

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

S pokračujícím očkováním proti infekci covid-19 neklesá zájem o bezpečnost očkování a o hlášení podezření na jeho možné nežádoucí účinky. V roce 2020 přijal SÚKL necelých 3 000 hlášení podezření na nežádoucí účinky všech léčivých přípravků za celý rok (přesně 2 904 hlášení). Letos na konci srpna už máme přes 10 000 hlášení, z toho se přibližně 8 000 hlášení týká vakcín proti covid-19. Připomínáme, že pravidelně aktualizované informace o počtu nahlášených podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covid-19, včetně počtu jednotlivých typů hlášených reakcí a výčtu konkrétních reakcí ke každému typu, jakož i počet nahlášených úmrtí podezřelých z možného vztahu k očkování jsou uvedeny na webové stránce SÚKL <https://www.sukl.cz/tydenni-zpravy-o-prijatych-hlasenich-podezreni-na-nezadouci>. Tyto údaje jsme zveřejňovali donedávna každý týden vždy ve čtvrtek ráno, nyní přecházíme na zveřejňování 1x za 2 týdny. Zveřejněné údaje jsou doplněny vysvětlením, že se nejedná o prokázané nežádoucí účinky vakcín, ale pouze o nahlášená podezření na možné nežádoucí účinky. Čím více dobře dokumentovaných hlášení dostáváme, tím lépe nám to umožňuje zhodnotit pravděpodobnost kauzálního vztahu, a to zejména proto, že všechna hlášení jsou přeposílána do evropské databáze EudraVigilance, zde jsou průběžně monitorována a slouží k společným celoevropským hodnocením možných nových nežádoucích účinků.

Hlášení již známých nežádoucích účinků, které jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku, nemá pro další hodnocení větší význam. Výjimkou jsou však situace, kdy již známá nežádoucí reakce má některé nové aspekty – např. je závažnější, než je dosud známo, nebo dlouhodobě přetrvává. Taková hlášení pomohou lépe poznat již známé reakce. Velmi důležité je hlásit podezření na reakci, která není dosud pro danou vakcínu známa. Aby bylo možné správně vyhodnotit, zda se jedná skutečně o nežádoucí účinek, jsou nutné podrobnější údaje – zejména relevantní anamnéza pacienta, nástup a průběh příznaků. Lékař má hlásit vždy, když získá podezření, že by pacientovy potíže mohly být způsobeny léčivým přípravkem, a přitom se jedná o závažné či neočekávané potíže. Zhodnocení, zda bylo jeho podezření správné, už náleží Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv a ostatním regulačním autoritám. Informace o hlášení jsou dostupné na webu SÚKL na odkazu <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>, přímo na webu je možné vyplnit a odeslat webový formulář.

Obsah

Úvod

▶ **strana 1**

Nahlásili jste nám . . .

Flutikason-propionát a hypersenzitivní reakce

Metformin a laktátová acidóza: nové případy za rok 2021

▶ **strana 2**

Vakcíny Comirnaty a Spikevax a riziko myokarditidy a perikarditidy

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2020 – 2. část

▶ **strana 3**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

▶ **strana 6**

Přehled edukačních materiálů

▶ **strana 7**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

▶ **strana 8****vydává:****Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

 SÚKL

Nahlásili jste nám...

Flutikason-propionát a hypersenzitivní reakce

SÚKL přijal hlášení od pacientky, ve kterém popisovala otok kolem oka, nažloutlý hnis v oku a svědivou vyrážku, která se u ní objevila zejména v pravé části obličeje, na předloktí a stehnech. Tyto reakce dále doprovázela bolest hlavy. K uvedeným nežádoucím projevům došlo v návaznosti na aplikaci přípravku obsahujícího flutikason-propionát ve formě nosního spreje, asi za 5 minut od vstříku. Po zaléčení protialergickou léčbou došlo během několika dnů k výraznému zlepšení až k úplnému odeznění popisovaných reakcí. Jednalo se o první podání tohoto

přípravku, které pacientka již víckrát nepakovala. I když flutikason je kortikoid a ve formě nosního spreje je používán k léčbě alergické rinitidy, může sám alergické reakce vyvolávat. Souhrn údajů o přípravku uvádí mezi nežádoucími účinky hypersenzitivní reakce a anafylaxe, zahrnující bronchospasmus, kožní vyrážku a edém obličeje nebo jazyka s frekvencí „velmi vzácné“.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme (za období od 1. 1. 2004) další 3 hlášení pro flutikason-

-propionát, z nichž 2 popisují hypersenzitivní projevy, a to v jednom z případů nezávažnou vyrážku a ve druhém anafylaktický šok vyžadující hospitalizaci pacienta. I když takto závažná hypersenzitivní reakce po topickém podání flutikasonu je extrémně vzácná, je třeba pamatovat i na takovou možnost závažného nežádoucího účinku. Hlášenou reakcí třetího zaznamenaného případu bylo krvácení z nosu, které lze přisoudit nežádoucím účinkům rovněž identifikovaným pro daný přípravek, a to výskytu suché nosní sliznice a jejího podráždění.

Metformin a laktátová acidóza: nové případy za rok 2021

Metformin, samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy, je považován za první volbu při léčbě diabetes mellitus typu 2. Patří dnes k nejbezpečnějším lékům ve své kategorii a je široce předepisovaný. Přesto je nutné nezapomínat na riziko velmi vzácné ale často fatální laktátové acidózy, zejména u geriatrických pacientů s renálním poškozením.

V minulém Zpravodaji č. 2/2021 jsme souhrnně informovali o přehledu 38 hlášení obdržených v letech 2016–2020 a připomněli jsme cílený [dotazník](#), který má sloužit k doplnění každého iniciálního hlášení a je dostupný na webu SÚKL od roku 2017.

V letošním roce nám až do konce června nebylo hlášeno žádné podezření na laktátovou acidózu asociovanou s metforminem. Nyní však evidujeme celkem 5 nových hlášení (do 15. 8. 2021), což je druhý nejvyšší počet

za kalendářní rok. 4 hlášení vycházejí z literární publikace *Bureš Z, Albrecht D: Závažná diagnóza u geriatrického pacienta – laktátová acidóza asociovaná s metforminem. Geriatrie a Gerontologie. 2021; 55(2): 92-100* a sledují pacienty metabolické jednotky intenzivní péče jedné kliniky. Poslední případ nám nahlásil lékař. Průměrný věk postižených pacientů byl 74 let (tj. o 10 let více než v souboru pacientů z let 2016–2020) a opět byly častěji zastoupeny ženy (4). Průměrná denní dávka podávaného metforminu byla 2 300 mg. V jednom případě pacientka užívala kombinovaný přípravek s linagliptinem. Všichni pacienti se léčili s dalšími onemocněními. Shodně jako v předchozím souboru patřily mezi první příznaky několik dní trvající běžné gastrointestinální potíže jako bolesti břicha, zvracení, průjem a dehydratace. Jedna pacientka pro své potíže opakovaně navštívila lékaře a při každé z návštěv bylo provedeno

biochemické vyšetření. I přes zřejmou progresi renální insuficience mezi jednotlivými návštěvami a přítomnou hyperkalemii společně s anamnézou dehydratace nebyl metformin vysazen. Později byla pacientka hospitalizována s téměř stonásobnou sérovou hladinou metforminu oproti terapeutickému rozmezí. Ve dvou případech vedlo infekční onemocnění k dehydrataci s renálním selháním a k následnému rozvoji fatální laktátové acidózy.

Protože je prevence nejdůležitější, znovu připomínáme, že je nutné důsledně dodržovat kontraindikace podávání metforminu. Při prvních i banálních příznacích je nezbytné okamžité vysazení metforminu a zahájení léčby, aby se předešlo akumulaci metforminu s vyjádřením jeho toxického účinku. Chybná diagnostika a opožděné zahájení léčby mohou přispět k fatálnímu konci.

Vakcíny Comirnaty a Spikevax a riziko myokarditidy a perikarditidy

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) zhodnotil na svém červencovém jednání všechny dostupné údaje o nahlášených případech myokarditidy a perikarditidy po očkování mRNA vakcínami Comirnaty a Spikevax a dospěl k závěru, že se jedná o možné velmi vzácné nežádoucí účinky těchto vakcín.

Dle sdělení na webu EMA^{1/} ze dne 9. 7. 2021 byly do tohoto hodnocení zahrnuty všechny údaje nashromážděné do konce května 2021 - v Evropském hospodářském prostoru (EHP) se jednalo o 145 případů myokarditidy hlášených po vakcíně Comirnaty a 19 případů po vakcíně Spikevax a dále o 138 případů perikarditidy hlášených po Comirnaty a 19 případů po Spikevax. Do konce května 2021 bylo v EHP podáno přibližně 177 milionů dávek vakcíny Comirnaty a 20 milionů dávek vakcíny Spikevax. Frekvenci výskytu nelze z dostupných údajů určit; myokarditida a perikarditida nebyly pozorovány v klinických studiích,

ale až během poregistračního používání vakcín.

Většina případů myokarditidy a perikarditidy se vyskytla během 14 dní po očkování, častěji po 2. dávce vakcíny a častěji u mladších mužů. V pěti z nahlášených případů z EHP došlo k úmrtí, postižené osoby byly buď v pokročilém věku, nebo měly závažná souběžná onemocnění.

I když je výskyt myokarditidy a perikarditidy velmi vzácný, je důležité informovat očkované o tomto možném riziku. V případě rozvoje potíží, mezi něž patří dušnost, palpitace či bolest na hrudi, je velmi důležité tyto potíže nepodceňovat, ale podstoupit okamžitě vyšetření, léčbu a klidový režim. Diagnostika i léčba má být konzultována s kardiologem, včasné zahájení léčby je velmi důležité.

Výbor PRAC dále průběžně sleduje a hodnotí další hlášené případy, pokud dojde ke zjištění nových údajů, budeme o nich informovat. V současné době nejsou dostupné údaje, které by pomohly

k doporučení, jak přistoupit k druhé dávce vakcíny u osoby, která měla myokarditidu/perikarditidu po první dávce. Není zatím známo, zda v takovém případě mohou po druhé dávce nastat ještě závažnější potíže. O podání druhé a další dávky očkování musí rozhodnout individuálně ošetřující lékař, který zváží konkrétní možné riziko závažného průběhu infekce covid u daného pacienta a jeho celkový zdravotní stav spolu s průběhem a závažností myokarditidy/perikarditidy po první dávce očkování. Je-li to možné, je vhodné 2. dávku odložit co nejdéle a vyčkat, až bude známo více údajů.

Pro vektorové vakcíny Vaxzevria a Janssen zatím nebyla prokázána kauzální souvislost s myokarditidou/perikarditidou, další hodnocení probíhá.

Literatura

1. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-possible-link-very-rare-cases-myocarditis-pericarditis>

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2020 – 2. část

KOMBINOVANÁ HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA

V roce 2020 bylo na SÚKL přijato celkem **18 hlášení** podezření na nežádoucí účinky týkající se léčivých přípravků kombinované hormonální antikoncepce (CHC), což je o 7 hlášení více než v loňském roce.

Jednalo se o léčivé přípravky s obsahem následujících kombinací účinných látek: ethinylestradiol (EE)/gestoden,

EE/drospirenon, EE/norelgestromin, EE/dienogest, EE/etonogestrel a EE/cyproteron acetát.

Nejvíce hlášení (7) bylo stejně jako v minulém roce přijato pro kombinaci **EE/drospirenon**. U této kombinace byly hlášeny různorodé nežádoucí účinky: akné, atopický ekzém, bolest a citlivost prsu, otok prsu, svědění kůže celého těla, vypadávání vlasů. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou očekávané.

Dvě hlášení se týkala nežádoucích účinků nahlášených v souvislosti s vaginálními kroužky. Jednalo se o reakce lokální – otok a podráždění genitálií, svědění, v jednom případě byl hlášen otok rukou a obličeje. Očekávané nežádoucí reakce byly nahlášeny i v případě kombinace EE/norelgestromin, kdy se objevily kožní reakce, pálení a zarudnutí v místě aplikace. Tato antikoncepce je dostupná ve formě transdermálních náplastí.

Jedno hlášení popisuje nechtěné otěhotnění při užívání přípravku s obsahem EE/gestodenu, došlo tedy k selhání účinnosti CHC. V jednom případě (EE/cyproteron acetát) žena zapoměla tabletu užít, ale k otěhotnění nedošlo.

V jednom případě byla nahlášena hluboká žilní trombóza ve spojitosti s užíváním kombinovaného hormonálního kontraceptiva s obsahem EE/gestodenu. Tento nežádoucí účinek se objevil po osmi letech užívání CHC. Žilní tromboembolismus je známou a závažnou komplikací, která se v souvislosti s užíváním CHC vzácně vyskytuje. Riziko tromboembolismu je nejvyšší během prvního roku užívání CHC, popřípadě po delší přestávce (více než 4 týdny) v jejím užívání a opětovném nasazení. Frekvence výskytu tvorby sraženin se dále odvíjí od typu progestagenní složky obsažené v daném kontracepčním přípravku, přičemž CHC s obsahem levonorgestrelu, noretisteronu či norgestimátu jsou považovány za přípravky s relativně nejnižším rizikem tromboembolií.

O možném riziku žilního (VTE) a arteriálního (ATE) tromboembolismu informují lékaře i pacientky Edukační materiály. V roce 2021 dochází k přehodnocení efektivity těchto Edukačních materiálů jak pro lékaře, tak pro pacientky.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S OBSAHEM LEVONORGESTRELU

V roce 2020 bylo na SÚKL přijato celkem **191 hlášení** týkajících se podezření na nežádoucí účinky spojené s nitroděložními tělisky s levonorgestremem (**LNG-IUS**), což je obdobné jako v předchozím roce (o 2 hlášení více).

Mezi nejčastěji hlášená podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s LNG-IUS patří krvácení různého rozsahu od špinění až po velmi silné prolouvané krvácení a bolesti břicha. **Krvácení** je velmi častým nežádoucím účinkem a v loňském roce bylo hlášeno ve **122** případech. Z nich

v 8 případech šlo o velmi silné nebo prolouvané krvácení. **Bolest břicha**, jako další často se vyskytující nežádoucí účinek, byla nahlášena v 55 případech. Mezi hlášenými bolestmi břicha dominovala bolest dolní poloviny břicha, která byla ze zmíněných padesáti pěti případů zaznamenána 41krát.

U LNG-IUS může rovněž docházet k jejich nežádoucí **dislokaci, částečnému vypuzení** nebo **úplnému vypuzení (expulzi)**. Bylo přijato celkem **113** hlášení obsahujících některou z těchto reakcí. Ve **45** případech je v hlášení uvedeno **vypuzení** LNG-IUS. Pokud není LNG-IUS úplně vypuzeno, ale je dislokováno, popř. vypuzeno jen částečně, správný postup dle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) je jeho vyjmutí a případné nahrazení novým systémem. **Dislokace**, kde byl postup v souladu s doporučeními v SmPC a dislokovaný systém byl vyjmut, popř. nahrazen systémem novým, byla nahlášena v **71** případech. Ve **42** případech došlo k repozici nebo pokusům (i vícečetným) o repozici již dislokovaného LNG-IUD. Jedná se však o tzv. off-label postup, který není v souladu se souhrnem údajů o přípravku. Oproti minulému roku (9 případů reponovaného LNG-IUD) pozorujeme nárůst těchto případů. Při tomto off-label postupu se mimo jiné také zvyšuje riziko **perforace dělohy**. Ta se objevila celkem v **10** hlášeních, z nichž ve 3 případech byla perforace spojena s reponováním LNG-IUD. V **6** případech byla repozice provedena za hospitalizace v celkové anestezii. Pouze v jednom z těchto šesti případů jsou uvedeny komplikace, které bránily ambulantnímu vyjmutí LNG-IUS.

V **9** hlášeních byla zaznamenána **deprese** či **depresivní porucha**, ve 2 hlášeních se objevila **duševní nerovnováha** či **duševní porucha** v souvislosti s LNG-IUS.

Ve **13** případech byla hlášena **neúčinnost** či nedostatečný účinek LNG-IUS a došlo k otěhotnění. Z přijatých 13 hlášení bylo u **4** pacientek nahlášeno **mimoděložní (ektopické) těhotenství**.

Pokud žena otěhotní se zavedeným LNG-IUS, musí být vyloučeno ektopické těhotenství, popřípadě má být provedeno vyjmutí nitroděložního tělíska, neboť může zvyšovat riziko potratu či předčasného porodu. Během těhotenství se zavedeným LNG-IUS byly také pozorovány izolované případy maskulinizace zevních genitálií u ženských plodů, které byly vystaveny lokálnímu působení levonorgestrelu.

O riziku ektopického těhotenství informují edukační materiály pro LNG-IUS určené pro lékaře. V roce 2021 dochází k jejich aktualizaci, materiály budou společné pro všechny LNG-IUS obchodované v ČR, budou v nich přehledně uvedeny aktualizované informace o jednotlivých IUS a zdůrazněny rozdíly mezi nimi. Každé balení LNG-IUS je navíc vybaveno kartičkou pro pacientku, kam lékař uvede mimo jiné i nejzazší datum vyjmutí LNG-IUS. Tak je zajištěno, že pacientka bude mít nitroděložní tělísko zavedeno pouze po maximální bezpečnou dobu, která je pro daný typ LNG-IUS uvedena v souhrnu informací o přípravku.

Poměrně velké množství přijatých hlášení není ukazatelem toho, že by LNG-IUS vykazovaly větší výskyt nežádoucích účinků než jiné léčivé přípravky hormonální antikoncepce. LNG-IUS jsou stále pod drobnohledem sledování nežádoucích účinků v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů držitele rozhodnutí o registraci Bayer. U jiných léčivých přípravků hormonální antikoncepce k takto podrobnému sledování nedochází, a proto jsou na SÚKL zasílána pouze spontánní hlášení, kterých je podstatně méně.

HYPOLIPIDEMIKA

V roce 2020 přijal Státní ústav pro kontrolu léčiv **59** hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání účinné látky upravující hladinu lipidů. Z nich ve většině (44 případů) byl alespoň jednou

z podezřelých účinných látek statin (inhibitor HMG-CoA reduktázy). 29 případů (49 %) ze všech nahlášených 59 případů bylo hlášeno jako závažné; žádný případ nepopisoval úmrtí, ale v 8 nahlášených případech byl pacient kvůli zjištěné reakci hospitalizován. Ve 23 případech podezření na závažný nežádoucí účinek byl označen statin, ve 4 případech inhibitor PCSK-9, v 5 případech ezetimib a v jednom případě fenofibrát. Ve 20 případech byl lék upravující hladinu lipidů označen jako jediný podezřelý z nežádoucího účinku, v některých případech bylo označeno více podezřelých účinných látek v rámci jednoho hlášení.

Nejvíce závažných hlášení mělo zakódované nežádoucí účinky spadající do SOC skupiny reakcí Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (13), SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace (13), SOC Vyšetření (10), SOC Poruchy ledvin a močových cest (8). Do SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně byla v rámci závažných hlášení nahlášena 11x **myalgie**, ve 3 případech **rabdomyolýza** a v jednom případě **imunitní nekrotizující myopatie**. Dva případy rabdomyolýzy ze tří nahlášených byly v důsledku chyby v medikaci (interakce s potravou nebo s léčivým přípravkem). Do SOC Poruch ledvin a močových cest SÚKL v roce 2020 přijal nejčastěji hlášení popisující akutní renální selhání, zhoršení ledvinové nedostatečnosti a močovou retenci. V SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace bylo mezi závažnými případy nejvíce hlášení popisujících interakce (s alkoholem, léčivými přípravky i potravou – celkem 4x), lékové intolerance (2x), únava (2x), nedostatečný/ neúplný účinek léku (3x). Do SOC Vyšetření byly v roce 2020 nejčastěji hlášeny následující reakce: zvýšený kreatinin, zvýšené jaterní hodnoty a abnormální hodnoty cholesterolu. Abnormální hodnoty cholesterolu a nedostatečný/neúplný účinek léku jsou ve většině případů způsobeny probíhající závažnou poruchou lipido-

vého metabolismu, a nikoliv podanými léčivými přípravky.

Statiny

Ze 44 nahlášených podezření na nežádoucí účinek po podání statinu bylo 23 závažných (52 %), v 7 případech byla nutná hospitalizace. Ve 28 případech byla uvedena jako podezřelá účinná látka atorvastatin, v 17 případech rosuvastatin, po dvou případech byl uveden simvastatin a fluvastatin.

Nejčastěji podezřelé nežádoucí účinky spadaly do SOC Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (24x). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly myalgie, myopatie, křeče, ztuhlost a rabdomyolýza, což jsou očekávané nežádoucí účinky. SÚKL přijal jedno zajímavé pacientské hlášení popisující degeneraci obou menisků po 11týdenním užívání účinné látky rosuvastatin, což není očekávaným nežádoucím účinkem. Po vysazení rosuvastatinu pacientka popisovala postupně ustupující bolest, nicméně popisující úleva mohla být způsobena i probíhajícím rehabilitačním cvičením. Další nejčastěji hlášené nežádoucí účinky spadaly do SOC Celkové poruchy a reakce v místě aplikace (intolerance, interakce, nedostatečný účinek léku, celková únava a slabost). Tyto reakce byly ve větší míře očekávané. Dále byly hlášeny nežádoucí účinky např. ze SOC Vyšetření, Poruchy ledvin a močových cest a Poranění, otravy a procedurální komplikace.

Inhibitory PCSK-9

Celkem ve 13 hlášeních byl za podezřelý ze způsobení reakce označen inhibitor enzymu PCSK-9, z toho se 9 hlášení týkalo účinné látky evolocumab a 4 alirocumabu. Nejčastěji byly hlášeny symptomy podobné chřipce a onemocnění dýchacích cest (např. zimnice, rýma), což jsou očekávané nežádoucí účinky pro obě látky. Dále byly hlášeny bolesti kloubů a svalů, což jsou očekávané nežádoucí reakce pro látku evolocumab. Také byly hlášeny oče-

kávané nežádoucí účinky kožní exantémy a alergické reakce.

Ezetimib

Ezetimib byl v roce 2020 uveden v 11 hlášeních jako podezřelá účinná látka, pouze ve dvou hlášeních samostatně, jinak v kombinaci se statinem. 5 případů bylo nahlášeno jako závažných. Nejčastěji byla hlášeny následující reakce: 7 případů postižení svalové tkáně (např. myalgie, slabost, myopatie, křeče apod.), což jsou očekávané nežádoucí účinky, ve 4 případech byl nahlášen nedostatečný/neúplný účinek a dále např. kožní reakce (vyrážka, svědění apod.).

ONKOLOGIKA

Za loňský rok bylo na SÚKL nahlášeno celkem **809** případů popisujících jedno či více podezření na nežádoucí účinky spojené s onkologickou léčbou. Tento počet téměř kopíruje počet takovýchto případů nahlášených za předchozí rok, kterých bylo 805. Vyhodnocení kauzální souvislosti nástupu určitého nežádoucího účinku a daného onkologika bývá vzhledem k široké škále komplikací průvodního onemocnění, jiným souběžně či v minulosti podávaným lékům či podstupeným terapiím a dalším přítomným zkreslujícím faktorům v mnoha případech nemožné či velice nejisté. V hlášeních nejčastěji figurovala jako podezřelá látka analog pyrimidinu **flourouracil** (s počtem **64** přijatých hlášení), následovaná monoklonální protilátkou **nivolumabem** s počtem **52** hlášení a dále taxanem **paklitaxelem** s počtem **43** hlášení.

V rámci mezinárodní klasifikace Světové zdravotnické organizace (WHO) známé pod zkratkou ATC (anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace) došlo v předchozím roce k úpravám, které vešly v platnost k 1. lednu 2021. Skupina Inhibitory proteinkinázy, jež se v rámci nadskupiny Cytostatika (L01) dosud řadi-

la pod seskupení L01X (Jiná cytostatika), byla přeřazena o úroveň výše, a tudíž jí bylo vytvořeno samostatné seskupení značené L01E. Toto přeřazení proběhlo ruku v ruce s vytvořením příslušných podskupin uvádějících inhibitory proteinkináz s bližším zohledněním jejich mechanismu účinku, a to například podskupiny Inhibitory B-Raf serin-threoninové kinázy (BRAF) (L01EC) či Inhibitory cyklin-dependentní kinázy (CDK) (L01EF).

Provedené úpravy v rámci ATC klasifikace tak zároveň zajišťují i snadnější orientaci napříč Databází léků, jež je veřejně přístupná na webových stránkách SÚKL, v kontextu onkologických léčivých přípravků registrovaných v České republice. Ze skupiny inhibitorů proteinkinázy byl nejvyšší počet hlášení za loňský rok přijat pro látku **cabozantinib**, a to v počtu **41**. Cabozantinib je v rámci Evropské unie indikován k léčbě karcinomu ledviny, hepa-

tocelulárního karcinomu a medulárního karcinomu štítné žlázy u pacientů splňujících specifické podmínky, jak je uvedeno v příslušných SmPC schválených léčivých přípravků. Velká většina zmiňovaných případů popisovala progresi onemocnění. Dalšími hlášenými reakcemi byl například průjem, palmoplantární syndrom, proteinurie či trombocytopenie, jež jsou všechny v souvislosti s touto léčbou považovány za očekávatelné.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Zatímco nové důležité informace o bezpečnosti léčiv jsou zveřejňovány na webu SÚKL pod odkazem <https://www.sukl.cz/leciva/dulezite-informace>, nové **informace o bezpečnosti vakcín proti covid-19** jsou zveřejňovány pod odkazem <https://www.sukl.cz/covid-19> společně se všemi dalšími novými informacemi o těchto vakcínách a jsou přehledně rozděleny podle jednotlivých vakcín. Upozorňujeme, že každý měsíc je pro každou z registrovaných vakcín zveřejňována Aktualizace bezpečnosti, která stručně shrnuje vše, co bylo o bezpečnosti vakcín nově zjištěno. Pro mRNA vakcíny (Comirnaty a Spikevax) byly doplněny jako nové nežádoucí účinky myokarditida a perikarditida a probíhá hodnocení možných nežádoucích účinků poruchy menstruačního cyklu a postmenopauzální krvácení, erythema multiforme a glomerulonefritida s nefrotickým syndromem. Pro vakcíny Vaxzevria a Janssen bylo doplněno upozornění na syndrom Guillain-Barré, jehož další hodnocení probíhá. Dále probíhá hodnocení možných nežádoucích účinků poruchy menstruačního cyklu a postmenopauzálního krvácení. Pro vakcínu Janssen byly

navíc doplněny nové nežádoucí účinky imunitní trombocytopenie, závratě a tinnitus.

Pokud jde o bezpečnostní informace týkající se jiných léčivých přípravků než vakcín proti covid-19, byla zveřejněna informace o závěru přehodnocení přípravku genové terapie Zynteglo:

Zynteglo – riziko AML nebylo prokázáno. Zynteglo je genová terapie určená k léčbě poruchy krve zvané beta-talasémie. V předchozím, druhém čísle letošního zpravodaje jsme Vám přinesli zprávy o probíhajícím přehodnocení potenciálního rizika akutní myeloidní leukémie (AML). Na tomto hodnocení úzce spolupracovali Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) a Výbor pro moderní terapie (CAT). Celkově byly zkoumány 2 případy výskytu AML u pacientů léčených nově vyvíjeným přípravkem bb1111, použitým v klinické studii na léčbu jiné krevní choroby, srpkovité anémie. Ačkoli u přípravku Zynteglo nebyly hlášeny žádné případy AML, Zynteglo i bb1111 používají stejný virový vektor. Z tohoto důvodu vznikla obava, že použitý virový vektor může mít spojitost s rozvojem tzv. inzerční onko-

geneze (rakoviny způsobené podáním modifikovaného viru). Přezkumem se zjistilo, že příčinná souvislost mezi rozvojem AML a použitím virového vektoru je nepravděpodobná, neboť u jednoho z pacientů nebyl virový vektor přítomen v rakoviných buňkách a u druhého pacienta byla přítomnost vektoru nalezena v genu VAMP4, který není spojován s rozvojem onkologických onemocnění. Věrohodnějším vysvětlením pro výskyt případů AML je jednak použití přípravné léčby, kterou pacienti podstupují před samotnou genovou terapií k odstranění původních buněk kostní dřeně, jednak vyšší riziko rakoviny krve u lidí se srpkovitou anémií. Lékaři by proto měli klást důraz na informovanost pacientů léčených přípravkem Zynteglo ohledně zvýšeného rizika rakoviny krve spojovaného s léčivými přípravky používanými při přípravné léčbě. Zároveň jsou aktualizována doporučení pro monitorování pacientů. Lékaři by nyní měli u svých pacientů alespoň jednou ročně po dobu 15 let kontrolovat příznaky rakoviny krve. Podrobněji zde <https://www.sukl.cz/zynteglo-nebyla-prokazana-souvislost-se-vznikem-rakoviny>.

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.

Květen 2020 – Srpen 2021

16.8.2021	Aktualizace: izatuximab / Sarclisa / sanofi-aventis, s.r.o.
2.8.2021	Aktualizace: inhibitor C1-esterasy / Cinryze/ Takeda léčivý přípravek již není obchodován
26.7.2021	Aktualizace: fluciklovin (18F) / Axumin / Blue Earth Diagnostics Ltd. Nedílnou součástí EM je slovní přednes, aby byla zajištěna jejich přesná a spolehlivá interpretace. Z toho důvodu není obsah EM zveřejněn.
22.7.2021	Aktualizace: blinatumomab / Blinicyto / Amgen Europe B.V
19.7.2021	Aktualizace: mifepriston, misoprostol/ Mifegyne , Misopregnot / Exelgyn, Paris
30.6.2021	Aktualizace: ranibizumab/ Lucentis / Novartis Europharm Limited, Dublin
28.6.2021	Aktualizace: vernakalant / Brinavess / Correio, Puteaux
22.6.2021	Aktualizace: apixaban / Eliquis / Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG
22.6.2021	ambrisentan / Ambrisentan Zentiva / Zentiva, k.s., Praha
21.6.2021	Aktualizace: elvitegravir, kobicistat, emtricitabin a tenofovir disoproxil / Stribild / Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill
9.6.2021	Aktualizace: dabigatran etexilát/ Pradaxa / Boehringer Ingelheim
7.6.2021	Aktualizace: tolvaptan / Jinarc / Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Amsterdam
7.6.2021	Aktualizace: edoxaban / Lixiana / Organon Czech Republic s.r.o.
7.6.2021	Aktualizace: rivaroxaban / Xarelto / Bayer
2.6.2021	natalizumab / Tysabri / Biogen, s.r.o.
20.5.2021	Aktualizace: siponimod / Mayzent / Novartis, s.r.o.

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.

Květen 2021 – Srpen 2021

19.7.2021	Comirnaty, Spikevax/BioNTech Manufacturing GmbH, MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.
Comirnaty a Spikevax (mRNA vakcíny proti onemocnění Covid-19, modifikovaný nukleosid): riziko myokarditidy a perikarditidy. DHPC .	
19.7.2021	COVID-19 Vaccine Janssen/ Janssen-Cilag International NV
COVID-19 Vaccine Janssen: kontraindikace u osob se syndromem kapilárního úniku v anamnéze a aktualizace ohledně syndromu trombózy s trombocytopenií. DHPC .	
16.7.2021	vareniklin / Champix / Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles
Champix (vareniclinum) – informace o pozastavení distribuce a stažení šarží v důsledku přítomnosti nečistoty „N-nitroso-vareniklin“ nad stanovený limit. DHPC .	
13.7.2021	dinoproston / CERVIDIL, PROSTIN E2 / FERRING Pharmaceuticals CZ s.r.o. , Pfizer, spol. s r.o.
Dinoproston: Upozornění pro minimalizaci rizika vzniku komplikací v důsledku děložní hyperstimulace. DHPC .	
2.7.2021	tofocitinib / Xeljanz / Pfizer s.r.o.
Xeljanz (tofocitinibum): Zvýšené riziko závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) a malignit při podávání tofocitinibu v porovnání s inhibitory TNF-alfa. DHPC .	
30.6.2021	amiodaron/ Amiodaron Hameln 50 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok / hameln pharma gmbh
Amiodaron Hameln 50 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok: riziko přítomnosti viditelných částic. DHPC .	
23.6.2021	Vaxzevria/ Astra Zeneca AB
VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: kontraindikace u osob se syndromem kapilárního úniku v anamnéze. DHPC .	
10.6.2021	venetoklax / Venclyxto / AbbVie s.r.o.
Venclyxto (venetoklax) potahované tablety: Aktualizovaná doporučení týkající se syndromu nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS) u pacientů s CLL. DHPC .	
2.6.2021	Vaxzevria/ Astra Zeneca AB
VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: riziko trombózy v kombinaci s trombocytopenií – aktualizovaná informace. DHPC .	
1.6.2021	INOmax / Linde Gas a.s.
INOmax (oxid dusnatý) – potíže při zavírání ventilů lahví po použití: bezpečnostní opatření při odpojování lahví od regulátorů tlaku. DHPC .	