

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

02/2025

ÚVOD

Do 2. letošního čísla farmakovigilančního zpravodaje jsme vybrali do rubriky Nahlásili jste nám 5 zajímavých kazuistik z hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv, dvě z nich mají určitý vztah k současné letní sezoně. Během období cestování lze očekávat zvýšený zájem o očkování chráncí proti infekčním chorobám vyskytujícím se v subtropích a tropech, kam patří i vakcína Qdenga proti horečce dengue. Případem, kdy pacient po očkování onemocněl horečkou dengue včetně rozvoje perimyokarditidy, upozorňujeme na to, že i vakcíny mají některé kontraindikace a ty je v zájmu bezpečí potřeba dodržovat. Druhá kazuistika z hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv se týká fotosensitivních reakcí po sertralínu a hydrochlorothiazidu. Na základě těchto 2 případů jsme se rozhodli zveřejnit i souhrnný článek věnovaný fotosenzitivitě léčiv, který vysvětluje podstatu těchto reakcí, rozdíly mezi fototoxicitou a fotoalergií, uvádí nejčastější látky, které tyto reakce působí a způsob, jak se před fotosenzitivitou chránit.

V rubrice Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2024 uvádíme přehledy hlášených reakcí na antibiotika, antidiabetika, antikoagulanty a antitrombotika a hypolipidemika. V textu přehledu hlášení na antibiotika jsou také zmíněny fotosenzitivní reakce, protože některá antibiotika tyto reakce častěji vyvolávají.

V přehledu hlášení za uplynulý rok na další skupiny léčiv budeme pokračovat v příštím čísle zpravodaje.

OBSAH

Úvod 1

Nahlásili jste nám..... 2

Norethisteron a tromboembolie..... 2

Montelukast a úzkostně-depresivní reakce 2

Nitroděložní systém s levonorgestrelm a tromboembolie..... 3

Vznik horečky dengue po očkování vakcínou Qdenga..... 3

Fotosenzitivní reakce po podání sertralínu a kombinovaného léčivého přípravku s hydrochlorothiazidem 4

Fotosenzitivita vyvolaná léčivou látkou 5

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v roce 2024 – 1. část 7

Antibiotika 7

Antidiabetika, včetně inzulinů 9

Antikoagulanty a antitrombotika .. 11

Hypolipidemika 11

Důležité informace o bezpečnosti léčiv 14

Přehled informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům 15

Přehled edukačních materiálů .. 16

TIRÁŽ

Vydavatel: Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10
e-mail: posta@sukl.gov.cz
Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



SÚKL

STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV

SUKL.GOV.CZ

farmakovigilance
BEZPEČNÁ LÉČIVA

NÚ

NAHLÁSILI JSTE NÁM...

NORETHISTERON A TROMBOEMBOLIE

Na konci roku 2024 SÚKL přijal hlášení podezření na nežádoucí účinky hluboká žilní trombóza (DVT) a plicní embolie po užívání léčivého přípravku obsahujícího norethisteron. Hlášení bylo nahlášeno pacientkou, nicméně obsahovalo i zdravotní dokumentaci, ve které ošetřující lékař také vyjadřuje podezření na souvislost nežádoucích účinků s léčbou norethisteronem.

Žena (49 let) užívala norethisteron 5mg v terapii ztlustění děložní sliznice po dobu 2 let. Po návratu dělohy do normálního stavu byl přípravek vysazen. Během následujících 14 dnů se u ní ale objevil otok a bolestivost levého lýtko, následně 3 dny trvající epizoda dušnosti zhoršující se při námaze.

Pacientka byla přijata k ošetření a následně hospitalizována. Byla jí diagnostikována DVT a provedené CT vyšetření potvrdilo známky významné plicní embolie bilaterálně. U pacientky nebyly (kromě věku) prokázány rizikové faktory pro vznik tromboembolismu (např. úraz s déletrvající imobilizací nebo trombofilní mutace), ostatní anamnestické údaje také nebyly z hlediska vlivu na koagulační systém významné. Ošetřující lékař případ uzavřel jako případ s idiopatickou etiologií, suspektně po terapii norethisteronem. Žena byla zajištěna antikoagulační terapií a po 3 dnech propuštěna.

Léčivé přípravky obsahující norethisteron jsou indikovány u dospívajících dívek,

fertilních a premenopauzálních žen k léčbě (zastavení) dysfunkčního krvácení z dělohy a prevence jeho recidivy, k načasování (odsunu) menstruace a k léčbě endometriózy.

Riziko tromboembolismu je známým nežádoucím účinkem léčby norethisteronem. Jak je patrné z této kazuistiky, je třeba mít toto na paměti nejen při předepisování kombinované hormonální antikoncepce, u které je toto riziko relativně dobře známo, ale např. i u perorálních progestinů, jako je norethisteron, které také zvyšují pravděpodobnost vzniku tromboembolie, i když s méně častou frekvencí ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$).

MONTELUKAST A ÚZKOSTNĚ-DEPRESIVNÍ REAKCE

Montelukast je léčivý přípravek, který může být používán v léčbě astmatu: jako alternativa k preferenční léčbě inhalačními kortikoidy v dětské populaci do 6 let nebo jako přídatný lék k léčbě inhalačními kortikoidy u zbývajících částí populace. V systému hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR se setkáváme s případy neuropsychiatrických reakcí u dětí, dospívajících i dospělých. Nejvíce hlášení se týká dětí, což lze vysvětlit zvýšeným zájmem a informovaností jejich matek o tomto problému. Ve Zpravodaji 3/2023 jsme již publikovali kazuistiku adolescentního pacienta se závažnými neuropsychiatrickými reakcemi při dlouhodobém podávání montelukastu k léčbě astmatu, kterým bylo možné předejít včasným vysazením léku při prvních projevech neuropsychiatrických reakcí. V následující kazuistice je popsán případ dlouhodobého

užívání přípravku s obsahem montelukastu, při němž došlo k výraznému zhoršení deprese a úzkosti a vyžádalo si hospitalizaci dospělé 49-leté pacientky.

Astmatická pacientka přichází poprvé do alergologické ambulance hlásící lékařky na začátku října 2024, kdy udávala zhoršení dechových obtíží, které trvaly již od jara téhož roku. Pacientka užívala trvale k léčbě astmatu léčivé přípravky obsahující: budesonid/formoterol – 100/6 mcg, montelukast 10 mg, bilastin – 20 mg, mometason v nosním spreji – 27,5 mcg a v září byla ukončována léčba prednisonem – 5 mg. Dále souběžně užívala léky v psychiatrické indikaci obsahující mirtazapin 30 mg a trazodon 75 mg. Pacientka byla v ambulanci značně úzkostná, nevěřila si, nedokázala zvládnout žádnou inhalační techniku při zkoušení aplikace několika

inhalačních přípravků. Zmínila se, že se téměř bojí vycházet ven, trpí úzkostmi, bojí se tmy, což lékařka spojovala s nedávnou velmi traumatickou událostí u pacientky a s řešením dalších dlouhodobých problémů. V listopadu na další kontrole pacientka udávala podstatné zhoršení psychických potíží. tyto potíže v mírnější podobě začaly v březnu 2024, kdy byla zahájena léčba přípravkem obsahujícím montelukast a nebyla žádná jiná změna v medikaci ani životní změna. Při kontrole v listopadu byl Montelukast vysazen a pacientce byla s ohledem na psychický stav (lékařkou popsán jako stav před zhroucením), doporučena akutní psychiatrická pomoc. Vysazení montelukastu a změna psychiatrické medikace v průběhu hospitalizace na psychiatrické klinice vedly ke zmírnění až vymizení úzkostných stavů.

Při posouzení příčinné souvislosti je v popsaném případě nutné zohlednit pozitivní dechallenge (vymizení projevů zhoršení deprese a úzkosti po vysazení montelukastu) a nástup příznaků deprese, který má souvislost se zahájením léčby montelukastem (v tomto období nebyla žádná jiná změna léčby ani životního stylu). Pro posouzení příčinné souvislosti je naopak zkreslujícím faktorem, že na zhoršení deprese a úzkosti zjištěné hlásící lékařkou v říjnu se jistě podílel i vliv traumatické události u pacientky (avšak přesné datum této události není známo).

V tomto případě je popsáno, že pacientka užívala po dobu výskytu úzkostně

depresivních projevů léky na léčbu deprese a úzkosti, ale lékař/i předepisující pacientce tyto léky po dobu 8 měsíců nejspíš vůbec nepracovali s informací o možných neuropsychiatrických nežádoucích účincích montelukastu. Podle uvedených informací byla diagnostická rozvaha lékaře alergologa první, která počítala s možností nežádoucího účinku montelukastu. Je velmi důležité, aby všichni lékaři, kteří mohou přijít do kontaktu s pacienty užívajícími montelukast, byli informováni o riziku psychiatrických nežádoucích účinků spojených s touto léčbou.

Jedná se sice o nežádoucí účinek, který je očekávaný a dobře popsáný v informacích

doprovázejících přípravky s montelukastem, ale v některých situacích může být rozpoznání neuropsychiatrického nežádoucího účinku a jeho odlišení od základního onemocnění pro lékaře náročné, vyžaduje čas a dobrou komunikaci s pacientem včetně opakovaného dotazování na neuropsychiatrické projevy.

Včasně rozpoznání lékařem může v některých případech předejít zbytečné léčbě psychofarmaky, nebo dokonce i fatálním důsledkům.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉM S LEVONORGESTRELEM A TROMBOEMBOLIE

SÚKL přijal hlášení podezření na nežádoucí účinky trombóza vena subclavia a plicní embolie během užívání nitroděložního systému (IUD) obsahujícího levonorgestrel. Levonorgestrel v kombinaci s ethinylestradiolem patří do kategorie kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC) s nejnižší mírou rizika vzniku venózního tromboembolismu (VTE). Nicméně i tyto přípravky mají zvýšené riziko VTE oproti ženám, které CHC neužívají (5-7 žen/10 000 žen/rok užívání). Nitroděložní systémy s levonorgestrem působí primárně lokálně na endometrium a cervikální hlen, přičemž systémová expozice hormonu je minimální, a proto jsou považovány za bezpečnější alternativu pro ženy, které

z různých důvodů nemohou užívat kombinovanou hormonální antikoncepci.

Ženě (38 let) bylo zavedeno IUD s levonorgestrem v indikaci antikoncepce. Zhruba 5 měsíců po zavedení byla žena hospitalizována a byla jí diagnostikována trombóza levé podklíčkové žíly s plicní embolizací. Při vyšetřování rizikových faktorů VTE u ní byla zjištěna heterozygotní forma Leidské mutace. Na doporučení internistů bylo IUD vyjmuto. V rámci zjišťování doplňujících informací k hlášení bylo potvrzeno, že u ženy nebyly zjištěny žádné další rizikové faktory VTE. Žena měla v anamnéze 2 těhotenství, která jakožto prokoagulační stavy ale proběhla bez problémů.

Tato kazuistika popisuje ojedinělý a neočekávaný nežádoucí účinek pro IUD, rozvoj VTE v neobvyklé lokalizaci (v. subclavia) u ženy s dvěma rizikovými faktory (věk nad 35 let a Leidská mutace faktoru V). I když v tomto případě nelze dostatečně posoudit možný kauzální vztah IUD a tromboembolie, nelze jej vyloučit, přestože v současné době se pro IUD s obsahem levonorgestrelu jedná o neočekávaný nežádoucí účinek.

VZNIK HOREČKY DENGUE PO OČKOVÁNÍ VAKCÍNOU QDENGUA

Horečka dengue je akutní horečnaté onemocnění způsobené jedním ze čtyř sérotypů viru horečky dengue, které jsou přenášeny komáry *Aedes aegypti* nebo *Aedes albopictus*. Infekce může probíhat asymptomaticky (až 80% všech infekcí) nebo se prezentuje širokým spektrem klinických příznaků od mírného horečnatého onemocnění až po život ohrožující hemoragickou horečku s rozvojem šoku a orgánovým selháním. Endemicky se dengue vyskytuje ve většině tropických a subtropických oblastí světa. Každoročně je virem dengue infikováno až 400 milionů osob.

Klinické příznaky se objevují častěji u dospělých osob, u dětí je většina infekcí asymptomatická, nebo mají pouze minimální příznaky. Inkubační doba se pohybuje mezi 3 - 14 dny, typicky se symptomy rozvíjejí mezi 4. až 7. dnem po přisátí komára.

Při primární infekci je jedinec nakažen jedním typem dengue, sekundární infekce je způsobena jiným typem dengue. Sekundární infekce, ke které dojde více než 18 měsíců po primární infekci, představují nejvyšší riziko vedoucí k závažnému klinickému průběhu.

Onemocnění horečkou dengue má tři fáze, febrilní, kritickou a fázi rekonvalescence, kritická fáze však není vždy pozorována. Febrilní fáze obvykle trvá 2-7 dní, může být bifázická. Ke vzniku horečky dochází náhle společně se vznikem bolesti hlavy, zvracení, bolestí svalů a kloubů, retro-orbitální bolesti, mírnějších hemoragických projevů jako jsou petechie, ekchymóza, purpura, epistaxe, krvácení dásní, hematurie a transientní makulární vyrážky. Běžně je pozorována leukopenie a trombocytopenie ($\leq 100,000/\text{mm}^3$), často dochází ke zvýšení hladiny AST.

Varovná znamení progresu do těžké horečky dengue se obvykle objevují ke konci febrilní fáze při poklesu horečky a zahrnují perzistentní zvracení, těžkou bolest břicha, akumulaci tekutin, krvácení ze sliznic, letargii, neklid, posturální hypotenzi, hepatomegalii a hemokoncentraci.

Kritická fáze trvá 24 – 48 hodin. U většiny pacientů dojde v průběhu této fáze ke klinickému zlepšení, ale u pacientů s významným únikem plazmy může dojít k rozvoji těžké horečky dengue s rozvojem šoku a selhání orgánů. V této fázi je běžně pozorována středně závažná až závažná trombocytopenie, která se ve fázi rekonvalescence rychle upravuje, pokles hladiny fibrinogenu a zvýšené hodnoty aPTT. Naprostá většina onemocnění, které progredují do kritické fáze, jsou sekundární infekce, ke kterým dojde více než 18 měsíců po odeznění primární infekce. Část pacientů však tvoří děti ve věku do 1 roku, u kterých dojde k poklesu mateřských protilátek pod protektivní hladinu a současně dojde ke vzniku infekce.

V roce 2022 byla registrována živá, atenuovaná tetravalentní vakcína Qdenga.

Vakcínu lze podat osobám od 4 let věku, podává se ve dvou dávkách s odstupem 3 měsíců. Oproti dříve registrované vakcíně Dengvaxia u ní není třeba potvrzení předchozí infekce virem dengue. Vakcína Qdenga je kontraindikována u osob, které po podání vakcíny či pomocných látek v ní obsažených prodělaly hypersenzitivní reakci, u osob s vrozenou nebo získanou imunodeficiencí včetně imunosupresivní léčby, u osob s HIV infekcí, která je symptomatická, nebo při narušené funkci imunitního systému a u těhotných a kojících žen.

SÚKL v letošním roce přijal hlášení podezření na vznik horečky dengue po očkování vakcínou Qdenga u pacienta současně léčeného 50mg azathioprinu denně z důvodu ulcerózní kolitidy toho času v remisi. Pacientovi byla současně s vakcínou Qdenga podána vakcína Boostrix. Týden po očkování došlo ke vzniku svědivých pomfů, které následně vymizely. Osm dní po očkování se objevila horečka 38.5°C a známky respiračního infektu. Současně pacient pociťoval celkovou slabost, zahlenění a počínající rýmu. Nejprve se léčil sám v domácím prostředí, po 4 dnech

došlo k ústupu teplot, avšak týž den se objevila makulopapulózní nesplývavá nesvědivá vyrážka a v nočních hodinách pacient začal pociťovat pálivý tlak na hrudi a brnění v levé horní končetině. Po přijetí k hospitalizaci byla u pacienta pozorována elevace hs troponinu I (3100 ng/l), změny na EKG, na ECHO byl pozorován perikardiální výpotek. Byla stanovena diagnóza perimyokarditida a zahájena terapie kolchicinem a ibuprofenem, kontrolní ECHO již bylo bez výpotku a hladina troponinu klesla na 31ng/l. Z virových onemocnění byly vyloučeny EBV, CMV, HHV-6, zarděnky, spalničky, parvovirus B19. Na základě klinického průběhu a anamnestických údajů pacienta bylo vysloveno podezření na mitigovaný průběh onemocnění horečky dengue po aplikaci vakcíny Qdenga, která však byla u tohoto pacienta na imunosupresivní léčbě kontraindikována.

ZDROJ:

[Uptodate:](#)

[CDC:](#)

[Státní zdravotní ústav:](#)

FOTOSENZITIVNÍ REAKCE PO PODÁNÍ SERTRALINU A KOMBINOVANÉHO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU S HYDROCHLOROTHIAZIDEM

V nedávné době jsme na SÚKL přijali hlášení od lékařky, která u své pacientky (33 let) popisovala fotosenzitivní reakci během užívání sertralinu 50 mg v jedné denní dávce. Přecitlivělost se projevovala zarudnutím v obličeji a současným pocitem dehydratace i přes dostatečný příjem tekutin. Tyto nežádoucí účinky se dostavily vždy v případě vystavení intenzivnímu slunečnímu záření a vymizely během hodiny.

Podle souhrnu údajů o přípravku (SmPC) se jedná o očekávaný nežádoucí účinek, který je popsán u sertralinu jako vzácný. U ostatních antidepresiv ze skupiny SSRI je fotosenzitivita popsána u citalopramu (méně častý NÚ), paroxetinu (velmi vzácný NÚ), fluvoxaminu (vzácný NÚ) a fluoxetinu (vzácný NÚ). Pouze escitalopram nemá v současné době popsanou fotosenzitivitu jako nežádoucí účinek (1). Současná odborná literatura popisuje několik případů fotosenzitivních reakcí po podání antidepresiv ze skupiny SSRI a nelze plně vyloučit cross-senzitivitu mezi těmito antidepresivy navzájem, tzn. v případě

manifestace kožních projevů po expozici slunečnímu záření nemusí vést změna antidepresiva za jiné antidepresivum ze skupiny SSRI vždy ke zlepšení symptomů (2).

Dalším hlášením popisujícím fotosenzitivitu byl případ 81leté pacientky, které byl v červnu minulého roku k léčbě hypertenze nově předepsán kombinovaný léčivý přípravek s obsahem telmisartanu a hydrochlorothiazidu. Hned druhý den pacientka pozorovala vyrážku po celém těle, nevolnost, slabost a silně opálené části těla, které nebyly kryté oblečením – nártý a hřbety rukou. Pacientka uvedla, že v minulosti žádné podobné potíže neměla. Léčivý přípravek užívala celkem 5 dnů, projevy přetrvávaly a následně pacientka léčivý přípravek po konzultaci s předepisující lékařkou vysadila. Po vysazení reakce ustupovala. Pacientce bylo doporučeno omezení pobytu na slunci po dobu 3 měsíců, má v anamnéze bazaliom. Popsaná fotosenzitivní reakce je očekávaná pro hydrochlorothiazid a je uvedena v SmPC s frekvencí vzácného nežádoucího účinku (1).

Přestože je fotosenzitivní reakce jako nežádoucí účinek popsána v SmPC pro obě léčivé látky (tj. sertralin, hydrochlorothiazid) a v klinické praxi by měla být známa, považujeme za vhodné upozornit na riziko fotosenzitivity i u některých dalších léčivých látek vzhledem k nadcházejícím letům a snad i slunečným dnům – viz následující článek.

REFERENCE:

1. SÚKL. sertralin, citalopram, escitalopram, fluvoxamin, fluoxetin, paroxetin, telmisartan, hydrochlorothiazid, pirfenidon [online] – souhrny údajů o přípravku. Citováno 19. 6. 2025. [Dostupné na /](#)
2. Cheng, Y.-C. and Huang, M.-C. (2014), Photosensitivity reaction associated with selective serotonin re-uptake inhibitors: Possible cross-sensitivity?. Psychiatry Clin Neurosci, 68: 244-244. <https://doi.org/10.1111/pcn.12114>

FOTOSENZITIVITA VYVOLANÁ LÉČIVOU LÁTKOU

Fotosenzitivita vyvolaná léčivou látkou (při lokálním či systémovém podání) se rozděluje na reakci **fototoxickou a fotoalergickou**. Je nutné dodat, že každá látka vyvolávající fototoxickou reakci může vyvolat i reakci fotoalergickou ⁽¹⁾. Podle práce Ettler et al. představují kožní fotosenzitivní reakce až 8 % všech nežádoucích účinků na léky ⁽²⁾.

Nejčastěji se můžeme setkat s **fototoxickou reakcí**, která se projevuje jako „nadměrné spálení sluncem“ a může se objevit během několika minut nebo hodin po vystavení slunečnímu záření. Tato reakce se může vyskytnout teoreticky u kohokoliv, komu byla podána dostatečně velká dávka (tj. dávkově závislá reakce) nejčastěji systémově podaného léčiva a došlo k expozici slunečnímu záření ^(3,6). Většina fototoxických léčiv je aktivována spíše ultrafialovým

zářením A (UVA) než ultrafialovým zářením B (UVB). Typickými projevy jsou zarudnutí a prosáknutí kůže v ozářených místech, někdy i s tvorbou puchýřů a nekrotizace, subjektivně doprovázeno pálením a bolestivostí kůže ^(1,4). Může se vyskytnout hyperpigmentace zhojeného místa.

Fotoalergická reakce je popsána jako opožděná hypersenzitivní reakce na alergen, jehož antigenicita byla změněna po expozici UV záření. Po senzibilizaci alergenem je patogeneze identická s alergickou kontaktní dermatitidou. Tato reakce se může vyskytnout pouze u osob, u kterých v minulosti došlo k senzibilizaci (minimálně za 1-2 týdny) na podanou léčivou látku a neobjevuje se dříve než 24-72 hodin po expozici slunečnímu záření. Stejně jako fototoxická reakce je fotoalergická reakce vyvolána spíše zářením UVA a nejčastěji je

spojena s topicky podanými léčivy. Přestože je fotoalergická reakce vzácná u léčiv podaných systémově, může se u osob v minulosti senzibilizovaných ke konkrétní léčivé látce také vyskytnout ^(5,6). Klinický obraz zpravidla odpovídá svědčícím ekzémovým projevům s papulovezikulózním výsevem na erytematózním spodině. Časté je neostře ohraničené kožní vyrážky a její šíření i za hranice ozáření či za hranice aplikace topického léčiva. U chronických stavů převládá šupinatění a lichenifikace se zhruběním kůže ⁽¹⁾.

Důležitým znakem pro rozeznání těchto dvou reakcí je nástup kožních projevů; fototoxická reakce nastupuje velmi rychle s maximem kolem 24-48 hodin a fotoalergická reakce má pozvolný nástup s maximem kolem 48-72 hodin ⁽⁵⁾. Rozdíly mezi těmito reakcemi jsou popsány v Tabulce 1.

Tab. 1 Rozdílné vlastnosti fototoxické a fotoalergické reakce (6)

	Fototoxická reakce	Fotoalergická reakce
Incidence	vysoká	nízká
Dávka léčiva	vysoká	nízká
Rychlost nástupu reakce	minuty-hodiny	24 hodin a více
Dřívější senzibilizace	ne	ano
Klinická manifestace	nadměrné spálení sluncem	akutní, subakutní, chronická dermatitida
Postižení kůže	exponovaná část kůže	exponovaná část kůže a může se rozšířit i na neexponovanou část
Pigmentové změny	časté	výjimečné
Cross-reaktivita mezi látkami	ne	ano

Při podezření na fototoxickou nebo fotoalergickou reakci by mělo být podezřelé léčivo vysazeno (pokud je to možné) nebo by měla být snížena dávka a měla by být omezena expozice slunečnímu záření. Obecně lze **doporučit nosit oblečení chránící před sluncem (např. dlouhý rukáv a dlouhé nohavice, čepice) a používat prostředek (krém, sprej) s vysokým ochranným faktorem SPF (SPF 30 a více). Toto doporučení by mělo platit jak u pacientů s již manifestovanými kožními projevy, tak u pacientů užívajících rizikové léčivo stran fotosenzitivní reakce** ^(2,6). Informaci o fotosenzitivitě lze dohledat v SmPC (nejčastěji bod 4.4 a 4.8) a např. pirfenidon má zavedené edukační materiály pro lékaře (tj. Kontrolní seznam pro předepisujícího lékaře), které mj. upozorňují na riziko fotosenzitivní reakce a na nutnost upozornit pacienta na toto riziko během preskripce ⁽⁷⁾.

Fototoxické reakce mohou být většinou léčeny jako klasické „spálení“ od slunce,

tzn. podání symptomatické léčby – např. chladiivé obklady nebo orální analgetika. K léčbě fotoalergické reakce by se mělo přistupovat jako ke kontaktní dermatitidě, např. podání topických kortikosteroidů nebo antihistaminik. U závažnějších případů může být nutné podání systémových kortikosteroidů ^(5,6).

S ohledem na charakter těchto dvou reakcí je nutno počítat se značnou podhlášeností, a to zejména z důvodu přisuzování jiných příčin „nadměrnému spálení“, jako je např. vyšší expozice slunci v letních měsících. Pro představu předkládáme nejčastěji hlášené podezřelé léčivé látky v souvislosti s fotosenzitivní reakcí na Odpor farmakovigilance SÚKL za posledních 10 let.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od 1. 1. 2015 do 9. 6. 2025 celkově 55 hlášení podezření na nežádoucí účinek spojený s fotosenzitivní

reakcí (dle terminologie MedDRA bylo použito HLT „stavy fotosenzitivní a fotodermatitidy“). Nejčastěji bylo nahlášeno jako podezřelé léčivo pirfenidon (N=9), doxycyklin (N=8), vemurafenib (N=7), ketoprofen (N=7; pouze lokální podání), kobimetinib (N=3), dabrafenib (N=2), trametinib (N=2) a sertralin (N=2); 29 léčivých látek bylo nahlášeno pouze jedenkrát jako podezřelé léčivo.

Přehled léčiv, která mohou vyvolat fototoxickou nebo fotoalergickou reakci je značně rozsáhlý, a dle práce Hofmann et al. bylo identifikováno celkově 393 léčiv, která mohou být potenciálně fotosenzitivní ⁽⁵⁾. Z tohoto přehledu byly vybrány léčivé látky, u kterých byla zjištěna autorem práce nejvyšší evidence (více jak 15 literárních publikací) a jsou registrovány v České republice (Tabulka 2).

Tab. 2 Přehled léčiv, která mají fotosenzitivní potenciál dle práce Hofmann et al. a zároveň jsou registrovány v ČR; samostatně nebo v kombinaci (5). U každé léčivé látky byla doplněna informace, v jaké části SmPC lze dohledat informaci o fotosenzitivitě.

Léčivé látky ovlivňující kardiovaskulární systém	furosemid (4.8), hydrochlorothiazid (4.4 a 4.8), amiodaron (4.4 a 4.8)
Protizánětlivé léčivé látky	naproxen (4.8), ketoprofen (4.3, 4.4 a 4.8), piroxikam (4.8)
Antineoplastika	metotrexát (4.4 a 4.8), vemurafenib (4.4 a 4.8), vandetanib (4.4 a 4.8), dabrafenib (4.8)
Antimikrobní léčivé látky	ciprofloxacin (4.4 a 4.8), tetracyklin (4.4 a 4.8), doxycyklin (4.4 a 4.8)
Antimykotické léčivé látky	vorikonazol (4.4 a 4.8)
Léčivé látky ovlivňující centrální nervový systém	třezalka tečkovaná (4.8), promethazin (4.4 a 4.8)
Léčivé látky ovlivňující metabolismus	fenofibrát (4.3 a 4.8)
Imunosupresiva	pirfenidon (4.2, 4.4 a 4.8)

REFERENCE:

1. Ditrichová. Fotosenzitivní potenciál léčiv pro zevní i celkové použití pro zevní i celkové použití. Med. Pro Praxi 2008; 5(10): 385–387
2. Ettler et. al. Fotoprotekce při terapii léky s rizikem fotosenzitivity. Dermatol. praxi 2020; 14(1): 30–35 Hofmann, G.A. and Weber, B. (2021), Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19: 19-29. <https://doi.org/10.1111/ddg.14314>
3. Polícharová. Fotodermatózy. Dermatol. praxi 2016; 10(2): 60–61
4. Martinásková. Léčivé látky s potenciálem vyvolat fotosenzitivní reakci. Prakt. lékař. 2021; 17(e2): e3–e13
5. Hofmann, G.A. and Weber, B. (2021), Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, potential mechanisms and clinical consequences. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft, 19: 19-29. <https://doi.org/10.1111/ddg.14314>
6. UpToDate. Photosensitivity disorders (photodermatoses): Clinical manifestations, diagnosis, and treatment; chapter „Photosensitivity due to endogenous agents“ [online]. Citováno 19. 6. 2025. Dostupné na www.uptodate.com.
7. SÚKL. pirfenidon – souhrn údajů o přípravku [online]. Citováno 19. 6. 2025. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV Z ČR V R. 2024 – 1. ČÁST

ANTIBIOTIKA

V roce 2024 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 252 podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv (ATC JO1). Asi v 60 % se jednalo o hlášení podaná pacienty.

Jako i v minulých letech bylo nejčastěji hlášeno podezření na nežádoucí účinky potencionálního amoxicilinu (45 případů), klarithromycinu (45 případů) a kotrimoxazolu (21 případů), což souvisí s jejich širokým používáním v klinické praxi. Oproti minulým rokům loni výrazněji narostl počet hlášení na klindamycin (25 případů), což nekoreluje se zvýšením spotřeb tohoto antibiotika v roce 2024, důvod vyššího počtu hlášení je neznámý. Ve většině případů se nicméně jednalo o očekávané reakce nebo bylo možné identifikovat jiné vysvětlení pro nahlášené obtíže. Co do počtu hlášení následují doxycyklin se 17 hlášeními, cefuroxim se 14 hlášeními, azithromycin s 11 hlášeními a phenoxymethylpenicilin s 10 hlášeními. Více než 5 případů bylo nahlášeno také pro fosfomycin (8 případů), meropenem a amoxicilin (u obou 7 případů) a 6 případů pro moxifloxacin, vankomycin a linezolid.

Co se týče typu nahlášených reakcí, u většiny antibiotik jako vždy jednoznačně převládaly exantémy a gastrointestinální nežádoucí účinky. Výjimku z tohoto pravidla tvoří fluorochinolonová antibiotika, po jejichž expozici bývá častěji hlášeno postižení pohybového, případně nervového systému.

Po **amoxicilinu a potencionálním amoxicilinu** bylo celkově nahlášeno 52 případů podezření na nežádoucí účinky, přičemž většina těchto hlášení uváděla postižení kůže (21 případů) nebo postižení

gastrointestinálního traktu (17 případů). Závažnější hypersenzitivní reakce postihující i další orgánové systémy, nejenom kůže, byly hlášeny v 5 případech, přičemž 4 z nich si vynutily hospitalizaci pacienta. 4 případy popisovaly bolesti hlavy a další 4 změnu barvu zubů. Z ostatních reakcí byla častěji hlášena již jen kvasinková infekce, ve dvou případech se jednalo o kvasinkovou vulvovaginitidu a v jednom případě o kandidózu dutiny ústní. U pacienta s kvasinkovou stomatitidou byl později diagnostikován v dutině ústní také lichen planus, nicméně ke kauzální souvislosti mezi touto reakcí a amoxicilinem se zatím nemůžeme vyjádřit s ohledem na minimum podobných nahlášených případů. Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a za zmínku stojí především případ akutní psychózy u seniorky, který jsme blíže popsali ve třetím čísle zpravodaje Nežádoucí účinky léčiv (3/2024), případ akutní tubulointersticiální nefritidy (ATIN), případ podobný sérové nemoci a případ postižení jater. Případy popisující výskyt ATIN a syndrom podobný sérové nemoci byly nahlášeny na základě publikovaných odborných článků. První zmíněný případ popsal rychlé zhoršování renálních funkcí spolu s makrohematurií, petechiálním exantémem dolních končetin, myalgii a svalovou slabostí u pacienta, který byl v předchorobí léčen potencionálním amoxicilinem pro respirační infekci. Rychlé zhoršování renálních funkcí si vynutilo provedení biopsie ledvin, která vyloučila rychle progredující glomerulonefritidu a jako příčinu pacientových obtíží uvedla akutní tubulointersticiální nefritidu. Pacient velmi rychle zareagoval na kortikoterapii a do týdne došlo k normalizaci laboratorních ukazatelů funkce ledvin a k odeznění ostatních doprovodných symptomů. Syndrom podobný sérové

nemoci byl zaznamenán u malého chlapce, který měl s týdenním odstupem po podávání potencionálního amoxicilinu několik dní trvající horečku, výrazný purpurový urtikariální exantém na trupu a bolestivě oteklé klouby. Jedná se o hypersenzitivní reakci na léčivo, která není provázena postižením vnitřních orgánů a samovolně pozvolna odeznívá (během několika dní až týdnů). Častěji je vídána u dětí a můžete se s ní setkat i po aplikaci jiných antibiotik (nejčastěji po cefacloru, penicilitech a kotrimoxazolu), po aplikaci některých vakcín nebo u nemocných s hepatitidou B. V případě, ve kterém byla nahlášena porucha funkce jater (více než desetinásobné zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie) 4. den po nasazení potencionálního amoxicilinu, začala reakce ustupovat po vysazení léčby.

Po **klarithromycinu** bylo hlášeno nejširší spektrum různých nežádoucích účinků a často více reakcí z různých orgánových systémů v jednom hlášení. Vůbec nejčastěji bylo hlášeno postižení gastrointestinálního traktu ve smyslu nevolnosti, bolesti břicha, zvracení či průjmu (18 případů) a nepříjemné vnímání hořké chuti nebo jiných nepříjemných chuťových vjemů (15 případů). Dále byla častěji hlášena také nespavost (8 případů), bolest hlavy (7 případů), dušnost a únava (obojí ve 4 případech). Ostatní reakce byly hlášeny méně než ve třech případech. Z těchto méně často hlášených reakcí stojí za zmínku především dva nahlášené případy psychotické reakce. V jednom z těchto případů nebylo možné vyloučit vliv probíhajícího onemocnění COVID-19. Druhý nahlášený případ je zajímavý tím, že vedle psychotické reakce charakterizované výskytem halucinací se u pacienta vyskytly

i projevy manie charakterizované euforickou náladou, tachypsychismem a hypersexualitou. Pacient byl zaléčen risperidonem a clonazepamem, po jejichž podání následoval velmi rychlý ústup manických symptomů. Z individuálně hlášených reakcí stojí za zmínku prodloužení QT intervalu a klinicky významný případ postižení jater s nevolnostmi, zvracením a rozvojem ikteru, ve kterém došlo k ústupu potíží po vysazení klarithromycinu.

Přestože jsme v minulém roce zaznamenali vyšší počet hlášení na **klindamycin** než je obvyklé, jejich charakter a závažnost nejsou znepokojující. V 10 případech byly hlášeny gastrointestinální reakce (nauzea, bolest břicha nebo průjem) a v 9 případech postižení kůže, které vedlo ve čtyřech nahlášených případech k hospitalizaci pacienta. Ve třech dalších případech byly zaznamenány reakce, které pravděpodobně souvisely s lékem navozenou ezofagitidou. Vždy se jednalo o pacientské hlášení a popisované nežádoucí účinky byly nezávažné. Pacienti popisovali bolestivé polykání, pocit překážky v krku až do oblasti hrudní kosti nebo epigastrickou bolest vázanou na příjem potravy. Jedná se o očekávanou komplikaci po podání pevných lékových forem klindamycinu. V minulosti byly zdokumentovány i případy vedoucí ke vzniku jícnového vředu. Jako prevence výskytu tohoto nežádoucího účinku je doporučeno tobolky užívat ve vzpřímené poloze (ne méně než 30 minut před ulehnutím) a zapíjet je dostatečným množstvím vody (250 ml). Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a nestojí za bližší komentováním s ohledem na možnou jinou příčinu potíží nebo nedostatek informací nutných pro vyhodnocení hlášení.

U **kotrimoxazolu** převažovala stejně jako v minulosti hlášení postižení kůže. Bylo nahlášeno jedenáct případů včetně jednoho, který popisoval výrazné postižení genitálu a análního otvoru pravděpodobně v důsledku fixního lékového exantému. Tento případ si vynutil hospitalizaci pacienta. Ve čtyřech případech bylo hlášeno postižení gastrointestinálního traktu (nauzea, bolest a křeče žaludku) a čtyři případy popisovaly také rozvoj hyperkalémie, která byla ve dvou případech komplikována rozvojem akutního selhání ledvin a metabolickou acidózou a v jednom případě byla komplikována rozvojem poruchy krvetvorby ve všech řadách. Klinicky nezvadatelnou byla v tomto případě především extrémní trombocytopenie vedoucí k rozvoji výrazného krvácivého stavu, který byl fatální i přes včasnou změnu medikace. Na kolik se na úmrtí spolupodílel kotrimoxazol, pacientčino základní onkologické onemocnění se vstupní kachexií a nově nasazená antikoagulační léčba apixabanem,

je s ohledem na chybějící informace těžké odhadnout. Další reakce byly hlášeny jednotlivě a nestojí za bližší komentář.

Po **doxycyklinu** bylo v 5 případech hlášeno postižení gastrointestinálního traktu, včetně jednoho případu, kde byla jako příčina obtíží diagnostikována infekce *Clostridioides difficile*. Ve čtyřech případech bylo hlášeno postižení kůže a v dalších 4 případech postižení kloubů a svalů ve formě bolestí nebo otoku. V těchto případech bylo ale možné se domnívat, že příčinou bolestí kloubů a svalů nebyla léčba doxycyklinem, ale že se jednalo o projev léčené nebo následné infekce a v jednom případě se pravděpodobně jednalo o zhoršení pacientčina základního onemocnění (gonartróza). Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a za zmínku stojí především případ popisující zvýšenou citlivost kůže vůči UV záření a rozvoj spálenin na kůži i přes používání opalovacího krému. Fotosenzitivita vyvolaná tetracykliny je dobře známa a pacienti bývají při vyzvednutí přípravku upozorněni vydávajícím lékárníkem, nahlášených případů je možná i z tohoto důvodu málo. Nicméně chceme upozornit, že tato reakce se může mimo kůže, kde se projevuje jako různě závažná fodermatitida, vyskytnout také na nehtech, kde vede ke změně barvy a odlupování nehtů od nehtových lůžek (tzv. fotoonycholýza). U ostatních antibiotik je nutno na fotosenzitivitu pomýšlet především u fluorochinolonů a sulfonamidů (viz také článek Fotosenzitivita vyvolaná léčivou látkou v tomto čísle zpravodaje)

Po podání **cefuroximu** bylo v 6 případech hlášeno postižení gastrointestinálního traktu, včetně jednoho již výše uvedeného případu, kde byl podezřelý současně doxyklyn a jako příčina obtíží byla diagnostikována infekce *Clostridioides difficile*. Hypersenzitivní reakce byly hlášeny ve třech případech, v jednom se jednalo o generalizovanou kopřivku a ve dvou případech šlo o závažnou anafylaktickou reakci. Ve čtyřech případech byla hlášena bolest hlavy a ve dvou zimnice a závrať. Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a nestojí za bližší komentář.

Po **fluorochinolonových antibiotikách** bylo v loňském roce nahlášeno 15 podezření na nežádoucí účinky (šest po moxifloxacinu, čtyři po ciprofloxacinu, tři po levofloxacinu a po jednom hlášení u ofloxacinu a pefloxacinu). Bezpečnost fluorochinolonů je pečlivě sledována především s ohledem na výskyt závažných, dlouhodobých a zneschopňujících nežádoucích účinků. Závažné postižení pohybového systému vedoucí k významnému ovlivnění soběstačnosti pacienta v trvání více než 30 dní bylo v minulém roce

hlášeno ve třech případech. Ve dvou případech se jednalo o mladší, jinak zdravé muže, kteří fluorochinolon užívali v indikaci urogenitální infekce. Oba tyto případy byly potvrzeny lékařem a nebyla nalezena jiná příčina, která by vysvětlovala výraznou svalovou únavu a bolest vedoucí k neschopnosti vykonávat běžné denní aktivity bez pomoci druhých osob. Jeden z pacientů uvedl závislost na druhé osobě v trvání 1-2 týdnů s tím, že i s odstupem 5 měsíců stále nebyl zcela soběstačný (bylo pro něj problematické si obstarat nákup potravin). U druhého pacienta trvalo výrazné omezení chůze z důvodu extrémní bolestivosti šlach 4 týdny a pacient poté s odstupem času sdělil, že jeho problémy zcela odezněly asi po 5 týdnech. Ve třetím případě se jednalo o starší ženu s astmatem, alergií a artrózou, která nahlásila neschopnost chůze v trvání 1 měsíce a další přidružené obtíže jako výraznou bolest gastrointestinálního traktu, bolesti hlavy, vypadávání vlasů a zhoršení kvality nehtů. Pacientka nám neposkytla kontakt na ošetřujícího lékaře, tudíž jsme nemohli vyžádat bližší informace k jejímu zdravotnímu stavu a příčině jejích obtíží. Z jiných hlášení poskytnutých touto pacientkou lze ale odvodit, že problémy s pohybovým aparátem u ní začaly již před podáváním fluorochinolonu. Ve třech dalších případech bylo hlášeno nežádoucí postižení pohybového systému, které ve dvou případech odeznělo do 30 dní a v jednom případě přetrvávalo 40 dní ke dni poslední informace k danému hlášení. Jeden další případ uváděl nepříjemné brnění a mravenčení končetin, což jsou také reakce vyskytující se v rámci závažných a dlouhodobých nežádoucích účinků fluorochinolonových antibiotik, ale u této mladé pacientky reakce odezněla do 3 týdnů. Ostatní nežádoucí účinky hlášené po léčbě fluorochinolony byly různé. Dvě hlášení uváděla podezření na rozvoj srdeční arytmie, přičemž v jednom případě se jednalo o arytmiu typu Torsades de Pointes, která pravděpodobně vznikla v důsledku podávání několika léčiv s potenciálem prodloužení QT intervalu, mezi které fluorochinolony také patří. Postižení gastrointestinálního traktu bylo mimo jeden výše uvedený případ hlášeno ještě dvakrát. Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a nestojí za podrobnějším uvedením, až na jeden případ popisující rozvoj úzkosti a deprese po léčbě moxifloxacinem, které přetrvávaly v době nahlášení 30 dní.

ANTIDIABETIKA, VČETNĚ INZULÍNŮ

Za rok 2024 bylo na SÚKL přijato celkově **56 hlášení** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s léčivý k terapii diabetu, včetně inzulínů (tzn. ATC skupina A10). V porovnání s rokem 2023 se jedná o srovnatelný počet hlášení (v roce 2023 bylo obdrženo 59 hlášení).

Nejvíce hlášení bylo opět obdrženo v souvislosti s účinnou látkou metformin. Celkově bylo přijato 18 hlášení, kde byl metformin samostatně či v kombinaci považován za jednu z podezřelých léčivých látek. Další významný počet hlášení (N=11) se týkal inhibitorů sodíko-glukózoového kotransportéru 2 (SGLT-2), tzv. „gliflozinů“, konkrétně bylo nahlášeno 7 podezření na vznik nežádoucího účinku v souvislosti s dapagliflozinem a 4 v souvislosti s empagliflozinem. 10 hlášení se týkalo léčivé látky semaglutid (tj. skupina analogů GLP-1), 4 hlášení jsme obdrželi na tirzepatid (duální agonista receptorů pro GIP a GLP-1). Pouze 2 případy se týkaly inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4), tzv. „gliptinů“ a obě hlášení byla na léčivou látku sitagliptin, 1 hlášení se pojilo s léčivou látkou glimepirid a 1 s léčivou látkou repaglinid.

Co se týče inzulínů, tak za rok 2024 nám bylo zasláno celkově 11 hlášení. Ve 2 případech se jednalo o kombinaci inzulínu s metforminem (je započítáno do počtu uvedených u léčivé látky metformin).

METFORMIN

Z celkového počtu 18 nahlášených případů se v 8 případech jednalo o hlášení, která popisovala očekávané reakce, které jsou adekvátně popsány v Souhrnu údajů o přípravku a v Příbalové informaci (gastrointestinální potíže, laktátová acidóza, snížení hladiny vitamínu B12 aj.). V 7 případech se jednalo buď o hlášení na neúčinnost přípravku či o progresi základního či přidruženého onemocnění.

V 1 případě se jednalo o literární hlášení týkající se 70leté paní užívající kombinaci metformin+sitagliptin, u které se vyskytla euglykemická ketoacidóza, která je očekávaná spíše pro skupinu gliflozinů.

Další hlášení popisuje případ 62leté pacientky, která nejdříve užívala účinnou látku semaglutid, přičemž se u ní rozvinul pocit velké únavy a spavost, postupně se přidala bolest zad, zádovkých kostí a kloubů, až se postupně záda zablokovala. Na žádost byla poté tato léčivá látka vyměněna za sitagliptin, posléze na kombinaci metformin+sitagliptin, bohužel však u pacientky bolesti

přetrvávaly i na této terapii a k žádnému zlepšení nedošlo. Vzhledem k přetrvávání obtíží i přes změnu terapie se zdá, že obtíže s danou terapií spíše souviset nebudou.

Poslední hlášení je opět literární a popisuje úmrtí pacienta narozeného v roce 1970, a to z důvodu multiorgánového selhání s disseminovanou intravaskulární koagulací. Tento stav zapříčinila dle výsledů pitvy sekundární leukocytoklastická vaskulitida (projevy patrné na kůži a v tlustém střevě). Dle autora článku je ze všech možných příčin vzniku vaskulitidy nejpravděpodobnější metforminem indukovaná vaskulitida, což je v tuto chvíli dle Souhrnu údajů o přípravku neočekávaný nežádoucí účinek.

INHIBITORY SODÍKO-GLUKÓZOVÉHO KOTRANSPORTÉRU 2 (SGLT-2), tzv. „glifloziny

Nejvíce obdržených hlášení se týkalo účinné látky dapagliflozin (N=7). 3 hlášení obsahovala očekávané nežádoucí účinky (flegmóna, otok šourku, cystoprostata, Fournierova gangréna).

Další hlášení se týká 62leté pacientky, u které se při terapii dapagliflozinem objevila krev v moči a celkově se necítila moc dobře. Po sdělení nežádoucího účinku ošetřující diabetoložce byl dapagliflozin vysazen. Krev v moči sice není specificky zmíněná jakožto nežádoucí účinek dapagliflozinu, nicméně je pravděpodobné, že může souviset s močovou infekcí či infekcí pohlavního orgánu, což jsou očekávané nežádoucí účinky.

Páté hlášení na dapagliflozin popisuje 77letého polymorbidního seniora, u kterého se vyskytla sepsa, akutní renální selhání a rozvoj Fournierovy gangrény (očekávaný nežádoucí účinek). Další informace bohužel nemáme k dispozici.

Šestý případ poukazuje na euglykemickou ketoacidózu, hyperkalémii, snížení objemu plazmy nebo extracelulární tekutiny, akutní selhání ledvin, akutní průjem a akutní enteritidu u 75letého polymorbidního pacienta užívajícího mj. dapagliflozin. Reakce začala v lednu 2024, kdy byl pacient přijat na infekční kliniku z důvodu akutního průjemového onemocnění s laboratorními známkami akutního renálního selhání. Dle lékařky se jednalo o renální selhání prerenální etiologie při dehydrataci s těžkou metabolickou acidózou (acidóza je očekávaný nežádoucí účinek), přičemž nelze vyloučit spolupodíl iatrogenní při užívání dapagliflozinu a verospironu. Již během hospitalizace

vymizely u pacienta průjemové stolice. Po parenterální rehydrataci došlo k promptní laboratorní odezvě, mineralogram upraven do normy, přetrvávala renální porucha, nízké zánětlivé parametry. Potencionálně nefrotoxická medikace byla vysazena. Po propuštění z kliniky byl pacientovi dapagliflozin opětovně nasazen a pacient se navrátil do Gruzie, další informace tak nebylo možné zjistit.

Poslední hlášení se týká 78letého pacienta, kterému během léčby dapagliflozinem otekl genitál a musel na operaci předkožky (očekávaný nežádoucí účinek). Mimo tyto obtíže dle svých slov pociťoval tlak v očích, byl nesvůj, neměl chuť k jídlu a neměl energii – tyto obtíže jsou neočekávané. Další informace bohužel opět nemáme k dispozici.

4 hlášení z této skupiny se pojí s účinnou látkou empagliflozin. Ve 2 případech se jedná o očekávané reakce (metabolická acidóza, ketoacidóza). Ve třetím případě se jedná o nahlášení akutního poškození ledvin a septický šok u 74letého pacienta. Kauzální vztah v tomto případě však nelze zhodnotit, jelikož pacient nadále pokračuje v léčbě a další problémy se u něj po této příhodě již nevyskytly. U pacienta byl navíc při předchozím srdečním selhání zaveden permanentní močový katétr, což může být také možná příčina obtíží. Poslední hlášení na empagliflozin popisuje 64letou pacientku, u které se po nasazení empagliflozinu objevily defekty v dutině ústní, aftózní léze, které jsou hnisající, mnohočetné a silně bolestivé. Více informací bohužel nemáme z důvodu neúspěšného follow-up k dispozici.

ANALOGA GLP-1 A TIRZEPATID

Z této široké skupiny antidiabetik jsme obdrželi 10 hlášení na účinnou látku semaglutid a 4 hlášení na tirzepatid, což je duální agonista GLP-1 a GIP.

Z 10 hlášení na semaglutid se jedná v 5 případech buď o neúčinnost, non-compliance či o očekávané reakce (exantém, pankreatitida, GIT obtíže).

Ve 3 případech se jedná o nahlášení jak očekávaných, tak neočekávaných nežádoucích účinků. První z těchto hlášení popisuje případ muže, který musel vysadit semaglutid po 6 dnech užívání, a to z důvodu zácpy, bolesti žaludku (očekávané reakce) a špatného periferního vidění (neočekávaná reakce), které se stalo při řízení vozidla a pacient musel zastavit. Po vysazení léku došlo po 3-4 dnech

k vymizení obtíží. Druhé hlášení se týká 69letého pacienta, u kterého se během užívání semaglutidu objevila dehydratace, opakované zvracení, nauzea, metabolický rozvrat (nauzea, zvracení jsou očekávané reakce, dehydratace a metabolický rozvrat mohou souviset) a nízká hladina hemoglobinu (neočekávaná reakce, avšak mezi souběžnými léčivými látkami byl metformin, který snižuje hladinu vitamínu B12). Pacient užíval semaglutid po dobu 6 měsíců, dávka byla postupně navyšována, reakce nastoupily až při dávce 14 mg. Poté, co byla léčivá látka vysazena, nežádoucí účinky ustoupily. Dle pacienta došlo k rozvoji nežádoucích účinků kombinací faktorů (stres, nevhodná strava, léky...). Poslední z těchto hlášení je případ 65leté seniorky, u které se během užívání semaglutidu vyskytla zácpa, bolesti břicha a cítila se „mizerně“ (zácpa a bolesti břicha jsou očekávané nežádoucí účinky). Později se u pacientky objevila dušnost (neočekávaný nežádoucí účinek, pravděpodobně však jako symptom rozvíjející se pankreatitidy), únava, a nakonec musela být hospitalizovaná se zánětem slinivky (očekávaný nežádoucí účinek).

2 poslední hlášení na semaglutid obsahují neočekávané reakce. V prvním případě se jedná o 70letého pacienta, který užíval semaglutid po dobu 4 let, kdy u něj byla diagnostikována rakovina pankreatu, na kterou pacient bohužel zemřel. Pacient kromě diabetu mellitu 2. typu trpěl ještě hypertenzí, hypercholesterolémií a hepatomegalií, v rodinné anamnéze se vyskytla rakovina ledviny a jednalo se o ex-kuřáka s hodnotou BMI přes 27. Rakovina pankreatu v tuto chvíli není očekávaný nežádoucí účinek, nicméně se jedná o potenciální bezpečnostní riziko, které je sledované a na které probíhají post-autorizační studie.

Druhé neočekávané hlášení se týká pacienta, který má v anamnéze diabetes mellitus 2. typu, arteriální hypertenzi, Alzheimerovu nemoc, maligní nádorové onemocnění prostaty a lékové alergie. Pacient užíval semaglutid od ledna 2022 do listopadu 2024, a to 1x týdně. Během terapie měl pacient opakované kolapsové stavy, poprvé v lednu 2023, kvůli čemuž byl hospitalizován (od 16. do 18. ledna 2023), poté v prosinci 2023. 16.1.2023 před kolapsovým stavem u pacienta předcházelo pálení obličeje a hrudníku, poté celého těla, a masivní průjem. 17.1.2023 měl pacient opět kolapsový stav s poruchou vědomí, hypotenzí, otokem rtů a jazyka. V prosinci 2023 byl kolapsový stav s obdobným průběhem. Příčina kolapsových stavů nebyla zjištěna, alergická reakce se nepotvrdila. Pacient byl přesvědčen, že problémy jsou způsobeny semaglutidem, proto lékařka semaglutid vysadila.

V souvislosti s užíváním léčivé látky tirzepatid byla obdržena 4 hlášení. V jednom případě se jednalo o očekávanou reakci (gastrointestinální potíže).

Další případ souvisel s užíváním tirzepatidu off-label bez vědomí lékaře – jednalo se o 19letou slečnu (výška 180 cm, váha 50 kg), která si zakoupila tirzepatid bez předpisu přes internet, k léčbě indikovaná nebyla. Tirzepatid byl užit jednorázově 15. 10. 2024 (dávku neznáme), od 19. 10. 2024 se objevily bolesti v epigastriu a zvracení. Od 20. 10. 2024 byla dívka hospitalizována pro gastroparézu (opožděné vyprazdňování žaludku je pro tirzepatid pro jeho mechanismus účinku očekávané). Po týdnu hospitalizace byla pacientka uzdravena a propuštěna.

Třetí hlášení se týká polymorbidního pacienta ve věku 86 let s diabetem mellitem 2. typu, BMI 28. Pacient prodělal infekci dýchacích cest a udával dyspeptické potíže trvající týdně (nauzea, nechutenství, nadýmání, řídnější stolice), dále měl pacient vyšší hodnotu kreatininu (202 $\mu\text{mol/L}$). Pacient dodatečně v ambulanci uvedl aplikaci tirzepatidu na jiném pracovišti. Nahlášené dyspeptické obtíže byly vyhodnoceny jako související s tirzepatidem, nyní je postupný návrat do normálu. Dyspeptické potíže jsou očekávané, přechodná zvýšená hladina kreatininu souvisela dle lékařky s nauzeou a nechutenstvím, které vedly ke zhoršené hydrataci pacienta.

Poslední hlášení popisuje případ 50letého muže, kterému byl předepsán tirzepatid z důvodu obezity. Tirzepatid byl podán 3x (první podání 3. 10. 2024, poslední dávka 17. 10. 2024). Po každé aplikaci se vždy ve stejné intenzitě objevila úporná nespavost, která trvala přibližně 3-4 dny (neočekávaná reakce). Poté byl tirzepatid vysazen. Pacient s nespavostí dříve žádné problémy neměl, kvůli syndromu spánkové apnoe denně používá přetlakový dýchací přístroj během spánku. Dále užívá bez vedlejších účinků liraglutid a kombinaci naltrexon+bupropion.

INHIBITORY DIPEPTIDYLPEPTIDÁZY 4 (DPP-4), tzv. „gliptiny“

V obou 2 případech hlášených na léčivou látku sitagliptin se jednalo o neúčinnost a o progresi základního onemocnění.

DERIVÁTY SULFONYLMOČOVINY

V jediném hlášení na glimepirid se u 64letého muže po dlouhodobém podávání objevily bolesti nohou (lýték) a únava (neočekávané nežádoucí účinky). V době hlášení pacient užíval glimepirid 3 roky, lék vysazen nebyl a potíže byly řešeny rehabilitací. Pacient měl obtíže už dříve, není si jistý, kdy

přesně začaly, léky na diabetes mu během toho byly několikrát měněny, ale spojitost s glimepiridem si pacient stanovil „vylučovacím způsobem“. Zkoušel lék nevzít a potíže prý byly menší, ale lék brát musel, tak v léčbě pokračuje. Souvislost podporuje i tím, že po podání glimepiridu má kručení v břiše a nemůže se pohnout (např. při hraní tenisu se nemůže pohnout doprava). Pacient kontaktoval ošetřující lékařku, která neví, z jakého důvodu pacient trpí bolestmi a doplňuje, že pacient má mj. artrózu.

REPAGLINID

Hlášení na repaglinid popisuje případ 68leté pacientky, u které se po užití repaglinidu vyskytla ztráta chuti a čichu a všechno jídlo jí chutnalo jako písek nebo bláto. Pacientka měla sucho v ústech, bolel ji jazyk a patro, jako kdyby si ho opařila. Za 2 měsíce zhubla 3 kg. Repaglinid začala užívat v dubnu 2024, a to v dávce 1 mg. V srpnu 2024 byla dávka navýšena na 2 mg. Ihned po navýšení dávky se objevily popisované obtíže. Pacientka poté repaglinid na 14 dní vysadila a podle jejího sdělení potíže začaly mírně ustupovat, poté začala užívat původní dávku 1 mg. V den hlášení (25. 10. 2024) obtíže přetrvávají v mírnější formě. Další informace bohužel nebylo možné zjistit z důvodu zadaného chybného kontaktu.

INZULÍNY

Jak je již zmíněno výše, za uplynulý rok jsme obdrželi 11 hlášení na inzulíny, ve 2 případech se jednalo o společné užívání s metforminem a případy jsou popsány v odstavci u metforminu. Ze zbývajících 9 hlášení se v 5 případech jednalo o očekávané reakce (hyperglykémie, hypoglykémie, kožní reakce) či neúčinnost a ve 2 případech o progresi základního onemocnění.

Ze zbývajících 2 hlášení se v jednom případě jednalo o 48letou pacientku, u které došlo během užívání inzulínu lispro a glargin k výskytu vyrážky na rukou, nohou a v dekoltu (ložiska erytému s drobnými papulami). Vyrážka se objevovala pravidelně a vždy spontánně vymizela. Nežádoucí účinek nebyl léčen nápravnou terapií, inzulíny byly vyměněny a poté došlo ke zlepšení a vymizení vyrážky.

Poslední hlášení se týkalo pacienta, u kterého došlo při pobytu v zahraničí k výskytu těžké ketoacidózy, v důsledku které dostal infarkt myokardu. Pacient nyní v léčbě nadále pokračuje. Dle diabetologa problém iniciovala porucha infuzního setu inzulínové pumpy.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

V roce 2024 obdržel SÚKL celkem 57 hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků z ATC skupiny BO1A – antikoagula a antitrombotika. Ve srovnání s rokem 2023 je počet přijatých hlášení pro uvedenou ATC skupinu přibližně o třetinu nižší.

Nejvyšší počet hlášení jsme obdrželi pro léčivé látky ze skupiny heparinů (18 případů), na přímé inhibitory faktoru Xa (11 případů), přímé inhibitory trombinu (8 případů), antiagregancia vyjma heparinu (7 případů) a na antagonisty vitamínu K a enzymy (shodně po 6 případech). Pro skupinu „jiná antikoagula a antitrombotika“ jsme obdrželi pouze 1 hlášení, a to pro léčivou látku caplacizumab.

Pro léčivé látky ze skupiny heparinů bylo hlášeno celkem 18 případů. Nejvíce hlášení z této skupiny přípravků se týkalo **enoxaparinu** (N=11). Z celkového počtu hlášení v této skupině 6 popisovalo hypersenzitivní reakce a 3 lokální reakce v místě aplikace léčivého přípravku (bolest, případně otok a krvácení v místě aplikace). Dále byly hlášeny případy týkající se **nadroparinu** (N=4), 2 reakce se týkaly hypersenzitivity a 2 lokálních reakcí. Uvedené reakce patří mezi známé a očekávané nežádoucí účinky nízkomolekulárních heparinů.

Z celkového počtu 11 hlášení na léčivé přípravky ze skupiny inhibitorů faktoru Xa bylo pro **rivaroxaban** hlášeno 7 případů a pro **apixaban** 4 případy. Nejvíce případů se týkalo hemoragických komplikací (N=4), hypersenzitivních reakcí (N=3) a lokalizovaných otoků (N=2), jež patří mezi očekávané nežádoucí reakce. V souladu s informacemi uvedenými v SmPC přípravků obsahujících rivaroxaban¹ se hemoragické komplikace mohou projevovat jako celková slabost, bledost, závratě, bolesti hlavy nebo nevysvětlitelné otoky, dušnost a nevysvětlitelný šok. Dále je v SmPC popsáno, že v některých případech byly

v důsledku anémie (jako posthemoragické komplikace) pozorovány příznaky srdeční ischemie, jako je například bolest na hrudníku nebo angina pectoris.

Pro **přímé inhibitory trombinu** jsme z celkového počtu 8 hlášení obdrželi 2 hlášení na **argatroban** a 6 hlášení na **dabigatran etexilát**. Převážná většina uvedených hlášení se týkala různorodých hemoragických komplikací jako hematurie, epistaxe, rektální či intrakraniální krvácení. Hemoragické komplikace patří mezi očekávané nežádoucí účinky dabigatran etexilátu.

Součástí každého balení léčivého přípravku obsahujícího dabigatran-etexilát, rivaroxaban, apixaban a edoxaban je karta pacienta, která obsahuje informace o správném užívání léčivého přípravku. Karta pacienta rovněž obsahuje informace o příznacích a projevech krvácení a poučení pro pacienta/pečovatele, kdy je nutno vyhledat odbornou pomoc.

Na **antiagregancia kromě heparinu** jsme přijali celkem 7 hlášení, z toho na **kombinaci kyselina acetylsalicylová/clopidogrel** celkově 5 hlášení a na **kombinaci kyselina acetylsalicylová/glycin** celkem 2 hlášení. Celkově 3 hlášení souvisely s rozvojem komplikací v důsledku non-adherence k doporučenému léčebnému režimu. Ostatní nežádoucí účinky byly hlášeny pouze v jednotkách případů.

Z celkového počtu 6 hlášení na **antagonisty vitamínu K**, konkrétně **warfarin** se většina týkala krvácivých komplikací (N=4), jež patří mezi očekávané nežádoucí účinky vyskytující se s frekvencí „časté“, tj. vyskytující se u $\geq 1/100$ až $< 1/10$ léčených pacientů².

Pro **enzymy** (specificky **alteplázu**) byly z celkového počtu šesti případů 2 případy v souvislosti s hypersenzitivní reakcí

(jedná se o očekávanou nežádoucí reakci). Dále byly popsány případy neúčinnosti (N=2) v souvislosti s off-label podáním přípravku u extenzivní trombózy v oblasti dolní končetiny a u okluze vena subclavia. Okluze vena subclavia byla hlášena v souvislosti s Paget-Schroetterovým syndromem^{3,4}. Jedná se o vzácnou formu hluboké žilní trombózy (ponámahovou trombózu), která se typicky vyskytuje u mladých, fyzicky aktivních jedinců, zejména sportovců, kteří vykonávají opakované pohyby horními končetinami. Příčinou je mechanická komprese žíly v oblasti kostoklavikulárního prostoru, což vede k poškození cévní stěny a následné tvorbě trombu. Altepláza je v souladu s platným SmPC indikována u trombolytické léčby akutního infarktu myokardu, akutní masivní plicní embolie doprovázené hemodynamickou nestabilitou a fibrinolytické léčby akutních ischemických cévních mozkových příhod⁵. Další nežádoucí účinky byly hlášeny pouze v jednotkách případů.

LITERATURA:

- 1 SmPC léčivého přípravku Xarelto 2,5mg potahované tablety
- 2 SmPC léčivého přípravku Warfarin Orion 3 mg a 5 mg tablety
- 3 Štěrbáková G. Paget-Schroetter Syndrome – two cases in young athletes. Kazuistiky v angilogii. 13-16.4
- 4 D'Souza D, Yap J, Gaillard F, et al. Paget-Schroetter syndrome. Reference article, Radiopaedia.org (Accessed on 28 Jun 2025) <https://doi.org/10.53347/rID-1825>
- 5 SmPC léčivého přípravku ACTILYSE 1 mg/ml prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

HYPOLIPIDEMIKA

Během uplynulého roku 2024 obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv celkem 72 případů hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s některou z léčivých látek ze skupiny hypolipidemik (tj. ATC skupina C10). V porovnání s rokem 2023, kdy bylo přijato 63 případů, se jedná o více než 14% nárůst hlásivosti.

Nejvíce hlášení (N=49) bylo zaznamenáno v souvislosti s inhibitory HMG-CoA

reduktázy, tzv. statiny. Nejpočetnější skupinu hlášení tvoří hlášení na atorvastatin (N=22, v jednom případě se jednalo o kombinaci atorvastatin+amlodipin a v jednom případě o kombinaci atorvastatin+amlodipin+perindopril) a rosuvastatin (N=21, v jedno případě se jednalo o společné užívání rosuvastatinu a fenofibrátu). Poslední případ z této skupiny se týkal simvastatinu. V 5 případech se jednalo o společné užívání některého ze statinů s ezetimibem (N=5).

Druhou nejpočetnější skupinu tvoří hlášení na léčivou látku inkisiran (N=8). Na inhibitory PCSK 9 bylo dohromady obdrženo 6 hlášení (5 hlášení se týkalo léčivé látky evolokumab, 1 hlášení se týkalo léčivé látky alirokumab). Dále byla přijata 3 hlášení na samotný ezetimib, 2 hlášení na lomitapid, 2 hlášení na kyselinu bempedovou, 1 hlášení na fenofibrát a 1 hlášení na volanesorsen.

STATINY

Z celkového počtu přijatých hlášení se v 31 případech jednalo o reakce očekávané, které jsou v souladu s dosud známými údaji dostupnými v Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a v Příbalové informaci. V 11 případech se jednalo buď o progresi základního onemocnění, non-compliance pacienta či nežádoucí účinek související pravděpodobněji s jiným léčivým přípravkem, který pacient užíval.

4 hlášení popisovala jak reakce očekávané, tak neočekávané. První hlášení popisuje případ 78leté seniorky užívající simvastatin, která již delší dobu pozoruje bolestivost šlach, svalů, kyčlí, kloubů a cítí slabost v nohou. Dále má potíže s dýcháním, dušnost a přetrvávající kašel, zácpu, pocity nevolnosti a třes rukou. Má za sebou již řadu vyšetření a rehabilitací, ale nic nevedlo ke zlepšení. Všechny vyjmenované obtíže kromě kašle jsou pro simvastatin očekávané nežádoucí účinky. Kašel je očekávaný pouze jako symptom intersticiální plicní choroby.

Druhé hlášení se týká 69leté seniorky, která mezi zářím 2023 a lednem 2024 užívala atorvastatin. U pacientky se během léčby vyskytla kopřivka, nespavost, bolesti, kašel, padání vlasů, tmavá moč a přetrvávající vazu. Pacientka byla v době hlášení objednaná na vyšetření, jejichž výsledek není znám. Podobně jako u předchozího případu, i zde jsou všechny vyjmenované nežádoucí účinky kromě kašle očekávané, pacientka jako souběžný přípravek užívá kombinaci perindoprilu a amlodipinu (kašel je zde očekávaný nežádoucí účinek).

Třetí případ popisuje 70letou pacientku, u které se během užívání atorvastatinu (počátek terapie listopad 2023) objevily bolesti svalů, záchvaty kašle, dušnost, celkové bolesti a celková únava (v prosinci 2023). I zde je kašel jediný neočekávaný nežádoucí účinek. Pacientka však uvedla, že kašlat začala po operaci v roce 2000 a kašel léčí dlouhodobě kodeinem, kašel se však prý po počátku užívání statinu zhoršil. Pacientka atorvastatin vysadila a od té doby došlo ke zlepšení stavu.

Poslední z těchto hlášení se týká 54leté pacientky, u které došlo po navýšení dávky atorvastatinu k postupnému rozvinutí intenzivní únavy, flu-like symptomů s bolestí těla, intenzivnímu a opakovanému výsevu aftózních ulcerací rtů a dutiny ústní a psychické tenzi (únava, horečka, bolest hlavy, deprese jsou očekávané nežádoucí účinky, aftózní ulcerace jsou neočekávané). Pacientka užívala atorvastatin v síle 20mg dlouhodobě od 7/2020 do

5/2024. V květnu 2024 došlo k navýšení dávky na 40 mg a u pacientky se vyskytly dané nežádoucí účinky. Po objevení nežádoucích účinků pacientka navštívila praktického lékaře, který vyloučil infekční onemocnění – negativní laboratorní výsledky včetně sérové kreatininkinázy. Následně došlo k progresi potíží s rozvojem psychické tenze. Praktická lékařka kontaktovala Metabolickou ambulanci a po konzultaci byla léčba zastavena na 10 dní. Během vysazení odezněla únava, ulcerace však zůstaly beze změn. Po prvním vysazení pacientka začala atorvastatin v síle 40 mg znovu užívat. V červenci 2024 byla na kontrole v Metabolické ambulanci – laboratorní výsledky byly v mezích normy, ale vzhledem ke klinickému stavu (pacientka unavená, četné ulcerace rtů a dutiny ústní) byl lék znovu vysazen. Po vysazení nastal rychlý ústup obtíží – únava a schvácenost do 4 dní, poslední ulcerace do 10 dní. Klinický stav ověřen na kontrole 08/2024.

Ve zbývajících 3 případech byly nahlášeny zcela neočekávané reakce.

První z těchto hlášení popisuje případ 65leté ženy, která 19.2.2024 užíla první tabletu atorvastatinu (jednalo se o první užití statinů). Již krátce po užití první tablety se pacientka necítila dobře. Další den došlo u pacientky k vzestupu krevního tlaku až na 151/100mmHg, přičemž norma pacientky je 110/60mmHg (pacientka má kompenzovanou arteriální hypertenzi, na kterou užívá kombinaci telmisartanu a hydrochlorothiazidu), celý den jí silně a nepravidelně bušilo srdce. Tlakoměr ukázal, že má poruchu srdečního rytmu. Po 3 dnech užívání pojala podezření, že by potíže mohl způsobovat nově nasazený atorvastatin a lék přestala užívat. Nežádoucí účinky postupně vymizely, nyní má systolický tlak 120mmHg a arytmiemi netrpí. Atorvastatin byl trvale vysazen a pacientka místo něj užívá ezetimib.

Druhé hlášení se týká 49letého muže, který uvedl, že u něj došlo po nasazení atorvastatinu ke vzplanutí dnavé ataky (pacient má dnu v anamnéze). Více informací, které by byly nápomocny k hodnocení kauzality, bohužel nemáme k dispozici. Poslední, třetí, hlášení se týkalo rosuvastatinu, kdy nám bylo pacientem nahlášeno, že po jedné tabletě téměř částečně ochrnul. Více informací bohužel opět nemáme k dispozici, takže se jedná o nehodnotitelný případ.

INKLISIRAN

Celkově jsme obdrželi 8 hlášení na účinnou látku inkليسiran. V jednom případě se jednalo o očekávanou reakci (alergická reakce v místě vpichu), jeden případ

popisoval neúčinnost přípravku a v jednom případě se hlášení týkalo zvýšených jaterních testů, přičemž se ukázalo, že pacient trpěl hepatitidou typu E.

Další hlášení obsahovalo jak očekávanou, tak neočekávanou reakci. U pacientky léčené inkليسiranem se vyskytla reakce v místě vpichu (očekávané) přetrvávající několik dní a dále přetrvávající pigmentace v místě reakce (neočekávané). Léčba byla ukončena, pacientka si nepřála další pokračování.

Další 4 hlášení obsahovala pouze neočekávané reakce ve spojitosti s inkليسiranem. Ve 2 případech se jednalo o bolest kloubů. V prvním případě se jednalo o ženu, která byla pro bolest velkých kloubů po aplikaci inkليسiranu odeslána na ortopedii, kde potvrdili mírné artrotické změny na velkých kloubech. Druhé hlášení se týká 60leté ženy, u které se během terapie inkليسiranem objevuje bolest kloubů dlouhodobějšího charakteru. Jedná se o bolest všech kloubů (velkých i malých), bolest kostí, žeber a únavu. Reakce se vyskytla cca do 10 dnů po podání dávky, totéž nastalo i po další dávce. Reakce v obou případech trvala přibližně 4 měsíce, poté odezněla. Vyšetření na ortopedii a revmatologii neprokázalo žádné změny na kostech nebo kloubech. U pacientky se dříve podobná reakce vyskytla v souvislosti se statiny, které z tohoto důvodu neužívá.

Třetí případ se týkal 49letého pacienta, u kterého se při opakovaném podávání inkليسiranu opakovaně vyskytl svědivý exantém na obličeji, trupu a krku. Inkليسiran byl aplikován od 11. 3. 2024 do 11. 6. 2024 a poté byl vysazen. Na exantém byla podána antialergická medikace s dobrým efektem. Více informací bohužel nemáme k dispozici.

Poslední hlášení na inkليسiran popisuje muže, u kterého během terapie inkليسiranem došlo přibližně 5 měsíců od počátku terapie k významnému zhoršení kvality zraku na jednom oku s postupnou kompletní ztrátou zraku. V léčbě se nadále pokračuje, dle hlásícího lékaře zhoršení kvality zraku s terapií spíše nesouviselo.

INHIBITORY PCSK 9

Z této skupiny bylo obdrženo 5 hlášení na evolokumab a 1 hlášení na alirokumab.

3 hlášení na evolokumab obsahovala očekávané reakce (flu-like symptom, myalgie, artralgie, únava). Čtvrté hlášení bylo z literatury a popisovalo pacienta, který prodělal infarkt myokardu, po kterém byl pacientovi nasazen rosuvastatin 40 mg. Pro myalgie byla dávka snížena na 10 mg,

avšak ani to nepomohlo, pacientovi byl nasazen ezetimib a byl odeslán do lipidové poradny. Tam byla nakonec vytitrována dávka 10 mg atorvastatinu ob den, ale cílové koncentrace LDL cholesterolu nebylo dosaženo. Nakonec byl pacientovi indikován evolokumab (spolu s již užívaným ezetimibem a atorvastatinem) a u pacienta byl posléze nově diagnostikován diabetes mellitus II typu, autorem článku však není případná kauzalita diskutována. DM II typu měl pacient v rodinné anamnéze, mezi další confounding faktory patří léčba statiny, vysoké BMI (27,3) a arteriální hypertenze.

Poslední hlášení na evolokumab je taktéž z literatury. Jedná se o případ 72letého pacienta s myasthéníí gravis (z tohoto důvodu nebyl předepsán statin), který má dále v anamnéze diabetes mellitus, arteriální hypertenzi, ischemickou chorobu srdeční a dyslipidémii. Pacientovi byl předepsán evolokumab a po první dávce nastala svalová slabost, bolest kloubů, horečka a diskomfort. Reakce trvala několik dní. Po druhé dávce, kterou si pacient aplikoval i přes nedoporučení od lékaře, došlo k významnému zhoršení svalových problémů a pacient skončil na neurologii, kde bylo

konstatováno, že se jedná o zhoršení existující myasthénie gravis a byla zahájena adekvátní léčba.

Jediné hlášení na alirukumab popisuje případ pacienta, který je již dlouho po operaci basaliomu a cca 2-3 roky užívá alirukumab. Pacientovi se nyní opět na nose vytvořila dle jeho slov „perleťová tečka“, která je bílá, lesklá a svědí. Po chirurgickým odstranění bylo konstatováno, že se jednalo opět o basaliom, pacient nadále v léčbě pokračuje a souvislost s léčbou nepředpokládá.

EZETIMIB, FENOFIBRÁT, LOMITAPID

Byly nám nahlášený 3 případy podezření nežádoucího účinku v souvislosti s ezetimibem (v jednom případě se jednalo o společné užívání ezetimibu a kyseliny bempedoové). Všechna 3 hlášení byla očekávaná (GIT obtíže, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu, návaly horka).

Na lomitapid jsme obdrželi 2 hlášení – obě očekávaná (zvýšení jaterních testů).

Na fenofibrát byl nahlášen 1 případ – opět očekávaný (pankreatitida.)

KYSELINA BEMPEDOOVÁ

Na kyselinu bempedoovou jsme dostali 2 hlášení, z nichž jedno bylo očekávané (zhoršené bolesti nohou).

Druhé hlášení se týkalo pacientky, která užívala kyselinu bempedoovou po dobu 1 měsíce. Po 14 dnech jí začaly hodně bolet nohy a horní končetiny (očekávaná reakce), dále pak popisovala i pálení a svědění (neočekávané). Kvůli bolestem užívala 4x denně ibuprofen, který však nepřinášel úlevu. Pacientka má v anamnéze lékovou intoleranci a alergii na mnoho léků (tramadol – zvracení, nimesulid – otoky nohou, metamizol – erytém, kolaps s hospitalizací, ACEi – kašel, atorvastatin – myalgie, ezetimib – bolest hlavy a dolních končetin).

VOLANESORSEN

Na látku volanesorsen bylo firmou zasláno jedno hlášení, které popisovalo pacientku, která se cítila na omdlení a měla absces v axile, nicméně dle lékaře, který komunikoval s firmou, nesouvisí nežádoucí účinky s látkou volanesorsen a v léčbě se nadále pokračuje.

DŮLEŽITÉ INFORMACE O BEZPEČNOSTI LÉČIV

STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV

DATABÁZE LÉKŮ

Vyhledávání na webu...



CS ▼

O NÁS

VEŘEJNOST

ZDRAVOTNÍČTÍ PRACOVNÍCI

PRŮMYSL A ORGANIZACE

DŮLEŽITÉ INFORMACE

HLÁŠENÍ

Farmakovigilanční důležité informace a upozornění se na webu SUKL těžko hledají.

V hlavní záložce na webu jsou sice „Důležité informace“, ale tam je směs informací z různých oddělení (registrace léků, padělky, závady v jakosti)

Proto uvádíme přímý proklik, který vede právě na důležité informace o bezpečnosti léčiv: <https://sukl.gov.cz/prumysl/leciva/farmakovigilance/informace-k-bezpecnosti-leciv/nezadouci-ucinky-leviv/?%3Ar1%3A-page=1>

V období od minulého vydání zpravodaje byly zveřejněny následující informace:

Semaglutid – velmi vzácný nežádoucí účinek postihující oko (NAION-nearteritická přední optická ischemická neuropatie). Pokud u pacientů během léčby semaglutidem dojde k náhlé ztrátě zraku nebo k rychlému zhoršení zraku, mají neprodleně kontaktovat lékaře. Potvrdí-li se NAION, léčba semaglutidem má být ukončena.

Semaglutid, agonista receptoru GLP-1, je účinnou látkou, která je součástí některých léčivých přípravků používaných k léčbě diabetu a obezity (jedná se o léčivé přípravky Ozempic, Rybelsus a Wegovy). Na základě obav z možného zvýšeného rizika vzniku NAION u pacientů užívajících semaglutid, provedl výbor PRAC přezkoumání všech dostupných dat, včetně dat z neklinických studií, klinických hodnocení, post-marketingového sledování a odborné literatury. Výsledky z několika

rozsáhlých epidemiologických studií naznačují, že užívání semaglutidu u dospělých pacientů s diabetem 2. typu je spojeno s přibližně dvojnásobným zvýšením rizika vzniku NAION ve srovnání s pacienty, kteří tento lék neužívají. To odpovídá přibližně jednomu dalšímu případu NAION na 10 000 pacientů léčených. Data z klinických hodnocení také poukázala na mírně zvýšené riziko vzniku tohoto onemocnění u pacientů užívajících semaglutid ve srovnání s pacienty užívajícími placebo (neúčinný přípravek). Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) proto doporučila aktualizovat informace o přípravku u léčivých přípravků obsahujících semaglutid tak, aby zahrnovaly NAION jako nežádoucí účinek s frekvencí výskytu „velmi vzácný“. Více [zde](#)

Vakcíny proti varicele (planým neštovicím) – zahájení přehodnocení rizika encefalitidy.

Výbor PRAC zahájil přezkoumání na základě případu v Polsku u dítěte, u kterého se několik dní po očkování vakcínou Varilrix rozvinula encefalitida. Pacient o několik dní později zemřel na její následky. Polská agentura pro léčivé přípravky preventivně pozastavila distribuci vakcín z dané šarže. **Šarže, jejíž distribuce byla v Polsku pozastavena, není v České republice obchodována. Na území České republiky do současné doby nebyl po vakcínách Varilrix a Varivax hlášen žádný případ encefalitidy.** Výbor PRAC nyní zhodnotí všechna dostupná data s cílem lépe posoudit riziko encefalitidy a stanovit, zda je nutné přijmout nějaká regulační opatření. V průběhu hodnocení tohoto

bezpečnostního signálu **lze vakcíny nadále používat v souladu se schválenými informacemi o přípravku.** Více [zde](#)

Finasterid, dutasterid – ukončeno celoevropské přehodnocení rizika sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování. Myšlenky na sebevraždu byly potvrzeny jako nežádoucí účinek tablet finasteridu; data nedostatečná po potvrzení přímé souvislosti s dutasteridem.

Státní ústav pro kontrolu léčiv informuje, že Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) na základě celoevropského přehodnocení dostupných údajů o léčivých přípravcích s obsahem finasteridu a dutasteridu potvrdil sebevražedné myšlenky jako nežádoucí účinek finasteridu ve formě tablet v dávce 1 a 5 mg. Výbor PRAC se shodl, že sebevražedné myšlenky by měly být zahrnuty mezi nežádoucí účinky tablet s obsahem finasteridu, ale dospěl k závěru, že přínosy léčivých přípravků s obsahem finasteridu a dutasteridu nadále převažují nad jejich riziky pro všechna schválená použití.

Tablety s obsahem 1mg finasteridu a finasterid kožní sprej se používají k léčbě časné androgenní alopecie (vypadávání vlasů podmíněné mužskými hormony). Tablety s obsahem 5mg finasteridu a dutasterid 0,5 mg tobolky se používají k léčbě benigní hyperplazie prostaty (zvětšená prostata, která může způsobovat problémy s průtokem moči). Podrobnější informace o hodnocení a o tom, jak se budou upravit informace o přípravku pro jednotlivé látky, síly a lékové formy jsou uvedeny v článku [zde](#)

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 rozepisovány 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.

INFORMAČNÍ DOPISY ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM

Duben–červen 2025

Datum		
16.06.2025	goserelin (Reseligo)	Připomenutí správného podávání předplněných injekčních stříkaček. DHPC
12.06.2025	naltrexon-hydrochlorid a bupropion-hydrochlorid (Mysimba)	Neurčené dlouhodobé kardiovaskulární riziko a nová doporučení pro každoroční hodnocení. DHPC
30.04.2025	Entonox	Zamrzání ventilu, možný únik a přerušení dodávky pacientovi 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 váží tyto materiály, který 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

EDUKAČNÍ MATERIÁLY K BEZPEČNÉMU POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Březen–červen 2025

Datum	léčivá látka / název přípravku / jméno držitele / proklik na materiály
24.06.2025	Aktualizace: dimethyl-fumarát /Skilarence / Almirall, S.A., Barcelona / zde
16.06.2025	Aktualizace: olanzapin / Zypadhera / CHEPLAPHARM Registration GmbH / zde
04.06.2025	Aktualizace: lisdexamfetamin-dimesilát / Livizux / Egis Pharmaceuticals PLC / zde
02.06.2025	Aktualizace: naltrexoni hydrochloridum/bupropioni hydrochloridum / Mysimba / Orexigen Therapeutics Ireland Limited / zde
29.05.2025	Aktualizace: rivastigmin / Exelon / Novartis Europharm / zde
22.05.2025	Aktualizace: fenfluramin / Fintepla / UCB Pharma SA / zde
20.05.2025	Aktualizace: testosteron undekanoát / Nebido / Grünenthal GmbH / zde
07.05.2025	Aktualizace: brigatinib / Alunbrig / Takeda Pharma A/S / zde
29.04.2025	Aktualizace: ozanimod / Zeposia / Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG / zde
23.04.2025	Aktualizace: izatuximab / Sarclisa / Sanofi s.r.o. / zde
22.04.2025	Aktualizace: capsaicinum / Qutenza / Grünenthal GmbH, Německo / zde
08.04.2025	Aktualizace: fentanyl citrát / Instanyl, nas spr, sol. / Instituto Gentili S.r.l. / zde
01.04.2025	Aktualizace: dabigatran etexilát / všechny léčivé přípravky s obsahem dabigatran-etexilátu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s obsahem dabigatran-etexilátu / zde
27.03.2025	Aktualizace: glofitamab / Columvi / Roche Registration GmbH / zde
26.03.2025	Aktualizace: gallium-(68Ga)-gozetotid / Locametz / Novartis s.r.o. / zde
19.03.2025	Aktualizace: levodopa-karbidopa / Duodopa / AbbVie s.r.o. / zde
19.03.2025	Aktualizace: eliglustat / Cerdelga / Sanofi B.V. / zde
19.03.2025	Aktualizace: metreleptin / Myalepta / Chiesi Farmaceutici S.p.A. / zde
15.03.2025	Aktualizace: autologní anti-CD19-transdukované CAR-T buňky / Yescarta a Tecartus / Kite Pharma EU B.V. / zde
10.03.2025	Aktualizace: lomitapid / Lojuxta / Chiesi Farmaceutici SpA, České zastoupení ExCEED Orphan s.r.o. / zde
06.03.2025	Aktualizace: aflibercept / Eylea / Bayer AG / zde
05.03.2025	Aktualizace: sarilumab / Kevzara / Sanofi Winthrop Industrie / zde
18.06.2025	belzutifan / Welireg / Merck Sharp & Dohme B.V. / zde
24.04.2025	vamorolone / Agamree / Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH, Lörrach / zde
01.04.2025	testosteron undekanoát / Testosteron undekanoát EVER Pharma / EVER-Valinject GmbH / zde