcerace tentokrát vymizely také, a to do 10 dní. Klinický stav pacientky byl ověřen na kontrole v srpnu 2024.

Dané hlášení popisuje rozvoj jak očekávaných, tak neočekávaných nežádoucích účinků léčivé látky atorvastatin. Dle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) se při užívání této látky může mj. vyskytnout únava, svalová únava, bolest zad, kloubů, končetin, bolest za krkem, astenie, horečka. V souvislosti s užíváním některých statinů byla hlášena také deprese. Mezi neočekávané nežádoucí účinky se v tuto chvíli řadí aftózní ulcerace rtů a dutiny ústní a specificky zmíněny nejsou ani flu-like symptomy. Co se týče ulcerací, je nutné zmínit, že při prvním vysazení atorvastatinu po dobu 10 dní u pacientky sice vymizela

únava, avšak ulcerace zůstaly beze změny. K jejich vymizení došlo až po druhém vysazení léku, kdy vymizely posléze všechny obtíže pacientky. Příčná souvislost mezi užíváním atorvastatinu, respektive navýšením dávky na 40 mg 1x denně, a rozvojem ulcerací je tedy přinejmenším sporná. Intenzivní únava však u pacientky vymizela pokaždé, když došlo k vysazení léku, a opětovně se objevila, když byl lék znovu nasazen. Jak je zmíněno výše, tento nežádoucí účinek je pro atorvastatin očekávaný.

Uvedený případ připomíná, že rozvoj nežádoucích účinků může být spojen nejen s nově nasazeným lékem, ale že je také nutno brát v potaz i navýšení dávky u jinak dlouhodobě tolerovaných léků, jelikož i navýšení dávky může být příčinou rozvoje nežádoucích účinků.

LITERATURA:

- 1) Souhrn údajů o přípravku (SmPC) LP Atoris

HYPERSENZITIVNÍ REAKCE PO VAKCINACI PROTI HEPATITIDĚ A

Hypersenzitivní reakce se mohou objevit po podání prakticky jakéhokoliv léku. Závažnou, potenciálně fatální formou hypersenzitivní reakce je anafylaktická reakce.

Po vakcinaci se anafylaktická reakce objevuje vzácně, přibližně u 1 pacienta na milion podaných dávek. Symptomy anafylaxe se obvykle rozvíjí během několika minut, proto je vždy po očkování doporučeno počkat přibližně 20 minut v čekárně. Někdy však může dojít k rozvoji potíží i později. Níže popisujeme případ, kdy k rozvoji symptomů závažnější

hypersenzitivní reakce došlo až několik hodin po proběhlé vakcinaci.

V tomto případě byla vakcinována mladá žena proti hepatitidě A. Pacientka v anamnéze neměla žádné alergie, ani polékové, pouze intoleranci laktózy. Po vakcinaci nejdříve pociťovala bolest v místě vpichu, která střílela do krku a cítila se trochu „divně“. Po třech hodinách pacientka začala pociťovat mravenčení a svědění po celém těle bez rozvoje exantému, došlo k pocitu tuhnutí hrdla, knedlíku v krku a vzniku dušnosti. Otok obličeje nebo

jazyka nepozorovala. Pacientka z důvodu vzniklých obtíží užila antihistaminika, avšak bez většího efektu. Na urgentním příjmu jí byla podána infuze se Solumedrolem, pro další užívání jí byl předepsán Prednison 20 mg, 1 tableta denně na tři dny, poté ½ tablety denně na další tři dny a a Desloratadine 5 mg 1 tableta denně do ústupu obtíží. U pacientky po záléčení na urgentním příjmu ještě další 3 dny přetrvávaly mírné dechové obtíže, které následně kompletně vymizely.

INJEKČNÍ ARIPIPAZOL A HLUBOKÁ ŽILNÍ TROMBÓZA

V nedávné době jsme přijali hlášení od zdravotnického pracovníka (klinický farmaceut) na parentálně podaný aripiprazol a vznik hluboké žilní trombózy (HŽT). Tato reakce se objevila u 54leté pacientky po jednorázovém podání 400 mg aripiprazolu ve formě injekce. Podle hláštěle se reakce objevila hned druhý den po podání, kdy si pacientka stěžovala na otok celé pravé dolní končetiny, která byla nateklá, nebolestivá a lehce zarudlá. Provedený odběr prokázal vysoké D-dimery (2826 ug/L). Pacientka byla přeložena na interní oddělení s diagnózou HŽT a tato reakce v době hlášení ustupuje.

Pacientka souběžně užívala kyselinu acetylsalicylovou, lakosamid, levetiracetam, aripiprazol tbl, rosuvastatin, amisulprid, amlodipid a perindopril. Osobní anamnéza zahrnovala prodělanou ischemickou cévní mozkovou příhodu (CMP), Leidenskou mutaci, epilepsii, schizofrenii, hypercholesterolemii a arteriální hypertenzi.

Podle odborné informace (SmPC) pro injekční aripiprazol se jedná o očekávanou reakci, která je dobře popsána v bodě 4.4 a v bodě 4.8 (viz níže). Přesto bychom chtěli upozornit na velmi rychlý vznik HŽT po podání parenterální formy aripiprazolu.

Informace z bodu 4.4 SmPC upozorňuje na nutnost opatrnosti u pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním (infarkt myokardu nebo ischemická choroba srdeční v anamnéze, srdeční selhání nebo abnormality srdečního převodu), s cerebrovaskulárním onemocněním, se

stavy, které by mohly pacienty predisponovat k hypotenzi (dehydratace, hypovolemie a léčba antihypertenziv) nebo u pacientů s hypertenzí včetně akcelorované nebo maligní. V souvislosti s užíváním antipsychotik byly hlášeny případy žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE). Protože se u pacientů léčených antipsychotiky často vyskytují získané rizikové faktory pro VTE, mají být před a během léčby aripiprazolem rozpoznány všechny možné rizikové faktory pro VTE a mají být provedena preventivní opatření (1).

Práce Jönsson et al. popisuje nejvyšší riziko tromboembolie v prvních 3 měsících léčby a toto riziko je podle zhodnocené literatury podobné pro první a druhou generaci antipsychotik. Mechanismus vzniku tromboembolie po podání antipsychotik stále není příliš objasněn, a proto nelze říci, které antipsychotikum je z pohledu tohoto nežádoucího účinku bezpečnější. Provedená práce poukazuje mj. na nutnost zohlednit rizikové faktory pro vznik tromboembolie a v případě změny klinického stavu (např. imobilizace, infekce, pooperační stav atd.) je vhodné pacienta blíže sledovat (2). Bažantová V. et al. dále popisuje jako rizikové faktory vyšší dávky antipsychotik, kombinace více antipsychotik a parenterální aplikaci antipsychotik (3). V osobní anamnéze pacientky z přijatého hlášení jsou onemocnění, která mohou být považována za rizikové faktory stran krevní srážlivosti (např. stav po CMP, Leidenská mutace) a dále byla podána

kombinace antipsychotik, včetně injekčního aripiprazolu.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do 26.9.2024 celkově 27 hlášení podezření na nežádoucí účinek spojený s tromboembolií (dle terminologie MedDRA bylo použito HLGT „embolizace a trombóza“) u skupiny antipsychotik (ATC N05A). Nejčastěji bylo nahlášeno jako podezřelé antipsychotikum olanzapin (N=19), dále risperidon (N=4), levomepromazin (N=2) a aripiprazol (N=2); na ostatní antipsychotika bylo jen jedno či žádné hlášení. Z celkového počtu hlášení bylo 19 hlášení z literatury a 8 hlášení pocházelo přímo od zdravotnického pracovníka nebo pacienta.

LITERATURA

- 1 SÚKL. SmPC aripiprazol [online]. Citováno 11. 11. 2024. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
- 2 Jönsson AK, Schill J, Olsson H, Spigset O, Hägg S. Venous Thromboembolism During Treatment with Antipsychotics: A Review of Current Evidence. *CNS Drugs*. 2018 Jan;32(1):47–64. doi: 10.1007/s40263-018-0495-7. PMID: 29423659; PMCID: PMC5843694.
- 3 Bažantová V, Masopust J, Malý R, Bažant J. Žilní tromboembolismus při léčbě olanzapinem. *Čes a slov Psychi-at* 2016; 112(1): 9–14

NADROPARIN A PODEZŘENÍ NA MOŽNOU INTERAKCI S EXTRAKTEM Z ČERNÉ ŘEDKVE

Přijali jsme hlášení od pacienta týkající se možné interakce nadroparinu s doplňkem stravy – extraktem z černé ředkve. Dospělá pacientka si aplikovala nadroparin jako prevenci hluboké žilní trombózy kvůli imobilizaci způsobené frakturou dolní končetiny. Podávání nadroparinu bylo dle dostupných informací z počátku bez obtíží. Po několika dnech aplikace nadroparinu pacientka začala užívat doplněk stravy, konkrétně extrakt z černé ředkve. Následně se u ní po aplikaci nadroparinu objevila zmatenost, nauzea, bolest na hrudi a presynkopální stav. Dle dostupných informací obtíže trvaly přibližně 2 hodiny. Další den se po aplikaci nadroparinu stav opět opakoval. Reakce znovu odezněla, ale v noci se obtíže znovu

objevily, kdy se navíc u pacientky rozvinula výrazná dušnost, kvůli které byla následně vyšetřena na urgentním příjmu. Během vyšetření byla u pacientky stanovena hladina draslíku při horním rozmezí normy, ostatní sledované parametry byly vesměs ve fyziologickém rozmezí. Diagnostický závěr z urgentního příjmu byl následující – synkopa s možným vertebrogenním nebo psychogenním původem. Naše pracovní hypotéza (s ohledem na stanovenou kalémii při horní hranici normy, a to s časovým odstupem po užití doplňku stravy) nevylučuje možnou interakci mezi nadroparinem a extraktem z černé ředkve. Dle informací v SmPC je známo, že heparin a jeho deriváty mohou snižovat sekreci aldosteronu, což vede k hyperkalémii. Riziko se týká

zejména pacientů s diabetem, chronickým renálním selháním, metabolickou acidózou nebo pacientů užívajících léky s hyperkalemickým účinkem (např. ACE inhibitory či nesteroidní antiflogistika). Dle dostupných informací o extraktu z černé ředkve jsou v přípravku hojně zastoupeny minerály, včetně draslíku. Ačkoli se dle dostupných dat při vyšetření pacientky na případnou lékovou interakci nepomýšlelo, je při posuzování možných lékových interakcí důležité zohlednit i tuto možnost a doptat se nejen na léky vázané na preskripci, ale také na volně prodejně léčivé přípravky a doplňky stravy, které pacient užívá.

TRAMADOL A RIZIKO PROVOKOVANÉHO EPILEPTICKÉHO ZÁCHVATU

Tramadol patří mezi slabé opioidy a je na druhém stupni analgetické škály. Stal se vysoce oblíbeným analgetikem v klinické praxi proto, že má v ČR jednodušší regulaci než ostatní opiáty a tím i snadnější dostupnost. Dalším faktorem oblíbenosti se zdá možnost, že působí méně nežádoucích účinků ve srovnání s ostatními opioidy.

Je tomu ale skutečně tak? Může léčba tramadolu souviset s epileptickým záchvatem?

Na SÚKL se obrátil pacient s nedávno diagnostikovanou nespecifikovanou epilepsií, protože měl podezření, že se v jeho případě mohlo jednat o provokovaný epileptický záchvat v souvislosti s užíváním léčivých přípravků obsahujících tramadol.

Pacient od r. 2019 trpěl chronickou poúrazovou bolestí po zlomenině V. metakarpu ruky, která mu výrazně omezovala kvalitu života a ovlivňovala spánek. V r. 2022 mu v Centru pro léčbu bolesti byla nastavena chronická analgetická medikace, obsahující kombinaci tramadolu a paracetamolu (75/650 mg v tabletě) 2 x denně a dosulepin (není upřesněno zda 25 mg nebo 75 mg) 1 x denně před spaním. Jelikož se jednalo o poúrazovou bolest dominantní ruky a pacient byl studentem vysoké školy, zátěž představovalo i psaní nebo práce s myší nebo na klávesnici. Proto měl doporučenou i akutní úlevovou medikaci: před očekávanou zátěží měl možnost užívat léčivý přípravek s dávkovací pumpou obsahující tramadol, maximálně 6 stisků dávkovací pumpy k dosažení jednotlivé dávky, tj. 75 mg, maximální denní dávka (3x6 stisků), tj. 225 mg; přičemž 1 stisk obsahuje 12,5 mg tramadolu. Podle údajů

od pacienta, ověřených podle lékařských zpráv, byla asi 3 roky nastavená chronická analgetická medikace dostatečná, s minimálním použitím akutní úlevové medikace. V červnu 2024 měl pacient naplánované zkouškové období (všechny zkoušky v průběhu 2 týdnů), kterému předcházela 3-týdenní intenzivní příprava, včetně zvýšeného stresu, spánkové deprivace a zintenzivnění bolesti ruky spojené se zvýšenou potřebou tramadolu navíc v rámci akutní úlevy od bolesti. Pacient popisuje postupné navýšování dávky a frekvenci použití, není ale schopen popsat přesněji, jak navýšování vypadalo.

V den zkoušky málo spal, cítil velkou bolest ruky, proto si aplikoval 2 ml tramadolu (odpovídá 16 stiskům dávkovací pumpy) před začátkem testu. Podle pacienta se nejednalo o skokově navýšenou dávku, ale výsledek postupného navýšování. Pacient popisuje, že hodinu po aplikaci vešel do místnosti, kde bylo velmi teplo. Poté upadl do bezvědomí s krátkou periodou tonicko-klonických křečí, měl pěnu u úst a pokousaný jazyk. Byl to první epileptický záchvat v jeho životě. Na urgentním příjmu byla odebrána anamnéza (pacient byl už při převozu na urgentní příjem při vědomí), bylo provedeno základní biochemické a hematologické laboratorní vyšetření, toxikologický screening, CT nativní vyšetření mozku, RTG srdce/plic, MRI mozku a vyšetření neurologem, včetně EEG. Základní laboratorní vyšetření neprokázalo významné odchylky od normálních hodnot, ani možné rizikové faktory. Ani zobrazovací vyšetření neprokázala kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhody nebo jiné organické poškození mozku. Na EEG byla zaznamenána příměs pomalých vln, která může dle zprávy neurologa svědčit

pro ložiskový nález. Neurologické vyšetření neodhalilo žádné odchylky od normálního nálezu.

Z hlediska další diagnostiky epileptického záchvatu byly zajímavé výsledky toxikologického vyšetření: screeningový test byl pozitivní na TCA, methadon a byl negativní na opiáty. TCA pozitivita souvisí s dlouhodobým užíváním přípravku obsahujícího dosulepin. Pacient však důrazně neguje užívání methadonu. Po konzultaci s Toxikologickým informačním střediskem (TIS) bylo provedeno další toxikologické vyšetření (bohužel nespecifikováno, jakou metodou, zda se jednalo o dostatečně specifickou metodu), opět s pozitivním výsledkem. V literatuře byly nalezeny informace o možném vzácném výskytu falešné positivity methadonu v souvislosti s užíváním velmi vysokých dávek tramadolu.¹

Pacientovi bylo odebráno řidičské oprávnění. V rámci diferenciální diagnostiky je nakonec epileptický záchvat uzavřen pravděpodobně jako akutní provokovaný (symptomatický) epileptický záchvat v souvislosti s užíváním vysoké dávky tramadolu. Pacientovi nebyla nasazena antiepileptická terapie a je doporučeno další neurologické sledování.

Po záchvatu pacient přestal užívat tramadol s dávkovací pumpou pro úlevu od akutní bolesti, při velkých bolestech byl nahrazen přípravky s obsahem paracetamolu. Kromě bolesti ruky pacient nyní trpí i bolestí související s pohmožděním ramene po pádu při záchvatu.

Kontrolní neurologické vyšetření v srpnu 2024 včetně EEG již neprokázalo

abnormální nález, což je v souladu i s literárními údaji týkajícími se průběhu intoxikace tramadolem projevující se provokovaným epileptickým záchvatem.² Pacientovi bylo na základě kontrolních vyšetření vráceno řidičské oprávnění. Neuroložka také ukončila léčbu bolesti přípravky obsahujícími tramadol. Není známo, jaký léčivý přípravek je nyní zařazen do léčby bolesti a jaký je jeho efekt, případně nežádoucí účinky. SÚKL po posouzení všech dostupných informací doporučil pacientovi i další návštěvu v Centru pro léčbu bolesti, kde by mohla být posouzena i léčba přípravkem obsahujícím dosulepin pro jeho epileptogenní potenciál, případně celkové nastavení léčby bolesti s ohledem na klinický stav.

SÚKL v rámci dalšího posouzení dostupných dat týkajících se epilepsie v souvislosti s užíváním tramadolu pracoval s údaji z poregistračních dat a literárních hlášení získaných z české databáze nežádoucích účinků (CDNÚ). Takto získané údaje byly doplněné o analýzu dalších literárních publikací týkajících se rizika epilepsie v souvislosti s užíváním tramadolu.

Podle údajů z databáze epileptický záchvat patří mezi vzácně se vyskytující nežádoucí účinek: pro vyhledávaný termín záchvaty bylo v souvislosti s podáním tramadolu nalezeno v databázi hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv CDNÚ (za celou dobu její existence, tj. od r. 2004) celkem 9 hlášení. 8 případů bylo spojeno s předávkováním: buď byla doporučena nebo aplikována (úmyslně i neúmyslně) vyšší, než doporučená dávka, nebo se jednalo o rizikovou interakci (především kombinace s SSRI, SNRI, TCA, případně s antipsychotiky nebo antimigreniky). V rámci 8 případů předávkování byly 2 případy preskripce vyšší než doporučené dávky, 3 případy navýšení dávky pacientem, 3 případy intoxikace spojené se závislostí na jiných lécích. Pouze v posledním případě z celkových 9 byl pacientovi podán tramadol jednorázově, ale dávka není specifikována. Z celkového počtu případů byl ve 3 případech užíván pouze tramadol, zbylých 6 případů bylo spojených s rizikovou interakcí se serotonergní medikací.

Tyto interakce byly popsány i v dalších publikovaných studiích. Klinická závažnost

interakce tramadolu s SSRI, SNRI, TCA, antipsychotiky, antimigreniky a některými opiáty se projevuje jako serotoninový syndrom nebo epileptický záchvat.³ Další studie se zabývají vztahem mezi dávkou tramadolu a výskytem záchvatu, přičemž pravděpodobnost záchvatu se zvyšuje při současném užívání drog, alkoholu a serotonergní medikace, a to i při doporučené dávce.⁴ Dalším popsaným faktorem je metabolismus cytochromu p-450 - ultrarychlí metabolizátoři vytvoří větší množství hlavního metabolitu se serotonergní aktivitou, tento mechanismus může vysvětlovat možnost epileptického záchvatu při doporučené dávce tramadolu a bez serotonergní medikace.⁵

Ve studiích jsou popsány projevy předávkování akutního: miosy, respirační deprese, záchvaty, hypotonie, acidóza a chronického: únava, závrať, bolest hlavy, poruchy zraku, nauzea, zvracení, pocení, sucho v ústech, zácpa, syndrom preexcitace, euforie, dysforie, halucinace.

ZÁVĚR

I když patří tramadol mezi oblíbená a snadno dostupná analgetika, je nutné věnovat jeho preskripci mnohem větší pozornost, aby bylo možné předejít výskytu závažných nežádoucích účinků.

Co se týká předávkování nebo užívání tramadolu ve vyšších dávkách nebo ve zkrácených intervalech, je nutné rozlišit, zda se jedná o předávkování náhodné (neúmyslné) nebo úmyslné; u úmyslného předávkování pak dále zjistit, zda je spojeno se závislostí, zneužíváním nebo dalším projevem charakteristickým pro užívání opiátů (opioid use disorder, OUD). K OUD patří: abúzus, úmyslně nesprávné užívání, závislost, syndrom z vysazení.

Lékaři by měli při preskripci tramadolu dodržovat aktuální pokyny související s preskripcí opioidů. S ohledem na charakter léčivé látky tramadol a jeho schopnost působit závislost je důležité při každé návštěvě dostatečně komunikovat s pacientem o možném riziku závislosti, zvláště při nutnosti dlouhodobého užívání a/ nebo užívání vyšších dávek. Lékař by měl upozornit pacienta, že celková denní dávka by neměla překročit 400 mg a maximální doporučená délka užívání je 14 dní, s tím, že by přípravky s tramadolem měly

být užívány co nejkratší dobu s co nejnižší účinnou dávkou, protože jinak se zvyšuje pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků. V případě nezbytného delšího podávání u chronické nenádorové bolesti lze případně zvážit konzultaci s nejbližším Centrem pro léčbu bolesti.

Stejně tak by měli být lékaři zvýšeně opatrní při preskripci tramadolu pacientům již užívajícím antidepresiva, antipsychotika a antimigrenika, protože při současném užívání dochází k interakci, která zvyšuje epileptogenní potenciál, a i při doporučené dávce tramadolu se může projevit intoxikace včetně záchvatu. Lékaři by si měli ověřit, jestli pacient neužívá tramadol s rizikovými léky (viz výše) a minimálně informovat pacienta o tomto riziku. Dále by měl lékař v případě, že není možné použít alternativní léčbu bolesti jinými léčivými přípravky, informovat pacienta o nutnosti dodržování dávkování, doporučeného postupu při vysazování tramadolu a komunikace s lékařem v případě potřeby. Významnost tohoto opatření se zvyšuje také s rostoucí spotřebou serotonergních léků v populaci.

LITERATURA:

- 1 <https://www.goodrx.com/health-to-pic/diagnostics/these-medications-can-cause-a-false-positive-on-drug-tests>
- 2 Reza Boostani, MD and Siavash Derakhshan, MD: Tramadol induced seizure: A 3-year study. *Caspian J Intern Med.* 2012 Summer;3(3):484-7.
- 3 Ruth Savage, Medical Assessor, New Zealand Pharmacovigilance Centre, Dunedin: Serious reactions with tramadol: Seizures and Serotonin Syndrome. *Prescriber Update* 28(1): 11-13. October 2007
- 4 Serbulent Gokhan Beyaz, Tugba Sonbahar, Fikret Bayar, Ali Fuat Erdem: Seizures associated with low-dose tramadol for chronic pain treatment. *Case Reports. Anesth Essays Res.* 2016 May-Aug;10(2):376-8. doi: 10.4103/0259-1162.177181.
- 5 Richard L. Morrow et al : Tramadol and the risk of seizure: nested case-control of US patients with employer-sponsored health benefits. *BMJ Open.* 2019 Mar 13;9(3): e026705. doi: [10.1136/bmjopen-2018-026705](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-026705)

METAMIZOL A NEDÁVNÉ UKONČENÍ CELOEVROPSKÉHO PŘEHODNOCENÍ OPATŘENÍ K OMEZENÍ RIZIKA AGRANULOCYTÓZY

V červnu letošního roku bylo zahájeno přehodnocení bezpečnosti léčivé látky metamizol z důvodu rizika agranulocytózy. Toto rozsáhlé přehodnocení bylo zahájeno na základě rozhodnutí držitele rozhodnutí o registraci o **stažení léčivého přípravku** z důvodu rizika agranulocytózy ve Finsku. Důvodem byly pozorované případy závažné neutropenie a agranulocytózy, a to i přes nastavená opatření pro jejich minimalizaci.

Velice zajímavým zjištěním v tomto přehodnocení bylo naprosto odlišné zacházení evropských zemí s léčivými přípravky obsahujícími metamizol. Některé státy (např. Norsko, Švédsko) zakázaly již dříve používání této léčivé látky z důvodu rizik negativně ovlivňujících krevní obraz, v Nizozemsku lze metamizol používat pouze pro hospitalizované pacienty, a to pod striktní kontrolou. Ve většině evropských států (i v ČR) je výdej vázán pouze na lékařský předpis, ale jsou i takové státy, kde je metamizol dostupný jako volně prodejný léčivý přípravek (Maďarsko, Polsko, Bulharsko).

Léčivá látka metamizol je v Evropě dostupná již od roku 1922 a ve většině států je indikována na silnou bolest a horečku nereagující na jinou léčbu. Riziko agranulocytózy je pro metamizol známým rizikem nezávislým na dávce a indikaci. Po zhodnocení všech dostupných dat byla výborem PRAC schválena úprava Informace o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících metamizol. Na základě předložených dat nebylo možné jasně určit frekvenci výskytu agranulocytózy, jelikož dostupné studie provedené s různými přípravky se v těchto ukazatelích poměrně liší. Proto se frekvence agranulocytózy uvedená v Informacích o přípravku pro různé přípravky může lišit, nicméně není pravděpodobné, že by byl pro jednotlivé léčivé přípravky rozdíl ve výskytu agranulocytózy.

Jako závěr přehodnocení bylo jasně zopakováno, že podávat metamizol u pacientů s historií agranulocytózy a s poruchou funkce kostní dřeně a hematopoézy je kontraindikováno. Dále bude v textech zdůrazněno, že toto riziko se může vyskytnout kdykoliv, a to i po předchozím bezproblémovém užívání metamizolu nebo i po vysazení metamizolu. Dále je nutno

pacienty jasně informovat, že léčivý přípravek má být při pozorování příznaků poukazujících na možnou agranulocytózu okamžitě vysazen a je nutno vždy kontaktovat lékaře. Mezi prvotní příznaky agranulocytózy patří horečka, zimnice, bolest v krku a bolestivé vředy na sliznicích, zejména v ústech, nose, krku nebo v oblasti genitálií či konečníku. Některé příznaky jsou poměrně obecné a lze je snadno zaměnit za příznaky infekce, navíc vzhledem k tomu, že horečka je jedna ze schválených indikací metamizolu, je poměrně obtížné rozeznat, zda jde o přetrvávající původní onemocnění nebo již o nežádoucí účinek metamizolu. Dalším rizikem je souběžné užívání antibiotik, která mohou dočasně maskovat příznaky agranulocytózy. SÚKL proto považuje za klíčové informovat o těchto rizicích pacienta vždy při předepisování metamizolu a pokud se u pacientů objeví příznaky agranulocytózy, musí být okamžitě provedeno vyšetření plného krevního obrazu, včetně stanovení diferenciálního počtu bílých krvinek. Léčba musí být při podezření na agranulocytózu ihned přerušena, bez čekání na výsledky laboratorních testů.

O tomto přehodnocení budou také zdravotní pracovníci informováni pomocí Informačního dopisu.

Závěrech upozorňujeme, že metamizol má být předepisován pouze v rámci schválených indikací a vždy je třeba volit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky. Rovněž nemá být metamizol podáván dlouhodobě (v rámci měsíců), nejen kvůli riziku agranulocytózy, ale i dalších závažných nežádoucích účinků. Mezi další známá rizika podávání metamizolu patří alergické reakce (a to i život ohrožující případy anafylaxe), závažné kožní reakce včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) a léky indukované poškození jater (hepatitidy).

Žádáme všechny zdravotnické pracovníky o zvýšení informování pacientů o známých rizicích metamizolu. Časná diagnostika agranulocytózy je považována za klíčové opatření pro zachování bezpečného užívání metamizolu.



HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV Z ČR V R. 2023

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY HLÁŠENÉ NA MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY UŽÍVANÉ K LÉČBĚ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Monoklonální protilátky se v posledních letech staly jedním z pilířů léčby pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy (RS) a v některých případech se používají i k léčbě její primárně progresivní formy.

Jedná se o vysoce selektivní imunosupresiva, která specificky cílí na určité povrchové molekuly buněk, které jsou zapojeny do imunitních mechanismů vzniku a vývoje RS. Mezi sebou se odlišují v antigenu, na který se zaměřují, i v mechanismu jejich léčebného efektu.

V současné době jsou z této skupiny léčiv v České republice dostupné přípravky s obsahem natalizumabu, alemtuzumabu, ofatumumabu a ocrelizumabu.

Natalizumab je antagonistou $\alpha 4\beta 1$ integrinu, který má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů a svou vazbou na tento receptor následně brání transigraci mononukleárních leukocytů endotelem do tkáně, čímž jednak potlačuje další doplňování imunitních buněk do zanícených tkání, a zároveň sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění.

Na druhou stranu, anti-CD52 monoklonální protilátka alemtuzumab a anti-CD20 monoklonální protilátky ocrelizumab a ofatumumab účinkují pomocí snížení hladin CD20+ B buněk. Podobný mechanismus účinku má i rituximab, který však není indikován pro léčbu roztroušené sklerózy a ublituximab, který byl schválen pro léčbu RS teprve v minulém roce a v ČR zatím nebyl uveden na trh.

Nejčastější nežádoucími účinky společné pro celou skupinu jsou infekce, které v některých případech mohou vyžadovat přerušování nebo i ukončení léčby a dále infuzní/postinjekční reakce související s parenterální aplikací včetně reakcí spojených s hypersenzitivitou. U natalizumabu pak patří k nejvýše nebezpečným nežádoucím účinkům progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – oportunní infekce mozkové tkáně vyvolaná John Cunningham (JC) virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Tato infekce byla vzácně pozorována i u pacientů léčených protilátkami proti

CD20 i alemtuzumabem, zejména v onkologických indikacích.

Na jednotlivé přípravky s výše uvedenými léčivými látkami indikované k léčbě RS bylo za rok 2023 SÚKL hlášeno podezření na následující nežádoucí účinky:

NATALIZUMAB

V souvislosti s natalizumabem bylo obdrženo celkem 23 hlášení. Šest z nich souviselo s užíváním během těhotenství. V jednom případě byl natalizumab užíván až do 34 týdne gravidity, přičemž v pozdějším stádiu těhotenství bylo detekováno mekonium v plodové vodě což vedlo k císařskému řezu. U novorozence byla dva dny po porodu diagnostikována sepsa, kterou se díky intenzivní léčbě podařilo úspěšně zvládnout. Ačkoli natalizumab může snížit obranyschopnost organismu, pravděpodobnou vyvolávající příčinou v tomto případě je mekonium v plodové vodě. Jedno hlášení popisovalo mimoděložní těhotenství, dvě časný spontánní potrat, kde vliv natalizumabu nelze určit. Poslední hlášení pak popisovalo císařský řez ve 40. týdně gravidity v důsledku fetální hypoxie, který vedl k porodu zdravého dítěte.

Tři hlášení popisovala abnormality v oblasti děložního cervixu, a to cervikální intraepiteliální neoplazie (CIN), kde se za hlavní příčinu považuje infekce lidským papilomavirem (HPV) nebo cervikální polyp, který není identifikovaným nežádoucím účinkem léčby natalizumabem.

Dále byla hlášena myelitida způsobená virem Varicella zoster, kdy snížená imunitní odpověď při léčbě natalizumabem mohla přispět k virové reaktivaci. Pacient byl současně léčen i fampridinem, u kterého lze též očekávat zhoršenou imunitní odpověď.

Jedno hlášení popisovalo oboustrannou plicní embolii, nicméně k příhodě došlo už v roce 2015, plicní embolie není u natalizumabu očekávaná a nedostatek dalších, medicínsky významných informací nedovoluje dostatečné zhodnocení tohoto případu.

Nedostatek údajů ohledně anamnézy, přidružených onemocnění a konkomitanti medikace taktéž nedovoluje další hodnocení z hlediska možné kauzality u hlášených popisujících bolesti na hrudi, nekrózu hlavičky femuru, relaps Crohnovy choroby nebo cholecystolitízu. Další hlášení pak

popisují močovou infekci, nespecifický infekční stav projevující se zvýšeným CRP a neutrofilii, anebo příznaky zhoršení, nebo opětovného propuknutí základního onemocnění. Jednou byla hlášena alergická reakce. Dvě hlášení obsahovala informace o možných změnách nálad anebo hyperaktivitě spojené s hraniční poruchou osobnosti. V jednom z těchto případů ale nedošlo k návratu potíží po znovunasazení léčby, tzv. negativní rechallenge, tudíž kauzální působení natalizumabu zde není pravděpodobné. Ve druhém případě se psychické obtíže objevily u pacienta s anamnézou psychických poruch v období tíživé osobní situace, což znemožňuje další hodnocení možné kauzality.

Podezření na PML bylo vysloveno pouze v jednom případě, a to u klinicky bezpříznakové pacientky, pouze na základě suspektních změn na MRI. Infekce JC virem pak byla vyloučena díky negativnímu průkazu v mozkomíšním moku.

ALEMTUZUMAB

Na alemtuzumab byla obdržena celkem tři hlášení. U jednoho je kauzální souvislost nepravděpodobná, neboť popisuje rupturu předního zkříženého vazu v koleni více než dva roky po posledním podání alemtuzumabu a horečku spojenou bolestmi hlavy více než dva roky a pět měsíců po poslední dávce.

Další hlášení obsahují podezření na nežádoucí účinky jako je horečka, bolest hlavy, neutropenie, rekurentní infekce a elevace AST a ALT, což jsou všechno známé nežádoucí účinky alemtuzumabu.

OFATUMUMAB

Podezření na nežádoucí účinek léčby bylo v souvislosti s ofatumumabem vysloveno celkem v 16 hlášeních, které za rok 2023 SÚKL obdržel. Ve čtyřech případech bylo hlášeno těhotenství u pacientek užívajících ofatumumab, přičemž v jednom z těchto případů došlo ke spontánnímu potratu v šestém týdnu gravidity, v dalším případě těhotenství dle momentálních informací pokračuje a podávání ofatumumabu bylo ukončeno. U další pacientky, kde byl ofatumumab podán v prvním trimestru, byly hlášeny problémy post-partum spojené se zhoršeným odlučováním placenty. Poslední případ pak popisuje zjištění chromozomální abnormality (mikroduplikace na chromosomu 18), kde se pacientka rozhodla pro ukončení těhotenství. Vliv ofatumumabu

v tomto případě nelze prokázat, ani zcela vyloučit.

Další 4 hlášení popisují různé příznaky reakcí po aplikaci od puchýřů v místě injekce nebo celkové reakce zahrnující bolesti hlavy, krku, kloubů, malátnosti a vyrážky až po anafylaktickou reakci spojenou s dušností a laryngeálním spasmem nebo třes a svalové spasmy spojené s horečkou, které se objevily až 5 hodin po aplikaci. Ačkoli se většina hypersenzitivních reakcí, či reakcí spojených s aplikací objevuje na začátku léčby, bylo obdrženo hlášení, kdy se závažná hypersenzitivní reakce objevila až po několika měsících terapie. V současně aktuálním SmPC se později se objevující reakce označují jako mírné, nicméně vzhledem k popisovaným projevům jako dyspnoe, dysfagie nebo svědění celého těla se farmakovilanční oddělení SÚKL zaměřil na závažnost projevů později se objevujících hypersenzitivních reakcí ve spojení s léčbou ofatumumabem.

Tři hlášení obsahovala jako reakci relaps onemocnění. Jedno hlášení popisovalo výskyt rosacey u 32leté pacientky 3 měsíce po počátku léčby, což je pro ofatumumab neočekávaný nežádoucí účinek. Výskyt rosacey však může být dle literárních údajů zvýšen u pacientů s autoimunitními chorobami včetně RS, proto v tuto chvíli nevzniká přímé podezření na kauzalitu s ofatumumabem. Dále byla hlášena bakteriální pneumonie, která je taktéž neočekávaným nežádoucím účinkem, nicméně kauzální souvislost zde vzhledem k imunosupresivnímu účinku ofatumumabu nelze zcela vyloučit a v hlášení je hodnocena jako „možná“. Hlásitel bohužel odmítl další kontakt, a tak nebylo možné doplnění důležitých informací. Jako poslední byl hlášen karcinom prsu u 55leté pacientky po roce užívání. V tuto chvíli neexistují žádné relevantní preklinické a klinické údaje, které by naznačovaly, že léčba ofatumumabem zvyšuje riziko proliferace a transformace buněk. Obecně je známo, že u pacientů s oslabeným imunitním systémem je větší riziko vzniku nádorů. Riziko malignit je proto u ofatumumabu dále sledováno prostřednictvím neintervenčních peregistračních studií.

OCRELIZUMAB

Na léčivé přípravky s obsahem ocrelizumabu bylo v minulém roce SÚKL zasláno celkem 12 hlášení. Dvě se týkala expozice matky během těhotenství, kdy jedno z těhotenství u 38leté pacientky skončilo zamlklým potratem v 4t+2, což vzhledem k částečnému výskytu spontánních potratů u žen tohoto věku není hodnoceno jako podezřelé v souvislosti s ocrelizumabem.

O druhém z těhotenství bohužel nejsou bližší údaje známy.

Ve dvou případech byly hlášeny malignity, a to plicní maligní nádorové onemocnění u 36leté pacientky po 14 měsících léčby a karcinom prsu in situ u 50leté ženy, která ocrelizumab užívala více než 4 roky. Ve studiích byl u pacientů léčených ocrelizumabem zjištěn zvýšený počet malignit (včetně karcinomů prsu) ve srovnání s kontrolními skupinami. Incidence se však neodchylovala od četnosti očekávané v RS populaci. Kauzální souvislost proto nelze zcela vyloučit.

Jedno hlášení pocházející z literatury popisuje absenci postvakcinačních protilátek proti COVID-19 u pacientky, která byla řádně očkovaná 3 dávkami vakcíny Comirnaty. Vzhledem k depleci B-buněk, kterou ocrelizumab indukuje, a následné snížené humorální imunitě, je zde kauzální souvislost pravděpodobná. Je také třeba doplnit, že bezpečnost imunizace živými nebo živými atenuovanými vakcínami po léčbě nebyla zkoumána a očkování živými nebo živými atenuovanými vakcínami se v průběhu léčby, a dokud nedojde k doplnění B-buněk, nedoporučuje. Údaje pro mRNA vakcíny aplikované pacientům užívajícím ocrelizumab v indikaci léčby roztroušené sklerózy získané z literatury potvrzují sníženou humorální odpověď.

U jednoho pacienta bylo hlášeno podezření na pneumonitidu. Pacient byl léčen od ledna 2020 v pravidelných šestiměsíčních intervalech do srpna 2022 (celkem 6 aplikací), kdy další plánovaná aplikace v únoru 2023 neproběhla pro elevaci závažných parametrů a příznaky respirační infekce, které neustoupily po empiricky podaných antibiotikách. Pacient pro náhodnou dušnost vyhledal pneumologickou ambulanci, kde nejdříve bylo pokračováno v léčbě antibiotiky, nárazovitě byly zaznamenány febrilie a mikrobiologickými vyšetřeními byla vyloučena infekční etiologie. Pacient v té době neužíval jinou medikaci kromě vitamínu D. Je zajímavé, že respirační obtíže obdobného průběhu pacient pociťoval již na jaře 2021 s efektem podání kortikoterapie; vzhledem k v této době probíhající celosvětové pandemii covidu nebyla atypická pneumonie dále podrobněji přeshetřována, a obtíže byly dávány do souvislosti s možnou infekcí covidem.

Při epizodě v roce 2023, která je předmětem aktuálního hlášení, byla taktéž zahájena kortikoterapie s postupným zlepšením respiračních obtíží. Diagnosticky byl případ uzavřen jako intersticiální plicní

proces charakteru GGO a pneumonitidy s rysy organizující se pneumonie, susp. sekundární při anti-CD20 terapii. Provedená kryobiopsie se závěrem dif. dg poléková toxicita či celulární hypersenzitivní pneumonie, BAL v celém panelu negativní. Na doporučení pneumologů další podání antiCD20 terapie nebylo považováno za vhodné.

Progredující intersticiální pneumonie byla hlášena v souvislosti s ocrelizumabem také u 50letého pacienta s primárně progresivní RS, u kterého se po 6 dávkách léčby objevila plicní embolizace a postupný rozvoj progredující intersticiální pneumonie/pneumonitidy a následně také hemateméza, kdy gastroskopii bylo prokázáno ulcerativní onemocnění jícnu.

Intersticiální plicní onemocnění zatím není prokázáno jako nežádoucí účinek ocrelizumabu, je však známo v souvislosti s rituximabem, další anti CD 20 monoklonální protilátkou, a hlášení o jeho výskytu v souvislosti s léčbou ocrelizumabem lze nalézt v odborné literatuře. Pro definitivní závěr však zatím nejsou shromážděny dostatečné údaje. Co se týká nálezu vředů v jícnu, bližší údaje zde chybí a je nutné i zvážení výskytu lézí následkem úporného kašle.

Další hlášení podezření na výskyt nežádoucího účinku pak obsahovala neutropenii, rekurentní infekci a reakce na infuzi, což jsou vše očekávané nežádoucí účinky.

Jedno hlášení zmiňovalo blíže nespecifikované puchýře na nohou nejspíše v návaznosti na infuzi ocrelizumabu, které se objevily do 5 dní po infuzi (opakovaně i po 2. infuzi), neznámé etiologie, neznámé rychlosti hojení. Dle zběžného posouzení dermatologa se jednalo o fixní bulózní polékový exantém. Další hlášení obsahovalo popis nauzey a občasného zvracení při léčbě ocrelizumabem. V obou případech se jedná o neočekávané nežádoucí účinky, nedostatek dalších údajů však nedovoluje plně posouzení.

LITERATURA:

Egeberg A, Hansen PR, Gislason GH, Thyssen JP. Clustering of autoimmune diseases in patients with rosacea. J Am Acad Dermatol. 2016 Apr;74(4):667-72. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2015.11.004. Epub 2016 Jan 30. PMID: 26830864.

Kesimpta: EPAR - Risk-management-plan summary (https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=kesimpta&f%5B0%5D=ema_search_entity_is_document%3ADocument)

„Long-term multiple sclerosis treatment with high-efficacy therapy with ocrelizumab - case report“, FARMAKOTERAPEUTICKÁ REVUE, 2022; Vol:7(6), pgs:559-561.

MSD Manual Professional Edition, DA - 2023/10

Novak F, Bajwa HM, Coia JE, Nilsson AC, Nielsen C, Holm DK, Østergaard K, Hvídt MVM, Byg KE, Johansen IS, Mittl K, Rowles W, Zamvil SS, Bove R, Sabatino

JJ Jr, Sejbaek T. Low protection from breakthrough SARS-CoV-2 infection and mild disease course in ocrelizumab-treated patients with multiple sclerosis after three mRNA vaccine doses. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Nov;94(11):934-937. doi: 10.1136/jnnp-2022-330757. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37185261; PMCID: PMC10579504.

Usman S, Cheema M, Ghuman Z, Mustafa S, Iftikhar A. Ocrelizumab-induced organizing pneumonia in multiple sclerosis:

case report and literature review. Arch Clin Cases. 2024;11(2):69-73. doi: 10.22551/2024.43.1102.10291

SÚKL Databáze léčivých přípravků: Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Ocrevus, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Kesimpta, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Tysabri, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Lemtrada, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) MabThera, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Fampridin Sandoz

DŮLEŽITÉ INFORMACE O BEZPEČNOSTI LÉČIV

Mysimba – riziko interakce s opioidy

V minulém Zpravodaji 3/2024 jsme informovali, že „...použití opioidních léků s léčivým přípravkem Mysimba (naltrexon/bupropion) může vést k vzácným, ale vážným nežádoucím účinkům (potenciálně život ohrožujícím) jako jsou záchvaty a serotoninový syndrom. Dále upozorňuje, že opioidní analgetika nemusí dostatečně působit u pacientů užívajících přípravek Mysimba (naltrexon, blokuje účinky opioidů). Proto pokud pacient potřebuje opioidní léčbu během užívání přípravku Mysimba, například kvůli plánované operaci, měl by přestat užívat léčivý přípravek Mysimba alespoň tři dny před zahájením léčby opioidními léky.“ Více [zde](#)

Aktuálně přinášíme informaci, že Evropská agentura pro léčivé přípravky přehodnotila své původní stanovisko a vydává aktualizované doporučení zaměřené na minimalizaci rizika interakce mezi léčivým přípravkem na redukci hmotnosti Mysimba (naltrexon/bupropion) a léky obsahujícími opioidy (včetně léků proti bolesti, jako je morfin a kodein, jiných opioidů používaných během operace a některých léků na kašel, nachlazení nebo průjem). Zdravotníci pracovníci jsou upozorněni, že přípravek Mysimba nesmí být používán u lidí závislých na opioidech, lidí léčených opioidními agonisty, jako je methadon nebo buprenorfin, a lidí procházejících akutním vysazením opioidů. Pacienti užívající přípravek Mysimba obdrží kartu pacienta, kterou budou mít stále u sebe. Karta jim připomene, aby v případě operace předem informovali lékaře, že užívají přípravek Mysimba, protože Mysimba by měla být vysazena minimálně tři dny před zahájením léčby opioidy, které se často používají k prevenci bolesti během operací a lékařských zákroků. Informace o přípravku Mysimba budou aktualizovány, aby

odrážely tyto změny. Více zde <https://sukl.gov.cz/farmakovigilance/dulezite-informace-a-upozorneni-k-bezpecnosti-leciv/mysimba-riziko-interakce-s-opioidy/>

Fluorochinolonová antibiotika – přehodnocení závažných, invalidizujících a dlouhodobě přetrvávajících nežádoucích účinků

Výbor PRAC přehodnotil závažné, invalidizující a dlouhodobě přetrvávající nežádoucí účinky fluorochinolonových antibiotik podávaných celkově (ústí, injekčně) a inhalčně a doporučil rozšířit popis reakcí, které mohou po léčbě fluorochinolony dlouhodobě přetrvávat a mít závažný dopad na zdraví a život postižených osob. Přehodnocení dále poukázalo na to, že doporučení k omezení používání fluorochinolonů z roku 2019 není zcela respektováno a fluorochinolony jsou předepisovány mimo doporučené použití. Dovolujeme si tedy připomenout zásady správného používání této skupiny antibiotik. [Fluorochinolonová antibiotika – přehodnocení závažných, invalidizujících a dlouhodobě přetrvávajících nežádoucích účinků – SÚKL](#)

Finasterid a dutasterid – zahájeno evropské přehodnocení léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid kvůli obavám týkajícím se sebevražedných

myšlenek a chování. Budou posouzena všechna dostupná data spojující finasterid a dutasterid se sebevražednými myšlenkami a chováním. Rovněž bude hodnocen vliv sebevražedných myšlenek a chování na poměr přínosů a rizik těchto léků s ohledem na onemocnění, pro jejichž léčbu jsou určeny. Pro léky obsahující finasterid jsou již zavedena opatření k minimalizaci rizik, včetně varování v informacích pro zdravotnické pracovníky, aby monitorovali pacienty a ukončili léčbu, pokud se u pacientů objeví psychiatrické symptomy, a doporučení pro pacienty, aby v případě výskytu psychiatrických příznaků vyhledali lékařskou pomoc. [Finasterid a dutasterid – zahájeno evropské přehodnocení – SÚKL](#)

Metamizol – ukončeno celoevropské přehodnocení opatření k omezení rizika agranulocytózy

V minulém Zpravodaji jsme informovali o zahájení přehodnocení zde. V tomto čísle přinášíme článek, který se věnuje závěrům tohoto přehodnocení.

Stručná informace je uvedena i na webu zde [Metamizol – ukončeno celoevropské přehodnocení opatření k omezení rizika agranulocytózy – SÚKL](#)

PŘEHLED INFORMAČNÍCH DOPISŮ ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, tzv. direct healthcare professional communication (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 v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu léčivého přípravku dodá software informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu šesti měsíců od jeho zveřejnění.

INFORMAČNÍ DOPISY ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM

září 2024–listopad 2024

Datum

14. 10. 2024	5-fluoruracil (i.v.)	Opatrnost při interpretaci výsledků vyšetření deficitu dihydropyrimidin dehydrogenázy DHPC
8. 11. 2024	medroxyprogesteron acetát	Riziko meningiomu a opatření k minimalizaci tohoto rizika DHPC

PŘEHLED EDUKAČNÍCH MATERIÁLŮ

Edukační materiály (EM) pro zdravotnické pracovníky a pacienty obsahují informace důležité pro bezpečné používání léčivých přípravků a také k minimalizaci rizika vyplývajícího z charakteru, indikace a použití léčivé látky. Podrobněji rozvádějí informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. V žádném případě nesmí mít reklamní charakter. Tyto materiály včetně způsobu jejich distribuce jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v levém horním rohu na první straně červeným nápisem **Edukační materiály**.

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají lékařům nebo lékárníkům (poštou, e-maily nebo přímou donáškou reprezentantem firmy, často využívají k distribuci specializované agentury). Edukační materiály pro pacienty buď dostávají zdravotníci a mají je předávat pacientům, nebo mohou být obsaženy v balení každého léčivého přípravku.

Schválené edukační materiály k přípravkům používaným v ČR jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného

kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu vážou tyto materiály, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníkovi se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Všechny schválené edukační materiály jsou dostupné na webu SÚKL.

EDUKAČNÍ MATERIÁLY K BEZPEČNÉMU POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

září 2024–listopad 2024

Datum

7. 11. 2024	metreleptin / Myalepta / Chiesi Farmaceutici S.p.A.
18. 11. 2024	pomalidomid / léčivé přípravky obsahující pomalidomid



ZNALOSTI A PŘÍSTUP ZDRAVOTNICKÝCH PRACOVNÍKŮ K HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LÉČIV



❖ O STUDII

Tento průzkum si klade za cíl identifikovat faktory, které přispívají k nedostatečnému hlášení nežádoucích účinků léčiv ze strany zdravotnických pracovníků. Dalším cílem je rozpoznat rozdíly ve znalostech farmakovigilance a v přístupu zdravotníků k hlášení nežádoucích účinků v Severní Americe a zemích Evropské unie. Tento průzkum bude probíhat v Kanadě a České republice.

❖ Koordinátoři projektu: MUDr. Petra Zatovkaňuková, doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Zveme vás k účasti na online průzkumu na téma „Znalosti a přístup zdravotnických pracovníků k hlášení nežádoucích účinků léčiv“. Jedná se o výzkumný projekt, který vede MUDr. Petra Zatovkaňuková. (Postgraduální studentka na Ústavu farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze.) a její školitel doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D. (přednosta Ústavu farmakologie 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze).

Vyplnění tohoto průzkumu by Vám mělo zabrat nanejvýš deset až patnáct (10-15) minut Vašeho času.

❖ PROČ VY?

K účasti na této studii jste byli požádáni, protože jste zdravotnickým pracovníkem v České republice.

❖ ÚČAST

Vaše účast v tomto průzkumu je zcela dobrovolná a účast v tomto průzkumu můžete kdykoli odmítnout. V případě, že Vám nějaké otázky budou nepříjemné, můžete odmítnout odpovědět.

❖ VÝHODY

Účast na tomto výzkumu nepřináší žádný materiální prospěch. Pokud si však přejete získat konečné výsledky studie/projektu, informujte nás prosím e-mailem, který je uveden níže v kontaktních údajích.

❖ RIZIKA

Nejsou známa žádná předvídatelná rizika spojená s účastí v této studii. Mohou se však vyskytnout některé otázky, které Vám mohou být nepříjemné. V takovém případě na ně nemusíte odpovídat.

❖ NÁKLADY

Vaše účast v tomto projektu Vás nebude nic stát, pouze Váš čas.

❖ ZACHOVÁNÍ DŮVĚRYHODNÝCH INFORMACÍ

Odpovědi na průzkum budou uloženy na webové stránce www.surveymonkey.com. Přístup k informacím je chráněn heslem a je zabezpečen. Průzkum je zcela anonymní. Nezískáme vaše jméno, IP adresu ani žádné informace, které by vás osobně identifikovaly.

Pokud si přejete, abychom vás kontaktovali pro další účast na tomto projektu, můžete nás kontaktovat e-mailem nebo telefonicky.

❖ KONTAKTNÍ ÚDAJE

V případě jakýchkoliv dotazů nás můžete kdykoli kontaktovat na tel. čísle +420 606 762 217 nebo e-mailem na petra.zatovkanukova@lf3.cuni.cz či jiri.sliva@lf3.cuni.cz.

INFORMOVANÝ SOUHLAS

Přechodem na další stránku (kliknutím následující link či oskenováním QR kodu) souhlasím a potvrzuji, že:

- jsem si přečetl/a a rozumím výše uvedeným informacím
- jsem praktikující zdravotnický pracovník.
- se účastním výzkumu dobrovolně bez jakéhokoliv nátlaku.



<https://www.surveymonkey.com/r/568YG6S>