

# KOMISIA PRE BEZPEČNOSŤ LIEKOV

## ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

825 08 Bratislava 26, Kvetná 11, tel.: 507 01 337, 507 01 329

---

### Zápisnica zo zasadania Komisie pre bezpečnosť liekov

ktoré sa konalo dňa **19.9.2018**

*Prítomní:* MUDr. J. Tisoňová, PhD., PharmDr. Blažena Cagáňová, PhD., doc. MUDr. T. Danilla, prof. RNDr. M. Kuželová, CSc., doc. MUDr. Ľ. Lukáč, PhD., CSc., Mgr. et Mgr. Adriana Mečochová, prof. MUDr. Z. Mikeš, DrSc., PharmDr. I. Pankuchová, MPH, MUDr. S. Fundárková, PharmDr. M. Gočová, RNDr. T. Magálová, PharmDr. A. Mareková, PhD., PharmDr. M. Radik

*Ospravedlnení:* doc. MUDr. J. Benetin, CSc., prof. MUDr. Z. Killinger, CSc., prof. MUDr. M. Kriška, DrSc.

#### **Program:**

#### **1. Otvorenie zasadania, schválenie programu**

Zasadnutie otvorila a viedla Dr. Tisoňová.

Program bol schválený bez pripomienok.

#### **2. Deklarovanie konfliktov záujmov**

Nikto z prítomných členov komisie nedeklaroval potenciálny konflikt záujmu k jednotlivým bodom programu.

#### **3. Organizačné záležitosti KpBL**

- Dr. Magálová predstavila a privítala novú členku komisie Mgr. et Mgr. Adrianu Mečochovú, vedúcu Odboru epidemiológie ÚVZ SR a PharmDr. Michala Radika, ktorý je novým zástupcom SR vo výbore PRAC.

#### **4. Hlásenia nežiaducich účinkov za uplynulé obdobie**

KpBL bola informovaná o sumárnom prehľade prijatých hlásení za posledné obdobie. Prezentované boli počty hlásení podľa závažnosti, spôsobu hlásenia a odbornosti. V sledovanom období ŠÚKL prijal 225 hlásení podozrení na NÚL. Závažných hlásení bolo 61 (27 %) a nezávažných 164 (73 %).

- *Závažné nežiaduce reakcie*

Komisia sa zaoberala závažnými hláseniami za uvedené obdobie. Nežiaduce účinky popísané v hláseniach sú zväčša známe, uvedené aj v SPC jednotlivých liekov.

Konzultované boli hlásenia:

LUCENTIS (20180485) – 38-ročná pacientka liečená Lucentisom (ranibizumab, protilátka proti cievnemu endotelovému rastovému faktoru A) intravitreálne pre neovaskulárnu membránu ľavého oka pri degeneratívnej myopii od novembra 2017, liek bol doteraz podaný päťkrát. Od novembra 2017 hyperfunkcia štítnej žľazy, vždy

na druhý deň po aplikácii Lucentisu sa pacientke spustil menzes bez ohľadu na fázu cyklu. Pacientka v anamnéze zápalové ochorenie štítnej žľazy a sledovanie endokrinológom. Komisia zhodnotila, že súvislosť medzi liekom a nežiaducim účinkom sa nedá vylúčiť vzhľadom na mechanizmus účinku lieku ovplyvnením rastových faktorov. Keďže však nie sú k dispozícii podrobnejšie údaje, nie je možné komplexné zhodnotenie kauzality.

LITHIUM CARBONICUM, AFLUDITEN (flufenazín), CISORDINOL (zuklopentixol) (20180506) – 45-ročná pacientka liečená lítiom, flufenazínom a zuklopentixolom pre schizofrenickú poruchu bez uvedenia časového rámca, okrem toho užívaný kvetiapín pre rovnakú indikáciu. U pacientky došlo k trombóze artérií hornej končatiny, vykonaná embolektómia a opakovaná trombektómia. Komisia zhodnotila, že užívanie lítia mohlo prispieť k výkyvom minerálovej rovnováhy a v kombinácii s prípadnou dehydratáciou aj k vzniku nežiaduceho účinku. Na adekvátne posúdenie kauzality sú však potrebné podrobnejšie informácie najmä o prípadných ďalších užívaných liekoch, špeciálne o užívaní hormonálnej antikoncepcie. Z dostupných údajov nie je možné presne určiť kauzalitu.

- *Hlásenia na vakcíny*

Za uplynulé obdobie prišlo 11 hlásení na vakcíny, z toho boli 4 hlásenia závažné. Komisia sa zaoberala týmto prehľadom, ktorý popisoval lokálne reakcie vzniknuté po podaní injekcie (bolestivosť, opuch, začervenanie a i. v mieste aplikácie), ale aj viacero reakcií zahŕňajúcich systémové reakcie, najmä zvýšenú teplotu a súvisiacu slabosť. Pri štyroch hláseniach závažných nežiaducich účinkov nebolo možné z dostupných údajov zhodnotiť kauzalitu reakcií, nakoľko obsahovali len minimálne informácie.

Doc. Danilla upozornil, že uvedený popis kožných reakcií je nedostatočný, a to nie len v týchto prípadoch, ale v hláseniach všeobecne. Pri nedostatočnom popise kožných reakcií nie je možné dostatočné posúdenie kauzality.

Mgr. Mečochová informovala, že počas prebiehajúcej epidémie osýpok v Michalovciach a okolí bolo zaznamenaných viacero prípadov, kedy podľa dokumentácie mali byť pacienti očkovaní, ale napriek tomu sa osýpkami nakazili. ŠÚKL ani ÚVZ zatiaľ konkrétne hlásenia zlyhania vakcinácie nedostali, ale vzhľadom na aktuálnu situáciu sa budú tejto problematike venovať.

## 5. Európske procedúry

KpBL bola informovaná o európskych procedúrach a zainteresovanosti SR v posudzovaní.

### *Procedúry Výboru pre humánne lieky (CHMP)*

- Miglustat Dipharma – ŠÚKL vystupuje v procese centralizovanej registrácie tohto generika ako CHMP raportér. Originálom je Zavesca, liek na ojedinelé ochorenie, Gaucherovu chorobu I. typu. Navrhovaná indikácia je liečba Gaucherovej choroby typu 1, mierneho až stredného stupňa u dospelých pacientov. Miglustat sa môže použiť iba v terapii pacientov, pre ktorých nie je vhodná substitučná enzýmová terapia. Procedúra bola odštartovaná 29. marca 2018.

Zodpovednosť ŠÚKL:

- Momentálne prebieha hodnotenie odpovedí držiteľa na zoznam otázok a do 22.10.2018 je potrebné cirkulovať aktualizovanú hodnotiacu správu.
- Tigecycline Accord - ŠÚKL vystupuje v procese centralizovanej registrácie tohto generika ako CHMP raportér v spolupráci s rakúskou liekovou agentúrou, pričom

ŠÚKL je zodpovedný za časť súvisiacu s predklinickými a klinickými informáciami o lieku vrátane farmakovigilancie. Originálom je Tygacil. Navrhované indikácie sú komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív okrem infekcií diabetickej nohy a komplikované intraabdominálne infekcie u dospelých a detí od 8 rokov. Liek sa má používať iba v situáciách, keď iné alternatívne antibiotiká nie sú vhodné. Spoločná hodnotiacia správa má byť cirkulovaná 5.11.2018.

- Členovia komisie sa zaujímali o to, kde bude prebiehať výroba lieku po vystúpení UK z EÚ, keďže momentálne je schválený výrobný závod v UK. Dr. Pankuchová oboznámila komisiu s procesom schvaľovania alternatívnych výrobcov liečiva aj liekovej formy.

#### *Procedúry Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC)*

- Referaly
  - Metotrexát – na základe viacerých prípadov nesprávneho dávkovania liekov s obsahom metotrexátu sa začalo prehodnocovanie, ktorého cieľom je znížiť riziko nesprávneho používania tohto lieku, najmä užívania raz denne namiesto raz za týždeň. ŠÚKL nemal hlásené takéto prípady zo Slovenska. Komisia podporuje prijatie opatrení, ktoré upozornia na správne dávkovanie, najmä upozornenia na obaloch a v príbalových letákoch a aj zachovanie separátnych balení pre rôzne indikácie (onkologické a autoimunitné) s rôznym dávkovaniami, čo sa týka času aj veľkosti dávky.
- Signály
  - Hydrochlorotiazid – signál nemelanómových nádorových ochorení kože – bazocelulárneho karcinómu a skvamocelulárneho karcinómu – týka sa pacientov, ktorí užívali viac ako 50 000 mg hydrochlorotiazidu, čo zodpovedá približne 11 rokom užívania. Predpokladá sa, že pri kumulatívnom podávaní fotosenzitivita, ktorú môže toto liečivo vyvolať, zvyšuje riziko poškodenia kože UV žiarením. Doplní sa písomná informácia pre používateľov a lekári budú informovaní prostredníctvom DHPC. Doc. Danilla upozornil, že v tomto prípade by bolo vhodné preveriť aj vekové zloženie pacientov, u ktorých sa reakcia vyskytla.
  - Sildenafil – signál pľúcnej hypertenzie a úmrtí plodov matiek, ktorým bol z dôvodu nedostatočného rastu plodov podávaný sildenafil – v Holandsku prebiehala štúdia, ktorá mala potvrdiť hypotézu zlepšenia intrauterinného rastu plodov s využitím vazodilatačných vlastností sildenafilu a následného zlepšeného prekrvenia placenty. Lekári budú prostredníctvom DHPC upozornení na to, aby nepodávali sildenafil tehotným pacientkam. Po ukončení štúdie budú výsledky podrobnejšie zhodnotené.
  - Fingolimod – signál autoimunitnej hemolytickej anémie a v PSUR popísané prípady reaktivácie HPV infekcie u pacientov liečených fingolimodom – odporúča sa očkovanie proti HPV pred začatím liečby a skrining nádorových ochorení vrátane Pap testu. Potrebné informácie budú doplnené do SmPC a PIL.
- DHPC zverejnené na stránke ŠÚKL – v sledovanom období bolo na stránke ŠÚKL zverejnených 14 DHPC listov, ktoré informujú zdravotníckych pracovníkov najmä o výsledkoch referalov a o nových informáciách zistených o liekoch.

## **6. Zmeny v spôsobe výdaja liekov**

Komisia sa nezaoberala žiadnou žiadosťou o zmenu spôsobu výdaja lieku.

## **7. Rôzne**

- Doc. Danilla upozornil na potrebu podrobnejších informácií o prípade úmrtia po testovaní prípadnej alergickej reakcie na penicilín u pacienta, ktoré ani po dožiadaní neboli poskytnuté.
- Vzhľadom na častý nedostatočný popis kožných nežiaducich reakcií a aj iné chýbajúce informácie v hláseniach komisia zvážila, že je vhodné využiť priestor v publikácii Liekové riziko na usmernenie pre adekvátne hlásenie kožných nežiaducich reakcií.

## **8. Schválenie záverov**

Komisia schválila obsah zápisnice, ktorá bude uverejnená na internetovej stránke ŠÚKL.

Bratislava, 12.10.2018

zapísala: PharmDr. Anna Mareková, PhD.

MUDr. Jana Tisoňová, PhD.  
predseda komisie