

# Nežádoucí účinky léčiv

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

## Úvod

Toto číslo zpravodaje vychází jako dvojčíslí (3 a 4) až na konci roku. Proto bychom chtěli popřát všem čtenářům a těm, kteří se

zajímají o bezpečnost léčiv, krásné vánoční svátky a vše dobré do nového roku.

## Dotazník spokojenosti

V minulém čísle jsme jako novinku zavedli několik nových rubrik, ve kterých pokračujeme i nadále. Zavedli jsme také dotazník spokojenosti, který je pro nás cennou zpětnou vazbou k obsahu zpravodaje.

Prozatím jsme obdrželi 43 odpovědí, za všechny velmi děkujeme. Avšak vzhledem k tomu, že zpravodaj posíláme tisíciům z Vás, byli bychom moc rádi, kdybychom získali odpovědi více.

Na základě získaných odpovědí pro tuto chvíli nebudeme obsah měnit, neboť obdržené odpovědi jsou převážně pozitivní, informace jsou považovány za přínosné a zajímavé. Na druhou stranu jsme také obdrželi 4 hlasy považující rubriku „Přehled DHPC“ za nezajímavou, 1 hlas za nezajímavou považuje rubriku „Závěry hodnocení bezpečnosti léčivých látek v rámci EU“, dále „Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v ČR v loňském roce“ a „Nežádoucí účinky vakcín“, 2 hlasy „Přehled edukačních materiálů“. Obdrželi jsme i nějaké podněty, např. dát větší prostor lékovým interakcím, věnovat se i dietním opatřením spojených s medikací nebo zlepšit

statistické údaje. Velmi děkujeme, Vaše názory a podněty jsou pro nás přínosné.

Dovolu nám i v tomto čísle našeho zpravodaje požádat všechny ostatní o spolupráci s vyplněním dotazníku spokojenosti. Vaše odpovědi jsou pro nás důležité. Naším cílem je přinášet Vám prostřednictvím tohoto zpravodaje přehled zajímavostí a aktuálních informací ze světa bezpečnosti léků. Jakmile dostaneme větší množství podnětů určitého typu, budeme se snažit je zpracovat do dalších čísel.

Ve Zpravodaji publikujeme informace v pravidelných rubrikách a to „Nahlásili jste nám...“ (tj. zajímavé kazuistiky), „Závěry hodnocení bezpečnosti léčivých látek v rámci EU“, kde je čtvrtletně publikován seznam léčivých látek, u kterých došlo ke změnám, které byly schváleny v průběhu jednání farmakovigilančního výboru PRAC, dále „Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv v České republice..“ – obecný přehled vždy za předchozí rok (vždy v 1. čísle ročníku), „Nežádoucí účinky vakcín“ (vždy ve 2. čísle ročníku) a poté detailněji popsané nežádoucí

## Obsah

Úvod

Dotazník spokojenosti

► **strana 1**

Nahlásili jste nám

Amiodaron a tyreopatie

Trazodon a riziko jaterního poškození

► **strana 2**

Hydrochlorothiazid a riziko rozvoje

nemelanomových kožních nádorů

► **strana 3**

Nežádoucí účinky vybraných léčiv, které byly

hlášeny SÚKL v r. 2017

► **strana 4**

Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

► **strana 14**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► **strana 17**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► **strana 18**

Přehled edukačních materiálů pro bezpečnější

používání léčivých přípravků

► **strana 19**

**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

 **SÚKL**

účinky u jednotlivých léků, resp. skupin léčiv, „Přehled nežádoucích účinků léčiv / skupin léčiv“ (ve 3. - 4. čísle ročníku). V minulém čísle jsme nově začali publikovat „Důležité informace o bezpečnosti léčiv“ – tj. přehled všech publikovaných nových informací za uplynulé období, „Přehled informačních dopisů“ a „Přehled edukačních materiálů“ – v těchto 2 rubrikách jsou

odkazy na zveřejněné informační dopisy o nových rizicích léčiv a edukační materiály k co nejbezpečnějšímu používání léčiv, vždy za uplynulé období.

Věnujte, prosím, chvíli Vašeho času vyplnění dotazníku. Je pro nás důležité vědět, která témata jsou pro Vás přínosná, případně která je potřeba zlepšit či nahradit.

Děkujeme Vám za spolupráci.

Tým farmakovigilance

Dotazník najdete zde:  
[Dotazník spokojenosti](#)

## Nahlásili jste nám

### Amiodaron a tyreopatie

Amiodaron, jodovaný derivát benzofuranu, je antiarytmikum III. třídy a je indikován pouze k léčbě těžkých poruch srdečního rytmu, které neodpovídají na jinou léčbu, nebo kde jiná léčba není možná.

Na základě hlášených podezření na nežádoucí účinky bychom rádi upozornili na známé a časté (tj. výskyt  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) nežádoucí účinky **hypothyreoidismus** a **hyperthyreoidismus**. V loňském i letošním roce zaznamenáváme nárůst hlášených podezření na tyreotoxikózu v souvislosti s užíváním amiodaronu (v předchozích letech 1-2 hlášení ročně, loni 6 případů z celkových 13 hlášení na amiodaron, letos zatím 4). V literatuře se uvádí, že se poruchy štítné žlázy vyskytují u 3-25 % léčených amiodaronem za 2-6 měsíců trvání léčby. Může se jednat o poruchy ve smyslu snížení či zvýšení činnosti štítné žlázy. Závažné formy tyreotoxikózy jsou relativně vzácné. Vzhledem k jejich časté rezistenci na podávanou léčbu však mohou být někdy fatální.

U pacientů užívajících amiodaron je vždy nutné vzít v úvahu možnost vzniku tyreotoxikózy jako nežádoucího účinku amiodaronu. Tyreotoxikóza pro pacienty představuje další zátěž, proto je důležité pacienty vždy pečlivě monitorovat – klinicky i laboratorně, během léčby i po ní (tyreotoxikóza se může objevit i do několika měsíců po ukončení léčby). Během léčby je třeba sledovat latentní příznaky tyreotoxikózy (váhový úbytek, adynamie, tachykardie, stenokardie, projevy srdeční insuficience aj.) i hypotyreózy (zhoršení paměťových funkcí, únava, svalová slabost, dyslipidémie, atd). Podávání amiodaronu pacientům s poruchou funkce štítné žlázy je kontraindikováno.

#### Literatura:

Souhrn údajů o přípravku LP Amiodaron

Souhrn údajů o přípravku LP Amiohexal

B. J. Godula, O. Jiravský, P. Vávra, M. Branny: Nežádoucí účinky amiodaronu; Klin Farmakol Farm 2004; 18:171-174

Y. Hřčková, H. Šarapatková, J. Lukl: Vedlejší účinky amiodaronu; interní medicína pro praxi 6/2005

V. Talafa, O. Zela, D. Pastucha, P. Šrubařová: Amiodaron: dobrý sluha, zlý pán. Kazuistika amiodaronem indukované tyreotoxikózy s fatálním koncem; Klin Farmakol Farm 2016; 30(3):33-36

J. Jiskra: Tyreopatie po amiodaronu; Kapitoly z kardiologie; 2/2009

### Trazodon a riziko jaterního poškození

Obdrželi jsme patientské hlášení podezření na nežádoucí účinek přípravku obsahujícího léčivou látku trazodon. Pacientka dlouhodobě užívala pro depre-

sivní poruchu 50 mg sertralinu a 150 mg trazodonu v jedné večerní dávce. Z důvodu zhoršených příznaků deprese bylo ošetřujícím lékařem dpo-

ručeno v případě potřeby zvýšení dávky trazodonu na 300 mg na noc. Při zhoršujícím se subjektivním vnímáním symptomů deprese začala pacientka

v souladu s doporučením užívat dvojnásobně vyšší jednotlivou dávku trazodonu, a to před spaním. Po několika týdnech užívání 300 mg trazodonu na noc pacientka popisuje projevy hepatopatie, a to rozvoj ikteru, pocitu na zvracení, bolesti kloubů a svalů a chronickou únavu. Po nástupu prvních příznaků hepatopatie pacientka absolvovala odborná vyšetření, včetně ultrasonografického zobrazení dutiny břišní. Byla zjištěna mírná splenomegalie, elevace jaterních enzymů, trombocytopenie a leukopenie. Zároveň byla vyloučena přítomnost infekčního onemocnění a biliární či nádorová etiologie obtíží. Pacientce bylo doporučeno okamžité vysazení léčivého

přípravku s trazodonem a jaterní dieta. Dle údajů od pacientky se stav začal téměř okamžitě zlepšovat, po 10 dnech došlo k normalizaci laboratorních hodnot trombocytů a leukocytů. Po dvou měsících od vysazení trazodonu byly všechny laboratorní hodnoty, vyjma mírně zvýšené hladiny s-GGT, zcela v normě. Pacientka byla v době hlášení dostatečně kompenzována samotným sertralinem v dávce 50 mg za den.

Hepatopatie, včetně hepatocelulárního poškození a intrahepatální cholestázy, patří mezi známá a očekávaná rizika trazodonu. V souladu s informací

o přípravku (SmPC) je doporučená dávka trazodonu 75–150 mg za den, podávaná v jedné dávce večer před spaním. Dávka může být zvýšena na 300 mg za den, avšak tato má být podána ve dvou dílčích dávkách. U hospitalizovaných pacientů lze dávku zvýšit až na 600 mg den, opět má být ale rozdělena do více dávek. Trazodon se musí podávat s opatrností u pacientů s poruchami jaterních funkcí a je třeba zvážit monitorování jaterních funkcí v průběhu terapie. Při prvním rozvoji příznaků hepatotoxicity musí být léčba trazodonem okamžitě ukončena.

## Hydrochlorothiazid a riziko rozvoje nemelanomových kožních nádorů

V září 2018 ukončil farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky bezpečnostní přehodnocení zvýšeného rizika rozvoje nemelanomových kožních nádorů (bazocelulární karcinom a spinocelulární karcinom) v souvislosti s dlouhodobým užíváním hydrochlorothiazidu.

Podnětem pro zahájení hodnocení byly výsledky 2 nedávno publikovaných farmakoepidemiologických studií provedených s údaji z dánských národních registrů.

Studie Pedersen et al. 2018 ukázala, že užívání vysokých dávek hydrochlorothiazidu ( $\geq 50\,000$  mg kumulativně) bylo spojeno se zvýšeným rizikem rozvoje bazocelulárního karcinomu (OR 1,29; 95% interval spolehlivosti: 1,23–1,35) a spinocelulárního karcinomu (OR 3,98; 95% interval spolehlivosti: 3,68–4,31). U obou patofyziologických jednotek bylo pozorované riziko závislé na kumulativní dávce – 50 000 mg odpovídá 12,5 mg hydrochlorothiazidu užívaného denně po dobu 11 let.

Publikace Pottegard et al. 2017 byla měřena na vztah mezi rozvojem spinocelulárního karcinomu rtu a kumulativně se zvyšující dávkou hydrochlorothiazidu. Výsledky ukazují, že riziko rozvoje se zvyšuje u pacientů, kteří užíli kumulativně velkou dávku hydrochlorothiazidu (25 000 mg) na OR 3,9 (3,0–4,9). U pacientů vystavených kumulativně velmi vysokým dávkám hydrochlorothiazidu (přibližně 100 000 mg) bylo pozorováno riziko s OR 7,7 (5,7–10,5).

Předpokládá se, že mechanismus vzniku nemelanomových kožních nádorů pravděpodobně souvisí s fotosenzibilizačními účinky hydrochlorothiazidu.

Na základě prozkoumání všech dostupných informací (preklinická i klinická literární data, spontánní hlášení podezření na nežádoucí účinky) dospěl výbor PRAC k závěru, že mezi zvýšeným rizikem rozvoje nemelanomových nádorů a kumulativně se zvyšujícími dávkami hydrochlorothiazidu existuje souvislost. Přínosy

terapie hydrochlorothiazidem nadále převyšují nad identifikovanými riziky, avšak k zajištění co nejbezpečnějšího používání této účinné látky byla přijata následující doporučení, která by měla riziko rozvoje bazaliomu a spinaliomu co nejvíce minimalizovat:

- Je na zvážení ošetřujícího lékaře, zda při předpokládané dlouhodobé terapii nelze použít jiné diuretikum, např. indapamid.
- Lékaři by měli přehodnotit potřebu dalšího užívání hydrochlorothiazidu u pacientů s dřívějším výskytem kožních malignit v anamnéze a měli by zvážit možnost jeho náhrady jiným léčivým přípravkem.
- Jelikož je fotosenzibilizace důležitým předpokládaným faktorem v rozvoji kožních nádorů, všichni pacienti, kteří používají hydrochlorothiazid delší dobu, by měli být poučeni, jak se, správně chránit před sluncem a UV

záření (oděv, opalovací krém, vyhýbání se přímému slunečnímu záření v poledních hodinách) a také o důležitosti pravidelného samovyšetření a preventivních prohlídek vč. vyšetření kůže.

V průběhu měsíce října obdrželi lékaři Informační dopis pro zdravotnické pracovníky, který informoval o tomto nově zjištěném riziku. Dopis byl schválen Státním ústavem pro kontrolu léčiv a rozeslán firmami, které jsou držiteli rozhodnutí

o registraci přípravků s obsahem hydrochlorothiazidu. Tento dopis lze nalézt i na webových stránkách SÚKL (odkaz uveden pod článkem). Výše uvedené informace budou v blízké době doplněny do souhrnu údajů o přípravku (SPC) a příbalové informace všech léčivých přípravků obsahujících hydrochlorothiazid.

### Literatura:

Pedersen et al., Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer:

A nationwide casecontrol study from Denmark. *J Am Acad Dermatol* 2018;78: 673-681

Pottegard A, Hallas J, Olesen M, Svendsen MT, Habel LA, Friedman GD, Friis S. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *J Intern Med* 2017; 282: 322-331.

<http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-hydrochlorothiazid>

[https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf)

# Nežádoucí účinky vybraných léčiv, které byly hlášeny SÚKL v r. 2017

## ANTIBIOTIKA

V roce 2017 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **281** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s podáváním antibiotik, což představuje zhruba 7 % z celkového počtu 3 776 všech přijatých hlášení v roce 2017. Oproti roku 2016 byl zaznamenán nárůst o 56 nahlášených případů.

V 94 případech byl jednou z podezřelých látek amoxicilin, nebo **amoxicilin** v kombinaci s kyselinou klavulanovou (ve 49 případech bylo podáváno pouze toto antibiotikum, ve 45 případech v kombinaci s dalšími léky), čímž se tato látka zařadila na páté místo v seznamu léčivých látek s nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v ČR, stejně tomu bylo i v roce 2016. Tato skutečnost odpovídá vysokým ročním spotřebám amoxicilinu v ČR.

Většina hlášení popisovala **kožní reakce** (61 hlášení), z toho v 28 případech byl jediným podezřelým lékem amoxicilin, nebo amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavu

lanovou (pouze kožní reakce hlášeny ve 20 případech, v 8 případech hlášeny kožní reakce spolu s reakcemi z jiné třídy orgánových systémů). Ve zbylých 33 případech pacient v době nástupu reakce užíval ještě další léky (pouze kožní reakce hlášeny ve 23 případech, v 10 případech hlášeny kožní reakce spolu s reakcemi z jiné třídy orgánových systémů). Druhým nejčastěji hlášeným typem reakce byly **gastrointestinální poruchy** různého stupně závažnosti (23 hlášení). Z celkového počtu 94 hlášení byla ve 38 případech nutná hospitalizace a v 6 případech došlo k ohrožení života pacienta.

**Sulfamethoxazol v kombinaci s trimetoprimem** se 45 hlášeními je v seznamu látek s nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky na 13. místě, obdobně jako v roce 2016. Také u této kombinace převažovaly očekávané **kožní reakce** (40 hlášení) různé závažnosti od svědění až po závažný Stevens-Johnsonův syndrom hlášený v 1 případě.

## ANTIDEPRESIVA

V roce 2017 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **51** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antidepresiv. Z celkového počtu přijatých hlášení se nejvíce, tj. 12 hlášení, týkalo sertralinu, 8 mirtazapinu, 7 escitalopramu a po čtyřech agomelatinu, paroxetinu a venlafaxinu.

U **sertralinu** byly hlášeny jednotlivé případy **hyperprolaktinémie, zvýšení tělesné hmotnosti** s úbytkem po vysazení léčiva a přechodné **sexuální dysfunkce**. Dále byl hlášen 1 případ závažné kožní reakce, konkrétně Stevens – Johnsonův syndrom a 1 případ maligního neuroleptického syndromu. Riziko vzniku maligního neuroleptického syndromu, ale i serotoninového syndromu, se zvyšuje při souběžném užívání dalších serotonergních přípravků (např. triptanů či jiných serotonergních antidepresiv) a přípravků zhoršujících metabolismus serotoninu (např. IMAO). Zvýšená pozornost věnovaná projevům

a příznakům potenciálně život ohrožujícího neuroleptického maligního syndromu či serotoninového syndromu je také nutná u pacientů současně léčených antipsychotiky, antagonisty dopaminu a opiáty. Právě u pacienta současně užívajícího paroxetin, trazodon, opioidy a další léčivé přípravky došlo k rozvoji závažného serotoninového syndromu vedoucího k vigilnímu kómatu. Toto hlášení bylo přijato na podkladě publikované literární kasuistiky upozorňující na riziko možné interakce mezi jednotlivými přípravky ovlivňujícími serotoninergní systém.

Pro **mirtazapin** byly hlášeny 2 případy **polékové exantému** a 3 **suicidální pokusy**, avšak v 1 případě dokonané suicida byla explicitně nahlášená noncompliance pacienta s předepsanou léčbou.

U **escitalopramu** byly hlášeny 2 případy úmyslného zneužití léčivého přípravku v kombinaci s dalšími látkami a případ poruchy zraku ve smyslu mlhavého a halo vidění. **Poruchy zraku** patří mezi očekávané nežádoucí účinky antidepresiv z třídy SSRI. V nahlášeném případě došlo k úpravě zrakových funkcí po vysazení přípravku.

V souvislosti s užíváním **agomelatinu** byly hlášeny 3 případy **elevace jaterních enzymů**. Vzhledem ke známému riziku hepatotoxicity je agomelatin kontraindikován u pacientů s poruchou funkce jater (tj. cirhóza či aktivní jaterní onemocnění) a také u pacientů s hodnotou transamináz 3násobně převyšujících horní limit normálního rozmezí. U všech pacientů užívajících agomelatin má být provedena kontrola jaterních funkcí před zahájením léčby a poté v průběhu léčby po 3, 6, 12 a 24 týdnech, nebo kdykoli je to klinicky indikováno. Při zvýšení dávky agomelatinu by měly být opětovně provedeny testy jaterních funkcí, a to se stejnou četností jako při zahájení terapie.

U **venlafaxinu** byly nahlášeny případy pocitu suchých rtů a suchost úst, které patří mezi očekávané nežádoucí účinky. **Sucho v ústech**, které může zvýšit riziko vzniku zubního kazu, se může vyskytnout až u 10 % pacientů léčených venlafaxinem. Pacienti tedy mají být upozorněni na důležitost důsledné dentální hygieny.

## ANTIDIABETIKA

### Perorální antidiabetika

V roce 2017 bylo na SÚKL nahlášeno **85** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik. Z celkového počtu se 67 hlášení týkalo **metforminu** – samostatně nebo v kombinaci s jinými antidiabetiky: v 15 případech byl užíván pouze metformin, ve 29 případech metformin v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo inzulinem a zbývajících 23 hlášení vychází z jednoho literárního článku, který se věnuje dlouhodobě sledovaným pacientům s metforminem indukovanou laktátovou acidózou.

Kromě uvedených 23 hlášení vycházejících z literatury byla **laktátová acidóza**, jež patří mezi nejzávažnější nežádoucí účinky, nahlášena v pěti dalších případech. V jednom případě bylo hlášeno zhoršení ledvinové nedostatečnosti. Mezi nejčastější nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s metforminem patří **nedostatečně kompenzovaný DM, gastrointestinální potíže** (žaludeční diskomfort, dyspepsie, průjem, zvracení) a projevy **alergické reakce** (pruritus, kopřivka, erytém), byla popsána i hypoglykémie.

V případě užívání kombinace alogliptin a metformin jsme obdrželi hlášení na bulózní pemfigoid (Alogliptin a bulózní pemfigoid uvedl SÚKL ve zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv 1/2018 jako kasuistiku z hlášeného podezření na nežádoucí účinek).

Dále bylo přijato 5 hlášení na glifloziny (inhibitory SGLT2), 4 hlášení na deriváty sulfonylurey, 4 hlášení na gliptiny, 3 na pioglitazon a po jednom na exenatid a liraglutid.

U ostatních perorálních antidiabetik byly mezi nežádoucími účinky nejvíce popisovány gastrointestinální potíže (nevolnost, průjem, bolest břicha), zvýšená hmotnost a dále projevy alergické reakce (pruritus, kopřivka) i nedostatečně kompenzovaný diabetes. V souvislosti s užíváním dapagliglozinu byla jednou popsána diabetická ketoacidóza, dále jsme evidovali nežádoucí účinky jako pálení močové trubice, erytém penisu a **rekuretní infekce močových cest** týkající se **gliflozinů**.

### Inzuliny

V roce 2017 bylo přijato celkem **14** hlášení podezření na nežádoucí účinek, v porovnání s rokem 2016 je to o 4 hlášení méně. Devět hlášení se týkalo terapie inzulinem v kombinaci s perorálními antidiabetiky, z toho u šesti je jako nežádoucí reakce uvedeno: nedostatečně kompenzovaný / špatně kontrolovaný diabetes mellitus, zhoršení diabetu, dekompenzovaný diabetes. Zbýlá hlášení pak popisují hypoglykémii, přírůstek hmotnosti, generalizovaný exantém a bolest v místě injekce.

## ATIEPILEPTIKA

V roce 2017 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **48** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antiepileptik, to je o 13 méně než v roce předešlém.

Hlášení se týkala léčivých látek fenytoin, valproát, lamotrigin, levetiracetam, gabapentin, pregabalin a karbamazepin.

Nejčastější byla hlášení na léčivé přípravky s obsahem **valproátu** (14 případů). Mezi nejzávažnější nahlášené nežádoucí účinky



(2 případy) patřila **toxická epidermální nekrolýza** a **Steven-Johnsonův syndrom**. Zmíněné nežádoucí účinky jsou uvedeny v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

Druhou a třetí nejčastěji se vyskytující látkou v hlášení s antiepileptiky byla látka **levetiracetam** (10 případů) a **pregabalin** (9 případů). U levetiracetamu jsou popisovány **křeče, agresivita, apatie, bolest hlavy** a nechuť k jídlu. U pregabalínu se objevily nežádoucí účinky jako **bolest hlavy, brnění končetin**, porucha zraku a pálení žáhy. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou známé a jsou popisovány v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

## ANTIISTAMINIKA

V roce 2017 bylo v souvislosti s užíváním antihistaminik nahlášeno **23** podezření na nežádoucí účinek. Zde můžeme pozorovat relativně výrazný nárůst hlášení oproti 9 hlášením z roku 2016.

Podezření na nežádoucí účinek bylo hlášeno na léčivé látky levocetirizin (6), cetirizin (5), desloratadin (4), promethazin (3), bisulepin (2), dimetinden (1), antazolin (1), rupatadin (1) a bilastin (1).

Z celkových 23 případů bylo 11 případů nahlášeno jako **úmyslné zneužití léku**, pokus o sebevraždu, předávkování (v kombinaci i s jinými léky). To se týkalo levocetirizinu (4) – z toho jednou mj. v kombinaci s cetirizinem, dále desloratadinu (2), bisulepinu (2), cetirizinu (1), promethazinu (1) a antazolínu (1).

Ze zbývajících hlášení je v souvislosti s užíváním **cetirizinu** popisována enuréza a nedobrovolný únik moči, dále nevolnost, pocit na zvracení a jednou byla předepsána špatná dávka léku, u **desloratadinu, levocetirizinu** a **promethazinu** je popisována bolest hlavy, exantém, otok, halucinace, nervozita, brnění končetin, strach,

třes, úzkost, svědění končetin, spazmy a pálení v ústech, dále porucha zraku a rozšířené zornice.

V případě **dimetindenu** je popisována kognitivní porucha a zhoršení ekzému, u **rupatadinu** bušení srdce, malátnost, ospalost a závratě a u **bilastinu** bolest hlavy, bolest v boku, nadměrná žízeň, nosní herpes a zvýšený LDL cholesterol. Kromě kognitivní poruchy se jedná o známé nežádoucí účinky, které jsou popsány v informaci o přípravku (SmPC/PIL). Kognitivní porucha byla nahlášena rodiči u malého pacienta, který odmala trpěl ekzémem, ale potýkal se i s řadou jiných zdravotních problémů.

## ANTIISTAMINIKA A ANTITROMBOTIKA

V loňském roce SÚKL obdržel celkem **171** hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním antikoagulancií a antitrombotik. Největší zastoupení v těchto hlášených případech měla léčivá látka **dabigatran** (79 hlášení) řadící se do skupiny NOAC (nová perorální antikoagulancia). Dabigatran je přímý inhibitor trombinu, tj. serinová proteáza, která umožňuje v koagulační kaskádě přeměnu fibrinogenu na fibrin. Jeho inhibicí je zabráněno vzniku trombu. V roce 2015 bylo v souvislosti s dabigatranem jako podezřelým lékem přijato 8 hlášení, následující rok tento počet vzrostl na 28 hlášení a o další rok později v roce 2017 dosáhl téměř trojnásobku, a to počtu zmiňovaných 79 hlášení. Velká většina nahlášených případů souvisela s **krvácivými komplikacemi**, a to například intrakraniálním krvácením, enteroragií, hematurií, dále nespecifikovaným krvácením gastrointestinálního traktu či melenou. Celkem 9 případů bylo fatálních. Průměrný věk pacientů ze všech hlášených případů souvisejících s užíváním dabigatranu byl přibližně 74 let. Je známo, že u starších pacientů je nutné před zahájením léčby dabigatranem i v jejím prů-

běhu sledovat funkci ledvin a často spolu s tím je na místě náležitá úprava dávky. Při zhoršené funkci ledvin existuje vyšší pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků u těchto pacientů, zapříčiněná vyšší hladinou léčiva v krevní plazmě. Jedním z hlášení, které jsme obdrželi od lékaře, byl případ staršího pacienta, jehož zdravotní stav vedl k akutní hospitalizaci z důvodu hemoragické gastritidy, která byla zapříčiněna současným užíváním dabigatranu a kyseliny acetylsalicylové. Pro zvládnutí urgentního stavu krvácení byla pacientovi podána monoklonální protilátka idaruxizumab, antidotum dabigatranu, čímž se podařilo zdravotní stav pacienta stabilizovat. Idaruxizumab je indikován v situacích, kdy je třeba urychleně zvrátit antikoagulační účinky dabigatranu. Podává se tedy při závažných krvácivých projevech při léčbě dabigatranem, což lze pozorovat i u velké většiny těchto hlášených nežádoucích účinků v naší databázi.

Dalším léčivem ze skupiny NOAC je **apixaban**, na který bylo v roce 2017 přijato 16 hlášení. Ve 4 případech byl zaznamenán nedostatečný účinek léku, jehož důsledkem byla 1x ischemická mozková příhoda, 1x plicní embolie a 2x trombóza. V jednom hlášeném případě pacient utrpěl mozkovou příhodou, avšak nebylo možné zjistit, zda ischemického či hemoragického typu. Celkem 6 hlášení představovalo krvácivé příhody, a to nazální krvácení, dále nespecifikované krvácení, rektální krvácení, krvácení následkem ruptury aortálního aneuryzmatu, krvácující gastrointestinální vřed a enteroragii. Ve 2 hlášeních byla zaznamenána trombocytopenie, z nichž v jednom z nich se jednalo o pacienta, který užíval nižší než běžnou dávku apixabanu, která mu byla nasazena lékařem z důvodu přidruženého nádorového onemocnění, jehož samotná léčba mohla mít vliv na přítomnou trombocytopenii. Jeden případ

popisoval alergickou kožní reakci u pacientky s širokou škálou alergií různého původu uvedených v anamnéze. U zbývajících 2 hlášení se vyskytovala jiná souběžná medikace podezřelá na možnou souvislost k nahlášenému nežádoucímu účinku.

**Rivaroxabanu**, který se také řadí do skupiny NOAC jako přímý inhibitor faktoru Xa, stejně tak jako apixaban, se v loňském roce týkalo 6 hlášení. Většinou se jednalo o krvácivé stavy. Mezi hlášeními je i jedno literární hlášení, které pojednává o neúspěšném pokusu o sebevraždu s úmyslným předávkováním, kdy starší pacient spolkl několik tablet rivaroxabanu spolu s dalšími léky. Další hlášení popisuje pacienta, u kterého došlo k nepředvídanému krvácení během operačního výkonu. Tomuto pacientovi byla v minulosti snížena dávka rivaroxabanu na polovinu. Ten však vlastní chybou zaměnil barvu obalu přípravku, která je pro jednotlivé síly přípravku odlišná, a dále užíval vyšší denní dávku, tedy přípravek o dvojnásobné síle. Objevil se i případ odkrývající interakci s amiodaronem, který svým působením zvyšuje hladinu rivaroxabanu v krvi, což v daném případě vedlo k abnormální krvácivosti. Další případ pojednával o retroperitoneálním krvácení, kdy musel být pacient pro významné ztráty krve hospitalizován. Další 2 hlášení se týkala alergické reakce projevující se v jednom případě makulopapulózní vyrážkou a v případě druhém kopřivkou.

Dále SÚKL za předchozí rok obdržel celkem 25 hlášení podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním **warfarinu**, což je o 6 hlášení více než v roce 2016. V 16 případech se jednalo o hlášení od lékaře, ve 2 případech od farmaceuta a ve zbývajících 7 případech šlo o hlášení přijatá od pacientů. V 8 případech byly zaznamenány poruchy kůže a podkožní tkáň, které byly často dány do souvislosti s **alergickou reakcí**, jako například svědění

vyrážka, makulopapulózní exantém, polékový exantém, pálení v ústech a pálivé rty. Z **krvácivých příhod** bylo hlášeno krvácení z dásně, krvácení z nosu, krvácení do sítnice, zvýšená náchylnost k tvorbě modřin, krevní výron v oku, intracerebrální krvácení, enterografie, melena a makroskopická hematurie. Byl také popsán případ předávkování lékem vedoucí k pooperačnímu krvácení z rány. Z dalších zaznamenaných nežádoucích účinků lze zmínit nevolnost, zvracení, bolesti břicha a z těch, které se projeví až po několika letech od zahájení léčby warfarinem (2 případy), je to edém kotníku, brnění prstů a pocit chladu na nohou; v případě druhého pacienta bolest a růžové zbarvení prstů na noze a bolest chodidla.

### BLOKÁTORY VÁPŇÍKOVÉHO KANÁLU

V roce 2017 bylo nahlášeno celkem **16** podezření na nežádoucí účinek týkající se léčivých přípravků ze skupiny blokátorů kalciových kanálů. Je to pouze o jedno hlášení méně než v roce 2016. Z 16 přijatých hlášení souvisí 13 hlášení s užíváním **amlodipinu**, blokátoru kalciového kanálu III. generace. Dále byla přijata dvě hlášení na isradipin a po jednom na nitredipin a verapamil v kombinaci s amlodipinem. U amlodipinu patřily mezi nejčastěji se vyskytující nežádoucí účinky **průjem** (4), **otoky nohou** (3), bolest hlavy (2), dyspnoe (2), návaly horka (2) a různé projevy alergické reakce (pruritus, vyrážka).

### BETABLOKÁTORY

Celkem **25** hlášení podezření na nežádoucí účinek týkajících se látek ze skupiny beta-blokátorů bylo přijato na SÚKL v roce 2017. Je to obdobný počet jako v r. 2016, pouze o jedno hlášení více.

V 9 případech byl podezřelým **metoprolol**, v 7 **bisoprolol**. Betaxolol byl podezře-

lým ve 3 případech, po dvou bylo hlášeno v souvislosti s nebivololem a karvedilolem, po jednom hlášení jsme obdrželi na acebutolol a celiprolol. Výše uvedená hlášení obsahovala poměrně široké spektrum nežádoucích reakcí, např. dráždivý kašel, závrať, nevolnost, dýchavičnost, bolest hlavy, hypotenzi, hypertenzi, děsivé sny, průjem, rozmazané vidění a různé projevy alergické reakce (vyrážka, otok, svědění).

### HYPOLIPIDEMIKA

V roce 2017 přijal SÚKL **33** hlášení, kde jednou z podezřelých látek bylo hypolipidemikum. Je to podobný počet hlášení jako v předchozích letech. Ve 27 hlášeních bylo podezřelé pouze jedno hypolipidemikum a v 6 hlášeních dvě a více hypolipidemik. 25 nahlášených případů bylo klasifikováno jako závažných, 8 nezávažných. V celkem 30 ze 33 hlášení byl zmíněn statin (21x **atorvastatin**, 7x **simvastatin**, 6x **rosuvastatin**, 2x fluvastatin), 1 hlášení se týkalo nové látky – evolokumabu (inhibitoru PCSK9) a v 6 hlášeních bylo zmíněno jiné hypolipidemikum (5x ezetimib, 2x fenofibrát a 1x kolestyramin).

V celkovém počtu 33 případů bylo nahlášeno celkem 104 nežádoucích reakcí, tj. v průměru 3,2 reakce na jeden případ. Je třeba si uvědomit, že 10 z 33 případů uvádí jako podezřelý i látku nebo látky z jiné skupiny, než jsou hypolipidemika. Některé reakce popsané v hlášeních tudíž s hypolipidemiky téměř jistě nesouvisí. 5 závažných hlášení bylo zachyceno během monitoringu odborné literatury. Zde se jedná o dva případy **imunitní nekrotizující myopatie** (podezřelý atorvastatin), jeden případ neúčinnosti simvastatinu, jeden případ oběhového kolapsu u polymorbidního pacienta s polypragmazií a jeden případ s reakcemi průjem, zvracení, herpetická infekce, a Sweetův syndrom (akutní horečnatá neutrofilní dermatóza), kde ovšem bylo za podezřelé označeno

6 různých látek (včetně atorvastatinu). 20 závažných hlášení, která byla hlášena přímo na SÚKL, zmiňuje jako nežádoucí účinky dobře známé reakce na hypolipidemika: **svalové obtíže** (bolesti svalů, svalovou slabost, křeče...), **kožní projevy** (vyrážka, svědění), příznaky alergických reakcí (pocit přiškrcení v hrdle, ztížené dýchání, otok rtů, otok obličeje, kopřivka), ale v menším počtu i řadu dalších očekávaných reakcí jako únava, otoky, nechutenství, nevolnost, plynatost, průjem, zácpa, nespavost atd. Pokud jde o hlášení s podezřelým evolokumabem, nahlášenou reakcí byl jeho nízký účinek.

### NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA

#### Nesteroidní antirevmatika systémová

V roce 2017 obdržel SÚKL celkem **59** hlášení, kde alespoň jedna z podezřelých látek patřila k systémově podávaným nesteroidním antirevmatikům (v roce 2016 bylo takových hlášení 41 a rok dříve 29). V tomto souboru se 8 hlášení týkalo zneužívání návykových látek, kde byla současně užitá i nesteroidní antirevmatika (NSA). Tyto případy jsou vyjmuty z další analýzy, dále rozebíráme zbývajících 51 hlášení. Pokud jde o podezřelou látku, nejčastěji byl udáván **ibuprofen** (25x), **nimesulid** (10x), **meloxicam** (6x), **diklofenak** (5x), glukosamin (4x), aceklofenak (3x) a v jednotlivých případech i další látky: piroxikam, indometacin, lornoxikam, naproxen, ketoprofen a diacerein. Ve 37 z 51 hlášení byly podezřelé látky pouze NSA (někdy více než jedna), ve 14 hlášeních byly jako podezřelé uvedeny kromě NSA i další látky. 39 hlášení bylo klasifikováno jako závažné, 12 jako nezávažné. V diskutovaných 51 hlášeních bylo celkem zaznamenáno 164 nežádoucích reakcí (v průměru 3,2 reakcí na jedno hlášení). Jednalo se zejména o různé **alergické příznaky**, např. vyrážka, svědění, puchýře, tlak na hrudi, dušnost, edémy obličeje, oka, zápěstí, nohou a další. Druhé nejčastější byly **reakce týkající**

**se trávicího ústrojí**, např. nadýmání, nevolnost, zvracení, zácpa, průjem apod. Byly nahlášený i **psychiatrické reakce** jako poruchy myšlení a změny nálady (spolu se známkami poškození jater) po nimesulidu a blouznění, zmatenost a porucha komunikace (spolu s neurologickými obtížemi) po ibuprofenu. Mezi jednotlivě nahlášenými závažnými reakcemi se objevila kardiální dekompenzace po diklofenaku, tubulointerstiální nefritida a zhoršení renálních funkcí po nimesulidu s glukosaminem a hypertenze nereagující na obvyklou léčbu, palpitace a vertigo po ibuprofenu. U kombinace NSA a dalších látek byl zaznamenán Stevens-Johnsonův syndrom i případ Kounisova syndromu (akutní koronární syndrom na alergickém podkladu).

#### Nesteroidní antirevmatika topická

SÚKL dlouhodobě sleduje kožní **fotosenzitivní reakce** po topicky užívaném **ketoprofenu**. Jedná se o závažné kožní reakce, které se projevují např. zarudnutím, puchýři, otokem, bolestí a mohou se šířit do míst, kde látka nebyla aplikována. Hlavním preventivním opatřením je nevystavovat potřená místa slunečnímu záření. V roce 2015 bylo těchto případů nahlášeno sedm, v roce 2016 tři. V roce 2017 byl tento typ nežádoucího účinku po ketoprofenu ve formě gelu nhlášen pouze 2x.

1 hlášení jsme obdrželi na aplikaci diklofenaku ve formě léčivé náplasti. Přípravek byl nesprávně dávkován, hlášenou reakcí byla nespavost.

### NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S LEVONORGESTRELEM

V roce 2017 přijal SÚKL celkem **224** hlášení podezření na výskyt nežádoucího účinku v souvislosti s použitím nitroděložního systému (tělíska) s obsahem **levonorgestrelu** (dále jen LNG-IUS). Z tohoto

počtu bylo celkem 189 hlášení označeno jako závažná (pro srovnání – v roce 2016 bylo nahlášeno celkem 144 závažných hlášení). K vyššímu počtu hlášení i nadále přispívá probíhající Program péče o uživatelky nitroděložního systému držitele rozhodnutí o registraci společnosti Bayer. **Neznamená to tedy, že by nitroděložní tělíska měla výrazně více nežádoucích účinků, ale že jsou zde nežádoucí účinky velmi pečlivě zaznamenávány na rozdíl od ostatních léčivých přípravků, u kterých je vysoká podhlásivost.**

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byl **pohyb tělíska v dutině děložní**. Dislokace spojená s částečným vyloučením byla hlášena ve 45 případech, úplná expulze (vypuzení) tělíska byla nhlášena ve 23 případech. Ve většině případů (27) bylo současně s dislokací tělíska hlášeno rovněž **krvácení z genitálu** (vaginální špinění) či metroragie. Ve 25 případech byla dislokace řešena následnou repozicí toho samého LNG-IUS. Takto provedená repozice není v souladu s informací o přípravku, jedná se o tzv. off-label použití. Správně by tělísko, které se nenachází ve správné poloze, mělo být vyňato a popř. nahrazeno novým nitroděložním systémem.

**Těhotenství** jako výsledek nedostatečné účinnosti nitroděložního systému bylo hlášeno ve 12 případech, z toho v 5 případech se jednalo o ektopické těhotenství. V 1 případě byla jako neúčinnost léku hlášena metroragie (při zjištěném endometriálním polypu).

Dalším nežádoucím účinkem souvisejícím s použitím LNG-IUS může být **perforace dělohy**. Bylo zjištěno, že toto riziko je vyšší při zavedení nitroděložního systému v období kojení a v období do 36. týdne po porodu. Celkem bylo nhlášeno 13 případů perforace dělohy. V doplňujících informacích bylo zmíněno



v 9 případech opakované těhotenství, ve 4 případech nadváha a ve 2 případech současné kojení.

Dále bylo hlášeno celkem 18 případů zá-  
nětlivého onemocnění, nejčastěji **endo-  
metritida** a dále adnexitida, ojediněle byl  
hlášen herpes genitalis, akutní cystitida,  
dermatitida.

S obtížemi při zavádění hormonálního  
systému nebo s jeho vyjmutím bylo spo-  
jeno 14 případů hlášení.

V 8 případech byly hlášeny rovněž po-  
ruchy menstruačního cyklu - amenorea,  
dysmenorea, nepravidelná nebo prodlou-  
žená menstruace, polymenorea.

Ve sporadických případech bylo hlášeno  
akné (3 případy), migréna (4 případy), ti-  
nnitus, depresivní nálada, flebotrombóza  
dolních končetin, děložní myom. Ve třech  
případech byly hlášeny případy podezření  
na malignity (adenokarcinom čípku dě-  
ložního a maligní nádorové onemocnění  
prsu), kde však na základě dostupných dat  
nebyla příčinná souvislost mezi výskytem  
těchto závažných nežádoucích účinků  
a zavedením hormonálního systému  
stanovena.

## SELEKTIVNÍ IMUNOSUPRESIVA

V roce 2017 SÚKL obdržel více než **530** hlá-  
šení na některý z léčivých přípravků s ak-  
tivní látkou se selektivním imunomodulač-  
ním účinkem.

Tyto léčivé přípravky jsou indikovány  
zejména k léčbě imunitně mediovaných  
chorob pohybového, nervového a kož-  
ního aparátu a gastrointestinálního  
traktu, a i u řady dalších autoimunitních  
onemocnění. Mají též své nezastupitelné  
místo v léčbě onkologických onemocnění  
či v prevenci rejekce štepů po transplan-  
taci včetně transplantace kostní dřeně.

Právě vzhledem k jejich imunosupe-  
sivním schopnostem, byť selektivním,  
se nejčastěji v hlášeních setkáváme s ná-  
lezy infekčních onemocnění od běž-  
ných bakteriálních či virových nákaz  
až po oportunní mykotické, parazitární  
či vzácné bakteriální i virové infekce. Dále  
jsou často zmiňovány i reakce přecitlivě-  
losti v pestré škále projevů postihujících  
nejčastěji kožní, dýchací, vaskulární a trá-  
vicí aparát včetně závažných projevů ana-  
fylaktického šoku.

Souvislost s potlačením imunitního sys-  
tému lze pak nalézt i v případech hlášení  
výskytu nádorových onemocnění u paci-  
entů, kteří tyto látky užívají. U některých  
skupin přípravků patří výskyt malignit  
mezi známé nežádoucí účinky. Jedná  
se zejména o hematologické malignity,  
jako jsou lymfomy a leukémie nebo ma-  
lignity kožní projevující se jako melanom,  
nemelanomový kožní karcinom a karci-  
nom z Merkelových buněk. U onkologic-  
kých onemocnění, která byla sice hlášena,  
ale ještě nejsou potvrzeným nežádoucím  
účinkem daného léčiva, je určení kauzální  
souvislosti velmi obtížné, protože sa-  
motná onemocnění, která vyžadují léčbu  
selektivním imunosupresivem, pravdě-  
podobnost vzniku nádorů zvyšují. Tato  
skutečnost je třeba známa u pacientů  
s dlouhodobým, vysoce aktivním zánětliv-  
ým onemocněním. Například u pacientů  
s revmatoidní artritidou existuje zvýšená  
pravděpodobnost vzniku lymfomu nebo  
leukémie, což samozřejmě následně vý-  
razně komplikuje odhad rizika pro určitý  
léčivý přípravek. Je také třeba vždy vzít  
do úvahy i další rizikové faktory jako je věk,  
kouření, délka léčby či rodinná anamnéza,  
nebo konkomitanti medikace. S podob-  
nými problémy určení kauzální souvislosti  
se lze setkat při jakémkoli hlášení, které  
obsahuje doposud neznámý nežádoucí  
účinek pro danou účinnou látku. Hlášení  
ne vždy obsahují veškeré potřebné infor-  
mace, jako je délka léčby, dávka, konkomi-

tantní medikace, anamnéza, věk, pohlaví,  
komorbidita, další rizikové faktory, čas  
do objevení nežádoucího účinku, nebo  
zda problémy zmizely po vysazení léčiva  
(tzv. pozitivní dechallenge), či se znovu  
objevily po opětovném nasazení léčby  
(tzv. pozitivní rechallenge). Pro řadu nežá-  
doucích účinků je proto třeba nashromáž-  
dit větší množství co nejlépe popsanych  
hlášení, aby bylo možné příčinnou souvis-  
lost potvrdit. Proto se také v tomto článku  
někdy uvádí, že hlášení obsahují „pode-  
zření“ na nežádoucí účinek, a to zejména  
v případě, když kauzální souvislost není  
zcela prokázána.

Při četbě následujícího souhrnu je také  
třeba si uvědomit, že v jednom hlášení je  
často uvedeno více nežádoucích reakcí,  
nebo se může jednat o vliv nežádoucího  
účinku na celkový zdravotní stav organ-  
ismu či jsou dokonce popsány projevy zá-  
kladního onemocnění při nedostatečném  
účinku léčby.

Nejvíce hlášení podezření na nežádoucí  
účinky týkajících se látek selektivně a cí-  
leně ovlivňujících imunitní systém souvisí  
s podáváním tzv. biologických léčivých  
přípravků, což jsou zejména monoklonální  
protilátky. Mezi ně se řadí inhibitory tumor  
nekrotizujícího faktoru (TNF inhibitory),  
ale i mnoho dalších monoklonálních pro-  
tilátek cíleně blokujících některé recep-  
tory či signální dráhy imunitního systému.

Mezi účinnými látkami nejčastěji uvádě-  
nými v hlášeních jsou inhibitory tumor  
nekrotizujícího faktoru (TNF), zejména in-  
fliximab, adalimumab a etanercept.

Léčiva s obsahem **TNF inhibitorů** předsta-  
vovala podezřelý přípravek v **236** hlášeních.  
Toto číslo se výrazně zvýšilo v porovnání  
s minulým rokem (163). Důvodem bude  
pravděpodobně i nástup biosimilárních  
přípravků pro některé účinné látky na český  
trh, a tudíž i jejich větší dostupnost a vyšší

používání. Tento trend se očekává i v dalších letech.

Pacienti užívající tyto přípravky mají obecně vyšší riziko vzniku infekcí, infuzních reakcí a onkologických onemocnění. U těchto pacientů byly hlášeny bakteriální infekce (včetně sepse a pneumonie), infekce mykobakteriální (včetně TBC), invazivní mykotické a oportunní infekce, včetně smrtelných. Možná úloha léčby blokátory TNF v rozvoji malignit není známa. Na základě současných znalostí nelze vyloučit možné riziko vzniku lymfomů, leukémie nebo jiných malignit. Obezřetně je třeba postupovat při zvažování léčby blokátory TNF u pacientů se zhoubným nádorovým onemocněním v anamnéze nebo při zvažování pokračování léčby u pacientů, u nichž se zhoubné nádorové onemocnění objevil.

Přehledně lze počet hlášení podezření na nežádoucí účinky u inhibitorů TNF seřadit následovně: infliximab - 77, adalimumab - 65, etanercept - 52, golimumab - 27 a certolizumab pegol - 16.

Jedná se o monoklonální protilátky používané zejména k terapii autoimunitních onemocnění pohybového aparátu (např. revmatoidní artritida) nebo trávicího traktu (Crohnova choroba, ulcerózní kolitida) či psoriázy.

V 5 případech TNF inhibitorů byla hlášena smrt pacienta. (1x etanercept a septický šok, 1x infliximab a sepsa způsobená virem Varicela zooster a 3x adalimumab – sepsa, mozková příhoda a hepatopatie s podezřením na Wilsonovu chorobu).

Na **infiximab** SÚKL v roce 2017 obdržel celkem 77 hlášení. 33 z nich se týkala projevů **hypersenzitivity** ať už časné ve smyslu infuzních reakcí, nebo i pozdní reakce z přecitlivělosti. Jedna pacientka vykazovala známky infuzní reakce po ně-

kolikeré infuzi biosimilárního infliximabu, když předtím tolerovala originální léčivý přípravek.

Projevy časné hypersenzitivity zahrnovaly nejčastěji kožní, vaskulární a respirační manifestaci (zrudnutí, hypotenze, ztížené dýchání, kašel, tlak na hrudi). Reakce pozdní přecitlivělosti pak byla popisována jako vertigo, bolesti hlavy a problémy s orientací v prostoru. Z celkem 19 hlášených **infekcí** se nejčastěji jednalo o nespecifické infekce horních cest dýchacích, dále byla hlášena například stafylokoková endokarditida, průjem způsobený *Clostridium difficile*, erysipel, periodontitis, peritonilární absces, pyelocystitis, nebo abscesy kožních cyst. Pacient užívající infliximab po infekci lymfskou boreliózou a následně včasné ATB terapii dosáhl nekomplikovaného uzdravení bez dalších následků.

Již výše zmiňovaný smrtelný případ pacienta infikovaného Herpes zooster se týkal mladého muže, který byl v domácím prostředí v kontaktu s osobou nemocnou varicelou. Pacient se nemocné osobě nevyhýbal ani přes poučení jeho ošetřujícím lékařem o možných rizicích. Po 4 dnech od kontaktu přichází do nemocnice a je následně hospitalizován s těžkou oboustrannou alární pneumonií a sepsí s DNA průkazem Varicela zooster virus a Coronavirus OC43. Pacientovy obtíže začaly výrazkou na těle a penisu. Byl vyšetřen ambulantně dermatologem a urologem. Na pracoviště přichází s bolestmi zad a s horečkou 38°C, bez kašle, bez dušnosti a je přijat na ortopedii. Je zahájena analgetická terapie. Následující den dochází k rozvoji septického stavu s RTG nálezem oboustranné pneumonie a pacient je přeložen na ARO. I přes veškerou péči dochází k progresi stavu do septického šoku a pacient umírá 4. den hospitalizace. Tento případ i jeho vyústění není pouze v přímém důsledku podávání přípravku obsahující infliximab, ale úzce souvisí se stykem imunokompromi-

tovaného pacienta s virem Varicela zooster a Coronavirem a pozdním příchodem pacienta k hospitalizaci, i když byl poučen.

U jedné pacientky pak byl popsán vznik systémového lupus erythematosus. U dvou pacientů musela být léčba ukončena v důsledku vzniku neutralizačních protilátek. U další 30leté pacientky došlo po 4 letech terapie ankylozující spondylitidy infliximabem k nálezu adenokarcinomu rekta, a dále SÚKL eviduje 2 hlášení na podezření vzniku karcinoma mammae v souvislosti s infliximabem. V obou případech se jednalo o ženy ve věku 61 let bez známé rodinné anamnézy či dalších doplňujících údajů.

Zaznamenali jsme i hlášení zcela neočekávaného nežádoucího účinku, které popisovalo zhoršení obsedantně kompulzivní poruchy po podání infliximabu. Byla nutná hospitalizace pacienta, ale další podrobnosti k případu bohužel nejsou známy.

**Adalimumab** figuroval celkem v 65 hlášeních, z toho v 29 případech byla hlášena **infekční onemocnění**. Opět nejčastěji záněty horních i dolních cest dýchacích (faryngitidy, pneumonie – legionellová, streptokoková, chlamydiová), ve výrazně menší míře pak byly hlášeny močové infekce (kde v jednom případě došlo k progresi do akutního renálního selhání), erysipel a celulitida, tularémie, herpetické infekce, abscesy konečníku, divetikulitida sigmatu a pánevní abscesy. Byly hlášeny dva případy sepse končící úmrtím. Celkem v 10 případech byla hlášena tuberkulóza - plicní TBC ve 4 případech, z toho v jednom došlo k progresi do multiorgánového selhání, dále byly hlášeny 2 případy s miliární TBC a 4 případy latentní tuberkulózy.

Na adalimumab je evidováno za minulý rok 12 hlášení obsahujících **podezření na vznik nádorového onemocnění**. Byly hlášeny 4 případy Hodgkinského lym-

fomu, 2x maligní nádorová onemocnění prsu u žen a po jednom hlášení glioblastom u 70leté pacientky s anamnézou 6 let léčby adalimumabem, blíže nespecifikovaný metastatický proces na peritoneu, plicní novotvar, karcinom uretry, adenokarcinom rekta stadium III a Bowenova choroba.

Evidujeme 2 případy zdravých novorozenců narozených matkám, které užívaly adalimumab v prvním měsíci gravidity. U 8 pacientů byl popsán výskyt palmo-plantární psoriázy, nebo **psoriázy** bez další specifikace, jeden pacient popisuje alopecii. U tří pacientů se vyskytlo tromboembolické onemocnění (trombóza femorální a tibiální žíly, plicní TBE, flebotrombóza) a u jednoho mozková příhoda. U jednoho pacienta došlo k projevům alergické reakce pozdní fáze spojené se sníženou pohyblivostí, bolestivostí svalů a edémem dolních končetin. Všechny výše popsané reakce jsou při léčbě adalimumabem očekávané.

Zajímavé je hlášení pacienta s aseptickou meningitidou, který po stabilizaci stavu a následném propuštění z akutní péče vyžaduje neustálý dohled, nekomunikuje a je zmatený. Zde bohužel podrobné informace k případu nelze zjistit a nelze ani určit kauzální souvislost s přípravkem.

**Etanercept** byl jako podezřelý hlášen v 52 případech. Je dalším zástupcem ze skupiny TNF inhibitorů, v souvislosti s jehož užíváním bylo hlášeno úmrtí pacienta. Jednalo se o 64letého pacienta léčícího se s revmatoidní artritidou, kde došlo k rozvoji septického stavu v důsledku vzniku perinefritického abscesu, stav progredoval do DIC, akutního ledvinového a respiračního selhání a šokového stavu.

Ve 34 hlášeních na etanercept byla jedním z nežádoucích účinků zmíněna **infekce**. Jednalo se nejčastěji o nespecifické postižení horních cest dýchacích (17x – tonsilitis, tonzilární absces, nasofa-

ryngitis, bronchitis), 2x byla hlášena streptokoková pneumonie, jednou spolu s candida tropicalis, dále byly hlášeny streptokokové sepsy, abscesy či bakteriální infekce v ráně, otitis externa, lymfická borelióza, bordetella pertussis a 2x salmonelóza. 4x byla hlášena infekce močových cest. Bylo hlášeno **5 hypersenzitivních reakcí**, u nichž nejčastěji došlo ke kožní manifestaci (3x svědivý ekzém na zádech, hrudníku a rukou, 1 x alergický toxický výsev, 1x generalizovaný exantém). U jednoho pacienta propukl Stevensův-Johnsonův syndrom pravděpodobně v souvislosti s podáváním etanerceptu. Byla zaznamenána i hlášení dávající do souvislosti podávání etanerceptu s rozvojem roztroušené sklerózy, leukoplastické vaskulitidy, exacerbací astmatu nebo vznikem diabetické ketoacidózy. Kromě diabetické ketoacidózy se ve všech případech jednalo o známé nežádoucí účinky.

SÚKL eviduje 4 hlášení, která obsahují popis obtíží, vzniklých po záměně originálního léčivého přípravku s etanerceptem za biosimilární. U jednoho pacienta se po záměně dostavily závažné bolesti hlavy, závratě a nauzea, které se výrazně zhoršily po třetí aplikaci biosimilárního přípravku, kdy se též dostavilo opakované zvracení a hypertenze (210/70). Biosimilární přípravek musel být z důvodu těchto závažných nežádoucích účinků vysazen.

**Golimumab** figuroval celkem v 27 hlášeních, z toho 23x bylo popisováno **infekční onemocnění**, zejména infekce horních cest dýchacích včetně tonzilitid a peritonizilárního abscesu. Dále SÚKL eviduje hlášení podezření výskytu infekce močových cest, abscesu a píštěle, boreliové i herpes infekce (včetně herpetické uveitidy) a blíže nespecifikovaných gastroenteritid v souvislosti s golimumabem. U dvou pacientů byl pozitivní nález z Quantiferonového testu. Z **nádorových onemocnění** byly hlášeny glioblastom grade IV diagnostikovaný 4 měsíce po nasazení golimumabu,

adenom hypofýzy objevený u 59letého pacienta po 2 letech terapie, maligní melanom, který byl diagnostikován po 3 aplikacích golimumabu, adenokarcinom prostaty u 62letého muže po 3,5 letech terapie a plicní adenokarcinom u 50letého muže, bývalého kuřáka s odhadovanou spotřebou 15 cigaret denně po dobu 30 let.

**Certolizumab pegol** je posledním ze skupiny TNF inhibitorů. SÚKL na něj přijal celkem 16 hlášení. 4x byla hlášena neúčinnost léčby, 4x různé **infekce** (erysipel, Herpes zoster, cystitis, zánět čelistní dutiny) a 2 hlášení uvádějí pozitivní výsledek blíže nespecifikovaného testu na TBC. U dalších pacientů pak došlo k projevům pseudomembranózní kolitidy, dekompenzaci do té doby stabilního diabetu, kopřivky, nezávažné hepatopatie, ulcerativní keratitidy anebo k projevům koronárních spasmů. Ve všech případech, kromě diabetu, lze tyto nežádoucí účinky považovat za očekávané.

Mimo skupinu TNF inhibitorů pak SÚKL obdržel nejvíce hlášení podezření na nežádoucí účinky látek s imunosupresivním účinkem na natalizumab, fingolimod, rituximab, glatiramer acetát a látky ze skupiny interferonů.

**Natalizumab** je monoklonální protilátka a je indikován v monoterapii u dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou. Celkem jsme obdrželi 40 hlášení podezření na nežádoucí účinek.

Osm hlášení popisovalo **expozici plodu během těhotenství**. Z toho 4 těhotenství skončila spontánním potratem (ve 4. týdnu u 29leté ženy, v 10. týdnu u 28leté pacientky s předchozí anamnézou 3 spontánních abortů, poslední infuze proběhla týden po poslední menstruaci, v 6. týdnu u 31leté pacientky, není uvedena poslední dávka přípravku, je možné, že léčba nebyla přerušena,

v 5. týdnu u 29leté pacientky). Ve čtyřech případech došlo k úspěšnému donošení dítěte: 1.) porod zdravého dítěte v 39. týdnu - odhadovaná expozice plodu natalizumabu jeden měsíc; 2.) živě narozené dítě akutním císařským řezem v 36. týdnu těhotenství, hlášení popisovalo obrácenou polohu plodu, hypotonii dělohy, krevní ztrátu vyžadující transfuzi, váha dítěte byla 3010 gramů, APGAR skóre 7-9-9; 3.) porod v 39. týdnu těhotenství u 29leté pacientky, míry novorozence: 46 cm, 2490 g, APGAR 9-9-9, obvod hlavičky 32 cm; 4.) porod živě narozeného plodu u 36leté pacientky ve 40. týdnu, placenta acretata, hemoragický šok při porodu, fetální expozice cca 2 měsíce.

Pacienti užívající tento léčivý přípravek mají zvýšené riziko vzniku **progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)**, oportunní infekce mozku vyvolané JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidelných intervalech a mají být spolu se svými ošetřovateli poučeni o časných projevech a příznacích PML. Předchozí imunosupresivní léčba spolu se stoupajícím počtem infuzí natalizumabu a zvyšující se sérovou hladinou protilátek proti JC viru výrazně zvyšují riziko výskytu. Minulý rok SÚKL obdržel hlášení celkem třech případů s diagnózou PML u pacientů užívajících natalizumab. První případ se týkal pacientky, které bylo celkem aplikováno 62 infuzí a též podstupovala předchozí imunosupresivní léčbu; 3 měsíce před propuknutím onemocnění měla index JC viru 1,17. Onemocnění se začalo projevovat jakožto progredující cerebelární ataxie. PCR vyšetření mozkomíšního moku JCV DNA v laboratoři Unilab odhalilo 22 110 kopií viru na ml a v laboratoři Topplex vyšel výsledek na 8 475 kopií/ml. Léčbu zkomplikoval nástup Imunorestitučního zánětlivého syndromu (IRIS). IRIS představuje paradoxní zhoršení neu-

rologického stavu v době rekonstituce imunitního systému, které může být velmi závažné a v některých případech skončit i úmrtím pacienta. Toto je situace známá u imunosuprimovaných pacientů (například trpících HIV), ale byla také popsána v souvislosti s PML. Dle literárních dat může být syndrom IRIS zánětlivou odpovědí, která je směřována proti myelinovým antigenům. Půl roku po stanovení diagnózy byla pacientka v hospici, EDSS (expanded disability status scale) měla 9,0 (před diagnózou PML jen 3,5), Karnofského skóre 50 (pacient vyžaduje značnou pomoc a častou lékařskou péči). Druhý případ se týká pacienta, u kterého došlo ke zhoršení vizu na levém oku, zhoršily se mu symptomy úzkostné poruchy i nespavost. Pacient celkem obdržel 48 infuzí natalizumabu a má anamnézu předchozí imunosupresivní terapie. Ještě necelý rok před počátkem PML měl JCV index 1,17, avšak během devíti měsíců došlo ke zvýšení až na 3,9. EDSS v době diagnózy bylo 4,5; CSF JCV DNA PCR v laboratoři Topplex ukázal výsledek 658,5 kopií viru na ml. Po vysazení natalizumabu se u pacienta objevil IRIS. Zdravotní stav po léčbě PML i IRIS byl zhoršený a pacient se bude pravděpodobně potýkat s trvalými následky (EDSS 5,5, Karnofského skóre 70, schopný sebeobsluhy, neschopný aktivně vykonávat zaměstnání, nebo práci a pokračovat v běžných aktivitách). Ve třetím případě došlo k podezření na PML pouze na základě výsledku pravidelného screeningového MRI vyšetření. EDSS v době diagnózy bylo 4,5, index protilátek cca 3, pacientce bylo v době diagnózy 30 let a měla anamnézu předchozí imunosupresivní terapie. V Topplex laboratoři bylo naměřeno 590,5 kopií viru/ml. Po vysazení natalizumabu nebyl zaznamenán IRIS, nicméně následně došlo k další atace RS.

Zbylá hlášení na natalizumab popisovala zejména jiná **infekční onemocnění**, jako

jsou infekce močových cest (5x, včetně 3x pyelonefritis) nebo pneumonie (1x) a nádorová onemocnění 6x (B -buněčný lymfom žaludku u pacienta ve věku 43 let po 5,5 letech terapie, HER-2 pozitivní, invazivní duktální karcinom prsu u 32leté pacientky po 2 letech terapie a u další pacientky po 109 infuzích, kde za rizikové faktory lze považovat pouze IUD a sterilizaci. U 40leté pacientky byl hlášen blíže nespecifikovaný onkologický gynekologický nález, u jiné nález nádoru děložního krčku a další onkologické, blíže neupřesněné onemocnění bylo hlášeno u 49leté ženy. Vliv natalizumabu na riziko vzniku onkologického onemocnění není znám. V rámci klinických studií nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty užívajícími placebo. V rámci celkového obrazu nežádoucích účinků natalizumabu je také třeba zmínit 3 hypersenzitivní reakce s kožní manifestací a dušností a u čtyř pacientů byl hlášen nedostatečný účinek léčiva spojený s relapsem základního onemocnění.

**Fingolimod** se neřadí mezi monoklonální protilátky jako léčiva výše uvedená, a je indikován k léčbě vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy dospělých. Na fingolimod přišlo v minulém roce celkem 32 hlášení. Nejčastěji byl hlášen **relaps** základního onemocnění (19), **lymfopenie** (18), a **zvýšení hladiny jaterních enzymů** (13), což jsou vše známé nežádoucí účinky léčby. Bylo hlášeno 12 projevů **infekčních onemocnění** (3x infekce dýchacích cest, 1x močová infekce, 1x tonzilitis, 1x sinusitis, 1x stafylokoková infekce, 1x erysipel, 1x herpes labialis a 2x generalizovaný herpes v jednom případě s postherpetickou neuralgií, 1x enterovirové onemocnění).

Dále byly hlášeny 4 **poruchy vizu** - 1x diplopie, 2 případy makulárního otoku (v prvním případě u 55letého pacienta po 24 měsících terapie s oboustrannou

manifestací a postižením zraku, v druhém případě se jednalo o unilaterální postižení po 2,5 letech užívání fingolimodu, kde bylo hlášeno zlepšení stavu po vysazení léčby). Poslední hlášení popisuje vznik retinálního otoku a atrofie gangliových buněk v celé makule zjištěné po půl roce od nasazení terapie. Pacient byl před počátkem léčby vyšetřen oftalmologem a byly mu doporučeny kontroly po šesti měsících. Po vysazení léčby se stav pomalu zlepšoval, pacient nemá problémy se zrakovou orientací. Jedná se o dobře známé nežádoucí účinky.

Dále byla na fingolimod přijata dvě hlášení týkající se expozice plodu v těhotenství.

V prvním hlášeném případě byl detekován nesprávný vývoj plodu a matka se rozhodla těhotenství ukončit. V druhém případě byl zjištěn pozitivní výsledek těhotenského testu, ale v děloze žádný plod nalezen nebyl, posléze došlo ke spontánnímu potratu. Je důležité připomenout, že před zahájením léčby žen, které by mohly otěhotnět, musí být k dispozici negativní výsledek těhotenského testu a doporučuje se účinná antikoncepce. Studie na zvířatech totiž ukázaly závažnou reprodukční toxicitu, včetně ztráty plodu a orgánových defektů, zejména perzistující ductus arteriosus a defekt komorového septa.

Mezi neočekávané nežádoucí účinky fingolimodu patří 2 přijatá hlášení maligního nádorového onemocnění prsu. Jak již bylo řečeno v úvodu tohoto článku, nelze pouze na jejich základě usoudit na novou kauzální spojitost.

**Glatimer acetát** se taktéž používá k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy a nepatří mezi monoklonální protilátky. Byl hlášen jako podezřelý celkem 67x, z toho ve 14 případech byly nežádoucí účinky popsány jako nezávažné

a žádný případ nevyžadoval hospitalizaci. Ve více než polovině případů byl hlášen takzvaný IPIR, neboli **okamžitá reakce po injekci**, která většinou nastala během několika minut po podání injekce a projevovala se jako vyrážka nebo erytém, slabost, dyspnoe, brnění končetin, pocity na omdlení, tlak na hrudi, horečka, třesavka, bolest hlavy, žaludku, svalů, nevolnost, často byly projevy spojeny se strachem z injekce. U jedné pacientky došlo ke krátkodobému bezvědomí spojenému s hypotenzí 85/55 hned po první aplikaci. Jiné zajímavé hlášení pak popisuje potíže pouze při aplikaci do stehen nebo paží, ale nikoli při aplikaci do břišní nebo hýžděvé oblasti, kde je více tukové tkáně. Většina z těchto příznaků byla krátkodobá a spontánně vymizela bez následků. **Lokální reakce** pak byly hlášeny 23x (lipodystrofie, zarudnutí, zduření, nekroza). 7x došlo k projevům **polékové hepatopatie** s elevací jaterních enzymů, z čehož jeden pacient měl příznaky autoimunitní hepatitidy.

SÚKL eviduje za rok 2017 pouze jediné hlášení užívání glatiramer acetátu v těhotenství, expozice není přesně známa, odhaduje se na 1-1,5 měsíce, než byla léčba vysazena. Porod proběhl císařským řezem o 3 týdny dříve kvůli nízké saturaci plodu kyslíkem, narodila se zdravá holčička, 43 cm, 2,46 kg.

**Interferony** jsou cytokiny zprostředkávající antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitu. Naprostá většina (38) hlášení se týkala interferonu beta 1b, který je indikován k léčbě roztroušené sklerózy. Z toho se 23 hlášení týkala **progrese základního onemocnění** nebo **lokálních reakcí** (9). Po jednom hlášení pak SÚKL eviduje zvýšení jaterních enzymů, psoriázu, influenza like syndrom a nevolnost a závrať v souvislosti s podáním přípravku. Zajímavé hlášení se týká 53leté pacientky, u které se po 7 letech užívání

objevily projevy chronické pankreatitidy. Tento nežádoucí účinek je pro interferon beta 1b znám. Druhé zajímavé hlášení popisuje případ pacienta, u kterého se v souvislosti s aplikací léčiva projevila panická ataka, kdy vyděšený pacient po aplikaci léčiva brzy pocítil nevolnost, třásl se, měl postižení zraku, parestezii a ve výsledku až upadl do krátkého bezvědomí.

Poslední léčivou látkou, patřící do poměrně heterogenní skupiny imunomodulačních látek, na kterou SÚKL za minulý rok eviduje významné množství hlášení, je rituximab. **Rituximab** je monoklonální protilátka, která se používá jednak k onkologické léčbě dospělých pacientů v indikacích nehodgkinské lymfomy (NHL), chronická lymfatická leukémie (CLL), a pak i v neonkologických indikacích revmatoidní artritidy a granulomatózy s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou. Rituximab byl podezřelý ve 24 případech ze způsobení závažného nežádoucího účinku. Je však třeba si uvědomit, že při léčbě onkologických onemocnění je podáván v kombinacích, zejména s cyclofosfamidem, fludarabinem, katarabinem, vinkristinem, doxorubicinem, etoposidem, ifosfamidem apod, což jsou látky často způsobující myelosupresi, zvýšenou náchylnost k infekcím, poškození nervového systému nebo kardiální nežádoucí účinky. Je pak obtížné určit kauzální souvislost s rituximabem, eventuálně míru jeho vlivu na projevení předmětného nežádoucího účinku. Navíc ne všechna hlášení uvádějí, v jaké indikaci (onkologické versus neonkologické) byl rituximab nasazen. V 5 případech byl nasazen off-label (mimo schválenou indikaci), přičemž ve dvou hlášeních je obsaženo i sdělení, že léčba nedosáhla zamýšleného efektu (u Waldenstromovy makroglobulinemie a u dětského pacienta s vysokým titrem inhibitorů u hemofilie A rituximab nepomohl v profylaxi tvorby inhibitorů). 18 nežádoucími účinků se týkala **poruchy krve** nebo lymfatických orgánů (febrilní



neutropenie 6x, neutropenie 2x, hypogammaglobulinemie 2x, leukocytóza 2x, trombocytopenie 2x, anémie 2x, snížení hemoglobinu 1x, cytopenie 1x). 5 hlášení popisovalo **infekční onemocnění**, nebo infekční komplikace (plicní mykóza, pneumonie, septikémie, nespecifické infekce),

4 relaps základního onemocnění, chronické lymfatické leukémie. Jednou byla popsána hypersenzitivní reakce (klidová dušnost, pocit knedlíku v krku, pálení jazyka, tinnitus, vyrážka). Zajímavé hlášení popisuje vznik diabetes mellitus. U rituximabu je znám hyperglykemický efekt,

a proto není vyloučeno, že ve spojení s popsanou déletrvající konkomitanti medikací prednisonem by mohlo dojít ke vzniku diabetu. Pro definitivní potvrzení kauzality je ovšem třeba shromáždit další informace.

## Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

V rámci evropského hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dochází ke změnám bezpeč-

nostních informací týkajících se léčivých látek. V následujícím přehledu je uveden seznam léčivých látek, u kterých došlo

ke změnám, které byly schváleny v průběhu jednání farmakovigilančního výboru (PRAC) ve 2. čtvrtletí 2018.

<b>adapalen, benzoyl peroxid</b>	přidání nežádoucího účinku popálení v místě aplikace (frekvence není známo)
<b>alprostadil</b> (indikovaný při okluzivním onemocnění periferních tepen)	přidání nežádoucího účinku gastrointestinální krvácení (frekvence není známo)
<b>amitriptylin</b>	přidání nežádoucího účinku suché oko (frekvence není známo)
<b>atorvastatin</b>	doplnění upozornění týkající se interakce atorvastatinu s antivirotyky elbasvirem a grazoprevirem a kontraindikace s glekaprevirem a pibrentasvirem
<b>daptomycin</b>	přidání nežádoucího účinku trombocytopenie (frekvence není známo)
<b>deferasirox</b>	přidání upozornění na možnost hyperamonemické encefalopatie a nutnosti změnit hladinu amoniaku u pacientů, u nichž se vyvinou neočekávané změny duševního stavu během léčby; při souběžném podávání deferasiroxu s busulfanem se doporučuje provést vyhodnocení farmakokinetiky u testovací dávky busulfanu a poté upravit jeho dávkování, přidání nežádoucího účinku hyperamonemická encefalopatie projevující se změnami vědomí
<b>denosumab</b> (indikovaný k prevenci kostních příhod souvisejících s kostními metastázami a k léčbě velkobuněčného kostního nádoru)	přidání upozornění na hyperkalcemii po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem a u pacientů s rostoucím skeletem, přidání nežádoucích účinků nová primární malignita (frekvence časté) a hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem (frekvence méně časté)
<b>dexamfetamin</b>	přidání nežádoucího účinku Raynaudův fenomén (frekvence není známo)
<b>dulaglutid</b>	přidání nežádoucích účinků cholelitiáza, cholecystitida (frekvence méně časté)
<b>edoxaban</b>	přidání nežádoucího účinku trombocytopenie (frekvence méně časté)
<b>eftrenolakog alfa</b>	přidání nežádoucího účinku anafylaxe
<b>eltrombopag</b>	přidání upozornění na interferenci eltrombopagu s laboratorními testy, (změny zbarvení séra, interference s testy na stanovení celkového bilirubinu a kreatininu)
<b>epinastin</b>	přidání nežádoucích účinků hypersenzitivní reakce, včetně známek nebo příznaků oční alergie a mimoočních alergických reakcí, včetně angioedému, kožní vyrážky a zarudnutí a rovněž otoku oka a/nebo edému očního víčka (vše s frekvencí není známo)

<b>etelkalcetid</b>	přidání nežádoucího účinku hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe (s frekvencí není známo)
<b>etomidát</b>	doplnění upozornění na snížení hladiny kortizolu v důsledku insuficience nadledvin v důsledku podání jednorázové indukční dávky etomidátu, přidání nežádoucího účinku pokles kortizolu (frekvence velmi časté)
<b>famotidin</b>	doplnění upozornění na riziko ztráty účinnosti uhličitanu vápenatého při jeho současném podávání jako vazače fosfátů s famotidinem u hemodialyzovaných pacientů
<b>finasterid</b>	přidání nežádoucího účinku úzkost (frekvence není známo)
<b>fluvastatin</b>	přidání nežádoucího účinku průjem (frekvence není známo)
<b>fondaparinux</b>	doplnění současných znalostí a informací o fondaparinuxu ve vztahu k HIT (heparinem indukované trombocytopenii)
<b>ibrutinib</b>	přidání nežádoucího účinku periferní neuropatie (s frekvencí časté)
<b>kabozantinib</b>	aktualizace informací přidáním upozornění na cévní mozkové příhody, infarkt myokardu a žilní a arteriální trombózu
<b>kobicistat, elvitegravir, emtricitabin, tenofovir alafenamid</b>	přidání upozornění na kontraindikaci s lurasidonem kvůli inhibici CYP3A
<b>kvetiapin</b>	přidání nežádoucího účinku poléková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (s frekvencí není známo), přidání informací o rizicích a možné tvorbě bezoárů při předávkování lékovou formou s prodlouženým uvolňováním
<b>kyselina deoxycholová</b>	přidání nežádoucího účinku hypestezie (s frekvencí není známo)
<b>lenalidomid</b>	přidání upozornění na zvýšené riziko progresivní multifokální leukoencefalopatie při léčbě lenalidomidem a s tím souvisejících doporučení pro lékaře i pacienty
<b>leuprorelin</b>	přidání nežádoucího účinku intersticiální plicní onemocnění (frekvence není známo)
<b>lumakaftor, ivakaftor</b>	přidání upozornění na falešně pozitivní výsledky testu na přítomnost THC v moči
<b>mikafungin</b>	přidání nežádoucího účinku anafylaktický a anafylaktoidní šok (s frekvencí není známo)
<b>morfin</b> a kombinace <b>morfin, cyklizin</b>	přidání upozornění týkajícího se abstinčního syndromu při vysazování léčby, doplnění upozornění na akutní hrudní syndrom u pacientů se srpkovitou anémií, upozornění na možnost trvalého poškození funkce nadledvin při léčbě opioidy, přidání upozornění týkajícího se fertility a sledování novorozenců, jejichž matky užívaly opioidní analgetika během těhotenství; přidání nežádoucích účinků anafylaktoidní reakce, alodynne, hyperalgezie, hyperhidróza, sucho v ústech (všechny s frekvencí není známo)
<b>naltrexon, bupropion</b>	přidání nežádoucího účinku kopřivka (s frekvencí méně časté)
<b>naproxen</b>	přidání upozornění na interakci s nízkými dávkami kyseliny acetylsalicylové
<b>natrium oxybutyrát</b>	přidání nežádoucího účinku nykturie (frekvence není známo)
<b>nintedanib</b> (onkologické indikace)	přidání upozornění na případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky, přidání informace týkající se fatálních případů gastrointestinálních perforací hlášených v období po uvedení přípravku na trh, přidání nežádoucích účinků infarkt myokardu a renální selhání (s frekvencí méně časté)
<b>nintedanib</b> (v indikaci respiračních onemocnění)	přidání upozornění na případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky, přidání nežádoucích účinků vyrážka (frekvence časté), pruritus (frekvence méně časté) a renální selhání (frekvence není známo)

## Nežádoucí účinky léčiv

<b>oritavancin</b>	aktualizace upozornění, které se týká reakcí souvisejících s podáním infuze, přidání nežádoucích účinků reakce v místě podání infuze, včetně flebitidy v místě podání infuze, erytému v místě podání infuze, extravazace, indurace, svědění, vyrážky, periferního otoku (frekvence časté) a syndromu červeného muže (frekvence vzácné)
<b>oxid arsenitý</b>	přidání upozornění na encefalopatii/Wernickeho encefalopatii u pacientů s nedostatkem vitamínu B1, přidání nežádoucího účinku encefalopatie/Wernickeho encefalopatie (frekvence není známo)
<b>pantoprazol</b>	přidání nežádoucích účinků parestezie (s frekvencí není známo) a hypokalcémie v souvislosti s hypomagnezemií
<b>pembrolizumab</b>	přidání nežádoucích účinků perikarditida a perikardiální výpotek (frekvence méně časté), doplnění poznámky k existujícímu nežádoucímu účinku myastenický syndrom poukazující na zahrnutí termínu „myasthenia gravis“
<b>permethrin</b>	přidání upozornění pro pacienty, u kterých se dříve objevila hypersenzitivní reakce na chryzantémy nebo jiné rostliny z čeledi složnokvěté, dále na omezené zkušenosti s permethrinem u dětí od 2 do 23 měsíců a o potřebě důkladného lékařského dohledu při jejich léčbě, přidání nežádoucího účinku parestezie (s frekvencí časté)
<b>pixantron</b>	přidání nežádoucího účinku hepatotoxicita (frekvence méně časté)
<b>prulifloxacin</b>	přidání upozornění na možné zhoršení svalové slabosti u pacientů s diagnózou myasthenia gravis, přidání nežádoucího účinku exacerbace onemocnění myasthenia gravis (frekvence není známo)
<b>regorafenib</b>	přidání nežádoucího účinku periferní neuropatie (frekvence časté)
<b>rivaroxaban</b>	doplnění upozornění na DRESS syndrom, přidání upozornění na interakci s flukonazolem/erythromycinem/klarithromycinem, která může být potenciálně významná u vysoce rizikových pacientů, přidání nežádoucích účinků trombocytopenie, angioedém a alergický edém, zvýšení GGT (s frekvencí méně časté), cholestáza, hepatitis (včetně hepatocelulárního poškození) (s frekvencí vzácné), anafylaktická reakce včetně anafylaktického šoku, Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom (s frekvencí velmi vzácné)
<b>sofosbuvir</b>	aktualizace varování ohledně rizika srdečních arytmií při souběžném užívání sofosbuviru a amiodaronu, přidání nežádoucího účinku Stevensův-Johnsonův syndrom (s frekvencí není známo)
<b>talimogen laherparepvek</b>	přidání upozornění týkající se možnosti testování qPCR při expozici talimogen laherparepvekem s cílem zlepšit screening náhodného přenosu z pacienta na jeho blízké nebo na zdravotnické pracovníky, přidání nežádoucího účinku hypersenzitivita (frekvence méně časté)
<b>thalidomid</b>	přidání nežádoucího účinku leukocytoklastická vaskulitida (frekvence není známo)
<b>toremifen</b>	přidání nežádoucího účinku jaterní steatóza (frekvence není známo)
<b>trabectedin</b>	doplnění upozornění na syndrom kapilárního úniku o případy s fatálními následky
<b>treprostinil</b>	přidání nežádoucích účinků bolest v končetině (frekvence časté) a srdeční selhání s vysokým výdejem (frekvence není známo)
<b>vedolizumab</b>	přidání nežádoucích účinků anafylaktická reakce, anafylaktický šok (frekvence velmi vzácné)
<b>venetoklax</b>	přidání upozornění na závažné infekce včetně případů sepse s fatálním zakončením, přidání nežádoucího účinku sepse (s frekvencí časté)

Podrobnější informace k jednotlivým změnám naleznete na stránkách SÚKL:

[www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh](http://www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh), <http://www.sukl.cz/leciva/doporučení-prac-ke-zhodnocenym-signalum>,

k centralizovaně registrovaným přípravkům na stránkách EMA ([ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)).

# Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Připomínáme nejdůležitější informace o nově zjištěných rizicích léčiv za období červenec – listopad 2018, které jsme zveřejňovali na webu SÚKL. Pod uvedenými odkazy si můžete přečíst více informací.

**Xofigo** (radium-223 dichloridum). V minulém čísle jsme Vám přinesli první souhrn informací o tomto radiofarmaku s odkazy na další články na našem webu. Dnes bychom Vás rádi informovali, že celoevropské přehodnocení bylo ukončeno a jeho výsledkem je doporučení výrazného omezení používání přípravku Xofigo. Lze jej nasadit pouze u pacientů s metastatickým karcinomem prostaty (rakovina prostaty, která se rozšířila do kosti), kteří již podstoupili dva předchozí typy léčby, nebo u kterých nemůže být jiná léčba použita. Přípravek nemá být nadále používán spolu s jinou systémovou léčbou rakoviny, s výjimkou hormonální terapie k udržení snížených hladin mužského hormonu. Také by neměl být používán u pacientů s nemetastatickým karcinomem prostaty, ani u pacientů s pouze malým množstvím kostních metastáz, tzv. osteoblastických kostních metastáz. Více zde <http://www.sukl.cz/xofigo-omezeni-pouzivani-v-lecbe-rakoviny-prostaty>

**Esmya** (ulipristal acetát) - přípravek pro léčbu středně závažných až závažných symptomů onemocnění děložními myomy (fibroidy) u dospělých žen v reprodukčním věku. Závěrem článku v minulém čísle byla informace o ukončeném evropském přehodnocení (v souvislosti se vzácným, ale závažným poškozením jater) a slib, že informace o konkrétních opatřeních /omezeních budou následovat. Zde je tedy uvádíme: <http://www.sukl.cz/esmya-nova-opatreni-k-omezeni-vzacneho-ale-zavazneho>

**Tramadol hydrochlorid – tekuté perorální formy.** V srpnu 2018 jsme informovali o obdržení hlášení pacienta, u kterého došlo k chybě v medikaci a následnému neúmyslnému předávkování tramadolem. Tato chyba souvisela se záměnou mezi dvěma typy obalů – lahvičkou s kapacím uzávěrem a lahvičkou s dávkovací pumpou. Pacient měl užívat 3x denně 20 kapek, místo toho však užíval 3x denně 20 stisků dávkovací pumpy. V zájmu prevence opakování podobných chyb v medikaci je potřeba věnovat zvýšenou pozornost rozlišování obalů s různými způsoby dávkování léčiva, a to na úrovni lékaře, lékárníka i pacienta. Celá zpráva zde <http://www.sukl.cz/tramadol-hydrochlorid-100-mg-1-ml-ve-forme-peroralnich-kapek>

**Chinolonová a fluorochinolonová antibiotika.** V letošním roce pokračovalo celoevropské přehodnocení používání těchto látek (podávaných inhalačně, perorálně a injekčně), které bylo zahájeno v únoru 2017. Důvodem k přehodnocení byla obdržena hlášení invalidizujících a dlouhodobě přetrvávajících nežádoucích účinků souvisejících s užíváním chinolonových a fluorochinolonových antibiotik. Hlášeny byly velmi vzácně se vyskytující nežádoucí účinky poškozující převážně svaly, klouby, šlachy a centrální a periferní nervový systém. V rámci procedury bylo důkladně přehodnoceno použití konkrétních látek v jejich jednotlivých indikacích, s důrazem na zachování příznivého poměru přínosů a rizik pro pacienty. Na základě zjištění formuloval Výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) svá doporučení.

Více informací o zahájení přehodnocení zde: <http://www.sukl.cz/chinolonova-a-fluorochinolonova-antibiotika-zahajeni> a jeho pokračování zde: <http://www.sukl.cz/chinolonova-a-fluorochinolonova-antibiotika-omezeni>

Celoevropské přehodnocení chinolonových a fluorochinolonových antibiotik bylo ukončeno výborem PRAC v říjnu, následně v listopadu bylo uzavřeno na úrovni Evropské agentury pro léčivé přípravky. Další informace jsou zde: <http://www.sukl.cz/fluorochinolonova-antibiotika-omezeni-pouzivani-potvrzeno>. Pokud závěry potvrdí i Evropská komise, vstoupí v platnost v celé EU a v zájmu ochrany zdraví pacientů a zachování příznivého poměru přínosů a rizik bude používání těchto antibiotik výrazně omezeno. Poté přineseme podrobnější informace a lékaři budou informováni i dopisem.

**Kontrastní látky na lineární bázi chelátů gadolinia.** Od 20.11.2018 je v ČR pozastavena registrace léčivých přípravků Omniscan 0,5 mmol/ml, injekční roztok v předplněné injekční stříkačce a Omniscan 0,5 mmol/ml, injekční roztok. Držitel rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Magnevist podal žádost o zrušení registrace svého přípravku. Důvodem k těmto krokům je výsledek vědeckého přehodnocení EMA, který potvrdil nepříznivý poměr přínosů a rizik většiny lineárních kontrastních látek s obsahem gadolinia z důvodu zvýšeného rizika ukládání gadolinia v mozkové tkáni. Nebyly však zjištěny žádné specifické problémy spojené s tímto ukládáním, klinické důsledky jsou zatím neznámé.

# Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům (DHPC) jsou informační dopisy zasílané držiteli rozhodnutí o registraci zdravotnickým pracovníkům příslušné odbornosti v případě zjištění nové, důležité bezpečnosti 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 na webových stránkách SÚKL, kde najdete i plné znění těchto dopisů.

### 3. čtvrtletí 2018 (červenec – září)

<b>25.9.2018</b>	<b>Retinoidy: acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin a tretinoin/ všechny LP s obsahem uvedených retinoidů (topických i perorálních)/ všichni držitelé LP s obsahem uvedených retinoidů (topických i perorálních)</b>
Retinoidy (acitretin, adapalen, alitretinoin, bexaroten, isotretinoin a tretinoin) – aktualizace týkající se teratogenity a neuropsychiatrických poruch. <a href="#">DHPC</a>	
<b>11.9.2018</b>	<b>antiinhibiční komplex koagulačních faktorů/ Feiba NF/ Shire Czech s.r.o.</b>
Informace o změně názvu, vyjádření jednotek síly a lékové formy a přidání nové velikosti balení léčivého přípravku Feiba NF (antiinhibiční komplex koagulačních faktorů). <a href="#">DHPC</a>	
<b>6.8.2018</b>	<b>radium-223 dichlorid/ Xofigo / Bayer s.r.o</b>
Xofigo (radium-223 dichlorid): Nová omezení použití v důsledku zvýšeného rizika fraktur a tendence ke zvýšené úmrtnosti. <a href="#">DHPC</a>	
<b>3.8.2018</b>	<b>daklizumab beta/ Zinbryta/ Biogen</b>
Zinbryta (daklizumab beta): Případy imunitně zprostředkované encefalitidy, včetně encefalitidy s protilátkami proti NMDA receptorům, hlášené několik měsíců po ukončení léčby. <a href="#">DHPC</a>	
<b>2.8.2018</b>	<b>ulipristal acetát/ Esmya/ Gedeon Richter</b>
Nová kontraindikace, požadavky na sledování jaterních funkcí a omezení indikace pro přípravek Esmya (ulipristal acetát). <a href="#">DHPC</a>	
<b>26.7.2018</b>	<b>Spinraza/ nusinersen/ Biogen</b>
Nusinersen, Spinraza: Hlášené případy komunikujícího hydrocefalu, které nesouvisely s meningitidou nebo krvácením. <a href="#">DHPC</a>	
<b>10.7.2018</b>	<b>roflumilast/ Daxas/ AstraZeneca</b>
Daxas 500 mikrogramů (roflumilastum) potahované tablety: závady kvality povrchu a potahované vrstvy potahovaných tablet. <a href="#">DHPC</a>	
<b>9.7.2018</b>	<b>atezolizumab/ Tecentriq/ Roche s.r.o.</b>
Léčivý přípravek Tecentriq (atezolizumab): omezení indikace k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobitelné k léčbě cisplatinou. <a href="#">DHPC</a>	
<b>9.7.2018</b>	<b>pembrolizumab/ Keytruda/ Merck Sharp &amp; Dohme s.r.o.</b>
Keytruda (pembrolizumab): restrikce v indikaci k léčbě lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná. <a href="#">DHPC</a>	



# Přehled edukačních materiálů pro bezpečnější používání léčivých přípravků

3. čtvrtletí 2018 (červenec - září)

[Edukační materiály](#)

26.9.2018	Tofacitinibi citras / <b>Xeljanz</b> / Pfiizer
24.9.2018	<b>Cerdelga</b> / eliglustat / Sanofi
21.9.2018	tenofovir-disoproxil / <b>všechny LP obsahující tenofovir-disoproxil</b> / všichni držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících tenofovir-disoproxil
18.9.2018	teriflunomid / <b>Aubagio</b> / Sanofi-Aventis, s.r.o
17.9.2018	fingolimod / <b>Gilenya</b> / Novartis
13.9.2018	kolagenáza clostridium / <b>Xiapex</b> / Sobi
13.9.2018	fentanyl citrát / <b>PecFent</b> / Kyowa Kirin
3.9.2018	ponatinib / <b>Iclusig</b> / Incyte Biosciences Distribution B.V.
30.8.2018	baricitinib / <b>Olumiant</b> / Eli Lilly ČR
20.8.2018	ulipristal acetát / <b>Esmya</b> / Gedeon Richter
30.7.2018	fluciclovinum ( <sup>18</sup> F) / <b>Axumin</b> / Blue Earth Diagnostics Ltd
30.7.2018	tocilizumab / <b>RoActemra</b> / Roche
17.7.2018	pembrolizumab / <b>Keytruda</b> / Merck Sharp & Dohme s.r.o.
17.7.2018	manitol / <b>Bronchitol 40 mg prášek k inhalaci v tvrdé tobolce</b> / Pharmaxis Pharmaceuticals Limited