

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

02/2024

ÚVOD

Druhé letošní číslo farmakovigilančního zpravodaje uvádí dvě kazuistiky z hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv – konkrétně cetirizinu/levocetirizinu a metamizolu. Upozorňujeme na možný výskyt nesnesitelného svědění po vysazení cetirizinu nebo levocetirizinu po dlouhodobém užívání. Je to sice uváděná reakce na vysazení, která je popsána v textech o přípravku, ale nemusí být známa všem lékařům nebo ji mohou podceňovat. Pokud se stav pacienta zlepšuje, je žádoucí zkusit vysadit dlouhodobou léčbu, aby nebyla zbytečně užívána trvale. V případě cetirizinu a levocetirizinu je při pokusu o vysazení dlouhodobé léčby třeba pacienta poučit, jaké to může vyvolat potíže, vysazovat postupně a event. během vysazování krátkodobě nasadit kortikosteroidy.

Ibuprofen byl vyvinut v r. 1961 v malé laboratoři v britském Nottinghamu. Původní vývoj usiloval o protizánětlivý lék pro pacienty s revmatickou artritidou, ale za dlouhou dobu jeho následného používání se jeho indikace dále rozšířily. Po více než šedesáti letech zkušeností s užíváním by se mohlo zdát, že o jeho nežádoucích účincích už víme vše a nemůžeme objevit nic nového. Není tomu ale tak. U ibuprofenu stejně jako u všech ostatních registrovaných léčivých přípravků probíhá průběžné monitorování nežádoucích účinků a i nyní jsou zjišťovány nové nežádoucí účinky nebo nové informace o již známých nežádoucích účincích. Proto jsme v článku o ibuprofenu prošli údaje nově doplněné do textů o bezpečnosti přípravku za posledních 5 let. Chápe-me, že u již dlouho používaného přípravku jen málokoho napadne podívat se do textů SmPC/PIL, zda je tam doplněno něco nového. Občas je to ale určitě vhodné, protože nově zjištěné údaje se průběžně doplňují, SmPC a PIL jsou tak živými měnícími se dokumenty.

V minulém čísle zpravodaje je uveden podrobný rozbor nahlášených podezření na nežádoucí účinky vakcín z ČR za r. 2023. V tomto čísle navazujeme přehledem nahlášených podezření na nežádoucí účinky antidiabetik, hypolipidemik a nitroděložních systémů s levonorgestrem. Důvodem, proč je nitroděložním tělískům s levonorgestrem věnována samostatná kapitola, zatímco jiné léčivé látky jsou v kapitolách po celých skupinách, není rozhodně ten, že by nitroděložní tělíska byla zvýšeně nebezpečná. Pravým důvodem je to, že na nitroděložní tělíska dostáváme relativně velký počet hlášení – je to proto, že většina hlášení pochází z pečlivého sběru nežádoucích účinků v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci. Na ostatní antikoncepční přípravky dostáváme za rok jen velmi malý počet hlášení, a proto je v ročním rozboru neuvádíme.

OBSAH

Úvod1

Nahlásili jste nám.....2

Cetirizin/levocetirizin
a nesnesitelné svědění po vysazení2

Metamizol a léky
indukované poškození jater3

Vakcína Spikevax a zjištěný nový
nežádoucí účinek chronická
kopřivka.....4

Ibuprofen a aktualizace textů
o přípravku za posledních 5 let
(od roku 2019)5

Hlášení podezření na nežádoucí
účinky léčiv z ČR v r. 2023 –
1. část6

Antidiabetika, včetně inzulínů.....6

Hypolipidemika8

Nitroděložní systémy
s obsahem levonorgestrelu 10

Důležité informace o bezpečnosti
léčiv.....11

Přehled informačních dopisů
zdravotnickým pracovníkům11

Přehled edukačních materiálů...12

TIRÁŽ

Vydavatel: Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
e-mail: posta@sukl.cz
Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

NAHLÁSILI JSTE NÁM...

CETIRIZIN/LEVOCETIRIZIN A NESNESITELNÉ SVĚDĚNÍ PO VYSAZENÍ

V nedávné době nám byl nahlášen případ s nežádoucím účinkem nesnesitelného svědění po vysazení přípravků s obsahem cetirizinu a levocetirizinu. K danému nežádoucímu účinku došlo opakovaně při pokusech o vysazení těchto dlouhodobě užívaných antihistaminik.

Mladá pacientka (28 let) užívala léčivé přípravky s obsahem cetirizinu/levocetirizinu každodenně a dlouhodobě, tj. 18 let, na polyvalentní alergie, zahrnující alergie na pyly, plísň, zvířecí srst, roztoče a některé potraviny (lískové ořechy). V anamnéze pacientky je také uveden atopický ekzém, kromě antihistaminik pacientka neužívala žádné jiné léčivé přípravky. Při vynechání antihistaminika, tj. například před kontrolou a testy na alergologii, či tehdy, když zapomněla přípravek užívat, se vždy do tří dnů od vysazení objevilo „nesnesitelné svědění“. Dané nesnesitelné svědění u pacientky následně provázela dermatografie, pravděpodobně po mechanickém poškození kůže (doloženo snímky zad) z důvodu intenzivního svědění. Mladá pacientka nejprve pokládala svědění za alergickou reakci, po opětovném nasazení antihistaminika symptomy vymizely. Poté však objevila odbornou publikaci¹, která dané příznaky z vysazení těchto látek popisuje, a začala řešit možnost trvalého vysazení dlouhodobé terapie antihistaminiky. Po celkově třetím pokusu o vysazení a měsíci intenzivního svědění konečně svědění zcela odeznělo. Během prvních pokusů o vysazení pacientka žádala další léčiva neužívala. Během posledního pokusu zkoušela několik dní užívat doplněk stravy s obsahem kvercetinu, ale žádný účinek na sobě nepozorovala. Na lékaře se s danou problematikou neobrátila.

Nežádoucí účinek svědění po vysazení je již v SmPC pro zdravotníky i v příbalové informaci pro pacienty uveden. V SmPC levocetirizinu je pod tabulkou nežádoucích účinků uvedeno pouze svědění po vysazení: „Pruritus byl hlášen po přerušení léčby levocetirizinem.“² Zato v SmPC cetirizinu je uvedena kromě svědění po vysazení i kopřivka: „Po přerušení léčby cetirizinem byly hlášeny pruritus (intenzivní svědění) a/nebo kopřivka.“^{3,4}

Dle informací z výše uvedeného patientského hlášení řeší dané potíže i další skupina lidí, kterou pacientka vyhledala na sociální síti. V české databázi hlášení podezření na nežádoucí účinek (CDNÚ) máme i jeden další případ pacienta (47 let), který nahlásil zhoršené svědění celého těla po vysazení levocetirizinu. Daný pacient užíval levocetirizin po dobu 6 let, a to na svědění kůže způsobené pravděpodobně alergickou reakcí, ačkoliv dle jeho popisu byly provedené kožní testy na alergologii bez jasného výsledku. Několikrát se pokoušel dané antihistaminikum vysadit, avšak vždy se dostavilo svědění kůže, které bylo ještě nepříjemnější než původní svědění. Po opětovném nasazení antihistaminika u něj symptomy rychle vymizely. Pacient uvádí, že žádné jiné souběžné léčivé přípravky neužíval.

Danou problematiku potvrzuje také počet nahlášených případů v evropské databázi nežádoucích účinků EudraVigilance, kde je pro léčivou látku cetirizin nahlášeno celkem 147 případů s nežádoucím účinkem pruritus a zároveň se zakódovaným syndromem z odnětí/vysazení („withdrawal syndrome“). V menším počtu jsou pak dané případy doprovázeny navíc kopřivkou („urticaria“, 18 případů), vyrážkou

(„rash“, 9 případů) nebo pocitem pálení („burning sensation“, 13 případů). Většina nahlášených případů jsou patientská hlášení. Pro léčivou látku levocetirizin je v EudraVigilance nahlášeno 13 případů pruritu spolu se zakódovaným syndromem z odnětí („withdrawal syndrome“). U dvou z těchto případů se navíc objevila kopřivka, jednou makulární vyrážka a ve třech případech pocit pálení. Průběhy pokusů o vysazení uvedených antihistaminik dle narativu některých případů probíhaly velmi podobně jako ve výše uvedených českých případech, tzn. rychlý nástup intenzivního svědění, které mělo dlouhodobý charakter v řádu několika týdnů, při opětovném nasazení antihistaminika intenzivní svědění odeznělo. Jako příklad případů z databáze EudraVigilance uvádíme hlášení mladé ženy (27 let), která užívala cetirizin na sezónní alergie. Po 48 hodinách od vysazení antihistaminika pocítila „nesnesitelné svědění“ kůže, hlavně pak dlaní a chodidel. Zklidnit dané symptomy se jí nepodařilo, a po 72 hodinách se jí navíc objevila vyrážka. Jakmile si vzala další tabletu cetirizinu, veškeré výše uvedené symptomy odezněly. Pacientka uvádí, že před začátkem užívání cetirizinu nikdy žádné kožní problémy neměla. Při konzultaci jí však lékař poradil pouze brát cetirizin neustále. Druhý příklad se týká ženy (51 let) užívající levocetirizin po dobu 6 měsíců na sennou rýmu. Po vysazení daného antihistaminika se objevilo svědění, ze kterého se pacientka zotavila až po 6 týdnech bez další pomoci. Pacientka při terapii levocetirizinem souběžně užívala léčivý přípravek s obsahem kortikosteroidu (mometasonu), který ovšem není uveden jako suspektní léčivý přípravek. V minulosti již zaznamenala stejnou reakci po vysazení levocetirizinu.

V roce 2016 byl publikován článek¹ z nizozemského farmakovigilančního centra Lareb pro národně hlášené případy podezření na nežádoucí účinky léčiv, kde jsou popsána hlášení dvanácti pacientů s nesnesitelným svěděním („unbearable pruritus“), které vzniklo několik dní po vysazení léčivých přípravků s cetirizinem či levocetirizinem. Daná hlášení jsou bez dalších průvodních symptomů a z velké části se týkají žen (11 případů) ve věku 19–58 let. Pacienti užívali tato antihistaminika nepřetržitě po delší dobu v řádu měsíců až let. Několikrát se je pokusili přestat užívat, ale cítili, že kvůli nesnesitelnému svědění nejsou schopni lék vysadit. Autoři uvádějí, že pozvolné snižování dávky léku nebo krátké podávání kortikosteroidů pomohlo při vysazení cetirizinu/levocetirizinu u několika z těchto pacientů.¹

Antihistaminika se používají k léčbě svědění, a proto by se dalo očekávat, že

vysazení antihistaminik vede ke stejným příznakům, jaké byly pozorovány před zahájením léčby. Nicméně někteří pacienti ve svých hlášeních v databázi EudraVigilance či z nizozemského farmakovigilančního centra Lareb detailně popisují generalizované nesnesitelné svědění jako svědění zcela odlišné od toho, pro které byl nasazen cetirizin/levocetirizin. Ve většině případů byla také indikací k použití antihistaminika senná rýma, nikoli svědivá kožní reakce.¹

Co se týče možného mechanismu účinku, předpokládá se, že po ukončení dlouhodobé léčby antihistaminiky rychle mizí jejich blokáda receptorů H1, jejichž počet je v té době také v důsledku předchozí dlouhodobé terapie snížen. V přítomnosti histaminu to pak může vést k obsazení těchto zbylých receptorů H1 histaminem v relativně vysokém procentu, což může mít za následek výše popsané svědění.

Krátkodobé užívání pravděpodobně nepovede k těmto příznakům, protože za dobu užívání nebylo dosaženo snížení receptorů H1 (tzv. down-regulace).¹

LITERATURA

- 1 Ekhart C., van der Horst P., van Hunsel F. Unbearable Pruritus After Withdrawal of (Levo)cetirizine. Drug Saf Case Rep. 2016 Dec; 3 (1): 16; doi: 10.1007/s40800-016-0041-9. PMID: 27889900; PMCID: PMC5124431.
- 2 SmPC LP Xyzal: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/OO42953.
- 3 SmPC LP Zodac: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/OO66030.
- 4 SmPC LP Zyrtec: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/O184490.

METAMIZOL A LÉKY INDUKOVANÉ POŠKOZENÍ JATER

SÚKL přijal hlášení od lékaře popisujícího podezření na autoimunitní hepatitidu s fatálním koncem po dlouhodobém podávání léčivého přípravku s obsahem metamizolu.

72letý muž byl hospitalizován pro jaterní postižení nejasné etiologie. Při odebrání anamnézy bylo zjištěno, že pacient 6 týdnů užíval 3–4× denně perorálně 500 mg metamizolu pro bolesti dolní končetiny (po operaci zlomeniny), od operace také užíval enoxaparin (1× denně). Dále jeho anamnéza obsahovala hypertenzi, blokádu levého Tawarova raménka (bisoprolol/perindopril), benigní hyperplazii prostaty, příležitostné užívání alkoholu a alergii na penicilin.

Asi týden před hospitalizací pacient popisoval ztrátu chuti k jídlu, nepříjemné pocity v břiše, nemohl jíst a poslední den ani pít. V den hospitalizace byl pacient iktetický (kůže i skléry) a měl oranžovou moč. Metamizol byl vysazen. V rámci přibližně měsíční hospitalizace pacient podstoupil mnoho vyšetření (EKG, RTG, hematologické, biochemické a kultivační vyšetření, CT břicha, ultrazvukové vyšetření jater, gastroduodenoskopii, jaterní biopsii). Kromě zvýšených jaterních testů i bilirubinu byla také zjištěna trombocytopenie. Vyšetření na začátku hospitalizace ukázala volnou tekutinu kolem jater a v podjaterní krajině, malý fluidothorax a periportálně a při v. cava inf. několik zvětšených oválných uzlin. Nález při ultrazvukovém vyšetření byl

limitován pro volnou tekutinu, nicméně poukazoval na chronickou cholecystitidu, dále byla pozorována mírně zvětšená slezina. Při katetrizaci jaterních žil byla zjištěna portální hypertenze, endoskopie ukázala malé jícnové varixy s portální hypertenzí a gastropatii. Histologický nález z jaterní biopsie byl kompatibilní s autoimunitní hepatitidou, ale nevylučoval ani léky indukované poškození jater (drug induced liver injury – DILI) po metamizolu. Následně byly podány kortikosteroidy, ale efekt byl po 10 dnech terapie nesignifikantní.

Dvacet dní od zahájení hospitalizace bylo nově pozorováno snížení transparenence plic, kdy obraz odpovídal čerstvým zánětlivým změnám. Týž den došlo u pacienta k poruše vědomí, febrilii (40 °C), hypotenzi (75/40), TF 110/min, břicho výrazně nad nivoem při ascitu, nápadný ikterus. Stav se přechodně zlepšil při infuzní terapii, následně však byla diagnostikována sepse s kultivačním nálezem proteus mirabilis a enterococcus faecalis. Pacient byl umístěn na umělou plicní ventilaci, kontinuální venovenózní hemofiltraci a endotracheálně intubován. Pro těžkou trombocytopenii a spontánní koagulopatii byly podány trombonáplavy a mražené plazmy, avšak bez klinického či laboratorního efektu, dále byl pozorován primozáchyt fibrilace síní.

Třicet čtyři dní od zahájení hospitalizace pacient, i přes veškeré úsilí lékařů

a nasazení antibiotické a vazopresorní terapie, zemřel na septický šok při levostranné pneumonii s multiorgánovým selháním (popisováno terminální jaterní selhání, Child–Pugh skóre grade C, hemodynamické a renální selhání).

V této velmi závažné kazuistice figuruje metamizol jako možná příčina progresujícího jaterního selhání. Podávání metamizolu je indikováno na silnou akutní nebo chronickou bolest nebo na horečku nereflektující na jinou léčbu. Dávkování závisí na intenzitě bolesti nebo horečky a individuální odpovědi na přípravek. Je vždy nezbytné zvolit nejnižší dávku, která je dostačující ke kontrole bolesti a horečky. Dospělí mohou jednorázově užít až 1 000 mg metamizolu až 4× denně v intervalech 6–8 hodin, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg. Z toho vyplývá, že pacient nepřekračoval maximální denní doporučenou dávku. Nicméně souhrn údajů o přípravku upozorňuje, že metamizol není vhodný pro dlouhodobé podávání z důvodu nežádoucích účinků. V uvedeném případě bylo pravděpodobně i 6 týdnů léčby příliš dlouhá doba.

Léky indukované poškození jater včetně akutní hepatitidy, žloutenky a zvýšených hodnot jaterních enzymů jsou očekávané nežádoucí účinky po podání účinné látky metamizol (frekvence výskytu není známa). U pacientů léčených metamizolem byly hlášeny případy akutní hepatitidy

převážně hepatocelulárního charakteru s nástupem za několik dnů až několik měsíců po zahájení léčby. Symptomy zahrnovaly zvýšené hodnoty jaterních enzymů v séru doprovázené žloutenkou nebo bez žloutenky, často v kontextu s dalšími hypersenzitivními reakcemi (např. kožní vyrážka, krevní dyskrázie, horečka a eozinofilie) nebo doprovázené projevy autoimunitní hepatitidy. Většina pacientů se po přerušení léčby metamizolem zotavila;

v ojedinělých případech však byla hlášena progresse vedoucí až k akutnímu selhání jater vyžadujícímu transplantaci. Mechanismus poškození jater vyvolaného metamizolem není zcela objasněn, nicméně dostupná data naznačují alergicko-imunitní mechanismus. Pacienti mají být poučeni, aby v případě, že se u nich objeví symptomy naznačující poškození jater, kontaktovali svého lékaře. U těchto pacientů má být léčba metamizolem přerušena a mají

být posouzeny jaterní funkce. Metamizol nesmí být znovu nasazen pacientům s epizodou poškození jater během léčby metamizolem, u nichž nebyla nalezena jiná příčina poškození jater.

Touto kazuistikou bychom rádi upozornili na významné riziko metamizolu a apelovali na zvýšenou obezřetnost při jeho předepisování.

VAKCÍNA SPIKEVAX A ZJIŠTĚNÝ NOVÝ NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK CHRONICKÁ KOPŘIVKA

Na základě dat uvedených v periodické zprávě o bezpečnosti vakcíny Spikevax byla identifikována příčinná souvislost mezi podáním vakcíny a vznikem chronické kopřivky. Chronická kopřivka byla doplněna do informací o přípravku, tj. souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace, s frekvencí není známo, což znamená, že nežádoucí účinek byl identifikován na základě spontánních hlášení z populace o neznámé velikosti, a proto není možné stanovit přesnou frekvenci. Nežádoucí účinky s touto frekvencí se obvykle objevují velmi vzácně.

Mezi očekávané nežádoucí účinky vakcíny Spikevax již patří kopřivka s frekvencí méně častou a mechanická kopřivka s frekvencí není známo.

Chronická kopřivka je definována jako přítomnost rekurentní kopřivky, angiodému či jejich kombinace po dobu šesti týdnů či déle. Zhruba u 10 % pacientů je přítomen pouze angioedém bez přítomnosti kopřivkových pomfů. Chronická kopřivka může být spontánní nebo indukovaná, kam patří fyzikální, cholinergní, kontaktní a akvagení urtikarie. Dále existuje hybridní forma, kdy je pozorován souběh spontánní a indukované formy. Projevy se objevují denně či téměř denně. Typický je náhlý vznik a prchavý charakter projevů, trvání kopřivkových pomfů je obvykle v řádech minut až hodin, nepřesahuje 24 hodin, angioedém a pozdní tlaková urtikarie mohou mizet až do 3 dnů. Projevy mohou být lokalizované nebo generalizované. V literatuře je uváděna prevalence onemocnění okolo 1 %, častěji postihuje ženy, nejčastěji v mladém a středním věku.^{1,2}

V literatuře je uváděno, že 50 % případů odezní do 1–5 let, 50 % případů však trvá navzdory léčbě déle než 5 let. 20 % případů přetrvává déle než 10 let. Chronická kopřivka významně ovlivňuje kvalitu života, negativně ovlivňuje pracovní a studijní výkony i běžné aktivity pacientů. Kromě samotných

pacientů významně zatěžuje i jejich rodiny a zdravotnický systém. U jedné třetiny pacientů s chronickou kopřivkou se vyskytují deprese, úzkost nebo spánkové poruchy.^{1,3}

Existuje několik teorií ohledně patogeneze chronické kopřivky, žádná z těchto teorií však dosud nebyla potvrzena.

Při vzniku chronické kopřivky se uplatňují žírné buňky, z aktivovaných mastocytů je uvolňován histamin a další mediátory (PAF, cytokiny), což vede ke stimulaci senzorických zakončení, vazodilataci a extravazaci. Histologicky jsou kopřivkové pupeny charakterizované edémem vrchní a střední vrstvy dermis, dochází k dilataci a zvýšené permeabilitě postkapilárních venul a lymfatických cév. U angioedému dochází k podobným změnám ve spodní vrstvě dermis a subcutis. Mezi nejčastější komorbidity chronické kopřivky patří atopie, alergie a autoimunitní onemocnění.³

V diagnostice chronické kopřivky se uplatňuje podrobná anamnéza, fyzikální vyšetření a základní laboratorní vyšetření. Cílené anamnestické dotazy lze nalézt např. v doporučení ČDS ČLS JEP a ČSAKI pro léčbu chronické spontánní urtikarie, důležité je získat informace ohledně samotného onemocnění, tj. jak dlouho pacient onemocněním trpí, jaká je frekvence výsevů, zda jsou lokalizované či generalizované či jak dlouho výsev trvá, informace ohledně přítomnosti angioedému a jeho závažnosti, zjištění, jaké jsou subjektivní potíže a doprovodné příznaky, zda jsou identifikované spouštěče, a také informace o dosavadní léčbě a jejím efektu. Dále je třeba získat osobní a rodinnou anamnézu s důrazem na kožní, autoimunitní a alergická onemocnění, farmakologickou anamnézu a informace ohledně abúzu. V rámci laboratorních vyšetření je doporučeno vyšetření krevního obrazu včetně diferenciálního rozpočtu leukocytů, sedimentace erytrocytů, C-reaktivního proteinu, stanovení celkového IgE

a protilátek proti tyreoperoxidáze. Další vyšetření jsou doporučována cíleně při podezření na komorbidity a spouštěče, v případě klinického podezření může být doporučen i onkologický screening.¹

První linií léčby jsou nesesedativní H1 antihistaminika 2. generace, ve druhé linii léčby se k antihistaminikům přidává monoklonální protilátka omalizumab. Při nedostatečném efektu či výrazných potížích se ve třetí linii léčby podává antihistaminikum s cyklosporinem A.¹

Vzhledem ke kritériím chronické kopřivky může dojít k diagnóze až s časovým odstupem od odeslání prvotního hlášení podezření na nežádoucí účinek. Chtěli bychom proto požádat, aby v případě již nahlášené kopřivky po očkování proti covidu-19 a následném dlouhodobém přetrvávání potíží hlásitelé zaslali doplňující informace na e-mailovou adresu farmakovigilance@sukl.cz, ideálně s číslem původního hlášení (stačí odeslat jako odpověď na děkovný dopis, který je standardně rozeslán po nahlášení). Dodatečné podrobnější informace k nahlášenému případu pomohou lepšímu poznávání bezpečnostního profilu léčiv.

LITERATURA:

1. Benáková, N., ČDS pracovní skupina pro chronickou urtikarii; ČSAKI. Doporučení ČDS ČLS JEP a ČSAKI pro léčbu chronické spontánní urtikarie. Čes-slov Derm. 2022, 3, p. 84–99.
2. Bauer, A., Dickel, H., Jakob, T. et al. Expert consensus on practical aspects in the treatment of chronic urticaria. Allergo Journal International. 2021, 30, s. 64–75.
3. Zuberbier, T., Aberer, W., Asero, R. et al. EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy 2022, 30, s. 734–766.

IBUPROFEN A AKTUALIZACE TEXTŮ O PŘÍPRAVKU ZA POSLEDNÍCH 5 LET (OD ROKU 2019)

Ibuprofen je jednou z nejpoužívanějších a nejstarších účinných látek snižujících horečku, bolest i zánět u dětí i dospělých. Proto se může zdát, že jeho bezpečnostní profil je již plně znám a nic nového se o této účinné látce již nemůže zjistit. Opak je ale pravdou. I souhrny údajů o přípravcích (SmPC) a příbalové informace (PIL) léčiv, které jsou na trhu několik desítek let, jsou průběžně doplňovány o nově zjištěné informace, a není tak překvapením, že i příbalové informace léčiv s obsahem ibuprofenu jsou průběžně aktualizovány. Uvědomujeme si, že trvalé sledování novinek v bezpečnostním profilu všech účinných látek je velmi náročné, a proto doufáme, že tento shrnující článek může zdravotnickým pracovníkům pomoci zorientovat se v nedávných aktualizacích příbalových informací léčiv s obsahem účinné látky ibuprofen. Účelem tohoto článku není připomenout všechna známá rizika spjatá s užíváním ibuprofenu, ale shrnout veškeré změny příbalových informací schválené po důkladném přehodnocení dostupných bezpečnostních dat na celoevropské úrovni za posledních 5 let.

Po přehodnocení dat z databáze EudraVigilance (evropská databáze všech nahlášených podezření na nežádoucí účinky) a z literárních zdrojů popisujících riziko **akutní generalizované exantematózní pustulózy (AGEP)** bylo v roce 2019 schváleno doporučení upravit SmPC (body 4.4 a 4.8) i PIL systémových léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu.

Na základě přehodnocení dat z literatury a spontánních hlášení, kdy byla pozorována blízká časová souvislost a přesvědčivý mechanismus účinku, byla výborem PRAC (Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv) v roce 2020 schválena aktualizace příbalových informací. Konkrétně se jednalo o přidání nežádoucího účinku **fotosenzitivní reakce** do bodu 4.8 SmPC a do adekvátní sekce příbalového letáku (pro systémové i topické lékové formy). Tato reakce byla také následně schválena pro fixní lékové kombinace obsahující ibuprofen/levomentol (tato fixní léková kombinace není v České republice obchodovaná).

Na základě dat z klinických studií, literatury a spontánních hlášení bylo v roce 2020 pro systémové léčivé přípravky doporučeno aktualizovat body 4.2 a 4.4 SmPC a odpovídající sekce příbalové informace o bezpečnostní informace

upozorňující na rizika **maskování symptomů základního infekčního onemocnění**. Konkrétně se jednalo o varování, že ibuprofen může maskovat symptomy infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím ke zhoršení průběhu infekce (toto riziko bylo pozorováno u **bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací neštovic**).

V roce 2022 byla přehodnocena bezpečnost systémového podávání nesteroidních antiflogistik a jejich kombinací v těhotenství. Z tohoto přehodnocení byly vyloučeny koxiby a kyselina acetylsalicylová z důvodu potřeby separátního přehodnocení. Na základě rozhodnutí výboru PRAC byly informace v bodě 4.6 SmPC a odpovídajících sekcích příbalového letáku doplněny o nová bezpečnostní data. Konkrétně bylo přidáno upozornění o rizicích oligohydramnionu a konstrikce ductus arteriosus při užívání nesteroidních antiflogistik již od 20. týdne těhotenství. V roce 2023 pak na toto přehodnocení navázalo i doporučení aktualizace příbalových informací topických lékových forem. Navíc bylo schváleno doplnit kontraindikaci pro užívání topických lékových forem v třetím trimestru těhotenství (pro přípravky, které tuto kontraindikaci ještě neměly uvedenu).

V roce 2023 bylo do příbalových informací topických (především z preventivních důvodů, kdy systémová absorpce nemůže být vyloučena) i systémových léčivých přípravků doporučeno přidat upozornění na **závažné kožní reakce (SCARs)** zahrnující erythema multiforme, exfoliativní dermatitidu, Stevensův–Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu, polékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Dále byla schválena příčinná souvislost mezi **Kouni-sovým syndromem** a systémovými léčivými s obsahem ibuprofenu (proběhla aktualizace bodů 4.4 a 4.8 SmPC i PIL).

V loňském roce dále přibýlo do textů u kombinovaných léčivých přípravků s účinnými látkami ibuprofen/kodein upozornění na riziko **renální tubulární acidózy a hypokalémie** při delším než doporučeném užívání a při předávkování. Tato fixní léková kombinace není v České republice obchodovaná.

Veškeré závěry celoevropských přehodnocení obsahující nové bezpečnostní informace i příbalové informace všech registrovaných léčivých přípravků jsou veřejně přístupné a průběžně zveřejňované jak na stránkách SÚKL, tak i na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA).



HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV Z ČR V R. 2023 – 1. ČÁST

ANTIDIABETIKA, VČETNĚ INZULÍNŮ

Během uplynulého roku 2023 přijal SÚKL celkem **59 hlášení** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s léčivými přípravky řadícími se do ATC skupiny A10 (léčiva k terapii diabetu, včetně inzulínů). V porovnání s rokem 2022, kdy bylo obdrženo 39 hlášení, se tedy jedná o cca 34% nárůst. Z celkového počtu 59 hlášení se ve 22 případech jednalo o reakce nezávažné a ve 37 případech o reakce závažné, které v 5 případech skončily fatálně.

Nejvíce hlášení se pojilo s účinnou látkou **metformin**, kdy bylo dohromady nahlášeno 27 případů, kde byl metformin ať už samostatně, či v kombinaci považován za jednu z podezřelých účinných látek. Druhou nejpočetnější skupinu tvořila hlášení (N = 13) na účinné látky ze skupiny inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2), tzv. **glifloziny**, respektive bylo přijato 9 podezření na nežádoucí účinek ve spojitosti s empagliflozinem (ve čtyřech případech se jednalo o kombinaci empagliflozin + metformin) a 4 případy se týkaly účinné látky dapagliflozin (v jednom případě se jednalo opět o kombinaci s metforminem). V souvislosti s inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), tzv. **gliptiny**, jsme obdrželi celkem hlášení o 8 případech, kdy 5 případů se týkalo účinné látky linagliptin (1 případ byl v kombinaci s pioglitazonem, 1 případ v kombinaci s metforminem), 2 případy se pojily s účinnou látkou sitagliptin (v jednom případě opět v kombinaci s metforminem) a 1 případ byl nahlášen na účinnou látku vildagliptin. Dále už byly počty hlášení napříč ostatními skupinami z ATC – A10 srovnatelné: 4 hlášení ze skupiny derivátů sulfonylmočoviny (v jednom případě se jednalo o kombinaci s metforminem), 3 hlášení na dulaglutid (tj. skupina analog GLP-1), 2 hlášení na repaglinid a 2 hlášení na pioglitazon (v obou případech se jednalo o kombinaci, v prvním případě s linagliptinem, ve druhém případě s metforminem).

Co se týče **inzulínů**, za rok 2023 nám bylo zasláno celkově **13** hlášení. Ve dvou případech se jednalo o kombinaci inzulínu s metforminem a v jednom případě o kombinaci inzulínu s repaglinidem.

METFORMIN

Jak je již zmíněno výše, SÚKL za uplynulý rok obdržel celkem 27 hlášení, kde byl metformin alespoň jednou z podezřelých účinných látek. V devíti případech se jednalo o reakce očekávané (gastrointestinální nežádoucí účinky, kožní reakce, hypoglykémie v kombinaci s inzulíny, euglykemická acidóza u kombinace metformin + empagliflozin aj.). V sedmi případech se jednalo o hlášení na neúčinnost přípravku, dvě hlášení byla zhodnocena jako zhoršení základního onemocnění a ve dvou případech hlášení pravděpodobně s metforminem nesouviselo.

Ve dvou případech byly nahlášeny jak reakce očekávané, tak reakce neočekávané. První případ popisoval ženu, která po metforminu udávala bolesti hlavy a kožní projevy na horních končetinách. Zatímco kožní reakce jsou očekávané, bolest hlavy zmiňována není. Nicméně pacientka uvedla, že na bolesti hlavy trpí od mládí.

V druhém případě se jednalo o 69letou pacientku léčenou kombinací metformin + dapagliflozin, u které se vyvinul Quinckeho edém – nahlášené reakce byly erytém, otok hlavy a krku, neprůchodnost nosu, dušnost, spastický poslechový nález a pálení v ústech. Quinckeho edém v souhrnu údajů o přípravku ani v příbalové informaci specificky zmíněn není, nicméně je zmíněn na obecně alergické reakce.

Dvě hlášení jsme zaznamenali na základě dopisu od 86leté pacientky obsahujícího seznam nežádoucích účinků na přípravky, které užívala během posledních 20 let.

První hlášení bylo na kombinaci metformin + linagliptin, v souvislosti se kterou pacientka hlásí průjem (očekávaný nežádoucí účinek), křeče (související s průjemem) a horečku (neočekávaný nežádoucí účinek), která trvala 3 dny. Pacientka uvedla, že za tři týdny poté se objevil covid-19. Pacientka sama daný přípravek vysadila a průjem a křeče ustoupily. Druhé hlášení je pak na samotný metformin, u kterého pacientka uvedla závratě, vyrážku, otoky nohou po kolena a svědění celého těla. Kožní reakce jsou pro metformin očekávané, závratě a otoky nohou nikoliv. K daným případům nebylo možné zjistit žádné další informace.

Poslední 3 hlášení obsahují neočekávané reakce. První hlášení popisuje 72letou pacientku, u které se v prvních dnech po nasazení metforminu objevily nezvyklé čichové vjemy, které neodpovídaly skutečnosti a byly nepřetržité. Pacientka cítila nezvyklé těžké vůně, které připomínaly až připáleninu. Kontaktovali jsme lékařku, která nám sdělila, že jí pacientka nahlásila v souvislosti s přípravkem pouze průjem (očekávaná reakce).

Ve druhém hlášení se u pacientky (32 let) během užívání metforminu objevilo velké pocení, neustálá žízeň, divná pachut' v ústech, sucho v ústech, pocit na zvracení, vodnatý průjem a suché ruce. Jedinou očekávanou reakcí je vodnatý průjem, ostatní reakce jsou neočekávané. Podezřelý přípravek byl vysazen bez náhrady (pacientka dodržuje přísnou dietu) a nežádoucí účinky s výjimkou žízně vymizely. Uvedené reakce byly potvrzeny praktickým lékařem pacientky. Pacientka má v anamnéze smíšenou poruchu osobnosti, depresivní poruchu, poruchu příjmu potravy, chronický únavový syndrom, onemocnění štítné žlázy, sinusovou tachykardii, záněty močových cest, respirační potíže, zažívací potíže a kolísavý tlak.

Ve třetím případě se jedná o hlášení z literatury popisující případ muže, u kterého se vyskytla ischemická kolitida, sekundární vaskulitida a s tím spojené orgánové selhání s diseminovanou intravaskulární koagulací. Klinický průběh, laboratorní výsledky a histologické nálezy potvrdily, že se jednalo o sekundární vaskulitidu. Dle autora článku se ze všech možných příčin jeví reálně pouze varianta polékové vaskulitidy, případně komplikace interkurentní infekce. Avšak v anamnéze pacienta nejsou žádné informace o infekčním onemocnění, takže polékově vyvolaná vaskulitida se jeví více pravděpodobná. Jedná se o zajímavý neočekávaný nežádoucí účinek.

INHIBITORY SODÍKO- GLUKÓZOVÉHO KOTRANSPORTÉRU 2 (SGLT-2), TZV. GLIFLOZINY

Nejvíce obdržených hlášení se týkalo účinné látky empagliflozin (N = 9). Všechna tato hlášení obsahovala očekávané nežádoucí účinky (diabetická acidóza, močové infekce, GIT obtíže, kožní reakce a zvýšení hematokritu). 4 hlášení byla spojena s účinnou látkou dapagliflozin, v jednom případě se jednalo o kombinaci s metforminem a výskyt Quinckeho edému (viz výše), 2 hlášení popisovala vznik diabetické ketoacidózy, což je očekávaná reakce, která však může být život ohrožující až smrtelná. Riziko diabetické ketoacidózy je třeba zvážit v případě nespecifických symptomů, jako jsou nauzea, zvracení, anorexie, bolesti břicha, nadměrná žízeň, dýchací obtíže, zmatenost, neobvyklá únava nebo nespavost. Pokud se tyto symptomy objeví, pacienti mají být bez ohledu na hladinu glukózy v krvi okamžitě vyšetřeni na přítomnost diabetické ketoacidózy. Poslední hlášení bylo nahlášeno 80letým pacientem, u kterého při užívání účinné látky dapagliflozin došlo k velkému úbytku na váze, často močil a pil, což jsou očekávané nežádoucí účinky. Pacientovi se také v té době po 20 letech znovu objevila rosacea na noze, byl hospitalizován v nemocnici, ale účinná látka dapagliflozin mu byla ponechána. Pacient má v anamnéze degeneraci aortální chlopně, diabetes a masivní chronické otoky dolních končetin. Vzhledem k predisponujícím faktorům a nevysazení léku se zdá, že tato reakce s účinnou látkou dapagliflozin spíše nesouvisí.

INHIBITORY DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY 4 (DPP-4), TZV. GLIPTINY

V souvislosti s linagliptinem bylo obdrženo 5 hlášení. Jedno z nich se týkalo kombinace linagliptinu + metforminu a je již popsáno výše. Další hlášení bylo zcela očekávané (vyrážka a zácpa) a v jednom

případě hlášení s účinnou látkou linagliptin pravděpodobně nesouviselo. V jednom případě se jednalo o kombinaci s pioglitazonem a byly nahlášeny jak reakce očkované (otoky nohou, rozmazané vidění, celková únava), tak reakce neočekávané (dušnost, lesklá napnutá kůže, bolest zad a kloubů). Tyto neočekávané reakce však budou pravděpodobněji souviset spíše s dalšími užívanými léky či se samotným základním onemocněním pacientky. Toto hlášení jsme opět obdrželi v rámci přijetí dopisu od 86leté pacientky obsahujícího seznam nežádoucích účinků na přípravky, které užívala během posledních 20 let, k daným případům nebylo možné zjistit žádné další informace. Poslední hlášení popisuje případ pacientky, u které došlo ke zhoršení srdečního selhání během terapie linagliptinem. Linagliptin byl z toho důvodu nahrazen empagliflozinem. Jednalo se o polymorbidní pacientku (porucha metabolismu lipoproteinů, esenciální hypertenze, plicní embolie, dilatační kardiomyopatie, srdeční selhání, trombóza dolní končetiny, ateroskleróza tepen končetin a hepatopatie), zhoršení srdečního selhání může tedy souviset spíše se základním onemocněním. Dle ošetřujícího lékaře také nahlášená reakce s užíváním linagliptinu nesouvisí.

Dvě obdržená hlášení na sitagliptin byla očekávaná (neúčinnost bez jiných nežádoucích reakcí v jednom případě, vyrážka ve druhém případě) a stejně tak i poslední hlášení týkající se vildagliptinu (šlo o kombinaci s metforminem a nahlášen byl průjem).

DERIVÁTY SULFONYLMOČOVINY

Jedno hlášení na gliklazid bylo očekávané (zamlžené vidění a kožní reakce), v jednom případě reakce s danou účinnou látkou pravděpodobně nesouvisela a poslední hlášení (kombinace pioglitazon + gliklazid) popisovalo dekompenzaci diabetu z důvodu noncompliance (pacient přípravky neužíval pravidelně). Poslední, čtvrté hlášení z této skupiny antidiabetik je z literatury a popisuje 78letého polymorbidního pacienta (v anamnéze infarkt myokardu, hypercholesterolemie, arteriální hypertenze, obezita, diabetes mellitus II. typu) s BMI 33 užívajícího mnoho léků, u kterého bylo nahlášeno selhání srdce třída III NYHA, které však spíše souvisí se základním onemocněním.

ANALOGA GLP-1

Z této široké skupiny antidiabetik jsme obdrželi hlášení pouze na účinnou látku dulaglutid (N = 3). 2 hlášení obsahovala očekávané reakce (snížení váhy, snížená chuť k jídlu, únava, nevolnost, zvracení aj.). Třetí hlášení je neočekávané a popisuje

případ pacientky (obézní kuřačka), u které se do dvou let od počátku terapie dulaglutidem vyvinula rakovina štítné žlázy. Riziko rozvoje rakoviny štítné žlázy v souvislosti s léčbou GLP-1 agonisty bylo v nedávné době přezkoumáváno Evropskou lékovou agenturou a nebylo potvrzeno.

REPAGLINID

V prvním případě se jedná o očekávanou reakci (průjem). Druhé hlášení je opět na základě dopisu od 86leté pacientky a obsahuje reakce očekávané (svědění očí, lišej, nauzea) i neočekávané (únava, špatné spaní), které však spíše souvisí s dalšími současně užívanými léky (např. statiny).

INZULÍNY

Co se týče inzulínů, za rok 2023 jsme obdrželi celkem 13 hlášení. V šesti případech šlo o očekávané nežádoucí účinky (hypoglykémie, lipodystrofie, amyloidóza, otok, zarudnutí při protékání kolem kanyly), tři hlášení popisovala neúčinnost bez jiných nežádoucích reakcí a ve dvou případech šlo o noncompliance pacienta a s tím spojený vznik nežádoucího účinku (střídání hypoglykémie/hyperglykémie dle špatného dávkování v jednom případě, vznik diabetické ketoacidózy a hyperosmolárního hyperglykemického stavu ve druhém případě).

Ve dvou případech se jednalo o neočekávané reakce. První z těchto případů se týkal 59letého pacienta, u kterého došlo k náhlému úmrtí (pacient byl nalezen mrtvý na lavičce, inzulínová pumpa s inzulínem byla připojena k pacientovi a fungovala, do kontaktu s vodou nepřišla a ani nebyla mechanicky poškozena). Žádné další informace však nebyly k dispozici, tedy případnou souvislost nelze kvůli omezeným datům hodnotit.

Poslední hlášení vzniklo z původního dotazu, zda mohou léčivé přípravky obsahující inzulín glargin a repaglinid způsobit kožní reakce. Inzulín glargin má kožní reakce (vyrážka, svědění, zarudnutí) mezi očekávanými nežádoucími účinky, repaglinid pouze jako projev alergické reakce. Pacient však kožní reakce pozoroval už v minulosti v souvislosti s metforminem a přisuzuje tyto problémy léčbě všemi užívanými antidiabetiky. Dle přiložené fotografie se navíc zdá, že se jedná spíše o výskyt ekzému (vysušená a popraskaná kůže) než o vyrážku (což by byl neočekávaný nežádoucí účinek). Vysušená a popraskaná kůže může mít mnoho jiných příčin včetně používání např. mycích prostředků, dezinfekčních látek, mýdel či dalších iritačních látek. Suchou kůží může mj. také způsobit příliš vysoká hladina cukru v krvi (základní onemocnění).

HYPOLIPIDEMIKA

Během roku 2023 obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv celkem **63 případů** podezření na nežádoucí účinek ve spojitosti s léčivou látkou upravující hladinu lipidů, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny C10. Jedná se o více než 46% nárůst hlásivosti v porovnání s uplynulým rokem, kdy jsme přijali dohromady 43 hlášení.

Z celkového počtu všech nahlášených případů se 46 hlášení týkalo jedné z účinných látek ze skupiny **statinů** (inhibitory HMG-CoA reduktázy). Konkrétně se jednalo o 1 hlášení na fluvastatin, 20 hlášení na atorvastatin (z nichž jedno hlášení bylo na společné užívání atorvastatinu a ezetimibu a v jednom případě se jednalo o kombinaci atorvastatin + perindopril + amlodipin), 1 hlášení na atorvastatin + rosuvastatin a 24 hlášení na rosuvastatin (z nichž v jednom případě šlo o kombinaci s fenofibrátem, ve dvou případech o kombinaci rosuvastatin + ezetimib + fenofibrát a ve třech případech o společné užívání rosuvastatinu s ezetimibem). Druhou nejpočetnější skupinu tvoří hlášení na **inhibitory PCSK 9** ($n = 7$), respektive bylo přijato 6 hlášení na alirokumab a 1 hlášení na evolokumab. Na jedno z nejnovějších hypolipidemik **inklisiran** (jedná se o dvouvláknovou malou interferující RNA snižující cholesterol, konjugovanou na sense vláknku s triantenárním N-acetylgalaktosaminem pro usnadnění absorpce hepatocyty) bylo obdrženo celkem 6 hlášení (v jednom případě se jednalo o kombinaci inklisiranu s ezetimibem). Dále byla přijata 2 hlášení na **fenofibrát**, 1 hlášení na samotný **ezetimib** bez přítomnosti dalších hypolipidemik (6 hlášení celkem) a 1 hlášení na účinnou látku **lomitapid**.

STATINY

Z celkového počtu přijatých hlášení se ve 12 případech jednalo buď o hlášení pravděpodobně nesouvisející s léčbou statiny, o progresi základního onemocnění, či o neúčinnost léku. V dalších 24 případech se jednalo o očekávané reakce, které jsou v souladu s údaji uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a v příbalové informaci. Nejčastěji se jednalo o svalové bolesti, bolesti kloubů, rozvoj rhabdomyolýzy, kožní reakce, nespavost a noční můry, bolesti hlavy, alopecie atd. Ačkoliv se rhabdomyolýza řadí mezi vzácné nežádoucí reakce statinů, patří bohužel mezi jedny z nejvíce hlášených reakcí. Rhabdomyolýza je potenciálně život ohrožující stav charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami kreatinfosfokinázy (CK > desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémií

a myoglobinurií, který může vyústit v renální selhání. Proto je velmi důležité, aby pacienti byli upozorněni, že mají během léčby okamžitě hlásit bolesti svalů, křeče či slabost (obzvláště pokud je provázena malátností a horečkou), a objeví-li se tyto symptomy, je třeba pacientovi změnit hladiny CK.

V sedmi případech nám byly nahlášený jak reakce očekávané, tak reakce neočekávané. První hlášení popisuje 74letou pacientku, u které se po prvním podání atorvastatinu objevila prudká bolest hlavy, ztuhlý krk a ramena (očekávané reakce). Následně po užití levothyroxinu přibýlo do hodiny od podání rozostřené vidění, hučení v uších, bušení srdce, motání hlavy, třes horních končetin a vnitřní třes, pocit nemožnosti se nadechnout, únava (palpitace a třes jsou pro atorvastatin neočekávané reakce, nicméně se jedná o reakce očekávané pro levothyroxin). Léčiva byla užitá znovu a opět se objevily stejné nežádoucí účinky, přibýla ještě nauzea, bolest kloubů a kostí (očekávané). Po kontaktování lékaře jsme se však dozvěděli, že lékař souvislost mezi podezřelými léky a nahlášenými reakcemi nevidí (pacientka všeobecně léky netoleruje, lékař přikládá váhu spíše polymorbiditě pacientky).

Druhé hlášení se týká více než 80letého pacienta, který měl po užití atorvastatinu žaludeční nevolnost (očekávané) a značné nucení na močení (neočekávané). Nežádoucí účinky nastoupily vždy kolem 18. hodiny a trvaly zhruba hodinu. Pacient však uvedl, že léky nebere pravidelně (noncompliance), a pokud je užije, je to navečer a zapije je šálkem kávy.

Třetí hlášení bylo vytvořeno na základě dopisu od 86leté pacientky obsahujícího seznam nežádoucích účinků na přípravky, které užívala během posledních 20 let. Vzhledem k okolnostem nebylo možné zjistit další informace. Pacientka v souvislosti s léčbou atorvastatinem uvedla neklid, nervozitu, bušení srdce (neočekávané reakce) a nauzeu (očekávaná).

Čtvrté hlášení jsme obdrželi od 91letého pacienta, u kterého došlo během terapie atorvastatinem k otoku dolních končetin, podlitinám pod kůží (očekávané reakce), dušnosti (zejména v noci) a kožním defektům (neočekávané reakce). Pacient následně uvedl, že je po třech infarktech myokardu a od zavedení defibrilátoru je již bez potíží. V tomto případě se spíše zdá, že se jednalo o progresi základního onemocnění než o reakci na léky.

Páté a šesté hlášení byly zajímavé, jelikož v obou případech došlo po vzniku nežádoucích účinků při užívání rosuvastatinu k záměně za atorvastatin, který byl posléze pacienty tolerován bez potíží. Pátý případ se týká 60letého pacienta, který hlásil při užívání rosuvastatinu únavu, bolesti svalů (očekávané), bolest a tlak u srdce a bolest na hrudi (neočekávané). Nežádoucí účinky vymizely poté, co byl lék vysazen a nahrazen atorvastatinem. Šesté hlášení popisuje případ 60leté pacientky, která nejdříve začala užívat rosuvastatin v síle 10 mg, který měla užívat po dobu tří měsíců, a poté se dávka rosuvastatinu měla zvýšit na 20 mg. Již při dávce 10 mg pacientka začala vnímat pocit suchosti v ústech (neočekávané) objevující se vždy po noci. Poté, co pacientka zvýšila dávku rosuvastatinu na 20 mg, se obtíže začaly ještě zhoršovat. Pocity suchosti v ústech se u pacientky objevovaly i během dne, dále se vyskytla postupně se rozvíjející psychická tenze a došlo také ke zhoršení kvality spánku (očekávané). Pacientka zkusila změnit čas podávání léku, avšak zlepšení se nedostavilo. Po konzultaci s lékařem byl léčivý přípravek vysazen a nežádoucí účinky do dvou týdnů odezněly, přetrvávala pouze mírná nespavost. Poté byla medikace znovu nasazena a stejné obtíže se do dvou týdnů vrátily. Proto byla léčba rosuvastatinem nakonec trvale ukončena. Pacientce byl nově nasazen atorvastatin, který pacientka nyní toleruje bez jakýchkoliv obtíží. Ačkoliv jak rosuvastatin, tak atorvastatin řadíme mezi nejúčinnější statiny, můžeme mezi těmito molekulami najít značné rozdíly a je vskutku možné, že pacient, který netoleruje jeden statin, může bez problémů tolerovat statin jiný.

Sedmé hlášení je z literatury. Jedná se o případ ženy, která je sledována od roku 2007, na kontroly však chodí nepravidelně a při problémech s léky si je sama vysazuje (noncompliance). Při léčbě kombinací rosuvastatin + ezetimib pacientka udávala bolesti kostí (neočekávané) a bolesti ledvin (očekávané). Hypolipidemika si sama vysadila, posléze opět nasadila a krátce poté znovu vysadila při zjištění těhotenství.

Poslední tři hlášení na tuto skupinu hypolipidemik popisují reakce neočekávané.

První z těchto hlášení se týká muže, u kterého se během léčby fluvastatinem a inklisiranem objevila klostridiová infekce a ikterus. Dále byla nahlášena noncompliance (vynechání dávky fluvastatinu). Bohužel však nemáme k dispozici žádné

další údaje, které by pomohly při hodnocení kauzality. Druhé hlášení jsme obdrželi od lékaře, jedná se o 63letou pacientku, u které se několik dnů po začátku užívání atorvastatinu objevil zánět vulvy. Po vysazení léku vulvitis vymizela. Bohužel však obdobně jako v předchozím případě nemáme k dispozici žádné bližší informace, jelikož pokus o kontaktování lékařky byl několikrát neúspěšný. Poslední hlášení týkající se statinů popisuje 59letou pacientku, která užívala atorvastatin a týž den se objevila bolest močového měchýře, bolest při močení, krev a kousky sliznice v moči. Lék byl vysazen a obtíže vymizely během několika dnů (podána antibiotická terapie). Kontaktovaná praktická lékařka však uvádí souvislost mezi nahlášenými reakcemi a atorvastatinem spíše jako nepravděpodobnou.

INHIBITORY PCSK 9

Jak je již zmíněno v úvodu, obdrželi jsme 1 hlášení na evolokumab a 6 hlášení na alirokumab.

Hlášení týkající se účinné látky evolokumab obsahovalo očekávané nežádoucí účinky (myalgie, artralgie), které jsou již adekvátně popsány v souhrnu údajů o přípravku a v příbalové informaci.

Co se týče hlášení na účinnou látku alirokumab, pouze ve dvou případech se jednalo o očekávané reakce (kožní reakce, exantém, alergická reakce). V dalších případech se však jednalo o reakce neočekávané a tato hlášení jsou zajímavá především tím, že ve třech případech jsou shodně hlášeny bolesti svalů či bolesti kloubů.

První z těchto hlášení se týká 59letého muže, u kterého se během aplikace alirokumabu (6/2022–3/2023) do šesti měsíců od počátku užívání pozvolna rozvinula bolest kloubů, zejména rukou a ramenních pletenců, a to až do momentu, kdy pacient musel pro velké limitace léčbu ukončit. Reakce trvala 189 dní a poté vymizela. Krevní obraz a biochemie žádné abnormality neukázaly.

Druhé ze zajímavých hlášení popisuje případ 56leté ženy, u které se po aplikaci alirokumabu objevila myalgie, pokles svalové síly, únava a nespavost (hladiny kreatininu a kreatininkinázy byly v normě). Dle doporučení lékaře byl k ověření obtíží přípravek aplikován znovu za dva týdny, opět s výraznou reakcí. V obou případech došlo k rozvoji nežádoucích účinků za dva dny po aplikaci. U druhé aplikace trvalo odeznívání reakcí déle, s plnou reparací za 12 dní. Další dávka již aplikována nebyla.

Poslední hlášení na účinnou látku alirokumab se týká 76letého pacienta, u kterého se během terapie alirokumabem objevila signifikantní elevace kreatininkinázy, zhoršení svalových bolestí, svalová únava a celkové zhoršení již přítomné idiopatické polymyositidy (zhoršení nastalo po šesti měsících léčby). Byla zahájena terapie steroidy a přerušena léčba alirokumabem.

Bolesti svalů či kloubů nejsou zatím doloženy jako nežádoucí účinek alirokumabu, je třeba pečlivě sledovat, zda se neshromáždí dostatek údajů, které by mohly takový nežádoucí účinek eventuálně prokázat.

INKLISIRAN

Obdrželi jsme celkem 6 hlášení na účinnou látku inklisiran (v jednom případě se jednalo o společné užívání s účinnou látkou ezetimib). Pouze v jednom případě se jednalo o očekávané hlášení (alergická reakce).

Ve dvou případech se jednalo o nahlášení jak očekávaných, tak neočekávaných reakcí.

První hlášení popisuje dospělého pacienta pracujícího v gastronomii, kterému se po aplikaci (první dávka 3/2022, druhá dávka 6/2022) objevil erytém v místě vpichu (očekávaná reakce). Nicméně v říjnu 2022 se u pacienta objevil erytém od krku k hrudi. V prosinci 2022 pacient dostal třetí dávku léčivého přípravku a v únoru 2023 se u něj objevila druhá epizoda erytému. Jedná se tedy o zajímavý případ, kdy se u pacienta 2x objevil erytém v době, kdy má být účinná látka z těla již eliminovaná (terminální poločas eliminace je cca 9 hodin, při opakovaném podání nedochází v těle k žádné akumulaci). Lékař souvislost s inklisiranem neshledává.

Také druhé hlášení se týká opožděných kožních reakcí. Pacientka (73 let) měla po aplikaci přípravku (přípravek užit pouze jednorázově) v místě vpichu modřinu, která vymizela (očekávaná reakce). Za tři týdny se však v témže místě objevilo zarudnutí. Na spádové kožní ambulanci byly ordinovány lokální kortikoidy a celkově antihistaminika, zpočátku bez většího efektu, ale přibližně za 2,5 měsíce reakce odezněla. Následně pacientka zjistila ložisko zarudnutí na zádech, které nesvědilo. Později se objevila i další ložiska. Konečný závěr po provedené biopsii zněl: perivaskulární dermatitida s ojedinělými eozinofily. Dle vyjádření hlásitele (lékař) je souvislost mezi kožní reakcí a účinnou látkou inklisiran možná.

Další 3 hlášení jsou neočekávaná.

V prvním případě nám byl nahlášen výskyt akutní nekrotizující pankreatitidy nebiliární etiologie, která nastala přibližně 3 týdny po 2. dávce přípravku (1. aplikace 9/2022, 2. aplikace 12/2022). Pacientka (66 let) nikdy dříve neměla žádné zažívací potíže (se žaludkem či žlučníkem). Mezi souběžně užívanými přípravky pacientka uvedla mj. kombinaci rosuvastatin + ezetimib, u které je známo, že akutní pankreatitidu způsobit může.

Druhé hlášení se týká 55letého muže, kterému se po podání účinné látky inklisiran (10/2022–1/2023) zhoršil únavový syndrom (únava, slabost, zhoršení paměti a schopnosti uvažování, zadýchání při pohybu), dále se mu objevila kovová chuť na špičce jazyka, bez ztráty čití jazyka. Tento stav kulminoval v březnu 2023, poté nastala úprava téměř do původního stavu. U pacienta došlo také přechodně ke zvýšení chuti k jídlu, přibíral. Zhoršení únavy a únavového syndromu se objevilo dva měsíce po první aplikaci. Dle lékaře se jedná o senzitivního pacienta, který odmítá léčbu statiny z obavy z recidivy nežádoucích účinků, které byly v minulosti přítomny. Podle vyjádření lékaře je kauzalita možná, ale není jistá.

Poslední hlášení se týká užívání kombinace inklisiran + ezetimib. Jedná se o případ ženy, která v roce 2014 prodělala rakovinu prsu. U pacientky nyní došlo k recidivě maligního onemocnění s kostními metastázami. Terapie inklisiranem byla přerušena, pacientka je na biologické onkologické terapii. Hlášení bohužel obsahovalo velmi malé množství informací, hodnocení kauzality tedy nebylo možné.

FENOFIBRÁT

V jednom případě hlášení pravděpodobně nesouviselo s fenofibrátem. Druhé hlášení popisuje očekávanou reakci (alopecie).

EZETIMIB A LOMITAPID

Na účinnou látku lomitapid bylo obdrženo za uplynulý rok pouze jedno hlášení, ve kterém byly popsány očekávané nežádoucí účinky (zvýšení jaterních transamináz, GIT obtíže).

Na samotný ezetimib jsme přijali také pouze jedno hlášení, které se týkalo progresu základního onemocnění u 72letého pacienta, kdy během terapie ezetimibem došlo k angině pectoris.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S OBSAHEM LEVONORGESTRELU

V roce 2023 bylo na SÚKL přijato celkem **83 hlášení** týkajících se podezření na nežádoucí účinky (NÚ) spojené s nitroděložními tělísky s levonorgestrem (LNG-IUS). Oproti roku 2022, kdy jsme evidovali celkem 200 hlášení, počet výrazně klesl.

V roce 2022 bylo z celkového počtu 200 hlášení 28 spontánních a 172 ze studií (PSP¹ a EURAS LCS² – výrazně více hlášení pocházelo z PSP).

V roce 2023 bylo z celkového počtu **83 hlášení 12 spontánních** (lékaři 6, pacienti 6) a **71 ze studií** (PSP, EURAS-LCS). Pokles je způsoben zejména výrazně nižším počtem hlášení podezření na NÚ přijatých na SÚKL v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci. Tento program probíhá v ČR již několik let, umožňuje podrobné sledování všech NÚ, které nastanou, a většina hlášení přijatých na SÚKL v souvislosti s LNG-IUS pochází z tohoto programu. Pokles nicméně vidíme i u spontánních hlášení.

Mezi nejčastěji hlášená podezření na NÚ v souvislosti s LNG-IUS patří známé NÚ vyskytující se s frekvencí velmi časté a časté, jedná se o krvácení a bolesti břicha. V roce 2023 bylo opět hlášeno nejvíce případů krvácení – 47 (loni 110) – a bolest břicha – 21 (loni 72) případů.

U LNG-IUS může také docházet k jejich nežádoucí dislokaci, částečnému vypuzení nebo úplnému vypuzení (expulzi). Celkem jsme přijali 10 hlášení, kdy bylo LNG-IUS samovolně zcela vypuzeno, a 4 hlášení, kdy bylo částečně dislokováno a následně lékařem vyjmuto (postup v souladu s doporučeními uvedenými v SPC). V 8 případech bylo uvedeno, že systém byl po dislokaci reponován (1× za hospitalizace). V dalších třech hlášeních bylo zmíněno, že ženám byla repozice nabídnuta, ale ženy tento postup odmítly. Stejně jako v článkách z minulých let upozorňujeme, že se jedná o off-label postup, který není v souladu s doporučenými postupy uvedenými v SPC. Dislokováné či vypuzené tělísky mají být vyměněny za nové, nikoliv znovu reponovány.

Počet hlášení obsahujících reakce „**perforace dělohy**“ nebo „**intraabdominální migrace tělíska**“ také poklesl – bylo přijato celkem 7 hlášení (minulý rok 16, předminulý rok 11). Intraabdominální migrace nitroděložního tělíska byla hlášena 3× a perforace dělohy 4×.

Evidujeme 6 hlášení za rok 2023, oproti 18 hlášením v roce 2022, obsahujících „neúčinnost nitroděložního systému vedoucí k otěhotnění“. Dva případy pocházejí ze spontánních hlášení – v prvním případě došlo k otěhotnění zhruba 3 měsíce po zavedení systému, LNG-IUS bylo ve správné pozici. Těhotenství bylo ukončeno na žádost ženy. Ve druhém případě k otěhotnění došlo téměř 3 roky po zavedení systému, o výsledku těhotenství nebyly poskytnuty bližší informace a více údajů pro lepší vyhodnocení se nepodařilo od hlásitele získat. Čtyři další případy neúčinnosti LNG-IUS byly hlášeny ze studie EURAS-LCS12. Ve dvou případech bylo IUD dislokováno, nerozpoznaná dislokace způsobila snížení účinnosti nitroděložního systému a došlo k otěhotnění. Obě těhotenství skončila spontánním potratem. V dalším hlášení je uvedeno otěhotnění, nicméně při dalším zjišťování informací se ukázalo, že došlo ke spontánnímu vypuzení systému, a nejedná se tedy o neúčinnost. Ve čtvrtém případě šlo o ektopické těhotenství, bylo nutné chirurgické řešení a IUD bylo vyjmuto během operace – levostranné salpingektomie. Absolutní riziko vzniku mimoděložního těhotenství u uživatelek 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 systému, neboť při těhotenství se zavedeným LNG-IUS hrozí zvýšené riziko potratu či předčasného porodu. Také 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 LNG-IUS.

K LNG-IUS stále existují edukační materiály určené pro lékaře, které jsou společně pro všechny LNG-IUS aktuálně obchodované v ČR, jsou v nich přehledně uvedeny informace o jednotlivých systémech, zdůrazněny rozdíly mezi nimi a také více informují o ektopickém těhotenství. Každé balení LNG-IUS je navíc vybaveno kartou pacientky. Do karty má lékař uvést (mimo jiné) i nejzazší datum vyjmutí systému, aby bylo zajištěno, že žena bude mít nitroděložní systém zaveden pouze po maximální bezpečnou dobu, která je pro daný typ LNG-IUS aktuálně schválena a uvedena v SmPC. V minulých dvou letech došlo u některých systémů ke **změnám týkajícím se maximální doby účinnosti v indikaci kontrace**.^{3, 4} Společné edukační materiály byly opět aktualizovány tak, aby obsahovaly nejnovější informace týkající se schválené doby účinnosti u jednotlivých LNG-IUS a aktualizace je zveřejněna ke dni 27. 5. 2024 na webu SÚKL.⁵

- 1) Program péče o uživatelky nitroděložních systémů jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci
- 2) EURAS-LCS12 je aktuálně probíhající prospektivní, kontrolovaná, neintervennční kohortová studie s aktivním sledováním tří kohort uživatelů: LCS12, Mirena a IUD s mědí
- 3) <https://www.sukl.cz/leciva/zmena-registrace-leciveho-pripravku-mirena-52-mg?highlightWords=mirena>
- 4) [Změna registrace léčivých přípravků LEVOSERT 20 mikrogramů/24 hodin intrauterinní inzert a LEVOSERT SHI 20 mikrogramů/24 hodin intrauterinní inzert, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](https://www.sukl.cz/leciva/zmena-registrace-levosert-20-mikrogramu-24-hodin-intrauterinni-inzert-a-levosert-shi-20-mikrogramu-24-hodin-intrauterinni-inzert)
- 5) <https://www.sukl.cz/leciva/rok-2024>

DŮLEŽITÉ INFORMACE O BEZPEČNOSTI LÉČIV

Pseudoefedrin – proběhlo celoevropské přehodnocení pseudoefedrinu zaměřené na riziko 2 závažných neurologických syndromů (PRES a RCVS). Pseudoefedrin je kontraindikován u pacientů s vysokým krevním tlakem, který je závažný nebo nekontrolovaný, nebo se závažným poškozením ledvin, protože tyto rizikové faktory mohou vést k rozvoji PRES a RCVS syndromů.

Více na <https://www.sukl.cz/pseudoefedrin-nova-doporučení-ke-snížení-rizik>, <https://www.sukl.cz/pseudoefedrin-potvrzení-záveru-výboru-prac>.

Valproát – vzhledem k potenciálnímu zvýšenému riziku neurovývojových poruch u dětí narozených mužům léčeným valproátem během tří měsíců před početím jsou doporučena preventivní opatření (pravidelné kontroly s přehodnocením nezbytnosti užívat valproát, používání účinné antikoncepce).

Více na <https://www.sukl.cz/valproat-potencialni-riziko-neurovyvojovych-poruch-u-deti>.

Aflibercept – SÚKL upozorňuje na nutnost nezaměňovat léčivé přípravky Eylea a Zaltrap, které přestože obsahují stejnou účinnou látku aflibercept, mají zcela rozdílný schválený způsob používání (Zaltrap pro systémovou onkologickou léčbu, Eylea pro intravitreální podávání v léčbě určitých poruch zraku).

Více na <https://www.sukl.cz/aflibercept-pro-intravitrealni-podani-varovani-pred>.

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 léčivého přípravku dodá software informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu šesti měsíců od jeho zveřejnění.

Březen–květen 2024

Datum		
21. 3. 2024	nirmatrelvir; ritonavir / Paxlovid / Pfizer Europe MA EEIG	připomenutí život ohrožujících až fatálních lékových interakcí s některými imunosupresivy, včetně takrolimu, DHPC
23. 5. 2024	thiokolchicosid / Muscoril / Sanofi, s.r.o.	nové kontraindikace v souvislosti s rizikem genotoxicity

PŘEHLED EDUKAČNÍCH MATERIÁLŮ

Edukační materiály (EM) pro zdravotnické pracovníky a pacienty obsahují informace důležité pro bezpečné používání léčivých přípravků a také k minimalizaci rizika vyplývajícího z charakteru, indikace a použití léčivé látky. Podrobněji rozvádějí informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. V žádném případě nesmí mít reklamní charakter. Tyto materiály včetně způsobu jejich distribuce jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v levém horním rohu na první straně červeným nápisem **Edukační materiály**.

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají lékařům

nebo lékárníkům (poštou, e-maily nebo přímou donáškou reprezentantem firmy, často využívají k distribuci specializované agentury). Edukační materiály pro pacienty buď dostávají zdravotníci a mají je předávat pacientům, nebo mohou být obsaženy v balení každého léčivého přípravku.

Schválené edukační materiály k přípravkům používaným v ČR jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu vážou tyto materiály, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníkovi 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.

Všechny schválené edukační materiály jsou dostupné na webu SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/edukacni-materialy-k-bezpecnemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>), kde jsou řazeny buď podle data schválení, nebo v abecedním pořadí podle názvu léčivé látky.

Březen–květen 2024

Datum

2. 5. 2024	aktualizace: alglukosidáza alfa / Myozyme / Sanofi, s.r.o.
30. 4. 2024	pegunigalsidáza alfa / Elfabrio / Chiesi farmaceutici, s.p.a.
29. 4. 2024	aktualizace: trastuzumab deruxtekan/ Enhertu / Daiichi Sankyo Europe GmbH
26. 4. 2024	aktualizace: fenfluramin / Fintepla / UCB Pharma SA
24. 4. 2024	aktualizace: cemiplimab / Libtayo / Regeneron Ireland Designated Activity Company
17. 4. 2024	pimekrolimus / Elidel / Viatris Healthcare Limited, Dublin
17. 4. 2024	aktualizace: dimethylfumarát / Skilarence tbl. ent. / EGIS Pharmaceuticals PLC (Almirall S.A. Barcelona)
8. 4. 2024	aktualizace: teklistamab / Tecvayli / Janssen-Cilag International N.V.
28. 3. 2024	rivaroxaban / držitelé generických léčivých přípravků obsahujících rivaroxaban 10 mg, 15 mg a 20 mg
28. 3. 2024	rivaroxaban / držitelé generických léčivých přípravků obsahujících rivaroxaban 2,5 mg
28. 3. 2024	tremelimumab / Imjudo / AstraZeneca AB
11. 3. 2024	aktualizace: darvadstrocel / Alofisel / Takeda Pharma A/S
8. 3. 2024	inebilizumab / Uplizna / Horizon Therapeutics Ireland DAC
5. 3. 2024	aktualizace: tocilizumab/ RoActemra, Tylene / Roche, Fresenius Kabi
1. 3. 2024	talkvetamab / Talvey / Janssen-Cilag International N.V.
1. 3. 2024	aktualizace: onasemnogenum abeparvovec / Zolgensma / Novartis Europharm Ltd
1. 3. 2024	aktualizace: mecasermin / Increlex / Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt
1. 3. 2024	aktualizace: fentanyl citrate / Instanyl nas. spr., sol. / Takeda