

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Po zveřejnění minulého čísla zpravodaje jsme dostali podnět od farmaceuta, který se zajímal o smysl dělicí rýhy na léčivých přípravcích a přál si dočíst se o tomto tématu více v dalším čísle. Zpravodaj je věnovaný farmakovigilanci, resp. nežádoucím účinkům léčivých přípravků a články do něj připravují hodnotitelé z Odboru farmakovigilance. Vysvětlení smyslu dělicí rýhy nespádá do oblasti farmakovigilance, takže takový článek neumí Odbor farmakovigilance připravit. Protože však velmi vítáme jakékoli reakce čtenářů, rozhodli jsme se požadavek splnit a oslovili jsme kolegy z Odboru farmaceutického posuzování, pro které se jedná o běžnou znalost. Toto číslo zpravodaje tedy přináší mimo

jiné články Dělení tablet, který nepatří mezi standardně uváděná témata. Děkujeme kolegům z Odboru farmaceutického posuzování za jeho přípravu a děkujeme i farmaceutovi, který podnět poslal. Jsme rádi, že je čtenářem našeho zpravodaje.

Kromě mimořádného článku o dělení tablet přinášíme standardně několik zajímavých kazuistik z nahlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv a také několik souhrnných článků o riziku prodloužení intervalu QT způsobeného léky, o nových doporučeních k používání SABA v léčbě astmatu a připomenutí rizika tolperisonu a jeho schváleného podávání.

Nahlásili jste nám...

Ramipril a onycholýza

Přijali jsme hlášení zajímavého případu poruchy nehtů při užívání ACE inhibitoru ramipril. Po měsíční terapii ramiprilem pozorovala 77letá pacientka odlučování kousků nehtů. Postupně se více nehtů na obou rukách odloučilo až na nehtové lůžko. Jako první diagnóza se nabízela onychomykóza. Pacientka navštívila kožní ambulanci, kde ale bylo vysloveno podezření na nežádoucí účinek ramiprilu a byla potvrzena onycholýza (viz první obrázek – zveřejněn se souhlasem pacientky). Terapie ramiprilem byla ukončena a odlučování nehtů se zastavilo. Regenerace nehtů je pomalý proces, po půlroce od vysazení je ale zjevné výrazné zlepšení stavu nehtů (viz druhý obrázek).

Souhrn údajů o přípravku s obsahem ramiprilu uvádí onycholýzu jako vzácný nežádoucí účinek (s frekvencí méně než u 1 z 1 000 pacientů¹). Mechanismem vzniku je akutní toxicita na epitelu nehtového lůžka se ztrátou adheze mezi lůžkem a nehtovou ploténkou. Nehtová ploténka se oddělí od lůžka a zbledlá, poté následuje její nebolestivé odlučování po malých kouscích.²

Podle informací z literatury lze obnovu nehtů na rukách očekávat za 4–6 měsíců, u nehtů na nohách



Obr. 1: Onycholýza za prstech ruky – obrázek zveřejněn se souhlasem pacientky

za dvojnásobek času. Součástí diagnostiky je zhlédem k potenciálu léků vytvářet různé nehtové poruchy důkladná léková anamnéza. Diferenciální diagnostika

Obsah

Úvod

» strana 1

Nahlásili jste nám...

» strana 1

Ramipril a onycholýza

» strana 1

Sorafenib a průjem u nekompliantního pacienta

» strana 2

Dexamethason a off-label použití ve stomatologii

» strana 2

Vliv léků na interval QT

» strana 3

SABA – místo v nové strategii léčby astmatu

» strana 4

Tolperison – připomenutí rizika hypersenzitivních reakcí

» strana 4

Dělení tablet

» strana 5

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

» strana 6

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

» strana 6

Přehled edukačních materiálů

» strana 6

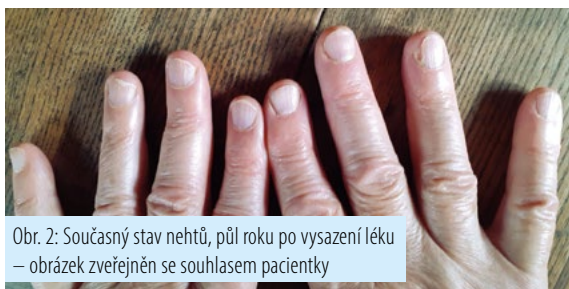
vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Obr. 2: Současný stav nehtů, půl roku po vysazení léku – obrázek zveřejněn se souhlasem pacientky

zahrnuje onychomykózu, tumory, pseudomonádovou infekci nehtů a syndrom žlutého nehtu (vzácná nehtová

porucha spojená s lymfedémem a dýchacími potížemi).³

Jedná se o druhé hlášení onycholýzy ve spojení s užíváním ramiprilu zaznamenané v české databázi nežádoucích účinků. Pro jiné ACE inhibitory zatím onycholýza / porucha nehtů nebyla hlášena. Tato kazuistika má za cíl upozornit na zaznamenaný vzácný nežádoucí účinek u stále široce používaného ACE inhibitoru ramiprilu. Je vhodné zvážit tuto možnost u léčených pacientů

s projevy poruchy nehtů, i když se na první pohled nabízí diagnóza onychomykózy.

Literatura:

- 1) SmPC originálního léčivého přípravku s ramipilem
- 2) Piraccini B. M., Iorizzo M. Drug reactions affecting the nail unit: diagnosis and management. *Dermatol Clin.* 2007 Apr; 25 (2): 215–21, vii; doi: 10.1016/j.det.2007.01.006. PMID: 17430758.
- 3) [Onycholysis | DermNet \(dermnetnz.org\)](https://dermnetnz.org/) 10. 10. 2023

Sorafenib a průjem u nekompliantního pacienta

Terapie nádorových onemocnění je spojena s řadou nežádoucích účinků, přičemž k nejčastějším patří poruchy trávicího systému manifestující se jako průjem, nauzea nebo zvracení. Sorafenib se řadí mezi proteinázové inhibitory a je používán v onkologické terapii k léčbě inoperabilního nebo metastazujícího hepatocelulárního karcinomu a metastazujícího karcinomu ledvin. Průjem, nauzea a zvracení patří mezi velmi časté nežádoucí účinky projevující se v souvislosti s jeho užíváním.

Obdrželi jsme hlášení od zdravotnického pracovníka popisující případ 74letého pacienta léčeného pro hepatocelulární karcinom v terénu nealkoholické jaterní cirhózy a portální hypertenze, po krvácení z jícnových varixů. Eventuální přidružená onemocnění nebyla v hlášení uvedena. Hlášení

popisuje, že pacient byl poučen o nežádoucích účincích léčby, s léčbou souhlasil a byl mu také lékařem předán bližší neurčený edukační materiál popisující doporučené postupy v případě průjmu, a to ve smyslu nutnosti přerušení terapie.

Pacient však ona doporučení nerespektoval a v terapii pokračoval, přestože se u něj objevily průjmy a zvracení. Souběžně též kromě jiného užíval diuretika a ACE inhibitory (Furon 40 mg 1–0–0, Verospiron 50 mg 2–0–1, Triplixam 10 mg + 2,5 mg + 10 mg 1–0–0), což mohlo celkové odvodnění organismu spojené se zvracením a průjmy zesílit. Po 17 dnech od zahájení terapie u pacienta došlo k výrazné dehydrataci s akutním selháním ledvin a nutností převozu rychlou záchrannou službou, kdy byl pacient přijat na kliniku urgentní medicíny pro dehydrataci a minerálovou dysbalanci

s hyperkalémií při akutním poškození ledvin. Na urgentním oddělení byla zahájena intenzivní intravenózní rehydratace, pacientův stav se postupně zlepšil a průjmy ustaly.

Kompliance v onkologické léčbě může hrát klíčovou roli při jejím úspěchu. Obvykle se setkáváme s tím, že pacient v důsledku nežádoucích účinků léčbu samovolně přeruší, sníží si doporučenou dávku nebo prodlouží intervaly podávání bez konzultace s ošetřujícím lékařem, což ve výsledku může zásadně ovlivnit výsledek terapie. Ve výše uvedeném případě nicméně došlo k opačnému jevu, kdy pacient v terapii pokračoval, i když měl léčbu vzhledem k závažnosti projevených nežádoucích účinků přerušit. V tomto případě nepomohly ani edukační materiály, kde bylo přerušování léčby v důsledku průjmu výslovně doporučováno.

Dexamethason a off-label použití ve stomatologii

Období farmakovigilance si v minulých měsících všiml informace v internetové diskusi na webu mladých lékařů (www.mladilekarnici.cz) týkající se pozorovaných neobvyklých nežádoucích účinků po podání léčivého přípravku obsahujícího dexamethason-dihydrogen-fosfát. Z diskuse vyplývala nejistota, zda a kam by se mělo takové pozorování nahlásit.

Na SÚKL bylo později, zřejmě v souvislosti s proběhlou internetovou diskusí, nahlášeno 6 případů podezření na nežádoucí účinky po podání léčivého přípravku obsahujícího dexamethason-dihydrogen-fosfát. Všechna hlášení pocházela z 1 pracoviště od lékaře-stomatologa, který u 6 různých pacientů popisoval ostrou, neobvykle silnou bolest v místě podání léčivého přípravku, a to i přes předchozí aplikaci lokálního anestetika. Přípravek byl aplikován po velmi obtížných extrakcích zubů moudrosti – i. m. do m. masseter. Dále bylo v hlášeních zmíněno, že u dřívějších šarží (jiná barva obalu) k těmto nežádoucím reakcím u pacientů nedocházelo.

Na základě těchto informací bylo u léčivého přípravku provedeno šetření podezření na závadu v jakosti, závada předemětné šarže však nebyla prokázána. U léčivého přípravku také v nedávné době došlo ke změně ve složení pomocných

látek, bylo tedy zvažováno, zda by aplikace nové šarže mohla působit na pacienty jinak. Dle vyjádření Oddělení posuzování farmaceutické dokumentace SÚKL k této změně složení došlo u více různých přípravků se stejnou léčivou látkou a obdobnými indikacemi. Vzhledem k dodávkám a spotřebám (desítky tisíc balení za rok 2023) bychom očekávali více hlášení podezření na nežádoucí účinky z různých míst ČR. Provedená šetření tedy nepotvrdila závadu v jakosti ani vliv změny složení pomocných látek a nebylo třeba provádět žádná bezpečnostní opatření.

Velmi důležité je na tomto místě zmínit, že **léčivé přípravky obsahující dexamethason-dihydrogen-fosfát v současné době nejsou v ČR indikovány pro použití ve stomatologii. Jde tedy o off-label užití, při kterém se mohou vyskytnout jiné nežádoucí účinky než při schváleném užití.**

SÚKL v Centrální databázi nežádoucích účinků (CDNU) dále eviduje hlášení off-label použití léčivého přípravku obsahujícího dexamethason-dihydrogen-fosfát z 1 očního pracoviště z r. 2013, kdy byl přípravek aplikován i. m. do m. orbicularis oculi. Lék byl aplikován z různých balení téže šarže různými lékaři

v časovém rozmezí 10 dní. Během těchto 10 dní se u 5 pacientů objevil výrazný měkký otok kolem místa vpichu, indurace a erytém. Tyto případy byly také prošetřeny Oddělením závad v jakosti SÚKL, závada předemětné šarže nebyla potvrzena.

Na základě internetové diskuse zmíněné v úvodu bychom rádi připomněli všem lékařům, lékárníkům a dalším zdravotnickým pracovníkům, že hlášení podezření na závažné a neočekávané nežádoucí účinky na SÚKL je povinností vyplývající ze zákona o léčivech. SÚKL disponuje nejen českými, ale i komplexními celoevropskými daty pro veškeré registrované léčivé přípravky a s těmito daty dále pracuje. Na základě existující podhlášenosti je ve farmakovigilanci důležité každé jednotlivé hlášení a někdy i pouze jediné dobře popsané závažné hlášení může být podnětem pro bezpečnostní přehodnocení, které může vyústit v poznání nových nežádoucích účinků.

Celý proces nahlášení je relativně jednoduchý (u nekomplikovaného hlášení zabere pouze pár minut). Nově aktualizovaný formát webového formuláře, který je uživatelsky přívětivější, je dostupný na našich webových stránkách <https://nezadouciucinky.sukl.cz/>.

Vliv léků na interval QT

Dostali jsme dotaz, zda pacienti s diabetem mohou být léčeni antipsychotiky, antibiotiky či prokinetiky a zda u nich tato léčba neúměrně nezvyšuje riziko prodloužení intervalu QT.

Některé léčivé látky (jako např. některá antibiotika, prokinetika, antipsychotika nebo i jiné léčivé látky) mohou v kombinaci s ostatními faktory vést k prodloužení repolarizace srdečních komor, což se projeví prodloužením intervalu QT na EKG. Prodloužení intervalu QT je stav, který může vyústit v rozvoj závažných komorových arytmí (arytmie typu Torsades de Pointes – TdP). Arytmie tohoto typu jsou krátkodobé, ale mohou se opakovat rychle za sebou a mohou přecházet do fibrilace srdečních komor. To je velice závažný stav vyžadující rychlou lékařskou pomoc ve formě defibrilace. Bez defibrilace končí tento stav ve většině případů úmrtím pod obrazem náhlé srdeční smrti. Jedná se o vzácné, ale dlouhodobě známé riziko, které se snažíme během farmakoterapie minimalizovat ovlivněním dalších faktorů, které k prodloužení intervalu QT přispívají. Mezi ovlivnitelné faktory podporující prodloužení intervalu QT patří nízká hladina draslíku a magnézia či vysoká hladina cholesterolu v krvi, obezita, vysoký krevní tlak, pomalá srdeční činnost (bradykardie), zvýšená činnost štítné žlázy a některá onemocnění srdce. Mezi známé rizikové faktory patří také špatně kompenzovaný diabetes mellitus, který zvyšuje riziko srdečního selhání, což je také rizikový faktor pro vznik prodloužení intervalu QT. Diabetes však ovlivňuje riziko srdeční zástavy nejen prodloužením intervalu QT, ale také zvyšuje riziko akutního infarktu myokardu s následně vyšší mortalitou, než je mortalita na infarkt myokardu v populaci bez diabetu. Vedle těchto rizikových faktorů existují ještě další rizikové faktory, které ale ovlivnit neumíme, mezi ně patří vysoký věk, ženské pohlaví a genetické predispozice (vrozené prodloužení intervalu QT nebo jiné genetické abnormality ovlivňující funkci iontových kanálů v srdečních buňkách). Je zřejmé, že na prodloužení intervalu QT se spoluúčastní mnoho různých faktorů a riziko je u každého pacienta různé s ohledem na kombinaci a závažnost jednotlivých rizikových faktorů. V úvahu musíme vzít také potenciální lékové interakce – zvýšené prodloužení intervalu QT při

podávání více rizikových léčiv nebo farmakokinetické interakce vedoucí ke zvýšení efektu jednoho z podávaných přípravků (lze dohledat v souhrnu údajů o přípravku – SmPC – nebo v databázích zabývajících se lékovými interakcemi).

Zástupců ve skupině antipsychotik, antibiotik a prokinetik je mnoho a není možné tvrdit, že pro každého zástupce je riziko prodloužení intervalu QT stejné. Každopádně lze předpokládat, že léčiva, která prodloužují interval QT, zvyšují riziko náhlé srdeční zástavy, a to jak u skupiny pacientů – diabetiků s kardiovaskulárním onemocněním, tak u skupiny pacientů bez kardiovaskulárního onemocnění. Samotné onemocnění cukrovkou je úzce spjato s jiným kardiovaskulárním onemocněním a cukrovka druhého typu pravděpodobnost náhlé srdeční zástavy zvyšuje dvojnásobně. Proto kombinace cukrovky a léků prodloužujících interval QT riziko náhlé srdeční zástavy logicky zvyšuje. V praxi si jsou lékaři vědomi možných rizikových faktorů při preskripci léčiv s potenciálem prodloužit interval QT (viz SmPC těchto léčiv) a vědí, že u těchto pacientů je nutná opatrnost.

Antipsychotika mohou prodloužit interval QT a tento nežádoucí účinek patří mezi očekávané nežádoucí účinky, tzn. je popsán v SmPC. K minimalizaci tohoto nežádoucího účinku je nutné před nasazením antipsychotik vyloučit možné rizikové faktory, které mohou tento nežádoucí účinek zvýraznit. Náhlé úmrtí z kardiovaskulárních příčin po podání antipsychotik bylo popsáno u starších pacientů s demencí. Tato souvislost může být výraznější u haloperidolu než u některých atypických antipsychotik. Není objasněno, do jaké míry lze tuto souvislost přisoudit léčivému přípravku nebo charakteristikám pacienta. V SmPC antipsychotik (např. olanzapinu) je pro předepisující lékaře uvedeno upozornění na zvýšenou opatrnost pro možné prodloužení intervalu QT, je-li antipsychotikum předepisováno s jinými léky prodloužující interval QT, obzvláště u starších pacientů, u pacientů s vrozeným prodloužením intervalu QT, městnavým srdečním selháním, srdeční hypertrofií, hypokalémií nebo hypomagnezémií.

Co se týče prodloužení intervalu QT u antibiotik, tuto vlastnost mají především

antibiotika ze skupiny makrolidů a fluorchinolonů a některými zdroji je uváděno nízké riziko také pro antibiotikum metronidazol. Antibiotika jsou předepisována pro léčbu bakteriálních infekcí, které mohou v některých případech způsobovat závažné komplikace, nebo dokonce ohrožovat pacienta na životě. Riziko prodloužení intervalu QT a z něho vyplývající arytmie typu TdP musí být před předepsáním těchto antibiotik zváženo, nicméně při dodržení opatření uvedených v SmPC je považováno za méně významné a není důvodem pro nepředepsání antibiotika, pokud je jeho podávání indikováno.

Riziko prodloužení intervalu QT u prokinetik, jako je např. domperidon a metoklopramid, je v SmPC rovněž dobře popsáno a před nasazením je nutné vyloučit rizikové faktory. Toto riziko by mělo být vzhledem k informacím obsaženým v SmPC v klinické praxi dobře známo.

Některé léky, u nichž bylo riziko prodloužení intervalu QT výrazné, byly z důvodu tohoto rizika staženy z trhu (např. prokinetikum cisaprid, cerivastatin k léčbě hypercholesterolémie, antipsychotikum thioridazin aj.).

Závěrem můžeme konstatovat, že prodloužení intervalu QT může být spojeno s náhlou srdeční zástavou. Potenciál prodloužit interval QT má mnoho léčiv, mezi která mj. patří makrolidová a fluorchinolonová antibiotika, antipsychotika a prokinetika, a před jejich nasazením je proto u pacienta nutné vyloučit možné další závažné rizikové faktory ovlivňující interval QT (např. poruchu srdečního rytmu nebo TdP v anamnéze). Pacienti s cukrovkou mají zvýšené riziko náhlého srdečního úmrtí plynoucí ze špatně kompenzované cukrovky a při podávání léčiv, které prodloužují interval QT, se riziko zvyšuje. Většina rizikových léčiv je však obtížně nahraditelná a pacient z této léčby významně profituje, lékař tak vždy při nasazení léčby zvažuje, zda je pacient více ohrožen rizikovým léčivem, nebo nemocí, pro niž je léčivo indikováno. Riziko vzniku závažné arytmie TdP je všeobecně relativně nízké, navíc riziku prodloužení intervalu QT lze do značné míry předcházet vyloučením dalších rizikových faktorů a také lze vznik rizika kontrolovat opakovaným EKG vyšetřením.

SABA – místo v nové strategii léčby astmatu

Krátkodobě působící beta-sympatomimetika (SABA), u nás inhalační léky obsahující salbutamol, terbutalin nebo fenoterol, představovala s ohledem na svůj bronchodilatační účinek s rychlým nástupem základní možnost léčby akutního bronchospasmu v rámci takzvané záchranné medikace u astmatických pacientů. V případě lehké formy astmatu byla dokonce monoterapie SABA (bez inhalačního kortikosteroidu – ICS) možnou léčebnou strategií první volby asi 50 let.

Výsledky studií z posledních let naznačují, že pravidelné užívání SABA v monoterapii, dokonce jen 1–2 týdny, je spojené se zvýšenou reaktivitou dýchacích cest, snížením bronchodilatačního účinku, zvýšením alergické reakce a zvýšením počtu eosinofilů (Hancox, 2000; Aldridge, 2000), což vede ke zvýšené potřebě bronchodilatace a nadměrnému používání beta-sympatomimetik. Podle Nwaru, 2020 je u nadměrného užívání dále prokázána souvislost se zvýšeným výskytem exacerbací astmatu a fatálních případů astmatu.

Přitom použití as-needed nízkodávkového ICS s formoterolem snižuje riziko závažných exacerbací o 60–64 % (studie SYGMA 1, Novel START) proti použití as-needed SABA a riziko je stejné u použití nízké dávky ICS jako udržovací terapie.

Proto s ohledem na výsledky studií byla u věkové skupiny nad 6 let změněna

základní strategie záchranné léčby a udržovací léčby lehké formy astmatu a monoterapie SABA už není nadále doporučovaná. I když se strategie léčby mezi věkovou skupinou 6–11 let a více než 12 let liší, společným principem zůstává, že je vždy s bronchodilatačním lékem podán ICS kvůli protektivnímu účinku proti vlivu beta-sympatomimetik, a to buď v rámci udržovací léčby u věkových skupin 6–11, 12 a více, nebo v rámci záchranné medikace pouze u věkové skupiny 12 a více.

Záchranná medikace u věkové skupiny 6–11 let:

As-needed SABA nebo as-needed nízkodávkovaný ICS + formoterol u těžšího astmatu.

Udržovací léčba lehké formy astmatu u věkové skupiny 6–11 let:

- ICS pokaždé se SABA dávkou,
- nízkodávkovaný ICS jako udržovací léčba.

Záchranná medikace u věkové skupiny nad 12 let:

- referenční volbou je as-needed nízkodávkovaný ICS + formoterol,
- alternativní, ale nepreferovanou volbou je as-needed SABA.

Udržovací léčba lehké formy astmatu u věkové skupiny nad 12 let:

- preferenčně – as-needed nízkodávkovaný ICS + formoterol,

- alternativně – ICS pokaždé se SABA dávkou nebo nízkodávkovaný ICS jako udržovací léčba.

Před preskripcí SABA je nezbytné vždy zkontrolovat udržovací léčbu pacienta (adherence k ICS léčbě bývá dost špatná), případně vysvětlit pacientovi, proč monoterapie SABA k léčbě astmatu nestačí.

Rovněž je důležité zkontrolovat, jestli nestoupá potřeba bronchodilatačních léků, která svědčí o špatné kontrole astmatu.

V rámci pravidelného hodnocení aktuálních bezpečnostních informací týkajících se krátkodobě působících bronchodilatačních léků terbutalinu, fenoterolu a salbutamolu byly s ohledem na výše uvedenou změnu v léčebné strategii astmatu ve strategii léčby astmatu GINA (Global initiative for Asthma) upraveny texty doprovázející tyto přípravky tak, aby v nich pro věkovou skupinu nad 6 let byla v bodě 4.4 informace o nedoporučení SABA monoterapie a informace týkající se rizika SABA předávkování, resp. nadměrného užívání.

Literatura:

[GINA Main Report 2023 Front Cover \(ginasthma.org\)](https://ginasthma.org/)

Tolperison – připomenutí rizika hypersenzitivních reakcí

V souvislosti s potenciální off-label preskripcí tolperisonu (v ČR registrovaný léčivý přípravek Mydocalm) bychom rádi upozornili na možné riziko hypersenzitivních reakcí a připomněli závěry celoevropského přehodnocení bezpečnosti podle článku 31 z roku 2013. Riziko off-label preskripce je průběžně monitorováno v rámci procedury PSUSA (jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti) a na základě dříve zjištěné vyšší míry off-label preskripce byl v některých evropských zemích v roce 2020 opětovně rozeslán dopis zdravotnickým pracovníkům s odkazem na bezpečnostní informace.

V současné době výpadků některých myorelaxancií považujeme za vhodné připomenout bezpečnostní rizika spojená s užíváním

tolperisonu a připomenout jeho jedinou schválenou indikaci.

V roce 2011 bylo zahájeno celoevropské přehodnocení bezpečnosti pro tolperison v souvislosti se zvýšeným počtem případů hypersenzitivních reakcí u pacientů léčených touto léčivou látkou. Toho času nebyly hlášeny žádné fatální případy způsobené hypersenzitivní reakcí, nicméně 10 % všech případů zahrnovalo hypersenzitivní reakce s ohrožením života. Kauzální souvislost bylo možné popsat jako „možnou“ u 90 % případů. Závěrem přehodnocení byla distribuována informační dopis zdravotnickým pracovníkům a aktualizace informace o přípravku, tj. úprava SmPC (body 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.7, 4.8 a 5.2.) a odpovídajících části PIL¹.

Nejzákladnější změnou pro klinickou praxi bylo odstranění dříve schválených indikací kvůli nedostatečně prokázané účinnosti tolperisonu a ponechání jediné indikace, u níž benefit převažoval nad riziky, tj. symptomatická léčba spasticity po cévní mozkové příhodě u dospělých. Další důležitou změnou byla aktualizace bodu 4.4 SmPC zahrnující varování před možným výskytem hypersenzitivních reakcí (viz níže)¹.

„Během postmarketingového sledování tolperison-hydrochloridu byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky hypersenzitivní reakce. Hypersenzitivní reakce se vyskytovaly v rozmezí od mírných kožních reakcí až po závažné systémové reakce včetně anafylaktického šoku. Symptomy mohou zahrnovat erytém, vyrážku, kopřivku, svědění, angioedém, tachykardii,

hypotenzi nebo dyspnoe. Vyšší riziko může být u žen, u pacientů s hypersenzitivitou na jiné léky nebo s alergií v anamnéze. Při podávání tolperison-hydrochloridu je třeba zvýšené opatrnosti v případě známé hypersenzitivity na lidokain z důvodu možných zkřížených reakcí. Pacienty je třeba poučit, aby pečlivě sledovali výskyt jakýchkoli symptomů svědčících pro hypersenzitivitu a v případě výskytu těchto symptomů přestali užívat tolperison-hydrochlorid a neprodleně vyhledali lékařskou pomoc. Tolperison-hydrochlorid nesmí být znovu

podán po výskytu epizody hypersenzitivity na tolperison-hydrochlorid.²

Připomínáme, že v současné době má tolperison pouze jedinou schválenou indikaci (symptomatickou léčbu spasticity po cévní mozkové příhodě u dospělých); pokud je předepisován např. pro bolesti zad, jedná se o off-label podání, u něž riziko hypersenzitivních reakcí převyšuje léčebné přínosy.

Literatura:

1. EMA. Assessment report for tolperisone-containing medicinal products [online]. Dostupné na https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-tolperisone-containing-medicinal-products_en.pdf
2. SÚKL. SmPC tolperisonu [online]. Citováno 14. 11. 2023. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

Dělení tablet

Řada léčiv ve formě tablet s půlicí (obecně dělicí) rýhou uvádí v části 3 souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a v bodě 3 a 6 příbalové informace (PI) informaci o funkci této rýhy. Od pacientů a odborné veřejnosti zaznívají dotazy, zda má tato informace racionální základ, nebo se jedná pouze o způsob rozšíření portfolia přípravků ze strany výrobců. Jednoznačně lze odpovědět, že informace o půlicí rýze v SmPC a PI je požadavek Evropského/Českého lékopisu, Evropské Komise i Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA).

Podle Českého lékopisu mohou mít tablety jednu nebo více dělicích rýh k rozdělení do částí, které umožní buď snadnější podání léčivého přípravku, nebo podání menší dávky. Efektivnost dělicí rýhy musí být posouzena během vývoje přípravku nebo pro validační účely se záměrem určit hmotnostní stejnoměrnost rozdělených částí za použití zkoušky na dělitelnost tablet. Při této zkoušce se namátkově odebere určité množství tablet, které se ručně rozdělí podél dělicích rýh. Z každé tablety se odebere ke zkoušce jedna oddělená část, druhá část nebo ostatní části dané tablety se vyřadí. Jednotlivě se zváží každá z odebraných částí a vypočítá se průměrná hmotnost. Tablety vyhovují zkoušce, pokud nejvýše jedna jednotlivá hmotnost je mimo limit 85 % až 115 % průměrné hmotnosti dané části tablety.

Při rozdělení tablety nehrozí riziko, že by v každé dávce tablety mohlo být rozdílné množství léčivé látky z důvodu špatné stejnoměrnosti rozdělení látky v tabletě – toto je standardně zajištěno požadavkem na hmotnostní či obsahovou stejnoměrnost dávkových jednotek, tj. testem v mezioperační kontrole během výroby a/nebo ve specifikaci přípravku při propouštění z výroby. Problém při dělení tablety tkví v tom, že pacientovi by se nemuselo podařit tabletu rozdělit na stejné díly, a to z důvodu chybného provedení dělicí rýhy na tabletě výrobcem přípravku. Proto by následně mohlo být po rozdělení v jedné části tablety více hmoty (tedy více konečného přípravku = léčivé látky i látek pomocných) než v další části tablety.

Jaké jsou možnosti uvedení funkce dělicí rýhy v SmPC a PI? Lze hovořit o třech způsobech:

1. Pokud držitel rozhodnutí o registraci přípravku přidal na tabletu půlicí rýhu pouze z estetických důvodů, například k odlišení vzhledu tablety od jiného přípravku, měla by být v SmPC uvedena informace „Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety“ a výrobce přípravku nemusí provádět lékopisnou zkoušku dělitelnosti tablet.
2. Pokud držitel rozhodnutí o registraci přípravku má tabletu s půlicí rýhou, jejímž účelem je pouze zlepšit komfort pacienta při polykání tablety, ani zde nemusí

provádět zkoušku na dělitelnost tablety a SmPC by měl obsahovat upozornění „Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.“

3. Pokud držitel rozhodnutí o registraci přípravku uvede na tabletě půlicí rýhu s možností dělit tabletu na nižší dávky, musí provést lékopisnou zkoušku na dělitelnost tablet, kterou schválí Státní ústav pro kontrolu léčiv, a na základě toho pak je v SmPC uvedena formulace „Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.“

Stejná informace, jaká je uvedena v části 3 SmPC, by neměla chybět v části 6 PI.

Nezbývá než dodat, že je důležité, pro jakou tabletu má být rýha použita (tableta s okamžitým uvolňováním, tableta s řízeným uvolňováním apod). U generického přípravku záleží při rozhodování výrobce, jestli dělicí rýhu na tabletu dát a jakou funkci bude mít, také na tom, zda má dělicí rýhu referenční přípravek.

Literatura:

1. Český lékopis 2023, článek Tabulettae, 9.3: 0478
2. European pharmacopoeia 11.4, Tablets (Compressi), 01/2018: 0478
3. Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC) September 2009 (EC): https://health.ec.europa.eu/system/files/2016-11/smpc_guideline_rev2_en_0.pdf

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Topiramát – nová doporučení k omezení používání v těhotenství z důvodu zvýšeného rizika neurovývojových poruch u dětí, jejichž matky během těhotenství užívaly topiramát. Již je známo, že užívání topiramátu u těhotných žen zvyšuje riziko závažných vrozených vad.

Více na <https://www.sukl.cz/topiramát-nova-doporučení-k-omezení-používání-v-tehotenství>.

Omega-3 mastné kyseliny – riziko fibrilace síní při užívání vysokých dávek. V České republice nejsou v současné době na trhu žádné léčivé přípravky obsahující omega-3 mastné kyseliny, avšak je dostupná celá řada doplňků stravy, které je obsahují. Riziko fibrilace síní je závislé na dávce, nejvyšší je u dávky 4 g denně. Při správném užívání doplňků stravy je denní dávka omega-3 mastných kyselin výrazně nižší, je však nutno dodržovat doporučené dávkování.

Více na <https://www.sukl.cz/omega-3-mastne-kyseliny-riziko-fibrilace-sini-pri-uzivani>.

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

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

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

Jsou rozesílány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo e-mailem) a jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá software 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 2023 – listopad 2023

1. 11. 2023	topiramát / všechny LP s obsahem topiramátu	informace o zavedení programu prevence početí https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-topiramát
15. 8. 2023	Normální lidský imunoglobulin / Igamplia / Instituto Grifols, S.A.	informace o intramuskulárním podání v substituční léčbě https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-igamplia

Přehled edukačních materiálů

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

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají lékařům nebo

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

Schválené edukační materiály k přípravkům používaným v ČR jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu vážou tyto materiály, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníci

se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Všechny schválené edukační materiály jsou dostupné na webu SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/edukacni-materialy-k-bezpecnemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>), kde jsou řazeny buď podle data schválení, nebo v abecedním pořadí podle názvu léčivé látky.

Srpen 2023 – říjen 2023

1. 8. 2023	aktualizace: cemiplimab / Libtayo / Sanofi s.r.o.
1. 8. 2023	aktualizace: fentanyl citrát / Menasu / GL Pharma
21. 8. 2023	aktualizace: elosulfase alfa / Vimizim / BioMarin International Limited
23. 8. 2023	glycopyrronium / Sialanar / Proveca Pharma Limited
25. 8. 2023	dabigatran-etexilát / Pradaxa, Telexer, Dabigatran etexilate Accord / Boehringer Ingelheim International GmbH, Gedeon Richter Plc., Accord Healthcare S.L.U.
25. 8. 2023	ikodextrin / Extraneal / Baxter Healthcare S.A.
31. 8. 2023	loncastumab tesirine / Zynlonta
27. 9. 2023	romosozumab / Evenity / UCB Pharma SA
6. 10. 2023	teriflunomid / léčivé přípravky obsahující teriflunomid
11. 10. 2023	nivolumab / relatlimab / Opdualag / Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
20. 10. 2023	ozanimod / Zeposia / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
23. 5. 2023	aktualizace: emicizumab / Hemlibra / ROCHE s.r.o.
19. 5. 2023	aktualizace: brolucizumab / Beovu / Novartis Europharm Limited, Dublin
16. 5. 2023	aktualizace: baricitinib / Olumiant / Eli Lilly Nederland B.V.
9. 5. 2023	aktualizace: tofacitinib / Xeljanz / Pfizer Europe MA EEIG