

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Současné číslo našeho zpravodaje vychází bohužel s velkým zpožděním – na vině je velmi vytěžující agenda odboru farmakovigilance ve 2. pololetí tohoto roku. Nezbyvá, než si vytyčit předsevzetí pro rok 2020, že zpravodaj bude vycházet více méně pravidelně jedenkrát kvartálně.

Teprve nyní tedy doplňujeme informace o hlášených podezřeních na nežádoucí účinky vybraných skupin léčiv za r. 2018 – jedná se o antibiotika, antikoagulancia a antitrombotika, imunologickou léčbu a onkologika.

V úvodní kazuistice z rubriky Nahlásili jste nám se vracíme k fluorochinolonovým antibiotikům, o jejichž přehodnocení a závěrech, vedoucím k výraznému zúžení indikací, jsme podrobně informovali v čísle zpravodaje 1/2019. Vzhledem k tomu, že Česká republika byla v proceduře celoevropského přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik hlavním zpravodajem, jako hlavní hodnotitelé jsme detailně procházeli mimořádně velké množství údajů a stojíme si za našimi závěry, které jednohlasně schválila i Evropská agentura pro léčivé přípravky a Evropská komise, máme velký zájem o dostatečné rozšíření informací o našich závěrech a o omezení používání fluorochinolonů v české klinické praxi. Proto se snažíme šířit osvětu o správném používání fluorochinolonů mezi lékaře různých odborností.

Závěry hodnocení jsme nejprve diskutovali s Poradním orgánem pro antiinfektiva SÚKL, který je složen z předních odborníků na antibiotickou léčbu v ČR. Naše doporučení jsou podpořena hodnocením bezpečnostního rizika, kdy ke škále již známých a často velmi závažných možných nežádoucích účinků přistoupilo specifické riziko souboru nežádoucích účinků, které vedou k dlouhodobé, zřejmě i trvalé závažné invalidizaci pacienta – tj. pacient po léčbě přestává být schopen normálně fungovat v běžném životě. I když toto riziko se vyskytuje pravděpodobně extrémně vzácně, není nikterak predikovatelné a je natolik významné, že by mělo limitovat léčbu fluorochinolony pouze na situace, kdy léčba jinými antibiotiky není možná či vhodná. Nadměrné používání fluorochinolonových antibiotik však nese i zvyšující se výskyt rezistence. Podle údajů mezinárodní sítě mapující antibiotickou rezistenci invazivních bakterií na území Evropy (EARS) z r. 2017 byl v ČR výskyt kmenů *E. coli* rezistentních na fluorochinolony téměř 25 %, u *Klebsiella pneumoniae* až téměř 50 %. Z důvodů připojení rizika vzrůstající rezistence na fluorochinolony k riziku bezpečnostnímu naši odborníci na antibiotickou léčbu vítají kampaň za omezení používání těchto antibiotik. Nová doporučení k výraznému omezení používání fluorochinolonů jsme v letošním roce prezentovali na tiskové konferenci ČLS JEP a dále na semináři pro lékaře ve FN Motol, na pracovní konferenci Sdružení ambulantních urologů a na kongresu praktických lékařů

Obsah

Úvod

► **strana 1**

Nahlásili jste nám

Dlouhotrvající invalidizující nežádoucí účinky po podání fluorochinolonových antibiotik – situace v ČR, kazuistika

► **strana 2**

Nitrofurantoin a gastrointestinální nesnášenlivost

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2018 – 2. část

► **strana 3**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► **strana 6**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► **strana 7**

Přehled edukačních materiálů

► **strana 9**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

 **SÚKL**

v Plzni. V další osvětě plánujeme pokračovat i v příštím roce, mimo jiné máme naplánovanou prezentaci i na konferenci Evropské urologické společnosti.

Zatímco urologové při jednání na konferenci vystupovali velmi vstřícně k omezení používání fluorochinolonů v urologické léčbě, byli dobře informováni a sami již velmi racionálně tuto léčbu limitují, informovanost mezi praktickými lékaři na kongresu byla horší. Po ukončení evropského přehodnocení a jeho finálním schválení Evropskou komisí rozesílaly farmaceutické společnosti, které v ČR vlastní registrační rozhodnutí přípravků s obsahem fluorochinolonů, společný dopis schválený SÚKL i EMA s informacemi o závěrečných doporučeních. Tento dopis byl rozeslán poštou nebo e-maily v dubnu 2019 těmto odbornostem: praktičtí lékaři, chirurgové, ortopedi, internisté, pneumologové, dermatologové, infektologové, ORL, urologové, gynekologové a farma-

ceuti, vč. jejich odpovídajícím odborným společnostem.

Na konferenci praktických lékařů v listopadu 2019, kde bylo interaktivní hlasovací zařízení, však 28 % přítomných lékařů odpovědělo, že o novém typu invalidizujících nežádoucích účinků fluorochinolonů nikdy neslyšeli, 9 % odpovědělo, že si nejsou jistí. 29 % lékařů odpovědělo, že v souvislosti s informací o nových závažných nežádoucích účincích nezměnili své preskripční chování. 63 % lékařů uvedlo, že fluorochinolony předepisují nejčastěji na akutní cystitidu, což je indikace, ve které mají být fluorochinolony podávány jen zcela výjimečně, pokud nelze podat žádné jiné antibiotikum. 5 % lékařů odpovědělo, že fluorochinolony nejčastěji předepisují na infekce horních cest dýchacích či akutní bronchitidu, což jsou indikace, kdy fluorochinolony nemají být vůbec podávány. Jsme si vědomi, že další osvěta je stále velmi potřebná.

V níže uvedeném příspěvku o hlášených dlouhotrvajících nežádoucích účincích po podání fluorochinolonů, které vedly k významné invalidizaci pacienta, diskutujeme, co bylo dosud v ČR nahlášeno. Jsme si velmi dobře vědomi limitace těchto hlášení – stav, projevující se dlouhodobými bolestmi, poruchou hybnosti a event. dalšími neurologickými či psychiatrickými obtížemi, může mít mnoho jiných příčin, z hlášení se často nedozvíme důležité údaje z anamnézy, ani o dalších možných přidružených chorobách pacienta. Fluorochinolonové antibiotikum, které má možnou časovou souvislost s rozvojem závažných potíží, nemusí s nimi někdy vůbec souviset, nebo může být jen stimulem, který potíže vyvolané jinou příčinou pouze zhorší. Podrobněji popsaná kazuistika z hlášení však uvádí případ, kdy souvislost velmi závažných potíží s léčbou fluorochinolonem je značně pravděpodobná.

Odbor farmakovigilance SÚKL

Nahlásili jste nám

Dlouhotrvající invalidizující nežádoucí účinky po podání fluorochinolonových antibiotik – situace v ČR, kazuistika

V prvním čísle zpravodaje z letošního roku jsme Vás informovali o proběhnuvším evropském přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik a uváděli jsme, že i na území České republiky se již vyskytla podezření na dlouhotrvající nežádoucí účinky této skupiny léčiv. Do 21. 8. 2019 jsme zaznamenali celkem 53 případů postižení nervového systému (včetně postižení smyslu a psychiatrických reakcí) a/nebo postižení muskuloskeletálního systému u pacientů, kteří užívali některý ze systémově podávaných fluorochinolonů. V 19 případech bylo uvedeno, že reakce přetrvávaly jeden měsíc nebo déle.

13 z těchto 19 případů nahlásili pacienti, ostatní byly nahlášeny nebo potvrzeny lékařem či jiným zdravotnickým pracovníkem. Ve 4 případech byly potíže omezeny na postižení Achillovy šlachy nebo šlach, v ostatních případech šlo o různá, často kombinovaná postižení nervového a/nebo muskuloskeletálního systému. Ve třech případech hlášení od pacientů se v anamnéze vyskytují určité psychické potíže (porucha osobnosti, psychické problémy již v minulosti, somatoformní vegetativní dysfunkce a smíšená úzkostně depresivní porucha). Ve dvou případech byly reakce označeny za invalidizující

a pacient zůstal dlouhodobě v pracovní neschopnosti. V jednom z těchto případů má pacient v anamnéze psychické potíže, které by mohly ovlivnit jeho celkový stav. Druhý případ bychom Vám chtěli přiblížit jako kazuistiku.

Tento případ nahlásil zdravotnický pracovník, 51letý fyzioterapeut, který sdělil, že po užívání ciprofloxacínu se u něj rozvinuly různé potíže svalové, kosterní a pojivové tkáně. Pacient má v osobní anamnéze suchou formu makulární degenerace, jinak se považoval za zdravého člověka, s ničím se neléčil

a uvedl, že nemusel 30 let navštívit lékaře. Na začátku února 2019 po proběhnutí viróze vyhledal urologa pro nespecifické obtíže v oblasti malé pánve. Urolog mu předepsal ciprofloxacin pro suspektní bakteriální prostatitidu. Vyvolávající agens nebylo v době předepsání antibiotik známo. Pacient užíval ciprofloxacin celkem 10 dní, 4. den po zahájení podávání ciprofloxacinu u něj došlo k rozvoji akutní blokády lumbální páteře, která byla řešena podáním lytické směsi. Dále se připojila porucha kontraktility svalů, rozvoj svalové bolesti a výrazné únavy. Stav dále pokračoval rozvojem dysbalance v pánvi a blokádu levého kyčelního kloubu. S měsíčním odstupem byla na MRI popsána ruptura ligamentum inguinale a následně také ruptura gluteus maximus. Pacient sdělil, že jeho vazy jsou nyní křehké a praskají i při minimální zátěži. Není schopen chůze bez opory a od února 2019 zůstává v pracovní neschopnosti.

Potíže související s prostatitidou sice přechodně vymizely, ovšem s odstupem času se znovu objevily, nyní již s pozitivním kultivačním nálezem z ejakulátu (*Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*). Dle sdělení pacienta byla vyloučena protruze meziobratlové ploténky, onkologické i imunopatologické onemocnění. Pacient hledá možnost nápravy svého zdravotního stavu alternativní cestou, zatím však bez významnějšího efektu. Tento případ je prvním dokumentovaným dlouhodobě trvajícím postižením vedoucím k invaliditě pacienta v ČR, ve kterém je podezření, že popsany stav souvisí s podáváním fluorochinolonového antibiotika a nejsou přítomny žádné jiné faktory, které by mohly postižení alternativně vysvětlit.

Pro doplnění uvádíme, že v EU bylo v rámci zmíněného přehodnocení zaznamenáno celkem 286

případů, kde nežádoucí reakce přetrvávaly více než 30 dní a vedly k významnému narušení soběstačnosti pacienta, přičemž v těchto případech nebyla uvedena žádná jiná možná etiologie. Vzhledem k závažnosti těchto nežádoucích účinků by mělo dojít před každým předepsáním fluorochinolonů k důkladnému posouzení přínosů a rizik léčby pro každého individuálního pacienta a léčba by měla být omezena pouze na nutné případy, kde nelze použít vhodnou alternativní léčbu. Doporučení, jak nadále při předepisování fluorochinolonů postupovat, naleznete v dopise určeném pro předepisující lékaře: <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-chinolonova-a-fluorochinolonova-antibiotika> a na webových stránkách SÚKL: <http://www.sukl.cz/fluorochinolonova-antibiotika-omezeni-pouzivani-potvrzeno?highlightWords=fluorochinolony>.

Nitrofurantoin a gastrointestinální nesnášenlivost

V roce 2019 jsme zaznamenali zvýšený počet hlášení podezření na nežádoucí účinky nitrofurantoinu. V minulých letech se počet hlášení pohyboval okolo deseti ročně, ovšem za rok 2019 evidujeme již 19 hlášení na toto antibiotikum určené pro terapii zánětů močových cest. Jedná se především o očekávané reakce typu alergické kožní reakce, bolesti hlavy a teplota. Vůbec nejčastěji (v 11 případech) je ale hlášena gastrointestinální nesnášenlivost různého stupně závažnosti od nevolnosti, bolesti břicha až po výrazné zvracení vyžadující vyhledání následné lékařské péče.

V souvislosti s některými hlášeními jsme byli upozorněni také na špatnou kvalitu příbalové informace, která

například neobsahuje doporučení užívat přípravek s jídlem, tak aby byla zlepšena jeho gastrointestinální tolerance. Užívání nitrofurantoinu spolu s jídlem je potřebné, i když nutno dodat, že toto opatření nedokáže gastrointestinální nežádoucí účinky eliminovat zcela. Přesto považujeme za důležité, aby se tato informace k pacientovi včas dostala.

Nitrofurantoin je v ČR v současnosti dostupný pouze v rámci tzv. Specifického léčebného programu (SLP), je k nám dovážen přípravek Furolin registrovaný v Řecku. SLP je jednou z možností, jak našim pacientům poskytnout nezbytné a často velmi důležité léčivé přípravky, které ovšem nejsou v ČR v současnosti regis-

trovány. Informace, které tyto léčivé přípravky doprovází (SmPC a příbalová informace) nejsou schváleny SÚKL a tudíž často neodpovídají kvalitě, na kterou jsme zvyklí. To je i případ dokumentů doprovázejících léčivý přípravek Furolin. Na základě podnětů z léčebné praxe jsme požádali zadavatele SLP pro léčivý přípravek Furolin o nápravu spočívající v aktualizaci dokumentů doprovázejících tento přípravek. Současně prosíme lékaře předepisující nitrofurantoin i lékárníky při jeho výdeji, aby pacienty upozorňovali, že pro zlepšení gastrointestinální snášenlivosti je nutné přípravek užívat vždy spolu s jídlem.

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2018 – 2. část

ANTIBIOTIKA

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 280 podezření na nežádoucí účinek

v souvislosti s podáváním systémových antimikrobiálních léčiv, což představuje asi 5 % z celkového počtu 5 252 hlášení přijatých v roce 2018. Poprvé za posledních

pět let nenevidujeme nárůst počtu hlášení u této skupiny léčiv a počet hlášení je srovnatelný s rokem 2017, kdy bylo přijato 281 hlášení.

Co zůstává podobné jako v minulých letech, je nejvyšší počet hlášení na beta-laktamová antibiotika (132) a vůbec nejvyšší počet hlášení na kombinaci amoxicilinu s kyselinou klavulanovou (48 hlášení). To odpovídá vysokým spotřebám potentovaného amoxicilinu a beta-laktamových antibiotik v ČR.

Co se týče zastoupení hlášení na další skupiny antimikrobiálních látek, i zde je možné pozorovat souvislost mezi počty hlášení a spotřebou jednotlivých léčivých látek v ČR. Po beta-laktamových antibiotikách následují makrolidy s 47 hlášeními a sulfonamidová antibiotika zastoupená kombinací sulfamethoxazol s trimethoprimem s 32 hlášeními. 18 hlášení jsme zaznamenali pro tetracykliny, 16 pro linkosamidy a 13 pro fluorochinolony.

U **amoxicilinu a kombinace amoxicilinu s kyselinou klavulanovou** jsme celkem zaznamenali 63 hlášení, ve 36 případech se jednalo o různý rozsah kožní vyrážky, včetně dvou případů závažné kožní reakce typu erythema multiforme a akutní generalizovaná exanthematózní pustulóza (AGEP). Ve dvanácti případech bylo hlášeno postižení gastrointestinálního traktu a v pěti případech byla zaznamenána neúčinnost. V jednom případě jsme zaznamenali hypersenzitivní reakci se závratí a krátkodobou ztrátou vědomí 30 minut po podání přípravku. Ve dvou případech došlo k úmrtí pacienta. V jednom z případů se jednalo o pacienta v celkově těžkém stavu s pneumonií, která progredovala do sepse a multiorgánového selhání a ve druhém případě bylo příčinou úmrtí těžké krvácení u pacienta užívajícího současně s antibiotikem dabigatran.

Podezření na nežádoucí účinky **sulfamethoxazolu kombinovaného s trimethoprimem** bylo hlášeno ve 32 případech. Ve 24 případech byl hlášen různý rozsah postižení kůže ve formě polékové exantému, ve čtyřech případech byly hlášeny bolesti svalů, kloubů nebo končetin a ve

třech případech byly hlášeny parestezie. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny pouze jednotlivě.

Mezi makrolidy bylo nejčastěji hlášeno podezření na nežádoucí účinky **klarithromycinu** (celkem 32 hlášení). Na rozdíl od amoxicilinu a kombinace sulfamethoxazol s trimethoprimem, kde bylo častěji hlášeno postižení kůže, zde dominovalo postižení gastrointestinálního traktu hlášené ve 14 případech. Ve 13 případech byla zaznamenána také hořká chuť přípravku nebo pachůt po léku. Ve dvou případech jsme zaznamenali bolest hlavy, depresi, tinnitus, arytmii, infekci ženského genitálu a vyrážku. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny jednotlivě.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

Během loňského roku SÚKL přijal celkem **221** hlášení podezření na nežádoucí účinky související s užíváním antikoagulancií a antitrombotik, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny B01A. Počet hlášení na tuto skupinu léčiv byl v posledních letech následující: r. 2014 (64 hlášení), r. 2015 (94 hlášení), r. 2016 (102 hlášení), r. 2017 (171 hlášení) a r. 2018 (221 hlášení).

Látkou, na kterou jsme přijali nejvíce hlášení, je **dabigatran** (s počtem **126** hlášení), který se řadí do skupiny tzv. nových perorálních antikoagulancií (označovaných též NOAC či DOAC). Každým rokem počet hlášení na tuto skupinu léčiv narůstá, což konkrétně pro dabigatran znázorňují i následující počty hlášení v uplynulých letech, ve kterých byl dabigatran označen za podezřelý lék: r. 2014 (20 hlášení), r. 2015 (8 hlášení), r. 2016 (28 hlášení), r. 2017 (79 hlášení), r. 2018 (126 hlášení). Zvyšující se počet hlášení pravděpodobně souvisí se zvyšující se spotřebou v ČR, která například z roku 2016 na rok 2017 vzrostla o 17 % (dle počtu prodaných tablet všech sil přípravků s obsahem dabigatranu) a z roku 2017 na

rok 2018 o dalších přibližně 14 %.

Velká většina nahlášených případů podezření na nežádoucí účinky dabigatranu v roce 2018 popisovala krvácivé komplikace, a to například metroragii, rektální krvácení, nitrolební krvácení, gastrointestinální krvácení, kožní krvácení, hematurii, krvácející žaludeční vřed, hemoptýzu či dále nespecifikovaná pooperační krvácení. Celkem 19 případů bylo fatálních. Průměrný věk dotčených pacientů byl přibližně 79 let. Jedním z hlášení, které jsme obdrželi od lékaře, byl případ pacienta ve věku 76 let, u kterého došlo k projevu prvních nežádoucích příznaků až po 5 letech užívání dabigatranu. Jednalo se o nezastavitelné gastrointestinální krvácení doprovázené septickým šokem, jehož následkem pacient zemřel. Dále byl zaznamenán případ pacienta užívajícího dabigatran v dávce 150 mg 2x denně, který utrpěl selhání ledvin, doprovázené krvácením z konečníku. Pacient byl ve věku 71 let a nejspíše jeho nedostačující funkce ledvin zapříčinila vyšší hladinu léčiva v krevní plazmě, což zároveň souvisí s vyšší pravděpodobností výskytu nežádoucích účinků. Pacient byl včas hospitalizován a jeho zdravotní stav se podařilo zajistit.

Další látkou řadící se do skupiny NOAC je **rivaroxaban**, na který jsme v roce 2018 obdrželi **9** hlášení. Žádný z těchto hlášených případů neměl fatální následky. U jednoho pacienta došlo k alergické kožní reakci popisované jako svědění kůže celého těla a pocit pálení kůže. Po vysazení léku tyto projevy během 2 dnů zcela ustoupily. Alergická reakce, alergická dermatitida a pruritus patří dle příslušného SmPC mezi známé, tedy očekávané nežádoucí účinky v souvislosti s podáním rivaroxabanu. Další hlášení popisovala příznaky, jako například akutní subdurální hematom, menorigie, krvácení z dásně a ústní dutiny, otok a bolest dolních končetin či průjem.

Na látku **apixaban** jsme v loňském roce obdrželi **10** hlášení. Celkem 3 z těchto případů byly fatální. V sedmi ze zmiňovaných 10 hlášení se mezi reakcemi vyskytovaly projevy související s krvácivou příhodou. V jednom z případů pacient vlastní chybou užíval vyšší dávku apixabanu, než mu byla předepsána lékařem. To vedlo k hematurii a análnímu krvácení. Po příslušném poučení lékařem pacient již dále užíval svůj lék správně a krvácivé projevy zcela vymizely. Další případ popisoval oběhový kolaps pacientky hospitalizované na jednotce intenzivní péče, ke kterému došlo v návaznosti na melénu a silné zvracení, které bylo dále specifikováno jako zvracení vzhledu kávové sedliny. Další hlášené případy zmiňovaly například gastrointestinální potíže, alergické projevy v podobě exantému, intracerebrální krvácení, krvácení z gastrointestinálního traktu či pád pacienta doprovázený zlomeninou a krvácením z rány, u kterého však vzhledem k široké škále užívaných léků a přidružených onemocnění nebylo možné podezření na souvislost s apixabanem potvrdit ani vyloučit.

U **warfarinu** také pozorujeme vzestupnou tendenci v počtu hlášení za jednotlivé roky. Mezi **34** hlášeními přijatými v roce 2018 byl jeden případ s fatálním koncem. Jednalo se o zásadní chybu v medikaci, kdy pacient paralelně užíval warfarin spolu s dabigatranem. Tím došlo k závažnému předávkování, jehož následkem byla významně zvýšená hodnota INR, krvácení z ústní dutiny, zvracení a krvácení do mozku doprovázené bezvědomím, které bylo označeno za příčinu úmrtí. Ve většině případů se opět jednalo o krvácivé stavy, což odráží hlášené reakce jako například krvácení do mozku, gastrointestinální krvácení, makroskopická hematurie, enteroragie, krev ve stolici, hemotorax či porucha srážení krve. Byly zaznamenány i případy týkající se pacientek užívajících warfarin v průběhu těhotenství. V SmPC se uvádí, že warfarin může v průběhu těhotenství způsobit warfarinovou embryo-

patii a abnormality ve vývoji centrálního nervového systému. Také je v něm mj. přítomna informace o tom, že warfarin může vyvolat fetální hemoragii, která je závažná zejména v období kolem porodu a při porodu. Warfarin je proto kontraindikován v průběhu 6. až 12. týdne těhotenství a ve druhé polovině třetího trimestru. Během ostatních fází těhotenství je nutné pečlivě zvážit riziko ohrožení plodu vlivem užívání warfarinu a porovnat jej s možným rizikem pro matku a plod, pokud by warfarin užíván nebyl. To vše musí probíhat pod dohledem klinického specialisty. V jednom z přijatých hlášených případů se jednalo o pacientku po náhradě mitrální chlopně s ischemickou cévní mozkovou příhodou v anamnéze, u jejíhož plodu byla během těhotenství zaznamenána ageneze corpus callosum zapříčiněná s největší pravděpodobností užíváním warfarinu. Jedná se o stav, kdy nedojde ke zkřížení nervových vláken v mozku plodu. Zároveň se u této pacientky objevilo významné pooperační krvácení. Další pacientka, u které došlo již dříve k opakovaným tromboembolickým příhodám následkem neúčinnosti léčby, byla ihned po zaznamenání pozitivního výsledku těhotenského testu, a to v 7. týdnu těhotenství, převedena na léčbu nízkomolekulárními hepariny. Žádné nepříznivé dopady pro ni či plod hlášeny nebyly.

Hlášení na **nízkomolekulární hepariny**, rovněž spadající do ATC skupiny B01A, bylo v roce 2018 jen 15. Celkem 4 z těchto hlášení se týkala látky enoxaparinum natrium a 11 hlášení látky nadroparinum calcicum. V 8 případech byly součástí léčby dotčených pacientů i jiné antikoagulační či antiagregační léky, a to konkrétně kyselina acetylsalicylová, dabigatran, apixaban či warfarin. Mimo tyto případy, ve kterých opět dominovaly krvácivé projevy, byly v těch zbývajících 7 případech pozorovány převážně alergické a anafylaktické reakce či krvácení měkké tkáně s přítomností hematomů.

IMMUNOPREPARATA

Imunomodulační léčivé přípravky (patřící do ATC skupin L03 a L04), používané zejména v léčbě autoimunitních zánětlivých onemocnění, byly v roce 2018 nejčastějším zdrojem hlášených nežádoucích účinků s celkovým počtem přes 1300. Většina z nich pochází zejména ze studií, spontánní hlášení tvoří relativně malou část, cca 2-20 %, dle účinné látky.

Kromě obvyklého spektra nežádoucích účinků souvisejících s imunomodulačními terapiemi (infekce, neoplazie, hypersenzitivní reakce atd.) bylo v poslední době zjištěno, že existuje možná spojitost těchto léků se zvýšeným výskytem psychiatrických, zejména depresivních poruch (mimo již z nemoci vyplývající predispozice). Toto zjištění bylo komunikováno v několika případech, kde držitelé rozesílali informační dopis (DHPC z 27. 3. 2019, belimumab, na základě výsledků randomizované peregistrační studie), nebo zavedením informace a doporučení do edukačních materiálů (fingolimod, materiál pro lékaře). U některých léků (např. interferony, adalimumab) jde o očekávaný nežádoucí účinek s definovanou frekvencí výskytu. Jedná se zejména o depresivní poruchy a změny nálady s eventuálním rizikem suicida. V roce 2018 jsme v Centrální databázi nežádoucích účinků zaregistrovali 19 hlášení na tuto asociaci s některým z léků z uvedených ATC skupin (z toho 7 na monoklonální protilátky, 6 na interferon, 2 na fingolimod). V jednom případě se jednalo o dokonanou sebevraždu.

Největší počet hlášení na imunologickou léčbu za rok 2018 jsme obdrželi na imuno-stimulační přípravky na bázi **glatiramer-acetátu**, používaného u relabujících forem roztroušené sklerózy. Ze 409 hlášení pouze 10 bylo spontánních (včetně literárních), zbylá hlášení pocházejí ze studií. V roce 2017, pro srovnání, bylo nahlášeno 67 případů. Protože se jedná o přípravek

podávaný subkutánně, téměř 80 % hlášení je spojeno s očekávanými reakcemi v místě aplikace, jejichž výskyt je velmi častý (kožní reakce, bolest, indurace, tuková atrofie atd.). Méně než 20 % z nich bylo hlásitelem označeno jako závažné, ve třetině případů spjaté s IPIR (bezprostřední reakce po injekci) bez nutnosti prodloužené hospitalizace. Nebyla nahlášena žádná úmrtí.

Přibližně třetina ze 190 hlášení (z toho 39 spontánních a 72 závažných) na **adalimumab** (v porovnání se 65 v roce 2017) ze skupiny inhibitorů TNF byla závažná, z toho 14 případů převážně maligních neoplazií a 27 infekcí. Mezi nežádoucími účinky tvořily přibližně polovinu infekce. Adalimumab figuroval v 7 fatálních hlášeních, jejichž komplexnost nebo neúplnost neumožňuje určit kauzální spojitost s léčivým přípravkem. Přesto, že depresivní poruchy jsou známým nežádoucím účinkem adalimumabu, v roce 2018 jsme nezaznamenali žádný hlášený výskyt.

Převážná většina z 207 hlášení (z toho 25 spontánních a 6 závažných) na léčivé

přípravky ze skupiny interferonů se týkala **interferonu beta-1B**, používaného v léčbě roztroušené sklerózy. Ve více než 90 % hlášení se jedná o progresi onemocnění navzdory léčbě, vyskytující se buď izolovaně, nebo v doprovodu dalších, převážně typických nežádoucích účinků (infekce, místní nebo celkové kožní reakce, flu-like syndrom atd.). Zaznamenali jsme 7 případů deprese/poruch nálady a žádná úmrtí.

Ze 109 hlášení na **infliximab** bylo 56 závažných a 21 spontánních, žádná fatální. V 6 případech se jednalo o použití off-label, z nichž 2 u novorozenců. Převážně se jednalo o hypersenzitivní reakce a infekce různých stupňů závažnosti.

Hlášení na další léčivé látky, jako jsou fingolimod, certolizumab, interferon beta-1A, etanercept, alemtuzumab a natalizumab tvořila v roce 2018 zbývajících cca 20 % (285 hlášení).

ONKOLOGIKA

V roce 2018 jsme obdrželi celkem **1 065** případů hlášení podezření na nežádoucí

účinek v souvislosti s onkologickou léčbou. Velká většina těchto případů byla doprovázena neúčinností léčby projevující se progresí onemocnění či metastázemi. Vzhledem k často těžkému zdravotnímu stavu onkologických pacientů, široké škále dříve či současně užívaných léků a přítomnosti dalších doprovodných faktorů bývá potvrzení či vyvrácení kauzální souvislosti mezi určitým nežádoucím účinkem a daným léčivým přípravkem v mnoha případech nemožné.

Ze všech přípravků řadících se mezi onkologická léčiva, tj. látky pro účely tohoto stručného přehledu spadající do ATC skupiny L01 a L02, se hlášení nejčastěji týkala **fluorouracilu** s počtem **89** hlášení a **irinotekanu** s počtem **76** hlášení. Na **aflibercept**, indikovaný k použití v kombinaci s chemoterapií irinotekan/fluorouracil/kyselina folinová k léčbě dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, který je rezistentní nebo progredoval po léčbě režimem obsahujícím oxaliplatinu, jsme v roce 2018 obdrželi **61** hlášení.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Červen – listopad 2019

Methotrexát - bylo ukončeno celoevropské přehodnocení, jehož hlavním tématem bylo přehodnocení rizika chyb (medication errors) v podávání/používání. Methotrexát byl v mnoha případech podáván jednou denně místo jednou týdně, což vedlo u některých pacientů k vážným následkům včetně smrti. Proto byl vydán soubor opatření k prevenci těchto chyb, který naleznete zde <http://www.sukl.cz/methotrexat-nova-doporuceni-k-prevenci-chyb-v-podavani>. Zdravotnickí pracovníci byli o změnách informováni

farmaceutickými společnostmi dopisem.

Cyproteron acetát - Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) aktuálně přehodnocuje nová data týkající se již známého rizika meningiomu. Nedávná studie ve Francii ukázala, že riziko vzniku meningiomu, ačkoli je stále velmi nízké, může být zvýšené u pacientů užívajících dlouhodobě vysoké dávky cyproteronu. Studie také ukázala, že u pacientů, u nichž byla léčba cyproteronem přerušena po dobu alespoň jednoho roku, bylo riziko rozvoje těchto nádorů výrazně nižší, ale stále o něco vyšší, než je obvyklé.

Přehodnocení ukáže, je-li potřeba změny v registraci léčivých přípravků obsahujících cyproteron. <http://www.sukl.cz/cyproteron-acetat-zahajeno-prehodnoceni-rizika-meningiomu>.

Conoxia 100% medicínální plyn, stlačený - v souvislosti se zvýšenou četností případů zahoření 2l lahví léčivého přípravku bylo vydáno upozornění SÚKL, zaslán Informační dopis společnosti Linde a publikován Stručný návod k ventilu. Všechny informace naleznete na odkazech zde: <http://www.sukl.cz/conoxia-100-medicinalni-plyn-stlaceny> a <http://www.sukl.cz/conoxia-100-medicinalni-plyn-stlaceny>

www.sukl.cz/upozorneni-sukl-k-lecivym-pripravkum-obsahujicim-kyslik-v.

PICATO (ingenol mebutát) - v září letošního roku jsme Vás informovali o zahájení přehodnocení přínosů a rizik léčby přípravkem Picato, s ohledem na možné zvýšené riziko rakoviny kůže. Tento léčivý přípravek je určen k léčbě aktinické keratózy. Jeho texty již obsahují informaci o hlášeních z poregistračních studií (keratoakantom) a další se bude doplňovat (bazocelulární karcinom, Bowenova choroba, karcinom skvamózních buněk) <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-picato>. EMA nyní hodnotí všechny dostupné informace včetně dat z probíhajících studií, o výsledcích procedury Vás budeme informovat.

<http://www.sukl.cz/picato-ingenol-mebutate-riziko-rakoviny-kuze>

Linoladiol N – již v roce 2014 přezkoumala EMA rizika systémové absorpce u vaginálních krémů s vysokým obsahem estradiolu (v ČR se týká pouze přípravku Linoladiol N). Na základě výsledků doporučila omezit používání těchto krémů nejdéle na 4 týdny. Farmakovigilanční výbor PRAC se k tomuto tématu vrátil letos v podrobném přehodnocení přínosů a rizik této léčby a znovu potvrdil původní závěry.

Linoladiol N pro vaginální podání má být užíván pouze jako jednorázová léčba trvající maximálně 4 týdny. <http://www.sukl.cz/linoladiol-n-doba-lecby-jen-4-tydny>.

Po zakončení celoevropského přehodnocení však firma Dr. August Wolff podala žádost o nové přehodnocení (tzv. re-examination). Nyní tedy probíhá nové přehodnocení stejných údajů, avšak byl vybrán jiný zpravodaj a spoluzpravodaj, než v předchozím přehodnocení.

Lemtrada (alemtuzumab) – nová doporučení, která nahrazují dočasná, vydaná v dubnu 2019. Farmakovigilanční výbor PRAC doporučil omezit použití přípravku Lemtrada na případy relabující remitující roztroušené sklerózy u dospělých, která je vysoce aktivní i přes vhodnou léčbu alespoň jednou terapií modifikující onemocnění nebo pokud se onemocnění rychle zhoršuje (výskyt dvou a více těžkých relapsů za rok a nové poškození mozku zjištěné MRI zobrazením). Lemtrada se dále nesmí používat u pacientů s určitými poruchami srdce, oběhu krve nebo její srážlivosti a u pacientů s dalšími autoimunitními poruchami (kromě roztroušené sklerózy). Přípravek musí být podáván v nemocnici s rychle dostupnou intenzivní péčí za účasti odborníků specializovaných

v zvládání závažných nežádoucích reakcí. Další informace zde <http://www.sukl.cz/lemtrada-doporuceni-a-opatreni-k-omezeni-rizika-zavaznych> a zde <http://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-zavery-celoevropskeho-prehodnoceni>.

Xeljanz (tofacitinib) – nová doporučení nahrazují dočasná opatření zavedená v květnu 2019.

Závěrem celoevropského přehodnocení je, že tento léčivý přípravek může u rizikových pacientů přispívat k vzniku krevních sraženin v plicích a hlubokých žilách. Farmakovigilanční výbor PRAC proto doporučuje používat Xeljanz s opatrností u pacientů s vysokým rizikem krevních sraženin. Používání udržovací dávky 10 mg dvakrát denně u vysoce rizikových pacientů s ulcerózní kolitidou by mělo být omezeno jen na případy, kdy neexistuje jiná vhodná léčba. Výbor dále doporučuje, aby byli pacienti starší 65 let léčeni přípravkem Xeljanz pouze v případě, že neexistuje žádná alternativní léčba. Stručné shrnutí dat ze studií a informace k rizikovým pacientům naleznete zde <http://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-zavery-celoevropskeho-prehodnoceni>.

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

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

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

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

Nežádoucí účinky léčiv

Duben – listopad 2019

30. 9. 2019	epinefrin / Emerade / PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Informace o závadě v jakosti přípravku Emerade. DHPC	
23. 9. 2019	levothyroxinum natricum / Euthyrox / Merck spol. s.r.o.
Euthyrox (levothyroxinum natricum) změna pomocných látek – sledování pacientů, kteří přešli na nové tablety. DHPC	
23.9.2019	ingenol-mebutát / Picato / LEO Laboratories Ltd, Irsko
▼ Picato (ingenol mebutát) – používejte s opatrností u pacientů s maligním nádorovým onemocněním kůže v anamnéze. DHPC	
16. 9. 2019	methotrexát / Methotrexat Ebewe, Nordimet, Metoject Pen, Metoject, Trexan, Trexan Neo, Injexate, Methotrexat Accord / Sandoz, s.r.o., Nordic Pharma, s.r.o., Medac GmbH, Orion Pharma, s.r.o., Accord Healthcare, s.r.o.
Methotrexát – doporučení k zamezení potenciálně smrtelných chyb v dávkování při podávání methotrexátu k léčbě autoimunitních onemocnění. DHPC	
3. 9. 2019	blinatumomab / Blincyto / Amgen, s.r.o.
Blincyto (blinatumomab) – Objasnění postupu premedikace dexamethasonem u pediatrických pacientů. DHPC	
2. 9. 2019	fingolimod / Gilenya / Novartis, s.r.o.
Gilenya (fingolimod) – nová kontraindikace u těhotných žen a u žen ve fertilním věku, které neuvžívají spolehlivou antikoncepci. DHPC	
2. 9. 2019	přípravky parenterální výživy / všechny LP obsahující aminokyseliny a /nebo lipidy / Baxter CZECH, s.r.o., B. Braun Melsungen AG, Fresenius Kabi AB
Přípravky parenterální výživy: ochrana před světlem nutná pro snížení rizika závažných nežádoucích účinků u předčasně narozených novorozenců. DHPC	
25. 7. 2019	tramadol hydrochlorid / Tramal 100/1ml perorální roztok, 1x10 ml, Tramabene 100mg/ 1 ml perorální roztok, 1x10ml, Tralgit 100mg/ 1 ml perorální roztok, 1x10ml, Tramal 100mg/1ml perorální roztok, 1x96 ml, Tramabene 100mg/ 1ml perorální roztok, 1x100ml, Tralgit 100mg/1ml perorální roztok, 1x96 ml/ Stada Arzneimittel AG, Ratiopharm GmbH, Zentiva, a.s.
Tramadol-hydrochlorid 100 mg/1 ml ve formě perorálního roztok – opatření v souvislosti s hlášením neúmyslného předávkování z důvodu chyby v medikaci. DHPC	
28. 6. 2019	tocilizumab / RoActemra / Roche Registration GmbH
Léčivý přípravek RoActemra (tocilizumab): riziko závažného poškození jater včetně akutního selhání jater vyžadujícího transplantaci jater. DHPC	
27. 6. 2019	febuxostat / Adenuric / Menarini
Adenuric (febuxostat): zvýšené riziko kardiovaskulárního úmrtí a úmrtí ze všech příčin u pacientů léčených febuxostatem ve studii CARES. DHPC	
17. 6. 2019	alemtuzumab / Campath / Sanofi-aventis, s.r.o
Alemtuzumab (Campath): nové bezpečnostní informace pro přípravek Lemtrada (alemtuzumab) v indikaci roztroušená skleróza. DHPC	
7. 6. 2019	daratumumab / Darzalex / Janssen-Cilag s.r.o.
▼ Darzalex (daratumumab) a riziko reaktivace viru hepatitidy B. DHPC	

28. 5. 2019	tofacitinib / Xeljanz / Pfizer, s.r.o.
Xeljanz ▼ (tofacitinib): zvýšené riziko plicní embolie a mortality v klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou léčených tofacitibem v dávce 10 mg dvakrát denně. DHPC	
20. 5. 2019	apixaban / Eliquis / Bristol-Myers Squibb/ Pfizer EEIG/ dabigatran-etexilát / Pradaxa / Boehringer Ingelheim International GmbH / edoxaban / Lixiana / Daiichi Sankyo Europe GmbH / rivaroxaban / Xarelto / Bayer AG
Apixaban (Eliquis), dabigatran-etexilát (Pradaxa), edoxaban (Lixiana) a rivaroxaban (Xarelto) se nedoporučují u pacientů s antifosfolipidovým syndromem z důvodu možného zvýšeného rizika recidivujících trombotických příhod. DHPC	
9. 5. 2019	lapatinib / Tyverb / Novartis s.r.o.
Lapatinib (Tyverb) – důležitá změna v Souhrnu údajů o přípravku. DHPC	
6. 5. 2019	olaratumab / Lartruvo / eli Lilly ČR, s.r.o.
▼ Lartruvo (olaratumab): zrušení registrace v Evropské unii v důsledku nedostatečné terapeutické účinnosti. DHPC	
24. 4. 2019	alemtuzumab / Lemtrada / Sanofi
Lemtrada (alemtuzumab): omezení používání z důvodu závažných bezpečnostních obav. DHPC	
16. 4. 2019	citalopram / Citalec 20 Zentiva / Zentiva, k.s.
Citalec 20 Zentiva (citalopram): záměna blistrů v šarži č. 2140918. DHPC	
9. 4. 2019	fibrinogen / Haemocoplettan / CSL Behring GmbH
Upozornění na změnu skladovacích podmínek léčivého přípravku Haemocoplettan P (1 g a 2 g). DHPC	
9. 4. 2019	fluorochinolony: ciprofloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rifloxacin a / všechny LP s obsahem uvedených látek určené pro systémové a inhalační podání / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem fluorochinolonů určených pro systémové a inhalační podání
Chinolonová a fluorochinolonová antibiotika pro systémové a inhalační podání: riziko dlouhotrvajících, invalidizujících a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků a omezení používání. DHPC	

Přehled edukačních materiálů

duben – listopad 2019

14. 11. 2019	mikafungin / všechny LP s obsahem mikafunginu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem mikafunginu
13. 11. 2019	dapagliflozin / Forxiga / AstraZeneca Czech Republic, s.r.o.
8. 11. 2019	tolvaptan / Jinarc / Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
1. 11. 2019	infiximab / všechny LP s obsahem infiximabu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem infiximabu
1. 11. 2019	golimumab / Simponi / Merck Sharp & Dohme

Nežádoucí účinky léčiv

30. 10. 2019	atezolizumab / Tecentriq / Roche, s.r.o.
24. 10. 2019	pirfenidon / Esbriet / Roche, s.r.o.
23. 10. 2019	pembrolizumab / Keytruda / Sharp & Dohme s.r.o.
22. 10. 2019	blinatumomab / Blincyto / Amgen, s.r.o.
15. 10. 2019	methoxyfluran / Penthrox / Mundipharma GesmbH
15. 10. 2019	avelumab / Bavencio / Merck Europe B.V.
3. 10. 2019	dapoxetin / Priligy / Berlin-Chemie
9. 9. 2019	pomalidomid / Imnovid / Celgene, s.r.o.
30. 8. 2019	ipilimumab / Yervoy / Bristol-Myers Squibb
26. 8. 2019	cemiplimab / Libtayo / Sanofi-aventis, s.r.o.
15. 8. 2019	inzulin glargin / Toujeo 300 jednotek/ml SoloStar, Toujeo 300 jednotek/ml DoubleStar / Sanofi-aventis
9. 8. 2019	adalimumab / Idacio / Fresenius Kabi, s.r.o.
2. 8. 2019	vismodegib / Erivedge / Roche, s.r.o.
9. 7. 2019	axicabtagen ciloleucel / Yescarta / Gilead Sciences, s.r.o.
1. 7. 2019	crizotinib / Xalkori / Pfizer Ltd
25. 6. 2019	rivaroxaban / Xarelto / Bayer
12. 6. 2019	adalimumab / Hyrimoz / Sandoz, s.r.o.
4. 6. 2019	leflunomid / všechny LP s obsahem leflunomidu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem leflunomidu
3. 6. 2019	atomoxetin / všechny LP obsahující atomoxetin / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem atomoxetinu
30. 5. 2019	tisagenlecleucel / Kymriah / Novartis, s.r.o.
29. 5. 2019	fentermin / Adipex Retard / G.L. Pharma s.r.o.
24. 5. 2019	bosentan / Stayveer / Marklas Nederland BV
23. 5. 2019	lenalidomid / Revlimid / Celgen, s.r.o.
15. 5. 2019	darvadstrocel / Alofisel / Takeda Pharm, s.r.o.
30. 4. 2019	ambrisentan / Volibris / GlaxoSmithKline, s.r.o.
11. 4. 2019	adalimumab / Amgevita / Amgen, s.r.o.
5. 4. 2019	mannitol / Bronchitol 40 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce / Pharmaxis Europe Limited
2. 4. 2019	fingolimod / Gilenya / Novartis
1. 4. 2019	nivolumab / Opdivo / Bristol-Myers Squibb