

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

V uplynulých měsících došlo ke zpomalení očkování proti covid-19, a spolu s tím i k poklesu hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covid-19, které dříve přicházely na SÚKL v nebývale vysokém počtu. Hlášení na tyto vakcíny sice stále přichází poměrně hodně (v posledních měsících cca 100 takových hlášení měsíčně), ale jejich zpracování a hodnocení probíhá plynule a umožňuje nám věnovat se v tomto čísle zpravodaje standardním rubrikám. V minulém čísle nedostaly prostor některé pravidelné rubriky, proto jsou nyní obsaženější. V rubrice "Nahlásili jste nám" uvádíme hned 5 zajímavých kauzistik z hlášení. Nebývale obsažné jsou rubriky, které vždy přináší přehled nových informačních dopisů a edukačních materiálů za uplynulý kvartál. Nyní tyto rubriky pokrývají období od února do září 2022 – informačních dopisů, které upozorňují na důležité bezpečnostní problémy, bylo za tu dobu rozesláno 11, nových edukačních materiálů pro bezpečnější používání léčivých přípravků bylo dokonce zavedeno 20, dalších 31 edukačních materiálů bylo aktualizováno.

V tomto čísle se standardně věnujeme přehledu hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, které SÚKL obdržel během r. 2021. Uvádíme hlášení na skupiny léčiv, pro

kteří bylo přijato alespoň 20 hlášení – nyní to jsou antidiabetika, antikoagulanty a antitrombotika, antimigrenika, antipsychotika, hormonální kontraceptiva a nitroděložní systém s levonorgestrellem. V příštím čísle zpravodaje doplníme další skupiny léčiv.

Bezpečnost vakcín proti covid-19 zůstává stále v popředí zájmu. Společné evropské hodnocení všech nových údajů o bezpečnosti těchto vakcín, zahrnující na čelném místě i hlášení podezření na nežádoucí účinky, neustále probíhá. Jakmile je poznán nový nežádoucí účinek, je doplněn do textů o přípravku (Souhrn údajů o přípravku – SmPC, Příbalová informace – PIL). Navíc SÚKL pravidelně zveřejňuje Aktualizaci bezpečnosti vakcín proti covid-19. Tento dokument je zveřejňován každý měsíc a přináší novinky o bezpečnosti těchto vakcín za uplynulý měsíc. Jeden dokument přináší informace o všech registrovaných vakcínách proti covid-19 – na webu SÚKL je tedy uveden stejný dokument u všech vakcín pod červenou ikonou "COVID-19". Stačí kliknout na název jakékoli ze zde uvedených vakcín (Nuvaxovid, Comirnaty, Jcovden, Vaxevria, Spikevax) a otevře se dokument, který uvádí nové informace o bezpečnosti zvláště pro každou z těchto vakcín.

Nahlásili jste nám...

Botulotoxin typu A a nežádoucí účinky při terapii glabelárních vrásek

V tomto článku chceme upozornit na rizika spojená s botulotoxinem typu A (BTX-A) v terapii obličejových vrásek. Terapeutický účinek botulotoxinu byl popsán již před dvěma stoletími. První zprávy o estetickém efektu botulotoxinu jsou datovány okolo roku 1990, v České republice bylo schváleno použití pro terapii glabelárních vrásek v roce 2005. Indikace použití botulotoxinu se stále rozšiřují, kromě kosmetické indikace se BTX-A používá v oftalmologii k léčbě blefarospasmu, dále k symptomatice léčbě fokální

spasticity nebo v urologii u pacientů s hyperaktivním močovým měchýřem.

V létě 2022 jsme obdrželi hlášení od 28leté pacientky, která po aplikaci BTX-A popisuje dlouhodobé nepříjemné pocity v obličejí, které jí omezují v běžném životě. BTX-A jí byl aplikován z kosmetické indikace do svislých vrásek mezi obočím, tzv. glabelárních vrásek. Glabelární vrásky vznikají zvýšenou aktivitou musculus corrugator supercilii a musculus

Obsah

Úvod

» strana 1

Nahlásili jste nám...

» strana 1

Botulotoxin typu A a nežádoucí účinky při terapii glabelárních vrásek

» strana 1

Aripiprazol a patologické hráčství

» strana 2

Montelukast a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

» strana 3

Adalimumab, infliximab a bulózní pemfigoid

» strana 3

Alteplasa a angioedém

» strana 4

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

» strana 4

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

» strana 9

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

» strana 10

Přehled edukačních materiálů

» strana 11

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



orbicularis oculi, které pohybují obočím mediálně tj. směrem k nosu, a musculus procerus a musculus depressor supercilii, které táhnou obočí dolů. Tím se vytváří zmařčený nebo vrásčitý výraz. BTX-A se aplikuje do svalů, kde dochází inhibicí uvolnění acetylcholinu k zablokování přenosu impulzů mezi svaly a nervy.

BTX-A se aplikuje po 4 jednotkách do každého z 5 injekčních míst: 2 injekce do každého musculus corrugator a 1 injekce do musculus procerus do celkové dávky 20 jednotek. Umístění, velikost a využívání svalů zapojených do vzniku glabellárních vrásek se individuálně značně liší. Potřebná dávka pro odstranění vrásek je určena celkovým pozorováním schopnosti pacienta aktivovat povrchové svaly, do kterých má být injekce aplikována.

Pacientce byla aplikována celková dávka 12,5 jednotky. Po aplikaci popisuje mravenčení, štípání nad obočím, zvýšenou citlivost v dané oblasti, svalové záškuby, štípání a slzení očí a intenzivní bolesti hlavy, které se vyskytují minimálně 1x týdně. Dané potíže stále trvají rok a půl od aplikace. Pacientka popisuje dokonce zhoršení obtíží, kdy svalové záškuby nabírají na intenzitě a jsou někdy tak silné, že pociťuje závrať, pocit na zvracení a zimnici. Tyto nežádoucí účinky jsou pro ni velmi nepříjemné, omezující a psychicky náročné, dle vlastních slov se pro ni jedná o noční můru.

Při aplikaci BTX-A k léčbě glabellárních vrásek patří dle schváleného SmPC mezi očekávané nežádoucí účinky záškuby svalů, bolest a otok v místě aplikace, blefaritis a poruchy vidění. Na základě údajů z kontrolovaných klinických studií lze vyskyt nežádoucích reakcí po léčbě glabellárních vrásek očekávat u 23,5 % pacientů (placebo: 19,2 %). Vysoké procento nežádoucích reakcí při použití placeba je způsobeno pravděpodobně reakcemi v souvislosti s injekční technikou. Obecně se nežádoucí účinky objevují během několika prvních dní po injekci a jsou přechodné, ve vzácných případech však přetrvávají měsíce a déle.

V září 2022 rozhodl Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky o aktualizaci SmPC a přidání nežádoucího účinku „Meřisto efekt“ (laterální zvednuté obočí). K tomuto efektu dochází, jestliže laterální vlákna musculus frontalis nejsou dostatečně paralyzovaná, což má za následek zahnutý tvar obočí, který může působit hrozivě (Meřisto vzhled). Stav lze upravit dodatečnou injekcí BTX-A.

Mezi další terapeutické možnosti glabellárních vrásek patří chirurgické přerušení musculus corrugator, které je ale značně invazivní, může způsobit tvorbu jizev a jedná se o ireverzibilní zákrok. Méně invazivní možností je použití výplňových materiálů: kolagenu, kyseliny hyaluronové a tukových

implantátů, které ale nezasahují do spodní vrstvy svalového komplexu. BTX-A má po dlouhých letech používání své místo v terapii obličejových vrásek při použití ve schválené indikaci, tj. tehdy, pokud má závažnost vrásek na obličejí důležitý psychologický dopad u dospělých pacientů. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s poruchami nervosvalového přenosu (např. myasthenia gravis), u kterých může aplikace BTX-A vyvolat nadměrnou svalovou slabost a zvýšené riziko výskytu klinicky významných systémových nežádoucích účinků. Vzhledem k očekávaným nežádoucím účinkům popsaným v b. 4.8 SmPC, které mohou mít negativní dopad i na vzhled a psychiku pacienta (viz také uvedená kazuistika s neočekávaně dlouhým přetrváváním potíží), chceme připomenout nutnost individuálního posouzení vhodnosti terapie BTX-A u všech pacientů.

Literatura

1. SmPC Botox 100SU INJ PLV SOL 1. Dostupné: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
2. Yiannakopoulou E. Serious and Long-Term Adverse Events Associated with the Therapeutic and Cosmetic Use of Botulinum Toxin. *Pharmacology* 2015; 95:65–69.
3. Kulíková Z. Botulotoxin a jeho využití v dermatologii. *Dermatol. praxi* 2009; 3(3): 136–138.
4. Klauzová K. Korektivně dermatologické možnosti úprav obličeje. *Dermatol. praxi* 2020; 14(1): 43–50.

Aripiprazol a patologické hráčství

Na konci roku 2021 jsme přijali hlášení od 41letého pacienta, který popisoval nežádoucí reakce během užívání aripiprazolu v podobě patologického hráčství a dalších poruch kontroly impulzivního chování. Přestože se už dnes jedná o očekávaný nežádoucí účinek aripiprazolu, který je detailně popsán v bodech 4.4 a 4.8 SmPC (viz níže), nebylo toto riziko pro aripiprazol do konce roku 2012 příliš známo. Na základě přehodnocení dostupných informací byly body 4.4 a 4.8 SmPC v roce 2012 aktualizovány o informace týkající se patologického hráčství a až v roce 2017 byly tyto body dále rozšířeny o další poruchy kontroly impulzivního chování. I americký Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) vydal v r. 2016 „drug safety communication“ ohledně kompulzivního chování a nekontrolovatelného nutkání k hazardnímu hraní, přejídání, nakupování nebo sexu. Součástí varování bylo mj. doporučení pro klinickou praxi, aby zdravotničtí pracovníci informovali pacienty o tomto riziku při preskripci aripiprazolu a zároveň, aby se pacientů ptali na nově vzniklé nebo zhoršující se nutkavé chování během léčby 1).

Vzhledem k nedostatku informací v SmPC a PIL bylo však dříve pro zdravotnické pracovníky i samotné pacienty těžké nalézt souvislost mezi popisovanou reakcí a podávaným aripiprazolem. Tato kazuistika poukazuje na důležitost hlásit podezření na neočekávané nežádoucí účinky, protože nedostatek bezpečnostních informací u léčivých přípravků může oddalovat identifikaci rizik, která mohou negativně ovlivnit kvalitu života pacientů jak po stránce zdravotní, tak i sociálně-ekonomické.

Aripiprazol byl pacientovi nasazen v roce 2010. Na začátku léčby pacient aripiprazol dobře snášel, uspokojivě kompenzoval zdravotní potíže bez významného nárůstu váhy. Od začátku roku 2011 pacient popisuje změny chování s postupnou progresí – pacient začal nadměrně kouřit, utrácet peníze a propadl hazardnímu hraní. V posledních fázích bylo chování zcela mimo jeho kontrolu a ani za pomoci rodiny již nebylo možné jeho zdravotní stav „normalizovat“. V roce 2020 pacient zkolaboval z důvodu psychologického vyčerpání (způsobeného dluhy, ztrátou práce, pandemií Covid-19, odloučením od rodiny) a aripiprazol byl zdravotníky identifikován jako možná příčina popisovaných problémů. Místo aripiprazolu byl nasazen risperidon a po více než měsíci pacient přestal pozorovat nutkavé změny chování, dokázal po mnoha pokusech přestat kouřit a vymizela i ranní nevolnost.

Podle aktuálních informací v bodu 4.4 SmPC mohou pacienti při užívání aripiprazolu pociťovat větší nutkání, zejména k hazardnímu hraní, a neschopnost tato nutkání kontrolovat. Jiná hlášená nutkání zahrnují např. zvýšené sexuální nutkání, nutkavé nakupování, záchvatovitě nebo kompulzivní přejídání a jiné impulzivní a kompulzivní chování. Je důležité, aby se lékaři, kteří lék předepisují, konkrétně ptali pacientů nebo jejich pečovateli na rozvoj nových nebo zesílených stávajících nutkání v oblasti hráčství, sexuálních nutkání, kompulzivního nakupování, záchvatovitě nebo nutkavěho přejídání nebo jiných nutkání během léčby aripiprazolem. Je třeba mít na paměti, že příznaky poruch kontroly impulzivního chování mohou být spojeny se základním onemocněním; v některých

případech však bylo hlášeno, že nutkání ustala, když byla dávka aripiprazolu snížena nebo když byl lék vysazen. Pokud nejsou poruchy kontroly impulzivního chování rozpoznány, mohou vést k významné újmě u pacienta a osob v jeho okolí. Pokud se u pacienta při užívání aripiprazolu rozvinou taková nutkání, je nutno zvážit snížení dávky nebo vysazení léku 2).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od 1. 1. 2008 do 14. 7. 2022 celkově 45 hlášení s léčivou látkou aripiprazol. Pouze v 1 případě byla nahlášena reakce s pozitivní dechallenge v souvislosti s patologickým hráčstvím a poruchou kontroly impulzivního chování (viz výše zmíněná kazuistika). Vzhledem k tomu, že je tato reakce pro antipsychotika netypická a je spojována zejména s léčivými přípravky v léčbě Parkinsonovy choroby (např. agonisté dopaminu), měla by být tomuto riziku v praxi věnována větší pozornost, protože může mít pro pacienta významný negativní nejen zdravotní, ale i sociální a ekonomický dopad.

Literatura

1. FDA. Drug safety communication [online]. Citováno 14.7.2022. Dostupné na <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-warns-about-new-impulse-control-problems-associated-mental-health>.
2. SÚKL. ATC, SmPC aripiprazol [online]. Citováno 14. 7. 2022. Dostupné na http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.

Montelukast a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

Obdrželi jsme hlášení opakovaných neuropsychiatrických nežádoucích účinků u 12leté dívky v souvislosti s podáním montelukastu. Byly popsány deprese, úzkosti, noční můry, halucinace, které s vysazením léku vždy vymizely. Podobné reakce byly v následujícím období zaznamenány i v souvislosti s některými dalšími látkami, jež pacientka předtím bez potíží tolerovala (cetirizin, ibuprofen, paracetamol, fenistil). Příčinná souvislost mezi reakcí po podání montelukastu a reakcemi po podání dalších léků není prokázána, i když matka tuto souvislost naznačuje.

K prvnímu podání montelukastu došlo ve 4 letech věku v souvislosti s projevy pylové alergie. Byl vysazen předchozí dobře tolerovaný cetirizin a nasazen montelukast v dávce ½ tablety denně kvůli plánovanému alergologickému vyšetření. Druhý den po podání montelukastu holčička nekomunikovala obvyklým způsobem, byla smutná, bez zájmu o okolí a běžné činnosti. Podobné chování popsali i další den ve školce.

Při rozhovoru s matkou se třásla, neodpovídala na dotazy, nebyla schopna nic říct. Křičela před usnutím, bála se všeho,

na co se kolem sebe podívala. V noci se budila, bála se a zase křičela. Když se potíže opakovaly ještě třetí den, po konzultaci s lékařem byl montelukast vysazen. Ústup většiny potíží byl zaznamenán asi 3 dny po vysazení, úzkosti přetrvávaly asi 6 týdnů. Halucinace/noční můry přibližně 8 týdnů.

3 měsíce po vysazení montelukastu byl kvůli projevům pylové alergie opět nasazen cetirizin, ale objevily se stejné neuropsychiatrické reakce, jako předtím po montelukastu. Dítě bylo schopné popsat, co způsobuje jeho úzkosti, a postupně se zjistilo, že ho děsí zvětšené okolní předměty (makropsie, forma halucinací). Po 3 dnech byl cetirizin vysazen, po vysazení potíže ustoupily – úzkosti po 3 dnech, noční můry a halucinace po 2–3 týdnech.

Nyní je pacientce 12 let. Podobným způsobem reagovala i na podání jiného antihistaminika (dimetinden) a nesteroïdních antiflogistik (paralen, ibuprofen) v doporučených nebo nižších dávkách. Pylovou sezónou se snaží vydržet bez léků a horečnaté stavy jsou velmi svízelné. Dívka byla

vyšetřena na očním a neurologickém oddělení, bylo vyloučené nádorové onemocnění nebo jiná mozková anomálie. Dle matky podání montelukastu působilo jako spouštěč pro podobné reakce u jiných látek, popisuje podobnou zkušenost jiných matek a nechce, abychom kontaktovali ošetřujícího lékaře.

Halucinace, úzkostné stavy a deprese jsou popsány jako vzácné nežádoucí účinky v informacích o přípravcích obsahujících paracetamol, ibuprofen, cetirizin, fenistil. Z našeho pohledu se jedná spíše o sérii jednotlivých reakcí po podání jednotlivých látek. Pro montelukast je však známa celá řada nežádoucích účinků ve formě různých psychiatrických poruch – u několika pacientů z 1000 léčených se objevují abnormální sny včetně nočních můr, somnambulismus, úzkost, agitovanost, deprese, neklid apod. Velmi vzácně, tj. u méně než 1 pacienta z 10 000 léčených se mohou objevit halucinace, sebevražedné myšlenky či obsedantně-kompulzivní chování. Při pozorování náhle vzniklých psychiatrických poruch je třeba včas zvážit změnu léčby.

Adalimumab, infliximab a bulózní pemfigoid

Mezi nahlášené případy podezření na nežádoucí účinky biologické léčby patří i případ výskytu polékového bulózního pemfigoidu (BP) během užívání biologické terapie inhibitory TNF-alfa (TNFi). Dle informací a zhodnocení hlásícího lékaře se jednalo o pacientku (59 let) s diagnózou ankylozující spondylitidy, léčenou nejdříve adalimumabem (ADA) po dobu 2,5 roku, následně pak byla převedena na infliximab (IFX). Záhy po iniciačním podání IFX (za 2 týdny) se u pacientky projevil první příznak popsaný jako „olupující se otoky dásní a genitálu“. V rozmezí 14 dnů došlo k projevu prvních symptomů a ke stanovení diagnózy polékové BP, včetně podezření na spojitost s biologickou léčbou. Navíc, s ohledem na použití dvou inhibitorů TNF, byla nežádoucí reakce označena za tzv. class-effect (tj. nežádoucí účinek společný pro určitou skupinu léků se společnou strukturou, mechanismem účinku, indikací apod. – zde třída inhibitorů TNF). TNFi byly vysazeny, léčba spočívala v nasazení glukokortikoidů a jejich podávání až do odeznění reakce. Pacientka byla po zaléčení reakce převedena na léčbu blíže neurčeným inhibitorem interleukinu 17. K dalším projevům BP již nedošlo, reakce zcela odezněla.

Bulózní pemfigoid je chronické autoimunitní kožní onemocnění pravděpodobně související s vazbou autoprotilátek typu IgG na určité skupiny antigenů epitelových buněk, což má za následek formaci generalizovaných, svědivých, bulózních lézí. Predominuje výskyt u starších pacientů (obvykle >60 let) a u žen. Mezi možnou etiologií patří i poléková forma onemocnění, která se vyskytuje vzácně, častěji u pacientů vyššího věku (není podmínkou). Tato reakce je typicky vyvolávána různými terapeutickými třídami léčiv: gliptiny, NSAIDs, některé mAb (monoklon. protilátky; př.

Porucha	Vzhled léze	Postižení mukóz (ústní, genitál)	Svědění	Nikolského fenomén*	Prognóza / léčba**
Bulózní pemfigoid	Napjaté bullae (vezikuly) objevující se na kůži normálně vypovídající, erytematózní nebo na ložiskách s aspektem kopřivky	Zřídka jako malé puchýře	Časté	Obvykle negativní	Obvykle dobrá; fatální případy zejm. u starších lidí / Kortikoidy topicky a/ nebo systémové; imunosupresiva

* **Nikolského fenomén:** horní vrstvy epidermis jsou pohyblivé laterálně s mírným tlakem nebo třením kůže v blízkosti puchýře; ** viz odkaz na komplexní doporučení k zvládnání BP dle British Association of Dermatologists¹

nivolumab), ATB (penicilamin byl vůbec nejčastěji spojován s indukci BP), diuretika různých podskupin, fenotiazinová neuroleptika atd. (přehled ze systematické review, reference níže).

S cílem zhodnocení případu co nejobjektivnějším způsobem jsme hlásitele požádali o doplňující informace. Navzdory ochotě k spolupráci se nám nepodařilo získat další fakta ohledně výsledků testů a/nebo dermatologických vyšetření, navíc je hlásitelovou specializací revmatologie. Konfirmace polékové BP obvykle vyžaduje specifická vyšetření (biopsie a imunofluorescenční vyšetření vzorku, titry IgG) nebo přítomnost/absenci specifických známek k potvrzení anebo diferenciaci typu bulózní reakce (např. Nikolského fenomén* ano/ne, lokalizace a aspekt kožních projevů atd.). Z nám

dostupných informací svědčí pro kauzální vztah k léčbě TNFi tato fakta:

- čas od podání do nástupu reakce byl 2,5 roku po nasazení ADA, ale jen cca 2 týdny po převedení na IFX – literatura uvádí týdny až roky do objevení kožních lézí
- projevy postižení konkrétních sliznic
- SmPC infliximabu uvádí v bodě 4.8 reakce „Bulózní erupce“ a „Bulózní dermatóza“, jedná se tedy o očekávaný nežádoucí účinek (pozn. ADA uvádí „dermatitis bullosa“ pouze v interním dokumentu CCDS referenčního přípravku)
- lékařské potvrzení reakce
- četné kazuistiky a série případů v odborné literatuře; dostupná systematická review 170 publikací².

1 [British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012 - Venning - 2012 - British Journal of Dermatology - Wiley Online Library](#)
 2 [A Systematic Review of Drug-Induced Pemphigoid | HTML | Acta Dermato-Venerologica \(medicaljournals.se\)](#)

Jednoznačné potvrzení kauzálního vztahu k léčbě TNFI však nelze stanovit z důvodu následujících nedostatků:

- absence výsledků testů a vyšetření
- nasazení korektivní léčby, tj. nebylo možné pozorovat případnou nápravu stavu díky vysazení
- souběžně podávaná medikace meloxicam, atorvastatin

a ramipril – mají známý dermatotoxický potenciál (jejich SmPC uvádějí v nežádoucích účincích závažné kožní reakce: SJS, TEN, EM a bulózní reakce), ale není známá doba používání ve vztahu k reakci, příp. vysazení kvůli BP

- chybějící popis a lokalizace kožních lézí

Kauzální vztah BP a léčby TNFI řadíme do kategorie „possible“

dle kategorizace WHO-UMC³. To znamená, že vztah je možný, nedá se vyloučit, ale není možné konstatovat vyšší míru jistoty příčinné souvislosti. Sílu kauzální asociace oslabuje zejména absence specifických testů spolu s dermatologickou anamnézou pacienta a přítomnost alternativních příčin vzniku anebo spoluúčasti souběžné léčby, již nebylo možné vyloučit.

3 https://who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf

Ostatní použité zdroje: Medscape, British Journal of Dermatology, Merck Manuals, SmPC jmenovaných léčiv, has-sante.fr, Meyler's side effects of drugs

Alteplasa a angioedém

Přijali jsme hlášení s podezřením na angioedém po podání alteplasy. Tento případ je netypický délkou trvání příznaků, protože angioedém obvykle ustoupí do 2 až 4 dnů. 79letá žena byla přijata do nemocnice s příznaky ischemické cévní mozkové příhody. V nemocnici byla provedena intravenózní trombolýza přípravkem s obsahem 50 mg alteplasy. Přibližně 20–30 minut po podání se objevil angioedém jazyka vlevo a dolního rtu vpravo, bez známek bronchospasmu či dechové tísně. Pacientce byl podán injekčně methylprednisolon a bisulepin, inhalačně adrenalin, dále i 50 mcg adrenalinu intravenózně bez většího efektu. Pro zhoršující se stav s příznaky otoku dýchacích cest byla následně provedena orotracheální intubace a umělá plicní ventilace. 3. den po podání alteplasy nadále přetrvává angioedém jazyka. Pacientka pro anemizaci

dostala 2 transfuzní jednotky EBR (erytrocyty bez buffy coat resuspendované) a na doporučení imunologa byly podány ještě 2 jednotky FFP (čerstvě zmražená plazma) s mírným efektem. 5. den po podání je otok mírnější, ale stále vysoké riziko při případné extubaci. Podány další 2 FFP a 2 jednotky EBR pro anemizaci. Po konzultaci s imunologem podán ikatibant. Vzhledem ke stále trvajícím otokům v dýchacích cestách 9 dnů po podání přípravku byla provedena tracheostomie. Postupně došlo ke zlepšení, až 28 dní po podání mohla být tracheostomie odstraněna.

Angioedém je vzácná, ale život ohrožující komplikace trombotické léčby. Angioedém po podání alteplasy patří do skupiny bradykininem indukovaných angioedémů

s lokalizovaným otokem zpravidla bez bronchospasmu, kopřivky a svědění. Mezi hlavní rizikové faktory patří současná terapie ACE inhibitory a časné známky ischemie patrné na CT snímku. K rozvoji angioedému dochází do dvou hodin po infuzi. Pacienti léčení v jakékoli schválené indikaci musí být monitorováni během infuze a po dobu až 24 hodin po infuzi. Při výskytu angioedému musí být infuze přerušena a okamžitě zahájena vhodná léčba. Ta zahrnuje podání glukokortikoidů a antihistaminik, pokud dojde k významné obstrukci dýchacích cest, provádí se intubace. Další terapeutické možnosti představují FFP s obsahem angiotenzin konvertujícího enzymu, který rozkládá bradykinin, nebo inhibitor C1 esterázy ikatibant (antagonista receptoru pro bradykinin), který se používá při hereditárním angioedému.

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

ANTIBIOTIKA

V roce 2021 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 139 podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv (ATC J01), což je nejméně za posledních 5 let. O trochu více než polovinu těchto hlášení představují hlášení od pacientů (73 hlášení).

Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky kotrimoxazolu (35 případů), který v tomto roce předstihl pravidelně na prvním místě se umisťující amoxicilin (vč. jeho kombinace s inhibitorem betalaktamázy), u kterého jsme v roce 2021 zaznamenali pouze 27 podezření na nežádoucí účinek.

Co se týče četnosti hlášení na jednotlivé skupiny antibiotik, nejvyšší počet hlášení jsme zaznamenali pro beta-laktamová antibiotika (38 hlášení na antibiotika penicilinového typu, 20 na cefalosporiny a 2 na karbapenemové antibiotikum meropenem). Následuje skupina sulfonamidových antibiotik

zahrnující zmíněný kotrimoxazol (35 hlášení), skupina makrolidových antibiotik s 21 hlášeními, nitrofurantoin s 12 nahlášenými případy, fluorochinolony s 9 případy a klindamycin s 6 případy. U antibiotik z ostatních skupin jsme zaznamenali méně než 5 hlášení.

Co se týče typu nahlášených reakcí, jednoznačně převládají exantémy a gastrointestinální nežádoucí účinky, obdobně jako v minulých letech.

U **kotrimoxazolu** byly hlášeny převážně různé typy lékového exantému (28 hlášení), které ve většině případů odezněly po ukončení léčby. Ve dvou případech se hypersenzitivní reakce zároveň projevila i ztížením dýcháním. Dva případy uváděly gastrointestinální intoleranci přípravku (nevolnost, zvracení a průjem). Ve dvou případech byly hlášeny krvácivé komplikace, u jedné pacientky výskyt petechií, který ovšem spíše souvisel s jejím základním onemocněním – idiopatickou trombocytopenií. Ve druhém případě byla hlášena výrazná trombocytopenie,

purpura a krvácení z horní části gastrointestinálního traktu. Tato mladá pacientka vyžadovala hospitalizaci a speciální léčbu intravenózními imunoglobuliny. Jiná příčina jejích obtíží nebyla nalezena a pacientce bylo do budoucna doporučeno se léčbě kotrimoxazolem a jinými strukturálně podobnými látkami vyhnout.

U **amoxicilinu** (včetně potencovaného inhibitorem betalaktamázy) bylo nejčastěji nahlášeno postižení kůže (ve 14 případech) a gastrointestinální intolerance (v 5 případech). Ve čtyřech případech byla léčba komplikována výskytem kvasinkové infekce dutiny ústní nebo vagíny. Tři pacienti nahlásili výskyt bolesti hlavy během léčby. Ve dvou případech bylo hlášeno závažné postižení funkce jater komplikované výskytem ikteru, v obou případech došlo k odeznění reakce po vysazení potencovaného amoxicilinu. V jednom případě bylo také nahlášeno zezloutnutí zubů u pediatrického pacienta. Toto je očekávaná reakce, které lze předejít nebo ji alespoň zmírnit zvýšenou hygienou dutiny ústní během léčby.

U makrolidů byla hlášena podezření na různorodé nežádoucí účinky. Převažovaly případy gastrointestinální intolerance (celkem hlášeno v 11 případech) a poškození kůže (hlášeno v 5 případech). Ve třech případech byla nahlášena porucha smyslového vnímání (2x tinnitus, v jednom případě spojený s poruchou sluchu, a 1x porucha chuti a čichu). Jednalo se ovšem o málo dokumentovaná hlášení od pacientů, kde není možné kauzalitu s ohledem na léčbu makrolidem blíže komentovat. Ve dvou případech bylo nahlášeno ovlivnění vaginální flóry (nerovnováha a výtok) a dva pacienti hlásili nespavost. Velmi zajímavý je případ 11letého chlapce, u kterého došlo k opakovanému výskytu spasmů v oblasti šíje, vždy těsně po podání dávky klarithromycinu. Reakce se opakovala celkem třikrát, přetrvávala hodinu až hodinu a půl a nakonec si vynutila podání diazepamů a vysazení léčby. Jedná se o očekávanou reakci popsanou v SmPC – při léčbě makrolidy mohou nastat svalové spazmy, křeče i dyskineze.

ANTIDIABETIKA

Během loňského roku 2021 přijal SÚKL celkem 40 hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním léčivých přípravků ze skupiny ATC A10, tj. léčiv k terapii diabetu. Počet nahlášených případů mírně poklesl v porovnání s loňským rokem, kdy SÚKL obdržel dohromady 49 případů z ATC A10. Celkem 30 reakcí bylo nahlášeno jako závažných.

Nejvíce hlášení jsme stejně jako minulý rok obdrželi na léčivé přípravky s účinnou látkou **metformin**. Bylo nám nahlášeno celkem 22 případů, kde byl metformin alespoň jednou z podezřelých účinných látek. V 9 případech byl metformin dokonce jedinou podezřelou účinnou látkou. U hlášení, která nebyla dána do souvislosti se základním onemocněním (tzn. diabetem) ani s non-compliance pacienta a která obsahovala dostatečné údaje (16 hlášení), bylo celkem 6 hlášení laktátové acidózy. Všechna 6 hlášení popisovala závažný stav, který ve 3 případech skončil úmrtím pacienta. Pro porovnání - v roce 2020 jsme obdrželi pouze 3 hlášení této reakce. Dle Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) je laktátová acidóza velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se objevuje především, pokud není správná funkce ledvin. Riziko vzniku laktátové acidózy se také zvyšuje při nekontrolovaném diabetu, závažných infekcích, dlouhodobém hladovění, požívání alkoholu, dehydrataci, onemocnění jater a jakýchkoliv stavech, při kterých dochází ke snížení zásobení kyslíkem v některé části těla. Mezi

příznaky laktátové acidózy patří zvracení, bolest žaludku, svalové křeče, celkový pocit nevolnosti se závažnou únavou, problémy s dýcháním, snížení tělesné teploty a srdečního tepu.

Druhou nejpočetnější skupinu hlášených reakcí po podávání metforminu tvořila hlášení s nežádoucími reakcemi spadajícími mezi gastrointestinální poruchy (5 hlášení), např. bolesti břicha, křeče, průjem. Opět se jedná dle SmPC o očekávané reakce, v tomto případě s velmi častou frekvencí výskytu. Nejčastěji se tyto nežádoucí účinky vyskytují při zahájení léčby a ve většině případů ustupují samovolně. Pro jejich předcházení se doporučuje užívat metformin v dílčích denních dávkách s jídlem nebo po jídle. Pro zachování compliance pacienta je vhodné na tyto možné nepříjemnosti na začátku léčby upozornit.

Dále SÚKL přijal 7 hlášení na účinné látky ze **skupiny analogů GLP-1** (peptidu podobného glukagonu), konkrétně jsme obdrželi 2 hlášení na liraglutid, 4 hlášení na dulaglutid a 1 hlášení na semaglutid. V 5 případech se jednalo o reakce očekávané (příznaky odpovídající gastroezofageální refluxní poruše po liraglutidu, tachykardie a pankreatitida po dulaglutidu, nevolnost a křeče po semaglutidu). Ve 2 případech byly nahlášené reakce neočekávané. První z těchto hlášení se týká 34leté ženy, u které se po podání léčivého přípravku s účinnou látkou liraglutid objevilo vaginální krvácení (špinění) během cyklu od 15. dne, menstruace přišla 18. den cyklu. Pacientka měla jinak menstruační cyklus několik let pravidelný, žádné další léky souběžně neužívala a zavedené tělísko taktéž neměla. Vzhledem k ojedinělosti hlášení není možné v tuto chvíli nikterak posoudit kauzální souvislost mezi užíváním účinné látky liraglutid a výskytem vaginálního krvácení, nicméně tato problematika bude nadále pečlivě sledována.

Druhé hlášení se pojí s účinnou látkou dulaglutid, kde je nahlášenou reakcí plicní novotvar, avšak v tomto případě je dle hlášení reakce dávana do souvislosti především s kouřením, dále pak se špatným životním stylem, obezitou, metabolickým syndromem, genetickou dispozicí a non-compliance pacienta.

Celkem 4 hlášení byla obdržena na účinné látky ze **skupiny inhibitorů sodíko-glukózyového kotransportéru 2** (SGLT-2). Všechna 4 hlášení obsahovala očekávané nežádoucí reakce odpovídající SmPC – např. vyrážka, dysurie a infekce genitálu.

Z celkového počtu 40 hlášení bylo přijato 7 podezření na nežádoucí účinek u léčiv řadících se do ATC A10A (**insuliny a analoga**). V porovnání s rokem minulým počet hlášení klesl téměř o polovinu (vloni bylo na ATC A10A obdrženo 13 hlášení). V loňském roce bylo 6 reakcí nahlášeno jako závažných a 1 jako nezávažná. Ze závažných reakcí však byly 3 způsobeny non-compliancí pacienta, z čehož pramenila buď kolísavá hladina glykémie (2 hlášení), nebo v jednom případě rozvoj komplikací u základního onemocnění, což vyústilo v amputaci palce u nohy, ztrátu zraku, a nakonec úmrtí na cévní mozkovou příhodu. Z hlášení v rámci této ATC skupiny bylo 6 hlášení vyhodnoceno jako očekávané nežádoucí reakce (hyperglykémie, reakce v místě vpichu) a 1 hlášení obsahovalo neočekávanou reakci, kdy se jednalo o 55letého muže, u kterého se po aplikaci insulínu glargin objevily děsivé sny, které měly charakter uškrtnutých rukou, vraždy blízkých a podobně. Jakmile pacient začal užívat nové balení insulínu glargin, potíže ustaly a pacient spal v klidu již celou noc.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

V roce 2021 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 123 podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s podáním ATC skupiny B01A Antikoagulancia a antitrombotika. To je o něco nižší počet než v minulém roce, kdy bylo přijato 153 hlášení.

Přibližně polovinu hlášení na antikoagulancia tvoří hlášení na léčivou látku dabigatran s počtem 60 přijatých hlášení. Mezi další často hlášené léčivé látky patří rivaroxaban, alteplasa, warfarin a apixaban.

Nejčastějším nežádoucím účinkem je krvácení, které vyplývá z terapeutického účinku. Krvácení se může projevovat jako krvácení z nosu, neobvykle dlouhé krvácení při poranění nebo závažné krvácení z gastrointestinálního traktu a intrakraniální krvácení. Pacienti by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení, zvláště na začátku léčby. Ke zvýšení povědomí o tomto riziku jsou pro přímá perorální antikoagulancia (DOAC) k dispozici podrobné edukační materiály pro lékaře. Pro pacienty je určena Karta pacienta, která je součástí každého balení léčivého přípravku, pacienti by ji měli nosit u sebe a předložit při návštěvě jakéhokoli lékaře.

Celkem 10 případů v souvislosti s **dabigatranem** bylo fatálních. Příčinou úmrtí byla progresivní základního onemocnění nebo krvácivé komplikace. Průměrný věk dotčených

pacientů byl přibližně 76 let. Jedno z hlášení se týkalo 91letého pacienta, u kterého došlo kvůli akutnímu renálnímu selhání k akumulaci dabigatranu. Následně u pacienta po pádu nastalo krvácení, které skončilo fatálně. Již středně těžká porucha funkce ledvin (CrCL 30 – 50 ml/min; tj. 0,5 – 0,83 ml/s) je významným rizikovým faktorem, který zvyšuje riziko krvácení. U těžké poruchy funkce ledvin je dabigatran kontraindikován.

Na **rivaroxaban** bylo v roce 2021 přijato 14 hlášení. Kromě nežádoucích účinků spojených s krvácením se objevovaly gastrointestinální příznaky, jako jsou nevolnost, snížená chuť k jídlu a zvracení. Rivaroxaban je v SmPC a PIL je označen symbolem černého trojúhelníku, protože z důvodu probíhající peregistrační studie bezpečnosti podléhá dalšímu sledování. To znamená, že by zdravotničtí pracovníci i pacienti měli hlásit jakákoli podezření na nežádoucí účinky, ne pouze na závažné a neočekávané.

Další látkou je **alteplasa**, která se podává intravenózně při akutním infarktu myokardu, plicní embolii nebo ischemické cévní mozkové příhodě. Na tuto látku bylo přijato 11 hlášení. Nejčastěji se jednalo o příznaky angioedému, otok jazyka, rtu, otok obličeje. Při výskytu angioedému se musí podávání alteplasy okamžitě přerušit a je třeba zahájit vhodnou léčbu. Kazuistika popisující neobvykle dlouho přetrvávající závažný angioedém je uvedena v tomto čísle zpravodaje v rubrice Nahlásili jste nám.

Warfarin představoval dlouhou dobu základ perorální antikoagulační léčby, až v posledních desetiletích se objevily nové látky, které jsou používány častěji. Během roku 2021 proběhlo hodnocení signálu rizika antikoagulancii indukované nefropatie, pro kterou jsou typické vyšší hodnoty INR. K poškození renální funkce dochází na podkladě warfarinem indukovaného krvácení do tubulů a glomerulů. V souvislosti s warfarinem bylo přijato 7 hlášení, z toho 5 na základě literárních článků. Na podkladě jednoho článku bylo přijato hlášení upozorňující právě na antikoagulancii indukovanou nefropatii.

V souvislosti s **apixabanem** SÚKL obdržel 7 hlášení. Zajímavé bylo hlášení týkající se 74leté pacientky, u které byla po užití apixabanu zaznamenána bolest pod žebry, úporná nauzea, posturální hypotenze, závratě a svědění. Po 6 týdnech užívání se navíc objevila alopecia areata kolem uší a nad krkem. Alopecie je známý nežádoucí účinek, který se vyskytuje s frekvencí „méně časté“. Následně byla pro krvácení z dásní snížena

dávka apixabanu na polovinu. Stav pacientky byl komplikován hepatitidou C. Apixaban ovlivňuje jaterní testy a u pacientů s těžkou poruchou jater se jeho podávání nedoporučuje.

ANTIMIGRENIKA

V roce 2021 bylo přijato celkově 29 hlášení, která zahrnovala celkově 4 podezřelé léčivé látky (LL) ze skupiny antimigrenik (ATC N02C). Z celkového počtu hlášení bylo 11 získaných z literatury. Jako závažná bylo označeno 27 hlášení.

Ze skupiny antimigrenik byly nejčastěji hlášeny jako podezřelé léčivé látky sumatriptan (N=16), erenumab (N=10), fremanezumab (N=3) a eletriptan (N=1). Reakce, které byly nejčastěji spojeny s touto skupinou, zahrnovaly migrénu (N=7), bolest hlavy z nadměrného užívání léků (N=6), bolest hlavy (N=5) a neúčinnost léku (N=5).

Bolest hlavy z nadužívání léků

V roce 2021 byly reakce související s bolestí hlavy z nadužívání léku (medication overuse headache; MOH) nejčastěji hlášeny u antimigrenik ze skupiny triptanů a sumatriptan byl označen nejčastěji jako podezřelé léčivo. Přestože se jedná o očekávaný nežádoucí účinek, který je v SmPC triptanů již popsán, považujeme za vhodné na toto riziko upozornit.

V bodě 4.4 SmPC pro sumatriptan je uvedeno, že protrahované používání analgetik jakéhokoliv typu na bolesti hlavy může vést k jejich zhoršení. Jestliže se tato situace vyskytne nebo je na ni podezření, je nutno vyhledat lékaře a léčbu přerušit. U pacientů s četnými nebo každodenními bolestmi hlavy přes pravidelné užívání léků proti bolesti je nutno pomýšlet na diagnózu bolesti hlavy z nadužívání léků 1).

V odborné literatuře je MOH navozené triptany definováno jako stav bolesti hlavy trvající 15 a více dnů, kdy při pravidelném podávání triptanů (tj. užívání triptanů 10 a více dnů v měsíci po dobu 3 a více měsíců) u pacientů s preexistující bolestí hlavy dochází k rozvoji bolesti hlavy nebo zhoršení bolesti 2). Podle dostupné literatury může vést časté užití akutní medikace při léčbě migrény (např. triptany) k progresi onemocnění z epizodické poruchy do chronických denních bolestí hlavy. MOH postihuje pouze pacienty s migrénou či jiným typem primární bolesti hlavy a nevyskytuje se u pacientů, kteří pravidelně užívají analgetika pro chronickou bolest (např. revmatické nebo

vertebrogení onemocnění) 3). Bolest hlavy při nadužívání triptanů má charakter silné až velmi silné pulzující bolesti celé hlavy, která imituje migrénu. Management MOH je založen zejména na vysazení nadužívaného léčiva a po vysazení by MOH měla postupně odeznít 2,4). V klinické praxi by pacienti měli být zdravotnickými pracovníky poučeni, že některá léčiva používaná k léčbě akutní bolesti hlavy mají potenciál způsobit MOH a jejich nadužívání může bolest hlavy ještě zhoršit 5).

Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC sumatriptan [online]. Citováno 14. 7. 2022. Dostupné na http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
2. Řehulka P. Bolesti z nadužívání analgetik – detoxikace. *Neurol. praxi* 2020; 21(5): 406–409.
3. Marková J. Bolesti hlavy při nadužívání akutní analgetické medikace. *Neurol. praxi* 2012; 13(1): 14–16.
4. Marková J. Diagnostika a léčba bolestí hlavy v České republice. *Neurol. praxi* 2009; 10(3): 172–178.
5. UpToDate. Medication overuse headache: Treatment and prognosis [online]. Citováno 28. 7. 2022. Dostupné na www.uptodate.com.

ANTIPSYCHOTIKA

Za rok 2021 bylo přijato celkově 54 hlášení, která zahrnovala 20 léčivých látek (LL) ze skupiny antipsychotik (ATC N05A). Z celkového počtu hlášení bylo 23 získaných z literatury. Jako závažná bylo označeno 42 hlášení. Pacienty bylo nahlášeno 14 hlášení, ostatní byla nahlášena zdravotnickými pracovníky.

Ze skupiny antipsychotik byly nejčastěji hlášeny jako podezřelé LL olanzapin (N=18), risperidon (N=16), kvetiapin (N=13), aripiprazol (N=11) a haloperidol (N=6). Nejčastěji spojené reakce s podanou LL představovaly zvýšenou hmotnost (N=8), akatázi (N=6), neúčinnost léku (N=6) a hyperprolaktinémii (N=5).

V rámci této skupiny bylo vybráno jedno hlášení, které je zajímavé tím, že obsahuje pozitivní dechallenge a zároveň i pozitivní rechallenge. Pacientovi (25 let) s anamnézou suspektní schizofrenní psychotické poruchy byl vysazen olanzapin a nově byl nasazen **kvetiapin**. Po podání kvetiapinu došlo k závažné retenci moči a bylo nutné pacienta cévkovat. Po vysazení kvetiapinu došlo k odeznění příznaků, nicméně po znovunasazení se stav opakoval. Podle SmPC se jedná o očekávaný nežádoucí účinek,

který je v bodě 4.8 popsán s frekvencí vyskytu jako méně častý. Podle bodu 4.4 SmPC má být kvetiapin kvůli anticholinergním účinkům používán s opatrností u pacientů se současnou diagnózou či předchozí anamnézou retence moči, klinicky signifikantní hypertrofií prostaty, obstrukcí střeva či podobných stavů, zvýšeného nitroočního tlaku nebo glaukomu s úzkým úhlem 1).

Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC kvetiapin [online]. Citováno 14.7. 2022. Dostupné na http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.

HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA – KOMBINOVANÁ A JEDNOSLOŽKOVÁ

V roce 2021 bylo na SÚKL přijato celkem 22 hlášení podezření na nežádoucí účinky týkajících se léčivých přípravků hormonální antikoncepce zahrnujících přípravky jak kombinované (CHC), tak jednosložkové antikoncepce (MC). Přípravků CHC se týkalo 17 hlášení, což je podobné jako v roce 2020 (18 hlášení), nedošlo tedy k nijak významné změně v počtu hlášených případů. Na přípravky MC (včetně antikoncepce nouzové) bylo přijato celkem 5 hlášení podezření na nežádoucí účinky.

Jednalo se o léčivé přípravky s obsahem následujících kombinací účinných látek CHC: ethinylestradiol EE/gestoden, EE/drospirenon, EE/levonorgestrel, EE/dienogest, EE/etonogestrel a EE/chlormadinon acetát a MC: desogestrel, ulipristal acetát.

U **přípravků MC (desogestrel, ulipristal acetát)** byly hlášeny většinou reakce očekávané: bolesti břicha, bolest hlavy, nespavost, přírůstek hmotnosti, prodloužená menstruace a silné menstruační krvácení. V jednom případě byla hlášena reakce neočekávaná – úzkostná ataka u kojící ženy, která současně užívala venlafaxin pro deprese.

Nejvíce hlášení (6) bylo stejně jako v minulém roce v kategorii CHC přijato pro kombinaci **EE/drospirenon**. Tato kombinace patří do skupiny kombinací účinných látek CHC, u kterých bylo pozorováno nejvyšší riziko vzniku krevní sraženiny za jeden rok (viz Tab. 1). V hlášeních byly uvedeny následující nežádoucí účinky: poruchy krvácení (2) – vaginální špinění, krvácení mimo cyklus, bolest hlavy (1), bolest žaludku (1) a nevolnost (2), deprese, pocit úzkosti (2), panická ataka (1), ztráta libida (1), zhoršené vidění (1), parastézie dolních končetin (1), lokalizovaný erytém (1), endometrióza. Všechny výše uvedené nežádoucí reakce jsou u kombinace

EE/drospirenon reakcemi očekávanými (jsou uvedeny v SmPC), kromě endometriózy. V tomto případě šlo o hlášení od pacientky, ve kterém uvedla, že si nepřije kontaktovat lékaře, nebylo tedy možno informaci ověřit ani získat další lékařsky potvrzené informace a případ dále zhodnotit.

Naopak nejméně hlášení bylo přijato pro kombinace: **EE/levonorgestrel** (1 hlášení obsahující očekávané reakce bolest hlavy, nevolnost), **EE/chlormadinon acetát** (1 – únava, glaukom) a **EE/dienogest** (2 – nespavost a těhotenství). Únava a nespavost jsou reakcemi očekávanými, v případě glaukomu jde o reakci neočekávanou. Tato reakce byla nahlášena pacientkou, informace obsažené v hlášení ale bohužel opět nebyly pro zhodnocení dostatečné. Pokus o kontaktování pacientky a získání potřebných doplňujících informací nebyl úspěšný. V případě otěhotnění se nejednalo o neúčinnost – k nasazení antikoncepce došlo těsně před nebo velmi krátce po otěhotnění.

Tři hlášení se týkala nežádoucích účinků přijatých v souvislosti s použitím vaginálních kroužků (**EE/etonogestrel**). V jednom případě šlo o nežádoucí reakce lokální a očekávané – pálení a svědění genitálu, alergická reakce, zlomení a následně vypuzení inzertu. V druhém případě byla hlášena plicní embolie, v posledním pak hluboká žilní trombóza. Pro kombinaci EE/etonogestrel platí dle Tab. 1 incidence tromboembolické nemoci

(TEN) u přibližně 6-12 žen z 10 000. U pacientky s plicní embolií byly identifikovány 3 rizikové faktory (RF): migrény, věk vyšší než 35 let (41 let), souběžný LP seropram (dle checklistu v Edukačních materiálech pro lékaře: Užívá jiné léky, které mohou zvýšit riziko vzniku trombózy, např. kortikosteroidy, neuroleptika, antipsychotika, antidepresiva, chemoterapie atd.). V hlášení hluboké žilní trombózy byl identifikován jeden RF (věk 35), vyšetření na trombofilní mutace bylo negativní. Pacientka si také nepřála kontaktovat lékaře a hlášení tedy nemohlo být lékařsky potvrzeno a dále doplněno informacemi potřebnými pro hodnocení.

V souvislosti s užíváním CHC s obsahem **EE/gestodenu** byla přijata 4 hlášení. V jednom případě šlo o nechtěné otěhotnění, selhání účinnosti. Žena potvrdila správné užívání přípravku, nedošlo u ní ke zvracení, průmům ani neužívala současně jiná léčiva, která by mohla účinnost antikoncepce ovlivnit (např. antibiotika). Dále byla hlášena hypertenze, což je očekávaný nežádoucí účinek vyskytující se s frekvencí méně častou (≥1/1 000 až <1/100). Velmi zajímavý případ interakce CHC s lamotriginem byl hlášen z literatury. U mladé ženy dlouhodobě léčené lamotriginem v indikaci vrozené epilepsie byla nasazena CHC. Následně došlo k závažné dekompanzaci epilepsie (2 záchvaty během 2 hodin) vyžadující přivolání rychlé záchranné služby a hospitalizaci. V tomto případě šlo o důsledek známé interakce

Tab. 1. Riziko vzniku krevní sraženiny podle typu progestagenní složky v CHC

Situace	Riziko vzniku krevní sraženiny za jeden rok
Neužívá kombinované hormonální tablety/náplast/kroužek a není těhotná	Přibližně 2 ženy z 10 000
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron	Přibližně 5-7 žen z 10 000
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a dienogest	Přibližně 8-11 žen z 10 000
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a gestoden, desogestrel nebo drospirenon	Přibližně 9-12 žen z 10 000
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a etonogestrel nebo norelgestromin	Přibližně 6-12 žen z 10 000
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující estradiol valerát plus dienogest	Přibližně stejně jako při užívání jiné kombinované hormonální antikoncepce včetně antikoncepčních přípravků obsahujících levonorgestrel
Užívá kombinovanou hormonální antikoncepci obsahující ethinylestradiol a chlormadinon nebo estradiol a nomegestrol	Není dosud známo

lamotriginu s estrogenní složkou CHC – zvýšení clearance lamotriginu a snížení hladiny antikonvulziva pod terapeutickou úroveň. Byla prokázána pozitivní dechallenge, ženě byla ve spolupráci s klinickým farmaceutem upravena dávka lamotriginu, nasazena progestagenní antikoncepce a stav se stabilizoval.

Posledním hlášeným NÚ u výše zmíněné kombinace CHC byla hluboká žilní tromboza. I u této pacientky byly identifikovány 3 RF: věk vyšší než 35 let (48 let), nadváha, hypertenze. Nežádoucí účinek se objevil po 3 měsících užívání CHC. Žilní tromboembolismus je známou a závažnou komplikací, která se v souvislosti s užíváním CHC vzácně vyskytuje. Riziko tromboembolismu je nejvyšší během prvního roku užívání CHC, popřípadě po delší přestávce (více než 4 týdny) v jejím užívání a opětovném nasazení. Frekvence výskytu tvorby sraženin se dále odvíjí od typu progestagenní složky obsažené v daném kontracepčním přípravku (Tab. 1).

O možném riziku žilního (VTE) a arteriálního (ATE) tromboembolismu informují lékaře i pacientky Edukační materiály. Aktuálně probíhá přehodnocení efektivity těchto Edukačních materiálů jak pro lékaře, tak pro pacientky. Na základě tohoto přehodnocení bude rozhodnuto, zda budou materiály i nadále potřeba, popřípadě v jaké formě.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S OBSAHEM LEVONORGESTRELU

V roce 2021 bylo na SÚKL přijato celkem 158 hlášení týkajících se podezření na nežádoucí účinky spojené s **nitroděložními tělísky s levonorgestrem (LNG-IUS)**, což je o 33 méně než v roce 2020.

Mezi nejčastěji hlášená podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s LNG-IUS patří krvácení. Jedná se o známý a velmi častý nežádoucí účinek (může se vyskytnout u $\geq 1/10$ žen). V loňském roce se objevil celkem ve 118 hlášeních, což je obdobné jako v roce 2020, kdy bylo hlášeno 122 případů. V souvislosti s LNG-IUS se může objevit krvácení různého rozsahu od špinění až po velmi silné prolongované krvácení. Ze zmíněných 118 pouze ve 4 případech šlo o velmi silné nebo prolongované krvácení. Bolest břicha je druhým často se vyskytujícím nežádoucím účinkem a v roce 2021 se objevila v 86 hlášeních. Mezi bolestmi břicha je nejčastěji hlášena bolest dolní poloviny břicha, která byla ze zmíněných případů zaznamenána 41krát.

V 6 případech byly nahlášeny psychické obtíže. V jednom hlášení byly uvedeny pouze psychické obtíže bez bližší specifikace. Výkyvy nálady/dysforie se vyskytly 3krát, deprese či depresivní nálada 2krát. V obou z těchto dvou případů byla nežádoucí reakce důvodem pro vyjmutí LNG-IUS a v jednom bylo dále uvedeno, že psychické obtíže vymizely do 14 dnů po vyjmutí.

U LNG-IUS může také docházet k jejich nežádoucí dislokaci, částečnému vypuzení nebo úplnému vypuzení (expulzi). Bylo přijato celkem 95 hlášení obsahujících některou z těchto reakcí. V 1 případě vedla nerozpoznaná dislokace ke snížení účinnosti nitroděložního systému a došlo k otěhotnění ženy. Systém byl po zjištění těhotenství vyjmut. Ze zbývajících 94 případů došlo ve 35 z nich k úplnému vypuzení LNG-IUS. Pokud není LNG-IUS úplně vypuzeno, ale je dislokováno, popř. vypuzeno jen částečně, správný postup dle souhrnu informací o přípravku (SmPC) je vyjmutí systému a případné nahrazení systémem novým. Dislokace, kde byl postup v souladu s doporučeními SmPC a dislokováný systém byl vyjmut, popř. nahrazen systémem novým, byla nahlášena v 27 případech. Ve 32 případech byla provedena repozice nebo pokusy (i vícečetné) o repozici již dislokováného LNG-IUS. Upozorňujeme, že se jedná o tzv. off-label postup, který není v souladu s doporučenými postupy uvedenými v SPC. Ve 4 případech byla repozice provedena za hospitalizace. Oproti minulému roku (42 případů) došlo k mírnému snížení počtu reponovaného LNG-IUS.

Perforace dělohy nebo intraabdominální migrace tělíska se v hlášeních za rok 2021 objevila celkem 11krát, podobně jako v roce minulém (10krát). Intraabdominální migrace nitroděložního tělíska byla hlášena ve 4 případech. Z ostatních hlášení, ve kterých byla uvedena perforace, bylo v 1 případě tělísko zavedeno v šestinedělí, ve 2 případech velmi krátce po šestinedělí. Dle SPC je nutno odložit zavedení tělíska až po kompletní involuci dělohy, vždy však až po ukončení šestinedělí. Jestliže dochází k involuci dělohy pomaleji, je nutno zvážit odložení zavedení až na 12. týden po porodu.

Neúčinnost nitroděložního systému vedoucí k otěhotnění byla hlášena 5krát. V jednom případě byl nitroděložní systém dislokováno a nerozpoznaná dislokace vedla ke snížení účinnosti (viz výše), ve zbývajících 4 případech šlo o neúčinnost, kdy IUS bylo ve správné pozici, 1x bylo

těhotenství ukončeno, 1x došlo k abortu, další těhotenství bylo ukončeno porodem. V 1 případě byla potvrzena extrauterinní gravidita. Absolutní riziko vzniku mimoděložního těhotenství u uživatelky LNG-IUS je nízké. Nicméně pokud žena otěhotní s LNG-IUS in situ, pravděpodobnost výskytu mimoděložního těhotenství se zvyšuje a ektopické těhotenství musí být vždy vyloučeno. Dále má být provedeno vyjmutí nitroděložního systému, neboť při těhotenství se zavedeným LNG-IUS hrozí zvýšené riziko potratu či předčasného porodu. Navíc nelze vyloučit zvýšené riziko virilizačních účinků na plody ženského pohlaví vzhledem k intrauterinní expozici levonorgestrelu. Byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným IUS.

O riziku ektopického těhotenství informují edukační materiály určené pro lékaře. Začátkem roku 2022 došlo k jejich aktualizaci, materiály jsou společně pro všechny LNG-IUS aktuálně obchodované v ČR, jsou v nich přehledně uvedeny informace o jednotlivých systémech a zdůrazněny rozdíly mezi nimi. Každé balení LNG-IUS je navíc vybaveno Kartou pacienta, kam lékař uvede mimo jiné i nejzazší datum vyjmutí systému. Tak je zajištěno, že žena bude mít nitroděložní systém zaveden pouze po maximální bezpečnou dobu, která je pro daný typ LNG-IUS schválena a uvedena v SmPC.

Závěrem je třeba zdůraznit, že relativně velké množství přijatých hlášení není ukazatelem toho, že by LNG-IUS vykazovaly větší výskyt nežádoucích účinků než jiné léčivé přípravky hormonální antikoncepce. LNG-IUS jsou stále pod drobnohledem sledování nežádoucích účinků v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci. Právě z tohoto programu pochází naprostá většina hlášení. U jiných léčivých přípravků hormonální antikoncepce k takto podrobnému sledování nedochází, a proto jsou na SÚKL zasílána pouze spontánní hlášení, kterých je podstatně méně. Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů umožňuje velmi podrobné sledování všech nežádoucích účinků, které nastanou. U ostatních přípravků hormonální antikoncepce, ale potažmo u ostatních všech léčivých přípravků je systém hlášení založen převážně na spontánních hlášeních, kterých je velmi přibližným odhadem pouze jen kolem 1 % z případů, které se stávají v klinické praxi.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

HYDROXYETHYLŠKROBY – AKTUÁLNĚ PLATNÉ INFORMACE

Dne 24. 5. 2022 bylo přijato rozhodnutí Evropské komise dle čl. 107p týkající se léčivých přípravků obsahujících léčivou látku hydroxyethylškrob (HES), infuzní roztoky, které potvrdilo závěry hodnocení EMA, že členské státy mají pozastavit vnitrostátní registrace léčivých přípravků s obsahem HES. Nicméně dle článku 3 uvedeného rozhodnutí je umožněno dle posouzení členským státem odložit pozastavení registrace HES na dalších 18 měsíců a tím prodloužit možnost jeho používání po tuto dobu. Vzhledem k tomu, že SÚKL považuje poměr přínosů a rizik HES při používání v souladu se schválenými indikacemi a kontraindikacemi za pozitivní a oslovené odborné společnosti ČSIM a ČSARIM potvrdily zájem o možnost dalšího používání HES, zůstává z rozhodnutí SÚKL v ČR možnost používat HES po dobu dalších 18 měsíců (tj do listopadu 2023). Program řízené distribuce a s tím související akreditace a certifikace zůstávají nadále v platnosti beze změny. Podrobněji zde <https://www.sukl.cz/leciva/moznost-dalsiho-pouzivani-hydroxyethylskrobu-v-cr?highlightWords=HES>.

NOMEGESTROL, CHLORMADINON A RIZIKO MENINGIOMŮ – NOVÁ DOPORUČENÍ K MINIMALIZACI RIZIKA

Nomegestrol a chlormadinon jsou léčivé látky používané k léčbě gynekologických obtíží jako je amenorhea (chybění menstruačního cyklu), děložní krvácení, endometrióza (výskyt tkáně obdobné výstelce dutiny děložní mimo dělohu), napětí prsů, dále jsou

používány jako hormonální substituční terapie a v nižších dávkách také jako hormonální antikoncepce. V České republice jsou však registrovány pouze v nízkých dávkách jako kombinovaná antikoncepce.

Meningiomy jsou nemaligní, vzácně se vyskytující, zpravidla pomalu rostoucí nádory z buněk mozkových obalů a míchy. Tyto nádory nejsou považovány za zhoubné, ale vzhledem k jejich lokalizaci (mozek, mícha) mohou způsobit závažné zdravotní obtíže svým tlakem na okolní tkáň.

V rámci sledování bezpečnosti léčiv se Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) zaměřil na přehodnocení dat týkajících se podávání těchto látek a možné souvislosti s výskytem meningiomu. Zdrojem dat bylo jak rutinní postmarketingové sledování, tak výsledky dvou nedávných epidemiologických studií prováděných ve Francii. Tato data prokázala, že riziko vzniku meningiomu stoupá v závislosti na dávce a na délce užívání přípravku.

Výbor PRAC konstatoval, že přínosy léčby nadále převažují nad riziky, ale zároveň doporučil nová opatření k minimalizaci rizika vzniku meningiomu, která spočívají v korekci podávané dávky a délky léčby. Pacientky, které mají nebo v minulosti měly meningiom, tyto látky užívat nesmí.

Podrobnější informace publikovány zde: <https://www.sukl.cz/nomegestrol-chlormadinon-a-riziko-meningiomu-nova-doporu-ceni>

<https://www.sukl.cz/nomegestrol-chlormadinon-a-riziko-meningiomu-potvrzeni>

TOPIRAMÁT V TĚHOTENSTVÍ A RIZIKO NEUROVÝVOJOVÝCH PORUCH – ZAHÁJENO EVROPSKÉ PŘEHODNOCENÍ

Topiramát se používá v EU k léčbě epilepsie, prevenci migrény a v některých zemích v kombinaci s fenterminem ke snížení tělesné hmotnosti. Je známo, že u těhotných žen zvyšuje riziko vrozených vad. Proto se pacientkám s epilepsií, které jsou léčeny topiramátem, doporučuje vyhnout otěhotnění. Dále se topiramát nesmí užívat k prevenci migrény nebo ke kontrole tělesné hmotnosti u těhotných žen a u žen, které mohou otěhotnět, pokud nepoužívají vysoce účinnou antikoncepci.

Podnětem k přehodnocení farmakovigilančním výborem byla studie, která naznačila možné zvýšení rizika neurovývojových poruch, zejména poruch autistického spektra a mentálního postižení u dětí, jejichž matky užívaly topiramát během těhotenství. Přehodnocení bylo zahájeno v červenci 2022.

Zároveň informujeme, že topiramát by měl být během probíhajícího přezkumu nadále používán v souladu se schválenými informacemi o přípravku a pacienti nemají svévolně přerušovat léčbu antiepileptiky. Jakékoliv dotazy týkající se léčby, nebo případné obavy je potřeba diskutovat s lékařem. Podrobněji zde: <https://www.sukl.cz/topiramát-v-tehotenství-a-riziko-neurov-vojovych-poruch>.

Závěrem tohoto přezkumu vydá výbor PRAC doporučení, zda by registrace přípravků obsahujících topiramát měla být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena. Budeme Vás informovat.

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.

Únor 2022 – Září 2022

14. 2. 2022	kladribin / Mavenclad / Merck Europe B.V.	Mavenclad (kladribin): nové skutečnosti týkající se bezpečného používání. DHPC
25. 2. 2022	anagrelid / všechny LP s obsahem anagrelidu/ AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH; CANDE CZ s.r.o.; LERAM pharmaceuticals s.r.o.; Sandoz s.r.o.; STADA Arzneimittel AG; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Teva B.V.; Vipha S.A.; Aurovitas, spol. s r.o., Praha	Všechny LP s obsahem anagrelidu: nově zjištěné riziko trombózy včetně ischemické cévní mozkové příhody při náhlém přerušení léčby. DHPC
7. 3. 2022	infiximab / všechny léčivé přípravky obsahující infiximab / Merck Sharp & Dohme s.r.o.; Biogen (Czech Republic) s.r.o.; Pfizer, spol. s r.o.; Celltrion Healthcare Hungary Kft.; SANDOZ s.r.o.	Všechny LP s obsahem infiximabu: doplnění bezpečnostních informací o použití živých vakcín u kojenců vystavených infiximabu in utero nebo během kojení. DHPC
24. 3. 2022	olaparib / Lynparza / AstraZeneca AB	Lynparza (olaparib): riziko léčebných chyb v souvislosti s existencí dvou lékových forem přípravku a o skutečnosti, že je nelze zaměňovat na podkladě miligram za miligram. DHPC
4. 4. 2022	BCG-medac (Bacillus Calmette Guérin)/ Medac GmbH	BCG-medac (Bacillus Calmette Guérin): riziko neodhalené systémové BCG infekce s možným fatálním následkem a zavedení karty pacienta. DHPC
19. 4. 2022	kabazitaxel/ Cabazitaxel Accord/ Accord Healthcare S.L.U.	Cabazitaxel Accord (kabazitaxel): Riziko chyb při medikaci a záměny s přípravkem Jevtana (60 mg/1,5 ml) koncentrát a rozpouštědlo pro infuzní roztok. DHPC
10. 5. 2022	rukaparib / Rubraca/ Clovis Oncology Ireland Ltd.	Rubraca (rukaparib): předběžné údaje ze studie CO-338-043 (ARIEL4) vykazující zkrácení celkového přežití v porovnání se standardní péčí. DHPC
9. 6. 2022	kyselina obeticholová / Ocaliva / Intercept Pharma International Ltd., Dublin	Ocaliva (kyselina obeticholová): nová kontraindikace pro léčbu primární biliární cholangitidy (PBC) u pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou nebo s jaterní dekompenzací v anamnéze. DHPC
13. 6. 2022	defibrotid / Defitelio / Gentium S.r.l	Defitelio (defibrotid): riziko užívání přípravku k profylaxi venookluzivní choroby. DHPC
16. 6. 2022	dexmedetomidin / DEXDOR, DEXMEDETOMIDINE ACCORD, DEXMEDETOMIDINE B. BRAUN, DEXMEDETOMIDINE EVER PHARMA, DEXMEDETOMIDINE KALCEKS, DEXMEDETOMIDINE TEVA	Všechny LP s obsahem dexmedetomidinu: upozornění na zvýšené riziko mortality u pacientů na jednotce intenzivní péče (JIP) ve věku ≤ 65 let. DHPC
14. 9. 2022	levothyroxinum natrium / Letrox / BERLIN-CHEMIE AG, Berlín	Letrox (levothyroxin): doporučení pečlivě sledovat pacienty, kteří přešli na změněné složení přípravku. DHPC

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 lékárnám 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.

Únor 2022 – Září 2022

15.9.2022	mosunetuzumab/ Lunsumio / Roche s.r.o.
15.9.2022	Aktualizace: epinefrin/ EpiPen / Mylan Healthcare CZ s.r.o.
12.9.2022	drosiprenon+estetrol (kombinovaná hormonální antikoncepce) / Drovelis / Gedeon Richter Plc., Budapešť
8.9.2022	fentanyl citrát / Fentalis Akut / Sandoz s.r.o.
6.9.2022	Formální aktualizace: darvadstrocel / Alofisel / Takeda Pharma
5.9.2022	pegcetakoplan / Aspaveli / Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
5.9.2022	Aktualizace: valproát/společné EM pro více držitelů a více LP
1.9.2022	Aktualizace: cemiplimab/ Libtayo /Sanofi-Aventis s.r.o.
31.8.2022	Aktualizace: thalidomid/ Thalidomide BMS / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
31.8.2022	Aktualizace: pomalidomid/ Imnovid / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
25.8.2022	Aktualizace: pembrolizumab/ Keytruda / Merck Sharp & Dohme B.V.
22.8.2022	Aktualizace: emicizumab / Hemlibra / Roche s.r.o.
15.8.2022	Aktualizace: lutetii (177LU) oxodotreotidum / Lutathera / Advanced Accelerator Applications
9.8.2022	tisagenlecleucel / Kymriah / Novartis
2.8.2022	Aktualizace: atezolizumab/ Tecentriq / ROCHE s.r.o.
1.8.2022	ponesimod / Ponvory / Janssen-Cilag
1.8.2022	fentanyl citrát / Menasu /G.L.Pharma
19.7.2022	tebentafusp / Kimmtrak / Immunocore Ltd.
11.7.2022	volanesorsen / Waylivra / Akcea Therapeutics Ireland Ltd
7.7.2022	Aktualizace: sarilumab / Kevzara / Sanofi-aventis, s.r.o.
28.6.2022	delamanid / Delyba / Otsuka Novel Products GmbH
21.6.2022	Aktualizace: tofacitinib / Xeljanz / Pfizer
20.6.2022	enfortumab vedotin/ Padcev /Astellas Pharma Europe B.V
2.6.2022	Aktualizace: rituximab, onkol. indikace/ Truxima /Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1.6.2022	Aktualizace: dabigatran etexilát / Pradaxa / Boehringer Ingelheim
11.5.2022	lidský hemin / Normosang / Recordati Rare Diseases
11.5.2022	Aktualizace: rivaroxaban / Xarelto / Bayer
5.5.2022	Aktualizace: tocilizumab/ RoActemra /Roche
2.5.2022	Aktualizace: emtricitabin a tenofovir disoproxil /všechny léčivé přípravky obsahující LL, všichni držitelé rozhodnutí o registraci
26.4.2022	Aktualizace: infiximab / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
25.4.2022	Aktualizace: kladribin / Mavenclad / Merck, s. r. o.

25.4.2022	Aktualizace: baricitinib/ Olumiant /Eli Lilly
22.4.2022	abrocitinib / Cibinqo / Pfizer, spol. s r.o.
20.4.2022	Aktualizace: vedolizumab / Entyvio / Takeda Pharm., s.r.o.
20.4.2022	fingolimod / všechny léčivé přípravky obsahující fingolimod / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
14.4.2022	Aktualizace: kapsaicin / QUTENZA / Stada Pharma CZ s.r.o.
12.4.2022	Aktualizace: fluciklovinum (18F) / Axumin / Blue Earth Diagnostics Ltd
11.4.2022	Aktualizace: epinefrin/ Emerade / PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
8.4.2022	Aktualizace: avelumab / Bavencio / Merck spol. s r.o.
6.4.2022	Aktualizace: blinatumomab / Blincyto / Amgen s.r.o
4.4.2022	BCG (Bacillus Calmette Guérin) / Medac GmbH
28.3.2022	Aktualizace: levonorgestrel / Mirena, Jaydess, Kyleena, Levosert, Levosert SHI/ Bayer AG, Leverkusen, Gedeon Richter Plc., Budapešť
28.3.2022	filgotinib / Jyseleca / Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.
17.3.2022	deferasirox /DEFERASIROX AUROVITAS, DEFERASIROX ACCORD, DEFERASIROX GLENMARK, EXJADE, DEFERASIROX SANDOZ, EXFERANA, DEFERASIROX MSN, DEFERASIROX ZENTIVA/ AUROVITAS, spol. s r.o., Accord Healthcare S.L.U., Glenmark Pharmaceuticals Distribution s.r.o., Novartis s.r.o., Sandoz s.r.o., Vipfarm Slovakia s.r.o., Vivanta Generics s.r.o., ZENTIVA, k.s.
16.3.2022	Aktualizace: daratumumab / Darzalex / Janssen-Cilag s.r.o.
7.3.2022	venetoklax / Venclyxto / AbbVie s.r.o.
28.2.2022	fentanyl citrát/ Instanyl / Takeda
28.2.2022	Aktualizace: voretigenum neparvovecum / LUXTURNA / Novartis
25.2.2022	chlormethin/ Ledaga / Helsinn Birex Pharmaceuticals Ltd
14.2.2022	Aktualizace: ambrisentan / Volibris / GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Dublin
7.2.2022	Aktualizace: leuprorelin/ Eligard /Herbacos Recordati s.r.o
3.2.2022	lenalidomid / všechny léčivé přípravky obsahující lenalidomid / všichni držitelé rozhodnutí o registraci