

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Druhé číslo našeho zpravodaje je každoročně věnováno přehledu hlášení nežádoucích účinků vakcín za předchozí rok. Počet hlášených reakcí na vakcíny se v průběhu let velmi mění. Nejvyšší počet jsme zaznamenali v r. 2015, kdy bylo nahlášeno 1 156 případů. Od té doby počet zvolna klesá – v r. 2016 to bylo 983 hlášení, v r. 2017 jen 794 hlášení a v loňském roce ještě méně – 689 hlášení. Zdá se, že celospolečenský zájem o vakcíny se postupně snižuje, ale počet hlášení na vakcíny stále tvoří značný podíl všech hlášení, která SÚKL dostává od zdravotníků i pacientů. V loňském roce tvořila hlášení na vakcíny 38,24 % všech hlášení, která SÚKL obdržel.

Do současného čísla přidáváme ještě přehled hlášení na další skupiny léčiv, která jsme obdrželi během loňského roku. Jedná se o hlášení na antidepresiva, antiepileptika, antikoncepci (kombinovanou hormonální i nitroděložní systémy s levonorgestrellem), antidiabetika, betablokátory a blokátory kalciového kanálu. Přehled hlášení na další léčivé látky bude dokončen v příštím čísle zpravodaje.

Při čtení těchto článků vychází najevo, že většina hlášených nežádoucích účinků odpovídá již známému bezpečnostnímu profilu podezřelých léčiv, tedy tomu, co je uvedeno mezi popsány mi nežádoucími účinky v souhrnu údajů o přípravku (SmPC, PIL). To však nijak nesnižuje význam hlášení. Pokud zachytíme ojedinělé hlášení dosud neznámé reakce pro daný přípravek, nemůžeme zpravidla doložit kauzalitu a zů-

stává značně nejisté, zda popsané hlášení uvádí skutečný nežádoucí účinek vyvolaný lékem, nebo šlo o náhodnou koincidence a popsaný stav s lékem vůbec nesouvisel. Hlášení z ČR je velmi málo a jen stěží se nám podaří potvrdit nový bezpečnostní signál pouze na základě českých hlášení. Všechna hlášení z ČR však zůstávají nejen v databázi SÚKL pro další možné kumulativní hodnocení údajů z ČR, ale současně jsou odesílána i do eloevropské databáze EudraVigilance a světové databáze WHO (Vigibase) a tvoří tak součást hodnocení velkého množství případů, mezi nimiž se bezpečnostní signály na celosvětové úrovni vyhledávají mnohem snadněji. Proto je velmi důležité hlásit svá podezření na závažný, byť neočekávaný nežádoucí účinek. Někdy se potvrdí až během delší doby, zda to byl skutečně nový dosud nepopsaný nežádoucí účinek, taková informace je poté velmi důležitá pro další bezpečnější používání léčiv.

Hlásit se mají ale i podezření na závažné očekávané nežádoucí účinky, tedy i na ty, které jsou již popsány v SmPC a Příbalové informaci. I tato hlášení mohou pomoci lepšímu poznání bezpečnostního profilu léčiv – ukáží např., že nežádoucí účinek je závažnější, než se dosud myslelo, že postihuje převážně jen určitou skupinu pacientů, event. může i naznačit větší frekvenci výskytu. V neposlední řadě nám ukazuje reálnou léčebnou praxi, z hlášení můžeme zjistit určité nesprávnosti v používání léčiv a můžeme zlepšit osvětu týkající se bezpečnosti konkrétní léčby.

Obsah

Úvod

► **strana 1**

Nahlásili jste nám
Kombinace naltrexonu a bupropionu v léčbě obezity a psychiatrické nežádoucí účinky
Antibiotika a *lingua villosa nigra* či jiné změny jazyka

► **strana 2**

Wobenzym a závažné gastrointestinální potíže

► **strana 3**

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2018

► **strana 4**

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2018 – 1. část

► **strana 9**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► **strana 12**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► **strana 13**

Přehled edukačních materiálů

► **strana 15****vydává:****Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

The logo of the State Institute for Drug Control (SÚKL) consists of a stylized blue eye icon to the left of the acronym 'SÚKL' in a bold, blue, sans-serif font.

Pouze podezření na nezávažné očekávané nežádoucí účinky není třeba hlásit, protože ty mohou stěžít ovlivnit poměr přínosů

a rizik daného přípravku. Pokud však z nějakého důvodu je zdravotník či pacient považuje za významné či jinak zajímavé, může

své hlášení také poslat a může si být jistý, že se mu budeme rovněž patřičně věnovat.

Nahlásili jste nám

Kombinace naltrexonu a bupropionu v léčbě obezity a psychiatrické nežádoucí účinky

Na jaře letošního roku jsme přijali hlášení podezření na nežádoucí účinky přípravku obsahujícího kombinaci dvou účinných látek, a to naltrexonu a bupropionu. Jedná se o přípravek, který je indikován k léčbě obezity – jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií a při zvýšené fyzické aktivitě v rámci řízení tělesné hmotnosti u dospělých pacientů (≥ 18 let) za blíže specifikovaných podmínek týkajících se hodnoty počátečního indexu tělesné hmotnosti (BMI, Body Mass Index) a event. přidružených chorob souvisejících s hmotností.

Případ se týkal pacientky ve věku kolem 60 let s hmotností přesahující 100 kg. Již po dobu asi 2 let tato pacientka užívala léky pro léčbu arteriální hypertenze, zvýšené hladiny cholesterolu a snížené funkce štítné žlázy. Po zahájení doplňkové léčby obezity, tedy léčby výše zmíněným přípravkem, pacientka zaznamenala poruchy spánku a zrakové halucinace. U pacientky byla léčba přerušena a došlo k ústupu pozorovaných obtíží. Po roce byla léčba opět zahájena a potíže v podobě nespavosti a zrakových halucinací se vrátily. Potíže se spánkem

a halucinace, stejně jako například i poruchy zraku, rozmazané vidění, abnormální sny, výkyvy nálad, stav zmatenosti, nervozita až deprese, dezorientace či paranoia a další psychiatrické poruchy patří mezi známé nežádoucí účinky pozorované u pacientů užívajících kombinaci naltrexonu a bupropionu či jednu z těchto látek samotnou obsaženou v jiném léčivém přípravku s jinou indikací. Na základě lékařského úsudku byla léčba pacientky tímto přípravkem ukončena a veškeré nežádoucí účinky zcela odezněly.

Antibiotika a *lingua villosa nigra* či jiné změny jazyka

Černý chlupatý jazyk je jedním z nežádoucích účinků, k němuž může docházet po podání antibiotik. Černý jazyk neboli *lingua villosa nigra* je nejčastěji popisován jako hypertrofie a prodloužení nitkovitých filiformních papil na hřbetu jazyka. Povrch jazyka pak nabývá hnědého až černého zbarvení, někdy dochází až ke vzniku textury chlupů připomínající koberec s dlouhým vlásem. Tato reakce byla poprvé popsána již v roce 1557 Amatem Lusitanem jako chlupy na jazyku, které při odstranění opětovně dorůstají. Přesný mechanismus vzniku černého chlupatého jazyka však ještě nebyl objasněn a připisuje se vlivu mnoha vnitřních (např. změny ústního mikrobiomu) i vnějších faktorů (např. antibiotika, ústní vody) [1].

Chlupy na jazyku mohou vznikat také následkem nedostatečné deskvamace hřbetu jazyka, kdy dochází ke hromadění keratinových vrstev, až k hyperkeratóze [1]. Prodloužené filiformní papily pak mohou dosahovat délky 12 až 18 mm, přičemž normální délka papily je méně než 1 mm. Černý chlupatý jazyk je diagnostikován v případě, že délka filiformních papil přesáhne hranici 3 mm [2–3].

Ke změnám barvy jazyka však často dochází i vlivem různých dalších faktorů, např. infekcí, jako důsledek špatné ústní hygieny, kouření, nadměrným pitím kávy či černého čaje, používáním ústních vod či užíváním dalších léčivých přípravků. Změna barvy jazyka se může vázat na přítomnost porfyrin-produkujících

chromogenních bakterií (např. *Porphyromonas gingivalis*) či kvasinek, které působí vznik charakteristického černého zbarvení. Dalším podpůrným faktorem je také prodloužení filiformních papil, které přispívají ke vzniku prostředí vhodného pro růst bakterií, díky zvýšenému zachytu částic potravy ulpívajících na dlouhých papilách. Anaerobní bakterie pak v ústní dutině syntetizují porfyriny, které, jakožto přirozené pigmenty, následně zbarví jazyk do hněda až černa. Takto probíhající proces fermentace vede také ke vzniku zvýšeně kyselého prostředí v dutině ústní, což vysvětluje charakteristické složení slin pacientů s diagnózou *lingua villosa nigra*. Jedná se však stále o jednu z hypotéz a nelze jednoznačně určit, zda je černý chlupatý jazyk skutečně způsoben přítomností těchto bakterií [4–7].

SÚKL v loňském roce rovněž zaznamenal případy, kdy v souvislosti s užíváním antibiotik došlo ke změnám barvy jazyka či podobným reakcím, i když se nejednalo přímo o černý chlupatý jazyk. V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 341 podezření na nežádoucí účinky spojené s užíváním systémových antibiotik, z toho se 4 hlášení týkala změn na jazyku. V prvním případě se jednalo o brnění jazyka po podání sultamicilinu. V dalším případě došlo ke vzniku žlutého povlaku na jazyku, což odpovídá známému nežádoucímu účinku (tedy změně barvy jazyka) podaného přípravku s obsahem klarithromycinu. U dalšího hlášení, kdy byl opět podán klarithromycin, u pacienta došlo ke změně barvy jazyka, blíže nespecifikované, a dále se u něj objevilo také brnění jazyka. Ve čtvrtém hlášení se po podání azithromycinu objevilo u pacienta svědění jazyka, které po vysazení předmětného přípravku vymizelo. Po vysazení antibiotik došlo ve všech případech k odeznění reakce.

Přestože se u změny barvy jazyka včetně černého chlupatého jazyka jedná o očekávaný nežádoucí účinek, dobře popsany v SmPC antibiotických přípravků,

jeho přesný mechanismus zůstává neobjasněn. Proto je vhodné monitorovat jeho výskyt v populaci a zaznamenávat faktory spojené s propuknutím tohoto nežádoucího účinku, jež by v budoucnu mohly pomoci odhalit detailní příčiny jeho vzniku. I když se jedná o nezávažný nežádoucí účinek, je pro pacienta velmi nepříjemný a významně jej poznamenává.

Literatura:

1. Gurvits GE, Tan A. Black hairy tongue syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10845–10850. doi:10.3748/wjg.v20.i31.10845.
2. Sarti GM, Haddy RI, Schaffer D, Kihm J. Black hairy tongue. *Am Fam Physician.* 1990;41(6):1751–1755.
3. Pigatto PD, Spadari F, Meroni L, Guzzi G. Black hairy tongue associated with long-term oral erythromycin use. *J ur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22(10):1269–12670.
4. Schlager E, St. Claire C., Ahack K., Khachemoune A., Black hairy tongue. Predisposing factors, diagnosis, and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18:563–569. doi:10.1007/s40257-017-0268-y
5. Mangold AR, Torgerson RR, Rogers RS. Diseases of the tongue. *Clin Dermatol.* 2016;34(4):458–69.
6. Dashper SG, Cross KJ, Slakeski N, Lissel P, Aulakh P, Moore C, et al. Hemoglobin hydrolysis and heme acquisition by *Porphyromonas gingivalis*. *Oral Microbiol Immunol.* 2004;19(1):50–56.
7. Fyrestam J, Bjurshammar N, Paulsson E, Mansouri N, Johannsen A, Östman C. Influence of culture conditions on porphyrin production in *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* Epub 4 Nov 2016. doi:10.1016/j.pdpdt.2016.11.001.

Wobenzym a závažné gastrointestinální potíže

Wobenzym je volně prodejný léčivý přípravek obsahující směs enzymů. Mezi jeho indikace patří například: lymfédém, zkrácení doby hojení, revmatismus, artróza a další. Souhrn údajů o přípravku uvádí v bodu 4.8, ve kterém jsou popisované nežádoucí účinky, že se ojediněle může objevit nevýrazná změna konzistence, barvy a zápachu stolice a že při užívání vyšších jednorázových dávek byly pozorovány pocity nadýmání, ojediněle nevolnost. Již v čísle 2/2018 našeho zpravodaje jsme však upozorňovali na hlášené případy průjmů, včetně závažných.

Nedávno jsme přijali další hlášení podezření na závažný průjem a zvracení při zahájení léčby Wobenzymem. Pacientka absolvovala operaci TEP kolene

a jako podpůrnou léčbu po operaci začala užívat Wobenzym v dávce 2 x 5 tablet (odpoledne a večer před jídlem). Po několika hodinách se u pacientky objevil výrazný pocit na zvracení a silný průjem. Zdravotní stav se upravil po vysazení léčivého přípravku. Po třech týdnech pacientka léčivý přípravek znovu nasadila ve stejném dávkování. V průběhu noci se u pacientky znovu objevil silný průjem a začala úporně zvracet. Během následujícího dne se zdravotní stav začal upravovat, ovšem pacientka ztratila 3 kilogramy hmotnosti a cítila se stále slabá.

Pacientka dále uvedla, že Wobenzym užívala i před 20 lety po jiné operaci v dávce 3 x 10 tablet denně a léčbu snášela dobře.

V centrální databázi nežádoucích účinků z ČR máme 44 případů hlášených potíží v souvislosti s léčivým přípravkem Wobenzym, z nichž je 30 spojeno s trávicími obtížemi, v některých případech šlo až o profúzní průjem. Pacienti by měli být upozorněni na možné riziko průjmů a na nutnost vysadit Wobenzym, pokud se u nich začne závažný průjem rozvíjet.

Nežádoucí účinky vakcín za rok 2018

Druhé číslo Informačního zpravodaje je jako každý rok věnováno přehledu nežádoucích účinků (NÚ) vakcín za předchozí rok. V přehledu za rok 2018 uvádíme všechny vakcíny, na které jsme obdrželi alespoň 30 hlášení za rok, a reakce, které byly hlášeny alespoň 10krát.

Na úvod bychom chtěli jako každý rok zdůraznit několik informací, které jsou důležité pro správnou interpretaci následujících informací:

- SÚKL přijímá hlášení podezření na nežádoucí účinky, nikoliv prokázanou kauzální souvislosti mezi reakcí a podezřelým lékem. Pokud je nahlášen určitý počet konkrétních reakcí, které se objevily po očkování, vůbec to nemusí znamenat, že ve všech případech uvedené reakce skutečně souvisely s podáním léku. Reakce také někdy bývají

nesprávně nazvány. Všechna nahlášená podezření na nežádoucí účinky SÚKL dále hodnotí a teprve po shromáždění a zhodnocení dalších souvisejících údajů může zpravidla potvrdit či vyloučit, zda hlášení skutečně popisuje nežádoucí účinek léčivého přípravku. Souhrnně řečeno, počet hlášení, která SÚKL přijal, se vůbec nerovná počtu skutečných nežádoucích účinků léčby či očkování.

- Většina hlášených podezření na NÚ je závažných proto, že zákon o léčivech vyžaduje hlášení závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků. Nezávažné očekávané NÚ nepřináší významnou bezpečnostní informaci a proto je není třeba hlásit.
- Závažnost je u vakcín posuzována jinak než u ostatních léčivých pří-

pravků. Je to z toho důvodu, že vakcíny jsou aplikovány jako prevence zdravé populaci. Proto jsou požadavky na jejich bezpečnost přísnější než na ostatní léky a jako závažné se hlásí i reakce, které jsou u jiných léčivých přípravků klasifikovány jako nezávažné, např. horečka.

V roce 2018 bylo celkem nahlášeno 815 NÚ vakcín, z toho bylo 538 hlášení závažných. Jak je uvedeno výše, u vakcín mezi závažné NÚ řadíme i takové reakce, které u jiných přípravků nesplňují podmínku závažnosti danou zákonem o léčivech (tj. nepůsobí smrt, hospitalizaci, ohrožení života, významné či trvalé poškození zdraví, vrozenou vývojovou vadu). Zdravotničtí pracovníci zaslali 576 hlášení na vakcíny, pacienti 239 hlášení. 26 patientských hlášení bylo lékařem plně ověřeno, tzn., že lékař potvrdil všechny reakce nahlášené pacientem.

V tabulce 1 je uveden celkový počet hlášení NÚ vakcín, u kterých bylo přijato alespoň 30 hlášení. V tabulce jsou uváděny pouze typy vakcín, nikoliv jednotlivé přípravky. Je to z toho důvodu, že počet hlášení závisí na větším množství faktorů, např. spotřebě, hlásivosti konkrétních lékařů a pacientů, a uvedení počtu hlášených NÚ na jednotlivé přípravky by tak mohlo vést k mylnému závěru, že je jeden z přípravků bezpečnější než druhý.

Hexavalentní vakcíny

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 226 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti pertusi, diftérii, tetanu, poliomyelitidě, Haemophilus influenzae typu b a hepatitidě B. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 177 případech.

Hexavalentní vakcíny tvoří vůbec nejvyšší podíl patientských hlášení. Hlášení od pa-

Tabulka 1. Počet hlášení NÚ po jednotlivých typech vakcín

Celkový počet hlášení NÚ vakcín / z toho závažná	815/538
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků /od pacientů	576/239
Typ vakcíny	Počty hlášení
Hexavalentní vakcíny	226
Vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli	144
Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti planým neštovicím)	132
Vakcíny proti pneumokokovým infekcím	62
Vakcíny proti tetanu	47
Vakcíny proti klíšťové encefalitidě	38
Vakcína proti záškrtu, tetanu, černému kašli a proti dětské obrně	38

cientů se vždy snažíme ověřovat u ošetřujícího lékaře, event. od něj doplnit některé důležité údaje. Jak jsme upozorňovali již v loňském roce, v posledních letech se rozmáhá trend, kdy hlásitel odmítá poskytnout kontakt na ošetřujícího lékaře. Taková neověřená hlášení jsou často obtížně hodnotitelná, mohou jim chybět některé důležité údaje pro správné zhodnocení. Proto bychom velmi vítali, kdyby pacienti ve svém hlášení pokud možno vždy uváděli kontakt na svého ošetřujícího lékaře.

Po podání samostatné hexavalentní vakcíny bylo přijato 197 hlášení, po kombinaci hexavalentní vakcíny a vakcíny proti pneumokokovým infekcím 25 hlášení. Po podání hexavalentní vakcíny v kombinaci s dalšími vakcínami byla zaslána pouze jednotlivá hlášení.

Samostatně podaná hexavalentní vakcína

Po samostatně podané hexavalentní vakcíně bylo SÚKL v roce 2018 zasláno 197 hlášení. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 150 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 111 případech, v 86 případech byla hlášení přijata od pacientů.

NÚ po aplikaci samostatně podané hexavalentní vakcíny jsou uvedeny v tabulce 2.

Nejčastěji hlášenými reakcemi byly zvýšená teplota a horečka v počtu 108 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, horečka nad 38 °C se vyskytuje po podání hexavalentní vakcíny velmi často, tj. u více než 1 z 10 očkovanych. Horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často, tj. u několika ze 100 očkovaných.

Druhým nejčastěji hlášeným typem reakcí byly lokální reakce v počtu 101 reakce, z nich bylo nejčastěji hlášeno zarudnutí,

Tabulka 2. Hlášené NÚ po samostatně podané hexavalentní vakcíně

Celkový počet hlášení NÚ vakcín / z toho závažná	197/150
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	111/86
Reakce	Počet
Zvýšená teplota a horečka	108
Lokální reakce (erytém, edém, indurace, bolest, svědění)	101
Pláč a plačtivost	76 (z toho pláč neutišitelný ve 45 případech)
Gastrointestinální obtíže (nechutenství, zvracení, průjem)	52
Mrzutost, podrážděnost, neklid, změna chování	49
Narušení spánku, probouzení, nespavost	40
Narušení PMV (psychomotorického vývoje)	21
Apatie	18
Ekzém	18
Vyrážka	11
Křeče	11

otok, bolest a zvýšená citlivost v místě vpichu. Tyto reakce jsou očekávané a bývají často hlášeny v kombinaci, tzn. že je u jednoho hlášení nahlášeno více těchto reakcí.

Třetí nejčastěji hlášenou reakcí byl pláč a plačtivost v počtu 76 reakcí. Z celkového počtu bylo 45 reakcí hodnoceno jako pláč neutišitelný.

Gastrointestinální obtíže jako je nechutenství, zvracení či průjem byly nahlášeny v počtu 52 reakcí. Zvracení a průjem jsou očekávané reakce, které se vyskytují velmi často či často.

Dalšími častěji hlášenými reakcemi byly mrzutost, podrážděnost, neklid, změna chování v počtu 49 reakcí. Neklid, podrážděnost či nervozita jsou očekávané reakce, které se vyskytují velmi často popř. často.

Narušení spánku (neklidný spánek, časté probouzení, nespavost) bylo nahlášeno v počtu 40 reakcí.

Ekzém byl nahlášen v počtu 18 reakcí. Z nich bylo 10 reakcí potvrzených či nahlášených lékařem, ale u 5 hlášení šlo o potvrzení pouze z doslechu, nebyla potvrzena časová souslednost, či není známa anamnéza dítěte.

Vyrážka byla nahlášena v počtu 11 reakcí. Jde o očekávaný nežádoucí účinek, který se vyskytuje vzácně, tj. u několika z 10 000 očkovaných.

Z neurologických reakcí bylo nejčastěji hlášeno narušení psychomotorického vývoje (PMV) v počtu 21 reakce. Avšak pouze ve 4 případech reakci nahlásil či potvrdil pediatr, který má informace o psychomotorickém vývoji dítěte od narození. Ve 4 potvrzených případech došlo u 1 případu k nahlášení špatné reakce, v 1 případě došlo k reakci u rizikového pacienta. Narušení PMV je neočekávaný nežádoucí účinek, který SÚKL dlouhodobě monitoruje. Je zajímavostí, že tento nežádoucí účinek je mezi státy EU hlášen převážně jen v ČR.

SÚKL se snaží všechny případy podrobně hodnotit, aby bylo možné vyloučit zkreslení daná zejména různými vrozenými neurologickými poruchami, které se projevovaly již před podáním očkování, ale po očkování mohly být chybně nahlášeny jako NÚ podané vakcíny. V rámci tzv. follow-up (zpětného doptávání) bylo zjištěno, že celkově velké množství nahlášených případů neviděli či nepotvrzují dětští lékaři.

Narušení PMV je reakce, kterou SÚKL dlouhodobě sleduje. **Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi reakcí narušení PMV a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost. Reakce bude nadále monitorována.**

Apatie byla nahlášena v počtu 18 reakcí. 11 reakcí nahlásili lékaři, avšak ve 4 případech lékaři reakci přímo neviděli. Apatie je reakcí, kterou SÚKL také dlouhodobě monitoruje.

Křeče byly nahlášeny v počtu 11 reakcí. V 8 případech šlo o křeče febrilní, ve 2 případech o křeče svalové. Křeče jsou oč-

kávanou reakcí, která se vyskytuje vzácně popř. velmi vzácně.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech.

Po samostatně podané hexavalentní vakcíně byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Hexavalentní vakcína podaná současně s pneumokokovou vakcínou

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 25 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci kombinace hexavalentní vakcíny + vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 24 případech.

Hlášení byla ve 20 případech přijata od zdravotnických pracovníků, v 5 případech od pacientů.

Hlášení popisují pouze jednotlivé reakce.

Po aplikaci kombinace hexavalentní vakcíny + vakcíny proti pneumokokovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC obou vakcín a odpovídají jejich známému bezpečnostnímu profilu.

Vakcíny proti pneumokokovým infekcím

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 62 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 52 případech. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 41 případě, ve 21 případě byla přijata od pacientů.

35 hlášení bylo přijato po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým

infekcím, hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 22 případech. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 20 případech, v 15 případech byla přijata od pacientů.

Vzhledem k nízkému počtu hlášení tvořily naprostou většinu jednotlivě hlášené reakce.

Výčet hlášení NÚ po kombinaci hexavalentní a pneumokokové vakcíny je uveden výše. Po podání pneumokokové vakcíny v kombinaci s jiným typem vakcín byla zaslána pouze jednotlivá hlášení.

Po samostatně podané vakcíně proti pneumokokovým infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 144 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 94 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 130 případech, ve 14 případech byla přijata od pacientů.

U těchto typů vakcín tvoří každoročně naprostou většinu hlášených reakcí lokální reakce. V roce 2018 bylo nahlášeno 259 různých lokálních reakcí (nejčastěji zarudnutí, bolest, otok, teplo v místě aplikace), často v kombinaci.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech.

Po podání vakcíny proti záškrtu, tetanu a černému kašli byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcín se složkou proti planým neštovicím)

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 132 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (včetně vakcíny se složkou proti planým neštovicím).

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 96 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 80 případech, v 52 případech byla přijata od pacientů.

NÚ po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím jsou uvedeny v tabulce 3.

Nejčastěji hlášenou reakcí byla zvýšená teplota a horečka v počtu 90 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, horečka nad 38 °C se objevuje velmi často, horečka nad 39,5 °C se vyskytuje často.

Vyrážka je očekávanou reakcí, objevuje se často.

Gastrointestinální obtíže jako nechutenství, zvracení a průjem byly hlášeny v celkovém počtu 40 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, vyskytují se méně často, tzn. u několika z 1000 očkovaných.

Reakce jako mrzutost, podrážděnost, neklid či změna chování byly hlášeny v celkovém počtu 30 reakcí. Tento typ reakcí je očekávaný, podrážděnost se vyskytuje často, nervozita méně často.

Pláč a plačtivost byly hlášeny v počtu 19 reakcí. Pláč či abnormální pláč jsou očekávané reakce, objevuje se méně často.

Narušený spánek, nespavost, časté probouzení byly hlášeny v celkovém počtu 18 reakcí. Tyto reakce jsou očekávané, vyskytují se méně často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech.

Po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Vakcíny proti tetanu

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 47 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti tetanu.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 21 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 34 případech, ve 13 případech byla přijata od pacientů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lokální reakce (nejčastěji otok, bolest, zarudnutí, indurace), v celkovém počtu 67 reakcí hlášených často v kombinaci. Lokální reakce jsou očekávané, objevují se velmi vzácně.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech.

Po aplikaci vakcíny proti tetanu byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Tabulka 3. Hlášené NÚ po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

Celkový počet hlášení / z toho závažná	132/96
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	80/52
Reakce	Počet
Zvýšená teplota a horečka	90
Morbiliformní exantém	49
Gastrointestinální obtíže (nechutenství, zvracení, průjem)	40
Mrzutost, podrážděnost, neklid, změna chování	30
Pláč a plačtivost	19 (z toho pláč neutišitelný v 5 případech)
Narušení spánku, probouzení, nespavost	18
Únava	14

Vakcíny proti klíšťové encefalitidě

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno celkem 38 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcín proti klíšťové encefalitidě.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 15 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 22 případech, v 16 případech byla přijata od pacientů.

Častěji byla hlášena pouze nevolnost v počtu 10 reakcí, která se vyskytuje často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech.

Po aplikaci vakcín proti klíšťové encefalitidě byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcín.

Vakcína proti záškrtu, tetanu, černému kašli a proti dětské obrně

V roce 2018 bylo SÚKL zasláno 38 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci vakcíny proti záškrtu, tetanu, černému kašli a proti dětské obrně.

Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 20 případech.

Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 35 případech, ve 3 případech byla přijata od pacientů.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly lokální reakce (nejčastěji otok, bolest, zarudnutí), v celkovém počtu 54 reakcí, hlášené často v kombinaci. Lokální reakce jsou očekávané.

Zvýšená teplota či horečka byly nahlášeny v počtu 18 reakcí. Jsou to reakce očekávané, vyskytují se často.

Ostatní reakce byly hlášeny pouze v jednotlivých případech

Po aplikaci vakcíny proti záškrtu, tetanu, černému kašli a dětské obrně byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které již byly popsány v SmPC a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu vakcíny.

Závěr

Naprostá většina reakcí nahlášených v roce 2018 po aplikaci vakcín patřila mezi očekávané NÚ.

Neočekávané NÚ byly nahlášeny pouze v ojedinělých případech, nejsou statisticky hodnotitelné a nelze posoudit, zda se skutečně jedná o nežádoucí účinky. Všechna hlášení však zůstávají uložena v databázi NÚ pro možnost zpětného hodnocení, pokud v budoucnu dojde k navýšení počtu dobře dokumentovaných hlášení konkrétní reakce.

SÚKL dlouhodobě monitoruje následující reakce nahlášené v souvislosti s podáním vakcíny: narušení psychomotorického vývoje, apatie a atopický ekzém po podání hexavalentní vakcíny, popř. kom-

binace hexavalentní vakcíny a vakcíny proti pneumokokovým infekcím. Data, která jsou v současné době k dispozici, nenaznačují, že mezi reakcí narušení PMV a hexavalentními vakcínami existuje kauzální souvislost. Reakce budou nadále monitorovány.

Nežádoucí účinky vakcín je nutné posuzovat v kontextu s přínosy očkování, tj. ochranou proti závažným infekcím. Tento zásadní benefit by neměl být v diskusích o NÚ opomíjen. Ochrana před závažnými infekcemi znamená jednoznačný prospěch jak pro jedince, tak pro celou společnost.

Stejně tak by neměla být opomíjena skutečnost, že je zveřejňován pouze počet nahlášených **podezření** na nežádoucí účinek. Počet podezření se může v některých případech velmi lišit od skutečných nežádoucích účinků způsobených očkováním. I reakce, které jsou známými nežádoucími účinky určité vakcíny a nastaly v krátké době po očkování, mohou někdy vzniknout ze zcela jiných příčin, než byla aplikace vakcíny. Počet podezření na NÚ proto nelze interpretovat jako počet potvrzených NÚ.

Pro sledování bezpečnosti všech léčivých přípravků hraje hlášení NÚ významnou roli zejména v identifikaci vzácných a velmi vzácných NÚ. Proto žádáme všechny zdravotnické pracovníky, aby nám hlásili svá podezření na závažné nebo neočekávané NÚ, která po podání léků zaznamenají – napomohou tím k upřesnění bezpečnostního profilu vakcín i ostatních léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2018 - 1. část

ANTIDEPRESIVA

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **55** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antidepresiv, což je obdobné jako v předchozím roce. Většina hlášení se týkala skupiny antidepresiv SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu).

Nejvíce hlášení se týkalo léčivých přípravků s obsahem citalopramu, celkem 13 hlášení. Byl zaznamenán případ se závažným nežádoucím účinkem **torsades de pointes** při souběžném užívání citalopramu s trazodonem. Je známo, že léčivý přípravek citalopram prodlužuje interval QT, což může následně vést k závažným arytmiím včetně torsades de pointes. Je nutné dát pozor na možný aditivní účinek při současném užívání citalopramu s léčivými přípravky, které také prodlužují QT interval, jako tomu bylo v tomto případě. Dále byly hlášeny 2 případy **ztráty libida** (u jednoho z nich i erektilní dysfunkce), 2 případy generalizovaných tonicko-klonických křečí, v dalších dvou případech byl lék neúčinný, přičemž u jednoho pacienta došlo k pokusu o sebevraždu. Další nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku byly hlášeny jako nevolnost, úbytek hmotnosti, poruchy spánku, závrať, hypotenze, hyponatremie. Všechny hlášené nežádoucí účinky jsou očekávané a uvedené v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

Druhým nejčastěji hlášeným léčivým přípravkem byl trazodon, kterého se týkalo celkem 12 hlášení. Ve dvou případech se objevily **bolesti svalů a kloubů**. Dále byly v souvislosti s užíváním tohoto léku hlášeny nežádoucí účinky jako **zmatenost, poruchy spánku, zhoršená koncentrace, hypotenze, nazální kongesce, slabost, priapismus a erektilní dysfunkce**. V jednom případě se jednalo o pokus o sebevraždu.

Na léčivý přípravek escitalopram bylo hlášeno celkem 8 případů. Byl zaznamenán jeden případ dokonané **sebevraždy** a jeden pokus o sebevraždu. Vzhledem k tomu, že deprese je spojena se zvýšeným rizikem sebevražedných myšlenek, sebepoškozování a sebevražd a zároveň bylo pozorováno zvýšené riziko sebevraždy v časných stádiích léčby, měli by být pacienti během léčby pečlivě sledováni a při zhoršení stavu musí okamžitě vyhledat odbornou pomoc.

U léčivého přípravku sertralín bylo hlášeno 6 případů, z něhož jeden byl život ohrožující případ **serotoninového syndromu**. Dalšími nežádoucími účinky byla alergická reakce, bolest hlavy, nevolnost, závrať a sucho v ústech.

V souvislosti s užíváním léčivého přípravku agomelatin byly hlášeny 2 případy **elepace jaterních enzymů**. Hepatotoxicita je známý nežádoucí účinek agomelatinu, během terapie je nutná pravidelná kontrola jaterních funkcí.

U léčivého přípravku venlafaxin byly zaznamenány nežádoucí účinky jako pocit sucha v ústech, nevolnost, nepravidelný menstruační cyklus, váhový úbytek, únava, úzkost, závrať.

V hlášeních podezření na nežádoucí účinky vortioxetinu se vyskytovala nevolnost ve 2 případech, dále v 1 případě alergická reakce a v dalším závrať. Jednotlivá hlášení se týkala léčivých přípravků amitriptylin, fluoxetin, bupropion, mirtazapin a tianeptin. Prakticky všechna hlášení podezření na nežádoucí účinky antidepresiv uváděla očekávané nežádoucí účinky, které jsou popsány v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

ANTIEPILEPTIKA

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **55** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antiepileptik, to je o 7 více než v roce předešlém.

Hlášení se týkala léčivých látek pregabalín, levetiracetam, lamotrigin, valproát, klonazepam, gabapentin, perampanel, brivaracetam, primidon, fenytoin, karbamazepin, eslikarbazepin, lakosamid, topiramát.

Nejčastější byla hlášení na léčivé přípravky s obsahem pregabalínu (11 případů). Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky pregabalínu patří **bolesti hlavy, svalů a kloubů** nebo nevolnost.

Druhou nejčastěji se vyskytující látkou v hlášení s antiepileptiky byla látka levetiracetam (7 případů) a lamotrigin (7 případů). U levetiracetamu jsou popisovány bolesti hlavy, **agresivita, nevolnost a zvýšené jaterní enzymy**. U lamotriginu se objevily závažné nežádoucí účinky v podobě **Steven-Johnsonova syndromu** (2 případy). V prvním případě šlo o 31letého muže a v druhém o 10letou pacientku, u které se Steven-Johnsonův syndrom objevil až po 6 týdnech od začátku terapie lamotriginem. V souvislosti s lamotriginem byl dále hlášen generalizovaný exantém a poruchy nálad. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou známé a jsou popisovány v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

V počtu 6 případů se v hlášeních objevily přípravky s obsahem valproátu, klonazepamu a gabapentinu, kdy mezi nahlášenými nežádoucími účinky byla nechuť k jídlu, ale i přírůstek hmotnosti, úzkosti a ospalost. Zmíněné nežádoucí účinky jsou očekávané a jsou uvedeny v informaci o přípravku (SmPC, PIL).

KOMBINOVANÁ HORMONÁLNÍ KONTRACEPTIVA

Za rok 2018 bylo na SÚKL přijato celkem **31** hlášení podezření na nežádoucí účinky po užití **kombinovaných hormonálních kontraceptiv**. Velmi časté nežádoucí účinky hlášené uživatelkami kombinované hormonální antikoncepce jsou poruchy menstruačního krvácení různé závažnosti. V roce 2018 bylo na SÚKL přijato celkem 7 hlášení popisujících **změny menstruačního krvácení**, ať už šlo o vaginální špinění, ovlivnění délky menstruačního cyklu až po velmi silné menstruační krvácení. Tyto nežádoucí účinky byly nahlášené u kombinovaných antikoncepčních přípravků – ethinyestradiol (EE)/gestoden, EE/drospirenon, EE/dienogest a EE/levonorgestrel. S užíváním kontraceptiv může být spojen také **přírůstek hmotnosti**, který se v roce 2018 objevil ve třech případech nahlášených na SÚKL. Jednalo se o přípravky s obsahem EE a chlormadinonu a také kombinace EE s drospirenonem. Dva případy pak zaznamenávají **migrénu** jako nežádoucí účinek po užití kombinace EE s drospirenonem, popřípadě s chlormadinonem jako progestinovou složkou. Předmětem dalších čtyř hlášení byly psychické poruchy. Ve dvou případech pacientky nahlásily **změny nálad** a v dalších dvou případech podání přípravků s EE a gestodennem a kombinace EE/chlormadinon se u pacientek rozvinula **deprese**. V jednom případě byl hlášen strach, pocit úzkosti a panické ataky (EE/gestoden). Jedno zasláné hlášení popisuje **neúčinnost přípravku** s EE a dienogestem, kde došlo k nechtěnému otěhotnění pacientky. Zde jen připomeňme, že přestože je účinnost kombinované hormonální antikoncepce při optimálním užití přípravku vysoká, v rámci praktického užití se účinnost odvíjí od správného užití antikoncepční metody, která nemusí být vždy ze strany pacientky zcela dodržena.

Mezi nejzávažnější nežádoucí účinky popsané u kombinované hormonální antikoncepce patří bezesporu **tvorba krevních sraženin**, která může vyústit v závažné stavy jako je hluboká žilní trombóza, plicní embolie, srdeční infarkt či cévní mozková příhoda. Frekvence výskytu tohoto nežádoucího účinku je však vzácná ($\geq 1/10\ 000$ až $> 1/1000$). V roce 2018 bylo na SÚKL zaznamenáno 6 hlášení týkajících se těchto nežádoucích účinků. V pěti případech se jednalo o **plícní embolii** (EE/dienogest, EE/chlormadinon, EE/drospirenon, EE/levonorgestrel) a jeden případ popisuje **vznik hluboké žilní trombózy paže** (EE/drospirenon). U jednoho z nahlášených případů plicní embolie bylo prokázáno, že šlo o kuřačku, přičemž kouření je dobře zdokumentovaným rizikovým faktorem vzniku venózní tromboembolie.

Riziko vzniku žilního tromboembolismu (VTE) se může lišit dle typu gestagenu. Nejnižší riziko vzniku VTE je přisuzováno přípravkům, obsahujícím levonorgestrel, norgestimát, popřípadě norethisteron (5-7 žen z 10 000/rok). U přípravků s jiným složením se může riziko vzniku VTE zvýšit až 1,6krát. Nejnovější data získaná z meta-analýz přinesla přesný údaj o míře rizika spojeného se vznikem VTE pro přípravky s obsahem dienogestu, a to 8 - 11 žen z 10 000 za jeden rok. Tento nově stanovený údaj se odrazil také v obsahu edukačních materiálů, jež nedávno prošly aktualizací.

Většina nahlášených nežádoucích účinků spojených s užíváním kombinované hormonální antikoncepce je dobře popsána v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci pro pacienty. Na závažná rizika jako je VTE upozorňují navíc již zmiňované edukační materiály určené lékařům i pacientkám. Pečlivé posuzování rodinné i osobní anamnézy pacientek před nasazením kombinované hormonální antikoncepce může značně přispět k eliminaci rizik spojených s užíváním těchto přípravků.

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S LEVONORGESTRELEM

V roce 2018 bylo na SÚKL přijato **246** hlášení podezření na nežádoucí účinky spojené s nitroděložními systémy s levonorgestrem (LNG-IUS).

Velmi častým nežádoucím účinkem LNG-IUS je **dislokace** či **vypuzení nitroděložního systému**, které bylo v roce 2018 nahlášeno v **91** případech. Při dislokaci nitroděložního tělíska byla v některých případech provedena **repozice**, která je však označována jako tzv. „**off-label**“ užití, které je v rozporu s informací o přípravku. Dislokované tělísko se nemá znovu zavádět, ale má být odstraněno a zavedeno nové. Při dislokaci LNG-IUS může v určitých případech dojít až k **perforaci dělohy**, která se objevila ve třech hlášeních. V **7** hlášeních došlo k posunu LNG-IUS u **obézních** pacientek. Ve dvou případech se jednalo pouze o dislokaci nitroděložního systému, v pěti případech však pacientky uvádějí úplné vypuzení LNG-IUS.

Další podezření na nežádoucí účinky vzešlo z několika hlášení pocházejících zejména od mladých pacientek ve věkovém rozmezí **15 až 33 let** a v jednom případě od pacientky ve věku 44 let. Ve všech **26** nahlášených případech se jednalo o nuliparu, které bylo aplikováno LNG-IUS a následně se dostavily nežádoucí účinky různého rozsahu, velmi často **vypuzení** (10 hlášení), **částečné vypuzení** (3 hlášení), v jednom případě byla popsána **dislokace** LNG-IUS a dále zejména různé poruchy krvácení. Přestože se příbalová informace o tomto vztahu nezmiňuje, v současnosti se diskutuje o možné kauzální souvislosti mezi nízkým věkem pacientky a zvýšeným rizikem vypuzení nitroděložního systému, která však bude potvrzena až po ukončení aktuálně probíhajících peregistračních studií zaměřených na LNG-IUS. Tyto studie se mimo jiné

zabývají také již výše zmíněným vztahem zvýšeného rizika vypuzení nitroděložního tělíska v souvislosti s rostoucí hodnotou BMI pacientek.

V **šesti** případech byla zaznamenána **neúčinnost** LNG-IUS a došlo ke vzniku těhotenství, z toho u třech hlášení se jednalo o **ektopické těhotenství**. V rámci hlášení nežádoucích účinků LNG-IUS byla přijata také dvě hlášení, v nichž byly popsány obtíže partnera nositelky LNG-IUS, a to konkrétně bolest penisu. V těchto případech zřejmě došlo k přímému kontaktu partnera s vlákny nitroděložního tělíska.

Toto relativně velké množství zaslaných hlášení v souvislosti s LNG-IUS je odrazem pečlivého sledování v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů držitele rozhodnutí o registraci Bayer, a nelze tedy říci, že by tyto přípravky měly více nežádoucích účinků než jiné typy kontraceptiv. Pouze pro LNG-IUS jsou všechny nežádoucí účinky pečlivě zaznamenávány, kdežto u jiných kontraceptiv dostává SÚKL pouze spontánní hlášení, kterých je všeobecně jen málo. Vzhledem k poměrně velkému počtu komplikací nahlášených u mladších žen či dívek, které dosud nerodily, by mělo nasazení nitroděložního systému s levonorgestrelm vždy předcházet pečlivé zvážení poměru benefitů a rizik u této skupiny pacientek.

ANTIDIABETIKA

Perorální antidiabetika

V roce 2018 bylo na SÚKL nahlášeno **64** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik. V porovnání s rokem 2017 došlo k poklesu hlášení o cca 20 případů. V předchozím roce totiž z jednoho literár-

ního článku vycházelo 23 hlášení, jednalo se o dlouhodobě sledované pacienty s metforminem indukovanou laktátovou acidózou.

Z celkového počtu přijatých hlášení se jich 35 týkalo metforminu – ve 23 případech byl užíván pouze metformin, ve 12 metformin v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky nebo inzulinem. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v případech s metforminem patří: bolest břicha, gastrointestinální dyskomfort, průjem, zácpa, hypoglykémie. Laktátová acidóza v souvislosti s užíváním metforminu hlášena nebyla.

Dále byla přijata hlášení na glimepirid, glipizid, gliklazid, sitagliptin, linagliptin, pioglitazon, empagliflozin, liraglutid, dulaglutid, dapagliflozin, kanagliflozin, repaglinid. Ve dvou případech byl hlášen **bulózní pemfigoid** v souvislosti s léčbou linagliptinem. Mezi často uváděnými nežádoucími reakcemi v těchto hlášeních byly dekompenzovaný či špatně kontrolovaný diabetes, **hypoglykémie, hyperglykémie, zvýšení hmotnosti, trávicí potíže, ketoacidóza**, nedostatečný účinek léku, **kožní a alergické reakce, reakce v místě vpichu, infekce močových cest**. Hlášené nežádoucí účinky odpovídaly údajům popsaným v informaci o přípravku (SmPC).

Inzuliny

V roce 2018 bylo přijato celkem **28** hlášení podezření na nežádoucí účinek, což je dvojnásobek hlášení přijatých v roce 2017. V 5 případech byla terapie inzulinem kombinována s perorálními antidiabetiky (nejčastěji se jednalo o metformin, v jednom případě pak s empagliflozinem a liraglutidem). Nejčastěji hlášenými nežá-

doucími účinky jsou nedostatečně kompenzovaný/ špatně kontrolovaný diabetes mellitus, nedostatečná účinnost léku, **zhoršení diabetu, dekompenzovaný diabetes, přírůstek hmotnosti, trávicí potíže, vzestup glykémie, hypoglykémie**, reakce v místě injekce, reakce související s prostředkem – únik látky, špatná dávka.

BETABLOKÁTORY

Celkem **33** hlášení podezření na nežádoucí účinek týkajících se látek ze skupiny betablokátorů bylo přijato na SÚKL v roce 2018, což je o osm hlášení více než v roce 2017. 10 případů souviselo s užíváním metoprololu a 10 s užíváním bisoprololu. V 6 případech byl podezřelým betaxolol, ve 3 nebivolol, obdrželi jsme také 2 hlášení na karvedilol a po jednom na atenolol a acebutolol. Výše uvedená hlášení obsahovala poměrně široké spektrum nežádoucích reakcí, např. dýchavičnost, **dvojitě vidění, kašel, ztrátu vlasů, únavu, slabost, poruchy spánku, nevolnost, zácpu, průjem, hypertenzi, hypotenzi** a různé projevy alergické reakce.

BLOKÁTORY KALCIOVÉHO KANÁLU

V roce 2018 bylo nahlášeno celkem **23** podezření na nežádoucí účinek týkající se léčivých přípravků ze skupiny blokátorů kalciových kanálů, což je o sedm hlášení více než v roce přechodím. 12 případů souviselo s užíváním amlodipinu, blokátoru kalciového kanálu III. generace. Dále byla přijata 4 hlášení na nitrendipin, 3 hlášení na felodipin, 3 hlášení na verapamil a 1 hlášení na lerkandipin. U amlodipinu byly hlášeny reakce: **hypertenzní krize, hypotenze, otok dolních končetin, tlak v očích** a různé projevy **alergické reakce** (pruritus, vyrážka, exantém).

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Leden – květen 2019

Adipex Retard – nová opatření pro předepisování a užívání

Jak jsme již informovali v minulém čísle zpravodaje, proběhlo přehodnocení přínosů a rizik léčivého přípravku Adipex Retard (obsahuje léčivou látku fentermin) v rámci posouzení prodloužení registrace. Toto přehodnocení vedlo k nutnosti značných omezení v užívání, bližší informace jsou na <http://www.sukl.cz/adipex-retard-nova-opatreni-pro-predepisovani-a-uzivani>

Již dříve, od 1. 5. 2017, došlo ke změně výdeje tohoto přípravku, a to na recept či žádanku s modrým pruhem. Důvodem je potenciální riziko farmakologické tolerance a zneužívání fenterminu, který je derivátem centrálně působících amfetaminů.

Apixaban, dabigatran, rivaroxaban – v únoru zahájila EMA hodnocení výsledků observační studie s přímými perorálními antikoagulanty Eliquis (apixaban), Pradaxa (dabigatran etexilát) a Xarelto (rivaroxaban) zaměřené na riziko krvácení. Přehodnocení studie má za cíl zjistit, zda její výsledky mají dopad na užívání léčivých přípravků v klinické praxi a zda bude nutné provést některé změny v podmínkách užívání a v aktuálních opatřeních k omezení rizika krvácení. Více zde <http://www.sukl.cz/apixaban-dabigatran-rivaroxaban-hodnoceni-vysledku-studie>

Lartruvo – tento přípravek byl registrován v listopadu 2016 k léčbě pokročilého sarkomu měkké tkáně, což je onemocnění, pro které neexistuje dostatek vhodných léků. Rozhodnutí o registraci bylo vydáno s podmínkou, že firma doloží další data – výsledky studie ANNOUNCE, s cílem po-

tvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku. Předběžné výsledky této studie ukázaly, že léčivý přípravek Lartruvo (olaratumab) v kombinaci s doxorubicinem není účinnější v prodloužení života pacientů s nádorem měkké tkáně než samotný doxorubicin. Proto Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) doporučila nezahajovat léčbu tímto přípravkem u nových pacientů a zahájila přezkoumání onkologické terapie přípravkem Lartruvo. Na základě dosud dostupných informací neexistují žádné nové bezpečnostní obavy. Hlášené nežádoucí účinky pro kombinaci s doxorubicinem jsou totožné s těmi, které se vyskytly u doxorubicinu podávaného samostatně. Více informací zde <http://www.sukl.cz/lartruvo-nove-doporuceni-nezahajovat-lecibu-u-novych-pacientu>

<http://www.sukl.cz/lartruvo-zahajeno-prehodnoceni>

V květnu 2019 - Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) dokončila přehodnocení výsledků studie ANNOUNCE se závěrem, že kombinace přípravku Lartruvo (olaratumab) s doxorubicinem nevede k významnějšímu prodloužení života u pacientů se sarkomem měkkých tkání, než je tomu u samotného doxorubicinu. EMA proto doporučuje zrušení registrace tohoto přípravku. Registrace přípravku Lartruvo bude zrušena a léčba tímto přípravkem nebude zahajována u žádných nových pacientů, jako tomu bylo již dříve. U pacientů v současnosti léčených tímto přípravkem ošetřující lékař zváží jinou příslušnou léčbu vhodnou pro daného pacienta. Více zde <http://www.sukl.cz/lartruvo-olaratumab-zruseni-registrace>

Kombinovaná hormonální kontracepce (CHC) - v rámci celoevropského přehodnocení bylo v roce 2013 zjištěno, že se riziko vzniku žilního tromboembolismu (VTE) mírně liší podle typu gestagenu.

Pro řadu přípravků CHC byla stanovena přesná míra rizika. Na základě nejnovějších dat z meta-analýz došlo nově ke stanovení míry rizika u dienogestu. Tabulku rizika vzniku VTE pro jednotlivé látky a další informace jsme zveřejnili zde <http://www.sukl.cz/kombinovana-hormonalni-antikoncepce-obsahujici-dienogest>

Lemtrada - v dubnu letošního roku EMA zahájila přezkoumání léčivého přípravku Lemtrada (alemtuzumab) k léčbě roztroušené sklerózy. Podnětem k tomuto kroku byla nová hlášení o imunitně podmíněných potížích a obtížích se srdcem či cévami, spojených s tímto léčivým přípravkem; hlášení zahrnovala i fatální případy. Proto byla zavedena dočasná opatření týkající se výběru pacientů, kterým bude přípravek i nadále podáván. Dále byly aktualizovány SmPC a PIL. Podrobněji zde <http://www.sukl.cz/lemtrada-alemtuzumab-omezeni-pouzivani>

Ketoprofen k topické léčbě – v dubnu jsme společně s nástupem slunečného počasí připomínali správné používání, aby se předcházelo riziku závažných fotosenzitivních reakcí. Informace je na <http://www.sukl.cz/ketoprofen-k-topicke-lecbe-pripomenuti-spravneho-pouzivani-1>

Fluorouracil, kapecitabin, tegafur a flucytosin – jsou dalšími léčivými látkami, které jsou v současné době hodnoceny na celoevropské úrovni. Jedná se o přezkoumání již existujících screeningových metod a jejich významu pro včasné rozpoznání pacientů, kteří mají zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků. Podrobnější informace zde <http://www.sukl.cz/fluorouracil-kapecitabin-tegafur-a-flucytosin-zahajeno>

Linoladiol N - také u vaginálních krémů s vysokým obsahem estradiolu bude EMA přehodnocovat dostupné informace.

Tématem je riziko systémové absorpce estradiolu po jejich aplikaci. Nynější hodnocení naváže na proceduru, která v EMA proběhla již v roce 2014. V České republice se hodnocení týká jediného léčivého přípravku Linoladiol N. Podrobněji zde <http://www.sukl.cz/linoladiol-n-zahajeno-evropske-prehodnoceni>

Domperidon – připomenutí omezené indikace a kontraindikací souvisejících se

závažnými nežádoucími kardiovaskulárními účinky zde <http://www.sukl.cz/domperidon-pripomenuti-omezene-indikace-a-kontraindikaci>

Xeljanz (tofacitinib) – omezení používání po dobu celoevropského přehodnocení. Koncem dubna jsme informovali o zvýšeném riziku plicní embolie a úmrtí při vyšších než doporučených dávkách a to na základě předběžných výsledků studie

A3921133. Byla vydána i další doporučení zdravotnickým pracovníkům do doby, než budou známy definitivní výsledky zmíněné studie. <http://www.sukl.cz/xeljanz-tofacitinib-zvysene-riziko-plicni-embolie-a-umrti>

V květnu jsme přinesli další informace k tématu zde <http://www.sukl.cz/xeljanz-omezeni-pouzivani-po-dobu-celoevropskeho>

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům (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 na webových stránkách SÚKL, kde najdete i plné znění těchto dopisů.

1. čtvrtletí 2019 (leden - březen)

27. 3. 2019	belimumab / Benlysta / GSK Ltd.
▼ Benlysta - belimumab - riziko vzniku závažné deprese a/nebo sebevražedných myšlenek a chování nebo sebepoškozování. DHPC	
27. 3. 2019	tofacitinib / Xeljanz / Pfizer, s.r.o.
▼ Xeljanz (tafacitinib): Zvýšené riziko plicní embolie a mortality v klinické studii u pacientů s revmatoidní artritidou léčených tofacitinibem v dávce 10 mg dvakrát denně. DHPC	
26. 3. 2019	elvitegravir/kobicistat/tenofovir-alafenamid nebo tenofovir-disoproxil / Genvoya, Stribild / Gilead Sciences Ireland UC
Zvýšené riziko selhání léčby a přenosu infekce HIV z matky na dítě z důvodu nízké hodnoty expozice elvitegraviru a kobicistatu během druhého a třetího trimestru těhotenství. DHPC	
15. 3. 2019	hydroxyethylškrob / Voluven 6%, Voluven 10%, Volulyte / Fresenius Kabi s.r.o.
Infuzní roztoky obsahující hydroxyethylškrob (HES)▼: Další opatření k posílení existujících omezení. DHPC	

26. 2. 2019	xylometazolin hydrochlorid / Otrivin 0,5 mg/ml nosní sprej, roztok, Otrivin 1 mg/ml, roztok / GlaxoSmith-Kline Consumer Healthcar, s.r.o.
Opatření v souvislosti s nesprávnou informací týkající se dávkování na sekundárním obalu přípravků. DHPC	
15. 2. 2019	ibuprofen / Ibalgin 200 mg, Ibalgin 400 mg / sanofi - aventis, s.r.o.
Ibalgin 200 mg, Ibalgin 400 mg (ibuprofen): nově obsahují laktózu. DHPC	
11. 2. 2019	thiamazol / Thyrozol 10 mg, potahované tablety / Merck KGaA, Darmstadt
Thyrozol léčivý přípravek obsahující thiamazol (synonymum: methimazol): (1) riziko akutní pankreatitidy a (2) důrazné doporučení antikoncepce. DHPC	
5. 2. 2019	altepláza / Actilyse / Boehringer Ingelheim, s.r.o.
Actilyse prášek a rozpouštědlo pro injekční/ infuzní roztok (Alteplasum) u akutní ischemické cévní mozkové příhody: Důležité upozornění týkající se rozšíření použití u dospívajících pacientů (≥ 16 let). DHPC	
28. 1. 2019	thiokolchikosid / Muscoril / sanofi-aventis, s.r.o.
Muscoril (thiokolchikosid) - důležité připomenutí platných omezení a upozornění ve vztahu k potenciálnímu riziku genotoxicity. DHPC	
28. 1. 2019	olaratumab / Lartruvo / Eli Lilly ČR, s.r.o.
▼ Lartruvo (olaratumab): výsledek vyžádané peregistrační studie nepotvrdil klinický přínos olaratumabu ve schválené indikaci. DHPC	
24. 1. 2019	fentermin / Adipex Retard / G.L. Pharma s.r.o.
Fentermin (Adipex Retard): nová omezení a opatření pro předepisování a užívání. DHPC	
21. 1. 2019	inhibitory SGLT2 / všechny LP s obsahem inhibitorů SGLT2 / držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem SGLT2 inhibitorů
Inhibitory SGLT2: Riziko Fournierovy gangrény (nekrotizující fasciitida perinea) při užívání inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2). DHPC	
14. 1. 2019	Belkyra / kyselina deoxycholová / Allergan
Kyselina deoxycholová (Belkyra 10 mg/ml injekční roztok): Riziko nekrózy v místě vpichu injekce. DHPC	

Přehled edukačních materiálů

1. čtvrtletí 2018 (leden - březen)

[Edukační materiály](#)

29. 3. 2019	emicizumab / Helimbra / Roche, s.r.o.
25. 3. 2019	vedolizumab / Entyvio / Takeda Pharm, s.r.o.
18. 3. 2019	ekulizumab / Soliris / Alexion Europe SAS
13. 3. 2019	asfotasum alfa / Strensiq / Alexion
12. 3. 2019	abacavir / Ziagen, Trizivir, Kivexy, Triumeq / ViiV Healthcare
11. 3. 2019	leuprorelin-acetát / Eligard / Astellas Pharma, s.r.o.
25. 2. 2019	agomelatin / všechny léčivé přípravky obsahující agomelatin / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP obsahujících agomelatin
18. 2. 2019	tocilizumab / RoActemra / Roche
11. 2. 2019	přípravky kombinované hormonální antikoncepce
28. 1. 2019	thiokolchikosid / Muscoril / sanofi-aventis, s.r.o.
10. 1. 2019	rituximab / MabThera / Roche
2. 1. 2019	infiximab / všechny LP s obsahem infiximabu / všichni držitelé rozhodnutí o registraci LP s obsahem infiximabu
2. 1. 2019	sarilumab / Kevzara / sanofi-aventis, s.r.o.