

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

03/2024

ÚVOD

Ve zpravodaji jsme už několikrát psali o problému s nesprávným dávkováním methotrexátu. Vzhledem k širokému léčebnému použití v různých indikacích a k rozdílným schémátům podávání (1x týdně vs. 1x denně) stále dochází k chybám v podávání při p.o. léčbě. K chybám dochází buď na straně pacienta, který nepochopí správné dávkovací schéma, nebo z nepozornosti užívá každý den místo 1x týdně, anebo může chyba nastat na straně zdravotnického personálu. Lékař, který methotrexát předepisuje, léčbu zná a dává správně. Ovšem pokud je pacient přijat k hospitalizaci na oddělení, kde se běžně methotrexátem neléčí, může dojít k chybnému přepisu pacientovy trvalé léčby a jeho převedení na každodenní dávkování. Vzhledem k toxicitě methotrexátu je předávkování zpravidla důvodem vzniku závažných nežádoucích účinků a nežádoucí vede i k úmrtí pacienta.

Na chybné dávkování methotrexátu jsme ve zpravodaji upozorňovali už v roce 2012, v letech 2021 a 2022 jsme zveřejnili několik hlášených kazuistik. Jak je vidět na kazuistice z nedávno nahlášeného případu, kterou popisujeme v tomto čísle zpravodaje v rubrice „Nahlásili jste nám“, k těmto závažným a zbytečným chybám bohužel stále občas dochází.

V tomto čísle zpravodaje pokračujeme v ročním zhodnocení hlášení, která jsme obdrželi během roku 2023, tentokrát je zpracována skupina antibiotik, antikoagulancií a antitrombotik, antimigrenik, antipsychotik a antidepresiv.

SÚKL je aktivní na sociálních sítích. Během letošního srpna zde proběhla kampaň, která upozornila majitele psů a koček, že některá lidská léčiva mohou být pro tato zvířátka specificky nebezpečná. SÚKL přijímá, zpracovává a hodnotí hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv. Týká se to humánních léčiv a nežádoucích účinků u lidí. Nedávno jsme však přijali dvě hlášení, ve kterých figuroval lidský léčivý přípravek (s obsahem estradiolu k aplikaci na kůži), pacientem postiženým nežádoucím účinkem však nebyla léčená osoba, nýbrž její zvířecí kamarád (v jednom případě fenka, ve druhém kočička), který při opakovaném kontaktu s ošetřenou plochou vstřebal přes svou kůži pro něj škodlivé množství estradiolu. Aby nedocházelo k nevědomému poškození zvířecích kamarádů lidskou léčbou, rozhodli jsme se na toto riziko upozornit. K případům s topickým estradiolem přidáváme i specifické riziko permethrinu pro kočky, které jsou z důvodu nízké aktivity glukuronyl-S-transferázy ohroženy toxicitou i při pouhém kontaktu s permethrinem. Určité riziko kožních reakcí je uváděno i pro malá psí plemena bílé barvy. Z léčivých přípravků ve formě tablet jsou pro zvířata (zejména kočky, fretky i psy) zvýšeně toxické ty, které obsahují paracetamol, ibuprofen a další nesteroidní antirevmatika. Kočky paracetamol nejen špatně metabolizují pro nedostatek glukuronyl-S-transferázy, ale navíc mají nízkou kapacitu methemoglobin reduktázy, takže když při působení toxického metabolitu paracetamolu dochází k poškození erytrocytů s tvorbou methemoglobinu, záhy umírají v důsledku udušení, kdežto psi a další savci hynou později v důsledku akutního selhání jater. V tomto čísle kampaň, která byla primárně určena laické veřejnosti, přetiskujeme i s doprovodnými obrázky.

OBSAH

Úvod1

Nahlásili jste nám.....2

Methotrexát a chyba
v medikaci při perorálním
podávání léku2

Amoxicilin a akutní
psychotická reakce3

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

2. část4

Antibiotika4

Antikoagulancia a antitrombotika6

Antimigrenika6

Antidepresiva, antipsychotika7

Informační kampaň SÚKL, která
probíhala v srpnu na sociálních
sítích 8

Důležité informace o bezpečnosti
léčiv.....9

Přehled informačních dopisů
zdravotnickým pracovníkům9

Přehled edukačních materiálů... 10

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...

METHOTREXÁT A CHYBA V MEDIKACI PŘI PERORÁLNÍM PODÁVÁNÍ LÉKU

Obdrželi jsme hlášení od zdravotnického pracovníka, které se týkalo chybného užívání léčivé látky methotrexát, vedoucího k závažné toxicitě a končícího úmrtím.

U 71leté pacientky s anamnézou depresivní poruchy a revmatoidní artritidy se při terapii methotrexátem objevily slizniční projevy (afty), kožní projevy (ragády), puchýřnaté změny v podbřišku, na stehnech a v okolí genitálu a následně i další zhoršování celkového stavu. Důvodem bylo předávkování methotrexátem při chybném dávkovacím schématu, kdy interval mezi podanými dávkami byl příliš krátký. Pacientka tvrdila, že léčivý přípravek dlouhodobě užívala denně, a to ve schématu 1 tableta ráno a 1/2 tablety večer, avšak v minulosti jej prý užívala standardně 1x týdně. Methotrexát se přitom v revmatologických indikacích užívá pouze 1x týdně. Reakce bohužel u dané pacientky skončily fatálně.

Nežádoucí účinky byly léčeny pouze lokálně a došlo k vysazení methotrexátu. Žádné bližší informace (včetně data prvního podání léčivého přípravku) nejsou k dispozici. Kožní lékařka, která případ nahlásila, pacientku viděla pouze jedenkrát, protože pacientka byla hospitalizovaná v psychiatrické nemocnici, kde běžně provádí kožní vyšetření konziliář. Laboratorní výsledky lékařka nemá, jelikož předpokládala, že dojde k hospitalizaci pacientky na ORL

oddělení, kde ji však hospitalizovat odmítli. Pacientka tak setrvala v psychiatrické nemocnici, kde se její stav postupně zhoršoval. Následně byla přeložena na ARO, kde zemřela.

Jak je patrné z výše popsané kazuistiky, tak i přes rozsáhlá opatření pro minimalizaci rizik, která byla zavedena po celoevropském přehodnocení rizika nesprávného podávání methotrexátu (1x denně místo 1x týdně) v roce 2019, stále bohužel dochází k chybám v medikaci. Rizika, která chybné dávkování methotrexátu může způsobit, jsou velmi závažná. Toxické účinky methotrexátu ovlivňují hlavně hematopoetický a gastrointestinální systém. Příznaky zahrnují leukopenii, trombocytopenii, anémii, pancytopenii, neutropenii, útlum kostní dřeně, mukozitidu, stomatitidu, ulcerace v ústech, nauzeu, zvracení, ulcerace v gastrointestinálním traktu a gastrointestinální krvácení.¹

O těchto závažných chybách v medikaci, které vedou k předávkování methotrexátem a projevům jeho toxicity, jsme opakovaně psali v tomto zpravodaji. Bohužel stále občas dostáváme hlášení podobných případů, které nešťáka končí úmrtím pacienta. Lze předpokládat, že k nesprávnému dávkování může nejspíše docházet při hospitalizaci pacienta léčného methotrexátem 1x týdně na jiném oddělení, kde se methotrexát nepoužívá.

Při nastavování trvalé léčby, se kterou pacient přišel do nemocnice, může personál, který methotrexát běžně nepodává, zaměnit dávkování 1x týdně s obvyklým dávkováním 1x denně.

Chtěli bychom upozornit všechny zdravotnické pracovníky, aby důsledně dodržovali všechna opatření a doporučení, která se týkají užívání léčivé látky methotrexát. Informace, které mají omezit riziko nesprávného dávkování methotrexátu, byly doplněny do Souhrnu údajů o přípravku (SmPC), Příbalové informace (PIL) a do Edukačních materiálů, které jsou mimo jiné zveřejněny i na webových stránkách SÚKL (www.sukl.cz). Na obalu přípravků s obsahem methotrexátu k podávání 1x týdně byly zavedeny červené rámečky, které obsahují upozornění na riziko nesprávného dávkování. Lékaři při předpisu i lékárníci při výdeji se mají vždy ujistit, že pacienti či jejich pečovatelé jsou schopni dodržet dávkovací schéma jednou týdně a mají je adekvátně informovat. Pochybení, které způsobí chybné nastavení dávkování 1x denně místo 1x týdně, může závažně poškodit pacienta, a je nutné mu předejít správným posouzením léčby a správným dávkováním.

LITERATURA:

1 Souhrn údajů o přípravku LP Trexan Neo

AMOXICILIN A AKUTNÍ PSYCHOTICKÁ REAKCE

Psychóza je stav mysli definovaný jako ztráta kontaktu s realitou, která se typicky projevuje přítomností bludů, halucinacemi a poruchou myšlení. Ve svém důsledku může vést až k ohrožení zdraví nebo života postiženého či jiných osob. Psychotické reakce se často vyskytují u pacientů s psychiatrickými chorobami, jako je schizofrenie a jiná podobná onemocnění nebo poruchy nálady s psychotickými rysy, ale mohou se vyskytovat také jako důsledek intoxikace nebo jiného onemocnění, jako např. v důsledku poruchy funkce jater nebo ledvin, v důsledku probíhajícího infekčního onemocnění nebo v důsledku některých neurodegenerativních nebo neurologických onemocnění. V neposlední řadě se může psychotická reakce vyskytnout jako nežádoucí účinek farmakoterapie. Možná souvislost s léčbou antibiotiky je méně známá, nicméně existuje řada publikovaných kazuistik, které tuto souvislost s některými antibiotiky dokládají. Autoři přehledového článku zaměřeného na výskyt encefalopatie asociované s antibiotickou léčbou (Bhattacharyya et al. 2016) uvádějí výskyt psychózy (definovaný přítomností bludů nebo halucinací) nejčastěji u těchto skupin antibiotik: sulfonamidy, chinolony, makrolidová antibiotika a u prokainu penicilinu. Akutní psychotická reakce po podání prokainu penicilinu je známa pod názvem Hoigného syndrom (Hoigné 1959) a její příčinou je zřejmě mikroembolizace léčiva do plic a jiných orgánů. Reakce je charakterizovaná výskytem halucinací, dezorientace, strachu ze smrti, tlaku na hrudi a dušnosti, tachykardie, palpitací a závratí. Klinicky může napodobovat anafylaxi, ale na rozdíl od ní není imunologicky podmíněná, při symptomatické léčbě obvykle rychle (během 30 minut) odeznívá a neznamena kontraindikaci dalšího podání. Výskyt psychotických reakcí

během léčby potencovaným amoxicilinem je neočekávaný, ale v nedávné době nám byl nahlášen zajímavý případ akutní psychózy s halucinacemi, zmateností a bludy, kde se jako možné vysvětlení jeví právě léčba amoxicilin-klavulanátem.

Pacientka je 81letá žena, v jejíž anamnéze bychom našli horní dyspeptický syndrom, mírnou hypertenzi, v době výskytu psychotické reakce bez potřeby medikace, a lehčí formu stařecké demence, projevující se klasicky rychlým zapomínáním nových věcí a těžkostmi ve vyjadřování se, a to i v oblastech, které jsou pacientce blízké. S uvědomováním si svého stavu myšlení a jeho postupného zhoršování souvisí i pacientčino depresivní ladění. Naopak agresivní sklony nebo psychotické reakce se u pacientky v minulosti nikdy neobjevily. V trvalé medikaci bychom našli omeprazol, donepezil (10 mg denně), kyselinu acetylsalicylovou (100 mg ob den) a vortioxetin (10 mg denně) k potlačení depresivní symptomatologie. Všechny tyto léky pacientka užívala dlouhodobě a beze změny v období výskytu akutní psychotické reakce. Potencovaný amoxicilin byl pacientce předepsán z důvodu akutní streptokokové laryngitidy a užívala tablety s obsahem 875 mg amoxicilinu a 125 mg kyseliny klavulanové každých 8 hodin. Třetí den antibiotické léčby, kdy již byla pacientka bez teploty a klinicky bez zjevných větších potíží, najednou došlo k výskytu zrakových halucinací a bludného myšlení. Pacientka viděla v bytě divného muže se dvěma malými holčičkami, kteří se tam ve skutečnosti nevyskytovali. V noci chodila po bytě zmatená a upozorňovala dceru na brouky, kteří prý leželi po zdech. Když ji dcera vedla zpět do postele, pacientka si stěžovala, že si nemá kam lehnout, protože v posteli už leží někdo jiný. Ráno

po probuzení pak tuto osobu pod postelí hledala a byla přesvědčena, že se nachází na místě, kde žila v minulosti. Dcera pacientky, interní lékařka, konzultovala stav své maminky s psychiatrickým oddělením, kde doporučili podání tiapridu a vysazení antibiotické léčby. Pacientka dostala jednorázovou dávku perorálního roztoku tiapridu a poté na dalších 24 až 36 hodin usnula. Po probuzení si proběhnuvší události pamatovala a za své chování se dceři omlouvala. Další aplikace tiapridu nebyla zapotřebí, protože psychotické reakce zcela vymizely. A neobjevily se ani s odstupem více než jednoho měsíce, jak lékařka později potvrdila. Jako možná vysvětlení pro pacientčin psychotický stav se nabízí akutně probíhající infekce u starší pacientky, případně psychóza jako nadstavba demence, nicméně načasování objevení se reakce až do doby, kdy již byla pacientka klinicky bez větších obtíží co se léčení infekce týče, naznačuje možnou souvislost s antibiotickou medikací. To je dále podpořeno pozitivní reakcí na vysazení této léčby, i když k tomuto jistě přispělo i podání atypického antipsychotika tiapridu.

LITERATURA:

Bhattacharyya S, Darby RR, Raibagkar P, Gonzalez Castro LN, Berkowitz AL. Antibiotic-associated encephalopathy. *Neurology*. 2016 Mar 8;86(10):963-71. doi: 10.1212/WNL.0000000000002455. Epub 2016 Feb 17. Erratum in: *Neurology*. 2016 May 31;86(22):2116. doi: 10.1212/WNL.0000000000002754. PMID: 26888997.

HOIGNE R, SCHOCH K. [Anaphylactic shock and acute nonallergic reactions following procaine-penicillin]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1959 Dec 26;89:1350-6. German. PMID: 14402529.

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV Z ČR V R. 2023 – 2. ČÁST

ANTIBIOTIKA

V roce 2023 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 279 podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv (ATC J01), čímž jsme se vrátili k počtu hlášení na tuto skupinu léčiv, na který jsme byli zvyklí v období před pandemií covidu-19. Větší část těchto hlášení (asi dvě třetiny) byla nahlášena pacienty.

Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky potencovaného amoxicilinu (52 případů), clarithromycinu (38 případů) a kotrimoxazolu (32 případy). Následují nitrofurantoin s 22 nahlášenými případy, fenoxymethylpenicilin s 18 hlášeními, doxycyklin s 15 hlášeními a klindamycin, azithromycin a cefuroxim, u kterých bylo u každého nahlášeno 14 podezření na nežádoucí účinky. U ostatních antibiotik jsme zaznamenali pět nebo méně podezření na nežádoucí účinky s výjimkou amoxicilinu (10 hlášení), ciprofloxacinu (9 hlášení) a cefprozilu (8 hlášení). Počet podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů byl v tomto roce opět trochu vyšší (celkem 18 hlášení), nicméně nedosáhl počtu hlášení, která jsme zaznamenali v roce 2019 po zveřejnění výsledku přehodnocení závažných, dlouhotrvajících nežádoucích účinků této skupiny antibiotik, kdy bylo nahlášeno celkem 45 případů.

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

U **amoxicilinu a potencovaného amoxicilinu** tvoří naprostou většinu hlášení případy popisující lékové vyrážky (25 hlášení), závažnější hypersenzitivní reakce (11 hlášení včetně jednoho případu anafylaktické reakce s poruchou vědomí) a postižení gastrointestinálního traktu ve formě

nevolnosti, zvracení, bolesti břicha nebo průjmu (22 hlášení). Některé případy popisují jak postižení kůže, tak gastrointestinální reakce nebo kombinace s dalšími reakcemi. Více než jedenkrát byla hlášena už jenom bolest hlavy (6 hlášení) a kvasinková nebo blíže nespecifikovaná mykotická infekce (3 hlášení). Ostatní reakce byly hlášeny v jednotlivých případech a za zmínku stojí především hepatotoxická reakce u mladého pacienta, která se manifestovala rozvojem žloutenky a pruritu. V etiologii této reakce ale pravděpodobně sehrálo roli dvouměsíční užívání anabolického steroidu metandienonu, který si pacient opatřil a užíval bez lékařského předpisu a kontroly.

Po **makrolidových antibiotikách** bylo nejčastěji hlášeno postižení gastrointestinálního traktu (28 hlášení) a vnímání nepřijemné chuti (11 hlášení), které bývá nejčastěji popisováno jako hořká chuť nebo pachutí po léku. Vyrážka byla hlášena v pěti případech a závažnější hypersenzitivní reakce v dalších čtyřech případech. Častěji byla hlášena také bolest hlavy (7 hlášení), porucha spánku (6 hlášení), nejčastěji ve formě nespavosti nebo narušeného spánku, a pocení (5 hlášení). Ve třech případech byly hlášeny bolesti svalů a/nebo kloubů, palpitace a různé psychiatrické reakce. Ve dvou případech psychiatrických reakcí se jednalo mimo jiné o stav depersonalizace, který v jednom z nahlášených případů přetrvával delší dobu, vynutil si pracovní neschopnost a pacientovi byla doporučena i hospitalizace k vyloučení psychiatrického onemocnění a k nastavení adekvátní medikace. O tomto případě jsme vás informovali v samostatné kazuistice zveřejněné ve druhém čísle zpravodaje v loňském roce. Ve druhém případě reakce odezněla během několika dní, ale zajímavé je, že

se jednalo o opakovanou zkušenost pacientky s clarithromycinem. Třetí případ popisoval výskyt sluchových a zrakových halucinací u desetileté dívky, která užívala zároveň clarithromycin a cetirizin. Výskyt halucinací byl popsán jako nežádoucí účinek obou těchto léčiv a autor literární publikace, ze které bylo hlášení zpracováno, uvádí jako možné vysvětlení pacientčiny potíží lékovou interakci mezi těmito léky, ta však není v SmPC zatím popsána. Ostatní reakce byly hlášeny méně často a nestojí za bližší představení.

U **kotrimoxazolu** jsme se setkali s větší různorodostí nahlášených reakcí, nicméně i zde dominují kožní vyrážky (13 hlášení) a komplexnější hypersenzitivní reakce (7 hlášení), mezi kterými byl hlášen i jeden případ lékové reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), který zahrnoval generalizovanou makulopapulózní vyrážku, horečku, otok obličeje, hypereosinofilií a mírnou hepatopatii a rychle reagoval na zaléčení kortikosteroidy. Připomínáme, že po výskytu této závažné kožní reakce je další podání vyvolávajícího léčiva kontraindikováno. Postižení gastrointestinálního traktu bylo hlášeno ve třech případech a dále byly nahlášeny dva případy neutropenie, dva případy poškození ledvin a dva případy hyperkalémie. Poškození ledvin ve formě intersticiální nefritidy, případně až renální selhání jsou velmi vzácně se vyskytující nežádoucí účinky kotrimoxazolu, ale v etiologii nahlášených případů je možné vystopovat i další příčiny, jako aplikaci rentgen kontrastní látky v prvním případě a souběžné podávání takrolimu ve druhém. Také hyperkalémie je očekávaným nežádoucím účinkem kotrimoxazolu, ke kterému u některých pacientů dochází v důsledku působení trimetoprimu na sodíkový kanál v distálním tubulu. Inhibice tohoto kanálu vede ke snížení zpětného

vstřebávání sodíku s následným snížením vylučování draslíku. Oba tyto případy se vyskytly u seniorů, u kterých je možné identifikovat predispozici k tomuto nežádoucímu účinku (polymorbidita v prvním případě a chronická renální insuficience ve druhém). V obou případech došlo k úpravě kalémie po vysazení kotrimoxazolu. Ve dvou případech bylo nahlášeno postižení zraku. V prvním případě se jednalo o málo dokumentované pacientské hlášení, ve kterém pacient popisoval „vlnění čar“, které odeznělo po vysazení léčby a nebylo ani nutné navštívit lékaře. Ve druhém případě bylo postižení zraku závažnějšího charakteru a pacientka byla nucena vyhledat akutní lékařskou péči pro doprovodné celkové příznaky (zvracení, nevolnost, tlak v hlavě) a byla následně hospitalizována. Během hospitalizace byla u této pacientky stanovena diagnóza sekundárního bilaterálního akutního glaukomu s uzavřeným úhlem, ke kterému došlo pravděpodobně v důsledku edému ciliárního tělesa jako nežádoucího účinku kotrimoxazolu, který pacientka užívala pro zánět močových cest. Mimo farmakoterapii byla u pacientky provedena profylaktická laserová iridotomie. Na kontrole za čtyři měsíce byl pacientčin nitrooční tlak i visus v normě a nebyla identifikována jiná možná příčina jejích předchozích potíží. Vzhledem k tomu, že v literatuře se již objevilo několik podobných kazuistik, je tento potenciální nežádoucí účinek kotrimoxazolu bedlivě sledován a není vyloučeno, že se v budoucnosti objeví v textech o přípravcích. Jako poslední stojí za zmínku polékové poškození jater u pacientky, která užívala kotrimoxazol na absces jater. Pacientku přivedla k lékaři nevolnost a postupně se rozvíjející celotělový svědivý exantém asi 25 dní po zahájení podávání kotrimoxazolu. V laboratoři byla zjištěna významná elevace jaterních enzymů a bilirubinu. Po vysazení kotrimoxazolu a zaléčení kortikosteroidy se pacientčin stav zlepšil, nauzea a exantém odezněly asi do 10 dní a jaterní testy se téměř normalizovaly s odstupem jednoho měsíce.

U **nitrofurantoinu** dominovaly kožní vyrážky a komplexnější hypersenzitivní reakce (10 hlášení) a postižení gastrointestinálního traktu ve formě nauzey nebo zvracení (7 hlášení). Dále dušnost nebo kašel jako možný projev plicní toxicity (5 hlášení) a různě lokalizované bolesti (hlava, svaly, klouby), které byly hlášeny ve čtyřech případech. Řada hlášení uváděla kombinaci uvedených reakcí. Ojediněle byly hlášeny neočekávané reakce jako mozková mlha, krvácení z děložního hrdla, vertigo, bolest ucha a změna krevního tlaku, které dle informace od hlásitelů po vysazení léčby odeznívaly nebo vymizely.

U **doxycyklinu** byly hlášeny hypersenzitivní reakce (4 případy), gastrointestinální reakce (3 případy) a dva případy fotosenzitivní reakce. Ve třech případech byl doxycyklin zneužit spolu s dalšími léčivými přípravky pro účely sebevražedného pokusu. V jednom případě byla nahlášena Jarischova-Herxheimerova reakce, což je horečnatá reakce pozorovaná v časně fázi antibiotické léčby především u spirochetových infekcí. Ve většině případů během několika hodin odeznívá a bylo tomu tak i v nahlášeném případě, kde uvedené reakce (horečka, zimnice, bolest svalů, extrémní únava a ztuhlost) odezněly do 10 hodin. Dále byly hlášeny ojedinělé případy neočekávaných reakcí jako bradykardie a kolísání krevního tlaku, změny menstruačního cyklu a hypokalémie s hypomagnezemií, kauzální roli doxycyklinu při rozvoji těchto reakcí ale není možné s dostatečnou jistotou určit.

Po **klindamycinu** bylo nejčastěji hlášeno postižení gastrointestinálního traktu (6 hlášení) a kožní hypersenzitivní reakce, včetně jednoho případu otoku v obličeji (4 hlášení). Ostatní hlášení popisovala ojedinělé reakce jako zhoršení myastenien gravis, které může souviset se schopností klindamycinu a souběžně podávaného ciprofloxacinu zhoršovat nervosvalový přenos, zneužití pro sebevražedný pokus a reakci v místě aplikace, která ale byla následně přičítána spíše souběžně podané vakcíně proti tetanu a nikoli klindamycinu.

Po podání **cefuroximu** byly hlášeny výrazky a komplexnější hypersenzitivní reakce (5 případů) a postižení gastrointestinálního traktu ve čtyřech případech, včetně jednoho případu průjmu asociovaného s infekcí způsobenou *Clostridioides difficile*. Dvakrát byla hlášena bolest hlavy a také závrať. V jednom případě nahlášené

reakce odpovídaly projevům kvasinkové vulvovaginitidy, která je očekávaným a častým důsledkem antibiotické léčby. V jednom případě byl cefuroxim spolu s dalšími léčivými přípravky zneužit pro sebevražedný pokus. Z neočekávaných reakcí byly nahlášeny amenorea a prodloužená menstruace v jednom případě, kde je ale možné se domnívat, že šlo o fyziologický stav u pacientky v perimenopauze, a tachykardie, tachypnoe a ospalost v jiném případě, ve kterém byly mimo tyto neočekávané reakce nahlášeny i další reakce, které jsou pro cefuroxim očekávané (léková horečka, zimnice, vertigo a svalové záškuby). Všechny tyto reakce začaly po vysazení cefuroximu odeznívat.

U **ciprofloxacinu** bylo podáno devět hlášení a na rozdíl od jiných antibiotik se zde jednalo nejčastěji o podezření na postižení muskuloskeletálního nebo nervového systému (4 hlášení). V těchto nahlášených případech je však možné dohledat i jiná alternativní vysvětlení pro pacientovy potíže, jako např. již vstupně přítomná polyneuropatie, protruze meziobratlového disku, onemocnění roztroušenou sklerózou nebo diabetes mellitus, takže nelze s jistotou říci, že za nahlášenými reakcemi stojí předchozí užívání ciprofloxacinu. Postižení pohybového a nervového systému po užívání fluorochinolonových antibiotik je ale očekávanou reakcí, která může být v ojedinělých případech velmi závažná a vést k dlouhodobému omezení soběstačnosti pacienta. S ohledem na tyto závažné nežádoucí účinky připomínáme potřebu použití fluorochinolonů co nejvíce omezit. V ostatních případech byla hlášena neúčinnost, zhoršení myastenien gravis, zarudnutí v obličeji, gastrointestinální nežádoucí účinky (nevolnost a zvracení) a v jednom případě také potíže v oblasti genitálu u pacienta, který absolvoval biopsii prostaty.



ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

V roce 2023 obdržel SÚKL celkem 86 hlášení podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním léčivých přípravků z ATC skupiny B01A – antikoagulanca a antitrombotika. Ve srovnání s rokem 2022 je počet přijatých hlášení pro uvedenou ATC skupinu přibližně o třetinu nižší. Nejvíce případů bylo hlášeno na léčivé látky ze skupiny heparinů (26 případů), na přímé inhibitory faktoru Xa (21 případů), antiagregancia vyjma heparinu (15 případů), dabigatran (9 případů) a warfarin (7 případů). Pro další léčivé látky z příslušné ATC skupiny jsme za rok 2023 obdrželi pouze jednotky hlášení.

Pro léčivé látky ze skupiny heparinů bylo hlášeno celkem 26 případů. Nejvíce hlášení z této skupiny přípravků se týkalo enoxaparinu (N = 17). Z celkového počtu hlášení v této skupině se 11 případů týkalo hypersenzitivních reakcí, z toho tři případy se týkaly lokální kožní reakce v místě aplikace. Další čtyři případy se týkaly trombocytopenie. Trombocytopenie indukovaná heparinem patří mezi známé, často se vyskytující (tj. až u 1 z 10 léčebných pacientů) nežádoucí účinky heparinu. Dle platných informací o přípravku se má u všech pacientů léčených přípravky ze skupiny heparinu déle než několik dní pravidelně (nejlépe denně) monitorovat

počet trombocytů. Při rozvoji trombocytopenie je nutno heparin vysadit, jelikož u těchto pacientů paradoxně hrozí trombotické komplikace.¹

Z celkového počtu 21 hlášení na léčivé přípravky ze skupiny inhibitorů faktoru Xa se 13 případů týkalo apixabanu a osm případů rivaroxabanu. Nejčastěji byly hlášeny hypersenzitivní reakce s kožními projevy (N = 6) a krvácivé komplikace (N = 4), které patří mezi známé a očekávané nežádoucí účinky inhibitorů faktoru Xa.

Pro léčivé přípravky ze skupiny antiagregancií, vyjma heparinu, bylo přijato celkem 15 hlášení. Nejvíce hlášení bylo přijato pro kyselinu acetylsalicylovou (N = 8) a pro clopidogrel (N = 5). Nejčastěji byly hlášeny případy krvácivých komplikací (N = 3), úmyslného předávkování v rámci sucidálního pokusu (N = 3) a gastrointestinálních nežádoucích účinků, jmenovitě průjmu (N = 2).

Pro dabigatran jsme obdrželi celkem devět případů hlášení podezření na nežádoucí účinky. Tři případy se týkaly rozvoje cévní mozkové příhody (ischemické i hemoragické) u pacientů s fibrilací síní v osobní anamnéze. Další nežádoucí reakce byly hlášeny pouze v jednotkách případů.

Pro léčivé přípravky obsahující warfarin bylo přijato celkem sedm hlášení. Z toho tři případy se týkaly hemoragických komplikací v různých lokalizacích (podkožní hematom, spinální epidurální hematom či hemoragická cévní mozková příhoda), které patří mezi očekávané nežádoucí účinky warfarinu. Další hlášené případy (N = 2) se týkaly rozvoje kalcifylaxe. Kalcifylaxe je vzácný syndrom vaskulární kalcifikace spojený s nekrózou kůže, který má vysokou mortalitu. Kalcifylaxe se vyskytuje zejména u pacientů se známými rizikovými faktory, a to onemocněním ledvin v konečném stadiu vyžadující dialýzu, nebo u pacientů s nedostatkem proteinu C či proteinu S. Dále se mezi rizikové faktory řadí hyperfosfatemie, hyperkalcemie či hypoalbuminemie. Nicméně, dle aktuálně platného souhrnu údajů o přípravcích obsahujících warfarin byly případy kalcifylaxe vzácně hlášeny u pacientů léčených warfarinem, i když netrpěli onemocněním ledvin. Při diagnostikování kalcifylaxe je třeba zahájit vhodnou léčbu a zvážit přerušení léčby warfarinem.²

LITERATURA:

- 1 SmPC léčivého přípravku Heparin Léčiva 5000 IU/ml injekční roztok
- 2 SmPC léčivého přípravku Warfarin Orion 3 mg a 5mg tablety

ANTIMIGRENIKA

Za rok 2023 bylo přijato 34 hlášení, která se týkala celkově sedmi podezřelých léčivých látek ze skupiny ATC N02C (antimigrenika). Z tohoto počtu hlášení bylo šest hlášení z literatury, tři hlášení ze studie a zbytek zahrnoval spontánní hlášení. Závažných hlášení bylo 26 a smrt pacienta nebyla nahlášena ani v jednom z nich.

Ze skupiny antimigrenik byly nejčastěji podezřelé (N≥2) léčivé látky erenumab (N=10), fremanezumab (N=10), sumatriptan (N=8), galcanezumab (N=2), eptinezumab (N=2) a rimegepant (N=2).

Nejčastěji byly hlášeny neúčinnost léku (N=5), bolest hlavy z nadměrného užívání léků (N=3), hyperhidróza (N=3) a palpitace (N=3). Ostatní reakce (N=87) byly hlášeny 2x a méně. U většiny hlášení nebylo možné zhodnotit, zda reakce souvisí s léčbou nebo s projevem samotného onemocnění.

Jako příklad uvádíme hlášení od lékaře týkající se léčivé látky erenumab (anti-CGRP monoklonální protilátka), které popisovalo reakci v podobě nadměrného vypadávání vlasů. Pacientce (45 let) začaly od března 2023 nadměrně vypadávat vlasy. Erenumab jí byl nasazen na začátku ledna, aplikován každých 28 dnů a vysazen koncem března, tedy po cca 3 měsících léčby. Pro výrazné vypadávání vlasů byl erenumab vysazen a nahrazen jiným zástupcem ze skupiny anti-CGRP. Podle SmPC se u erenumabu jedná o očekávaný nežádoucí účinek, frekvence výskytu není známa (1).

V současné době je alopecie popsána pouze pro erenumab. Ostatní příbuzné látky, které jsou registrovány v ČR, tuto nežádoucí reakci v SmPC uvedenou nemají (tj. eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab) (1). Práce Ruiz M. et al. popisuje dvě

kazuistiky zahrnující pacientky s erenumabem podávaným pro prevenci migrény, u kterých se rozvinula ztráta vlasů po cca 3 měsících užívání stejně jako u námi popisované pacientky.

LITERATURA:

- 1 SÚKL. SmPC eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab [online]. Citováno 14. 8. 2024. Dostupné na <https://prehledy.sukl.cz/prehled-leciv.html#/>
- 2 Ruiz M, Cocores A, Tosti A, Goadsby PJ, Monteith TS. Alopecia as an emerging adverse event to CGRP monoclonal antibodies: Cases Series, evaluation of FAERS, and literature review. Cephalalgia. 2023 Feb;43(2):3331024221143538. doi: 10.1177/03331024221143538. PMID: 36739513.

ANTIDEPRESIVA, ANTIPSYCHOTIKA

Za rok 2023 bylo přijato **171 hlášení**, která se týkala celkově **33 podezřelých léčivých látek** (LL) ze skupiny ATC N05A (**17; antipsychotika**) nebo N06A (**16; antidepresiva**). Z tohoto počtu hlášení bylo 132 spontánních hlášení, 37 z literatury a dvě hlášení byla ze studie. Jako závažných bylo označeno 135 hlášení. Smrt pacienta byla nahlášena ve čtyřech případech a všechny souvisely s úmyslným předávkováním.

Ze skupiny antidepresiv byly nejčastěji podezřelé LL sertralin (N=24), trazodon (N=17), venlafaxin (N=16), escitalopram (N=14), citalopram (N=10) a mirtazapin (N=9). V případě antipsychotik to byly kvetiapin (N=16), aripiprazol (N=15), risperidon (N=13), olanzapin (N=11), klozapin (N=6) a haloperidol (N=5). Reakce, které byly nejčastěji spojovány s těmito ATC skupinami, byly sebevražedný pokus (N=51), úmyslné předávkování (N=41), somnolence (N=11), akatizie (N=9), neklid (N=9), tremor (N=9) a závrať (N=9).

Z hlášení za loňský rok vybíráme antidepresivum venlafaxin, které bylo v šesti hlášeních označeno jako jediné podezřelé léčivo. Pro příklad uvádíme reakci „nadměrné pocení“ s blízkou časovou souvislostí, která se vyskytla u 81leté pacientky po nasazení venlafaxinu. Souběžně pacientka užívá delší dobu amisulprid a kvetiapin a problémy s pocením dosud žádné neměla. Pacientka začala pozorovat nadměrné pocení po dvou měsících od nasazení venlafaxinu, v posledních měsících se pocení výrazně zhoršilo, tzn. potí se i v noci. Přestože ji nadměrné pocení

omezuje v denních aktivitách, medikaci prozatím měnit nechce z důvodu dobré kompenzace svého onemocnění. Podle SmPC pro venlafaxin se jedná o očekávaný nežádoucí účinek a hyperhidróza (včetně nočního pocení) je popsána jako velmi častý nežádoucí účinek (1).

Dále vybíráme antipsychotikum risperidon, které bylo v devíti případech podáno jako samostatné léčivo. Jako příklad uvádíme reakci „inkontinence stolice“ u mladého pacienta (9 let) během užívání risperidonu. Pacient souběžně užívá sertralin. Inkontinence stolice se vyskytuje po celou dobu užívání risperidonu, tj. 5 let. Ke zmírnění nežádoucí reakce byla v nedávné době snížena dávka risperidonu. Podle SmPC pro risperidon je inkontinence stolice očekávaný nežádoucí účinek a je popsán jako méně častý (2).

HYPERHIDRÓZA NAVOZENÁ ANTIDEPRESIVEM ZE SKUPINY SSRI/SNRI

Nadměrné pocení může být pro pacienty psychicky náročné a může vést ke změnám chování nebo ke zhoršení základního onemocnění, pro které je antidepresivum podáváno. Zhruba 2 % pacientů antidepresivum kvůli nadměrnému pocení vysadí, protože se často jedná o dlouhotrvající nežádoucí účinek, který při dlouhodobé léčbě často stále přetrvává. Dle meta-analýzy Beyer C. et al. mohou antidepresiva vyvolat nadměrné pocení u 5–14 % pacientů; vyskytne se přibližně u 10 % pacientů užívajících antidepresiva SSRI a u 5–20 % pacientů užívajících antidepresiva SNRI (3).

Podle výsledků této meta-analýzy je riziko nadměrného pocení pro antidepresiva ze skupiny SSRI a SNRI podobné a není dávkově závislé. Ze skupiny SSRI byl tento nežádoucí účinek nejčastěji pozorován u sertralinu a paroxetinu. V případě SNRI antidepresiv byly nejrizikovější duloxetin a venlafaxin (3).

Vzhledem k tomu, že se často jedná o reakci, která není dávkově závislá a při dlouhodobém užívání většinou nevymizí, je vhodné pacienta poučit o možném výskytu nadměrného pocení během léčby a v případě projevů, které pacienta limitují v běžných denních činnostech, je vhodné zvážit úpravu terapie.

LITERATURA:

- 1 SÚKL. SmPC venlafaxin [online]. Citováno 14. 8. 2024. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
- 2 SÚKL. SmPC risperidon [online]. Citováno 14. 8. 2024. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/
- 3 Beyer C, Cappetta K, Johnson JA, et al. Meta-analysis: Risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants. *Depress Anxiety*. 2017; 34: 1134–1146. <https://doi.org/10.1002/da.22680>

INFORMAČNÍ KAMPAŇ SÚKL, KTERÁ PROBÍHALA V SRPNU NA SOCIÁLNÍCH SÍTÍCH

POZOR – LÉKY, KTERÉ POMÁHAJÍ VÁM, MOHOU OHROZIT VAŠE ZVÍŘECÍ KAMARÁDY



Snad každý chápe, že léky, které užívá, musí bezpečně ukládat z dosahu nejen dětí, ale i malých domácích zvířat.

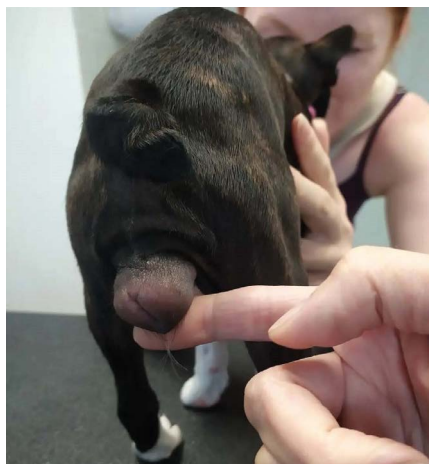
Některé léky, které jsou pro lidi poměrně bezpečné, mohou být specificky toxické pro zvířata. Týká se to např. paracetamolu, kdy pro průměrnou kočku je smrtelná už polovina tablety s 500 mg paracetamolu. Obdobně nesteroidní antirevmatika, jako je ibuprofen, jsou silně toxická pro psy i kočky.

Pokud vaše kočička či pes nedopatřením požřeli tabletku z vaší léčby, poraďte se ihned s veterinářem.

Málokdo si uvědomuje, že i léčivo nanesené na lidské kůži může být pro zvířata velmi nebezpečné. Týká se to především estradiolu (ve spreji nebo gelu), na který jsou obzvláště citliví psi a kočky. Estradiol na kůži se často používá k léčbě příznaků nedostatku estrogenu u žen po menopauze. Byly hlášeny případy, kdy po mazlení s majitelkou, která několikrát denně užívala na kůži sprej s estradiolem, se u kocourky rozvinula atrofie varlat a extrémní

zvětšení mléčných žláz. U fenky bostonského teriéra se pak v důsledku kontaktu s estradiolem objevil extrémní otok a zduření vulvy (viz obrázek).

Zamezte tomu, aby se domácí zvíře dotýkalo oblasti kůže, na kterou jste aplikovali sprej nebo gel s estradiolem. Zakryjte tuto oblast oděvem a po aplikaci si pečlivě umyjte ruce.



Pro kočky je specificky toxický permethrin ve formě krému nebo gelu, který se používá k léčbě svrabu. Už při malých dávkách a po kožním kontaktu s ošetřenou plochou působí u kočky zvracení, průjem, poškození centrálního nervového systému až úmrtí.

Permethrin se používá i u psů proti blechám a klíšťatům. Kočky jsou rovněž ohroženy při kontaktu se psem ošetřeným takovým přípravkem nebo i při sdílení společného pelechu.

Při léčbě svrabu permethrinem zcela přerušte kontakt se svou kočičkou, zvýšené riziko se týká i psů malých plemen, zejména bílé barvy.

Mazlením nebo jiným kontaktem s ošetřenou kůží můžete svého zvířecího kamaráda závažně poškodit.

DŮLEŽITÉ INFORMACE O BEZPEČNOSTI LÉČIV

Kombinovaná hormonální kontraceptiva obsahující chlormadinon-acetát a ethinylestradiol – mírně zvýšené riziko žilních tromboembolií.

Výsledky PASS studie „Retrospektivní kohortová studie o riziku venózního tromboembolismu“ (RIVET-RCS) z ledna 2024 ukazují, že se roční riziko hluboké žilní trombózy u žen užívajících výše uvedenou antikoncepci odhaduje na 6–9 případů z 10 000 žen. Další informace včetně tabulky srovnávající toto riziko pro další přípravky hormonální antikoncepce naleznete zde <https://www.sukl.cz/kombinovana-hormonalni-kontraceptiva-obsahujici-chlormadinon>

Metamizol – zahájeno evropské přehodnocení důkazů týkajících se závažnosti již známého rizika agranulocytózy u této látky. Důvodem tohoto přehodnocení jsou obavy, že zavedená opatření pro omezení známého rizika agranulocytózy nejsou

dostatečně účinná. Analgetikum metamizol je registrován v různých členských státech EU a konkrétní indikace a opatření k minimalizaci rizik se napříč státy liší. Více zde <https://www.sukl.cz/metamizol-zahajeno-evropske-prehodnoceni?highlightWords=metamizol>

CAR-T buněčná terapie – Farmakovigilanční výbor Evropské agentury pro léčivé přípravky (PRAC) dospěl k závěru, že po léčbě léčivými přípravky na bázi T buněk obsahujících chimerický antigenní receptor (CAR T) se mohou objevit sekundární malignity pocházející z T buněk (nový typ nádorového bujení odlišující se od původní malignity, které vzniká z bílých krvinek, buněk imunitního systému, kterým se říká T buňky). Pacienti by měli být celoživotně sledováni s ohledem na možnost vzniku nových malignit. Do informací o přípravku se k původní informaci o možných sekundárních malignitách přidává nová o sekundárních malignitách pocházejících

z T buněk. Podrobněji zde <https://www.sukl.cz/riziko-vzniku-lymfomu-z-t-bunek-v-souvislosti-s-car-t>

Mysimba – Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje, že použití opioidních léků s léčivým přípravkem Mysimba (naltrexon/bupropion) může vést k vzácným, ale vážným nežádoucím účinkům (potenciálně život ohrožujícím), jako jsou záchvaty a serotoninový syndrom. Dále upozorňuje, že opioidní analgetika nemusí dostatečně působit u pacientů užívajících přípravek Mysimba (resp. složka naltrexon blokuje účinky opioidů). Proto pokud pacient potřebuje opioidní léčbu během užívání přípravku Mysimba, například kvůli plánované operaci, měl by přestat užívat léčivý přípravek Mysimba alespoň tři dny před zahájením léčby opioidními léky. Více zde <https://www.sukl.cz/mysimba-riziko-pri-spolecnem-podavani-s-opioidy?highlightWords=mysimba>

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.

Červen–srpen 2024

Datum		
14. 8. 2024	glatiramer-acetát / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci	anafylaktické reakce se mohou vyskytnout až měsíce nebo roky po zahájení léčby DHPC
1. 8. 2024	kyselina obeticholová / Ocaliva / ADVANZ PHARMA Limited	doporučení ke zrušení registrace v Evropské unii z důvodu nepotvrzeného klinického přínosu DHPC
18. 7. 2024	všechny léčivé přípravky obsahující CAR T-lymfocyty / všichni držitelé rozhodnutí o registraci / Abecma, Breyanzi, Carvykti, Kymriah, Tecartus, Yescarta	riziko sekundárních malignit z T-lymfocytů DHPC
10. 6. 2024	romosozumab / Evenity / UCB Pharma SA	důležitá opatření u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním/rizikem DHPC

PŘEHLED EDUKAČNÍCH MATERIÁLŮ

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

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají 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.

Květen–srpen 2024

Datum

2. 8. 2024	aktualizace: icodextrin / Extraneal / Baxter Healthcare S.A.
31. 7. 2024	aktualizace: rituximab / všechny léčivé přípravky obsahující rituximab, všichni držitelé rozhodnutí o registraci – onkologické indikace
31. 7. 2024	aktualizace: rituximab / Truxima/ Celltrion Healthcare Hungary Kft. – onkologické indikace
31. 7. 2024	aktualizace: lutecium-(177Lu) vipivotid tetraxetan / Pluvicto / Novartis Europharm Limited
26. 7. 2024	kyselina cholová / Orphacol / THERAVIA
25. 7. 2024	aktualizace: dostarlimab / Jemperli / GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
23. 7. 2024	aktualizace: tocilizumab / RoActemra, Tysse, Tofidence / Roche, Fresenius Kabi, Biogen
18. 7. 2024	aktualizace: teriflunomid / léčivé přípravky obsahující teriflunomid / držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem teriflunomidu
12. 7. 2024	aktualizace: isatuximab / Sarclisa / Sanofi Winthrop Industrie
2. 7. 2024	aktualizace: selezipag / Uptravi / Janssen-Cilag International N.V., Beerse
17. 6. 2024	aktualizace: normální lidský imunoglobulin (SCIG) / HyQvia / Baxalta Innovations GmbH
13. 6. 2024	voretigenum neparvovecum / LUXTURNA / Novartis
11. 6. 2024	aktualizace: ozanimod / Zeposia / Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
6. 6. 2024	aktualizace: valproát /společné EM pro více držitelů a více LP
4. 6. 2024	aktualizace: abrocitinib / Cibinqo / Pfizer Europe MA EEIG
29. 5. 2024	aktualizace: foslevodopa, foskarbidopa / Duodopa SC
28. 5. 2024	Glofitamab / Columvi / Roche Registration GmbH
27. 5. 2024	aktualizace: levonorgestrel / Mirena, Jaydess, Kyleena, Levosert, Levosert SHI, Bayer AG, Leverkusen, Gedeon Richter Plc., Budapešť
23. 5. 2024	thiokolchikosid / Muscoril / Sanofi s.r.o.
20. 5. 2024	aktualizace: emicizumab / Hemlibra / Roche

Informace po uzávěrcce Zpravodaje:

Evropské přehodnocení metamizolu (viz sdělení v Důležitých informacích o bezpečnosti léčiv) bylo ukončeno, závěry jsou dostupné [zde](#)