

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

V minulém čísle zpravodaje jsme informovali o nežádoucích účincích léčiv, na která bylo v r. 2019 přijato více hlášení. Do minulého čísla se nevešly ještě 2 skupiny léčiv – antihypertenziva a antikoncepce. Proto v tomto čísle doplňujeme přehled hlášení podezření na nežádoucí účinky antihypertenziv a také antikoncepce za r. 2019. Hlášení na antikoncepci jsou rozdělena do 2 článků – hlášení na kombinovanou hormonální antikoncepci a na nitroděložní tělíska (systémy) s levonorgestrem (LNG-IUS). V počtu hlášení na tyto 2 skupiny je výrazný nepoměr. Zatímco hlášení na kombinovanou hormonální antikoncepci bylo v loňském roce velmi málo (možná v souvislosti s poklesem mediálního zájmu o rizika této antikoncepce – zejména rizika trombóz a embolií), počet hlášení na LNG-IUS je neúměrně vysoký. Vysoký počet hlášení podezření na nežádoucí účinky LNG-IUS pozorujeme každý rok a rozhodně to nesouvisí s tím, že by tato tělíska byla zvýšeně nebezpečná, dokonce více nebezpečná než kombinovaná hormonální antikoncepce. Jak vysvětlujeme v článku o hlášeních na LNG-IUS každý rok a stejně tak i v letošním článku, vysoký počet hlášení je způsoben velmi pečlivým záchytem všech nežádoucích účinků díky systému důsledného sběru hlášení, který pro svůj přípravek provozuje jeden z držitelů rozhodnutí o registraci LNG-IUS. Zatímco lze odhadovat, že na veškerá léčiva je hlášeno pouze 1-5% nežádoucích účinků, které se skutečně stávají, na IUD-LNG máme hlášeny prakticky všechny nežádoucí účinky. Můžeme

jen litovat, že obdobným způsobem není zajištěn záchyt všech podezření na nežádoucí účinky u všech léčiv, která se u nás používají.

Ve zbývajících částech zpravodaje se věnujeme celoevropským přehodnocením léčiv, která se týkala především bezpečnosti a byla ukončena v letošním roce. Tato zásadní přehodnocení celkového poměru přínosů a rizik se nazývají referral, přinášíme bližší vysvětlení, co referral znamená a jaké existují typy referralů. Následují konkrétní informace o proběhlých referencích cyproteron acetátu a rizika meningiomů, 5-fluorouracilu a možností ověření genetické predispozice ke zvýšené toxicitě, lingenol mebutátu a rizika kožních nádorů a leuprorelinu a rizika chyb při léčbě. V letošním roce skončil i referral ulipristal acetátu a rizika závažné hepatotoxicity, o něm však budeme podrobněji informovat až v příštím čísle zpravodaje, až bude znám finální závěr potvrzený Evropskou komisí.

Obsah

Úvod

▶ **strana 1**

Nahlásili jste nám . . .

Gadoteridol/butylskopolamin a úmrtí na anafylaktickou reakci

Nežádoucí účinky po escitalopramu

▶ **strana 2**

Rosuvastatin a cytochrom P-450

▶ **strana 3**

Levonorgestel a riziko depresí

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2019

▶ **strana 5**

Celoevropská přehodnocení přínosů a rizik léčivých přípravků (referraly)

▶ **strana 7**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

▶ **strana 11**

Přehled edukačních materiálů

▶ **strana 12****vydává:****Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Nahlásili jste nám...

Gadoteridol/ butylskopolamin a úmrtí na anafylaktickou reakci

SÚKL obdržel hlášení úmrtí v souvislosti s alergickou reakcí po podání kontrastní látky obsahující gadoteridol při vyšetření magnetickou rezonancí. Dalším souběžně použitým léčivem byl před vyšetřením intravenózně aplikovaný léčivý přípravek obsahující butylskopolamin (20 mg v 10 ml fyziologického roztoku) kvůli odstranění spasmů během vyšetření. Po aplikaci butylskopolaminu, která trvala 1 minutu, bylo pacientovi dále v rámci vyšetření aplikováno intravenózně 17 ml kontrastní látky (4712,1 mg gadoteridolu) v souladu s doporučeným dávkováním (s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta v dávce 0,2 ml/kg). Jednalo se o první aplikaci kontrastní látky u pacienta v rámci vyšetření magnetickou rezonancí. Aplikace trvala 1 minutu. Po 7 minutách od aplikace kontrastní látky bylo u pacienta pozorováno ztížené dýchání. Okamžitě bylo přerušeno vyšetření a kvůli zástavě dechu, cyanóze a bezvědomí byla zahájena kardiopulmonální resuscitace anesteziologem. Byla provedena nepřímá srdeční masáž, orotracheální intubace, umělá plicní ventilace Ambuvakem, periferní žilní kanylou byl podán Syntophylin 240 mg, Plasmalyte 1000 ml, 6x 1 mg adrenalinu, 2 mg noradrenalinu. Nepřímá srdeční masáž byla ukončena po 40 minutách po konstatování refrakterní asystolie, areflexie a mydriázy.

64letý pacient byl indikován k vyšetření magnetickou rezonancí urologem kvůli suspektnímu karcinomu prostaty v souvislosti s elevací PSA v krvi, na urologii sledován pro hyperplazii prostaty, užíval tamsulosin. Kromě tohoto onemocnění měl pacient hypertenzi (užíval kandesartan), mírné astma (farmakoterapeutická léčba neuvedena), plísňové onemocnění nohou a problémy s vyprazdňováním stolice. V r. 2010 měl pacient renální koliku, pak byl stav zklidněn a dál

až do doby vyšetření se tyto potíže nevyskytovaly. V anamnéze lze najít také alergii na včelí bodnutí, alergii na léky pacient negoval.

Dle doporučeného postupu České radiologické společnosti JEP jsou gadolinium obsahující kontrastní látky (GdKL) pro magnetickou rezonanci obecně považovány za bezpečné, s nízkým rizikem vzniku alergoidních reakcí.

Obecným pravidlem pro podávání kontrastních látek je podat nejmenší množství nezbytné k dosažení diagnostické informace. Vždy je nutné individuálně zvážit, zda je podání GdKL nezbytně nutné a zda není možné tuto informaci získat jiným způsobem, bez použití kontrastní látky. Při podání jakékoli GdKL může ve vzácných případech dojít ke vzniku alergoidní reakce, obzvláště u osob s významnou alergickou anamnézou. Její léčba se liší dle závažnosti a charakteru (urtika, bronchospasmus, hypotenze, tachykardie, křeče, laryngální edém, plicní edém, anafylaktický šok) a je shodná s léčbou alergoidních reakcí na jódové kontrastní látky. Aplikující personál musí být obeznámen s postupy při jejich výskytu. Léky pro zvládnutí alergoidní reakce musí být na pracovišti magnetické rezonance okamžitě dostupné.

V souvislosti s nahlášeným případem musíme konstatovat, že i navzdory připravenosti na akutní reakci na pracovišti používajícím kontrastní látky a výběru nejodvážnějších kontrastních látek s nízkým rizikem alergické reakce se lze při tomto typu diagnostického postupu s fatální alergickou reakcí setkat. Tato informace je v souladu s SmPC přípravku obsahujícího gadoteridol, kde se anafylaktická/anafylaktoidní reakce popisuje jako vzácná (tj. výskyt 1/10 000 -1/1000).

Zajímavý aspekt s ohledem na možnost snížení rizika anafylaxe představuje v tomto případě zvažení premedikace u pacienta s alergickou reakcí na včelí bodnutí v anamnéze. Evropská společnost urogenitální radiologie uvádí, že *klinická evidence účinnosti premedikace je omezená a premedikace nemusí zabránit anafylaxi, proto doporučuje zvážit premedikaci u pacienta s anamnézou dřívější středně závažné až závažné akutní reakce na jódovou kontrastní látku,*

nestabilního astmatu nebo alergie vyžadující medikamentózní léčbu. V případě užití premedikace je vhodné dávkovací schéma 30 mg prednisonu (nebo 32 mg metylprednisonu), podaného perorálně 12 hodin a 2 hod před aplikací kontrastní látky.

Poslední zajímavou otázkou u tohoto nahlášeného případu je možná role intravenózně podaného butylskopolaminu při vzniku anafylaktické reakce, který dle SmPC pro přípravek obsahující butylskopolamin rovněž může anafylaktickou reakci způsobit. S ohledem na hlášení hypersenzitivních reakcí pro obě látky v naší databázi nežádoucích účinků se pravděpodobnost výskytu hypersenzitivní reakce zdá být vyšší u přípravku s obsahem gadoteridolu, i když možný vliv butylskopolaminu rovněž nelze vyloučit.

Nežádoucí účinky po escitalopramu

V průběhu podzimu 2020 jsme obdrželi hlášení od pacientky, které se týkalo podezření na rozvoj nežádoucích účinků při užívání escitalopramu, tedy antidepresiva ze skupiny SSRI. Pacientka (31 let) si stěžovala zejména na mimovolní pohyby a pocit elektrických výbojů v oblasti tváře. Escitalopram byl pacientce nasazen v psychiatrické léčebně, kde byla hospitalizována kvůli rozvinuté závislosti na benzodiazepinech v důsledku dlouhodobého užívání (původní indikace neznámá). Pacientka subjektivně popisuje celkově špatnou snášenlivost všech podávaných léčiv a zvýšený výskyt nežádoucích účinků.

Dle informací ošetřujícího lékaře v psychiatrické léčebně, který nám poskytl doplňující údaje k hlášení, byl v průběhu hospitalizace pacientce nasazen escitalopram 10 mg v dávce 1-0-0 (užívala dva měsíce; 4 dny před vysazením sníženo na 0,5-0-0), tiaprid 100 mg v úvodní dávce 1-0-1 s postupnou redukcí až do úplného vysazení (cca měsíc) a magnezium s neznámým dávkováním. Po celou dobu užívání této kombinace si pacientka stěžovala na bolest hlavy, záškuby, staho-

vání a křeče v obličeji (popisováno jako elektrické záškuby), malátnost a byl jí naměřen vyšší tlak. V léčbě bylo provedeno neurologické vyšetření, při kterém byla zmíněna možnost rozvinutí nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním escitalopramu. Biochemické vyšetření hladin hořčíku a vápníku bylo v normě. Dle ošetřujícího lékaře mohou být popisované reakce během hospitalizace spojeny nejen s podávanou medikací, ale i s aktuálním zdravotním stavem pacientky (tj. psychické etiologie). Po naléhání pacientky byl escitalopram vysazen, avšak stahování a bolestivé křeče v obličeji (popisováno jako elektrické záškuby) stále přetrvávají a pacientku limitují v každodenních činnostech, a to již déle než 5 týdnů od vysazení. Pacientka dále odmítla jakoukoliv další medikaci a užívá pouze úlevovou analgetiku při zhoršení stavu, magnezium a vitaminy skupiny B.

Kromě vyššího krevního tlaku patří zmíněné reakce mezi očekávané nežádoucí účinky escitalopramu (1). Vyšší krevní tlak mohl být způsoben vlivem jiných faktorů a nemusel přímo souviset s léčbou. V prezentovaném hlášení nás však zaujal charakter reakcí popisovaných jako křeče a elektrické záškuby, které stále přetrvávají i po vysazení léčiva. V SmPC léčivých přípravků s obsahem escitalopramu jsou tyto přetrvávající reakce uvedeny v souvislosti se syndromem z vysazení (1), který je v prezentovaném hlášení spíše méně pravděpodobný vzhledem k ne zcela vysoké dávce a redukcí dávky před vysazením, byť pouze 4 dny. Považujeme však za vhodné připomenout rizika spojená s vysazováním antidepressiv ze skupiny SSRI, která mohou být v klinické praxi někdy opomíjena. Ani v uvedeném případě nelze vzhledem k možné zvýšené citlivosti pacientky syndrom z vysazení zcela vyloučit.

V souhrnu údajů o přípravku (SmPC) pro escitalopram jsou popisovány příznaky z vysazení při ukončování léčby jako časté, obzvláště pokud je ukončení náhlé. V klinických studiích se vyskytovaly nežádoucí účinky během ukončování léčby u 25 % pacientů léčených escitalopramem a u 15 % pacientů užívajících placebo (1).

Projevy syndromu z vysazení jsou závislé zejména na délce terapie, užívané dávce a rychlosti snižo-

vání dávky léčiva. Mezi nejčastější reakce hlášené po vysazení escitalopramu patří závratě, smyslové poruchy (včetně parestezie a pocitů elektrických výbojů), poruchy spánku (včetně nespavosti a živých snů), agitovanost nebo úzkost, nauzea a/nebo zvracení, tremor, zmatenost, pocení, bolesti hlavy, průjem, palpatace, emoční labilita, podrážděnost a poruchy zraku. Obvykle jsou tyto symptomy mírné až střední intenzity a objevují se během prvních dnů po ukončení léčby – u některých pacientů může být jejich intenzita závažná. Příznaky se mohou též velmi vzácně vyskytnout i u pacientů, kteří zapomněli užít předepsanou dávku. Příznaky obvykle spontánně odezní během dvou týdnů, ale u některých pacientů mohou přetrvávat delší dobu (2–3 měsíce či déle). Při ukončování léčby se proto doporučuje vysazovat escitalopram postupným snižováním dávky během několika týdnů nebo měsíců, dle individuální potřeby pacienta (1).

Podle odborné literatury byl syndrom z vysazení u SSRI nejčastěji hlášen při náhlém vysazení léčby, avšak jsou popsány případy rozvinutí i při postupném snižování dávky (2). V případě objevení se příznaků již během postupného vysazování postačí opětovně navýšit dávku a prodloužit interval doby vysazování. U některých pacientů se mohou příznaky z vysazení objevit již během terapie a mohou být signálem pro ošetřujícího lékaře k možné non-compliance pacienta k předepsané léčbě, tj. vynechání dávky či přerušování užívání (4). Závažnost a riziko rozvinutí syndromu z vysazení je závislé také na konkrétním SSRI a poločasu eliminace léčiva – paroxetin ($t_{1/2}$ 24 hod.) je považován za nejrizikovější a fluoxetin ($t_{1/2}$ 1–3 dny) za nejméně rizikový (4, 6). Kvůli dlouhému poločasu eliminace může být fluoxetin v klinické praxi použit během fáze vysazování, kdy je zaměřen za jiné SSRI s kratším eliminačním poločasem a tím dochází ke snížení rizika rozvoje syndromu z vysazení (4). Podle Doporučených postupů psychiatrické péče IV by mělo být prevencí syndromu z vysazení postupné snižování dávky u antidepressiv v režimu 20–30 % dávky každých 6–8 týdnů (5). Součástí managementu syndromu z vysazení by měla být i psychologická podpora (např. ujištění pacienta, že symptomy jsou reverzibilní, neohrožují na životě, ač mohou významně snižovat kvalitu života) (3).

Literatura

1. Databáze léků – SÚKL. SmPC – Ciprex. <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (citováno 5. 11. 2020)
2. Fava GA, Gatti A, Belaise C, Guidi J, Offidani E. Withdrawal Symptoms after Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Discontinuation: A Systematic Review. *Psychother Psychosom* 2015; 84: 72–81. doi: 10.1159/000370338
3. Gabriel M, Sharma V. Antidepressant discontinuation syndrome. *CMAJ*. 2017; 189(21): E747. doi: 10.1503/cmaj.160991
4. Spousta S. Syndrom z vysazení SSRI. *Solen*. 2001; 2(1): 18–19.
5. Raboch J, Uhlíková P, Hellerová P, Anders M, Šusta M. PSYCHIATRIE: Doporučené postupy psychiatrické péče IV; Deprese u dospělých. 2014: 56–67. ISBN 978–80–260–5792–5 (citováno 10. 11. 2020)
6. Fujáková M, Kopeček M. Antidepressiva – od teorie ke klinické praxi. *Klin Farmakol Farm*. 2012; 26(1), 29–37.

Rosuvastatin a cytochrom P-450

Přijali jsme zajímavé hlášení od zdravotnického pracovníka popisující možnou interakci grapefruitu, alkoholu a účinné látky rosuvastatin.

51letá pacientka s osobní anamnézou hypercholesterolemie, ankylozující spondylitida, gastroezofageální reflux, dyspepsie, autoimunitní tyreoiditida, melanom (pouze observace) a polyvalentní alergie dlouhodobě užívala léčiva: lansoprazol (1–0–0), levothyroxin 50 (1–0–0) a secukinumab 300 (1x měsíčně). Z důvodu hypercholesterolemie byl nasazen rosuvastatin (0–0–1). 10. den terapie, 2 hodiny po podání rosuvastatinu pacientka snědla 1,5 grapefruitu a navečer vypila 1,5 sklenky sektu. Ve večerních hodinách pacientka začala pociťovat bušení srdce až arytmií, tíseň na hrudi, lapání po dechu, závratě, nauzeu a bolest břicha. Po hodině těchto obtíží se vyskytlo zvracení. Následně pacientka nebyla schopná chodit, popisuje pocit „smrti na jazyku“, pocit, že srdce, dýchání a ledviny nepracovaly správně. Bolest a závratě stále přetrvávaly, nakonec

pro slabost pacientka usnula (dle slov pacientky: „Spíše jsem upadla do jakéhosi bezvědomí.“). Druhý den ráno pacientka nebyla schopna jít do práce (stále nauzea, zažívací obtíže, nutný odpočinek). Fyzickou indispozici pacientka pociťovala ještě týden (bledost, únava, slabost). Týden po pozorované interakci měla pacientka zvýšené hladiny kreatininu a urey.

Grapefruity jsou známé inhibitory cytochromu CYP-450 3A4, které u léčivých přípravků metabolizovaných tímto cytochromem mohou vést k nárůstu jejich koncentrací a ke zvýšení toxicity. K nejvýraznějším účinkům grapefruitového džusu patří jeho vliv na biodostupnost cyklosporinu, některých statinů (zejména simvastatin, lovastatin, atorvastatin) a některých antagonistů kalciových kanálů (např. diltiazem a verapamil) (1). Dále probíhají diskuse o možné inhibici P-glykoproteinu a dalších transportních enzymů. Tento efekt ale není v současné době dostatečně doložen (2,3).

Alkohol je substrátem i jedním z faktorů, které ovlivňují množství cytochromu CYP 2E1 u člověka. Jeho konkrétní vliv na tento enzym je závislý na jeho podaném množství (4,5). Nadměrné pití alkoholu je při užívání rosuvastatinu kontraindikováno (6).

Rosuvastatin není významně metabolizován (pouze z 10 %). 90 % podané dávky je vylučováno beze změny stolicí a zbývající část močí. Studie metabolismu in vitro s použitím lidských hepatocytů ukázaly, že rosuvastatin je slabým substrátem pro metabolismus založený na CYP-450. Zásadním způsobem na jeho metabolizaci se účastnil isoenzym CYP 2C9, přičemž 2C19, 3A4 a 2D6 se účastnily pouze v menší míře. Z tohoto důvodu se interakce na podkladě metabolismu zprostředkovaného cytochromem P-450 neočekávají (6).

Interakce s grapefruitovou šťávou ani s alkoholem nebyla po podání rosuvastatinu (kromě uvedeného případu) dosud nikdy nahlášena do databáze nežádoucích účinků SÚKL. Na SÚKL nahlášené případy předávkování (např. při duplikaci dávky rosuvastatinu, interakci s warfarinem) popisují nežádoucí reakce: myalgie, rhabdomyolýza, akutní renální selhání a slabost. V evropské databázi EudraVigilance jsou kromě zde diskutovaného případu nahlášeny ještě 3 jiné případy interakce grapefruitové šťávy s ro-

suvastatinem, jeden případ interakce s granátovým jablkem, jeden případ interakce s ananášem, 2 případy interakce s červenou rýží a po jednom případě interakce se zeleným čajem, čokoládou a pomerančovo-citronovou šťávou. Některá tato hlášení byla vytvořena z publikovaných literárních článků. Interakce s grapefruity, granátovým jablkem a červenou rýží, jakožto možnými inhibitory CYP 3A4, provázely reakce popisující zejména myalgie, rhabdomyolýzu a únavu (7,8).

Interakce na základě ovlivnění CYP 3A4 je (na rozdíl od rosuvastatinu) dostatečně doložena po podání jiných statinů (simvastatin, lovastatin, atorvastatin). Současné užívání simvastatinu a více než 1 litru grapefruitového džusu denně vedlo k 7násobnému zvýšení expozice simvastatinu. Proto je doporučeno se vyvarovat konzumace grapefruitového džusu během léčby simvastatinem (9). Vzájemné užívání atorvastatinu a 240 ml grapefruitové šťávy mělo za následek snížení AUC o 20,4 % u aktivního orthohydroxy metabolitu. Následně bylo prokázáno, že více než 1,2 l denně po dobu 5 dnů může zvýšit AUC atorvastatinu až 2,5x. Příjem velkého množství grapefruitové šťávy s atorvastatinem proto není také doporučen (10).

Jednou z možností, jak předejít možné interakci s inhibitory CYP 3A4, je podání statinů, které nejsou přes tento cytochrom nikterak klinicky významně metabolizovány (fluvastatin, pravastatin i rosuvastatin).

V případě naší pacientky popisovaná interakce s grapefrutem a alkoholem (1,5 sklenky sektu) není očekávána a její stav nelze jednoznačně přičítat pouze této interakci. Nahlášené reakce strach ze smrti, bušení srdce, arytmie, tíseň na hrudi, zvracení, prekolapsový stav, únava nejsou u rosuvastatinu očekávané. Nahlášené reakce závrať, dušnost, nauzea, bolest břicha, průjem jsou možnými nežádoucími účinky po podání rosuvastatinu (6). Vzhledem k nepravděpodobnému mechanismu, jakým by grapefruit nebo i menší množství alkoholu mohlo ovlivnit nežádoucí účinky rosuvastatinu, se v uvedené kazuistice nezdá možné, že by se jednalo o interakci. Na druhé straně je zde jasně popsána časová souvislost mezi užitím rosuvastatinu, konzumací grapefruitu a alkoholu a následným rozvojem výrazných potíží, které

dle dostupných údajů nemají žádné jiné vysvětlení. Touto kazuistikou bychom rádi upozornili na rizika ovlivnění metabolismu léčivých přípravků, které mohou být způsobené současným užíváním různých potravin a nápojů. Tyto interakce mohou mít vliv na správný průběh terapie a četnost výskytu nežádoucích účinků. Pacienti by proto měli být vždy upozorněni na bezpečnostní rizika spjatá s léčbou. Pacient by se měl při jakékoliv nejasnosti, změně stavu nebo podezření na nežádoucí účinek vždy obrátit na svého ošetřujícího lékaře nebo lékárníka.

Literatura

1. Kousalová et al. Lékové interakce na úrovni cytochromů P450 – Část I. Interakce na úrovni CYP3A4. *Klin Farmakol Farm* 2003; 17: 151–157.
2. Wang EJ et al. Inhibition of P-glycoprotein transport function by grapefruit juice psoralen. *Pharm Res*. 2001 Apr;18(4):432–8.
3. de Castro WV et al. Grapefruit juice-drug interactions: Grapefruit juice and its components inhibit P-glycoprotein (ABCB1) mediated transport of talinolol in Caco-2 cells. *J Pharm Sci*. 2007 Oct;96(10):2808–17.
4. Peter Guengerich F et al. Roles of Cytochrome P450 in Metabolism of Ethanol and Carcinogens. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1032:15–35.
5. Heit C et al. The role of CYP2E1 in alcohol metabolism and sensitivity in the central nervous system. *Subcell Biochem*. 2013;67:235–247.
6. Sorvasta, Souhrn údajů o přípravku: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0184408&tab=texts>
7. Chen CH et al. Interaction between Red Yeast Rice and CYP450 Enzymes/P-Glycoprotein and Its Implication for the Clinical Pharmacokinetics of Lovastatin. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:127043.
8. Muneaki Hidaka et al. Effects of pomegranate juice on human cytochrome p450 3a (cyp3a) and carbamazepine pharmacokinetics in rats. *Drug Metabolism and Disposition* January 26, 2005.
9. Apo-SIMVA, Souhrn údajů o přípravku: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0125094>
10. Atorvastatin +pharma, Souhrn údajů o přípravku: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0157812>

Levonorgestel a riziko depresí

SÚKL nedávno přijal hlášení podezření na nežádoucí účinky – změny nálady, úzkost a deprese po zavedení nitroděložního tělíska s levonorgestrem (LNG-IUS), přičemž jmenované obtíže pacientku zatěžovaly natolik, že, jak sama uvedla, nebyla ani schopna

vykonávat běžné činnosti v domácnosti. Pacientka následně kontaktovala ošetřujícího lékaře, a kromě výčtu svých aktuálních obtíží jej informovala také o tom, že její matka v období menopauzy spáchala sebevraždu. Na základě těchto informací ošetřující lékař okamžitě provedl extrakci LNG-IUS. Po extrakci nitroděložního tělíska pacientčiny potíže vymizely.

Postup lékaře byl v naprostém souladu s informací uvedenou v souhrnu údajů o přípravku pro LNG-IUS

související s nedávno doplněnou informací týkající se možného vzniku depresí, které mohou vést až k sebevraždnému chování či sebevraždě. Tato informace byla do souhrnu údajů o přípravku přidána u všech přípravků hormonální antikoncepce, a to na základě signálu hodnoceného farmakovigilancním výborem Evropské agentury pro léčivé přípravky uzavřeného v říjnu roku 2018 (<http://www.sukl.cz/leciva/doporuceni-prac-k-farmakovigilancnim-signalum-2018>).

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2019

ANTIHYPERTENZNÍ TERAPIE

Za rok 2019 obdržel SÚKL celkem 160 hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv používaných k terapii hypertenze. Nejvíce hlášení jsme obdrželi na skupinu léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, a to celkem 88 hlášení. Dalšími nejpočetněji zastoupenými skupinami jsou beta-blokátory (celkem 25 hlášení) a diuretika (celkem 23 hlášení). Nižší počet hlášení se týkal skupiny blokátorů kalciových kanálů (celkem 15 hlášení) a ATC skupiny antihypertenziv (celkem 9 hlášení). Níže přinášíme přehled nejčastěji zastoupených léčivých látek. Pro zbylé látky využívané k terapii hypertenze byla přijata pouze jednotlivá hlášení, či nízké jednotky hlášení.

Jednotlivé látky ze skupiny léčiv ovlivňujících renin-angiotenzinový systém, na které bylo nejvíce hlášení, jsou následující: kombinace **sakubitril/valsartan** (26 hlášení), **ramipril** (15 hlášení), **perindopril** (12 hlášení), kombinace **amlodipin/indapamid/perindopril** (8 hlášení) a kombinace **amlodipin/perindopril** (7 hlášení). Pro kombinaci sakubitril/valsartan jsme zaznamenali široké spektrum hlášených nežádoucích účinků, přičemž nejvíce hlášení se týká rozvoje dušnosti či kašle (5 případů), projevy arytmie (5 případů) a hypotenze (4 případy). Pro ramipril

bylo nahlášeno celkem 6 případů nedostatečné účinnosti léčby a dále očekávané nežádoucí účinky jako jsou kašel, poruchy srdečního rytmu a pocitu sucha a pálení, či otok sliznic ústní dutiny. Hlášení týkající se léčivé látky perindopril zahrnovala zejména nežádoucí účinky kašel a dušnost, otok dolních končetin a pocit svědění kůže. Pro kombinaci amlodipin/indapamid/perindopril byly nejčastěji hlášeny otok obličeje a dolních končetin a pro kombinaci amlodipin/perindopril pocit svědění kůže, vyrážka a projevy arytmie. Uvedené reakce patří pro jednotlivé léčivé látky či jejich kombinace mezi známé a očekávané nežádoucí účinky.

Ze skupiny beta-blokátorů jsme přijali celkem 11 hlášení na **bisoprolol** a 8 hlášení na **metoprolol**. Mezi nejvíce zastoupené nahlášené nežádoucí účinky uvedených léčivých látek patří únava a přechodné zhoršení symptomů srdečního selhání, které řadíme mezi známé nežádoucí účinky beta-blokátorů.

Pro skupinu diuretik bylo nejvíce hlášení přijato na léčivou látku **furosemid**, a to celkem 17 hlášení. Nejčastěji byly hlášeny poruchy srdečního rytmu (5 případů), závrať (4 případy) a průjem (3 případy), rovněž patřící mezi očekávané nežádoucí účinky.

ANTIARYTMIKA

Za rok 2019 SÚKL obdržel celkem 17 hlášení podezření na nežádoucí účinky antiarytmik. Převážná většina z těchto hlášení se týkala léčivé látky **amiodaron**, a to celkem 14 hlášení. Na léčivou látku **propafenon** jsme obdrželi celkem 3 hlášení a 1 hlášení se týkalo **digoxinu**. Pro amiodaron byly hlášeny různorodé nežádoucí účinky, nejvíce zastoupená byla bradykardie (3 případy), hepatotoxicita (3 případy), keratopatie (3 případy) a plicní toxicita (3 případy), které jsou u léčby amiodaronem očekávané.

KOMBINOVANÁ HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA

V roce 2019 bylo na SÚKL přijato celkem **11 hlášení** podezření na nežádoucí účinky týkající se léčivých přípravků kombinované hormonální antikoncepce (CHC), což je o 20 hlášení méně než v loňském roce. Jednalo se o léčivé přípravky s obsahem následujících kombinací účinných látek: ethinylestradiol (EE)/desogestrel, EE/gestoden, EE/norgestimát, EE/drospirenon, EE/norelgestromin, EE/chlormadinon acetát, EE/dienogest a EE/etonogestrel.

Nejvíce hlášení (4) bylo přijato pro kombinaci **EE/drospirenon**. U těchto léčivých

přípravků byly nahlášeny nežádoucí účinky jako akné, nevolnost, zvracení, dále nervozita a nespavost. Ze závažnějších nežádoucích účinků byly u kombinace EE/drospirenon dále nahlášeny abnormální funkční jaterní testy, adenom jater či deprese. V rámci hlášení podezření na nežádoucí účinek týkající se CHC s obsahem EE/drospirenonu bylo zaznamenáno dokonce chybné souběžné podání CHC s nitroděložním tělískem s obsahem levonorgestrelu.

Dále se jednalo o jednotlivé případy pro CHC s různým složením. U kontraceptiva s obsahem ethinylestradiolu a norgestimátu byla u pacientky nahlášena cholestáza a portální fibróza. V rámci rodinné anamnézy pacientky však byly zjištěny žlučové kameny. V případě léčivého přípravku obsahujícího kombinaci EE/desogestrel se objevil generalizovaný exantém, který po vysazení CHC vymizel. Jedno hlášení popisuje nechtěné otěhotnění při užívání přípravku s obsahem EE/chlormadinon acetátu, tedy selhání účinnosti CHC.

V jednom případě byla nahlášena trombóza dolní končetiny a plicní embolie ve spojitosti s užíváním kombinovaného hormonálního kontraceptiva s obsahem EE/dienogestu. Nežádoucí účinek se projevil po sedmi letech užívání CHC. Tato závažná komplikace se může v souvislosti s užíváním CHC vzácně vyskytovat. Riziko tromboembolismu je však nejvyšší během prvního roku užívání CHC, popřípadě po delší přestávce (více než 4 týdny) v jejím užívání a opětovném nasazení. Frekvence výskytu tvorby sraženin se dále odvíjí od typu progestagenní složky obsažené v daném kontracepčním přípravku, přičemž CHC s obsahem levonorgestrelu, noretisteronu či norgestimátu jsou považovány za přípravky s nejnižším rizikem tromboembolií.

O možném riziku žilního (VTE) a arteriálního (ATE) tromboembolismu informují lékaře i pacientky Edukační materiály pro přípravku kombinované hormonální

antikoncepce. V loňském roce proběhla na základě dat z provedených meta-analýz aktualizace těchto edukačních materiálů, přičemž bylo přidáno nově stanovené riziko VTE pro léčivé přípravky s obsahem ethinylestradiolu/dienogestu, které představuje 8-11 žen z 10 000 za rok.

Ve světle tohoto známého, i když ojediněle se vyskytujícího závažného rizika, je vždy kladen velký důraz na to, aby před preskripcí jakéhokoli léčivého přípravku CHC bylo provedeno důkladné zhodnocení osobní i rodinné anamnézy pacientky. Edukační materiály pro lékaře nejen poskytují informace ohledně rizika VTE a ATE, ale obsahují také praktický seznam otázek (tzv. checklist), jež má lékařům usnadnit správné odebírání důležité anamnézy a následně napomoci k výběru nejvhodnějšího a nejbezpečnějšího antikoncepčního prostředku pro danou ženu.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S OBSAHEM LEVONORGESTRELU

V roce 2019 bylo na SÚKL přijato celkem **189 hlášení** týkajících se podezření na nežádoucí účinky spojené s nitroděložními tělísky s levonorgestrem (**LNG-IUS**), což je o 57 hlášení méně než v loňském roce. Věkové rozpětí pacientek, u nichž se objevily nežádoucí účinky spojené s LNG-IUS, se pohybovalo od 16 do 51 let a průměrný věk užívatelky LNG-IUS v rámci přijatých hlášení byl 34 let.

Nejvíce případů podezření na nežádoucí účinky se týkalo **krvácení** různého rozsahu, od špinění až po velmi silné prodloužené krvácení, které bylo nahlášeno ve **121** případech. Často se vyskytujícím nežádoucím účinkem byla **bolest břicha**, obzvláště pak bolest dolní poloviny břicha, která byla v přijatých hlášeních zaznamenána v **62** případech. U LNG-IUS může rovněž docházet k nežádoucí dislokaci LNG-IUS, jež může být v některých případech spojena až s perforací dělohy. **Dislokace** byla v nahlášených případech

zaznamenána 28krát. **Perforace dělohy** se objevila v **pěti** případech. V **94** hlášeních podezření na nežádoucí účinky bylo zaznamenáno **úplné vypuzení LNG-IUS**. Ve **2** hlášeních byla zaznamenána **deprese** či **depresivní porucha** v souvislosti s LNG-IUS.

U devíti případů dislokovaného LNG-IUS byla provedena repozice nitroděložního tělíska. V tomto případě se však jedná o tzv. off-label postup, který není v souladu se souhrnem informací o přípravku.

V sedmi případech byla nahlášena **neúčinnost** či nedostatečný účinek LNG-IUS a došlo k nežádoucímu otěhotnění. Pokud žena otěhotní se zavedeným LNG-IUS, musí být vyloučeno mimoděložní (ektopické) těhotenství, popřípadě má být provedeno vyjmutí nitroděložního tělíska, neboť může zvyšovat riziko potratu či předčasného porodu. Z přijatých hlášení bylo **ektopické těhotenství** nahlášeno u **5** pacientek.

Poměrně velké množství přijatých hlášení však není ukazatelem toho, že by LNG-IUS vykazovaly větší výskyt nežádoucích účinků než jiné léčivé přípravky hormonální antikoncepce. LNG-IUS jsou pod drobnohledem pečlivého sledování nežádoucích účinků v rámci Programu péče o užívatelky nitroděložních systémů držitele rozhodnutí o registraci Bayer. U jiných léčivých přípravků hormonální antikoncepce k takto podrobnému sledování nedochází, a proto jsou na SÚKL zasílána pouze spontánní hlášení, kterých je podstatně méně.

O riziku ektopického těhotenství informují edukační materiály pro LNG-IUS určené pro lékaře. Každé balení LNG-IUS je navíc vybaveno kartičkou pro pacientku, kam lékař uvede mimo jiné i nejzazší datum vyjmutí LNG-IUD. Tak je zajištěno, že pacientka bude mít nitroděložní tělísko zavedeno pouze po maximální bezpečnou dobu, která je pro daný typ LNG-IUS uvedena v souhrnu informací o přípravku.

Celoevropská přehodnocení přínosů a rizik léčivých přípravků (referraly)

Na webových stránkách SÚKL a také v Informačním zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv vás pravidelně informujeme o aktuálním dění v oblasti léčivých přípravků a jejich registrací. V tomto čísle zpravodaje shrnujeme informace o bezpečnostních referralech, které proběhly a byly ukončeny v letošním roce. Nejprve však vysvětlíme, co to je referral, se zaměřením na referraly týkající se především bezpečnosti léčiv.

Referral je procedura, jejímž cílem je objasnit a vyřešit velmi důležité otázky týkající se použití, bezpečnosti nebo přínosů a rizik konkrétní léčivé látky / léčivého přípravku, nebo skupiny látek / přípravků. Vzhledem k tomu, že dnes je většina léčiv registrována současně v mnoha zemích EU, je potřeba postoj a postup jednotlivých států EU (z legislativních, ale i praktických důvodů) harmonizovat. Proto je toto hodnocení společné, celoevropské, a jeho závěry jsou následně platné ve všech zemích EU.

V rámci referralu je Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) povinna provést vědecké posouzení, zformulovat závěry, které z posouzení plynou, a dohlédnout na jejich realizaci.

Existuje několik typů referralů. Každý z nich má svoji charakteristiku definovanou legislativou. Je určeno, čím se má zabývat, v jakém časovém harmonogramu a který z výborů EMA je za jeho průběh odpovědný.

Farmakovigilanční výbor PRAC je odpovědný za vedení referralů, ve kterých se hodnotí především bezpečnost, jedná se o referraly podle článků 20, 31 a 107i směrnice 2001/83/ES, zahájené na základě farmakovigilančních dat. Hodnocení se však nikdy nezabývá pouze bezpečností léčiv, resp. jejich riziky, rizika jsou vždy vztahována

na celkové přínosy léčby. Závěr referralu odpovídá na otázku, zda při nově zjištěných rizicích stále platí, že celkové přínosy léčby převyšují veškerá její rizika. Po ukončení hodnocení předloží výbor PRAC své závěry (doporučení) buď Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), nebo Koordinační skupině pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy pro humánní léčivé přípravky (CMDh), které toto doporučení posoudí a přijmou stanovisko k zachování, změně, pozastavení nebo zrušení registrací dotčených léčivých přípravků, nebo k odmítnutí prodloužení jejich platnosti. Na základě jejich stanoviska přijme Evropská komise finální **rozhodnutí**, které je závazné pro originální i generické léčivé přípravky registrované v EU. Závěry referralu jsou tak posuzovány na více úrovních.

V rozhodnutí jsou shrnuty vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci. Zde se stručně uvádí, kdo, kdy a z jakého důvodu proceduru zahájil, jaká data byla předložena (např. studie, spontánní hlášení, poznatky z klinické praxe), jaké přínosy a rizika s sebou přináší užívání. Pokud je výsledkem referral procedury změna registrace, jsou zde uvedeny aktualizace textů SmPC, PIL a údajů uváděných na obalu léčivého přípravku.

Typy referralů (rozdělení podle článků směrnice 2001/83/ES a dotčené oblasti): <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorization/referral-procedures>

Bezpečnost

Článek 107i

Jedná se o bezpečnostní referral, který se uplatňuje v důsledku vyhodnocení farmakovigilančních signálů a kdy je potřeba urgentní zásah, protože je ohroženo veřejné zdraví. Výsledkem procedury je obvykle

změna registrace, pozastavení registrace nebo její zrušení. S ohledem na veřejné zdraví mohou být ve výjimečných případech přijata dočasná opatření ještě před vydáním finálního rozhodnutí EK/dohody CMDh.

Bezpečnost, kvalita, výroba nebo účinnost

Článek 20

Tento referral je zahájen, pokud se týká pouze centralizovaně registrovaných léčivých přípravků. Některé z těchto referralů jsou farmakovigilanční.

Článek 31

Referral podle článku 31 je obvykle zahájen s ohledem na bezpečnost, účinnost a kvalitu léčivých přípravků. Do procedury je zahrnuta skupina léčivých přípravků obsahujících stejnou účinnou látku, sérii účinných látek nebo léčivé přípravky spadající do stejné terapeutické skupiny. Výsledkem procedury je obvykle změna registrace nebo pozastavení registrace. Některé z těchto referralů jsou farmakovigilanční.

Bezpečnostní referraly jsou tedy všechny referraly podle článku 107i a dále některé referraly podle článků 20 a 31, pokud je v nich řešena především bezpečnost.

Existují ještě další typy referralů:

Pediatrické otázky

Článek 29

Referral podle tohoto článku je zahájen v případě nové indikace, lékové formy nebo nové cesty podání týkající se pediatrické populace.

Harmonizace

Článek 13

Referral podle tohoto článku je zahájen u léčivých přípravků registrovaných ve společné proceduře (několika států), dojde-li

k neshodě mezi členskými státy ohledně změny registrace z důvodu možného vážného rizika pro veřejné zdraví.

Článek 29

Tento typ referralu je spuštěn, pokud mezi dotčenými členskými státy dojde k neshodě ohledně žádosti o registraci, hodnocené v rámci společné procedury z důvodu možného vážného rizika pro veřejné zdraví.

Článek 30

Jedná se o tzv. harmonizační referral, jehož účelem je řešit rozdíly mezi národními rozhodnutími o registraci léčivých přípravků. Tato referral procedura se uplatňuje, jestliže členské státy EU přijaly rozdílná rozhodnutí o registraci léčivých přípravků, a v důsledku toho jsou v jednotlivých státech rozdílné texty SmPC, PIL a údajů uváděných na obalu léčivého přípravku.

Závěry referralů, tedy celoevropských přehodnocení, publikujeme na našem webu zde: <http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek>

Informace o konkrétních referralech a v jaké fázi jsou, můžete sledovat i na stránkách EMA zde: https://www.ema.europa.eu/en/search/search/field_ema_web_topics%3Aname/field/referrals

Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv <http://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>

Evropské přehodnocení bezpečnosti pro léčivé přípravky s obsahem cyproteron acetátu

V únoru 2020 ukončil farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) přehodnocení přípravků s obsahem cyproteron acetátu. Cyproteron je účinnou látkou obsaženou v léčivých přípravcích užívaných k léčbě androgen-dependentních stavů, jako je hirsutismus, alopecie, časná puberta, amenorea, akné či karcinom prostaty. Používá se také v hormonální substituční terapii.

Předmětem přezkoumání bylo riziko meningiomu, vzácného a obvykle nezhoubného nádoru membrán pokrývajících mozek a míchu. Podezření na riziko meningiomu již bylo dříve uvedeno do souhrnu údajů o přípravku (v r. 2009), a to včetně kontraindikace pro osoby, které mají nebo měly meningiom.

Požadavek na přezkoumání vzešel na základě podnětu Francouzské lékové agentury (ANSM) poté, co byla publikována epidemiologická studie Weil et al. Tato studie uvádí, že riziko meningiomu obzvláště narůstá při užívání vysokých dávek (25 mg a vyšších) po dobu delší než 5 let. V rámci přehodnocení, které zahrnovalo již zmíněný článek Weil et al, byla také provedena analýza případů hlášení podezření na nežádoucí účinky z evropské databáze, které popisovaly meningiom související s užíváním cyproteron acetátu, a také dat z nedávno publikované literatury. Na základě přezkoumání bylo zjištěno, že riziko rozvoje meningiomů (jednočetných či vícečetných) se zvyšuje v závislosti na rostoucích kumulativních dávkách cyproteronu. Výskyt meningiomů ve spojitosti s léčbou cyproteron acetátem byl pozorován obzvláště při dávkách 25 mg/den a vyšších, přičemž riziko meningiomu dále narůstá v závislosti na délce léčby (několik let) vysokými dávkami cyproteron acetátu.

Výsledkem přezkoumání bylo vydání doporučení k omezení použití léčivých přípravků s obsahem cyproteron acetátu, a to v případě přípravků obsahujících cyproteron acetát v denních dávkách 10 mg a více, které by měly být užívány pouze pro léčbu androgen-dependentních stavů jako je hirsutismus, alopecie, akné a seborea, a to pouze v případě, že jiné metody léčby, včetně přípravků s nízkými dávkami cyproteronu, selhaly. Jakmile je za pomoci vyšších dávek cyproteronu dosaženo patřičného léčebného výsledku, měla by být dávka cyproteronu postupně snižována na co nejnižší účinnou dávku. Zdravotničtí pracovníci by v souladu s klinickou praxí měli sledovat klinické známky či příznaky meningiomu u pacientů léčených

cyproteron acetátem. Symptomy meningiomu mohou být nespecifické a může se jednat např. o změny zraku, ztrátu sluchu, zvonění v uších, ztrátu čichu, bolest hlavy, ztrátu paměti, záchvaty či slabost v končetinách. Přípravky určené pro léčbu spojenou s potlačením sexuálního pudu u sexuálních deviací u mužů mají být užívány pouze v případě, že jiná léčba není vhodná. U přípravků určených k léčbě karcinomu prostaty nedochází k žádným změnám v používání.

Lékařům předepisujícím přípravky s obsahem cyproteron acetátu byl v průběhu dubna 2020 rozeslán Informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC - Direct Healthcare Professional Communication) který byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a rozeslán společnostmi, které jsou držiteli rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků. Tento informační dopis je rovněž vystaven i na webových stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-androcur-depot-androcur-50-mg-tablety-a>). V souvislosti s výše popsány informacemi bude v blízké době provedena aktualizace souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace léčivých přípravků s obsahem cyproteron acetátu.

Citace a související odkazy

Weil A. et al. (2019 Jun). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyproterone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM.

<http://www.sukl.cz/cyproteron-acetat-omezeni-pouzivani-kvuli-riziku-meningiomu> (26.2.2020)

<http://www.sukl.cz/cyproteron-acetat-zahajeno-prehodnoceni-rizika-meningiomu> (22.7.2019)

<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-androcur-depot-androcur-50-mg-tablety-a>

Celoevropské přehodnocení 5-fluoruracilu a jemu příbuzných látek

V březnu 2019 bylo zahájeno celoevropské přehodnocení pro léčivé přípravky obsahující 5-fluoruracil a jemu příbuzné látky, tj. kapectabin, tegafur a flucytosin, které se v lidském těle na 5-fluoruracil transformují. Přehodnocení bylo zahájeno s cílem přezkoumat vý-

znam jednotlivých screeningových metod používaných pro detekci deficitu enzymu dihydropyrimidin dehydrogenázy (DPD), který 5-fluorouracil metabolizuje.

5-fluorouracil v injekční formě, kapecitabin a tegafur jsou určeny k léčbě různých typů nádorových onemocnění jako je karcinom tlustého střeva, slinivky břišní, žaludku, prsu, hlavy a krku, zatímco lokálně podávaný 5-fluorouracil je určený k léčbě aktinické keratózy a bradavic. Flucytosin se používá v terapii závažných mykotických onemocnění.

Testování na možný deficit DPD před zahájením léčby umožní odhalení pacientů, kteří mají hladinu enzymu nízkou či mají jeho úplný deficit. Nízká hladina DPD je pozorována až u 8 % populace, 0,5 % populace má úplný deficit DPD. U těchto pacientů po zahájení léčby 5-fluorouracilem či jemu příbuznými látkami dochází k hromadění 5-fluorouracilu v krvi, což vede k závažným až život ohrožujícím nežádoucím účinkům. Mezi tyto nežádoucí účinky patří neutropenie, neurotoxicita, závažný průjem a stomatitida.

Aktivitu DPD lze testovat stanovením genotypu nebo fenotypu.

Genotypovým vyšetřením lze odhalit čtyři mutace genu DPYD, které jsou zodpovědné za částečný nebo úplný deficit DPD. Jedná se o mutace DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T a c.1236G>A/HapB3. Kromě těchto 4 mutací existují i jiné vzácné mutace, které však současným genotypovým vyšetřením není možné odhalit.

Podstatou fenotypového vyšetření je stanovení hladiny endogenního uracilu v krevní plazmě před zahájením léčby. Přestože nejsou hraniční hodnoty endogenního uracilu jednoznačně stanoveny, na částečný deficit DPD ukazuje hladina ≥ 16 ng/ml a < 150 ng/ml a na úplný deficit hladina ≥ 150 ng/ml.

Referral byl ukončen v dubnu 2020. Farmakovigilanční výbor zhodnotil data ohledně

screeningových metod a doporučil testování všech pacientů na deficit enzymu DPD před zahájením léčby i.v. 5-fluorouracilem, kapecitabinem a tegafurem. V případě flucytosinu není testování před zahájením léčby vyžadováno. Flucytosin je používán pro léčbu závažných mykotických infekcí a v případě testování deficitu DPD by existovalo riziko prodloužení zahájení léčby a ohrožení pacienta. Avšak pokud je již před léčbou známo, že pacient trpí úplným deficitem DPD, je léčba flucytosinem kontraindikována. Pokud se v průběhu léčby flucytosinem objeví projevy závažné toxicity, může se zvážit ukončení léčby či testování pacienta na možný deficit DPD.

Současně farmakovigilanční výbor žádné z vyšetření neupřednostnil, protože obě vyšetření mají limity. Genotypovým vyšetřením lze odhalit pouze čtyři mutace DPYD genu, z toho důvodu se mohou u některých pacientů rozvinout příznaky závažné toxicity i přes negativní genotypové vyšetření. U fenotypového vyšetření pro změnu nejsou jasně stanoveny hraniční hodnoty endogenního uracilu.

U pacientů s úplným deficitem DPD je podávání 5-fluorouracilu a jemu příbuzných látek kontraindikováno. U pacientů s částečným deficitem DPD je doporučeno podat nižší počáteční dávku. Avšak nižší dávky mohou mít současně vliv na účinnost léčby. Z toho důvodu by měl být pacient sledován, a pokud u něj nedojde po počáteční dávce k projevům závažné toxicity lze následně dávky zvýšit za předpokladu, že pacient bude pečlivě monitorován.

U intravenózně podávaného 5-fluorouracilu je po zahájení léčby dále doporučeno terapeutické monitorování koncentrace, které umožní posouzení možnosti dalšího navýšování dávek. U perorálně podávaných přípravků toto monitorování není možné.

Zdravotnickým pracovníkům byl zaslán informační dopis, který je o možnostech screeningových metod informoval, a následně byly aktualizovány texty jednotlivých přípravků.

<http://www.sukl.cz/fluorouracil-kapecitabin-tegafur-a-flucytosin-zahajeno?highlightWords=5-fluorouracil>
<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-lecive-pripravky-obsahujici-5-fluorouracil?highlightWords=5-fluorouracil>

Evropské přehodnocení bezpečnosti pro léčivé přípravky s obsahem lingenol mebutátu

V dubnu 2020 ukončila Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) celoevropské přehodnocení léčivého přípravku Picato gel, obsahujícího léčivou látku lingenol mebutát.

Lingenol mebutát byl používán k léčbě aktinické keratózy - kožního onemocnění zapříčiněného zejména dlouhodobým působením UV záření.

Potenciál lingenol mebutátu indukovat kožní tumory byl zvažován již při hodnocení žádosti o registraci léčivého přípravku Picato. Možné riziko progresu aktinické keratózy ve spinocelulární karcinom (SCC) bylo reflektováno i v Plánu řízení rizik (Risk management plan) přípravku Picato. Držiteli rozhodnutí o registraci bylo uloženo provést klinickou studii fáze IV k posouzení dlouhodobé kumulativní incidence SCC po léčbě lingenol mebutátem ve srovnání s komparátorem.

V listopadu 2012 byl přípravek Picato registrován centralizovanou procedurou ve všech zemích EU.

V roce 2017 na základě dat z další klinické studie byly informace o přípravku doplněny o upozornění na hlášený výskyt keratoakantomu.

Pravidelné hodnocení dat, zejména ze studií, však přinášelo další otázky týkající se nerovnováhy ve výskytu kožních tumorů včetně bazocelulárního karcinomu, Bowenovy dermatózy a SCC (především v léčené oblasti) při léčbě lingenol mebutátem, lingenol disoxátem a komparátorem oproti placebu. Zodpovědět tyto otázky by předpokládalo získat data z dalších dlouhodobých studií, avšak byly obavy, zda by to z hlediska bezpečnosti bylo přijatelné.

Proto Evropská komise iniciovala zahájení referralu podle článku 20 a požádala EMA o posouzení dostupných informací a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Picato a vydání stanoviska k jeho registraci nejpozději do 30. 5. 2020.

Počátkem září 2019 zahájila EMA a její Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) celoevropské přehodnocení (referral).

V průběhu procedury (9. 1. 2020) obdržela EMA od držitele rozhodnutí o registraci žádost o zrušení registrace přípravku Picato.

Po zvážení rostoucích obav týkajících se možného rizika kožních tumorů v léčené oblasti, finálních výsledků studie LP0041-63 a aktuálně publikovaných dat, která svědčila pro fakt, že účinnost přípravku Picato není v průběhu času zachována, doporučil PRAC preventivní opatření – prozatímní pozastavení registrace. Přehodnocení však mělo nadále pokračovat.

Dne 11. 2. 2020 byla Evropskou komisí na žádost držitele rozhodnutí o registraci společnosti LEO Laboratories Ltd registrace přípravku Picato zrušena.

Dne 17. 4. 2020 výbor PRAC potvrdil, že Picato (ingenol mebutát), gel pro léčbu aktinické keratózy, může zvýšit riziko rakoviny kůže a dospěl k závěru, že rizika tohoto léčiva převažují nad jeho přínosy. Svě závěry předložil Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) k posouzení a vydání konečného stanoviska EMA.

Dne 30. 4. 2020 EMA dokončila celoevropské přehodnocení se závěrem, že Picato gel může zvýšit riziko rakoviny kůže a toto riziko převažuje nad jeho přínosy. Závěry EMA byly předloženy Evropské komisi, která dne 6. července 2020 vydala konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech členských státech EU. Odborné zhodnocení rizika rakoviny kůže bylo tedy dokončeno i přes předchozí zrušení registrace přípravku Pi-

cato firmou, aby byly dostupné závěry i pro event. pozdější využití.

Odkazy na výsledky hodnocení

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/picato#all-documents-section>

<http://www.sukl.cz/picato-ingenol-mebutate-doporuceno-pozastaveni-registrace?highlightWords=picato>

<http://www.sukl.cz/picato-ingenol-mebutat-ukonceno-evropske-prehodnoceni?highlightWords=picato>

Celoevropské přehodnocení depotních forem leuprorelinu

V červnu 2019 bylo z důvodu hlášení chyb při přípravě a podávání depotních forem leuprorelinu zahájeno celoevropské přehodnocení. V důsledku chyb v přípravě a podávání existuje riziko aplikace nedostatečného množství léku a snížení účinnosti léčby.

Depotní formy leuprorelinu existují ve formě prášku nebo jako implantáty, aplikují se podkožně nebo do svalů. Leuprorelin se z nich uvolňuje postupně 1 - 6 měsíců. Přípravky, které jsou v České republice v současné době na trhu, mají indikaci hormonálně dependentního karcinomu prostaty. Jedná se o přípravky Eligard a Leptoprol. Přípravek Eligard je depotní přípravek ve formě prášku, přípravek Leptoprol je implantát.

Některé přípravky, které obsahují depotní leuprorelin, jako např. přípravek Eligard, mají komplikovaný proces přípravy, který se skládá z velkého množství kroků. Při zvyšujícím se počtu kroků při přípravě logicky roste i riziko vzniku chyb.

Přehodnocení bylo ukončeno v květnu roku 2020. Vzhledem k tomu, že je u některých přípravků proces přípravy komplikovaný, farmakovigilanční výbor PRAC doporučil, aby všechny přípravky obsahující depotní formu leuprorelinu připravovali a aplikovali pouze vyškolení zdravotničtí pracovníci, kteří jsou dobře seznámeni s jednotlivými kroky přípravy.

Kromě společného doporučení pro všechny přípravky obsahující depotní formu leupro-

relinu farmakovigilanční výbor vytvořil doporučení také pro jednotlivé přípravky.

V průběhu přehodnocení se držitel rozhodnutí o registraci přípravku Eligard zavázal vyvinout do října 2021 zjednodušené zařízení, díky kterému se sníží počet kroků při přípravě přípravku před aplikací. Dokud zjednodušené zařízení nebude vyvinuto, je nutné striktně dodržovat pokyny pro přípravu a podání přípravku. V případě, že dojde k chybě nebo na ni existuje podezření, je nutné, aby byl pacient monitorován. Účinnost léčby je sledována prostřednictvím klinických parametrů a měřením hladin prostatického specifického antigenu (PSA) v séru. V důsledku chyb při přípravě a podávání přípravku může dojít k nedostatečnému klinickému účinku. Z toho důvodu se v případě chyby nebo při podezření na ni musí vyhodnotit hladiny testosteronu.

U přípravku Lutrate Depot (který v současné době není v ČR na trhu) farmakovigilanční výbor doporučil upravení instrukcí pro přípravu a mimo to také změnu balení přípravku, aby bylo snazší tyto instrukce najít.

Zdravotnickým pracovníkům byl zaslán informační dopis, který riziko vzniku chyb a nutnost dodržovat pokyny při přípravě a podávání zdůrazňuje a následně byly aktualizovány texty jednotlivých přípravků.

Odkazy na výsledky hodnocení

<http://www.sukl.cz/depotni-pripravky-obsahujici-leuprorelin-nova-opatreni-k?highlightWords=leuprorelin>

<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-depotni-pripravky-obsahujici-leuprorelin?highlightWords=leuprorelin>

Celoevropské přehodnocení ulipristal acetátu k léčbě děložních myomů

V tomto referralu bylo hodnoceno riziko závažného poškození jater. Výbor PRAC hodnocení uzavřel s tím, že riziko převažuje přínosy léčby a registrace přípravků s obsahem ulipristal acetátu k léčbě děložních myomů

má být zrušena. Tento závěr byl přijat těsnou většinou hlasů. Na následném přehodnocení závěru výboru PRAC, které provedl výbor CHMP, však k potvrzení nutnosti zrušení registrace nedošlo. Naopak většina členů výboru CHMP došla k závěru, že existuje skupina žen, pro něž je léčba ulipristal acetátem nezbytná, takže velmi vzácné riziko

závažné hepatotoxicity přínos léčby nepřevyšuje. V současné době očekáváme finální rozhodnutí Evropské komise. Proto podrobnější informaci o tomto referralu přineseme až v příštím čísle zpravodaje, kdy už bude finální závěr referralu znám a do lékařské praxe vstoupí nová doporučení pro léčbu děložních myomů.

Informace o závěru referralu na úrovni výboru PRAC jsou na: <http://www.sukl.cz/esmya-ulipristal-acetate-vybor-prac-doporučuje-zruseni?highlightWords=ulipristal+acet%C3%A1t>

Informace o závěru výboru CHMP jsou na: <http://www.sukl.cz/leciva/esmya-ulipristal-acetat-ema-doporučuje-omezeni-pouziti?highlightWords=ulipristal+acet%C3%A1t>

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 nově i v systému eRecept. Pro lékařské a lékárnické software vznikla na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu 6 měsíců od jeho zveřejnění.

Září 2020 – Listopad 2020

10.11.2020	fingolimod / Gilenya / Novartis Europharm Limited
Aktualizovaná doporučení k minimalizaci rizika lékově indukovaného poškození jater (DILI). DHPC	
9.11.2020	kalcium-polystyrenulfonát / Resical / Fresenius Medical Care ČR, s.r.o.
Změna v užívání při perorálním podávání. DHPC	
9.11.2020	dimethylfumarát / Tecfidera / Biogen, s.r.o.
Aktualizovaná doporučení vzhledem k výskytu případů progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) při mírné lymfopenii v souvislosti s léčbou. DHPC	
30.10.2020	protamin-hydrochlorid / Protamin ME 1000 I.U./ml / Legacy Pharmaceuticals GmbH
Informační dopis - PROTAMIN ME 1000 I.U./ml. DHPC	
29.10.2020	pirfenidon / Esbriet / Roche, s.r.o.
Důležitá bezpečnostní aktualizace a nová doporučení k prevenci polékové poškození jater při léčbě přípravkem Esbriet (pirfenidon). DHPC + kontrolní seznam	
29.10.2020	Fluorochinolony: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, perfloxacin, prulifloxacin / všechny léčivé přípravky s obsahem uvedených léčivých látek určených pro systémové a inhalační podání / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
Systémové a inhalační fluorochinolony: riziko regurgitací na srdečních chlopních/nedomykavosti srdečních chlopní. DHPC	
24.9.2020	thalidomid / Thalidomide Celgene
Informační dopis pro zdravotnické pracovníky. 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 nově i v systému eRecept. Pro lékařské a lékárnické soft-

ware vznikla na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váží tyto materiály, který 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.

Září 2020 – Listopad 2020

13.11.2020	Aktualizace: lenalidomid / Revlimid / Celgene, s.r.o.
11.11.2020	Aktualizace: nitrogenii oxidum / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
11.11.2020	Aktualizace: oxid dusný, kyslík / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
10.11.2020	konestat alfa / Ruconest 2100 jednotek prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok / Pharming Group N.V.
10.11.2020	Aktualizace: konestat alfa / Ruconest 2100 jednotek prášek pro injekční roztok / Pharming Group N.V.
9.11.2020	Aktualizace: ipilimumab / Yervoy / Bristol-Myers Squibb
9.11.2020	Aktualizace: insulin glargin, lixisenatid / Suliqua / Sanofi-aventis, s.r.o.
29.10.2020	Aktualizace: pirfenidon / Esbriet / Roche, s.r.o.
20.10.2020	Aktualizace: alemtuzumab / Lemtrada / Sanofi-aventis, s.r.o.
20.10.2020	ambrisentan / Ambrisentan Accord / Accord
16.10.2020	Aktualizace: pomalidomid / Imnovid / Celgene, s.r.o.
15.10.2020	Aktualizace: ravulizumab / Ultomiris / Alexion Europe SAS
13.10.2020	Aktualizace: insulin degludec+liaglutide / Xultophy / Novo Nordisk A/S
1.10.2020	anakinra/ Kineret /Swedish Orphan Biovitrum
1.10.2020	Aktualizace: cemiplimab / Libtayo / Sanofi-aventis, s.r.o.
30.9.2020	brolocizumab / Beovu / Novartis Europharm Limited, Dublin
24.9.2020	thalidomid / Thalidomide Celgene / Celgene
23.9.2020	esketamin / Spravato / Janssen-Cilag s.r.o.