

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Současné číslo farmakovigilančního zpravodaje je bohaté na kazuistiky z hlášení podezření na nežádoucí účinky. Některé případy upozorňují na známé nežádoucí účinky, jiné pojednávají pouze o možných, dosud neprokázaných nežádoucích účincích. Význam systému hlášení podezření na nežádoucí účinky spočívá právě v tom, že může na základě prvotních nejasných podezření pomoci poznání nových nežádoucích účinků způsobených léčivým přípravkem. I když mnoho hlášených podezření není potvrzeno jako nežádoucí účinek, zůstávají trvale dostupné pro možné pozdější přehodnocení, kdyby se objevily další podobné nahlášené případy.

Za velmi důležitý článek považujeme případ mladé dívky ve Francii, u které se během

léčby montelukastem projevila řada psychiatrických potíží, jež byly touto léčbou způsobeny. Předpokládáme, že alergologové, kteří léčbu předepisují, vědí, že může působit psychiatrické nežádoucí účinky. Bohužel na to ale nemusí pomyslet psychiatři, kteří se s postiženými pacienty setkají. Důsledkem této neznalosti pak může být zbytečné poškození pacienta dlouhou traumatizující hospitalizací a zbytečnou léčbou psychofarmaky v situaci, kdy by potíže vyřešilo pouhé vysazení montelukastu.

V tomto čísle pokračujeme v souhrnu hlášených podezření na nežádoucí účinky, které SÚKL obdržel během r. 2022, a to pro skupinu antidiabetik, antimigrenik, hypolipidemik, imunosupresiv a léčiv používaných k terapii roztroušené sklerózy.

Nahlásili jste nám...

Meloxikam a silný záchvat dny

V nedávné době SÚKL obdržel zajímavé hlášení, které se týkalo podezření na výskyt silného dnavého záchvatu ve spojitosti s užíváním účinné látky meloxikam.

Pacient (70 let) začal tuto účinnou látku užívat v únoru 2023 kvůli bolestivé artróze kolenních kloubů. V jeho osobní anamnéze je hypertenze, na kterou užívá amlodipin a telmisartan, a zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, na kterou užívá alopurinol. Z vlastní zkušenosti ví, že při dietní chybě (např. konzumaci ostrých jídel či vývaru nebo při příjmu menšího množství tekutin) mu propukne akutní dnavá artritida v podobě ostré palčivé bolesti palce na levé noze.

Po třech dnech užívání meloxikamu pacient sice pociťoval úlevu od bolesti kolen, ale nečekaně se objevila mimořádně silná bolest v palci na levé noze, kterou připodobnil ke stejné bolesti, jakou mívá právě po větší dietní chybě. Dnavý záchvat trval přibližně 2 dny. Vzhledem k tomu, že v té době na sobě pacient začal také pozorovat známky nachlazení, rozhodl se na základě pokynů v příbalové informaci přestat na nějaký čas meloxikam užívat (lék byl tedy na nějaký čas vysazen), aby si mohl vzít lék s obsahem

kyseliny acetylsalicylové. Po odeznění záchvatu a nachlazení pacient meloxikam opětovně nasadil (březen 2023). Po několika dnech užívání se však mimořádně silná dnavá ataka objevila znovu, bolest byla dokonce až přímo „nesnesitelná“. Na základě nedávné zkušenosti pojal pacient podezření, že by mohly dnavé záchvaty nějak souviset s užíváním meloxikamu, a proto lék tentokrát záměrně vysadil. Bolest se snažil zmírnit orálním i topickým podáním účinné látky diklofenak a příjem tekutin zdvojnásobil z obvyklých 2,5–3 l na 5–6 l denně. Bolest druhý den odezněla. Po této druhé atace zatím nebyl meloxikam znovu užít, jelikož má pacient obavy z možného dalšího záchvatu.

O dnavých záchvatech bohužel nebyla informována praktická lékařka, a případ tedy nemáme lékařsky ověřen.

V aktuálním souhrnu údajů o přípravku (SmPC) není v současnosti pro meloxikam uvedena žádná informace ohledně možného vzniku akutní dnavé artritidy či zvýšení kyseliny močové v krvi. Jedná se tedy o neočekávaný nežádoucí účinek. Nicméně jako všechna NSAIDs může i meloxikam prostřednictvím inhibice vazodilatorního účinku renálních

Obsah

Úvod

» strana 1

Nahlásili jste nám...

» strana 1

Meloxikam a silný záchvat dny

» strana 1

Ketiafin a možný epileptický záchvat

» strana 2

Valproát a riziko hypotyreózy u dětí a dospívajících

» strana 2

Warfarin a spinální epidurální hematom

» strana 3

Inklisiran a neočekávané opožděné kožní reakce

» strana 3

Xabany a gastrointestinální obtíže

» strana 4

Montelukast a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

» strana 4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2022 – 2. část

» strana 4

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

» strana 9

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

» strana 10

Přehled edukačních materiálů

» strana 11

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



prostaglandinů vyvolat funkční renální selhání v důsledku redukce glomerulární filtrace, a proto se na začátku léčby nebo po zvýšení dávky doporučuje pečlivě sledovat diurézu a funkci ledvin mj. u starších pacientů a u pacientů, kteří současně užívají ACE inhibitory či sartany.¹ V důsledku poklesu ledvinových funkcí může dále dojít mj. ke snížení exkrece kyseliny močové ledvinami, což bývá asi v 90 % příčina hyperurikémie.²

Vzhledem k době nástupu reakce po podání léčiva, kdy je zřejmě blízká časová souvislost, a vzhledem k faktu, že reakce 2× vymizela po vysazení meloxikamu a po opětovném nasazení se znovu objevila, je souvislost mezi užitím meloxikamu

a výskytem dnové ataky u pacienta přinejmenším možná. Je zajímavé, že léčba silné bolesti palce diklofenakem, který jako jiný představitel NSAIDs má stejný mechanismus účinku, pacienta dále nepoškodila, naopak bolest odezněla. Jednotlivé látky ze skupiny NSAID však mají různé vyjádřené jednotlivé účinky, navíc k léčbě diklofenakem pacient zvýšil příjem tekutin.

Dle naší české databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) byl od roku 2004 k dnešnímu dni nahlášen pouze tento jeden případ podezření na výskyt dnavého záchvatu v souvislosti s meloxikamem. V databázi EudraVigilance, kde jsou shromažďována všechna hlášení ze států EU a také závažné případy

nahlášené v zemích mimo EU, je ke dnešnímu dni nahlášeno pouze 9 dalších případů podezření na vznik dny/hyperurikémie v souvislosti s léčbou meloxikamem. Ani jedno z hlášení však neobsahuje dostatečné množství informací k posouzení možné kauzality.

Zdroje:

1. SmPC LP Oramellox: <https://prehledy.sukl.cz/prehledy/v1/dokumenty/59168>
2. Hyperurikémie v ambulanci praktického lékaře: <https://www.medicinapraxi.cz/pdfs/med/2020/02/01.pdf>

Kvetiapin a možný epileptický záchvat

Pacientka (21 let) užívala sertralín 100 mg pro léčbu deprese a v případě závažné nespavosti jí byl předepsán kvetiapin v dávce 25 mg; při neúčinnosti mohla přidat dalších 25 mg kvetiapinu. Pacientka popsala, že dávku 25 mg kvetiapinu pravidelně tolerovala a nikdy nepocítovala žádné nežádoucí účinky. Po přidání dalších 25 mg kvetiapinu (tj. celkově 50 mg) v čase, kdy pacientka nemohla dlouho usnout, se jí udělalo špatně a zkolabovala. Upadla do bezvědomí, celé tělo měla v křeči, zvracela a zapadl jí jazyk. Rodiče pacientky zavolali rychlou záchrannou službu, která ji převezla do nemocnice, kde již nejvíce žádné známky nežádoucích účinků a byla poslána zpět domů. Pacientka uvedla, že epileptické záchvaty dosud nikdy neměla. Souběžně užívala levotyroxin, hormonální antikoncepci a doplňky stravy (selen, zinek, omega-3 mastné kyseliny).

Podle popisu pacientky mohlo dojít k vyvolání epileptického záchvatu po velmi malé dávce kvetiapinu. Dávkování kvetiapinu se různí podle indikace, ale obvyklá dávka je 300 mg/denně, může být až 800 mg/denně.

Záchvaty křečí jsou v SmPC (souhrn údajů o přípravku) v bodě 4.8 popsány s frekvencí „méně časté“ a v bodě 4.4 je informace, že v kontrolovaných klinických studiích nebyl zjištěn rozdíl v incidenci epileptických záchvatů mezi pacienty léčenými kvetiapinem nebo placebem. Nejsou dostupné údaje o výskytu křečí u pacientů s anamnézou křečí. Stejně jako u jiných antipsychotik se doporučuje věnovat zvýšenou pozornost léčbě pacientů, kteří udávají výskyt epileptických záchvatů v anamnéze.¹

V literatuře byl popsán případ 16letého pacienta, u kterého došlo k vyvolání epileptického záchvatu (de novo) po podání 50 mg kvetiapinu. Pacient neměl žádné rizikové faktory pro vyvolání záchvatu a jeho anamnéza zahrnovala bipolární poruchu a depresi s psychotickými příznaky. Po podání 50 mg kvetiapinu kvůli nespavosti došlo po 2 hodinách k epileptickému záchvatu se ztrátou vědomí. Autoři diskutují tento případ jako možnou hypotenzi navozenou kvetiapinem s následnou manifestací konvulzivní synkopy. Konvulzivní synkopa nejčastěji postihuje mladé pacienty a manifestuje se ztrátou vědomí, ztrátou posturálního tonu, myoklonickými pohyby a neepileptickými záchvaty.²

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do 2. 8. 2023 celkově 3 hlášení podezření na nežádoucí účinek spojený s epileptickým záchvatem po podání kvetiapinu. U dvou dalších hlášení bylo podáno více podezřelých léčiv. U výše diskutovaného případu nelze s jistotou říct, zda došlo k vyvolání epileptického záchvatu, nebo se u mladé pacientky projevila jiná reakce v souvislosti s podáním kvetiapinu. Přesto považujeme za vhodné na toto možné riziko upozornit vzhledem k tomu, že ani u velmi malé dávky kvetiapinu, která je v praxi off-label předepisována např. k terapii insomnie, nelze vyloučit vznik nežádoucích účinků.

Reference

1. SÚKL. SmPC kvetiapin [online]. Citováno 2. 8. 2023. Dostupné na [https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html/#/](https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/)
2. Lai J., Lu Q., Huang T., Hu S., Xu Y. Convulsive syncope related to a small dose of quetiapine in an adolescent with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017 Jul 19; 13: 1905–1908; doi: 10.2147/NDT.S137923. PMID: 28790826; PMCID: PMC5529712

Valproát a riziko hypotyreózy u dětí a dospívajících

Rádi bychom upozornili na zajímavé hlášení, které obdržel SÚKL v tomto roce. Hlášení se týkalo podezření na rozvoj hypotyreózy při podávání valproátu u pacienta s epilepsií.

U tehdy 20letého pacienta byla při vyšetření gastroenterologem (kvůli celiakii) zjištěna zvýšená hodnota TSH (6,75 mIU/l), ostatní parametry štítné žlázy byly v normě. Chlapec byl od svých 14 let, kdy mu byla diagnostikována epilepsie, léčen valproátem (v 15 letech byl přidán ještě levetiracetam). Tehdy byla hladina TSH v pořádku, během následujících 6 let nebyla sledována. Chlapec byl po nálezů zvýšené hodnoty TSH odeslán na endokrinologii, kde lékař zvažoval nasazení substituční léčby hypotyreózy. Gastroenterolog, který zvýšenou hladinu TSH zjistil, měl na základě literárních článků podezření, že důvodem by mohla být léčba valproátem, o čemž informoval rodiče chlapce. Ti proto substituční léčbu odmítli, následně neurolog snížil dávku valproátu. Hodnoty TSH se upravily a od té doby jsou v normě.

Riziko možného rozvoje hypotyreózy z důvodu léčby valproátem nebylo dosud jasně stanoveno. Proto jsou ohledně možné hypotyreózy v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) u různých léčivých přípravků obsahujících valproát uvedeny nejednotné informace.

Centrální databáze nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) dosud eviduje pro léčivou látku valproát ještě jedno podobné hlášení u 19leté dívky, bohužel bez bližších informací. V celosvětové databázi podezření na nežádoucí účinky evidujeme dalších zhruba 50 případů s nahlášeným podezřením na nežádoucí reakci „hypotyreóza“ nebo „zvýšení TSH“ u dětských a dospívajících pacientů léčených valproátem.

V publikované literatuře lze nalézt informace, že léky proti záchvatům mohou ovlivňovat hladiny hormonů štítné žlázy u pacientů s epilepsií. Užívání kyseliny valproové (VPA) může vést k subklinické hypotyreóze.¹ Studie Güngör O. et al., která

hodnotila změny funkce štítné žlázy u skupiny epileptických dětí užívajících kyselinu valproovou, dospěla k závěru, že funkce štítné žlázy u pacientů užívajících dlouhodobě kyselinu valproovou by měly být pravidelně monitorovány.² V prospektivní studii Cansu A. et al. bylo zdokumentováno, že děti pod krátkodobou VPA terapií vykazovaly změněnou funkci štítné žlázy podobnou změnám pozorovaným po dlouhodobé léčbě. Ačkoli klinický význam těchto výsledků je třeba vyhodnotit v budoucích studiích, pozorování změn funkcí štítné žlázy poukazuje na to, že u dětí léčených antiepileptiky může být nutné pečlivě sledovat funkci štítné žlázy, a to i v krátkém časovém intervalu.³ Další studie (Hirfanoglu T. et al.) zkoumala účinky karbamazepinu, oxkarbazepinu a valproátu na funkci a objem štítné žlázy u epileptických dětí. Jejím závěrem bylo, že funkce štítné žlázy by měla být u těchto dětí pravidelně hodnocena. Ze studie vyplývá, že děti užívající VPA jsou vystaveny většímu riziku hypotyreózy ve srovnání s dětmi na terapii karbamazepinem nebo oxkarbazepinem.⁴

I když riziko hypotyreózy není pro valproát dosud jasně stanoveno, přibývají údaje, které na toto riziko poukazují. Přestože nejsou dosud úplně jasné všechny mechanismy, které by mohly toto riziko vysvětlovat, je vhodné na ně pomyslet a při podezření na rozvoj hypotyreózy u pacienta léčeného valproátem zvážit úpravu léčby dříve, než by byla zahájena standardní léčba hypotyreózy.

Rovněž je potřebné nahlásit na SÚKL podezření na nežádoucí účinek, pokud u pacienta léčeného valproátem jsou zjištěny známky hypotyreózy. Další hlášení mohou pomoci lepšímu

poznání, zda mezi valproátem a zvýšenou hladinou TSH existuje kauzální vztah.

Literatura:

1. Yujuan Han et al. Side effects of long-term oral anti-seizure drugs on thyroid hormones in patients with epilepsy: a systematic review and network meta-analysis. *Neurological Sciences* 43, 5217–5227 (2022)
2. Güngör O. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: valproic acid and phenobarbital. *Acta neurologica Belgica* 120 (2): 615–619 (2020)

3. Cansu A. et al. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. *Epilepsia*, 47 (11): 1855–1859 (2006)
4. Hirfanoglu T. et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatrics International* 49 (6): 822–6 (2007)
5. SÚKL. ATC, SmPC kyselina valproová, natrium valproát

Warfarin a spinální epidurální hematoma

V předchozím vydání FV zpravodaje (2/2023) jsme v souhrnu hlášení na antikoagulační a antitrombotika za r. 2022 informovali o publikaci upozorňující na možný výskyt spinálního epidurálního hematoma u pacientů užívajících warfarin.¹ Následně jsme obdrželi spontánní lékařsky ověřené hlášení podezření na nežádoucí účinek warfarinu. U warfarinované pacientky s Leidenskou mutací v osobní anamnéze došlo bez předchozí provokace k rozvoji bolestí v oblasti krční a hrudní páteře. Bolesti se šířily do levé horní končetiny a později

i do oblasti pravé horní končetiny. INR pacientky bylo v době rozvoje obtíží v terapeutickém rozmezí. U pacientky byl prokázán spinální epidurální hematoma v oblasti krční páteře, který byl následně chirurgicky odstraněn. Krvácivé komplikace různého charakteru řadíme mezi očekávané, často se vyskytující nežádoucí účinky warfarinu. V souladu se závěry autorů zmíněné publikace¹ připomínáme, že u warfarinovaných pacientů s akutními míšními nebo radikulárními příznaky, které jsou doprovázeny náhlou ostrou bolestí

v páteři, má být pomýšleno na možný výskyt spontánního epidurálního hematoma.

1. Stetkarova I., Ehler E., Brabec K., Jelinkova L., Chylova M., Weichert J. et al. Spontaneous spinal epidural haematoma: management and main risk factors in era of anticoagulant/antiplatelet treatment. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2021; 55 (6): 574–81; doi: 10.5603/PJNNS. a2021.0066

Inklisiran a neočekávané opožděné kožní reakce

Inklisiran je relativně novou látkou, která se na evropském trhu vyskytuje od konce roku 2020 a je indikována pro léčbu primární hypercholesterolemie nebo smíšené dyslipidemie. Konkrétně se jedná o dvouvláknovou malou interferující RNA (siRNA) snižující cholesterol, konjugovanou na sense vláknku s triantenárním N-acetylgalaktosaminem (GalNAc) pro usnadnění absorpce hepatocyty. V hepatocytech inklisiran využívá interferenční mechanismus RNA a řídí katalytické štěpení mRNA pro proproteinovou konvertázu subtilisin/kexin typu 9. To zvyšuje recyklaci a expresi LDL-C receptoru na buněčném povrchu hepatocytů, což zvyšuje vychytávání LDL-C a snižuje hladiny LDL-C v oběhu.

Inklisiran je podáván jako jednorázová subkutánní injekce ve schématu: počáteční dávka, další dávka po 3 měsících a poté každých 6 měsíců. Dle oficiálních informací je terminální eliminační poločas inklisiranu přibližně 9 hodin a při opakovaném dávkování nedochází k žádné akumulaci.

Prozatím se mezi očekávané nežádoucí účinky inklisiranu dle SmPC (souhrn údajů o přípravku) řadí pouze reakce v místě vpichu (bolest v místě vpichu, erytém v místě vpichu a vyrážka v místě vpichu).

V nedávné době jsme však obdrželi 2 hlášení, která popisovala neočekávané kožní reakce vyskytující se v obou případech až v době, kdy by dle eliminačního poločasu měla být látka z těla již kompletně eliminována. Obě tato hlášení byla nahlášena lékařem.

První případ se týkal dospělého muže, kuřáka, který před 15 lety prodělal žilní trombózu, byla u něj v minulosti potvrzena leidská mutace (pacient je warfarinován) a kromě hypercholesterolemie má v anamnéze diabetes mellitus

(přes 15 let v péči diabetologa), astma bronchiale (v péči pneumologa) a alergii na různé typy ovoce, prach a srst. Na hypercholesterolemii již dříve užíval statiny, fibráty, ezetimib, alirocumab i evolocumab. Kvůli nedostatečné odpovědi na zmíněvaná léčiva mu byl indikován inklisiran. První dávka inklisiranu byla podána 13. 3. 2022, poté následovala dle schématu druhá dávka po třech měsících, 17. 6. 2022. V říjnu 2022 (tj. 4 měsíce od druhé dávky) se pacientovi objevil erytém vedoucí od krku až po polovinu hrudi (první epizoda erytému). Erytém byl léčen lokální terapií a poměrně rychle vymizel (22. 11. 2022 byl již pacient bez komplikací). V prosinci 2022 pacient také nahlásil bolest svalů v obou horních končetinách (myalgie, tj. také neočekávaný nežádoucí účinek). V terapii inklisiranem se nadále pokračovalo beze změn dle nastaveného dávkovacího režimu – třetí dávku tedy pacient dostal po 6 měsících, 9. 12. 2022. Po dvou měsících od třetí aplikace (9. 2. 2023) se pacientovi opět objevil masivní erytém od krku do poloviny hrudi, lokalizován byl tedy naprosto stejně jako v prvním případě (druhá epizoda erytému). Po poradě s dermatologem byly pacientovi nasazeny kortikoidy. Hlásící lékař ani dermatolog souvislost erytému s inklisiranem příliš neshledávali, a to především vzhledem k faktu, že dle eliminačního poločasu by měl být inklisiran z těla v obou případech erytému již zcela eliminován. Vzhledem k výskytu erytému a myalgie a nepříliš vysokému efektu byl inklisiran u pacienta 14. 2. 2023 vysazen.

Druhé hlášení popisovalo 73letou pacientku, u které se po jednorázové aplikaci inklisiranu (podán 17. 5. 2022) objevila modřina v místě podání, která odezněla (očekávaná reakce). Za 3 týdny po aplikaci se v tom samém místě objevilo zarudnutí (tedy v době, kdy inklisiran má být z těla již kompletně eliminován). Ve spádové kožní ambulanci byly naordinovány lokální kortikoidy a celková antihistaminika,

zpočátku bez většího efektu, ale asi za 2,5 měsíce zarudnutí odeznělo. Následně však pacientka zjistila ložisko zarudnutí na zádech, které nesvedilo, a později se začala objevovat i další ložiska. Dne 18. 8. 2022 byla pacientka vyšetřena na dermatologické klinice – bylo identifikováno růžové ložisko na zádech (velikosti 20 × 15 cm), v okolí pak drobná růžová ložiska do velikosti 3 × 1 cm, bez infiltrace, další ložisko bylo identifikováno vlevo v podbřišku (do velikosti dlaně) a menší v pravém tříse (4 × 1 cm). Vzhledem k faktu, že na fixní lékové exantém byla doba od aplikace již dlouhá, byl klinický nálezný nejednoznačný. Pacientce byly předepsány opět lokální kortikoidy a systémová antihistaminika. V říjnu byla pacientce provedena kožní biopsie a kožní problémy byly uzavřeny jako „perivaskulární dermatitida s ojedinělými eozinofily“. V prosinci 2022 kožní problémy vymizely. Dále pacientce padaly také vlasy (měla kúru vitamínu B) a měla pálení při močení a zapáchající moč (byla diagnostikována recidivující infekce močových cest, podezření na polyp, ten ale cystoskopicky neprokázán). Pacientka má v anamnéze nesnášenlivost statinů (vč. kožní eflorescence po rosuvastatinu), aterosklerózu, v roce 2004 prodělala boreliózu, je po infekční hepatitidě v dětství, má neuralgii trigeminu, drobný polyp na dně čeka, chronický vertebrogenní algický syndrom C a L páteře na bázi degenerativních změn a alergii na PNC, ibuprofen, nifuratel a sulfamethoxazol/trimethoprim.

V tuto chvíli máme v naší databázi nežádoucích účinků (CDNÚ) dohromady 9 hlášení na účinnou látku inklisiran z ČR. Z toho počtu jsou nahlášeny pouze 2 výše popsané kožní reakce. K vyvození jakýchkoli závěrů je tedy k dispozici prozatím velmi malé množství dat, která jsou nejednoznačná a v tuto chvíli nelze souvislost mezi podáváním inklisiranu a výskytem opožděných kožních reakcí potvrdit, avšak ani zcela vyloučit. Proto bude tato problematika nadále sledována.

Xabany a gastrointestinální obtíže

Přijali jsme hlášení od pacienta týkající se léčivého přípravku s obsahem apixabanu. Pacient s tromboembolickou nemocí v osobní anamnéze popisuje v časové souvislosti s užíváním apixabanu občasné bolesti břicha, přibývání na váze a střevní obtíže. Pacient uvádí, že lékař možnou kauzální souvislost mezi užíváním apixabanu a vzniklými obtížemi neguje, jelikož tyto nežádoucí účinky nejsou u apixabanu uvedeny v informaci o přípravku. Uvedené projevy byly pro pacienta značně obtěžující, a proto pacient léčivý přípravek vysadil bez vědomí ošetřujícího lékaře. Po vysazení apixabanu došlo k úplnému vymizení všech popsanych obtíží.

Pro ostatní léčivé látky ze skupiny xabanů (rivaroxaban, edoxaban) byl identifikován dostatek případů svědčících pro kauzální souvislost a jednotlivé gastrointestinální obtíže (včetně gastrointestinální a abdominální bolesti, dyspepsie, zácpy, průjmu, nauzey či zvracení) jsou již uvedeny v textech přípravků. Při posuzování bezpečnostního profilu léčiv je třeba mít na paměti, že bezpečnost jednotlivých léčivých přípravků je přehodnocována průběžně. Na základě dat ze studií a z používání léčivého přípravku v klinické praxi mohou být doplněny nově identifikované nežádoucí účinky. Skutečnost, že konkrétní nežádoucí účinek není dosud uveden v údajích o přípravku, nutně neznamená,

že se nemůže jednat o nežádoucí účinek daného léčiva. Zejména v situaci, kdy pro příbuzné látky už byla reakce popsána jako očekávaný nežádoucí účinek, je pravděpodobnost zvýšená.

Nahlášení podezření na nežádoucí účinek, který v současné době ještě není popsán v textech o přípravku, ale naznačuje, že by se o nežádoucí účinek mohlo jednat (jako např. na základě vhodného odstupu mezi podáním léčiva a rozvojem potíží, zlepšení stavu po vysazení léčiva), velmi pomáhá lepšímu poznání bezpečnostního profilu léčiv a může být nápomocné pro další lékaře a pacienty.

Montelukast a neuropsychiatrické nežádoucí účinky

Přípravky obsahující montelukast jsou indikovány pro léčbu astmatu. Neuropsychiatrické nežádoucí účinky po podání montelukastu patří mezi známé nežádoucí účinky a jsou popsány v SmPC.

Nicméně poslední přehodnocení těchto nežádoucích účinků ve Francii ukázalo, že byly zaznamenány nové případy a u některých z těchto případů došlo k dlouhému trvání potíží, protože nebylo včas rozpoznáno, že se jedná o možný nežádoucí účinek v souvislosti s podáním montelukastu.

Zvlášť závažný případ byl popsán u 14leté dívky, která užívala montelukast k léčbě astmatu od r. 2015. Od r. 2019 bylo možné postupně pozorovat tyto neuropsychiatrické nežádoucí účinky: noční můry, úzkostné stavy, snížení pozornosti, obsedantně-kompulzivní porucha a sebevražedné myšlenky. Kvůli agresivitě byla pacientka

hospitalizována a byla jí nasazena farmakoterapie (risperidon, později vyměněn za metylfenidát), ale bez úspěchu. Pacientka stále užívala montelukast. Po vysazení montelukastu v r. 2021 došlo k rychlému zlepšení psychického stavu.

V tomto případě je obzvláště závažné, že se jedná o dětského pacienta, který byl zbytečně vystaven dlouhodobé psychiatrické léčbě, hospitalizaci a dalším navazujícím sociálním konsekvencím. Přitom by stačilo včasné rozpoznání, že se jedná o nežádoucí účinky montelukastu, a jeho vysazení s rychlou úpravou psychického stavu. Je proto důležité, aby byli všichni lékaři (kteří indikují a vedou léčbu astmatu, obvodní lékaři a lékaři, kteří se mohou setkat s psychiatrickými reakcemi) dobře informováni a při zhoršení psychického stavu u alergika/astmatika vzali do úvahy možnost účinku montelukastu. Stejně tak je důležité, aby byl dostatečně

informován i pacient nebo jeho pečovatel, aby nepodcenili možné příznaky a včas konzultovali lékaře.

Možné nebezpečí prodloužení se včasnou správnou diagnózou bylo přehodnocováno i na celoevropské úrovni. Výsledkem hodnocení je zvýraznění této informace v PIL a SmPC. Mezi známé psychiatrické nežádoucí účinky montelukastu patří abnormální sny včetně nočních můr, nespavost, náměsíčnost, úzkost, agitovanost včetně agresivního chování nebo nepřátelství, deprese, psychomotorická hyperaktivita (zahrnující podrážděnost, neklid, tremor), které se vyskytují méně často, dále vzácně se vyskytující porucha pozornosti, porucha paměti, tiky a velmi vzácně se vyskytující halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a chování, obsedantně-kompulzivní symptomy a dysfemie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2022 – 2. část

ANTIDIABETIKA, VČETNĚ INZULINŮ

Za uplynulý rok 2022 přijal SÚKL dohromady 39 hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním léčivých přípravků, které spadají do ATC: A10, tedy léčiv k terapii diabetu (včetně inzulínů). Počet hlášení je srovnatelný s rokem 2021, kdy bylo obdrženo 40 hlášení. Z celkového počtu 39 hlášení bylo 10 reakcí zhodnocených jako nezávažné a 29 reakcí jako reakce závažné, které ve 2 případech bohužel skončily fatálně.

Na rozdíl od loňského roku, kdy jsme obdrželi nejvíce hlášení v souvislosti s metforminem,

bylo za rok 2022 nejvíce hlášení (N = 10) na účinné látky ze skupiny analogů GLP-1 (peptidu podobného glukagonu). Konkrétně bylo přijato 5 hlášení na dulaglutid, 4 hlášení na liraglutid a 1 hlášení na semaglutid. Druhou nejpočetnější skupinu hlášení (N = 9) tvořily účinné látky ze skupiny inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2), tzv. „glifloziny“, respektive bylo přijato 6 podezření na nežádoucí účinek ve spojitosti s empagliflozinem (v jednom případě se jednalo o kombinaci empagliflozinu s linagliptinem) a 3 případy se týkaly účinné látky dapagliflozin. V 8 nahlášených případech se hlášení týkalo účinné látky metformin

(v jednom případě šlo o kombinaci metforminu s dapagliflozinem a v jednom případě o společné užívání metforminu a empagliflozinu). Dále bylo obdrženo 5 hlášení na inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), kdy 3 hlášení souvisela s linagliptinem a 2 hlášení se sitagliptinem. 6 hlášení se týkalo podezření na nežádoucí účinek u léčiv řadících se do ATC: A10A (inzuliny a analogy): 3 hlášení byla spojována s inzulinem lispro a 3 hlášení s inzulinem aspart (jedná se o rychle působící analogy). Poslední 1 případ byl nhlášen v souvislosti s účinnou látkou gliquidon (derivát sulfonylmočoviny 2. generace), který byl užíván v kombinaci s inzuliny.

Analoga GLP-1

Nejvíce obdržených hlášení se týkalo účinné látky **dulaglutid**. Ve 4 případech se jednalo o reakce očekávané, tedy reakce, které odpovídaly údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Jednalo se např. o hypersenzitivitu, GIT obtíže (nevolnost, zvracení, bolest žaludku), biliární koliku (v SmPC můžeme najít uvedenou cholecystitidu a cholelithíazu), zvýšení jaterních enzymů či akutní pankreatitidu. Poslední obdržené hlášení bylo vyhodnoceno hlásitelem (diabetolog) jako nesouvisející s léčbou dulaglutidem (v hlášení se popisoval pád pacienta, zlomenina krčku a síňová fibrilace).

Co se týče hlášení na **liraglutid**, tak ve 2 případech byly reakce očekávané (jednalo se o akutní pankreatitidu v prvním hlášení a o únavu, astenii a malátnost ve druhém hlášení). V dalších 2 případech však byly nahlášené reakce neočekávané. V prvním případě se jednalo o pacientské hlášení, kdy se u pacientky (61 let) objevil místo úbytku hmotnosti naopak její nárůst. Patientka během terapie liraglutidem přibrala asi 12 kg a mírně zhubnout se jí podařilo až přibližně půl roku po jeho vysazení, celkově pacientka užívala liraglutid přibližně rok a půl. Druhé hlášení se týkalo 37leté pacientky, u které se po opakované aplikaci liraglutidu (aplikován v období 9. 6. 2022 – 18. 7. 2022) objevila změna intenzity menstruace a změna pravidelnosti menstruačního cyklu. Patientka měla před nasazením absolutně pravidelný menstruační cyklus. Po nasazení byla první menstruace o den zpožděná, ale její intenzita byla prakticky minimální. Následující menstruace byla oproti normálu o týden zpožděná, a naopak velmi intenzivní. Patientka neužívá žádnou perorální antikoncepci a nemá ani zavedenou jakoukoliv formu nitroděložního tělíska, chronicky neužívá ani žádné další léky. Dle posledních dostupných informací pacientka liraglutid dále užívala v terapeutické dávce 3 mg/den a menstruační cyklus byl v té době stále nepravidelný.

V posledním hlášení, které souvisí s GLP-1 analogy, se bohužel jedná o nahlášení fatální reakce uzavřené jako náhlá smrt u 69leté pacientky užívající **semaglutid**. K tomuto případu nemáme žádné bližší informace, jelikož pacientka si lékaři po změně medikace na nic nestěžovala a pitva nebyla provedena. Kontaktovaná lékařka možnou souvislost mezi užíváním semaglutidu a náhlým úmrtím nechtěla komentovat, dle jejího vyjádření z jednoho případu nelze na případnou souvislost usuzovat. Vzhledem k nedostatku údajů tento případ vyhodnotit.

Inhibitory sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT-2), tzv. „glifloziny“

Jak je již zmíněno výše, SÚKL obdržel 6 hlášení na empagliflozin a 3 hlášení na dapagliflozin.

Dvě hlášení na **empagliflozin** obsahovala zcela očekávané hypersenzitivní reakce (alergický exantém, otok dásně, jazyka a rtů). Třetí hlášení bylo taktéž na očekávané reakce, pacientce se při terapii empagliflozinem objevilo pálení na genitáliích a následně se jí po pár měsících vytvářely abscesy. Patientka nevěděla, že vracející se abscesy mohou být způsobené léčbou empagliflozinem. Po poradě s lékařem lék vysadila, vše se vyléčilo a problémy se od té doby nevrací.

Čtvrté hlášení popisovalo neočekávané reakce, když se u 64letého pacienta užívajícího empagliflozin vyskytla angina pectoris a komorové extrasystoly, k tomuto hlášení však bohužel nemáme k dispozici žádné další informace.

Poslední hlášení na samotný empagliflozin bylo literární a popisovalo kazuistiku 72letého muže, u kterého došlo k renální insuficienci, kvůli které byl empagliflozin diabetologem vysazen. Avšak po zásahu jiného lékaře byl nakonec znovu do terapie vrácen, jelikož u tohoto konkrétního pacienta benefit i přes renální insuficienci převažoval možná rizika. Nejde tedy o výskyt nežádoucího účinku jako takového, ale je popsána kazuistika pacienta, u kterého i přes výskyt renální insuficience (u které nevíme, čím byla způsobena) bylo žádoucí zachovat léčbu empagliflozinem.

Šesté hlášení (neočekávané) se týká užívání nejprve linagliptinu a posléze empagliflozinu. Pacient narozený v r. 1940 měl během léčby linagliptinem nSTEMI, progresi CHRI s hyperkalemií při dehydrataci, což však dle hlásící lékařky nikterak nesouviselo s uvedenou léčbou. Později byl pacient převeden na empagliflozin a během léčby se u něj objevil horní dyspeptický syndrom (neočekávané), který dle lékařky s léčbou souvisel.

U 3 obdržených hlášení na **dapagliflozin** se ve všech případech jednalo o očekávané nežádoucí účinky. Všechna tato hlášení popisovala buď nový rozvoj diabetické ketoacidózy (včetně euglykemické ketoacidózy), nebo zhoršení již přítomné acidózy a s tím související stavy.

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), tzv. „gliptiny“

V souvislosti s **linagliptinem** jsme obdrželi 2 očekávaná hlášení (obě na bulózní pemfigoid, v jednom případě byl bulózní pemfigoid komplikován sepsí) a 1 neočekávané pacientské hlášení, kdy se u pacienta objevila po užití linagliptinu bolest zad a břicha. Pacient nám řekl, že kvůli bolestem lék vysadil. Žádné další informace nám však pacient poskytnout nechtěl.

Na druhou látku z této skupiny léků, tedy na **sitagliptin**, jsme přijali 2 hlášení. V prvním případě se jednalo o očekávané reakce (bolest a slabost svalů). Druhý případ se týkal 81letého pána, u kterého se po podání léčivého přípravku se sitagliptinem objevilo pálení při močení (neočekávané), které ke dni hlášení neustupovalo. Hlásitel si však nepřál kontaktovat lékaře, a žádné další informace tak nemáme k dispozici.

Metformin

Na samotný metformin jsme za uplynulý rok obdrželi 3 očekávaná hlášení (laktátová acidóza při předávkování, alergická reakce s otokem dásní, obličejové a celotělovou vyrážkou a v jednom případě šlo o špatně kompenzovaný diabetes způsobený neúčinností, tedy hlášení bez výskytu nežádoucího účinku).

Dále jsme dostali 1 literární hlášení na polymorbidní noncompliantní pacientku závislou na alkoholu, u které se vyvinula diabetická nefropatie (neočekávaný nežádoucí účinek), avšak v tomto případě se tedy pravděpodobně jedná o kombinaci základního onemocnění (tedy diabetu) se špatným, nepravidelným užíváním metforminu. Vzhledem k tomu, že metformin je při nefropatii kontraindikován, došlo k vysazení metforminu a nahrazení jiným antidiabetikem.

V 1 hlášení se u 76letého pacienta objevily bolesti a slabost svalů (metformin užíval 3 roky). Poté byla medikace nahrazena sitagliptinem, problémy se však ještě zhoršily. Bolesti svalů jsou u metforminu neočekávané, zatímco u sitagliptinu jsou poté již očekávané. Pacient je bývalý aktivní sportovec, nyní po endoprotéze obou kolen a jedné kyčle a je dispenzarizován na revmatologii.

Poslední hlášení popisuje reakce (zvýšené hodnoty LDL a celkového cholesterolu, mozková příhoda), které souvisely spíše se současně užívaným statinem, který pravděpodobně nedosahoval potřebné účinnosti, a špatným životním stylem pacienta.

V souvislosti s metforminem byla ještě přijata 2 hlášení – jedno na společné užívání metforminu s empagliflozinem a jedno na kombinaci metforminu s dapagliflozinem. V prvním případě bylo nahlášeno nedodržení léčby, které mělo za následek nekontrolovaný diabetes. Druhý případ popisoval močovou infekci a hemoragickou cystitidu – jedná se o očekávané reakce popsané v souhrnu údajů o přípravku.

Gliquidon v kombinaci s inzulinu, inzulinu

Na účinnou látku gliquidon jsme obdrželi pouze jedno hlášení. Týkalo se pacienta, který společně s gliquididem užíval inzulin a měl pocit, že hodnota jeho glykémie neklesá a že nezáleží na tom, jestli gliquidon užívá, nebo ne (noncompliance). Pacient si také stěžoval, že se jeden den cítil po užití gliquidonu trochu slabý, jenomže ten den jedl tučná jídla, takže jeho stav mohl souviset i s tím. Mimo to pacient také nahlásil bolest hlavy, bolest žaludku, svědění kůže (očekávané reakce) a snížený stupeň vědomí (neočekávaná reakce). Pacient přerušil léčbu gliquididem, neboť se domníval, že ho může ohrozit na zdraví i přes to, že dostal zpětnou vazbu od diabetologa, že je vše v pořádku.

Co se týče inzulinů, za rok 2022 nám bylo posláno celkem 6 hlášení. Ve 3 případech se jednalo o výskyt hypoglykémie (očekávané), v 1 případě se objevil absces v místě podání (reakce v místě vpichu jsou taktéž očekávané), 1 případ popisoval nedostatečnou účinnost a podezření na problém s kvalitou přípravku, závada v jakosti se však nepotvrdila. Poslední obdržенý případ nepopisoval nežádoucí účinek jako takový, jednalo se o vznik hyperglykémie a posléze rozvoj diabetické ketoacidózy, a to z důvodu unikání inzulinu kvůli prasklému cartridge.

ANTIMIGRENIKA

Za rok 2022 bylo přijato 19 hlášení, která zahrnovala celkově 4 podezřelé léčivé látky (LL) ze skupiny ATC N02C (antimigrenika). Z tohoto počtu hlášení bylo 17 hlášení spontánních a zbylá 2 hlášení pocházela ze studie. Závažných bylo 17 hlášení a smrt pacienta nebyla nahlášena ani v jednom z nich.

Ze skupiny antimigrenik byly nejčastěji podezřelé LL fremanezumab (N = 7), erenumab (N = 5), galkanezumab (N = 4) a sumatriptan (N = 3).

Nejčastěji byly hlášeny reakce „bolest hlavy z nadměrného užívání antimigrenik tzv. MOH“ (N = 3), „onemocnění covid-19“ (N = 2), „hypersenzitivita“ (N = 2). Ostatní reakce (N = 41) byly hlášeny 1x. Případy s nahlášenou reakcí „covid-19“ byly pouze ovlivněny pandemickou situací v ČR, léčba nesouvisela s infekcí.

Zácpa po erenumabu

Erenumab patří do skupiny anti-CGRP monoklonálních protilátek, u kterých byl popsán možný vliv na gastrointestinální trakt. U této skupiny byla nejčastěji sledována zácpa (nejčastěji erenumab), ale byly pozorovány i případy průjmu a břišního diskomfortu.¹

V současné době je v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) z gastrointestinálních nežádoucích účinků popsána zácpa jako „častý“ nežádoucí účinek (NÚ) u erenumabu a galkanezumabu. U erenumabu byly pozorovány i případy závažné zácpy, kdy je vhodné zvážit vysazení léčby (viz dále). Pro fremanezumab nebyl zatím popsán žádný gastrointestinální NÚ.²

Pro erenumab je zácpa popsána v bodě 4.8 SmPC jako „častý“ NÚ. V bodě 4.4 SmPC je dále popsáno, že zácpa je obvykle lehká nebo středně těžká. Ve většině případů byl nástup hlášen po první dávce erenumabu; nicméně u pacientů se zácpa objevila i později během léčby. Ve většině případů zácpa odezněla do tří měsíců. V období po uvedení přípravku na trh byla u erenumabu hlášena zácpa se závažnými komplikacemi. V některých případech byla nutná hospitalizace, včetně případů, kdy byl nutný chirurgický zákrok. Zácpa v anamnéze nebo současné užívání léčivých přípravků spojených se sníženou gastrointestinální motilitou mohou zvýšit riziko závažnější zácpy a možnosti komplikací souvisejících se zácpon. Pacienti mají být upozorněni na riziko zácpy a musí být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc v případě, že zácpa neodezní nebo se zhorší. Zácpa musí být léčena neprodleně, jakmile je to z klinického hlediska vhodné. Při těžké zácpe má být zváženo přerušování léčby.²

Reference

1. Kojecký V. Anti-CGRP léčiva a trávicí trakt. Neurol. praxi 2021; 22 (4): 315–319
2. SÚKL. SmPC erenumab, fremanezumab, galkanezumab [online]. Citováno 2. 8. 2023. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

HYPOLIPIDEMIKA

Během roku 2022 bylo Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv zasláno celkem 43 případů podezření na nežádoucí účinek ve spojitosti s léčivou látkou upravující hladinu lipidů, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny C10. Jedná se o srovnatelný počet hlášení v porovnání s minulým rokem, kdy jsme přijali dohromady 46 hlášení.

Z celkového počtu všech nahlášených případů se 22 hlášení týkalo jedné z účinných látek ze skupiny statinů (inhibitory HMG-CoA reduktázy), konkrétně se ve 13 případech jednalo o atorvastatin a v 9 případech o rosuvastatin. V 5 případech bylo nahlášeno podezření na nežádoucí reakci u kombinace statinu s ezetimibem (4 hlášení souvisela s kombinací rosuvastatin + ezetimib, 1 hlášení s kombinací atorvastatin + ezetimib), na samotný ezetimib jsme obdrželi 2 hlášení. V 8 nahlášených případech se jednalo o podezření na účinnou látku ze skupiny inhibitorů PCSK 9, respektive bylo přijato 5 hlášení na účinnou látku evolocumab a 3 hlášení na alirocumab. Na jedno z nejnovějších hypolipidemik inkisiran (jedná se o dvouvláknovou malou interferující RNA snižující cholesterol, konjugovanou na sense vlákně s triantenárním N-acetylglaktosaminem pro usnadnění absorpce hepatocyty) byla obdržena celkem 4 hlášení, na další poměrně moderní látku volanesorsen (antisense oligonukleotid určený k inhibici tvorby apoC-III, což je protein, o němž je známo, že reguluje jak metabolismus triglyceridů, tak jaterní clearance chylomikronů a jiných lipoproteinů bohatých na triglyceridy) nám bylo nahlášeno 1 hlášení a poslední 1 hlášení se týkalo účinné látky fenofibrát.

Statiny

U většiny případů (N = 17), které se týkaly statinů, odpovídaly hlášené reakce údajům popsaným v SmPC (souhrn údajů o přípravku), jednalo se tedy o reakce očekávané. Mezi nejčastěji hlášené očekávané reakce patřily především svalové bolesti, bolesti končetin a zad, elevace CK (kreatinkináza), rhabdomyolýza, bolesti či otoky kloubů a alergické reakce. Ačkoliv rhabdomyolýza patří mezi očekávané nežádoucí reakce, je vhodné zmínit, že ve 2 případech, kdy se rhabdomyolýza vyskytla v souvislosti s atorvastatinem, mohlo jejímu výskytu výrazně napomoci souběžné užívání s léčivým přípravkem obsahujícím sakubitril/valsartan. Současné podávání kombinace sakubitril/valsartan zvyšuje $C_{\max}$ atorvastatinu a jeho metabolitů na dvojnásobek a AUC

na 1,3násobek, je tedy zvýšená systémová expozice atorvastatinu. Při současném podávání kombinace sakubitril/valsartan se statiny je proto třeba dbát opatrnosti.

Jedno patientské hlášení popisovalo výrazné zhoršení tinnitu a blíže nespecifikované sexuální potíže po 5 týdnech užívání přípravku obsahujícího atorvastatin. Oba takové účinky jsou v SmPC již popsány, a opět se tedy jedná o reakce očekávané. V jednom případě nám byla nahlášena neúčinnost léčiva a jedno literární hlášení po řádném přehodnocení nesouviselo se žádnou látkou ze skupiny hypolipidemik, nýbrž s jinými léčivy, která pacient užíval.

Ve 2 případech byly v hlášeních pacienty popisovány jak reakce očekávané, tak reakce neočekávané. V obou těchto případech však bylo souběžně užíváno velké množství léčivých přípravků, které mohly dané reakce způsobit, a souvislost se statiny tak není prokazatelná.

V jednom případě nám byla nahlášena zajímavá neočekávaná reakce, a to ve spojení s rosuvastatinem. Jednalo se o hlášení od zdravotnického pacienta (farmaceuta), který nahlásil, že se u pacientky objevilo do cca 5 dnů od počátku užívání léčiva krvácení z nosu, které vždy po vysazení léku ustoupilo. Pacientka zkoušela užít lék opakovaně v rozmezí přibližně 2 týdnů.

Statiny + ezetimib, ezetimib

Ze 6 případů nahlášených u současně užívaného statinu + ezetimibu či u samotného ezetimibu se jednalo v 5 případech o reakce očekávané (svalové bolesti, alergickou reakci, bolesti kloubů či poruchu spánku) nebo nedostatečnou účinnost léku.

V jednom literárním hlášení je popsána problematika těhotné pacientky, která užívala ezetimib. U prvního těhotenství byla terapie ezetimibem vysazena po zjištění těhotenství a těhotenství proběhlo v pořádku bez komplikací. Bohužel druhé a třetí těhotenství (ezetimib užíván během prvních týdnů) skončily neúspěšně spontánním potratem, a to bez zjištěné příčiny. Naštěstí čtvrté těhotenství, kdy byla terapie ezetimibem ukončena opět až postkoncepčně v průběhu prvního trimestru, proběhlo již bez potíží.

Inhibitory PCSK 9

U hlášení týkajících se inhibitorů PCSK 9 bylo obdrženo 5 hlášení na evolocumab a 3 hlášení na alirocumab, jak je již zmíněno v úvodu.

Jedno hlášení na evolocumab obsahovalo zcela očekávané reakce, které odpovídaly uvedeným nežádoucím účinkům v SmPC (bolesti zad, myalgie a artralgie).

V dalších 3 případech byly nahlášeny jak reakce očekávané, tak neočekávané. V prvním z těchto případů byla nahlášena svalová bolest (tj. očekávaná reakce) a spolu s ní elevace CK (kreatinkináza), která v tuto chvíli v SmPC uvedena není. Ve druhém případě se u 69letého pacienta objevily po podání 1. dávky flu-like příznaky a myalgie (očekávané), po druhé dávce však myalgie progredovala až do imobilizující myalgie, nastala slabost dolních končetin, porucha chůze a nestabilita. Tento stav byl natolik vážný, že byla u pacienta nutná akutní hospitalizace. Dále měl pacient ještě anorexii (v SmPC není přímo uvedena), hyporeflexii a svalovou hypertrofii (neočekávané). Je však nutno dodat, že pacient měl v anamnéze mj. generalizovanou formu myasthenie gravis (toho dne bez nutnosti chronické imunosuprese). Poslední z těchto hlášení se týkalo pacienta, kterému byl evolocumab aplikován od dubna 2021. Před nasazením evolocumabu užíval pacient statiny, avšak vzhledem k četným nežádoucím účinkům mu byla léčba změněna. Po přechodu na evolocumab pacient cítil, že se mu částečně problémy vyskytující se po statinech zlepšily, nicméně i po evolocumabu pacient pociťuje příležitostný výskyt rýmy, bolest svalů a kloubů (očekávané nežádoucí účinky), dále nám pacient nahlásil občasné průjmy, únavu a brnění končetin v noci, pokud při spaní ohne ruce v lokti (neočekávané nežádoucí účinky). Pán má také hypertrofii štítné žlázy a u toho léku má pocit, že možná tuto skutečnost také podporuje (neočekávané).

Poslední obdržené hlášení na evolocumab bylo literární a popisovalo kazuistiku těhotné pacientky, která po zjištění těhotenství okamžitě vysadila veškerá hypolipidemika (tzn. v době reakce nebyla léčivá látka evolocumab užívána) a do této chvíle užívaný warfarin jí by změněn na nízkomolekulární heparin. Pacientka ve 22. týdnu těhotenství prodělala trombózu náhradní chlopně, což způsobilo myokardiální ischemii. Přes velmi intenzivní lékařskou péči nebyl bohužel zachován život ani plodu, ani pacientky.

Co se týče hlášení na léčivou látku alirocumab, ve všech 3 případech se jednalo o nahlášení neočekávaných reakcí. Ve dvou případech byla lékařem nahlášena u pacientů elevace CK (kreatinkináza). V prvním případě se jednalo o 60letou pacientku, u které

se objevila asymptomatická elevace kreatinkinázy (více než 20násobek) ve 12. týdnu terapie. Pacientka má již v anamnéze nekrotizující myopatii se symptomatickou elevací CK při terapii statinem. Ve druhém případě byla tatáž reakce lékařkou nahlášena u 60letého pacienta, u kterého se opět ve 12. týdnu vyskytla zvýšená hladina kreatinkinázy (3,4násobek), pacient měl jinak asymptomatický průběh.

Třetí hlášení bylo opět od zdravotnického pracovníka (lékař). U pacienta (53 let) se vyvinul diabetes mellitus 1. typu s těžkou ketoacidózou a edematózní pankreatitidou po podání léčivého přípravku obsahujícího alirocumab. Léčivo bylo podáváno od 1. 10. 2021 do 5. 2022, kdy se reakce objevila. Pacient byl hospitalizován na anesteziologicko-resuscitačním oddělení od 5. 6. 2022 do 12. 6. 2022. Po nasazení alirocumabu mu začaly stoupat hodnoty glykémie, mezi 2/2021 a 10/2021 se hodnoty pohybovaly mezi 5,1 a 7,6 mmol/l. Další vývoj byl následující: 17. 12. 2021 hodnota 7,3 mmol/l, 8. 4. 2022 se hodnota glykémie zvýšila již na 11,9 mmol/l, a 5. 6. 2022 hodnota vyšplhala dokonce na 74,1 mmol/l. Dle komentujícího lékaře již hodnota z 8. 4. 2022 (tj. 11,9 mmol/l), tedy 6 měsíců po nasazení léčby, odpovídá definici diabetu, nicméně se ještě nejednalo o kritickou glykémii. Ačkoliv příčinou souvislost nelze zcela prokázat, časová souvislost s nasazením alirocumabu a vzniku autoimunitního diabetu mellitu 1. typu (pozitivní anti-GAD protilátky) se zdá pravděpodobná.

Inklisiran

Ani v jednom z přijatých hlášení se nejednalo o očekávané reakce.

V prvním případě se pacientce (73 let) 4 dny po aplikaci inklisiranu zhoršily svalové bolesti. Další dávka přípravku už nebyla aplikována, v léčbě se nepokračovalo. Souběžně (od r. 2020) byl užíván ještě ezetimib (pro který jde o očekávaný nežádoucí účinek). Poté se pacientka již bohužel nedostavila na plánovanou kontrolu, a nemáme tak další informace o jejím stavu.

Druhé hlášení se týká 61letého pacienta, který má v anamnéze již netoleranci statinů, ezetimibu i inhibitoru PCSK 9 (vždy se objevily svalové bolesti). Pacientovi byl 29. 11. 2021 aplikován inklisiran a v lednu následujícího roku se u něj opět vyvinuly svalové bolesti, které ke dni hlášení (duben 2022) velmi pomalu odeznívaly. Hladina CK byla v normě. Další dávka inklisiranu již nebyla aplikována.

Ve třetím případě se jednalo o nahlášení průjmu při léčbě inkulisiránem. Nicméně pacientka si posléze vzpomněla, že v době, kdy se průjem objevil, trpěla infekcí močového ústrojí, na kterou užívala antibiotika. Lze tedy usuzovat, že zmiňovaný průjem souvisel pravděpodobně spíše s antibiotickou terapií než s inkulisiránem.

Poslední případ byl nhlášen lékařem v souvislosti s 66letým polymorbidním pacientem (mj. s prodělaným IM v letech 2003 a 2013, DM, ICHS, SS, hyperlipidemií, aneuryzmatem), u kterého se během léčby inkulisiránem vyskytl únavový syndrom, mitrální insuficience a nadváha (neočekávané reakce). Nicméně léčba inkulisiránem nebyla nikterak přerušena, jelikož inkulisiran dle hlásícího lékaře s výskytem těchto reakcí nesouvisel.

Volanesorsen

V tomto jednom případě se u pacientky (32 let) po podání léčivého přípravku objevily subfebrilie (vymizely po 2 dnech), průjem (po aplikaci po dobu 1–3 dnů, poté vymizel), nevolnost a zvracení (vždy po aplikaci pacientka 1–2× zvrací, bez patologické příměsi) a otok v místě aplikace se zarudnutím a bolestivostí (vymizel po 3 dnech). Dle SmPC jsou zmiňované GIT obtíže a otok v místě aplikace očekávané. Subfebrilie explicitně jako samostatný nežádoucí účinek zmiňovány nejsou, nicméně se mohlo jednat o součást alergické reakce, mezi jejíž příznaky kromě horečky náleží i vyrážka či ztuhlost kloubů.

Fenofibrát

Na účinnou látku fenofibrát jsme přijali pouze jedno literární hlášení, které popisovalo u pacienta bolest v epigastriu související s hypertriglyceridickou formou akutní pankreatitidy. Akutní pankreatitida je dle SmPC u fenofibrátu očekávaný nežádoucí účinek, nicméně v tomto případě bylo příčinou spíše základní onemocnění pacienta. Hypertriglyceridemie je sice považována spíše za vzácnější příčinu akutní pankreatitidy, avšak dle literatury je příčinou v rozmezí 1–10 % případů.¹

Zdroje:

1. <https://www.tribune.cz/archiv/hypertriglyceridemicka-forma-akutni-pankreatitidy-vzacnejsi-nikoli-vzacna-forma-nemoci/>
2. SmPC jednotlivých léčivých přípravků: <https://prehledy.sukl.cz/prehled-leciv.html#/>

IMUNOSUPRESIVA

Imunosupresiva se používají v široké škále indikací k léčbě autoimunitních onemocnění (revmatoidní artritida, roztroušená skleróza, Crohnova choroba, ...), jako prevence rejekce v transplantologii, v onkologických indikacích a v léčbě některých neautoimunitních zánětlivých onemocnění (např. atopická dermatitida). Mezi časté NÚ imunosupresiv patří obecně infekce – pacienti jsou kvůli zásahu do činnosti imunitního systému více náchylní k závažným infekcím. Imunosupresivní léčba může potenciálně vést k reaktivaci latentní TBC infekce. Důležitou roli v imunitní odpovědi na TBC hraje zejména tumor nekrotizující faktor, proto by všichni pacienti před zahájením léčby pomocí TNF antagonisty měli projít screenin- gem na latentní TBC infekci.

K imunosupresivům s největším počtem hlášení za rok 2022 patří TNFα inhibitory adalimumab a infliximab. Jedná se o biologická léčiva (monoklonální protilátky) a v současné době je na trhu dostupných již několik biosimilárních léčivých přípravků.

K **adalimumabu** bylo za rok 2022 přijato 169 hlášení, z toho významná část hlášení (119/169) pochází z registrů probíhajících po- registračních studií bezpečnosti (PASS), které mají za úkol dlouhodobě sledovat léčené pa- cienty. Hlášení z registrů obsahovala obecně málo informací bez bližšího popisu reakce.

Z celkového počtu hlášení k adalimumabu byly v 77 případech hlášeny infekce. Z toho v 5 případech tuberkulózní infekce, dále infekce covid-19, herpetické infekce, infekce močových cest (včetně pyelonefritidy) a blíže nespecifikované infekce.

Dalším nežádoucím účinkem adalimumabu v souvislosti s jeho imunosupresivním působením je riziko vzniku maligního onemocnění. V roce 2022 bylo přijato 25 hlášení s podezřením na vznik onkologického onemocnění. Kauzalitu v těchto případech je obtížné určit kvůli multifaktoriální povaze nádorových onemocnění.

Šest hlášení bylo fatálních. Jednalo se o hlášení ze studií. Jako příčina úmrtí byla v jednom případě uvedena bronchopneumonie komplikovaná plicní embolií. Reakce nastala u 44letého pacienta s anamnézou CHOPN, astmatu a emfyzému, který v minulosti prodělal infarkt myokardu. Další podrobnosti k průběhu reakce nebyly uvedeny. V dalších dvou případech bylo hlášeno disekující aneurysma aorty a krvácení do centrálního nervového systému bez dalších informací.

U 66leté pacientky, která užívala adalimu- mab 8 let k terapii revmatoidní artritidy, byl diagnostikován ileus s podezřením na tu- mor tlustého střeva. Pacientka zemřela z dů-vodu rekurentních pooperačních kompli- kací intestinální ruptury. Ve zbývajících dvou případech byl jako příčina úmrtí uveden so- lidní tumor bez bližšího určení s přítomností kostních metastáz.

K dalšímu TNFα inhibitoru, **infliximabu**, bylo přijato 152 hlášení. Z toho 118 případů pochází z registrů PASS. Žádné hlášení ne- bylo fatální. Spektrum nahlášených nežá- doucích účinků je podobné adalimumabu. V souvislosti s intravenózním podáním infli- ximabu byly hlášeny reakce související s in- fuzí, např. únava, horečka, bolest na hrudi nebo ztížené dýchání (27 případů).

Dalšími imunosupresivy s menším počtem přijatých hlášení jsou: etanercept (39 hlášení), natalizumab (39 hlášení), certolizumab pegol (38) a methotrexát (24). Přehled hlášení k na- talizumabu je uveden v samostatném článku k léčivům k terapii roztroušené sklerózy.

Během roku 2022 SÚKL obdržel celkem 39 hlášení na podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním léčivého přípravku obsahujícího účinnou látku **etanercept**. V porovnání s minulým rokem, kdy SÚKL při- jal 73 hlášení, tak počet klesl přibližně o 47 %. Z celkového počtu nahlášených reakcí bylo 37 reakcí závažných, z toho se ve 2 případech jednalo o reakce fatální. V prvním případě se jednalo o 80letého muže, který během léčby etanerceptem onemocněl covidem-19, který u něho progredoval do pneumonie a ta byla posléze příčinou úmrtí. Druhý pří- pad pojednává o 61letém pacientovi, který během terapie etanerceptem prodělal cévní mozkovou příhodu a infekční endokarditidu, avšak žádné bližší informace o tomto případě bohužel nemáme.

Z celkového počtu 39 hlášení bylo 31 vy- hodnoceno jako reakce, které lze u účinné látky etanercept očekávat. Mezi nejčastěji hlášené očekávané reakce patří infekce (24 hlášení), druhou nepočtenější skupinu tvořila se značným odstupem hlášení na no- votvary (6 hlášení).

Certolizumab pegol je jeden z nověji re- gistrovaných TNFα inhibitorů (EMA schválila registraci v 10/2009). Má obdobný bezpeč- nostní profil jako předchozí látky. Bylo přijato jedno fatální hlášení, které se týkalo 75leté pacientky, která byla hospitalizována kvůli kardiovaskulární poruše a za měsíc zemřela. Jako příčina smrti je uvedeno přirozená smrt doma. Nejčastěji byly u certolizumabu

hlášeny infekce (22/38), dále reakce spojené s injekčním podáním přípravku a procedurální komplikace.

Methotrexát je používán buď jako onkologikum, nebo také jako imunosupresivum k léčbě revmatických onemocnění. Již dříve jsme upozorňovali, že je třeba dbát na správné dávkování – v revmatologii se podává pouze 1x týdně, což při záměně s každodenním podáváním v onkologické léčbě může vést k závažnému poškození pacienta.

Za rok 2022 přijal SÚKL celkem 30 hlášení po-
dezření na nežádoucí účinek u účinné látky
methotrexát. Počet hlášení je téměř totožný
jako za předchozí rok 2021, kdy bylo přijato 28
hlášení. Z celkového počtu 30 hlášení bylo 28
reakcí vyhodnoceno jako závažné reakce a 1
z těchto reakcí byla fatální. V tomto případě
se jednalo o 74letou pacientku, která met-
hotrexát užívala od roku 2014. V srpnu 2022
se u pacientky objevila nevolnost, teplota,
porucha krvetvorby a sepse. Pacientka byla
hospitalizovaná na jednotce intenzivní péče,
kde ke konci srpna 2022 zemřela na septický
šok. V tomto případě se jedná o očekávané
nežádoucí účinky, byť velmi závažné, které
odpovídají údajům uvedeným v souhrnu
údajů o přípravku (SmPC).

Z celkového počtu 30 hlášení se u 20 reakcí jednalo o očekávané reakce, které odpovídaly údajům uvedeným v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) – např. infekce, poruchy krvetvorby, hepatopatie či herpes zoster. Ve 2 případech byly reakce způsobené chybným podáváním léku (1x denně namísto 1x týdně). U neočekávaných reakcí se ve většině případů jednalo buď o hlášení, ve kterých bylo spolu s methotrexátem užíváno i další léčivo, které mohlo danou reakci způsobit a které takovou reakci má uvedenou ve svém souhrnu údajů o přípravku (5 hlášení), nebo se jednalo o reakce způsobené nedostatečnou účinností léků (3 hlášení), což vyústilo v progresi základního onemocnění.

LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY POUŽÍVANÉ K TERAPII ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Farmakoterapie má v léčbě roztroušené sklerózy zásadní postavení. Z používaných léčiv bylo za rok 2022 přijato nejvíce hlášení na léčivou látku **glatiramer-acetát** (74 hlášení). Glatiramer-acetát byl navržen jako analog myelinového bazického proteinu (autoantigen v patogenezi RS) a je tvořen směsí syntetických polypeptidů obsahujících 4 aminokyseliny (L-alanin, L-glutamát, L-lyzin, L-tyrozin). Kromě jednoho hlášení pocházela všechna hlášení z registrů pacientů zařazených do studií. Všechna hlášení byla závažná, žádné nebylo smrtelné. 51 hlášení uvádělo relaps roztroušené sklerózy během léčby glatiramer-acetátem. Dále bylo popsáno 12 případů okamžité reakce po injekci, která se objevuje během několika minut a je spojená s jedním nebo více následujícími příznaky: vazodilatace, bolest na hrudi, dušnost, palpitace nebo tachykardie. Reakce je obvykle krátkodobá a spontánně vymizí bez následků. U dalších 7 hlášení byly popsány reakce v místě vpichu (bolest, zarudnutí) a 1 případ nekrózy v místě vpichu. Nekróza se objevila u 39letého pacienta po aplikaci glatiramer-acetátu do paží. Pacient užíval glatiramer-acetát 7 let pro klinicky izolovaný syndrom a na jiných místech se nekróza po aplikaci neobjevila, pouze při aplikaci do paže. Následně bylo rozhodnuto o změně léčby. Celkově spektrum hlášených reakcí u glatiramer-acetátu odpovídá známému bezpečnostnímu profilu.

K další léčivé látce **natalizumabu**, monoklonální protilátce proti alfa4-integrinu, bylo přijato celkem 39 hlášení. Natalizumab se řadí do 2. linie léčby RS a je určen pacientům s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou. V souvislosti s natalizumabem byla přijata 3 fatální hlášení. Ve 2 hlášeních, která pocházejí z registrů pacientů, je jako příčina úmrtí uvedeno maligní onemocnění po 11 a 6 letech od užívání natalizumabu. Třetí hlášení se týká pacienta s hypertenzí a chronickým srdečním

selháním, který zemřel na infarkt myokardu. Léčba natalizumabem u něj byla ukončena 11 let před úmrtím, kvůli progresi roztroušené sklerózy (EDSS 6,5). Souvislost s užíváním natalizumabu je nepravděpodobná.

Ve 12 případech byly hlášeny různé infekce, z toho ve 4 případech progresivní multifokální encefalopatie (PML). Užívání natalizumabu je spojováno se zvýšeným rizikem PML, zejména trvá-li léčba déle než 2 roky. Ke zvýšení povědomí o tomto riziku jsou k dispozici edukační materiály pro lékaře. Pro pacienty je určena karta pacienta, kterou by měli pacienti nosit u sebe až 6 měsíců po poslední dávce natalizumabu, protože příznaky naznačující oportunní infekce včetně PML se mohou vyskytnout až do 6 měsíců po ukončení léčby. Zbývající hlášení uvádějí především příznaky související s progresí roztroušené sklerózy.

V roce 2022 bylo přijato celkem 31 hlášení v souvislosti s **interferony**. K léčbě RS se používají interferon beta-1a, interferon beta-1b a peginterferon beta-1a s prodlouženým poločasem. Spektrum nežádoucích účinků je u všech typů interferonů obdobné. Nejčastěji byly hlášeny flu-like příznaky a různé reakce v místě aplikace (12 hlášení). Flu-like syndrom je způsoben hlavně farmakologickými účinky léčivého přípravku a reakcí v místě podání injekce. Výskyt příznaků obvykle klesá během prvních 6 měsíců. V 11 případech byla při léčbě interferony hlášena progresse RS. Po aplikaci interferonu se mohou projevit přechodné neurologické symptomy podobné exacerbaci roztroušené sklerózy, ale v přijatých hlášeních se jednalo spíše o příznaky progresse základního onemocnění a souvislost s podáváním interferonu byla vyloučena. V dalších 5 hlášeních byly popsány zvýšené jaterní testy a hepatitida, 3 případy popisovaly depresi. Jedná se o popsané nežádoucí účinky při léčbě interferony. Zbývající hlášení obsahovala příliš málo informací pro zhodnocení.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Fluorochinolonová antibiotika – připomenutí opatření ke snížení výskytu dlouhotrvajících, zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků.

Výskyt těchto závažných nežádoucích účinků vyústil po důkladném celoevropském přehodnocení v omezení používání fluorochinolonových antibiotik, a to od roku 2019. I když posléze došlo ke snížení

jejich používání, v některých případech nejsou tato omezení při preskripci stále respektována.

Proto připomínáme, že tato antibiotika **ne-
mají být předepisována:**

- pacientům, kteří měli v minulosti závažný nežádoucí účinek po fluorochinolonovém nebo chinolonovém antibiotiku,

- k léčbě infekcí, které se mohou zlepšit i bez antibiotické léčby nebo nejsou závažné (jako např. infekce horních cest dýchacích),
- k léčbě nebakteriálních infekcí (např. nebakteriální chronická prostatitida),
- k prevenci cestovatelského průjmu nebo opakujících se infekcí dolních cest močových,
- k léčbě nezávažných a středně závažných

bakteriálních infekcí. Použití fluorochinolonových antibiotik je v těchto případech možné, pouze pokud nemohou být použita ostatní antibiotika, běžně doporučená k léčbě těchto infekcí.

Fluorochinolonová antibiotika mohou způsobovat závažné nežádoucí účinky postihující nervový systém, šlachy, svaly a klouby. Lékař by měl tyto přípravky předepsat pouze po pečlivém zvážení přínosů a rizik léčby.

Podrobnější informace uvádíme zde <https://www.sukl.cz/fluorochinolonova-antibiotika-pripomenuti-opatreni-ke>.

Agonisté receptoru GLP-1 (semaglutid, liraglutid, dulaglutid, exenatid, lixisenatid) – zahájeno celoevropské přehodnocení údajů o možném riziku sebevražedných myšlenek a myšlenek na sebe-poškození při užívání léčivých přípravků obsahujících tyto léčivé látky, které jsou předepisovány k léčbě diabetu 2. typu a k léčbě obezity.

V tuto chvíli není jasné, zda hlášené případy souvisejí se samotnými léčivými přípravky, nebo se základním onemocněním pacientů, či jinými faktory. Přehodnocení bylo spuštěno Islandskou lékovou agenturou na základě hlášení podezření na nežádoucí

účinek, která popisovala sebevražedné myšlenky a sebe-poškození u lidí užívajících liraglutid a semaglutid. Úřady dosud identifikovaly 150 hlášení o možných případech sebe-poškození a sebevražedných myšlenkách, která analyzují. Liraglutid a semaglutid jsou široce používány. K dnešnímu dni je expozice více než 20 milionů pacientů (jeden pacientůvek je ekvivalentem jednoho pacienta, který užívá lék po dobu jednoho roku).

Více zde <https://www.sukl.cz/informace-ema-k-zahajenemu-prehodnoceni-agonistu-receptoru>.

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–srpen 2023

9. 8. 2023	golimumab / Simponi / Merck Sharp & Dohme s. r. o.	pokyny k použití předplněného pera a informační dopis, DHPC
17. 7. 2023	vozoritid/Voxzogo/BioMarin	změna jehly a stříkačky, DHPC
16. 6. 2023	pralsetinib / Gavreto / Roche s. r. o.	zvýšené riziko tuberkulózy, DHPC
8. 6. 2023	fluorochinolony: ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin / všechny LP s obsahem uvedených látek určené pro systémové podání / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem fluorochinolonů určených pro systémové podání	systémové a inhalační fluorochinolony – připomenutí omezení používání, 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-bezpec-nemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>), kde jsou řazeny buď podle data schválení, nebo v abecedním pořadí podle názvu léčivé látky.

Květen–srpen 2023

1. 8. 2023	aktualizace: fentanyl citrát / Menasu / GL Pharma
1. 8. 2023	aktualizace: cemiplimab / Libtayo / sanofi-aventis s. r. o.
1. 8. 2023	ivosidenib / Tibsovo / Les Laboratoires Servier, Suresnes cedex
14. 7. 2023	delamanid / Delyta / Otsuka Novel Products GmbH
11. 7. 2023	sutimlimab / Enjaymo / sanofi-aventis, s. r. o.
4. 7. 2023	aktualizace: ozanimod / Zeposia / Bristol-Myers Squibb spol. s r. o.
28. 6. 2023	aktualizace: fentanyl citrát / Lunaldin / Gedeon Richter
28. 6. 2023	aktualizace: normální lidský imunoglobulin k subkut. podání / HyQvia / Takeda
12. 6. 2023	natrium tetradecyl sulfát / Fibrovein / Std Pharmaceutical (Ireland) Limited, Dublin
12. 6. 2023	avalglucosidasum alfa / Nexviadyme / Sanofi BV
31. 5. 2023	aktualizace: fentanyl citrát / Effentora / Teva
23. 5. 2023	aktualizace: emicizumab / Hemlibra / ROCHE s.r.o.
19. 5. 2023	aktualizace: brolucizumab / Beovu / Novartis Europharm Limited, Dublin
16. 5. 2023	aktualizace: baricitinib / Olumiant / Lilly Nederland BV
9. 5. 2023	aktualizace: tofacitinib / Xeljanz / Pfizer Europe MA EEIG