

# Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

## Úvod

V posledním letošním čísle zpravodaje navazujeme na předchozí číslo s doplněním informací o hlášeních podezření na nežádoucí účinky léčiv v loňském roce. V tomto čísle informujeme o častěji hlášených reakcích po podání antirevmatik etanerceptu a methotrexátu, po podání hypolipidemik, imunosupresiv adalimumabu, infliximabu a glatirameru acetátu a také některých onkologik.

V rubrice Nahlásili jste nám přinášíme 5 zajímavých článků s kazuistikami z hlášení. Upozorňujeme, že i antihistaminika II. generace mohou způsobit psychiatrické nežádoucí účinky ve smyslu poruch spánku či poruch chování a nálady, takové nežádoucí účinky mohou být pozorovány i u malých dětí. Uvádíme závažný nežádoucí účinek léčby klozapinem a možnost zhoršení epilepsie při léčbě antidepresivy ze skupiny SSRI, zde konkrétně sertralinem. Zajímavý je ojedinělý případ, kdy běžná dávka metylprednisolonu zřejmě vyvolala pankreatitidu. Obzvláště

však chceme upozornit na pátou kazuistiku, která popisuje hned 2 případy předávkování methotrexátem z důvodu chyby v medikaci. Takovéto zcela zbytečné předávkování má zpravidla závažné důsledky, může skončit i fatálně. V revmatických indikacích se zpravidla methotrexát podává 1x týdně, kdežto v onkologických 1x denně. Nejen v ČR, ale i na celoevropských jednáních se stále setkáváme s případy, kdy pacient užívající methotrexát 1x týdně je např. přijat k hospitalizaci a zde z důvodu špatného pochopení dávkování mu přepíše medikaci na 1x denně. Jak upozorňujeme v naší kazuistice, chyby v dávkování methotrexátu byly řešeny na celoevropské úrovni farmakovigilančním výborem PRAC, byly upraveny informace v textech o přípravku, na obaly léčivých přípravků byly doplněny výrazné rámečky s varováním před záměnou dávkování a byly vytvořeny Edukační materiály. Velmi nás mrzí, že i přes tato zavedená opatření se stále objevují případy nebezpečné záměny, i když jen sporadicky.

## Nahlásili jste nám...

### Antihistaminika II. generace a změny chování

Rádi bychom upozornili na zajímavá hlášení, která obdržel SÚKL a ukazují na možné změny chování po užití antihistaminik II. generace s imunomodulačním působením, tj. převážně levocetirizinu a desloratadinu. Během letošního jara, kdy se antihistaminika více používají vzhledem k pylové sezóně, jsme obdrželi tři hlášení související se změnou chování po užití antihistaminik. U dospělého pacienta byla po užití přípravku s léčivou látkou levocetirizin nahlášena porucha spánku, konkrétně zvýšená ospalost a neobvyklý vynucený spánek v délce 5 hodin v průběhu dne s předchozí únavou, narušenou koordinací a zhoršenou pozorností. Tento pacient užil levocetirizin v průběhu antibiotické terapie (neomycinu a bacitracinu) pro infekci horních cest dýchacích. Během 36 hodin nežádoucí účinky spojené s podáním levocetirizinu postupně vymizely. Další 2 hlášení se týkají dětských

pacientů. V jednom případě byla u dítěte ve věku 30 měsíců v průběhu 4týdenní terapie přípravkem s léčivou látkou desloratadin nahlášena agrese a vztek. Po vysazení daného přípravku nahlášené změny v chování ustoupily. Dle druhého hlášení se u 5letého pacienta po týdenním užívání přípravku s obsahem desloratadinu objevilo abnormální chování, plačtivost a agresivita. Daný přípravek byl u tohoto pacienta použit také před dvěma lety, kdy bylo nutné přípravek vysadit právě z důvodu změn v chování. Opětovné podání desloratadinu v tomto roce dané reakce na tuto látku potvrdily. U téhož pacienta také došlo k totožným reakcím, tj. změnám v chování, i po užití léčivého přípravku s obsahem levocetirizinu. Změny v chování po vysazení obou těchto přípravků do 3–5 dnů vymizely. V minulém roce byl nahlášen pouze jeden případ se změnou chování, a to u dětského pacienta

## Obsah

Úvod

» strana1

Nahlásili jste nám...

» strana1

Antihistaminika II. generace a změny chování

» strana1

Klozapin a fatální eosinofilní myokarditida

» strana2

Sertralin a zhoršení epilepsie

» strana3

Methylprednisolon a akutní pankreatitida

» strana3

Methotrexát a chyba v medikaci při perorální terapii

» strana3

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2021 – 2. část

» strana4

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

» strana6

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

» strana7

Přehled edukačních materiálů

» strana7

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



ve věku 3 let. Daný pacient se každou noc po podání přípravku s obsahem levocetirizinu budil s hysterickým pláčem po nočních můrách, pláč trval dle hlášení minimálně jednu hodinu, dětský pacient dále odmítal usnout a byl na své rodiče agresivní.

Výše uvedení dětské pacienty užívali antihistaminika ve formě perorálního roztoku, v průběhu této léčby neužívali žádné jiné léčivé přípravky. Přípravek s obsahem desloratadinu je indikován u dětí ve věku od 1 roku ke zmírnění příznaků spojených s alergickou rýmou a urtikárií. Délka terapie u přípravku s obsahem desloratadinu je omezena pouze u nejmenších dětí od 1 roku do 3 let, a to na 1 týden. Přípravek s obsahem levocetirizinu je indikován k terapii dětí ve věku od 2 let k symptomatické léčbě alergické rinitidy a urtikarie, přičemž délka terapie není omezena.

Bezpečnost u antihistaminik, stejně jako u jiných léčivých přípravků, je pravidelně hodnocena. V průběhu času bylo zjištěno, že i antihistaminika nejnovější generace mohou ovlivnit centrální nervovou soustavu a způsobit i psychiatrické poruchy, avšak pouze v ojedinělých případech. U přípravků s léčivou látkou desloratadin se velmi vzácně mohou objevit halucinace, nespavost či naopak ospalost,

a s neznámou frekvencí pak také abnormální chování, agrese či depresivní nálada. Dle pravidelně aktualizovaného souhrnu informací o léčivých přípravcích se u levocetirizinu mohou ojediněle s dosud neznámou frekvencí objevit psychiatrické poruchy jako je agrese, agitovanost, halucinace, deprese, insomnie, sebevražedné myšlenky či noční můry.

Hlavním účinkem antihistaminik je blokáda H1-receptorů pro histamin, které jsou významným mediátorem časné fáze alergické reakce a jsou zodpovědné za rozvoj klinických příznaků alergie. Účinek antihistaminik I. generace není zcela selektivní k H1-receptorům, tyto látky přecházejí přes hematoencefalickou bariéru a mohou tak způsobit celou řadu nežádoucích účinků jako je významná sedace, zhoršení kognitivních funkcí, změna chování aj. Své uplatnění však stále mají u některých stavů, vyžadujících zklidnění pacienta<sup>1/</sup>. Evropské odborné společnosti doporučují v léčbě dětí užívat moderní antihistaminika II. generace, včetně molekul, které mají významný imunomodulační efekt, jako například levocetirizin a desloratadin<sup>2/</sup>. Je pro ně typická vysoká selektivita k H1-receptorům a minimální sedativní účinek, rychlý nástup účinku a dlouhodobé působení<sup>1/</sup>. Dle dlouhodobého sledování bezpečnosti těchto látek v populaci nicméně vyplývá, že ačkoliv byly vyvíjeny tak, aby si uchovaly účinnost

antagonistů H-receptoru první generace bez současné sedace a dalších dopadů na centrální nervový systém<sup>3/</sup>, nežádoucí účinky na tento systém se mohou projevit a je třeba na ně pamatovat. Jejich ojedinělý výskyt však nemění nic na roli antihistaminik II. generace jako doposud nejvhodnější terapeutické možnosti pro děti ve věku 1 až 12 let s alergickou rinitidou a chronickou urtikárií<sup>14/</sup>.

## Literatura

1. Pončáková I. Současné možnosti léčby alergie u dětí. *Pediatric pro praxi* 2021; 22(2): 105–111.
2. Zuberbier T, Aberer W, Asero R et al. The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* 2018; 73(7): 1393–1414.
3. Braunová J, Račanský M. Moderní antihistaminika v léčbě alergie – současné trendy v symptomatické terapii alergických onemocnění. *Klinická farmakologie a farmacie* 2015; 29(3): 100–104.
4. Pampura AN, Papadopoulos NG, Špičák V et al. Evidence for clinical safety, efficacy, and parent and physician perceptions of levocetirizine for the treatment of children with allergic disease. *International Archives of Allergy and Immunology* 2011; 155: 367–378.

## Klozapin a fatální eosinofilní myokarditida

Tato kauzistika popisuje nahlášený případ pacienta s akutní eosinofilní myokarditidou, která vedla k zástavě srdce a úmrtí. Podle dostupných informací se pravděpodobně jednalo o klozapinem navozenou myokarditidu, která je v SmPC léčivých přípravků s obsahem klozapinu detailně popsána a v klinické praxi by jí měla být věnována dostatečná pozornost (viz níže).

Pacient (48 let) byl přijat do psychiatrické nemocnice s diagnózou schizotypální porucha. Jednalo se o opakovanou hospitalizaci (již po dvacáté prvé) v této nemocnici a naposledy byl pacient propuštěn 6 dní před rehospitalizací. Při přijetí byl pacient psychotický, depresivní se suicidálními myšlenkami. Psychologické vyšetření popisuje kognitivní defekt v rámci chronického alterujícího stavu, následně proběhla změna diagnózy na paranoidní schizofrenii. Farmakoterapie v době přijetí zahrnovala risperidon, aripiprazol, valproát, levocetirizin, klonazepam, perindopril, indapamid, amlodipin a metoprolol. V případě potřeby byl pacientovi podán tiaprid a/ nebo haloperidol. Po celou dobu hospitalizace byla plazmatická koncentrace valproátu v terapeutickém okně.

Po 10 dnech od začátku hospitalizace začal být vysazován aripiprazol pro farmakorezistenci a byl nově nasazen klozapin s postupnou titrací do dávky 200 mg/den. Po nasazení klozapinu nadále trvala bludná paranoidně-persekuční produkce, morózní nálada, impulzivita a suicidální ideace.

Po 3 týdnech hospitalizace u pacienta došlo k rozvoji febrilie, průjmu a setrvalé tachykardii, pacient byl schvácený, opocený, odpovídal mimo relaci otázek, působil delirantním dojmem, měl hypersalivaci. Následující den se cítil unavený, slabý a měl nadále nadměrnou produkci slin. Za další 3 dny ráno došlo k pádu pacienta na chodbě – hypotenze 95/77 mmHg, tepová frekvence 120/min, CRP 143 mg/l. Během následujících 15 minut došlo k rozvoji kolapsového stavu – pacient byl opocený, dezorientovaný, somnolentní, měl tachykardii (180/min), gasping. Ihned byla zahájena

kardiopulmonální resuscitace a zavolána rychlá lékařská pomoc k akutnímu převozu na monitorované lůžko. Pacient zemřel během transportu ve voze RZS. Jako příčina úmrtí byl stanoven akutní zánět srdečního svalu, potvrzený histologickým vyšetřením – nález ve všech preparátech myokardu.

V době kolapsu již pacient užíval celkovou denní dávku 200 mg klozapinu. Titrace klozapinu probíhala zcela v souladu s doporučením v SmPC a dávka nebyla překročena. Vliv souběžné medikace či interakce léčivých přípravků není pravděpodobný. Plazmatická koncentrace klozapinu v den kolapsu odpovídala horní hranici optimální hladiny tj. 0,63 mg/l (0,35–0,6 mg/l). Pítevní zpráva později uvádí toxickou hladinu (1,04 mg/l), která ale byla velmi pravděpodobně způsobena kumulací klozapinu v organismu v důsledku posmrtných metabolických změn.

Na základě informací v bodě 4.4 SmPC léčivých přípravků s obsahem klozapinu se může na začátku léčby vzácně objevit (velmi vzácně i později) tachykardie přetrvávající v klidu, doprovázená arytmií, dušností nebo známkami a příznaky srdečního selhávání. Výskyt těchto známek a příznaků vyžaduje okamžité vyšetření s ohledem na možnou přítomnost myokarditidy, především v období titrace dávky. Pokud je diagnóza myokarditidy potvrzena, měl by být klozapin vysazen. Stejně známky a příznaky se mohou velmi vzácně objevit i později během léčby a mohou souviset s kardiomyopatií. Měla by být provedena další vyšetření, a pokud je diagnóza potvrzena, léčba by měla být přerušena, mimo případy, kdy přínos pro pacienta jednoznačně převažuje nad rizikem. U pacientů, u nichž byla během léčby klozapinem diagnostována kardiomyopatie, se může rozvinout insuficience mitrální chlopně. Případy insuficience mitrální chlopně byly u případů kardiomyopatie související s klozapinem hlášeny a při dvojrozměrné echokardiografii (2DEcho) se projevovaly jako mírná nebo středně významná mitrální regurgitace<sup>1/</sup>.

Podle odborné literatury je incidence klozapinem navozené myokarditidy mezi 0,06 % – 3,88 % a mortalita dosahuje 10–30 %. Riziko myokarditidy je největší do tří týdnů od nasazení klozapinu, avšak myokarditida byla hlášena i později (tj. několik let po nasazení). Přesný mechanismus vzniku myokarditidy není znám, ale předpokládá se, že jde o hypersenzitivní reakci zprostředkovanou imunoglobulinem E (IgE) – u 2/3 pacientů byla pozorována hypereozinofilie. Klozapinem navozená myokarditida se manifestuje symptomy, jako jsou teplota, letargie, únava, tachykardie, bolest na hrudi, zvýšení CRP atd<sup>2/</sup>. Významné zvýšení CRP nad 100 mg/l a současně zvýšení troponinů (2x nad horní hranici normální hodnoty) je považováno za velmi senzitivní prediktor klozapinem navozené myokarditidy u symptomatických pacientů<sup>3/</sup>.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) od r. 2004 do 7. 11. 2022 evidujeme pro léčivou látku klozapin celkově 3 hlášení s nežádoucími účinky ze skupiny myokardiálních poruch. Z toho bylo 1 hlášení se smrtí pacienta, které zde uvádíme. Vzhledem k závažnosti myokarditidy je nutné dodržet správný postup při nasazování klozapinu a alespoň první 4 týdny od nasazení klozapinu by měl být pacient pečlivě sledován pro známky lékově navozené myokarditidy (např. nevolnost, bolest na hrudi, dušnost, tachykardie, zvýšení CRP).

## Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC klozapin [online]. Citováno 9. 11. 2022. Dostupné na [https://www.sukl.cz/modules/medication/atc\\_tree.php?current=N#N](https://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N).
2. Higgins JM, San C, Lagnado G, Chua D, Mihic T. Incidence and Management of Clozapine-Induced Myocarditis in a Large Tertiary Hospital. *Can J Psychiatry*. 2019 Aug; 64(8):561–567. doi: 10.1177/0706743718816058. Epub 2019 Jan 1. PMID: 30599763; PMCID: PMC6681512.
3. UpToDate. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia [online]. Citováno 9. 11. 2022. Dostupné na [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com).

## Sertralin a zhoršení epilepsie

V nedávné době jsme přijali hlášení od 20letého pacienta s epilepsií v anamnéze, kterému byl nově předepsán sertralin. Pacient měl poslední epileptický záchvat před 4 měsíci a pravidelně užívá lamotrigin. Pacient uvádí, že po 6 hodinách od užití jedné tablety sertralínu se u něj objevil velký epileptický záchvat (grand mal), a musela mu být podána intravenózně antiepileptika v rámci hospitalizace. Od té doby má téměř denně malé záchvaty. Velké záchvaty se opakují častěji, než bylo dříve obvyklé.

Podle SmPC pro léčivé přípravky obsahující sertralin se jedná o očekávanou reakci, která je blíže popsána v bodě 4.4. Během léčby sertralínem se mohou vyskytnout záchvaty: je

třeba se vyvarovat podávání sertralínu u nemocných s nestabilní epilepsií a nemocné s dobře kontrolovanou epilepsií při jeho podávání pečlivě monitorovat. Pokud se u nemocného objeví epileptické záchvaty, je nutno léčbu sertralínem přerušit. Upozornění na možné zhoršení epilepsie je popsáno pro celou skupinu antidepresiv ze skupiny SSRI<sup>1</sup>.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) od r. 2004 do 15. 11. 2022 evidujeme pro léčivou látku sertralin celkově 3 hlášení s podezřením na nežádoucí účinek v podobě epileptického záchvatu (včetně zde uvedené kazuistiky). V 1 hlášení byl označen jako podezřelá léčivá látka pouze sertralin (viz výše), ve zbylých dvou hlášeních bylo současně označeno

více podezřelých léčiv. Přestože se sertralin řadí mezi antidepresiva s nízkým rizikem epileptogenního působení<sup>2</sup>, rádi bychom upozornili na možné riziko dekompenzace epilepsie u pacientů s epilepsií v anamnéze, kterým byl nově nasazen sertralin, resp. antidepresivum ze skupiny SSRI<sup>1</sup>.

### Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin [online]. Citováno 15. 11. 2022. Dostupné na [https://www.sukl.cz/modules/medication/atc\\_tree.php?current=N06AB#N06AB](https://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N06AB#N06AB).
2. Ticháčková A. Deprese a epilepsie. Psychiatr. praxi 2012; 13(4): 169–173.

## Metylprednisolon a akutní pankreatitida

Pacientovi (muž, 52 let) byl předepsán léčivý přípravek s obsahem metylprednisolonu v dávce 16 mg denně v indikaci zhoršení tinnitu po akustickém traumatu. Tři dny od začátku užívání tablet byl hospitalizován a byla u něj stanovena diagnóza akutní pankreatitida.

Za hospitalizace bylo provedeno krevní vyšetření, kdy měl pacient, mimo jiné, zvýšené leukocyty, triacylglyceridy, amylázu a lipázu. Hodnota draslíku byla mírně snížena, ale následně se upravila do normy. Hodnoty leukocytů se rovněž upravily do normy a hodnoty amylázy a lipázy se následující dny postupně snižovaly. Ve vyšetření provedeném 3 dny po přijetí na lůžko byly

hodnoty jaterních markerů (AST, ALT, GGT a bilirubinu) stále zvýšené.

Pacient sám nahlásil podezření na nežádoucí účinek SÚKL a dal souhlas s kontaktovaním lékaře, a tak jsme v rámci vyhodnocování tohoto hlášení mohli kontaktovat jeho praktického lékaře i gastroenterologa. U pacienta nebyly identifikovány žádné rizikové faktory (dietní chyba, žlučové kameny, obezita, alkohol, kouření) pro vznik pankreatitidy. Také byl vyloučen vliv ostatních souběžně užívaných léčivých přípravků. V závěru zprávy z hospitalizace bylo uvedeno, že se velmi pravděpodobně jedná o iatrogenní akutní pankreatitidu při léčbě metylprednisolone. Toto hlášení od pacienta tedy bylo lékařsky potvrzeno.

V SmPC přípravků s obsahem metylprednisolonu je uvedeno, že vysoké dávky kortikosteroidů mohou vyvolat akutní zánět slinivky břišní. Tento nežádoucí účinek byl odvozen ze spontánních hlášení v postmarketingovém sledování z populace neznámé velikosti a jeho frekvenci tedy nelze z dostupných údajů určit. Pankreatitida je uvedena mezi nežádoucími účinky v bodě 4.8 SPC s frekvencí „není známo“.

Tento ojedinělý případ ukazuje, že již dávka 16 mg metylprednisolonu užívaná pouze po 3 dny zřejmě může být příčinou vzniku akutní pankreatitidy.

## Methotrexát a chyba v medikaci při perorální terapii

SÚKL přijal v nedávné době 2 nová hlášení, která se týkala chybného schématu dávkování léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku methotrexát. Jsme si vědomi, že tato problematika byla publikována v jednom z nedávných čísel zpravodaje, avšak vzhledem k vysokému potenciálnímu riziku, které může chybné dávkování účinné látky methotrexát zapříčinit a vzhledem k faktu, že jsme i přes všechna zavedená opatření přijali tato nová hlášení, jsme uznali za vhodné rizika spojená s methotrexátem opět připomenout.

První ze zmíněných hlášení popisuje 66letou pacientku, která užívala léčivý přípravek s léčivou látkou methotrexát (v síle 10 mg) v indikaci revmatoidní artritidy od 25. 10. 2021 1x týdně. Avšak od 17. 1. 2022 došlo k chybě v medikaci a pacientka začala tento léčivý přípravek užívat nesprávně 1x denně. V návaznosti na chybné dávkování byla pacientka dne 30. 1. 2022 přivezena záchrannou službou na interní ambulanci urgentního příjmu pro celkovou únavu, slabost a krvácivé projevy. Pacientce byl laboratorně potvrzen COVID-19 a byla zahájena hemosubstituce (filtrací, trombonáplav). Dne 1. 2. 2022 byla nově zjištěna meléna s poklesem krevního obrazu, pacientka byla uložena na lůžko intenzivní péče. V průběhu hospitalizace byla ještě diagnostikována jaterní cirhóza (Child-Pugh skóre B), ascites

a hepatplenomegalie. V průběhu 10–14 dnů po vysazení methotrexátu se krevní obraz pacientky upravil.

Druhé hlášení popisuje případ 90leté pacientky, která byla léčivá látka methotrexát podávána od 7. 12. 2021 do 24. 12. 2021. Pacientka dostávala methotrexát chybně 1x denně místo správného dávkování 1x týdně a v důsledku toho se u pacientky objevily komplikace z dřeňového útluhu a pancytopenie: soor dutiny ústní a hltanu; exantém; vaskulitida se sufuzemi, zejména na horních končetinách, při těžké trombocytopenii. Pacientka byla přijata do nemocnice a vyšetření prokázala elevaci urey a zánětlivých parametrů (včetně leukopenie, trombocytopenie, normocytární normochromní anémie a koagulopatie). Pacientce byla nasazena antibiotika, antimykotika, antidota methotrexátu a byly jí podány krevní přípravky, exantém byl léčen lokálně. Methotrexát byl vysazen. Stav pacientky se poté začal zlepšovat a postupně byla zahájena rehabilitace.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) rozhodl v minulosti o zavedení opatření pro minimalizaci rizika chybného dávkování methotrexátu, konkrétně se jednalo o aktualizaci

Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a Příbalové informace (PIL), na vnější i vnitřní obaly přípravků s obsahem methotrexátu k podávání 1x týdně přibýly výrazné rámečky červené barvy upozorňující na toto riziko, byly vytvořeny společné Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky a držitelům rozhodnutí o registraci bylo doporučeno nahradit veškeré lahvičkové formy blistrovou formou obalu, aby bylo rozeznatelné, jak často pacient methotrexát užívá.

Avšak i přes tato rozsáhlá opatření stále dochází k lékovým chybám v dávkovacím schématu, a tudíž k závažnému ohrožení pacientů. Rizika, která chybné dávkování může způsobit, jsou velmi závažná, nicméně se jim dá předcházet. Proto bychom opět chtěli upozornit všechny zdravotnické pracovníky, aby opravdu důsledně dodržovali všechna opatření a doporučení, která se týkají užívání léčivé látky methotrexát. Souhrn údajů o přípravku (SmPC), Příbalová informace (PIL) a Edukační materiály jsou mimo jiné zveřejněny i na webových stránkách SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)), jedná se tedy o materiály snadno dostupné. Předem děkujeme všem zdravotnickým pracovníkům za spolupráci při snižování bezpečnostních rizik při používání přípravků s léčivou látkou methotrexát a za zajištění správného dávkovacího schématu (tj. nezaměňovat podávání 1x týdně a 1x denně).

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2021 – 2. část

### ANTIREVMATIKA

#### Etanercept

Během roku 2021 SÚKL obdržel celkem 73 hlášení na podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku etanercept. V porovnání s minulým rokem, kdy SÚKL přijal 32 hlášení, tak počet vzrostl o 56 %. Všechny nahlášené reakce byly závažné a z toho 2 reakce byly fatální. V prvním případě se jednalo o pacientku, která byla nositelkou mutace BRCA2 a u které se objevil ductální karcinom prsu. V post-marketingovém období byla u etanerceptu pozorována různá nádorová onemocnění (včetně karcinomu prsu, plic a lymfomu). Druhý případ pojednává o 73letém polymorbidním pacientovi, u něhož není přesná příčina úmrtí známa. Z celkového počtu 73 hlášení jich bylo 67 vyhodnoceno jako reakce, které lze u léčivé látky etanercept očekávat. Mezi nejčastěji nahlášené očekávané reakce patří infekce (52 reakcí), avšak vzhledem k pandemii virového onemocnění způsobeného koronavirem-19 může být kauzální vztah k léčbě etanerceptem zkreslen. Druhou nejpočetnější skupinu, avšak s výrazně nižším počtem případů, tvořila hlášení novotvarů (7 hlášení).

#### Methotrexát

Hlášení podezření na nežádoucí účinky látky methotrexát jsou zde uvedeny souhrnně pro všechny indikace (revmatické či onkologické), protože v hlášeních není vždy indikace pro podání rozlišena.

Za rok 2021 přijal SÚKL celkem 28 hlášení podezření na nežádoucí účinek u léčivé látky methotrexát. Počet hlášení je téměř totožný jako za předchozí rok 2020 (29 hlášení). Všechny nahlášené reakce byly ohodnoceny jako závažné a 7 těchto reakcí bylo fatálních. Ve všech případech fatálních reakcí souviselo úmrtí především s progresí základního onemocnění. Většina reakcí (26) byla spjata se základním onemocněním či se jednalo o očekávané reakce, které odpovídaly údajům uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) – např.: infekce, hepatopatie, leukopenie, zažívací obtíže, neurotoxicita atd. Jedna z očekávaných reakcí se týkala 66leté pacientky, u které se objevily krvácivé projevy a následoval dřeňový útlum, což bylo zapříčiněné chybným dávkovacím schématem účinné látky methotrexát. V rámci akutního koronárního syndromu byla totiž

pacientka ošetřena v jiném lékařském zařízení, kde byl methotrexát chybně podáván 1x denně namísto 1x týdně. Na problematiku nežádoucích účinků, které jsou zapříčiněny chybným podáváním methotrexátu (záměnou podávání 1x denně místo 1x týdně), upozorňujeme na příkladu 2 kazuistik v části Nahlásili jste nám.

### HYPOLIPIDEMIKA

Během roku 2021 bylo Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv zasláno celkem 46 případů podezření na nežádoucí účinek po užití léčivé látky upravující hladinu lipidů, tzn. léčiv spadajících do ATC skupiny C10. V porovnání s minulým rokem, kdy bylo nahlášeno 59 případů, ubyl počet hlášení o více než 1/5.

Z celkového počtu všech nahlášených případů byla u většiny (35 hlášení) alespoň jednou z podezřelých léčivých látek přítomna látka ze skupiny statinů (inhibitory HMG-CoA reduktázy). Ve 13 případech byl statin dokonce jedinou podezřelou léčivou látkou, v 9 nahlášených případech byla podezřelá léčivá látka ze skupiny inhibitorů PCSK 9, konkrétně 5 případů se pojilo s léčivou látkou alirocumab a 4 případy s léčivou látkou evolocumab a ve 2 nahlášených případech se jednalo o podezření na léčivou látku ezetimib. Celkem 36 reakcí (78 %) bylo nahlášeno jako závažných a v jednom nahlášeném případě na léčivou látku alirocumab se jednalo o reakci fatální, která však spíše souvisela se zhoršováním se základním onemocněním polymorbidního pacienta.

#### Statiny

Ve valné většině případů, kde byl statin označen jako podezřelá léčivá látka, hlášené reakce odpovídaly údajům popsaným v SmPC (Souhrn údajů o přípravku), např.: myalgie, bolesti končetin/zad, elevace CK, rhabdomyolýza, hepatopatie, kašel, alergické reakce či poruchy kůže. V jednom literárním hlášení se u 72leté pacientky po 2 měsících užívání léčivých přípravků s léčivými látkami atorvastatin a omeprazol vyskytl léky vyvolaný lupus erythematoses. Dle SmPC se jedná o reakci očekávanou s velmi vzácnou frekvencí výskytu. Poté, co byl pacientce nově nasazen prednison a výše zmíněné léčivé přípravky byly vysazeny, se stav pacientky začal zlepšovat.

#### Inhibitory PCSK 9

U hlášení týkajících se inhibitorů PCSK 9, která nebyla dána do souvislosti

se samotným základním onemocněním a která obsahovala adekvátně kvalitní data, byla 2 hlášení na **evolocumab** identifikována jako očekávané reakce – výskyt svalových bolestí a exantému a 2 hlášení byla vyhodnocena jako reakce neočekávané. V prvním případě neočekávané reakce se opět jednalo o hlášení na léčivou látku evolocumab – pacient byl kvůli dekompenzovanému srdečnímu selhávání hospitalizován a během hospitalizace (poté, co se stabilizoval jeho zdravotní stav), mu byl nově předepsán léčivý přípravek s léčivou látkou evolocumab. Po aplikaci této léčivé látky se u pacienta během noci objevily zrakové halucinace, zmatenost a neklid. Ráno tyto reakce zase vymizely. V druhém případě nahlášené neočekávané reakce se jednalo o hlášení na léčivý přípravek s léčivou látkou alirocumab. Toto hlášení popisuje 74letou pacientku, u které došlo po 3 měsících užívání léčivého přípravku k rozvoji bolestí svalů a malých kloubů horních a dolních končetin. Kvůli těmto neočekávaným nežádoucím účinkům bylo třeba léčbu po 4 měsících ukončit.

#### Ezetimib

Celkově bylo zasláno 7 hlášení, která se týkala léčivé látky ezetimib. Ve 2 případech byl ezetimib jedinou podezřelou léčivou látkou. V prvním případě byla nahlášená hepatopatie (konkrétně zhoršení GGT), což je dle SmPC očekávaný nežádoucí účinek. Ve druhém případě byl nahlášen adenokarcinom žlučových cest, což je neočekávaná reakce při užívání léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku ezetimib. Toto hlášení však obsahuje velmi limitované množství informací, a tedy není možné prokázat kauzální souvislost mezi podáváním ezetimibu a výskytem této nežádoucí reakce, která s užíváním ezetimibu spíše nesouvisí.

### IMUNOSUPRESIVA

#### Adalimumab

Tato lidská monoklonální protilátka má imunosupresivní účinky plošně využívané v léčbě autoimunitních nemocí, zejména střevních, kožních a kloubních, v menší míře i očních. Léčivé přípravky s adalimumabem (ADA) patří k biologickým chorobu modifikujícím lékům bDMARD (biological Disease-Modifying AntiRheumatic Drug). Ačkoli bylo použito termínu DMARD poprvé rozšířeno u revmatoidní artritidy (odtud název), tento termín se zevšeobecnil a používá

se k označení léčby dalších autoimunitních poruch, např. Crohnovy nemoci, ulcerózní kolitidy, psoriatických onemocnění kůže a kloubů apod. Patří do skupiny inhibitorů TNF-alfa, jejichž imunosupresivní efekt je zprostředkován jednak samotnou neutralizací bioaktivity cytokinu TNF-alfa, jednak indukci apoptózy mononukleárních buněk exprimujících TNF.

Populace pacientů léčených adalimumabem je značná (celosvětově v milionech) a to díky množství jeho terapeutických využití v léčbě autoimunitních nemocí a díky dostupnosti několika biosimilárních léčivých přípravků, což zřejmě přispívá k vyšší hlásivosti nežádoucích účinků. V r. 2021 jsme obdrželi 161 hlášení s adalimumabem (113 v r. 2020 a 77 v r. 2019), z toho čtvrtina spontánních od zdravotnických pracovníků. Infekce byly hlášeny v polovině případů (82), 72 pocházelo z registrů pacientů zařazených do studií a obsahovalo omezené informace popisující konzervativně pouze výskyt infekce a u blíže specifikovaných orgánových systémů se jednalo převážně o očekávané infekce kůže, urogenitálního traktu a dýchacích cest. V této souvislosti je důležité připomenout, že imunosupresivní efekt je podstatou mechanismu účinku adalimumabu a zároveň primární komplikací spojenou s léčbou. Ve 30 případech infekce bylo hlášeno podezření na souvislost s infekcí covid-19 (z toho 20 rovněž z registrů), je ale nutno zohlednit pandemický charakter tohoto onemocnění znemožňující objektivní náhled na případnou souvislost s léčbou. S cíleně vyvolaným útlumem imunitního systému souvisí i vyšší výskyt onkologických onemocnění (malignit; vznik cestou tzv. snížené immune surveillance), kterých bylo nahlášeno 19, z toho 13 ze studií a s omezenými informacemi. Ve dvou případech se jednalo o pacienty s genetickou či rodinnou predispozicí pro malignitu, s následným úmrtím. Ve zbývajících hlášeních se vyskytovaly převážně očekávané reakce spojitelné s adalimumabem, zejména postinfuzní reakce, zhoršení nebo výskyt nových, či exacerbace přidružených autoimunitních onemocnění (autoimunitní hepatitida nebo lupus-like syndrom, nahlášeno z literatury). Za zmínku stojí závažné hlášení kožní reakce

bulózní pemphigoid po použití ADA a dalšího TNFi (viz níže k IFX).

### Infliximab

Infliximab je chimérickou monoklonální protilátkou s vysokou afinitou k rozpustným a transmembránovým formám TNF-alfa, se kterými tvoří stabilní komplexy bez původní biologické aktivity TNF. V porovnání se subkutánním ADA se podává i.v. formou, spektrum terapeutického využití je ale podobné.

Z 53 hlášení za r. 2021 nebylo žádné s úmrtím, pouze 11 bylo spontánních, z toho 5 hlášeno přímo lékařem. K těmto hlášením patří již výše zmíněný případ výskytu bulózního pemfigoidu (BP) – viz kazuistika publikovaná v minulém čísle informačního zpravodaje v části Nahlásili jste nám <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-2022>. Žádné z hlášení nebylo smrtelné, ohrožení života bylo hlášeno jenom v 1 případě, v souvislosti s výskytem anafylaktické reakce. V souboru hlášení převahuje počet nežádoucích reakcí hlášených ze studií s omezenými informacemi. Spektrum hlášených reakcí odpovídá známému bezpečnostnímu profilu infliximabu a s jeho podáním spojených nežádoucích účinků, např. výskyt alergických a jiných postinjekčních reakcí nebo zvýšená náchylnost k infekcím obecně. Z neočekávaných reakcí byl spontánně nahlášen například výskyt endometriózy a epididymitidy. Výskyt těchto komplikací je ale rovněž často spojován se samotnou léčenou autoimunitní nemocí projevující se v jiném, než nemocí postiženém orgánu (např. extraintestinální projevy idiopatických střevních onemocnění zahrnují dermatologická, oftalmologická, muskuloskeletální a hepatobiliární přidružená postižení).

### Glatiramer acetát

Glatiramer je syntetický polypeptid – polymer pozůstávající ze sekvence L-forem čtyř aminokyselin (Glu, Lys, Tyr, Ala) a určitou strukturální podobností s myelinem. Používá se od devadesátých let, je tedy dlouhodobě jednou z možných terapeutických alternativ první linie léčby relabující roztroušené

sklerózy podávané subkutánně. Většina hlášení na tuto léčivou látku popisuje ztrátu odpovědi na léčbu první linie s výskytem nové ataky a komplikace související s formou podání (postinjekční reakce v místě vpichu nebo systémové reakce). Za rok 2021 jsme obdrželi 62 hlášení, z nichž polovina obsahovala informace o ztrátě účinnosti, ve 25 případech byly hlášeny postinjekční reakce. Nežádka jsou tyto nejčastější nežádoucí účinky hlášeny společně. Kromě šesti pocházela všechna hlášení ze studií (registrů). Meziročně a dlouhodobě zůstává bezpečnostní profil glatirameru stabilní.

### ONKOLOGIKA

Za rok 2021 SÚKL eviduje celkem 550 hlášení popisujících podezření na výskyt nežádoucího účinku spojeného s léčivými přípravky používanými v onkologii. Oproti roku předchozímu došlo v počtu takovýchto hlášení k celkem výraznému poklesu (809 případů za rok 2020). Velká většina zaznamenaných případů uváděla neúčinnost léčby projevující se progresí onemocnění či metastázami. Vzhledem k často těžkému zdravotnímu stavu onkologických pacientů, široké škále dříve či současně užívaných léků (nejen onkologických) a přítomnosti dalších doprovodných faktorů bývá vyvrácení či potvrzení kauzální souvislosti projevu určitého nežádoucího účinku a daného léčivého přípravku v mnoha případech nemožné.

S počtem 94 přijatých hlášení byly zaznamenány případy vztažené k podávání **nivolumabu**, následovaného **lenalidomidem** s počtem 43 hlášení, dále **methotrexátem** s počtem 28 hlášení a **ipilimumabem** s 27 hlášeními.

Reakce, jež byly hlášeny ve spojení s přípravky obsahujícími lenalidomid, zahrnovaly kromě progresí onemocnění například anémii, neutropenii, trombocytopenii a periferní neuropatii. Všechny tyto reakce se řadí s ohledem na informace uvedené v příslušných souhrnech údajů o přípravku mezi očekávatelné nežádoucí účinky. Je nutné však zmínit, že v žádném z hlášených případů lenalidomid nevystupoval jako jediný podávaný lék.

## Důležité informace o bezpečnosti léčiv

### TERLIPRESIN K LÉČBĚ HEPATORENÁLNÍHO SYNDROMU – NOVÁ DOPORUČENÍ K MINIMALIZACI RIZIK

V prvním čísle letošního zpravodaje jsme Vás informovali o zahájení celoevropského přehodnocení léčivých přípravků s obsahem terlipresinu. Podnětem byly výsledky klinické studie zahrnující pacienty s rychle progredující formou HRS (typ 1, kde funkce ledvin rychle klesá a dochází k akutnímu renálnímu selhání). Tyto výsledky naznačovaly, že pacienti, kteří byli léčeni terlipresinem, měli vyšší výskyt respiračních poruch, včetně fatálních do 90 dnů po první dávce, než ti, kterým bylo podáváno placebo (neúčinná látka). Podrobněji [zde](#).

Přehodnocení bylo ukončeno a přineslo tato nová doporučení: léčba terlipresinem není vhodná u pacientů s akutním zhoršením jaterního selhání (ACLF, acute or chronic liver failure) a u pacientů s chronickým renálním selháním. Pacienti s dýchacími potížemi musí být před zahájením léčby terlipresinem dostatečně kompenzováni. Před zahájením léčby a v jejím průběhu musí být pacienti sledováni s ohledem na příznaky a rozvoj respiračního selhání a infekce. Dále je lékařům doporučeno, aby zvážili podání terlipresinu ve formě kontinuální intravenózní infuze jako alternativu k bolusovému podání (celá dávka podána intravenózně najednou) z důvodu možného nižšího rizika závažných nežádoucích účinků. Detailněji tato doporučení uvádíme [zde](#). Zdravotnickým pracovníkům bude zaslán Informační dopis.

### INHIBITORY JANUS KINÁZ – ZÁVĚREČNÁ DOPORUČENÍ Z EVROPSKÉHO PŘEHODNOCENÍ

V únoru letošního roku jsme zveřejnili informaci o zahájení celoevropského přehodnocení bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících inhibitory Janusových kináz (JAK) používaných k léčbě závažných chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida, ulcerózní kolitida a atopická dermatitida). Evropská agentura pro léčivé přípravky jej zahájila na základě závěrečných výsledků klinické studie A3921133 s přípravkem Xeljanz (tofacitinib), který patří do skupiny JAK inhibitorů. Byly zhodnoceny všechny dostupné údaje, včetně závěrečných výsledků výše zmíněné studie a předběžných výsledků observační studie s přípravkem Olumiant obsahujícím inhibitor JAK baricitinib. Více [zde](#). Nyní je přehodnocení ukončeno a my Vám přinášíme jeho výsledky.

Podávání inhibitorů Janus kináz může přinášet určitá rizika, která zahrnují kardiovaskulární komplikace, krevní sraženiny, riziko rakoviny a závažné infekce. Proto farmakovigilanční výbor PRAC doporučil omezení používání těchto léků pro následující skupiny pacientů: pacienti ve věku 65 let a více, pacienti se zvýšeným rizikem závažných kardiovaskulárních komplikací (např. srdeční infarkt nebo mozková příhoda), dlouhodobí aktivní nebo bývalí kuřáci a pacienti se zvýšeným rizikem vzniku onkologického

onemocnění. Tito pacienti mohou být léčeni inhibitory JAK pouze v případě, kdy nejsou k dispozici jiné vhodné léčebné alternativy. Opatrnost je rovněž doporučena u pacientů s dalšími rizikovými faktory, a to faktory zvyšujícími riziko pro vznik krevních sraženin v plicích a v hlubokých žilách (tzv. žilní tromboembolismus – VTE). U některých skupin pacientů, kteří mohou mít riziko VTE, rakoviny nebo závažných kardiovaskulárních příhod, je nově doporučeno snížení dávek inhibitoru JAK.

Výbor rovněž doporučil zvýšenou opatrnost v používání inhibitorů JAK u pacientů s dalšími rizikovými faktory, a to faktory zvyšujícími riziko pro vznik krevních sraženin v plicích a v hlubokých žilách. U některých skupin pacientů, kteří mohou mít riziko VTE, rakoviny nebo závažných kardiovaskulárních příhod, je nově doporučeno snížení dávek inhibitoru JAK. Zdravotníci pracovníci budou informováni také prostřednictvím informačního dopisu.

Podrobnější zprávy včetně informací pro lékaře a pacienty naleznete [zde](#).

### INHIBITORY JANUS KINÁZ – POTVRZENÍ ZÁVĚRŮ VÝBORU PRAC

Následně po závěrech výboru PRAC na zasedání Výboru pro humánní léčivé přípravky CHMP byly závěry a doporučení výboru PRAC schváleny. Další informace jsou uvedeny na <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinaz-potvrzeni-zaveru-vyboru-prac>

## 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 informací 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.

<b>9. 11. 2022</b>	chlormadinon-acetát, nomegestrol-acetát / Belara, Clormetin, Flaya, Lydely, Zoely/ Gedeon Richter Plc., Budapešť, Aristo Pharma GmbH, Berlin, Heaton k.s., Praha, Exeltis Czech s.r.o., Praha, Theramex Ireland Limited, Dublin	Belara, Clormetin, Flaya, Lydely, Zoely – Opatření k minimalizaci rizika meningeomu. <a href="#">DHPC</a>
<b>7. 11. 2022</b>	krizotinib/ Xalkori / Pfizer, spol. s r.o.	Xalkori (krizotinib) - Poruchy zraku, zahrnující riziko těžké ztráty zraku, nutnost sledování u pediatrické populace. <a href="#">DHPC</a>
<b>3. 11. 2022</b>	ibrutinib/Imbruvica/ Janssen-Cilag s.r.o.	Imbruvica (ibrutinib) - Zvýšené riziko závažných srdečních příhod. <a href="#">DHPC</a>
<b>27. 9. 2022</b>	belatacept / Nulojix / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.	Nulojix (belatacept) – Riziko nesprávného použití léčivého přípravku v důsledku zvýšení udržovací dávky. <a href="#">DHPC</a>

## 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 váží tyto materiály, který 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.

### září 2022 – listopad 2022

<b>8. 11. 2022</b>	Aktualizace: dabigatran etexilát / Pradaxa / Boehringer Ingelheim
<b>7. 11. 2022</b>	Aktualizace: alemtuzumab / Lemtrada / sanofi-aventis, s.r.o.
<b>2. 11. 2022</b>	Aktualizace: rituximab / Rixathon / Sandoz
<b>31. 10. 2022</b>	velmanase alfa/ Lamzede / Chiesi CZ s.r.o.
<b>10. 10. 2022</b>	Aktualizace: insulin glargin, lixisenatid/ Suliqua /Sanofi-aventis, s.r.o
<b>4. 10. 2022</b>	Aktualizace: apixaban /Eliquis / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
<b>3. 10. 2022</b>	Aktualizace: lomitapid/ Lojuxta / Amryt Pharmaceuticals DAC, České zastoupení Swixx Biopharma s.r.o
<b>26. 9. 2022</b>	Aktualizace: fentanyl citrát/ Vellofent / Angelini Pharma Česká republika s.r.o.