

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

04/2025

ÚVOD

V tomto čísle zpravodaje upozorňujeme na zajímavou reakci, která může být vyvolána různými léčivými přípravky – na Kounisův syndrom. Projevuje se jako ischemie myokardu, ale dochází k ní na alergickém podkladu. V posledních letech přibývá léčiv, pro něž je Kounisův syndrom poznaným nežádoucím účinkem, a do textů o přípravku (SmPC, PIL) je tato reakce doplňována.

V podstatě každý léčivý přípravek může způsobit alergickou reakci. Skutečnost, zda jsou v textech o přípravku alergické reakce (event. anafylaxe) uvedeny jako nežádoucí účinky, závisí na tom, zda u daného přípravku bylo nashromážděno dostatečné množství průkazných případů. Pokud je registrován léčivý přípravek se zcela novou léčivou látkou, je zpravidla otázka času, kdy pro tuto látku bude popsána alergická reakce jako nežádoucí účinek.

Od r. 1991, kdy prof. Kounis popsal alergickou reakci projevující se spasmem koronárních tepen, je tato reakce postupně lépe poznávána a přibývají další léky, u nichž ji můžeme považovat za nežádoucí účinek. Stanovit správnou diagnózu, na níž je závislá adekvátní léčba, není vždy snadné. V typických případech, kdy jsou současně s projevem ischemie myokardu vyjádřeny i další příznaky alergické reakce, je třeba vždy předpokládat Kounisův syndrom. Ve vzácnějších případech ale může být ischemie myokardu jediným projevem, event. další projevy alergie se objeví až se zpožděním – potom je diagnóza nesnadná. V našem článku přibližujeme mechanismus vzniku, projevy a léčbu Kounisova syndromu, spolu s léčivými látkami, pro něž je již známým nežádoucím účinkem.

Přehled látek, na něž jsme v loňském roce dostali významnější počet hlášení podezření na nežádoucí účinky, zakončujeme v tomto čísle článkem o monoklonálních protilátkách k léčbě roztroušené sklerózy.

OBSAH

Nahlásili jste nám..... 2

- Dabigatran a dysfagie 2
- Somatogon a lipodystrofie u pediatrického pacienta 3

Kounisův syndrom 4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v roce 2024 – 3. část 6

- Monoklonální protilátky v léčbě roztroušené sklerózy 6

Důležité informace a upozornění o bezpečnosti léčiv 8

Přehled informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům 9

Přehled edukačních materiálů ... 9

TIRÁŽ

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



NAHLÁSILI JSTE NÁM...

DABIGATRAN A DYSFAGIE

Přijali jsme hlášení týkající se seniorky s fibrilací síní, která po užívání léčivého přípravku obsahujícího dabigatran ve formě tvrdých tobolek uvádí několik týdnů trvající jícnový diskomfort a obtíže při polykání.

V souladu s informacemi o přípravku patří dysfagie, gastroezofagitida a refluxní choroba jícnu mezi známé a očekávané nežádoucí účinky léčivých přípravků obsahujících dabigatran. U pacientů s fibrilací síní se uvedené nežádoucí účinky mohou vyskytovat až u 1 ze 100 léčených pacientů, tj. s frekvencí výskytu „méně časté“^a.

V literatuře jsou popsány případy lékem indukované ezofagitidy u pacientů užívajících dabigatran². Autoři uvádějí, že mezi její projevy patří dysfagie, odynofagie, retrosternální bolest, pyróza a bolest v oblasti epigastria. Zároveň jsou popsány případy pacientů bez klinických příznaků, u nichž byla ezofagitida identifikována jako náhodný nález při endoskopii provedené z jiných příčin.

Autoři předpokládají souvislost s obsahem kyseliny vinné, která je v tobolečkách

obsažena jako pomocná látka a zajišťuje stabilní absorpci dabigatranu³.

Dle informací o přípravku je třeba tobolek polykat vcelku a zapíjet dostatečným množstvím vody, aby se usnadnil jejich transport do žaludku¹. Autoři odborných publikací navíc doporučují, aby pacient po užití tobolek zůstal po dobu 30 minut ve svislé poloze (ve stoje nebo v sedě)⁴. Pacienti, případně jejich pečovatelé, mají být poučeni, aby tobolek neotvírali, protože tím mohou zvýšit riziko závažných hemoragických komplikací v důsledku zvýšení biologické dostupnosti přípravku¹. Pro pacienty, kteří mají obtíže s polykáním tobolek, je k dispozici jiná léková forma přípravku. Zároveň má být u pacientů s ezofagitidou nebo s gastroezofageálním refluxem zváženo snížení dávky dabigatranu z důvodu zvýšeného rizika gastrointestinálního krvácení¹. Dle autorů publikací má být u pacientů s rozvojem dabigatranem indukované ezofagitidy zváženo ukončení léčby dabigatranem a převedení pacienta na jiné perorální antikoagulantium².

LITERATURA

1. SmPC referenčního léčivého přípravku Pradaxa 110 mg tvrdé tobolek
2. Zhou Y, Su Y, Li Z, Wu C, Sun W, Wang C. Analysis of the clinical characteristics of dabigatran-induced oesophagitis. *Eur J Hosp Pharm*. 2023 Mar;30(e1):e24-e28. doi: 10.1136/ejhpharm-2021-002889. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34301743; PMCID: PMC10086715.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139–5. 10.1056/NEJMoa0905561
4. Izumikawa K, Inaba T, Mizukawa S, et al. [Two cases of dabigatran-induced esophageal ulcer indicating the usefulness of drug administration guidance]. *Nihon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 2014;111:1096–104.

SOMATROGON A LIPODYSTROFIE U PEDIATRICKÉHO PACIENTA

Na oddělení farmakovigilance SÚKL bylo přijato hlášení od lékaře – pediatra popisující podezření na nežádoucí účinek somatrogonu, kdy se u pacienta vyskytla lipodystrofie v místech aplikace přípravku.

Pacient (adolescent, 14 let) s izolovaným nedostatkem růstového hormonu užíval somatrogon injekční roztok v předplněném peru celkem 8 měsíců od září 2024, v indikaci deficit růstového hormonu s dávkováním 28 mg 1 x za 24 hodin před spaním. První 4 měsíce byla aplikace bez problémů, v následujících 4 měsících došlo postupně k vymizení podkožního tuku v místě aplikace (lipodystrofie/lipoatrofie) na zevní straně obou stehen. Léčivý přípravek byl vysazen. Reakce k datu podání hlášení (06.05.2025) nevymizela.

SmPC léčivého přípravku¹ v době nahlášení obsahovalo upozornění na možné lokální reakce, které se u léčených pacientů vyskytují s frekvencí velmi časté (ve smyslu erytém, otok, bolest v místě vpichu, svědění) a bývají častější v začátku léčby. Dále SmPC upozorňuje na důležitost správného subkutánního podávání, kdy pacient a pečovatel mají absolvovat školení, aby se zajistilo, že rozumí postupu aplikace, aby mohli injekce aplikovat sami. Somatrogon má být podán injekcí do břicha, stehen, hýždí nebo horní části paží. Místo podání injekce se má při každém podání střídát. Injekci do horní části paží a hýždí má aplikovat pečovatel.

V tomto hlášení nebylo uvedeno, zda a jak často docházelo ke střídání míst aplikace. V rámci zjišťování doplňujících informací pro zhodnocení hlášení jsme od lékaře obdrželi informaci, že se podkoží na stehnech u pacienta prakticky obnovilo po přechodu na denní aplikaci do hýždí.

V dubnu 2025 bylo také na celoevropské úrovni zahájeno přehodnocení signálu pro somatrogon a nežádoucí účinek „lipoatrofie“. Tento signál byl spuštěn na základě publikace Büyükgemiz, A et al² popisující těžkou lipoatrofií u pediatrické pacientky. Reakce se s největší pravděpodobností vyskytla v důsledku nedostatečné rotace místa vpichu. Po pečlivém zhodnocení dostupných dat (z evropské databáze nežádoucích účinků EudraVigilance, literatury a na základě odpovědí držitele rozhodnutí o registraci) výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky doporučil přidat nežádoucí účinek „lipoatrofie“ do SmPC, a dále ještě více zdůraznit důležitost střídání místa vpichu po každém podání, aby se minimalizovalo riziko vzniku lipoatrofie.

Nám nahlášený případ lipodystrofie nebyl do celoevropského hodnocení zahrnut, protože byl nahlášen později. Podporuje však závěr hodnocení, že je třeba o riziku více informovat a zdůraznit správný způsob aplikace.

LITERATURA

1. Ngenla, INN-somatrogon
2. Büyükgemiz A, D.A., Severe Lipoatrophy in a Growth Hormone Deficient Toddler Girl Treated with a Non-Pegylated Long-Acting Growth Hormone. Children (Basel), 2025. **12**(1)

KOUNISŮV SYNDROM

Kounisův syndrom je vzácný klinický stav, který vzniká na základě alergické reakce a projevuje se jako akutní koronární syndrom. Zpravidla se jedná o závažný stav, kdy pacient vykazuje příznaky srdečního infarktu, zejména bolest na hrudi a dušnost. Už v r. 1950 byla popsána prolono- vaná alergická reakce s akutním infarktem myokardu po penicilinu. V roce 1991 publikoval řecký kardiolog prof. Nicholas Kounis článek Histaminem indukovaný spasmus koronárních tepen: koncept alergické angíny.

Patogeneze spočívá v aktivaci mastocytů, které uvolňují histamin a další prozánětlivé mediátory. Histamin, hlavní mediátor alergických reakcí, vyvolává spasmus koronárních tepen prostřednictvím H1- a H2 – receptorů v srdečních oddělech a koronárních cévách. U pacientů se srdečním onemocněním jsou tepny hyperreaktivní a obsahují zásoby histaminu schopné iniciovat spasmus. Klinická pozorování ukazují, že akutní alergická reakce může vyvolat anginu pectoris nebo infarkt myokardu.^{1,2}

Rozlišují se tři hlavní typy Kounisova syndromu^{3,4,5}:

Typ 1: Alergický akutní koronární syndrom u pacientů s normálními koronárními tepnami

Vyskytuje se u pacientů bez známého aterosklerotického postižení. Jedná se o IgE – zprostředkovanou hypersenzitivní reakci, při níž po kontaktu s alergenem (např. potravin, pyl, léky) dochází k uvolnění mediátorů (histaminu, tryptázy a leukotrienů), což vede k vasospasmu koronárních arterií, hypoperfuzi myokardu a následnému rozvoji akutního koronárního syndromu.

Typ 2: Alergický akutní koronární syndrom u pacientů s preexistující ischemickou chorobou srdeční

U pacientů se známou nebo skrytou aterosklerózou může uvolnění alergických mediátorů vyvolat vasospasmus, ale také erozi nebo rupturu aterosklerotického plátu. Tím může dojít k rozvoji akutního koronárního syndromu nebo infarktu myokardu. Alergická reakce tedy působí jako „spouštěč“ destabilizace již existujícího plátu.

Typ 3: Alergická trombóza stentu

Tento typ zahrnuje pacienty s akutní trombózou nebo restenózou koronárního stentu

v souvislosti s alergickou reakcí. V trombu lze histologicky nalézt eozinofily a mastocyty, což potvrzuje alergickou etiologii. Klinicky se obvykle manifestuje jako infarkt myokardu.

Klinické projevy zahrnují bolest na hrudi podobnou infarktu, dušnost, slabost a bledost. Objevují se i typické alergické příznaky, jako je vyrážka, otok, svědění či anafylaxe. Doprovodnými známkami bývá hypotenze, pocení a bradykardie. Elektrokardiografické nálezy ukazují na ischemii myokardu, arytmiie a poruchy vedení. U pacientů, kteří prodělávají akutní alergickou reakci, může být vznik bolesti na hrudi vysvětlen mechanismem koronárního spasmu vyvolaného uvolněním histaminu, což představuje syndrom alergické anginy.

Diagnostika je obtížná, jelikož je nutné rozpoznat souvislost mezi srdečními symptomy a alergickou reakcí. Pokud se tedy u pacienta objeví alergické projevy současně s bolestí na hrudi, je třeba myslet na Kounisův syndrom. K diagnostice může pomoci i alergie v anamnéze pacienta.

Kromě alergenů, jako například potravin nebo pyl, jsou možným spouštěčem Kounisova syndromu i **léčiva**. Nejčastěji se jedná o nesteroidní antiflogistika (NSAID) a antibiotika.⁶

Příklady léčivých látek, které mohou vést ke vzniku Kounisova syndromu:

- NSAID (např. ASA, ibuprofen, naproxen, diklofenak)

SmPC léčivého přípravku Ibalgin, ibuprofen:

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

„U pacientů léčených přípravkem Ibalgin byly hlášeny případy Kounisova syndromu. Kounisův syndrom byl definován jako kardiiovaskulární symptomy sekundární k alergické nebo hypersenzitivní reakci spojené se zúžením koronárních tepen a potenciálně vedoucí k infarktu myokardu.“

4.8 Nežádoucí účinky

Srdeční poruchy – Kounisův syndrom (frekvence není známa)

- betalaktamová antibiotika (např. amoxicilin, ceftriaxon⁷, cefuroxim-axetil, mero penem)

SmPC léčivého přípravku Amoksiklav, amoxicilin:

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

„U pacientů léčených peniciliny byly hlášeny závažné a ojediněle fatální hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktoidních reakcí a závažných kožních nežádoucích účinků). **Hypersenzitivní reakce mohou také progredovat do Kounisova syndromu**, závažné alergické reakce, která může vést k infarktu myokardu (viz bod 4.8). Výskyt těchto reakcí je pravděpodobnější u jedinců s hypersenzitivitou na penicilin v anamnéze a u atopiků. Pokud se alergická reakce objeví, musí být léčba kombinací amoxicilin/kyselina klavulanová ukončena a musí být zahájena vhodná alternativní léčba.“

4.8 Nežádoucí účinky

Srdeční poruchy – Kounisův syndrom (frekvence není známa)

- Iodové kontrastní látky (např. iodixanol)

SmPC léčivého přípravku Visipaque, iodixanol:

4.8 Nežádoucí účinky

„Nežádoucí účinky související s přípravkem Visipaque jsou obvykle mírného až středně závažného a přechodného charakteru. Závažné reakce, stejně jako případy úmrtí, se objevují jen ve velmi vzácných případech, a mohou zahrnovat akutní selhání ledvin u pacientů s chronickým selháváním ledvin, akutní selhání ledvin, anafylaktický nebo anafylaktoidní šok, **hypersenzitivní reakce následované kardiálními reakcemi (Kounisův syndrom)**, srdeční nebo kardiopulmonální zástava a infarkt myokardu. Kardiální reakce může být podporována základním onemocněním nebo zákrokem.“

- Myorelaxancia (např. rocuronium, cisa-trakurium⁸)

SmPC léčivého přípravku Esmeron, rocuronium:

4.8 Nežádoucí účinky

Srdeční poruchy – Kounisův syndrom (frekvence není známa)

- Dalšími příklady jsou makrolidová antibiotika, lokální i celková anestetika (např. lidokain, propofol), heparin,

antivirotika, midazolam, metamizol nebo ACE inhibitory.

Léčba začíná podáním i.v. antihistaminik, kortikosteroidů a tekutinové terapie. V případě rozvinutého anafylaktického šoku je indikováno i i.m. podání adrenalinu, avšak s opatrností, neboť může vyvolat vazospasmus. Pokud je vysoké podezření na Kounisův syndrom s pozitivním EKG nálezem a odpovídající anamnézou, lze podat antitrombotika. Doporučují se také nitráty nebo blokátory kalciových kanálů pro vyvolání vazodilatace koronárních arterií, které jsou vlivem mediátorů postiženy spasmem.⁹

Kontraindikací jsou betablokátory, které mohou vést ke zvýšené aktivitě alfa-adrenergických receptorů a tím zesílit vazospasmus. Dále je kontraindikován morfin, který je silným histaminoliberátorem a působí kontraproduktivně.¹⁰ Morfin navíc není u akutních koronárních syndromů doporučován ani Českou kardiologickou společností, protože negativně ovlivňuje absorpci antitrombotik ze skupiny ADP-inhibitorů.

Jako zajímavý spouštěč alergické reakce bylo pozorováno požití ryb a rybích konzerv. Rybí maso může být totiž v některých případech lehce zkažené a obsahuje velké množství histidinu, který se při vyšších teplotách přeměňuje na histamin. Po požití takového masa může vzniknout vyrážka, dušnost a hypotenze. Tento stav se označuje jako Scombroid syndrom, který také může vést k rozvinutí Kounisova syndromu.¹¹

LITERATURA:

1. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract.* 1991 Summer;45(2):121-8. PMID: 1793697
2. Kounis NG. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol.* 2006 Jun 7;110(1):7-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2005.08.007. Epub 2005 Oct 24. PMID: 16249041.
3. Memon S, Chhabra L, Masrur S, Parker MW. Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome). *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015 Jul;28(3):358-62. doi: 10.1080/08998280.2015.11929274. PMID: 26130889; PMCID: PMC4462222.
4. Drug-induced Kounis syndrome: latest novelties. Ollo-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. *Curr Treat Options Allergy.* 2023;4:1-18. doi: 10.1007/s40521-023-00342-9.
5. Tripolino C, Tassone EJ, Morabito G, Grillo P, Missiroli B. Acute coronary stent thrombosis: A case of type 3 Kounis syndrome. *J Cardiol Cases.* 2018 Oct 23;19(1):33-35. doi: 10.1016/j.jccase.2018.09.003. PMID: 30693057; PMCID: PMC6342681.
6. Ollo-Morales P, Gutierrez-Niso M, De-la-Viuda-Camino E, Ruiz-de-Galarreta-Beristain M, Osaba-Ruiz-de-Alegria I, Martel-Martin C. Drug-Induced Kounis Syndrome: Latest Novelties. *Curr Treat Options Allergy.* 2023 May 30:1-18. doi: 10.1007/s40521-023-00342-9. Epub ahead of print. PMID: 37361641; PMCID: PMC10227395.
7. Saleh AA. Kounis syndrome: acute inferior myocardial infarction with atrioventricular node block due to ceftriaxone: a first reported case. *Ann Saudi Med.* 2014 May-Jun;34(3):250-3. doi: 10.5144/0256-4947.2014.250. PMID: 25266187; PMCID: PMC6074592.
8. Rodrigues MC, Coelho D, Granja C. Drugs that may provoke Kounis syndrome. *Braz J Anesthesiol.* 2013 Sep-Oct;63(5):426-8. doi: 10.1016/j.bjan.2013.04.006. PMID: 24263049
9. Cevik C, Nugent K, Shome GP, Kounis NG. Treatment of Kounis syndrome. *Int J Cardiol.* 2010 Sep 3;143(3):223-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.02.040. Epub 2010 Mar 4. PMID: 20206392
10. Rodríguez-Ruiz C, Puig-Carrión G, Delgado-Nieves A, López-Candales A. Kounis Syndrome: A More Commonly Encountered Cause of Acute Coronary Syndrome. *Heart Views.* 2019 Jul-Sep;20(3):122-125. doi: 10.4103/HEARTVIEWS.HEART-VIEWS_43_19. PMID: 31620259; PMCID: PMC6791094
11. De Gennaro L, Brunetti ND, Locuratolo N, Ruggiero M, Resta M, Diaferia G, Rana M, Caldarola P. Kounis syndrome following canned tuna fish ingestion. *Acta Clin Belg.* 2017 Apr;72(2):142-145. doi: 10.1080/17843286.2016.1265756. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27997286.

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV V ČR V ROCE 2024 – 3. ČÁST

MONOKLONÁLNÍ PROTILÁTKY K LÉČBĚ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

Monoklonální protilátky se v posledních letech staly základem léčby pacientů s relabující-remitentní roztroušenou sklerózou (RS) nebo její primárně progresivní formou. Jedná se o vysoce selektivní imunosupresiva, která specificky cílí na určité povrchové molekuly buněk zapojené do imunitních mechanismů vzniku a vývoje RS. Mezi sebou se odlišují v antigenu, na který se zaměřují, i v mechanismu jejich léčebného efektu.

V indikaci léčby RS jsou v současné době z této skupiny léčiv dostupné v České republice registrované léčivé přípravky s obsahem natalizumabu, alemtuzumabu, ofatumumabu a ocrelizumabu.

Natalizumab je antagonistou $\alpha\beta 1$ integrinu, který má vysokou expresi na povrchu všech leukocytů s výjimkou neutrofilů a svou vazbou na tento receptor následně brání jejich transigraci přes hematocelulickou bariéru, čímž jednak potlačuje další doplňování imunitních buněk do postižených tkání a zároveň sám o sobě může způsobovat potlačení zánětlivé aktivity přítomné v místě onemocnění.

Oproti tomu, anti-CD52 monoklonální protilátka alemtuzumab a anti-CD20 monoklonální protilátky ocrelizumab a ofatumumab účinkují pomocí snížení hladin B lymfocytů, na jejichž povrchu jsou tyto antigeny exprimovány. Podobný mechanismus účinku má i rituximab, který však nemá schválenou indikaci pro léčbu roztroušené sklerózy, a ublituximab, který byl schválen pro léčbu RS teprve v předminulém roce a v ČR zatím nebyl uveden na trh.

Nejčastější nežádoucí účinky společné pro celou skupinu těchto látek jsou infekce, které v některých případech mohou vyžadovat přerušování nebo i ukončení léčby, a dále infuzní/postinjekční reakce související s parenterální aplikací včetně reakcí spojených s hypersenzitivitou. U natalizumabu pak patří k nejvíce nebezpečným nežádoucím účinkům progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) – oportunní infekce mozkové tkáně vyvolaná John Cunningham (JC) virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Riziko PML významně vzrůstá při léčbě natalizumabem trvající déle než dva roky u pacientů s pozitivitou JCV protilátek, kteří užívali předchozí imunosupresivní terapii. Pravidelná kontrola hladiny protilátek a MRI vyšetření u pacientů léčených natalizumabem významně snížilo výskyt této závažné oportunní infekce. PML byla vzácně pozorována i u pacientů léčených protilátkami proti CD20 antigenu anebo alemtuzumabem, zejména však v onkologických indikacích hematopoetického systému, kdy je však nutno uvážit, že se jedná o pacienty často významně imunosuprimované chemoterapií i v důsledku základního neoplastického onemocnění. Riziko vzniku PML je u pacientů s RS podstupujících léčbu CD-20 monoklonálními protilátkami sledováno a opakovaně přehodnocováno na evropské úrovni.

Na jednotlivé přípravky s výše uvedenými léčivými látkami indikované k léčbě RS pak bylo za rok 2024 SÚKL hlášeno podezření na následující nežádoucí účinky:

NATALIZUMAB

V souvislosti s natalizumabem bylo obdrženo celkem 12 hlášení, všechny hlášené lékařem.

Veškerá hlášení byla zaslána přímo držiteli rozhodnutí o registraci léčivého přípravku s obsahem natalizumabu a jejich primárním zdrojem byla ve většině případů neintervenzní observační studie TOPIK, která shromažďovala veškeré nežádoucí příhody, a to i bez zjevné kauzální souvislosti. Některá hlášení podezření na nežádoucí účinek zcela zjevně nesouvisela s předmětnou léčbou, jako například anafylaktická reakce po bodnutí vosou, otrava muchomůrkou tygrovanou nebo úmrtí v důsledku sražení vlakem.

Jedno hlášení popisovalo expozici plodu během těhotenství, kdy v osmém týdnu těhotenství u 40leté pacientky byla u plodu zjištěna absence srdeční činnosti a následně došlo ke spontánnímu potratu. Samovolným potratem končí podle statistik 15–25 % potvrzených těhotenství a riziko se zvyšuje se zvyšujícím se věkem matky. Příčinnou souvislost s natalizumabem proto v tomto případě nelze určit.

Žádné hlášení neobsahovalo podezření na PML.

Zbýlá hlášení často popisovala symptomy provázející základní nebo přidružená onemocnění, jako bylo hlášení na degenerativní onemocnění páteře a vertebrogenní algický syndrom. U dalších hlášení pak nebylo možno kauzalitu určit vzhledem

k nedostatku údajů ohledně anamnézy, přidružených onemocnění a konkomitantní medikace nebo faktu, že se dané onemocnění objevuje běžně u neléčené populace. Z této skupiny SÚKL obdržel hlášení na gangrenózní apendicitidu, akutní pankreatitidu, parauretrální cystu, maligní melanom, myomy a polyp endometria, cystický teratom ovaria a otok nohou.

ALEMTUZUMAB

V roce 2024 SÚKL neobdržel žádné hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s alemtuzumabem.

OFATUMUMAB

Podezření na nežádoucí účinek léčby bylo v souvislosti s ofatumumabem vysloveno celkem v 27 hlášeních, z toho v 16 případech byly hlášeny příznaky zhoršení nebo přímo relaps základního onemocnění RS. Dvě hlášení obsahovala popis infekce SARS-CoV-2 s příznaky onemocnění COVID-19, v jednom případě spojené s febrilní neutropenií. Febrilní neutropenie není u léčby ofatumumabem považována za známý nežádoucí účinek, nicméně vzhledem k tomu, že jsou známy případy infekce COVID-19 spojené s febrilní neutropenií, nabízí se jiná kauzální příčina než léčba ofatumumabem. Ve dvou případech byla hlášena kolitida/ileokolitida, což také není zatím identifikovaný nežádoucí účinek. V literatuře jsou však uváděny případy možné kauzální souvislosti ofatumumabu i jiných monoklonálních protilátek proti CD20 antigenu s imunitně mediovanou kolitidou^{1,2} a tento možný nový nežádoucí účinek je nadále sledován na evropské úrovni.

V pěti případech byla hlášena infekce – pásový opar s nekomplikovaným průběhem odpovídajícím na léčbu antivirotyky, dále lymská borelióza a erysipel, kde další průběh onemocnění nebyl popsán, a zánět středního ucha odpovídající na ATB terapii. Jedno hlášení popisovalo příznaky infekce horních cest dýchacích jako je silná bolest v krku, zahlenění a nasální kongesce, které odezněly s léčbou antibiotiky. Infekce horních cest dýchacích, sinusitida a herpes zoster jsou očekávanými nežádoucími účinky. Poslední hlášení popisovalo příznaky opakované závažné celkové infekce s neznámým ložiskem a pozitivní hemokultivací, které hlásitel dával do souvislosti s ofatumumabem.

SÚKL také obdržel dvě hlášení na expozici během těhotenství. V jednom případě bylo nalezeno zvýšené množství plodové vody během těhotenství, které skončilo porodem novorozence dítěte bez zjevných vad a druhé těhotenství skočilo

spontánním potratem v prvním trimestru. Kauzální souvislost zde nelze určit.

V jednom případě byl u ženy neznámého věku a rodinné anamnézy hlášen karcinom prsu, což je neočekávaný nežádoucí účinek, nicméně kauzalitu nelze určit. Obecně je známo, že u pacientů s oslabeným imunitním systémem je větší riziko pro vzniku nádorů. Riziko malignit je proto u ofatumumabu dále sledováno a hodnoceno prostřednictvím neinterventních pozorovacího studií.

Pro aplikaci ofatumumabu jsou známy reakce související s injekcí. Výskyt reakcí souvisejících s injekcí byl v klinických studiích nejvyšší u první injekce (14,4 %), významně se snižoval u následujících injekcí (4,4 % u druhé injekce, <3 % od třetí injekce). Reakce spojené s injekcí byly většinou (99,8 %) mírné až středně závažné, přičemž mezi nejčastěji hlášené příznaky (≥ 2 %) patřily horečka, bolest hlavy, myalgie, zimnice a únava. Mezi další hlášené příznaky patřily nauzea (1,7 %) a zvracení (0,6 %). SÚKL obdržel hlášení popisující kolaps pacienta spojený s krátkodobou poruchou vědomí 6 hodin po první aplikaci ofatumumabu. Pacient měl také horečku 39,6 °C, pomohl se, zvracel. Bylo provedeno CT mozku s negativním nálezem a vyloučením postraumatických změn. Horečka ustoupila po 5 hodinách s podáním paracetamolu, další 4 dny pacient pociťoval únavu. Nejednalo se o projevy anafylaxe, vzhledem k absenci příznaků jako je dušnost nebo exantém a faktu, že se jednalo o aplikaci první dávky. Druhá dávka podaná v centru léčby RS a následná třetí dávka ofatumumabu aplikovaná v domácím prostředí nevyvolala žádné nežádoucí reakce. Porucha vědomí není známým nežádoucím účinkem, avšak vzhledem k časové souvislosti s aplikací nelze kauzalitu v tomto případě vyloučit.

OCRELIZUMAB

Na léčivé přípravky s obsahem ocrelizumabu bylo v minulém roce SÚKL zasláno celkem 24 hlášení. Sedm z těchto hlášení popisuje zhoršení základního onemocnění RS nebo příznaky tohoto zhoršení.

Jedenáct hlášení obsahuje popis příznaků nebo diagnózu infekčního onemocnění. Jedná se zejména o infekce močových cest a infekce cest dýchacích nebo opar rtu, což jsou očekávané NÚ.

Mezi neočekávané infekce, které byly hlášeny, pak patří infekce způsobená parvovirem B19, takzvaná pátá nemoc, pro jejíž průběh nebyly u pacienta hlášeny žádné komplikace. Jedno hlášení popisuje pacienta s nespecifickou imunodeficiencí,

u něž byla diagnostikována salmonelová bakteriémie, a další pacienta s nálezem aspergilózy pozitivní v hemokultuřích včetně nálezu peribronchiálních infiltrátů v pravém plicním laloku bez dalších podrobností o průběhu. U jedné pacientky byla hlášena hepatitida E bez návazných komplikací.

Tři hlášení obsahovala podezření na febrilní neutropenii nebo neutropenii, přičemž výskyt neutropenie, včetně pozdního nástupu je při léčbě ocrelizumabem očekáván. V jednom z těchto případů byla s febrilní neutropenií hlášena i aftózní stomatitida. Jedno hlášení popisovalo meningitidu bez dalších specifik, následně žádosti o doplnění informací bohužel nebyly úspěšné. Meningitida nepatří mezi očekávané NÚ.

Ve čtyřech případech byl hlášen nález nádorového onemocnění u pacienta nebo pacientky léčené ocrelizumabem. Jednalo se o karcinom štítné žlázy, melanom in situ, karcinom prsu a ovariální cystadenofibrom. Vzhledem k možnosti výskytu těchto malignit i u neléčené běžné populace nelze u jednotlivých hlášení určit kauzalitu s ocrelizumabem. Malignity jsou však považovány za významné potenciální riziko u pacientů léčených ocrelizumabem a jsou dále studovány a hodnoceny v rámci probíhající pozorovací studie.³

Jedno hlášení obsahovalo možnou expozici plodu během těhotenství a pacientka musela absolvovat indukovaný potrat mrtvého plodu ve 22. týdnu těhotenství. Gravidita do té doby probíhala bez komplikací. Žádné další informace k případu nejsou známy a žádost o doplnění informací bohužel zůstala bez odezvy, což znemožňuje další hodnocení. Data ohledně užívání ocrelizumabu u těhotných žen jsou velmi omezená a ženy, které by mohly otěhotnět, musí v průběhu doby, kdy dostávají ocrelizumab a po dobu 4 měsíců po poslední podané dávce používat antikoncepci.

V roce 2024 byly hodnoceny výsledky těhotenství u žen užívajících ocrelizumab na evropské úrovni a nebylo zjištěno zvýšené riziko v případech expozice 3 měsíce před poslední menstruací, následně bylo také zkráceno doporučení k užívání antikoncepce z původních 12 na 4 měsíce po ukončení léčby. Monitoring pacientek, které užívaly nebo užívají ocrelizumab a které otěhotněly v průběhu léčby, včetně výsledků těhotenství, nadále pokračuje.

U jednoho pacienta se po 5 letech terapie ocrelizumabem rozvinula ulcerózní ileitida a aftózní proktosigmoiditida, přičemž na

základě výsledků histologického vyšetření bylo vysloveno podezření na léky indukovaný střevní zánět. Možnost kauzálního vztahu mezi imunitně mediovanou enterokolitidou a ocrelizumabem byla v roce 2024 hodnocena na evropské úrovni, nicméně dosavadní údaje nebyly dostatečné k potvrzení kauzality. Případy neinfekční kolitidy u pacientů léčených ocrelizumabem jsou dále celoevropsky sledovány a v případě získání nových významných důkazů bude možná kauzalita znovu přehodnocena.⁴

Pouze v jednom případě byla hlášena závažná infuzní reakce v průběhu první infuze spojená s respiračními obtížemi a otokem sliznic.

LITERATURA:

1. Patel AD, Connors A, Esch ME. Ofatumumab-associated colitis: A case report. *Mult Scler.* 2025 Feb;31(2):242-245. doi: 10.1177/13524585241303479. Epub 2024 Dec 7. PMID: 39644146.
2. Sarah Tolaymat, Kanika Sharma, Yusuf Kagzi, Shitiz Sriwastava, Anti-CD20 monoclonal antibody (mAb) therapy and colitis: A case series and review, *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, Volume 75, 2023, 104763, ISSN 2211-0348, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2023.104763>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211034823002651>)
3. Ocrevus – Risk management Plan, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp/ocrevus-epar-risk-management-plan_en.pdf
4. PRAC Minutes October 2024, chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-28-31-october-2024_en.pdf
5. SÚKL Databáze léčivých přípravků: Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Ocrevus, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Kesimpta, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Tysabri, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) Lemtrada, Souhrn údajů o přípravku (SmPC) MabThera,
6. AKTUÁLNÍ FARMAKOTERAPIE, Monoklonální protilátky v neurologii – léčba roztroušené sklerózy a migrén, Olga Bartošová, Farmakologický ústav VFN a 1. LF UK, Praha, <https://doi.org/10.36290/lek.2023.032>

DŮLEŽITÉ INFORMACE A UPOZORNĚNÍ O BEZPEČNOSTI LÉČIV

Kyselina tranexamová – závažné nežádoucí účinky při podání intratekálně místo nitrožilně.

Státní ústav pro kontrolu léčiv varuje před závažnými následky nesprávné aplikace kyseliny tranexamové. V ČR je v současné době dostupný jediný přípravek s obsahem kyseliny tranexamové – Exacyl injekční roztok, a **je určen k nitrožilnímu podání**.

K nesprávné aplikaci může dojít v důsledku chyby – záměny s jinými injekčně

podávanými léčivy (určenými k intratekálnímu podání) během stejného zákroku.

Zdravotničtí pracovníci mají přijmout opatření k zabránění možným záměnám mezi injekční kyselinou tranexamovou a jinými injekčně podávanými léčivy, zejména těmi, která se podávají intratekálně a mohou být použita během stejného zákroku, jako jsou lokální anestetika.

Aby se snížilo riziko chyb v medikaci (medication errors), mají být stříkačky obsahující kyselinu tranexamovou jasně označeny

jako určené pouze pro intravenózní podání. Doporučuje se také uchovávat injekční kyselinu tranexamovou odděleně od lokálních anestetik.

Informace o přípravku injekční kyseliny tranexamové, včetně vnějšího obalu, budou aktualizovány tak, aby posílily varování, že tyto léky smí být podávány pouze intravenózně. Lékařům, kteří mohou kyselinu tranexamovou podávat, bude zaslán informační dopis. Více [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 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.

INFORMAČNÍ DOPISY ZDRAVOTNICKÝM PRACOVNÍKŮM

Říjen 2025

Datum		
09.10.2025	Crysvita	riziko závažné hyperkalcemie 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, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníci se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Všechny schválené edukační materiály jsou dostupné na webu SÚKL

EDUKAČNÍ MATERIÁLY K BEZPEČNÉMU POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Září–listopad 2025

Datum	léčivá látka / název přípravku / jméno držitele / proklik na materiály
27.10.2025	serplulimab / Hetronifly / Accord Healthcare S.L.U.
03.09.2025	teprotumumab / Tepezza / Amgen Europe B.V.
05.11.2025	Aktualizace: natalizumab / Tysabri, Tyruko / Biogen Netherlands B.V., Sandoz GmbH
26.10.2025	Aktualizace: BCG (Bacillus Calmette Guérin) / BCG medac/ Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate m.b.H., Wedel
16.10.2025	Aktualizace: ekulizumab / Soliris / Alexion Europe SAS
16.10.2025	Aktualizace: ravulizumab / Ultomiris / Alexion Europe SAS
07.10.2025	Aktualizace: kanakinumab / Ilaris / Novartis Europharm Limited
02.10.2025	Aktualizace: natrii sulfas / Eziclen / Mayoly Pharma France, Rueil-Malmaison
01.10.2025	Aktualizace: cyproteron acetát, ethinylestradiol / Diane, Minerva, Vreya / Bayer AG, Heaton
01.10.2025	Aktualizace: rivaroxaban / Xarelto / Bayer AG
01.10.2025	Aktualizace: dihydrát naloxon-hydrochloridu / Nyxoid / Mundipharma GesmbH. Austria
26.09.2025	Aktualizace: fingolimod hydrochlorid / přípravky obsahující fingolimod držitelů, kteří se účastnili společné tvorby a distribuce / držitelé rozhodnutí o registraci, kteří se účastnili společné tvorby a distribuce
18.09.2025	Aktualizace: lutecium-(177Lu) vipivotid tetraxetan / Pluvicto / Novartis Europharm Limited