

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

S postupující stále se zvyšující proočkovností obyvatel proti onemocnění COVID-19 pokračuje i vysoký zájem o bezpečnost vakcín. Hlášená podezření na nežádoucí účinky těchto vakcín neustále přibývají a výrazně převyšují hlášení na ostatní léčivé přípravky. Během období 1. 1. - 25. 5. 2021 evidoval SÚKL celkem 6 073 hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv, z toho se 4 791 hlášení týkalo vakcín proti COVID-19. Pečlivé sledování možných nežádoucích účinků (zejména závažných a neočekávaných) těchto vakcín je nezbytné k průběžnému zlepšování znalostí o jejich bezpečnostním profilu.

Nicméně ani při prioritním sledování bezpečnosti vakcín proti COVID-19 nelze zapomínat na standardní farmakovigilanci a sledování bezpečnosti všech ostatních léčivých přípravků. Jako každý rok, tak i v tomto letošním čísle zpravodaje přinášíme pohled na nahlášená podezření na nežádoucí účinky hlavních lékových skupin za loňský rok. Uvádíme skupiny léčiv, na které byl přijat vyšší počet hlášení, v tomto čísla zpravodaje zveřejňujeme hlášení na skupiny léčiv začínající na "a" – antibiotika, antidepresiva/antipsychotika, antidiabetika, antiepileptika, antikoagulanty/antitrombotika. Hlášení na další skupiny léčiv za uplynulý rok uvedeme v příštím čísle.

Nahlásili jste nám...

Xylometazolin – závislost na nosních kapkách

V r. 2020 SÚKL obdržel 6 hlášení podezření na závislost v souvislosti s užíváním léčivých přípravků pro nazální aplikaci obsahujících xylometazolin. Podobné případy byly zaznamenány v naší databázi nežádoucích účinků i v předchozích letech, ale jejich výskyt byl nižší (r. 2013 – 1 hlášený případ, r. 2015 – 2 případy, r. 2019 – 1 případ).

Všechny případy z r. 2020 byly nahlášeny uživateli prostřednictvím sociálních sítí (nejčastěji facebook),

kteří byly monitorováni držiteli registrace příslušných přípravků, a proto nebylo možné získat doplňující informace k případům. V žádném z 6 případů nebyla explicitně uvedena indikace použití přípravku, nicméně z kontextu hlášení lze předpokládat, že se přípravky používaly k symptomatické léčbě rýmy. U 4 případů z celkového počtu je uvedena doba užívání přípravku (ne déle než 1 týden, 2 měsíce, několik měsíců, 5 let). Ve dvou případech je vznik závislosti spojován s neúčinností přípravku, pacienti popisují přetrvávající projevy podráždění sliznice nosohltanu, případně obtížné dýchání a obtížné polykání, když je přípravek vysazen. V 1 případě pacient po vysazení xylometazolinu a nasazení přípravku obsahujícího

Obsah

Úvod

Nahlásili jste nám...

Xylometazolin – závislost na nosních kapkách

► strana 1

Metamizol/pitofenon a hypersenzitivní reakce

Theofylin a epileptický záchvat

► strana 2

Modafinil a možné krvácivé poruchy

► strana 3

Metformin a laktátová acidóza

► strana 4

Vakcíny AstraZeneca (Vaxzevria) a Janssen a velmi vzácné riziko syndromu trombózy s trombocytopenií

► strana 5

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2020 – 1. část

► strana 6

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► strana 10

Přehled edukačních materiálů

► strana 11

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► strana 12

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



jinou, blíže neurčenou léčivou látkou a roztok NaCl zaznamenal ustoupení potíží. V 1 případě naopak nebylo možné přípravek obsahující xylometazolin nahradit přípravkem obsahujícím jinou účinnou látku kvůli přetrvávajícímu otoku a podráždění sliznic a pacient se opakovaně vracel k používání xylometazolinu.

Xylometazolin je sympatomimetikum, které působí na alfa-adrenergické receptory v nosní sliznici, vede k vazokonstrikci nazálních cév a k následné dekongesci sliznice nosu a přilehlých částí nosohltanu. Dochází ke zmírnění projevů hypersekrece hlenu a odstranění nahromaděného sekretu, což vede k snadnějšímu dýchání u pacientů s ucpaným nosem. Proto se dle SmPC nosní přípravky obsahující xylometazolin používají k obnovení průchodnosti nosu při akutní katarální rinitidě, polinóze, jiné alergické rinitidě nebo při sinusitidě a patří k pomocné léčbě při otitis media.

Dávkování závisí na individuální citlivosti a na klinické účinnosti. Účinek nastupuje do 2 minut od aplikace a trvá až po dobu 12 hodin. Proto by měly být postačující celkem 3 aplikace jednorázové dávky za den, s intervalem mezi dávkami 8–10 h. Celková délka léčby je omezená: u dospělých by neměla přesáhnout 7 dní, u dětí 5 dní.

Delší či nadměrné užívání nosních sympatomimetik včetně xylometazolinu může vést k reaktivní hyperemii nosní sliznice. Tento „rebound“ účinek může způsobit nazální kongesci a vést až k chronickému otoku (rhinitis medicamentosa) a následně k atrofii nosní sliznice. U pacientů tak vzniká závislost – potřeba opakovaného nebo trvalého užívání léku.

Léčba rebound hyperemie je založená na přerušení aplikace nazálních sympatomimetik. V případě, že je reaktivní hyperemie mírnějšího průběhu, je vhodné zvážit přerušení aplikace sympatomimetika nejdříve do jedné nosní dírký a po zmírnění obtíží ukončit aplikaci i do druhé nosní dírký, aby bylo zachováno dýchání aspoň jednou dírkou.

Pacient by měl být informován, že po vysazení, zvláště v souvislosti s předchozím dlouhodobým užíváním, se může přechodně nejdříve zhoršit průchodnost nosu, což nelze chápat jako důvod k opětovnému nasazení nazálního sympatomimetika.

Při zvláště rezistentních případech rhinitis medicamentosa by měl pacient zvážit návštěvu alergologa/ imunologa nebo ORL lékaře, který může diferenciatně diagnosticky odlišit rhinitis medicamentosa od dalších

onemocnění (alergická, nealergická rýma, sinusitida, CPAP rhinitis při léčbě spánkové apnoe) a navrhnout vhodnou léčbu.

Důležitou roli v prevenci rebound hyperemie je dobrá informovanost pacientů o omezené délce používání nazálních sympatomimetik. Dále by měl být pacient poučen o alternativních možnostech symptomatické léčby rýmy (např. inhalace Vincentkou) a o postupu, který má zvolit, jestliže se u něj rebound hyperemie vyvine.

Metamizol/ pitofenon a hypersenzitivní reakce

Již v roce 2020 jsme informovali ve zpravodaji č. 3/2020 o rizicích alergických reakcí včetně anafylaktického šoku po podání účinné látky metamizol.

SÚKL v roce 2021 přijal hlášení podezření na nežádoucí účinek od pacientky (25 let) s anamnézou trombofilie (bez terapie) a alergie na pyl a trávy. Pacientka užíla 20 kapek léčivého přípravku obsahujícího kombinaci účinných látek metamizol (500 mg), pitofenon (5 mg) v 1 ml. Důvodem podání tohoto léčivého přípravku byly menstruační obtíže. Pacientka souběžně užívala ibuprofen.

Léčivý přípravek byl podán před spaním, kdy téměř okamžitě po užití byl pozorován nepříjemný pocit v puse, zrudnutí v obličeji, bušení srdce, tvorba pupenů a kopřivka po celém těle. Za 30 minut pacientka užíla antihistaminikum (fexofenadin 120 mg). Za hodinu po podání antihistaminika pacientka začala pociťovat zklidnění nahlášených nežádoucích reakcí. Druhý den byl pozorován pouze otok v okolí očí, který následně také odezněl. Pacientka uvedla, že tento léčivý přípravek užívala několikrát v minulosti bez jakýchkoliv pozorovaných nežádoucích účinků.

Léčivé přípravky obsahující účinnou látku metamizol jsou indikovány na silnou akutní nebo chronickou bolest, bolestivé spastické koliky, horečku nereflektující na jinou léčbu, spasmooanalgezii před nebo po instrumentálním vyšetření a při kontrole bolesti po malých operačních výkonech. Maximální denní dávka metamizolu by neměla překročit 4 000 mg.

Léčivé přípravky obsahující účinnou látku metamizol jsou na českém trhu aktuálně dostupné ve třech lékových formách (tablety, perorální kapky a injekční roztok). Registrován je i infuzní roztok, který ale není aktuálně v České republice obchodován. Metamizol je podáván jako monokomponentní přípravek, případně v kombinaci se spasmolytiky (pitofenon, fempiverin). Jeho výdej je vázán pouze na lékařský předpis. Chemicky je metamizol derivát pyrazolonu s analgetickým, antipyretickým a spasmolytickým účinkem. Mechanismus jeho účinku není plně objasněn. Dle výsledků některých studií má metamizol centrální i periferní působení. Centrální působení se vysvětluje inhibicí syntézy prostaglandinů, sekrecí histaminu a serotoninu ze žírných buněk thalamu. Periferní účinek je popisován na základě inhibice syntézy prostaglandinů, jež senzitivizují nociceptory na působení algogenních mediátorů. Metamizol má navíc i přímý blokující vliv na zánětlivou hyperalgezi.

Hypersenzitivní i anafylaktické reakce po podání metamizolu jsou očekávanými nežádoucími účinky. Jejich konkrétní symptomy a frekvence výskytu jsou podrobně popsány v informacích o léčivých přípravcích (SmPC/Příbalová informace) jednotlivých léčivých přípravků. Při užívání kombinovaného léčivého přípravku se riziko zvyšuje o možnou hypersenzitivitu na další složku přípravku. Pacienti by měli být vždy upozorněni na toto riziko a poučeni o tom, jak v případě symptomů signalizujících hypersenzitivní i anafylaktickou reakci postupovat.

Theofylin a epileptický záchvat

SÚKL obdržel hlášení podezření na interakci mezi valproátem a theofylinem, která vedla k inhibici účinku valproátu a následnému epileptickému záchvatu u pacientky. Nežádoucí účinek byl nahlášen farmaceutem, se kterým příbuzná pacientky konzultovala možnost léčby dušnosti a zahnění.

U 73leté pacientky se objevila epilepsie v lednu 2021, byla zahájena antiepileptická léčba valproátem. Léčba byla úspěšná, epileptické záchvaty přestaly a epilepsie byla kompenzována. Pacientka však byla

po cévní mozkové příhodě v r. 2009, byla ležící a trpěla dlouhodobou dušností a zahleňením. Nejprve byl nasazen erdostein, jehož efekt nebyl dostatečný; proto byl pacientce předepsán ještě theofylin. Pacientka nebyla schopná používat inhalační bronchodilatancia, měla však zachovanou schopnost polykat.

Po aplikaci theofylinu se u pacientky objevil epileptický záchvat. Po jeho vysazení a přetrvávající léčbě valproátem epileptické záchvaty přestaly. Bohužel se nepodařilo zjistit bližší údaje, kterými by bylo možné potvrdit příčinnou souvislost a odlišit ji např. od prosté dekompenzace epilepsie. Nicméně ústup příznaků po vysazení theofylinu pravděpodobnou souvislost mezi záchvatem a užíváním léku zvyšuje.

Dle informací o přípravku (SmPC) je theofylin účinný stimulant CNS, a proto se theofylinová toxicita může projevit záchvaty i u pacientů s nediagnostikovanou epilepsií. Theofylin je nutné podávat s opatrností u starších pacientů (zpomalení vylučování theofylinu a následná zvýšená toxicita) a případně zvážit redukcí dávky. Dále je nutná opatrnost u pacientů s epilepsií.

V publikované literatuře lze nalézt potvrzení informace, že theofylin lze považovat za CNS stimulant a theofylinová toxicita se pak může projevit záchvaty u pacientů bez epilepsie v anamnéze. V klinickém obraze je většinou generalizovaný záchvat nebo parciální záchvat se sekundární generalizací, status epilepticus se vyvine v 30 % případů^{1,2,3}. Maximální hodnota theofylinu v krvi je ve většině případů vyšší než 21 mg/l.

Záchvat jako projev theofylinové toxicity souvisí buď s akutním předávkováním, nebo s dlouhodobým užíváním. Možný mechanismus vzniku záchvatu není úplně jasný, ale pravděpodobně souvisí s inhibicí fosfodiesterázy a následným snížením inhibice prostřednictvím adenosinových receptorů^{3,4,5}. Proto mají pacienti se strukturální nebo funkční abnormalitou CNS, stejně jako starší pacienti, zvýšené riziko záchvatů, dokonce i při doporučeném dávkování⁶. Pro pacienty s diagnostikovanou epilepsií představuje užívání theofylinu rizikový faktor pro exacerbaci kompenzované epilepsie⁷. Bližší informace o používání antiepileptické léčby u pacientů s respiračními problémy lze nalézt na: <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/epilepsy-and-professional-health-care-providers/co-existing-disorders/pulmonary-disorders/theophylline-toxicity>

Otázkou zůstává, jakou bronchodilatační léčbu lze nabídnout staršímu pacientovi s epilepsií, který není

schopný zvládnout inhalační techniku. Možnost by mohly představovat perorální přípravky se sympatomimetickým účinkem. V ČR jsou nyní dostupné:

- Krátkodobě působící sympatomimetikum (salbutamol) ve formě sirupu
- Dlouhodobě působící sympatomimetikum (klenbuterol) ve formě tablet
- Dlouhodobě působící sympatomimetikum (klenbuterol) v kombinaci s mukolytikem (ambroxol) ve formě sirupu.

Při zvolení této léčby je ale nutné zvážit, jestli u pacienta není kontraindikováno použití kvůli dalším onemocněním, zvláště běžným u starší populace (např. ICHS), a minimalizovat dobu použití kvůli možným systémovým účinkům sympatomimetik.

Literatura

1. Schachter SC. Iatrogenic seizures. *Neurol Clinics* 1998;16:157–170.
2. Paloucek FP, Rodvold KA. Evaluation of theophylline overdoses and toxicities. *Ann Emerg Med* 1988;17:135.
3. Gaudreault P, Guay J. Theophylline poisoning: pharmacological considerations and clinical management. *Med Toxicol* 1986;1:169.
4. Edvinsson L, Fredholm BB. Characterization of adenosine receptors in isolated cerebral arteries of cat. *Br J Pharmacol* 1983;80:631.
5. Garcia PA, Alldredge BK. Drug-induced seizures. *Neurol Clin* 1994;12:85–99.
6. Bahls FH, Ma KK, Bird TD. Theophylline associated seizures with “therapeutic” or low toxic serum concentrations: risk factors for serious outcome in adults. *Neurology* 1991;41:1309–1312.
7. Zwillich CW, Sutton FD, Neff TA, et al. Theophylline-induced seizures in adults: correlation with serum concentrations. *Ann Intern Med* 1975;82:784.

Modafinil a možné krvácivé poruchy

V březnu letošního roku jsme obdrželi zajímavé hlášení od pacientky, které se týkalo podezření na rozvoj nežádoucích účinků při užívání modafinilu,

tedy léčiva ze skupiny psychostimulancií. Modafinil je určen k léčbě nadměrné ospalosti u dospělých spojené s narkolepsií.

35letá pacientka s osobní anamnézou diabetes mellitus I. typu a s deficitem enzymu diaminoxidázy souběžně užívala inzulin a metoprolol. Po zahájení léčby modafinilem (v dávkování 1 tableta denně) se pacientce třetí den objevilo na těle 7 velmi tmavých nebolestivých hematomů velikosti mince. Čtvrtý den bylo hematomů asi 20 od velikosti mince po velikost krajíce chleba. Přidalo se také krvácení z malých oděrek, které nešlo několik hodin zastavit. Když se pacientka opřela o hranu stolu, do několika minut se objevil hematom s tvarem otisku. Dále pacientka uvedla motání hlavy a mdloby. Laboratorně byla stanovena trombocytopenie. Po vysazení modafinilu se vše vrátilo do normálu. Po několika týdnech zkusila pacientka lék opět užívat a nežádoucí reakce se vrátily.

Některé z hlášených reakcí odpovídají nežádoucím účinkům popsáným v souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Mdloby a motání hlavy by mohly být způsobeny hypotenzí nebo poruchou nervového systému; obojí je známým nežádoucím účinkem modafinilu. Avšak trombocytopenie, hematomy a krvácení z oděrek nejsou během léčby modafinilem očekávány a tedy ani uvedeny v informacích o léčivém přípravku obsahujícím modafinil.

Databáze hlášených podezření na nežádoucí účinky z ČR až dosud žádné obdobné hlášení neobsahuje. V celosvětové databázi podezření na nežádoucí účinky jsou hlášení podezření na nežádoucí reakci trombocytopenii ojediněle uvedena (od r. 2007 celkem 11 hlášení), ovšem jejich vztah k léčbě modafinilem je nejasný.

Toto hlášení od pacienta se bohužel nepodařilo ověřit u lékaře. Z jednoho případu, navíc bez přesného doložení lékařem, není pochopitelně možné udělat žádný závěr. Nicméně v popisu pacientky je velmi důležitý údaj o znovuoobjevení potíží po pozdějším novém nasazení modafinilu.

Pokud se u pacienta objeví nějaký zdravotní problém v časové souvislosti s nasazením nového léku, vznikne zpravidla prvotní podezření, že by se mohlo jednat o nežádoucí účinek dané léčby. Je to však pouhé podezření, které je nutno dále ověřit a porovnat s dalšími podobnými nahlášenými případy a dalšími údaji. Může se jednat jen o pouhou náhodnou časovou koincidenci. Pravděpodobnost kauzálního

vztahu se zvýší, pokud po vysazení léčivého přípravku vymizí pozorovaná nežádoucí reakce. Jedná se o tzv. pozitivní dechallenge, která zvyšuje podezření na možný kauzální vztah. Za jeden z nejsilnějších ukazatelů pravděpodobné kauzality je považována tzv. pozitivní rechallenge, tedy situace, kdy se nežádoucí reakce objeví znovu po opětovném nasazení daného léčivého přípravku. Nicméně pro stanovení kauzality je potřeba podrobné zhodnocení všech aspektů možného nežádoucího účinku a více dobře doložených podobných případů.

Na základě uvedené kazuistiky, byť uvádí pozitivní rechallenge, nelze učinit jasný závěr, a to zejména proto, že se jedná o izolovaný případ a chybí mu ověření a event. doložení dalších údajů od lékaře. Možný kauzální vztah rozvoje trombocytopenie při léčbě modafinilem však nelze vyloučit a může být event. podpořen později během dalšího sledování bezpečnosti modafinilu.

Metformin a laktátová acidóza

Metformin, samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy, je považován za první volbu při léčbě diabetes mellitus typu 2 a je široce užívaný v celé Evropské unii. Patří dnes k nejbezpečnějším lékům ve své kategorii, přesto je nutné i nadále brát v úvahu riziko vzniku laktátové acidózy, velmi vzácné ale často fatální metabolické komplikace vyskytující se s frekvencí <1/10 000 léčených pacientů.

Jak jsme již informovali ve zpravodaji č. 3/2017, Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) vydala sjednocené doporučení pro používání metforminu u pacientů s poškozením ledvin (GFR = 30 – 59 ml/min) s cílem minimalizovat riziko vzniku laktátové acidózy. Zhoršené renální funkce totiž způsobují akumulaci metforminu v organismu, čímž se riziko laktátové acidózy zvyšuje. Metformin není jediným rizikovým faktorem laktátové acidózy, mezi další patří kardiovaskulární příhody, poškození plic a jater, sepsy nebo nadměrná konzumace alkoholu. U pacientů léčených metforminem je třeba s opatrností zahajovat podávání dalších léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci, jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID. V případě suspektních příznaků jako

je acidotická dušnost, bolest břicha, svalové křeče, astenie či hypotermie má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve (< 7,35), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu (> 5 mmol/l) a zvýšený anion gap a poměr laktát/pyruvát^{1/}. Pacienti by měli být sledováni nejméně po dobu 12 hodin^{2/}. Připomínáme, že pro získání více informací o příčinné souvislosti a o vlivu dalších rizikových faktorů byl vytvořen cílený [dotazník](#) sloužící k doplnění každého iniciálního hlášení laktátové acidózy po metforminu, který je dostupný na webu SÚKL.

V letech 2016 – 2020 jsme obdrželi celkem 38 hlášení podezření na laktátovou acidózu v souvislosti s užitím metforminu. Většina hlášení byla literárních, to znamená, že nešlo o přímé hlášení na SÚKL, ale hlášení bylo vytvořeno z popisu případu v publikovaném odborném článku. Průměrný věk pacientů byl 64 let a častěji byly zastoupeny ženy. Ve většině případů se jednalo o polymorbidní pacienty s prvotními gastrointestinálními (GIT) potížemi a dehydratací. Průměrná denní dávka podávaného metforminu byla 2 116 mg.

Největší nárůst v počtu přijatých hlášení byl v roce 2017, kdy 23 hlášení vycházelo z jedné publikace, která se věnovala dlouhodobému sledování pacientů s metforminem indukovanou laktátovou acidózou po dobu 18 let. Ve většině případů bylo v popředí postižení GIT traktu, a to zvracení a průjemy vzniklé vlivem běžné infekce či samotného efektu metforminu na GIT. Následovala dehydratace s omezením průtoku ledvinami a prerenálním selháním, které vedlo ke zvýšené koncentraci metforminu na toxické hodnoty a ke zpětnému zhoršování u objevu postižení GIT, nauzeje a zvracení. Obvyklé bylo také postižení kardiovaskulárního systému, zejména hypotenze a poruchy srdečního rytmu, po kterém přicházelo postižení CNS – zmatenost, letargie, bezvědomí. Úmrtí byla v tomto souboru 48 %, nejčastěji z důvodů rychle progredujícího kardiopulmonálního selhání. Průměrná denní dávka podávaného metforminu byla 1 826 mg^{3/}.

Dvě další hlášení mimo tento soubor pacientů uváděla laktátovou acidózu s fatálním koncem. 68letý diabetik s diabetickou nefropatií byl propuštěn po dvouměsíční hospitalizaci pro perforaci appendixu s meziklčkovými abscesy. Po propuštění byla nasazena zpět

jeho původní medikace diabetu mellitu 2. typu z předchorobí (metformin 2 g denně/sitagliptin 100 mg). Po 5 dnech byl hospitalizován pro těžkou laktátovou acidózu s poruchou vědomí a renálním selháním. Hladina metforminu 50x překračovala terapeutickou dávku. Poté nastalo u pacienta respirační selhání komplikované pneumonií a pacient zemřel na plicní embolizaci. U 75leté diabetičky léčené metforminem 3 g denně s ischemickou chorobou srdeční a chronickým srdečním selháváním (NYHA II) v anamnéze došlo ke kumulaci laktátu v důsledku rozvoje akutního renálního selhání při průjemovém onemocnění; případ skončil úmrtím pacientky. Pacientka více než týden zvracela a průjem léčila loperamidem. Při přijetí k hospitalizaci byla dehydratovaná, ospalá a zmatená^{4/}.

Přestože je metforminem indukovaná laktátová acidóza velmi vzácná a nedochází k signifikantnímu nárůstu v počtu hlášení od závěrů evropského přehodnocení v roce 2016, nesmíme zapomínat na její nejdůležitější prevenci, a to důsledné dodržování kontraindikací užívání metforminu a včasné přerušení léčby v případě interkurentního rizikového onemocnění.

Přehled hlášení metforminem asociované laktátové acidózy v letech 2016 – 2020:

	Počet hlášení
2016	4
2017	28
2018	0
2019	3
2020	3

Literatura

1. Glucophage. SmPC, aktualizováno 1.3.2017.
2. Theobald J, Schneider J, Cheema N, DesLauries C: Time to development of metformin-associated lactic acidosis. Clin Toxicol (Phila) 2020 Jul; 58(7):758-762.
3. Kubát K, Zbořil M, Semrádová M, Kaňák V: 23 případů metforminem indukované metabolické laktátové acidózy. Klin Biochem Metab, 25 (46), 2017, No. 2, p. 77–85.
4. Lášticová M, Víšek J, Zima O, Šmahelová A, Blaha V. Metformin-asociovaná laktátová acidóza. Kazuistika dvou pacientek. DIABETOLOGIE, METABOLISMUS, ENDOKRINOLOGIE, VÝŽIVA. 2020;23(Supp 1):34-5.

Vakcíny AstraZeneca (Vaxzevria) a Janssen a velmi vzácné riziko syndromu trombózy s trombocytopenií

K očkování proti onemocnění COVID-19 jsou v České republice v současné době používány 2 typy vakcín – vakcíny mRNA (vakcína Comirnaty firmy Pfizer/Biontech a COVID-19 Vaccine Moderna) a vakcíny s adenovirovým vektorem (Vaxzevria firmy AstraZeneca a COVID-19 Vaccine Janssen). Po aplikaci všech těchto vakcín bývají v některých případech hlášeny žilní trombózy a tromboembolie jako podezření na možný nežádoucí účinek očkování. Všechna hlášená podezření jsou průběžně a pečlivě hodnocena, jejich výskyt u očkovaných osob se porovnává s výskytem v běžné populaci. Trombózy (zejména v žilách dolních končetin) a tromboembolie se vyskytují relativně často v běžné populaci, zejména u starších osob, v populaci očkovaných je jejich hlášený výskyt výrazně nižší. Proto se zatím nezdá, že by tyto potíže souvisely s očkováním. U vakcíny Vaxzevria a COVID-19 Vaccine Janssen jsou však velmi vzácně hlášeny trombózy společně s trombocytopenií, zpravidla se jedná o trombózy v neobvyklých lokalizacích, jako jsou trombózy mozkových žilních splavů nebo mezenterických žil, event. arteriální trombózy. Současně je přítomna výrazná trombocytopenie, v některých případech doprovázená krvácením či vznikem modřin. Přestože se v rámci tohoto velmi vzácného nežádoucího účinku trombózy obvykle vyskytují v neobvyklých lokalizacích, nelze ho při např. trombóze v dolních končetinách automaticky vyloučit bez dalšího vyšetření. Výskyt takovýchto stavů je v běžné populaci extrémně vzácný, z hlášených případů po očkování vakcínou Vaxzevria lze uzavřít, že výskyt u očkovaných osob je vyšší než v běžné populaci. Počet hlášených

případů u vakcíny COVID-19 Vaccine Janssen byl v době hodnocení omezený vzhledem k tomu, že hodnocení probíhalo před uvedením této vakcíny na trh v EU a hlášené případy pocházely pouze z USA.

Podrobným hodnocením všech nahlášených případů byl u obou vektorových vakcín potvrzen příčinný vztah. Tato velmi vzácná reakce je nazývána syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS). Přesný mechanismus vzniku nebyl objasněn, za pravděpodobnou příčinu se považuje porucha podobná atypické heparinem indukované trombocytopenii (aHIT) vzhledem k podobnosti klinických projevů a sérologického profilu u postižených osob. Při laboratorním vyšetření lze zjistit vysoký titr protilátek proti destičkovému faktoru 4 (anti-PF4), významně zvýšené D-dimery (>4x nad hranici k vyloučení trombembolické nemoci) a nízkou hladinu fibrinogenu.

K projevům TTS dochází během 3 týdnů po očkování. U postižených osob nebyly prokázány žádné rizikové faktory, které by mohly k této reakci predisponovat – ani vrozené či získané poruchy koagulace či trombóza v anamnéze. Příznaky se odvíjejí od lokality, ve které došlo k trombóze (či mnohočetným trombózám) – může jít o silnou nebo přetrvávající bolest hlavy, rozmazané vidění, psychické poruchy, přetrvávající bolest břicha, dušnost, bolest na hrudníku, otoky dolních končetin. Také se mohou objevit petechie či modřiny v jiných lokalizacích než v místě vpichu. Zatím téměř všechny případy nastaly po 1. dávce vakcíny (avšak je nutné zmínit, že v době hodnocení byla naprostá většina osob očkována pouze

jednou dávkou vakcíny), většinou u osob (častěji u žen) do 55 let. Některé případy byly fatální.

Vzhledem k tomu, že vakcína chrání před velmi závažným onemocněním a výskyt TTS je velmi vzácný, obecně platí, že přínosy očkování převyšují možné riziko. Nicméně každý stát musí provést vlastní hodnocení založené na lokálním výskytu infekce COVID-19 a na dostupnosti alternativních vakcín. Ministři zdravotnictví členských států EU požádali Evropskou agenturu pro léčivé přípravky (EMA), aby připravila porovnání rizika TTS a přínosů očkování v případech, kdy je incidence onemocnění COVID-19 vysoká, střední nebo nízká. Riziko onemocnění COVID-19 je vyjádřeno jako riziko průběhu vyžadujícího hospitalizaci, hospitalizaci na JIP či riziko úmrtí. Riziko závažných komplikací onemocnění COVID-19 se zvyšuje s vyšším věkem. Ze zobrazení porovnání rizika onemocnění COVID-19 a TTS vyplývá, že při nízké incidenci výskytu onemocnění – 55 případů/100 000 obyvatel (což je stav, ke kterému se blížíme v ČR) platí až do věku 59 let, že riziko TTS převyšuje riziko hospitalizace na JIP či úmrtí na COVID. Od věku 60 let výrazně vzrůstá riziko závažného průběhu infekce COVID-19, zatímco riziko TTS je minimální.

Možné riziko TTS bylo podrobně hodnoceno i pro vakcíny typu mRNA, pro ty však nebyl prokázán příčinný vztah.

V jednotlivých státech EU dochází k různému omezení používání vektorových vakcín, a to v závislosti na místní incidenci onemocnění COVID-19, možnosti nahradit v dostatečné míře vektorové vakcíny

vakcínami mRNA a na počtu případů TTS hlášených v daném státu.

Vzhledem ke klesající incidenci onemocnění COVID-19 v ČR, k majoritnímu podílu vakcíny Comirnaty a v zájmu zajištění co nejvyšší bezpečnosti očkováných osob doporučuje SÚKL společně s Českou vakcínologickou společností neočkovat osoby do 60 let vakcínami Vaxzevria a Janssen.

Vzhledem k závažnosti rizika TTS je potřeba včas a správně stanovit diagnózu a zahájit specializovanou léčbu. Pokud se u očkované osoby během 3 týdnů od očkování vektorovou vakcínou rozvinou příznaky trombózy, je nutné vyšetřit i počet krevních destiček. Pokud je naopak zjištěn snížený počet destiček, je třeba aktivně pátrat po možné trombóze. V případě diagnózy TTS (nebo silného

podezření na tuto diagnózu) musí být pacient bezodkladně hospitalizován a zahájena specializovaná léčba. Pro diagnostiku a léčbu TTS jsou dostupné jak české (<https://csth.cz/doporučene-postupy/>), tak mezinárodní postupy ([https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombo-](https://www.isth.org/news/561406/The-ISTH-Releases-Interim-Guidance-on-Vaccine-Induced-Immune-Thrombotic-Thrombocytopenia-VITT.htm)

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2020 – 1. část

ANTIBIOTIKA

V roce 2020 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **188** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv, což představuje asi 6,5 % z celkového počtu všech 2 904 hlášení přijatých v tomto roce. V porovnání s předchozími roky, kdy bylo hlášeno kolem 280 případů ročně, je celkový počet hlášení na tuto skupinu léčivých přípravků asi o třetinu nižší.

Nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky **betalaktamových antibiotik** (80 hlášení), ve 44 případech se jednalo o hlášení na penicilinová antibiotika (a vůbec nejčastěji na amoxicilin nebo amoxicilin v kombinaci s inhibitorem betalaktamázy ve 28 případech), ve 27 případech bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinek některého z cefalosporinů a v 9 případech se jednalo o hlášení na nežádoucí účinek karbapenemového antibiotika meropenemu.

Na pomyslném druhém místě v počtu hlášení je skupina **makrolidových antibiotik** s 27 hlášeními (klarithromycin – 19 hlášení, azithromycin – 8 hlášení)

a stejný počet hlášení jsme zaznamenali také pro **kotrimoxazol**. Další v pomyslném žebříčku počtu zaslaných hlášení figuruje **nitrofurantoin** s 20 hlášeními. Následuje skupina **fluorochinolonových antibiotik**, u které jsme obdrželi o poznání méně hlášení, než tomu bylo v roce 2019 (16 oproti 45 hlášením), **skupina tetracyklinů** (také 16 hlášení), **aminoglykosidy** se 13 hlášeními a **klindamycin** s 11 hlášeními. Ostatní antibiotika byla předmětem hlášení v méně než 10 případech.

Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky **amoxicilinu nebo kombinace amoxicilinu s inhibitorem betalaktamázy** (28 hlášení), což pravděpodobně koreluje s častou volbou těchto antibiotik. 10 případů nahlásili lékaři nebo jiní zdravotničtí pracovníci, v 17 případech se jednalo o pacientská hlášení, která ovšem nebyla potvrzena lékařem vzhledem k tomu, že většina hlásitelů si nepřála lékaře kontaktovat nebo s nahlášeným nežádoucím účinkem lékaře nenavštívila. Struktura hlášených reakcí zůstává stejná jako v minulých letech. Nejčastěji byly hlášeny různé kožní reakce (v 10 případech se jednalo

o izolované postižení kůže charakteru erytému nebo exantému, jedna z těchto reakcí byla lékařem označena jako závažná, ostatní byly nezávažné; ve dvou dalších případech se jednalo o závažnou, život ohrožující reakci charakteru anafylaktické reakce). V 6 případech bylo nahlášeno postižení gastrointestinálního traktu (nejčastěji průjem), ve 3 případech postižení dutiny ústní (bolest jazyka, bolest patra a soor) a ve třech případech byly hlášeny bolesti v různé lokalizaci (bolest hlavy, bolesti svalů a kloubů). Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a souvislost s podáváním amoxicilinu nebo potencionálního amoxicilinu u nich není možno potvrdit.

Na rozdíl od amoxicilinu na **kotrimoxazol** hlásili častěji zdravotníci (19 hlášení z celkového počtu 27 hlášení). Mezi nahlášenými reakcemi dominují kožní nežádoucí účinky (17 případů: nejčastěji nezávažné vyrážky, v jednom případě byla reakce důvodem k hospitalizaci pacienta a v jednom dalším případě byla nahlášena závažná kožní reakce Stevens-Johnsonův syndrom). Ve třech případech bylo zaznamenáno postižení gastrointestinálního traktu (nevolnost nebo zvracení).

Ve dvou případech byly nahlášeny psychiatrické nežádoucí účinky (nervozita, deprese a nespavost v jednom z případů a neklid a vystupňovaná úzkost ve druhém případě). V obou těchto případech se jednalo o pacientské hlášení, které nebylo možno lékařsky potvrdit. V obou případech došlo k odeznění obtíží po vysazení přípravku. Ostatní reakce byly hlášeny jen jednotlivě a souvislost s kotrimoxazolem není možno potvrdit.

Na **nitrofurantoin** také hlásili častěji zdravotníci (13 případů v porovnání se 7 případy, které byly oznámeny pacienty). V deseti případech bylo zaznamenáno postižení gastrointestinálního traktu (nejčastěji šlo o nevolnost, ve třech případech o zvracení, v jednom případě byl hlášen průjem). V sedmi případech bylo zaznamenáno postižení kůže (erytém, exantém, urtikariální dermatitida), ve třech případech bylo hlášeno postižení nervového systému charakteru periferní neuropatie a v jednom závažném, literárním případě bylo zaznamenáno progresivní plicní postižení, které odeznělo po převedení pacienta na kotrimoxazol.

ANTIDEPRESIVA A ANTIPSYCHOTIKA

Za rok 2020 bylo přijato **84 hlášení**, která zahrnovala celkově 28 podezřelých léčivých látek (LL) ze skupiny ATC N05A (16; antipsychotika) nebo N06A (12; antidepresiva). Z tohoto počtu hlášení bylo 25 získaných z literatury a zbylých 59 představovalo spontánní hlášení. Jako závažná bylo označeno 52 hlášení, přičemž smrt pacienta byla zaznamenána v 1 hlášení.

Ze skupiny antidepresiv byly nejčastěji podezřelé LL trazodon (N=15), escitalopram (N=12), mirtazapin (N=6), citalopram (N=5), sertralin (N=5) a venlafaxin

(N=5). V případě antipsychotik to byly kvetiapin (N=8), olanzapin (N=7), risperidon (N=5) a aripiprazol (N=3). Reakce, které byly nejčastěji spojovány s těmito ATC skupinami, byly únava/somnolence (N=16), bolest hlavy (N=10), zvracení (N=8), dyspnoe (N=6), průjem (N=6) a tremor (N=6). V samotné skupině antipsychotik byla nejčastěji hlášena reakce hyperprolaktinémie (N=5).

V přehledu za rok 2019 bylo blíže rozebráno antidepresivum trazodon, které bylo nejčastěji označeno jako podezřelé léčivo ze skupiny antidepresiv. Vzhledem k tomu, že v r. 2020 jsme obdrželi obdobná hlášení na trazodon, vybíráme nyní k podrobnější prezentaci antidepresivum **venlafaxin**, které bylo pouze v 1 hlášení podáno jako jediné léčivo, jinak bylo součástí kombinované léčby. Nahlášené reakce představovaly např. **zvýšení krevního tlaku, sebevražedný pokus, sebevražedné myšlenky a palpitace**. Pro příklad uvádíme podezření na nežádoucí účinek v hlášení s relativně krátkou časovou souvislostí mezi nástupem reakce a nasazením léčiva. Podle hlásitelky (matka) byl jejímu synovi (17 let), který trpí ADHD s poruchou autistického spektra, nově nasazen venlafaxin. Krátce po nasazení venlafaxinu měl její syn sebevražedné myšlenky a došlo u něj ke zvýšení agresivity, kdy fyzicky napadl svoji sousedku kvůli dávnému incidentu. Dle SmPC se jedná o očekávané nežádoucí účinky a pacientům do 18 let by měl být venlafaxin podáván pouze pod pečlivým dohledem. V klinických studiích s antidepresivy u dětí a dospívajících bylo suicidální chování (suicidální pokusy a suicidální myšlenky) a hostilita (převážně agresivita, opoziční chování a zlost) častěji pozorováno ve skupině pacientů léčených antidepresivy než ve skupině, která dostávala placebo¹.

Ze skupiny antipsychotik byl nejčastěji označen jako podezřelé léčivo **kvetia-**

pin, který byl podán ve 2 hlášeních jako jediné léčivo. Reakce spojené s kvetiapi-
nem byly např. **akatazie, dysforie, hyperprolaktinémie, dyskineze, halucinace a potíže s chůzí**. Jako příklad uvádíme hlášení s dobře popsanou pozitivní dechallenge u 59leté pacientky s Parkinsonovou chorobou. Souběžná léčiva byla levodopa, karbidopa, entakapon, ropinirol, amantadin a citalopram. U pacientky se objevily halucinace, neklidný spánek a celková dyskineze. Pacientka uváděla, že po nasazení kvetiapinu 25 mg došlo k poruše spánku, která byla doprovázena pocitem neustálého zvonění budíku. Dále si pacientka stěžovala na dyskinezi celého těla s opakovanými pády. Po konzultaci s neurologem byl pacientce kvetiapin vysazen a reakce vymizely. Na základě SmPC se jedná o očekávané nežádoucí účinky².

Mezi přijatými hlášeními na antipsychotika figuruje celkově 5 hlášení, která popisují **hyperprolaktinémii**. Vždy se jednalo o očekávanou nežádoucí reakci, přesto považujeme za vhodné na tuto reakci upozornit.

Podaná léčiva jsou považována za nejčastější příčinu non-tumorózní hyperprolaktinémie a u pacientů léčených antipsychotiky dochází k rozvoji hyperprolaktinémie až v 70 % případů. Antipsychotika způsobují hyperprolaktinémii antagonismem dopaminových D₂ receptorů, kdy dochází k potlačení inhibičního efektu dopaminu na sekreci prolaktinu z hypofýzy³. Manifestace hyperprolaktinémie je u mužů a žen podobná, dochází např. k sexuální dysfunkci, infertilitě, galaktoree, snížení kostní denzity, osteoporóze a frakturám. U žen může navíc dojít k poruchám menstruace, hirsutismu a u mužů ke gynekomastií³.

Za fyziologické hodnoty prolaktinu jsou považovány hodnoty 15–20 ng/ml

u mužů a 20–25 ng/ml u negravidních žen. Lékově navozená hyperprolaktinémie je charakteristická hodnotami prolaktinu mezi 25–100 ng/ml, hodnoty nad 100 ng/ml jsou spojeny spíše s jinou příčinou (např. tumor hypofýzy)^{4/}. V případě symptomatických pacientů s podezřením na lékově navozenou hyperprolaktinémii je doporučeno antipsychotikum vysadit na 3 dny a provést opakované měření prolaktinu, kdy by mělo dojít k poklesu hodnot. Nemůže-li být antipsychotikum vysazeno, je vhodné např. snížit dávku, substituovat méně rizikové antipsychotikum anebo přidat dopaminergního agonistu D₂ receptorů^{3/}.

V minulém roce jsme přijali patientské hlášení od 32letého muže, který dlouhodobě užíval risperidon a objevily se u něj reakce jako je ztráta libida a nezáměr o druhé pohlaví. Souběžná léčiva byla paroxetin, burpopion a kvetiapin. Po návštěvě sexuologa byla zjištěna hyperprolaktinémie a nízká hladina testosteronu. Po konzultaci s psychiatrem došlo k vysazení risperidonu. Pacient uvedl, že několik měsíců po vysazení risperidonu došlo k vymizení popisovaných nežádoucích účinků.

Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC venlafaxin. Citováno 4.5. 2021. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
2. SÚKL. ATC, SmPC kvetiapin. Citováno 4. 5. 2021. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
3. Tewksbury A, Olander A. Management of antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Ment Health Clin. 2016; 6(4): 185–190.
4. Novák T. Hladiny prolaktinu a antipsychotika – kazuistická sdělení a výsledky vlastních měření. Solen (2003); 4(5): 217–220.

ANTIDIABETIKA

Perorální antidiabetika

V roce 2020 bylo na SÚKL nahlášeno **36** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny A10B, A10X.

Nejvíce hlášení jsme obdrželi na **metformin** (18). Byly hlášeny reakce odpovídající údajům popsaným v informaci o přípravku (SmPC), např. **gastrointestinální dyskomfort, kopřivka** při generické substituci, deficit vitamínu B12 při dlouhodobém podávání, hypoglykémie často v důsledku nedodržování léčby pacientem či nevhodně nastavené léčby a s tím související komplikace dekompenzovaného diabetes mellitus 2 typu. Stejně jako v loňském roce jsme obdrželi 3 hlášení **laktátové acidózy**, velmi vzácné, ale závažné až fatální metabolické komplikace, které se blíže věnujeme v tomto čísle zpravodaje v rubrice Nahlásili jste nám (článek Metformin a laktátová acidóza).

Dále byla přijata hlášení na dulaglutid, gliklazid, glibenklamid, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, liraglutid, semaglutid, dapagliflozin, kanagliflozin, empagliflozin a repaglinid. Nejčastěji byly hlášeny očekávané nežádoucí účinky, jako jsou hypoglykémie, gastrointestinální potíže či infekce močových cest. Dva případy podezření na maligní nádor pankreatu byly hlášeny v souvislosti s užíváním dulaglutidu. O tomto tématu jsme podrobně psali ve zpravodaji č. 3/2020 stejně jako o riziku rozvoje anémie v souvislosti s užíváním gliklazidu. Pacient užívající kanagliflozin s námi konzultoval své potíže ohledně bolesti v prstu nohy a změny zbarvení kůže. Jelikož kanagliflozin byl v dlouhodobých klinických studiích spojen se zvýšeným rizikem amputace v oblasti dolních kon-

četin hlavně na prstech a nártu v porovnání s placebem, připomínáme, že pacienti by měli ihned informovat svého ošetřujícího lékaře při rozvoji kožních vředů, infekcí, osteomyelitidy nebo gangrény na dolních končetinách. Včasná léčba spolu se změnou léčby může předejít amputacím v oblasti dolní končetiny.

Inzuliny

V roce 2020 bylo přijato **13** hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiv spadajících do ATC skupiny A10A. Většina hlášení (11) byla klasifikována jako závažná a očekávaná. Nejpočetněji zastoupenými byly léčivé přípravky obsahující insulin aspart (6) a insulin glargin (4). Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi byla diabetická ketoacidóza v souvislosti s podezřením na závadu v kvalitě přípravku, která ale nebyla v žádném z případů potvrzena.

ANTIEPILEPTIKA

V roce 2020 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **41 případů** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antiepileptik, což je obdobné jako v předchozím roce.

Nejčastější byla hlášení na léčivé přípravky s obsahem **pregabalinu** (9 případů). Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky pregabalinu patřily **poruchy oka** (rozmazané vidění, dvojité vidění, obtížné zaostření očí) a **alergické reakce** (otok rtu, kopřivka). Tyto nežádoucí účinky jsou známé a jsou uvedeny v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

Dalšími látkami ve skupině antiepileptik, které v hlášeních figurovaly, byly léčivé látky lamotrigin (7 případů) a levetiracetam (7 případů). U **lamotriginu** byly popisovány poruchy kůže a podkožní

tkáně (vypadávání vlasů, řídnutí vlasů, vyrážka), poruchy nervového systému (ospalost, závrať, bolest hlavy) a gastrointestinální poruchy (nevolnost, zvracení, průjem). Tyto nežádoucí účinky patří mezi očekávané a jsou uvedeny v informaci o přípravku (SmPC, PIL). U **levetiracetamu** byly nejčastěji hlášeny poruchy nervového systému (ospalost, psychogenní neepileptický záchvat). Symptomy psychogenního neepileptického záchvatu jsou nejčastěji zavřené oči s aktivním odporem proti otevření, rychlý třes končetin, asynchronní pohyby končetin a rychlé laterolaterální pohyby hlavy (charakteru ne-ne)%. Psychogenní neepileptický záchvat není známým nežádoucím účinkem levetiracetamu (není uveden v souhrnu informací o přípravku). Toto podezření na nežádoucí účinek bylo hlášeno ve 2 případech, které byly hlášeny ošetřujícím lékařem.

Literatura

1. Nežádal T. Psychogenní neepileptické záchvaty. *Neurol praxi*, 2015, 16(5), 286-289.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

Během loňského roku SÚKL přijal celkem **153** hlášení podezření na nežádoucí účinky související s užíváním antikoagulancií a antitrombotik, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny B01A, což je srovnatelný počet s předchozími lety.

Nejčastějším nežádoucím účinkem antikoagulační léčby je **krvácení**. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním chirurgickém výkonu nebo operaci. Ke zvýšení povědomí o tomto riziku by pacienti léčení tzv. novými či přímými perorálními antikoagulanciemi, označovaným též NOAC či DOAC,

(apixaban, dabigatran etaxilát, rivaroxaban) měli u sebe nosit Kartu pacienta a vždy ji ukázat při návštěvě lékaře. Pro lékaře jsou k dispozici podrobné edukační materiály k minimalizaci rizika krvácení. V loňském roce došlo k rozšíření schválené indikace pro použití dabigatranu a rivaroxabanu pro pediatrickou populaci, a proto je důležité, aby rodiče a pečovatelé byli důkladně seznámeni s příznaky krvácení, s důležitostí dodržovat léčbu a v jakých situacích se mají obrátit na ošetřujícího lékaře. Jelikož bylo pozorováno zvýšené riziko krvácení u starších pacientů (nad 75 let), držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků provádí další sledování a analýzu, která určí, zda by pro tyto pacienty mohly být přínosné změny v dávkování.

Látkou, na kterou jsme přijali nejvíce hlášení, je stejně jako v předchozích letech **dabigatran etaxilát** (s počtem **58** hlášení). Průměrný věk pacientů byl 78 let.

Většina nahlášených případů podezření na nežádoucí účinky dabigatranu v roce 2020 popisovala očekávané krvácivé komplikace, a to zejména gastrointestinální krvácení včetně meleny, hematemézy a enteroragie, dále například mozkové krvácení, krvácení související s výkonem, či epistaxi. Celkem 8 případů bylo fatálních, což je méně než v předchozích dvou letech. Jednalo se nejčastěji o polymorbidní pacienty, kde nelze vyloučit souběžný vliv základního onemocnění, případně úrazu a rozvoje krvácivých komplikací. Zaznamenány byly také případy ischemické mozkové příhody nejčastěji z důvodů progresu zdravotního stavu pacienta. Také jsme přijali hlášení na selhání léčby u pacienta neznámého věku vážícího 120 kg užívajícího 150 mg dabigatranu 2x denně, u kterého došlo k rozvoji hluboké žilní trombózy, žilní trombózy pánve a plicní embolie. Zatím jsou jen velmi omezená klinická doporučení ohledně dávkování u pacientů s tělesnou hmot-

ností < 50 kg nebo > 110 kg. Dle SmPC se nedoporučuje úprava dávky, ale pouze zvýšený klinický dohled.

Na látku **apixaban** jsme v loňském roce obdrželi **15** hlášení. Nejčastěji se jednalo o krvácivé příhody, v jednom případě došlo k výskytu alopecie u 41leté pacientky po měsíčním užívání apixabanu a levothyroxinu. Hlášeny byly i případy plicní embolie, trombózy nebo recidivující hluboké žilní trombózy nejčastěji z důvodů progresu zdravotního stavu pacienta nebo jako pooperační komplikace.

Další látkou řadící se do skupiny NOAC je **rivaroxaban**, na který jsme v roce 2020 obdrželi **7** hlášení. Nejčastěji bylo hlášeno krvácení (oční, intracerebrální, subarachnoidální, krvácení po výkonu, hematurie).

Nežádoucí účinek po užití **warfarinu** byl hlášen v **19** případech. Ve většině případů se opět jednalo o krvácivé stavy. U 4 pacientů se vyskytly velmi vzácné alergické reakce (svědivá vyrážka až generalizovaný exantém). Zaznamenán byl případ kožní nekrózy u pacienta léčeného jeden rok a kalcifikace arteriální stěny u pacienta léčeného více než 8 let. Obojí patří mezi očekávané nežádoucí účinky vyskytující se s frekvencí vzácně, respektive velmi vzácně. Podobně jako v loňském roce 2 pacienti nahlásili alopecii, která je po warfarinu velmi vzácná a měla by být reverzibilní. Warfarin má úzké terapeutické rozmezí a při jakékoli souběžné léčbě je nutná opatrnost. Zvýšení účinku může vyvolat nežádoucí účinky, jako např. při kombinaci s amoxicilinem (zvýšení INR) nebo statiny (myalgie, až rabdomyolýza).

Na látku **alteplasa** patřící mezi antitrombotika bylo přijato celkem **8** hlášení, ve většině případů se jednalo o různé hypersenzitivní reakce projevující se jako anafylaktický šok, angioedém, otok jazyka, či otok obličeje.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Vakcíny proti COVID-19 - od zahájení očkování vakcínami proti COVID-19 se mezi důležité informace o bezpečnosti často dostávají nové údaje právě o těchto vakcínách. Jsou zveřejňovány v samostatné části webu SÚKL, kam je vstup přes červený odkaz COVID-19 (<https://www.sukl.cz/covid-19>). Zde jsou pod nadpisy s názvem jednotlivých vakcín řazeny články s důležitými informacemi o jejich bezpečnosti.

Zatím nejčastěji zmiňovaným velmi vzácným, ale závažným bezpečnostním problémem vektorových vakcín je syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS). V tomto čísle zpravodaje mu věnujeme samostatný článek.

Je zcela běžné, že po registraci léčiva a zahájení jeho používání v lékařské praxi se objevují nové nežádoucí účinky, které nebyly dostatečně či vůbec pozorovány v klinických hodnoceních. Díky průběžnému sledování všech nahlášených či publikovaných podezření na nežádoucí účinky a jejich pečlivému hodnocení se tak během poregistračního používání léčiva doplňují další informace o bezpečnostním profilu. Pro vakcínu Comirnaty tak byly do informací o přípravku doplněny reakce: anafylaxe, kožní vyrážka a svědění, kopřivka, angioedém, průjem a zvracení a otok obličeje u osob, kterým byly aplikovány injekce dermálních výplní. Pro vakcínu Covid-19 Vaccine Moderna byl doplněn průjem a opožděné reakce v místě vpichu. Pro vakcínu Vaxzevria byla doplněna trombocytopenie (jako přechodná až mírná byla hlášena často) a dále již zmíněný TTS, který je uveden jako velmi vzácný nežádoucí účinek, s kontraindikací pro podání další dávky osobám, které měly TTS po první dávce. V bodu 4.4 SmPC jsou popsány příznaky TTS a doporučení pro diagnostiku a léčbu. Stejně informace o TTS jako pro vakcínu Vaxzevria byly doplněny i pro vakcínu Covid-19 Vaccine Janssen,

protože u obou vakcín s adenovirovým vektorem je pravděpodobné obdobné riziko TTS.

Během posledních měsíců byly zveřejněny další důležité informace o bezpečnosti ostatních léčiv:

Amfepramon – v únoru 2021 zahájil výbor PRAC celoevropské přehodnocení (referral) léčivých přípravků obsahujících léčivou látku amfepramon ze skupiny antibezitik, které si vyžádala rumunská léková agentura. Důvodem bylo nedávné zhodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (tzv. PSUR), které přineslo obavy týkající se rizika srdečních problémů, vysokého krevního tlaku v plicních cévách, užívání těchto léčivých přípravků déle než 3 měsíce, překračování maximální doporučené dávky a užívání během těhotenství i přesto, že to není doporučeno. Cílem bude zvážit jak přínosy, tak bezpečnost léčivých přípravků s amfepramonem. V ČR nemáme v současné době registrován žádný léčivý přípravek s touto látkou. Více zde <https://www.sukl.cz/amfepramon-zahajeno-evropske-prehodnoceni>

Ifosfamid – v březnu 2021 bylo dokončeno celoevropské přehodnocení známého rizika encefalopatie spojeného s léčbou ifosfamidem a to na základě výsledků 2 studií. Data z těchto studií naznačovala, že může existovat vyšší riziko u ifosfamidu v lékové formě již připraveného roztoku než u lékové formy prášku. Výbor PRAC se usnesl, že z důvodu omezených dat nelze toto riziko potvrdit, ani vyvrátit. Zároveň doporučil doplnit již existující varování v SmPC a PIL o nejnovější informace týkající se rizika encefalopatie včetně jeho charakteristik a rizikových faktorů a také zdůraznit potřebu pečlivě monitorovat pacienty. Výbor PRAC uzavírá, že přínosy ifosfamidu ve formě infuzního roztoku v léčbě výše zmíněných závažných onemocnění převažují nad riziky spojenými s jeho použitím. Společnosti, které uvádějí na trh ifos-

famid ve formě roztoku, budou muset za účelem stanovení optimálních podmínek skladování provést studie zkoumající stabilitu léčivých přípravků. V ČR není registrován žádný přípravek obsahující ifosfamid v lékové formě roztoku. Ve formě prášku je v ČR registrován léčivý přípravek Holoxan. Další informace zde <https://www.sukl.cz/ifosfamid-zavery-celoevropskeho-prehodnoceni-rizika>

Zynteglo – v polovině března 2021 jsme Vás informovali o zahájení referralu na léčivý přípravek genové terapie Zynteglo, který je indikován k léčbě vzácného hematologického onemocnění beta-talasémie. Důvodem k přehodnocení byl výskyt případu akutní myeloidní leukémie (onkologického onemocnění krve) u pacienta léčeného podobným lékem s názvem bb1111. Více informací zde <https://www.sukl.cz/zynteglo-zahajeni-evropskeho-prehodnoceni>

U přípravku Zynteglo nebyly doposud hlášeny žádné případy leukémie. Možnost, že tento typ genové terapie může způsobit onkologická onemocnění krve (inzerční onkogeneze), je však považována za potenciální riziko charakterizované již během registrace přípravku. Pacienti, kteří byli léčeni tímto lékem, jsou nadále dlouhodobě sledováni a zařazeni do registru pacientů. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) a Výbor pro moderní terapie (CAT) prozkoumají společně všechny údaje a v případě potřeby se rozhodne o příslušných regulačních opatřeních pro přípravek Zynteglo. Přípravku Zynteglo bylo uděleno podmíněčné rozhodnutí o registraci v květnu 2019. To znamená, že výrobce je povinen shromáždit a poskytnout více důkazů o prospěšnosti léčivého přípravku. EMA pravidelně a průběžně kontroluje všechny nové informace, aby aktualizovala souhrn informací o léčivém přípravku a podmínky jeho použití.

Přehled edukačních materiálů

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

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

Schválené edukační materiály k přípravkům, používaným v ČR, jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRe-

cept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu váží tyto materiály, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníci se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Únor 2020 – Květen 2021

7.5.2021	florbetaben (18F) / Neuraceq / LACOMED, spol. s.r.o. Nedílnou součástí EM je slovní přednes, aby byla zajištěna jejich přesná a spolehlivá interpretace. Z toho důvodu není obsah EM zveřejněn.
7.5.2021	Aktualizace: natrii oxybutyras / Xyrem 500 mg/ml perorální roztok / UCB Pharma Ltd.
30.4.2021	Aktualizace: avelumab / Bavencio / Merck Europe B.V.
27.4.2021	Aktualizace: gilteritinib / Xospata / Astellas Pharma s.r.o.
23.4.2021	Aktualizace: fingolimod / Gilenya / Novartis Europharm Limited
20.4.2021	Aktualizace: atezolizumab / Tecentriq / Roche, s.r.o.
15.4.2021	Aktualizace: voretigenum neparvovecum / LUXTURN / Novartis
13.4.2021	dihydrát naloxon-hydrochloridu / Nyxoid / Mundipharma GesmbH. Austria
12.4.2021	Aktualizace: lutetii (¹⁷⁷ Lu) oxodotreotidum / Lutathera / Advanced Accelerator Applications
9.4.2021	Aktualizace: selezipag / Uptavi / Janssen-Cilag International N.V., Beerse
7.4.2021	Aktualizace: leuprorelin - acetát/ Eligard 7,5mg, 22,5mg, 45 mg / Astellas Pharma s.r.o.
1.4.2021	belantamab mafodotin / Blenrep / GlaxoSmithKline, s.r.o.
29.3.2021	brigatinib / Alunbrig / Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
19.3.2021	Aktualizace: brolucizumab / Beovu / Novartis Europharm Limited, Dublin
17.3.2021	Aktualizace: tenofovir disoproxil a emtricitabin / všechny LP obsahující tenofovir disoproxil a emtricitabin / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
17.3.2021	Aktualizace: tenofovir-disoproxil / všechny LP obsahující tenofovir-disoproxil a mající pediatrickou indikaci / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
15.3.2021	Aktualizace: ulipristal acetát/ Esmya / Gedeon Richter Plc., Budapešť
4.3.2021	Aktualizace: romiplostim / Nplate / Amgen, s.r.o.
2.3.2021	autologní anti-CD19-transdukované CAR-T buňky / Yescarta a Tecartus / Kite Pharma EU B.V.
1.3.2021	Aktualizace: alglukosidáza alfa/ MYOZYME / Genzyme Europe B.V, Amsterdam

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, tzv. Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), jsou informační dopisy zasílané držiteli rozhodnutí o registraci zdravotnickým pracovníkům příslušné odbornosti v případě zjištění nové, důležité bezpečnostní informace. Tyto dopisy jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v záhlaví červeným nápisem **CAVE!**

Důvodem vytváření a distribuce DHPC je, aby byly zdravotnickým pracovníkům urychleně předány **nové, důležité**, zpravidla bezpečnostní informace o léčivé látce nebo léčivém přípravku s cílem ochránit zdraví pacienta a dalších osob, které s přípravkem přicházejí do kontaktu, a dále aby byly předány informace o možné minimalizaci rizik.

Jsou rozesílány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo e-mailem) a jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá software informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu 6 měsíců od jeho zveřejnění.

Únor 2021 – Květen 2021

26.4.2021	COVID-19 Vaccine Janssen/ Janssen-Cilag International NV
COVID-19 Vaccine Janssen: souvislost mezi vakcínou a výskytem trombózy v kombinaci s trombocytopenií. DHPC	
16.4.2021	aflibercept / Eylea / Bayer AG
EYLEA 40 mg/mL (aflibercept roztok pro intravitální injekci): Vyšší riziko zvýšení nitroočního tlaku při použití předplněné injekční stříkačky. DHPC	
13.4.2021	Vaxzevria/ Astra Zeneca AB
Vaxzevria/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: vztah mezi vakcínou a výskytem trombózy v kombinaci s trombocytopenií. DHPC	
25.3.2021	atezolizumab / Tecentriq / Roche s.r.o.
Tecentriq (atezolizumab): riziko těžkých kožních nežádoucích účinků (SCAR). DHPC	
24.3.2021	tofacitinib / Xeljanz / Pfizer
Xeljanz (tofacitinib): Prvotní výsledky klinické studie ukazují na zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod a malignit (vyjma NMSC) při užívání tofacitinibu ve srovnání s TNF- α inhibitory. DHPC	
24.3.2021	COVID-19 Vaccine AstraZeneca / AstraZeneca AB
COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Riziko trombocytopenie a poruchy koagulace. DHPC	
18.3.2021	onasemnogene abeparvovec / Zolgensma / AveXis EU Limited, Dublin
Zolgensma (onasemnogen abeparvovec): Riziko trombotické mikroangiopatie. DHPC	