

### Obsah

Perorální antidiabetika - dokončení..... 1  
Evropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik: 2017-2019..... 2

## PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA

*Dokončení z předchozího čísla FI*

**Inhibitory alfa-glukosidázy** zpomalují štěpení sacharidů ve střevě kompetitivní inhibicí enzymu alfa-glukosidázy, a tím vedou ke snížení resorpce cukrů z tenkého střeva a snížení postprandiální hyperglykémie<sup>11/</sup>. Působení těchto léků je převážně lokální ve střevě, vstřebává se pouze 1–2 % podané dávky. V České republice je z této skupiny k dispozici akarbóza.

Inhibitory alfa-glukosidázy mohou být použity jako doplňková léčba u pacientů s výraznějšími postprandiálními hyperglykémii, možné je i doplňkové podávání akarbózy u diabetu 1. typu. Výhodou jsou převážně lokální účinky ve střevě a tím minimální riziko lékových interakcí a systémových nežádoucích účinků. Nevýhodou je nutnost podávání 3x denně a poměrně časté a mnohdy výrazné gastrointestinální nežádoucí účinky, které u řady pacientů znemožňují dlouhodobější využití těchto léků.

**Gliptiny (inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4; DPP-4)** jsou léky zvyšující endogenní hladiny peptidu podobného glukagonu 1 (GLP-1) díky zablokování jeho degradace enzymem dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP-4)<sup>12/</sup>. Zvýšení hladin GLP-1 zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu, čímž vede ke snížení hlavně postprandiální glykémie a částečně také glykémie nalačno<sup>13/</sup>. Inhibitory DPP-4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin) jsou indikovány ke zlepšení kontroly glykémie v kombinaci s metforminem nebo v kombinaci s deriváty sulfonylurey v případech, kdy úprava stravy a cvičení při současném užívání metforminu samotného nezajistí dostatečnou kontrolu glykémie. Další možností je kombinace s jinými perorálními antidiabetiky, případně s inzulínem. S výjimkou alogliptinu je možné jejich nasazení i v monoterapii u pacientů, kde je léčba metforminem kontraindikována nebo není tolerována z důvodu nežádoucích účinků.

Výhodou proti derivátům sulfonylurey je minimální výskyt hypoglykémii, neutrální vliv na tělesnou hmotnost a celkově relativně malý výskyt nežádoucích účinků. Provedené studie svědčí pro neutrální vliv gliptinů na riziko kardiovaskulárních komplikací. V případě saxagliptinu a alogliptinu je v SmPC obsaženo varování o možnosti zvýšení rizika hospitalizace pro srdeční selhání. Stále však není jasné, zda je toto riziko skutečně zvýšeno (řada studií pro to nesvědčí). Účinnost gliptinů v léčbě diabetu se zdá být srovnatelná, drobné rozdíly jsou v omezeních podávání při renální či jaterní insuficienci. Z hlediska compliance je velmi výhodné využití fixních kombinací gliptinů s metforminem o síle 850 mg nebo 1000 mg podávaných 2x denně.

Mezi kontraindikace gliptinů patří precitlivlost na léčivou látku a diabetes mellitus 1. typu. Podávání vildagliptinu je kontraindikováno u pacientů s hepatopatií. Potenciál gliptinů pro lékové interakce je obecně nízký. Celkově lze říci, že gliptiny jsou bezpečnější a lépe snášenou alternativou derivátů sulfonylurey.

**Glifloziny (inhibitory sodíko-glukózoového kontraspportéru 2; SGLT-2)** jsou relativně novou skupinou perorálních antidiabetik snižujících glykémii díky inhibici transportéru SGLT-2 v proximálních tubulech ledvin a zvýšení glykosurie cca o 70–80 g denně<sup>14/</sup>. Přestože glykosurie byla tradičně považována za škodlivou, její léčebné zvýšení pomocí gliflozinů se s výjimkou mírného zvýšení rizika genitálních infekcí zdá být bezpečné. Výsledky studií s glifloziny svědčí pro dobrou účinnost v léčbě diabetu. V případě dvou gliflozinů (empagliflozin, kanagliflozin) již byly ukončeny kardiovaskulární studie prokazující snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace pro srdeční selhání. Dalším významným účinkem je nefroprotektivita – zpomalení progresu diabetického onemocnění ledvin. Tento efekt byl zatím nejvíce prokázán u empagliflozinu. Výhodou gliflozinů je kromě zlepšení kompenzace diabetu i mírné snížení tělesné hmotnosti a krevního tlaku a možnost jejich kombinace prakticky se všemi perorálními antidiabetiky i inzulínem<sup>15/</sup>. Navíc jejich podávání nezvyšuje riziko hypoglykémie.

U nás je v současné době dostupný dapagliflozin, kanagliflozin a empagliflozin, a rovněž jejich fixní kombinace s metforminem podávané podobně jako v případě fixních kombinací metforminu s gliptiny 2x denně. Mezi nevýhody gliflozinů patří vyšší riziko genitálních infekcí a v některých případech (zejména u starších pacientů) mírné zvýšení rizika osmotické diurézy, dehydratace a hypotenze. Určité omezení představuje také nutnost relativně zachované renální funkce. K diskutovaným nežádoucím účinkům patří mírně vyšší riziko diabetické ketoacidózy (zřejmě převážně u pacientů s výraznějším deficitem inzulínové sekrece) a také zvýšené riziko amputací prokázané pro kanagliflozin. Zatím není jasné, zda je zvýšení rizika amputací přítomné také při léčbě dalšími glifloziny.

### Algoritmus léčby diabetu 2. typu

Algoritmus léčby diabetu 2. typu a pořadí podávání jednotlivých léků jsou předmětem intenzivních diskusí<sup>16/</sup>. Všeobecný konsensus panuje v použití metforminu jako léku první volby a přidávání dalších lékových skupin při neuspokojivé kompenzaci. Obecně by měly být z perorálních antidiabetik preferovány modernější nové léky zejména ze skupiny gliflozinů a také gliptinů, kdy kromě účinnosti zvažujeme vždy také možný vliv na riziko hypoglykémie (neutrální v případě onbou skupin) a kardiovaskulárních komplikací (léčba glifloziny vede k jejich snížení). Omezením novějších lékových skupin zůstává relativně vyšší cena.

Velmi nadějně jak z hlediska ovlivnění kompenzace diabetu, tak i kardiovaskulárních komplikací se jeví skupina injekčně podávaných analogů GLP-1, které se rovněž mohou kombinovat s metforminem a některými dalšími perorálními antidiabetiky. Inzulín je u DM2T obvykle v různých režimech nasazován až při nedostatečné účinnosti dvoj- či trojkombinace PAD, přičemž iniciálním režimem

je podávání dlouhodobě působícího inzulínu 1x denně. Zajímavou novinkou jsou kombinace analogu GLP-1 a dlouhodobě působících inzulínů s fixním poměrem dávků umožňující ovlivnění jak glykémie nalačno, tak postprandiální glykémie při podávání 1x denně.

## Literatura:

11. Singla RK, Singh R, Dubey AK. Important Aspects of Post-Prandial Antidiabetic Drug, Acarbose. *Curr Top Med Chem* 2016; **16**: 2625-33.
12. Scheen AJ. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors (gliptins): focus on drug-drug interactions. *Clin Pharmacokinet* 2010; **49**: 573-88.
13. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; **287**: E199-206.
14. Bhartia M, Tahrani AA, Barnett AH. SGLT-2 inhibitors in development for type 2 diabetes treatment. *Rev Diabet Stud* 2011; **8**: 348-54.
15. Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2012; **46**: 590-8.
16. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; **61**: 2461-98.

# EVROPSKÉ PŘEHODNOCENÍ CHINOLONOVÝCH A FLUROCHINOLONOVÝCH ANTIBIOTIK: 2017-2019

*Převzato ze Zpravodaje NÚ 1/2019*

Chinolony a fluorochinolony jsou syntetická širokospektrá antibiotika, která působí baktericidně, dobře pronikají do tkání a po podání per os se výborně vstřebávají. Chinolonová antibiotika byla vyvinuta koncem padesátých let minulého století, první fluorochinolony vstoupily na trh v osmdesátých letech. Jejich nevýhodou je vzrůstající mikrobiální rezistence a nežádoucí účinky. Během léčby se často nebo méně často mohou objevovat poruchy spánku, bolesti hlavy, závratě, bolesti břicha, průjem, zvracení, kožní vyrážka; vzácně mohou nastat halucinace, deprese, noční můry, poruchy chuti a čichu, senzorické poruchy, poruchy zraku, rovnováhy, zánět šlachy, porucha funkce ledvin či jater; velmi vzácně se může rozvinout periferní neuropatie, křeče, ztráta sluchu, kloubní a svalové obtíže, ruptura šlach (např. Achillovy šlachy), závažné kožní reakce aj.

Nedávno bylo ukončeno celoevropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik z bezpečnostních důvodů, které se zaměřilo na specifické, dosud bližší nepopsané nežádoucí účinky, které mohou být trvalé, často postihují současně více orgánových systémů a vedou k významné invaliditě. Toto přehodnocení se odehrálo na pozadí podobného přezkoumání ve Spojených státech v letech 2015 až 2016, kde bezpečnostní profil fluorochinolonů přitahuje pozornost veřejnosti již řadu let, přinejmenším od vydání knihy *Hořké pilulky (Bitter Pills)* amerického novináře Stephena Frieda v roce 1998. Jelikož obě přehodnocení byla ostře sledovaná, týkala se neobvyklých nežádoucích účinků a hlavním zpravodajem evropské procedury byla Česká republika, zaslouží si toto téma podrobnější výklad.

Iniciátorem evropského přehodnocení byla německá léková agentura Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), která v únoru 2017 požádala Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) při Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) o podrobné přehodnocení přínosů léčby (fluoro)chinolony ve vztahu k riziku specifických nežádoucích účinků na úrovni EU. Procedura probíhala dle článku 31 Směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/EC. Článek 31 umožňuje jakoukoli změnu registrace léčivého přípravku včetně jejího pozastavení nebo zrušení, v daném případě z bezpečnostních důvodů. Podobně jako v USA, za rizikové byly prohlášeny závažné, invalidizující a potenciálně trvalé nežádoucí účinky postihující zejména svaly, klouby, smysly, periferní a centrální nervový systém, včetně reakcí neuro-psychiatrických a celkových nespecifických příznaků.

Od počátku bylo zřejmé, že půjde o složité hodnocení. V letech 2015 až 2016 měla Česká republika roli druhého zpravodaje u stejného typu procedury

týkající se jediné účinné látky (fusafungin) jediné farmaceutické firmy (Servier), což představovalo pouhých 22 (prakticky identických) registrovaných přípravků v 19 zemích EU (v ČR Bioparox), přičemž indikací byly záněty horních cest dýchacích. Nyní se hodnocení týkalo celkem čtrnácti účinných látek, téměř pět tisíc přípravků, více než čtyř set farmaceutických firem a indikace pokrývaly prakticky všechny tělesné orgány včetně život ohrožujících infekcí. SÚKL se nicméně do soutěže o roli hlavního zpravodaje přihlásil a procedura mu byla přidělena. Druhým zpravodajem se stal německý BfArM. Výchozí rámec hodnocení byl předem znám ze závěru amerického Úřadu pro potraviny a léčiva (FDA): vzhledem k závažným, invalidizujícím nežádoucím účinkům postihujícím simultánně dva a více orgánových systémů by fluorochinolony neměly být předepisovány k léčbě mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících infekcí. Otázkou bylo, zda lze na evropských datech tyto nežádoucí účinky prokázat, a pokud ano, upravit příslušným způsobem lékovou dokumentaci (SmPC, příbalový leták) a rozšířit informaci o novém způsobu používání fluorochinolonů mezi odbornou veřejnost.

Nejzávažnější problém, s nímž se hodnotitelský tým na SÚKL od počátku potýkal, spočíval v různorodosti evropské lékové dokumentace k týmž účinným látkám. Přehodnocení dle čl. 31 se ve svém důsledku týká všech přípravků obsahujících danou účinnou látku bez výjimky. Součástí závěrů tedy musí být závažný pokyn pro držitele rozhodnutí o registraci, který jasně říká, co je v každém z pět tisíc fluorochinolonových SmPC v Evropském hospodářském prostoru třeba změnit a jakým způsobem. Tento návod lze bez větších obtíží vypracovat např. pro body 4.4 (Zvláštní upozornění a opatření pro použití) a 4.8 (Nežádoucí účinky), ale mnohem hůře pro bod 4.1 (Terapeutické indikace), pokud existuje vysoká variabilita v počtu a pojmenování indikací napříč jednotlivými přípravky. A to je právě případ fluorochinolonů, jejichž registrace historicky proběhly na čistě národním základě, popřípadě pro skupiny států (procedury MRP/DCP). Nezapomeňme také, že léková dokumentace existuje v národních jazycích, což mapování indikací dále komplikuje; je třeba se k textům SmPC dostat na cizojazyčných internetových stránkách příslušných lékových agentur a zajistit překlad.

Hodnotitelský tým se v první fázi pokusil indikace zmapovat pomocí evropské databáze léčivých přípravků dle článku 57 Nařízení Evropského parlamentu a Rady (ES) č. 726/2004, která zavazuje držitele rozhodnutí o registraci udržovat záznam o každém jejich léčivém přípravku v angličtině, včetně terapeutických indikací. Výpis z databáze dle článku 57 odhalil několik set variant pojmenování indikací pro 14 hodnocených látek, většinou několik desítek na jednu látku, ale např. pro ciprofloxacin přes 250. Postupně se však ukázalo, že indikace

jsou v databázi nepřesně zadané a většina variant v pojmenování jsou artefakty, jež neexistují v reálných SmPC. Nějakou dobu se zdálo, že nebude možné otázku indikací systematicky pojmut. Podrobná analýza excelového souboru se všemi pěti tisíci přípravky našťestí ukázala, že lze identifikovat přibližně 100 vzorových SmPC ve dvaceti různých jazycích, které by variabilitu indikací v evropských SmPC měly pokrývat. Podpůrnému týmu EMA se díky mezinárodnímu prostředí agentury podařilo tato SmPC získat a bod 4.1 u všech z nich přeložit. Výsledkem byl seznam přibližně stovky indikací nejrůznějšího druhu a šíře - od velmi širokých (např. infekce močových cest) po velmi úzké (např. nekomplikovaná cystitida). Hodnotitelský tým následně tyto indikace pro každou účinnou látku seskupil dle příbuznosti, čímž počet termínů klesl na několik desítek. Pro tyto indikace pak v pozdější fázi proběhlo samotné posouzení, zda prospěch z použití fluorochinolonů u každé jednotlivé indikace převažuje nad rizikem možného poškození, a to včetně nově zjištěných nežádoucích účinků.

Pro získání přesnějšího obrazu o používání fluorochinolonů se podařilo získat údaje o spotřebách ze dvou nezávislých zdrojů: z evropské zprávy JIACRA (Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis) a přímo od jednotlivých zemí. Oba zdroje ukázaly, že v Evropě se spotřebuje přibližně 350 milionů definovaných denních dávek ročně. Pozornost upoutaly velké mezistátní rozdíly, kdy skupina zemí s největší spotřebou (Rumunsko, Itálie a Kypr) má 4krát až 5krát vyšší spotřebu fluorochinolonů na obyvatele než skupina nejméně konzumujících zemí (Spojené království, Dánsko, Norsko).

Jedním z nejpracnějších úkolů a klíčovým důkazem pro doporučení změn v používání fluorochinolonových antibiotik byla analýza hlášení podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů z databáze EudraVigilance. K analýze byly vybrány závažné případy zachycené na území Evropského hospodářského prostoru (členské státy EU plus Norsko a Island), jejichž kódování v databázi naznačovalo invalidizující potenciál, tj. významné a dlouhodobé narušení každodenních aktivit: (1) případy způsobující nemožnost/invaliditu, (2) případy s nežádoucími účinky, které vyústily v blíže nespecifikované následky, a (3) případy, kde nežádoucí účinek trval třicet a více dní. Po odstranění duplikátů bylo získáno 2 141 takových případů, které byly následně podrobně zhodnoceny. Člen hodnotitelského týmu prostudoval popis každého případu a označil, zda obsahuje dostatek informací pro zhodnocení, zda skutečně či jen potenciálně zachycuje invalidizující nežádoucí účinek a zda zmiňuje určité zavádějící faktory, například souběžnou léčbu či onemocnění, které také mohly zkoumanou nežádoucí reakci způsobit nebo přispět k jejímu vzniku. Celkem bylo nalezeno 286 případů s potvrzenou invaliditou trvající alespoň třicet dní bez jakýchkoli jiných zavádějících faktorů. Případy byly pak podrobně analyzovány dle svých dalších charakteristik: podezřelá účinná látka, indikace jejího podání, konkrétní nežádoucí účinek, pohlaví a věk pacienta, rok nahlášení případu atd. Počet a povaha prostudovaných případů byly vyhodnoceny jako dostatečný důkaz, že fluorochinolony opravdu způsobují závažné, invalidizující a potenciálně trvalé zdravotní obtíže. Pro srovnání: americké FDA v průběhu svého hodnocení identifikovalo 178 obdobných případů na území USA spojených s léčbou (fluoro)chinolony u jinak zdravých Američanů.

Souběžně s těmito úkoly byla provedena rozsáhlá rešerše vědecké literatury zkoumající biologické a biochemické mechanismy, jejichž prostřednictvím fluorochinolony pacienty poškozují či mohou poškozovat. Nežádoucí účinky v 286 nalezených případech postihovaly různé tkáně a orgány různým způsobem. K nejčastěji zmiňovaným patřily bolest, zánět a přetržení šlach (zejména Achillovy šlachy), bolesti kloubů, svalů, poruchy chůze, poruchy čítí a smyslového vnímání, svalová slabost, křeče, deprese, únava, poruchy spánku atd. Jelikož se jednalo o širokou škálu příznaků včetně nespecifických reakcí, nalezení konkrétního biologického mechanismu spojujícího systémově podaný fluorochinolon s tímto typem postižení nikdo neočekával. Vědecké výzkumy toxicity fluorochinolonů zůstávají z tohoto pohledu v rovině hypotéz a popisují např. oxidativní stres nebo mitochondriální toxicitu s důrazem na poškození pojivové a nervové tkáně, respektive neuronů.

V průběhu procedury bylo též zvažováno, zda se detailněji nevěnovat rozdílům v bezpečnostním profilu jednotlivých látek, neboť u některých z nich nebyl žádný případ invalidizující reakce zaznamenán. Vzhledem ke skutečnosti, že počet případů dobře koreloval se spotřebami (vyšší spotřeba, více případů) a bylo možné předpokládat jednotný biologický/biochemický mechanismus toxicity, byly invalidizující nežádoucí účinky uzavřeny jako společné pro danou skupinu léčiv (tzv. class effect).

Údaje shromážděné hodnotitelským týmem SÚKL a nezávisle též německými kolegy z BfArM naznačovaly podobný závěr, k jakému dospělo americké FDA a později i Health Canada a Swissmedic (kanadská a švýcarská léková agentura). Používání fluorochinolonů k léčbě mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících infekcí není vzhledem k možnosti vzniku invalidizujících nežádoucích účinků vhodné. U dalších infekcí je použití fluorochinolonů obhajitelné pouze tehdy, pokud byly vyčerpány jiné terapeutické možnosti, zejména léčba vhodnějšími, méně toxickými antibiotiky. Současně existovalo důvodné podezření, že nadužívání fluorochinolonů v některých státech může souviset se zastaralou lékovou dokumentací, kdy bod 4.1 SmPC uvádí příliš široké terapeutické indikace (respirační infekce, ORL infekce, gastrointestinální infekce apod.), které umožňují předepsat dotyčný přípravek na prakticky jakoukoli infekci toho kterého orgánového systému, ať již závažnou či nikoliv. Právě snaha systematicky uchopit všechny tyto varianty vedla výbor PRAC k rozhodnutí nově vyhodnotit poměr přínosů a rizik pro všechny existující indikace každého jednotlivého fluorochinolonu.

Pro zhodnocení jednotek až desítek indikací pro každou účinnou látku musel být český i německý tým posílen o další kolegy. SÚKL a BfArM si látky rozdělily, tedy každý tým zpracoval přibližně polovinu. S ohledem na regulační opatření byly hodnocené indikace rozděleny do čtyř kategorií:

1. Závažné či potenciálně závažné infekce, kde nově zjištěné invalidizující nežádoucí účinky mají pouze zanedbatelný dopad na poměr přínosů a rizik (např. závažné infekce kůže a podkoží, kostí a kloubů, nitrobráňní infekce, komplikovaná močové infekce, infekce u pacientů s poruchami imunity, akutní bakteriální zánět prostaty). Žádná úprava těchto indikací nebyla navržena.
2. Infekce, kde fluorochinolony lze použít až po vyčerpání jiných terapeutických možností: nekomplikovaná cystitida, akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci a chronické bronchitidy, akutní otitis media a akutní bakteriální rhinosinusitida (plus chronická sinusitida léčená pefloxacinem). K těmto indikacím byl navržen dovětek omezující použití fluorochinolonů jako léků poslední volby.
3. Infekce, u nichž je poměr přínosů a rizik negativní a jejich registrace bude zrušena. Jedná se například o faryngitidu-tonsilitidu, laryngitidu, akutní bronchitidu, profylaxi cestovatelského průjmu, profylaxi exacerbace rekurentních močových infekcí u žen, vaginitidu, nozokomiální pneumonii a další.
4. Příliš široké a terminologicky nesprávné indikace. U příliš širokých indikací, např. pneumonie bez dalšího upřesnění, respirační infekce, ORL infekce, močové infekce, genitální infekce, gynekologické infekce, bylo navrženo jejich nahrazení užšími indikacemi, ať již s omezením, nebo bez něj. Terminologicky nesprávné indikace musí být odstraněny, nebo nahrazeny správnými (užšími) indikacemi.

Kromě změn bodu 4.1 SmPC byly rovněž navrženy tři nové či modifikované odstavce do bodu 4.4 týkající se invalidizujících nežádoucích účinků, tendinitidy a periferní neuropatie. V bodě 4.8 pak byla k šesti orgánovým systémům přidána vysvětlivka upozorňující na riziko, že některé již známé nežádoucí účinky mohou být invalidizující s potenciálně trvalými zdravotními následky. Jedná

se o poruchy kostí, svalů a pojivové tkáně, dále poruchy nervové, psychiatrické, oční, ušní a celkové.

Zvláštní vysvětlení si žádá relativně vysoký počet hodnocených účinných látek: celkem jich bylo čtrnáct, ač fluorochinolonů se napříč Evropou používá přibližně deset. Je to způsobeno tím, že do procedury byly zahrnuty i původní nefluorované chinolony s úzkým spektrem účinku jako kyselina nalidixová, pipemidová, cinoxacin a flumechin, který je sice fluorovaný, ale svými vlastnostmi se podobá předchozím chinolonům. V několika evropských státech (nikoli v ČR) jsou léčivé přípravky s obsahem těchto látek registrované a v omezené míře se stále používají. Pro tyto látky držitelé nedodali žádné nové údaje o jejich přetrvávající účinnosti (zejména vzhledem k možné bakteriální rezistenci), proto bude jejich registrace z důvodu možných invalidizujících reakcí pozastavena.

Přehodnocení dle článku 31 se obvykle dostane na pořad jednání výboru PRAC přibližně třikrát. O složitosti fluorochinolonové procedury svědčí fakt, že byla diskutována celkem šestkrát a kladla vysoké nároky na právní oddělení EMA i oddělení pro styk s veřejností. Pro úspěch bylo klíčové schválení použitých regulačních postupů, které v minulosti žádný zpravodajský stát nepoužil (práce s reálnými indikacemi z SmPC, nikoli s učebnicovými ideálními typy, a rozepisování příliš širokých indikací do užších podindikací). Lze říci, že přehodnocení fluorochinolonů se přiblížilo hranicím, kam lze v komplexitě regulačního přehodnocení zajít. Kromě diskusí na zasedání PRAC hodnotitelskému týmu SÚKL a BfArM výrazně pomohla tzv. Pracovní skupina pro infekční onemocnění (IDWP) při EMA. IDWP, kde zasedají specialisté na infekční nemoci z různých členských států, byla žádána o radu celkem dvakrát a podpořila jak navržené členění indikací do skupin a podskupin, tak posouzení, do jaké ze čtyř výše uvedených kategorií indikace patří.

Za neobvykle dlouhým trváním procedury stojí dva důvody. Na samotném začátku se nedařilo nastavit potřebné filtry v systému EudraVigilance, které by z desítek tisíc hlášení podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů vybraly případy vhodné pro toto přehodnocení. Dokončení procedury bylo také oddáleno z důvodu veřejného slyšení, teprve druhého v historii EMA. Vhodnost veřejného slyšení byla zvažována již dříve, neboť americké hodnocení probíhalo pod silným tlakem patientských organizací a diskusních skupin poškozených pacientů na sociálních sítích. V roce 2015 také vyšla kniha s dramatickým názvem Jak zastavit Cipro a Levaquin: největší léková katastrofa v dějinách Spojených států (How We Can Halt The Cipro & Levaquin Catastrophe: The Worst Medication Disaster In U.S. History), kterou napsal lékař a aktivista Jay S. Cohen, jeden z prvních, kdo upozornil na případy periferní neuropatie v souvislosti s užíváním fluorochinolonů. Veřejné slyšení na půdě FDA pochopitelně proběhlo. V Evropě se původně s veřejným slyšením nepočítalo, avšak poté, co patientské organizace začaly v roce 2018 žádat o jeho zorganizování, výbor PRAC a EMA změnily

názor. Slyšení přenášené on-line se konalo v červnu 2018 v Londýně a vystoupilo na něm téměř sedmdesát přihlášených, převážně poškozených pacientů a jejich zástupců, ale také lékařů, výzkumných pracovníků, představitelů farmaceutického průmyslu a dalších osob. Záznam slyšení je volně dostupný v angličtině na YouTube (Public Hearing on quinolone and fluoroquinolone antibiotics).

## Závěr

Fluorochinolonová antibiotika zůstávají nepostradatelnými při léčbě mnoha závažných, často život ohrožujících infekcí. Pro své závažné nežádoucí účinky však nemají být předepisována u mírných/nezávažných/obvykle neprogredujících diagnóz. Jejich nedávné evropské přehodnocení navrhuje významné změny lékové dokumentace, zejména omezení indikací v bodě 4.1 SmPC, rozšířená varování v bodě 4.4, přidání invalidizujících nežádoucích reakcí do bodu 4.8 a odpovídající změny příbalové informace. Farmaceutickým firmám byla uložena povinnost provádět systematický follow-up všech podezření na invalidizující nežádoucí účinky těchto přípravků a jejich kritické zhodnocení v periodických zprávách o bezpečnosti (PSUR). Závěry výboru PRAC byly následně schváleny i hlavním výborem pro léčivé přípravky (CHMP) v EMA. V době uzávěrky tohoto čísla čekají závěry procedury ještě na potvrzení Evropskou komisí. Následovat by měla kampaň, která se změnami v používání fluorochinolonů seznámí lékařskou veřejnost. Z pohledu hodnotitelského týmu byla pro úspěšné zhodnocení nejdůležitější úzká spolupráce uvnitř týmu a ochota intenzivně se problematice věnovat jak plánovaně, tak mimo předpokládané časové úseky, když události nabraly nečekaný směr. Velmi se též osvědčila nepřetržitá komunikace s partnerským týmem německé lékové agentury BfArM a jistá míra flexibility při domlouvání společných postojů. Složitost procedury a její úspěšné završení zatím na úrovni EMA významně přispěly k renomé SÚKL při sledování bezpečnosti léčiv na celoevropské úrovni.

Ze zmíněných 286 případů z databáze EudraVigilance s potvrzenou invaliditou trvající alespoň třicet dní nebyl žádný hlášen z území České republiky. Po zveřejnění závěrů evropského přehodnocení se však na SÚKL obrátilo již několik pacientů s žádostí o radu, jak v případě výskytu závažných, invalidizujících nežádoucích účinků postupovat a také s postesknutím, že lékaři si s nimi neví rady. Proto prosíme lékaře, kteří přišli do styku s podobně postiženými pacienty a byli by ochotni s námi sdílet informace o úspěších či neúspěších případné léčby, aby se na nás obrátili skrze naši emailovou adresu [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz). Rádi zprostředkujeme informace nebo kontakt na lékaře, který by měl s terapií těchto nežádoucích účinků zkušenost. Současně prosíme o nahlášení všech podobných závažných případů na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, protože další sledování těchto velmi specifických a závažných nežádoucích účinků stále probíhá, s odstupem času budou znovu přehodnoceny a každé hlášení může přispět k lepšímu poznání tohoto specifického rizika.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušiková, CSc.

**Odborní redaktori:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2.LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).

