

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Druhé letošní číslo farmakovigilančního zpravodaje přináší 4 zajímavé kazuistiky z nahlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv – závažný psychiatrický stav po užívání klaritromycinu, neočekávanou závažnou anafylaktickou reakci po aplikaci intrauterinního gelu s lidokainem (s podezřením na možný vliv pomocné látky), dosud neočekávanou silnou epistaxi po podání ondansetronu dítěti a kardiovaskulární potíže po léčbě rýmy dekongescenčními látkami, což je riziko, na které se všeobecně málo pomyslí.

Důležitým článkem je připomenutí správného podávání fluorochinolonových antibiotik, které je nutné nejen s ohledem na vzrůstající antibiotickou rezistenci. I vzhledem k našemu zaměření na bezpečnost léčiv zdůrazňujeme riziko sice vzácných, ale velmi závažných nežádoucích účinků, které postihují současně několik orgánových systémů, vedou k významné invalidizaci pacienta a mohou přetrvávat dlouhodobě nebo i trvale. Z důvodu tohoto velmi závažného rizika proběhlo v letech 2017–2019 v Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) celoevropské přehodnocení přínosů a rizik všech chinolonových a fluorochinolonových antibiotik. V tomto přehodnocení jsme měli roli hlavního hodnotitelského státu a podrobně jsme o něm informovali ve zpravodaji č. 1/2019. Výsledkem přehodnocení bylo zrušení registrace všech nefluorovaných chinolonových antibiotik a významné omezení používání fluorochinolonů. I když fluorochinolonová antibiotika zůstávají

nepostradatelnými v léčbě některých závažných infekcí, pro méně závažné infekce mají být používána pouze tehdy, když není jiná léčebná možnost. U mírných a nezávažných diagnóz nemají být používána vůbec. EMA následně provedla studii používání fluorochinolonových antibiotik před zveřejněním závěrů přehodnocení s novými doporučeními a po něm, která měla ověřit, zda došlo k očekávané výrazné redukci preskripce. Výsledky studie sice ukazují postupný mírný pokles v preskripci fluorochinolonů, ale pokles je jen mírný a zveřejnění nových doporučení pro omezení používání se v něm zjevně nezobrazilo. Výsledky také naznačují přetrvávání preskripce fluorochinolonů off-label, tedy v neschválených indikacích. Proto je nutná širší informační kampaň, která bude upozorňovat na nutnost omezeného používání fluorochinolonových antibiotik. V dohledné době bude lékařům i farmaceutům rozeslán informační dopis zdůrazňující nutnost správného podávání.

Jako každoročně uvádíme přehledné články o nahlášených podezřeních na nežádoucí účinky některých látek a jejich skupin za uplynulý rok. Vybráme zpravidla skupiny léčiv, na které jsme přijali větší množství hlášení nebo některá zajímavá a důležitá hlášení. V 1. části tohoto přehledu rozebíráme přijatá hlášení za r. 2022 na skupinu antibiotik, antidepresiv a antipsychotik, antikoagulačních a antitrombotik a nitroděložní systémy s levonorgestrellem. V příštím čísle budeme pokračovat s přehledy hlášení na další skupiny léčiv.

Obsah

Úvod

» strana 1

Nahlásili jste nám...

» strana 2

Klaritromycin a derealizace vedoucí k doporučení hospitalizace na psychiatrickém oddělení

» strana 2

Intrauterinní gel s lidokainem a anafylaktická reakce

» strana 3

Setróny a epistaxe

» strana 3

Dekongescenční látky k léčbě rýmy a kardiovaskulární nežádoucí účinky

» strana 3

Fluorochinolony – připomenutí správného používání s ohledem na výskyt závažných, dlouhotrvajících a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků

» strana 4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2022 – 1. část

» strana 4

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

» strana 7

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

» strana 8

Přehled edukačních materiálů

» strana 9

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

Nahlásili jste nám...

Klaritromycin a derealizace vedoucí k doporučení hospitalizace na psychiatrickém oddělení

Antibiotika mají mezi ostatními léčivými přípravky výsadní postavení dané tím, že cíl jejich farmakoterapeutického působení je mimo lidské buňky a tkáně. Přesto ale během jejich podávání dochází k ovlivnění buněk a tkání lidského organismu, stejně jako dochází k nežádoucímu ovlivnění symbiotického mikrobiomu, což v některých případech vede k výskytu nežádoucích účinků pramenících z tzv. off-target efektu. Závažnější neuropsychiatrické nežádoucí účinky nepatří mezi často se vyskytující nežádoucí účinky antibiotik, ale různé typy neuropsychiatrických reakcí byly popsány v souvislosti s mnoha z nich (1). Pro případy mánie související s léčbou antimikrobiálními přípravky se v literatuře dokonce vžil termín antibiomanie (2).

Klaritromycin bývá jako původce neuropsychiatrických reakcí citován poměrně často. Projevy jeho neurotoxického působení mohou být různorodé, od bolesti hlavy a insomnie, které se vyskytují často (u 1 až 10 pacientů ze sta), přes úzkost, třes, somnolenci a poškození vnitřního ucha, projevující se závratí a/nebo poruchou sluchu, včetně výskytu tinnitu (méně často nežádoucí účinky vyskytující se u 1 až 10 pacientů z 1 000), až po stavy zmatenosti, psychotické a afektivní poruchy, stavy depersonalizace, deprese, křeče, poruchy chuti a čichu, parestezie a abnormální sny, což jsou nežádoucí účinky pozorované po uvedení přípravku na trh, takže jejich přesnou četnost výskytu neznáme (3). Z množství podaných hlášení se ale můžeme domnívat, že se jedná o ojediněle se vyskytující případy. Přehledový článek italských autorů (4) uvádí, že nejčastěji zaznamenaným projevem neurotoxicity klaritromycinu byly psychotické symptomy, které byly popsány u 26 pacientů ze 38 zahrnutých publikovaných případů u dospělých pacientů. Symptomy se většinou objevily 1 až 10 dní po zahájení podávání klaritromycinu a odeznívaly velice rychle po jeho vysazení (jen u čtyř pacientů přetrvávaly 6 nebo více dní). Symptomatická farmakologická léčba během akutní fáze byla nezbytná u 22 pacientů (58 %).

Co se týče neuropsychiatrických nežádoucích účinků hlášených SÚKL, od r. 2004 do 19. 4. 2023 bylo zaznamenáno 101 podezření souvisejících s podáváním klaritromycinu a popisujících změny nervové soustavy a/nebo psychiatrické poruchy. Vůbec nejčastěji (v 60 případech) byla zaznamenána alterace chuti (hořká nebo kovová pachuť, případně ojediněle ztráta chuti), dále bolest hlavy (18 případů) a porucha spánku, nejčastěji ve smyslu insomnie (19 případů), ve dvou případech byla naopak hlášena somnolence. Co se týče poškození dalších smyslů, 9 případů uvádí poruchu sluchu a 8 případů poruchu čichu. Abnormální sny, případně až výskyt nočních můr, byly hlášeny celkem v šesti případech.

Sedm případů uvádí výskyt třesu, 6× byla hlášena závrať a 5× úzkost. Ve třech případech byla hlášena deprese, dva pacienti nahlásili po užívání klaritromycinu halucinace a jiní dva pacienti panickou ataku. Ostatní reakce byly hlášeny jen ojediněle, včetně jednoho případu derealizace, který bychom vám rádi představili, protože léčba klaritromycinem vedla v tomto případě k doporučení hospitalizace na psychiatrickém oddělení z důvodu podezření na poruchu schizofrenního spektra.

29letý pacient neměl žádnou osobní ani rodinnou psychiatrickou zátěž, je sledován pro Raynaudův syndrom a insuficienci aortální chlopně a v jeho osobní anamnéze je zmíněna ještě alergie na teplo a chlad. Žádné léky pravidelně neužívá, drogy nebere, je nekuřák a alkohol konzumuje příležitostně (1× týdně). Klaritromycin mu byl předepsán kvůli blíže nespecifikovanému bakteriálnímu zánětu HCD. Klaritromycin byl užíván v dávce 500 mg 2× denně po dobu 5 dní. Během této doby příznaky infekce odezněly, ale den po ukončení léčby se pacient začal cítit divně, což postupně zaznamenali i jeho blízcí a spolupracovníci. Dříve veselý, zvědavý a vnímavý mladý muž se začal „cítit mizerně“, neměl náladu nic dělat, pracovní povinnosti vykonával mechanicky, z paměti, aniž by věděl, jestli postupuje správně, či nikoli, všechno mu bylo jedno. Jeho blízcí zaznamenali také neadekvátní poznámky a dotazy z jeho strany, pacient začal uvádět, že nerozumí světu, že neví, co je smysl života, že nechápe, proč mají někteří lidé děti nebo proč staví domy. Na doporučení okolí vyhledal odbornou psychiatrickou pomoc. Během psychiatrického vyšetření byl pacient lucidní, orientovaný a dobře spolupracoval. Negoval poruchy vnímání ve smyslu výskytu halucinací, ale uváděl stavy derealizace, měl pocit, že neví, co je a co není realita. Myšlení bylo koherentní, bez obsahu bludů, pacient nebyl agresivní ani úzkostný a věrohodně negoval suicidální myšlenky. Jeho nálada byla pokleslá a byla popsána také hypohedonie (snížení zájmu o oblíbené činnosti a schopnosti radovat se z nich). V diferenciální diagnostice pacientova stavu nebylo při prvním vyšetření možno vyloučit rozvoj onemocnění schizofrenního okruhu a pacientovi byla doporučena hospitalizace na psychiatrickém oddělení z důvodu vhodnosti observace a nastavení adekvátní medikace. Pacient však hospitalizaci odmítl a po podepsání reverzu odešel proti radě lékaře domů, vybaven 10 tabletami klonazepamu a poučen o jeho užívání. Svého praktického lékaře požádal o vystavení pracovní neschopnosti. Dva následující dny užil po jedné tabletě klonazepamu (0,5 mg), cítil se unavený a vyčerpaný, ale jeho stav se začal postupně zlepšovat. Po týdnu pracovní neschopnosti se vrátil do zaměstnání a byl již v podstatě bez problémů, jeho nálada, vnímání

světa a chování se vrátilo do stavu před výsktem infekce. Stejně tomu bylo i s měsíčním a tříměsíčním odstupem, kdy kontrolní psychiatrická vyšetření nezaznamenala žádné nepatnosti, pacient byl apyschotický, normoformický, bez agrese, anxiety či tenze. Z našeho pohledu je velmi pravděpodobné, že popsaný stav byl způsoben klaritromycinem. Nástup potíží včetně jejich samovolného odeznění v průběhu jednoho týdne po ukončení léčby odpovídá zkušenostem popsaným v literatuře. Co se týče vhodnosti opětovného podání klaritromycinu u tohoto pacienta, je nezbytná zvýšená opatrnost. Je-li to možné, je vhodné se raději opětovnému podání klaritromycinu vyhnout.

Mechanismus vzniku neuropsychiatrických nežádoucích účinků klaritromycinu není v současné době známý. Dostupné farmakokinetické údaje naznačují, že na rozdíl od výborného přestupu do tkání (např. do plic) klaritromycin významně nepřestupuje do CNS (v mozkomíšním moku u osob s normální hematoencefalickou bariérou dosahoval jen 1–2% sérové koncentrace (3)), přímý neurotoxický efekt je tedy méně pravděpodobný. V některých případech mohou hrát roli četné lékové interakce, které toto antibiotikum vykazuje, a v literatuře bývá zmiňován také GABA-A antagonismus, ovlivnění hladin kortizolu a prostaglandinů nebo ovlivnění spolupráce mezi střevem, mozkem a střevním mikrobiomem (tzv. brain-gut-microbiota axis) (5). Každopádně lze předpokládat, že významnou roli bude hrát individuální vnímavost postižených osob a vyloučit se nedá ani vliv prodělané infekce.

Literatura:

1. Cyriac S. T., Iype D. S. Neuropsychiatric Adverse Effects of Antibacterial Agents. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, no. 12, Dec. 2021, pp. 1–8; doi: 10.22159/ijpps.2021v13i12.42482.
2. Abouesh A., Stone C., Hobbs W. R. Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol*. 2002 Feb; 22 (1): 71–81; doi: 10.1097/00004714-200202000-00012. PMID: 11799346.
3. SmPC Klacid 250 mg / 500 mg potahované tablety, datum revize textu 25. 10. 2022.
4. Bandettini di Poggio M., Anfossio S., Audenino D., Primavera A. Clarithromycin-induced neurotoxicity in adults. *J Clin Neurosci*. 2011 Mar; 18 (3): 313–8; doi: 10.1016/j.jocn.2010.08.014. PMID: 21269833.
5. Dinan K., Dinan T. Antibiotics and mental health: The good, the bad and the ugly. *J Intern Med*. 2022 Dec; 292 (6): 858–869; doi: 10.1111/joim.13543. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35819136; PMCID: PMC9796968.

Intrauterinní gel s lidokainem a anafylaktická reakce

Na konci minulého roku jsme přijali hlášení od zdravotnického pracovníka a zároveň od držitele rozhodnutí o registraci na závažnou hypersenzitivní reakci po podání intrauterinního gelu s obsahem lidokainu k lokální anestezii. Pacientce (18 let) byl podán intrauterinní gel s obsahem lidokainu v dávkování 1 ml na děložní čípek a 1 ml do cervikálního kanálu. Po druhé aplikaci se do 10 sekund objevil kolapsový stav, pacientka měla hypotenzi, nauzeu, brněly jí nohy a byla chvíli v bezvědomí. Pacientce byla přivolána rychlá záchranná služba, která ji převezla do nemocnice, kde byla hospitalizována. Během hospitalizace se u pacientky objevila vyrážka po celém těle, která do 24 hodin zmizela. Pacientka neužívala žádné souběžné léčivé přípravky.

Toto hlášení je zajímavé pro možnou neočekávanou reakci po podání intrauterinního gelu s obsahem lidokainu, kdy došlo k manifestaci hypersenzitivní reakce buď na lidokain, nebo na pomocnou látku. V současné době není v b. 4.8 SmPC intrauterinního gelu s obsahem lidokainu

mezi prokázanými nežádoucími účinky popsána žádná hypersenzitivní reakce. Upozornění na možné těžké alergické reakce je však uvedeno pro pomocnou látku glyceromakrogol-ricinoleát (polyoxyetylovaný ricinový olej) v bodě 4.4 SmPC, pro pomocnou látku butylhydroxytoluen je uvedeno upozornění na možnost podráždění sliznic (1). U léčivých přípravků s obsahem paklitaxelu, používaných v onkologii pro intravenózní podání, které rovněž obsahují pomocnou látku glyceromakrogol-ricinoleát, je v SmPC uvedena kontraindikace pro použití u pacientů s hypersenzitivitou na pomocné látky, zejména na glyceromakrogol-ricinoleát. Podle bodu 4.4 SmPC pro léčivé přípravky s obsahem paklitaxelu může glyceromakrogol-ricinoleát způsobit dušnost, hypotenzi, angioedém a generalizovanou kopřivku (2).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do 3. 5. 2023 celkově dvě hlášení podezření na nežádoucí účinek intrauterinního gelu s obsahem lidokainu. Kromě výše popsaného hlášení evidujeme ještě

jedno, popisující hypersenzitivní reakci ve formě svědění kůže celého těla, konjunktivitidy a ztíženého dýchání. Tato reakce se rozvinula u 45leté ženy 5 minut po aplikaci intrauterinního lidokainového gelu kvůli zavedení intrauterinní kontracepce. Pacientce byl podán bisulepin a došlo k částečnému zlepšení stavu.

Vzhledem k možné hypersenzitivní reakci, ke které došlo ve dvou hlášeních krátce po aplikaci léčivého přípravku, považujeme za vhodné na toto riziko upozornit. Z uvedených dat je obtížné určit, zda došlo k reakci na základě přecitlivělosti na účinnou, nebo pomocnou látku.

Reference

1. SÚKL. SmPC lidokain [online]. Citováno 10. 5. 2023. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. SÚKL. SmPC paklitaxel [online]. Citováno 10. 5. 2023. Dostupné na https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.

Setrony a epistaxe

SÚKL v tomto roce přijal hlášení, ve kterém hlásitelka popisovala silné krvácení z nosu a neklid u svého 6letého syna po intravenózním podání ondansetronu k léčbě nauzey. K reakci došlo asi 30 hodin po podání a vyžadovala si akutní hospitalizaci. Obdobnou reakci hlásitelka pozorovala i u svého druhého syna. V rámci schválených souhrnů údajů o přípravcích (SmPC) pro přípravky obsahující ondansetron, které jsou registrovány v rámci České republiky, není reakce epistaxe zmíněna. Tuto reakci lze tedy pro léčivé přípravky obsahující ondansetron považovat za neočekávanou. V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) žádná další taková hlášení neevidujeme. Databáze EudraVigilance, která shromažďuje všechna hlášení z EU a závažná hlášení ze třetích zemí, několik takových případů obsahuje, avšak jsou zpravidla nahlášeny spolu s jinými, zkrslujícími faktory, jako například dalšími souběžně užívanými léčivými přípravky či samotnou diagnózou pacienta, která může vést k epistaxi.

Ondansetron se řadí mezi tzv. setrony, třídu antiemetik působící antagonisticky na receptory pro serotonin 5-HT₃. Dle ATC klasifikace se jedná o třídu A04AA. Patří sem například také granisetron, palonosetron, tropisetron a dolasetron. V České republice jsou registrovány léčivé přípravky obsahující granisetron, ondansetron a palonosetron. V SmPC pro přípravky obsahující granisetron a ondansetron není epistaxe ani jiná forma krvácivých projevů popsána. Oproti tomu v případě přípravků obsahujících palonosetron je epistaxe uvedena v souhrnu nežádoucích účinků pro pediatrickou populaci, je řazena do kategorie frekvence „méně časté“ a bez dalších doprovodných doporučení či jiných podrobností týkajících se pozorovaných reakcí.

Důležité je brát v potaz, že ne všechny léčivé přípravky obsahující některý ze setronů jsou indikovány pro pediatrickou populaci. Indikace se často vztahuje pouze na dospělé či na dospělé a dospívající pacienty. Ani v takovém případě však

nelze zcela vyloučit riziko tzv. off-label použití, tedy použití mimo schválenou indikaci, včetně použití u dětí.

Ačkoli není riziko epistaxe v informacích o přípravcích s obsahem ondansetronu a dalších setronů (s výjimkou palonosetronu) popsáno, je třeba na tuto možnost pomyslet, a to především u dětí. Na základě veřejně dostupných dat amerického Úřadu pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) z klinické studie fáze IV je patrné, že se u osob, kterým je podáván ondansetron, krvácení z nosu objevuje. Podrobnější data však nejsou dohledatelná.

Případy epistaxe budou dále důkladně sledovány na evropské úrovni z hlediska potenciálního rizika pro celou třídu setronů (tzv. class effect) se zaměřením právě na pediatrickou populaci. V případě identifikace relevantních dat dostatečné kvality a kvantity vyhovujících pro potvrzení kauzální souvislosti mezi dotčenými léčivými přípravky a epistaxí budou následovat patřičné regulační kroky, včetně možné aktualizace informací o přípravcích.

Dekongescenční látky k léčbě rýmy a kardiovaskulární nežádoucí účinky

SÚKL obdržel hlášení kardiovaskulárních nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním nosního spreje obsahujícího oxymetazolin. Pacientka v rámci léčby rýmy u onemocnění horních dýchacích cest kromě toho užívala i p. o. léčivý přípravek obsahující paracetamol a fenylefrin. Pacientka popisuje po použití obou přípravků bušení srdce, zrychlený tep a tíseň na hrudi.

Pro oxymetazolin a fenylefrin je známo, že mohou působit nežádoucí účinky, jako jsou porucha srdečního rytmu (resp.

tachykardie), hypertenze a palpitace. Tyto nežádoucí účinky souvisí se známým mechanismem účinku sympatomimetik na kardiovaskulární systém a mohou nastat po perorální nebo i nazální aplikaci. Proto je důležité počítat s možným aditivním efektem, pokud pacient kombinuje několik sympatomimetik současně.

Z nazálně aplikovaných sympatomimetik jsou u nás dostupné přípravky, které obsahují kromě oxymetazolinu také xylometazolin, nafazolin, tramazolin nebo fenylefrin

v kombinaci dimetindenem. Z perorálně aplikovatelných sympatomimetik jsou u nás dostupné přípravky obsahující různé kombinace pseudoefedrinu nebo fenylefrinu především s analgetiky, ale i s antihistaminiky nebo antitusiky.

Pacientům není běžně známo, že i nosní kapky mohou způsobit celkové nežádoucí účinky. Jelikož přípravky k léčbě rýmy (perorální i nazální) většinou patří mezi volně prodejné, doporučujeme při vydávání sympatomimetických léků v lékárnách věnovat pozornost edukaci pacientů.

Fluorochinolony – připomenutí správného používání s ohledem na výskyt závažných, dlouhotrvajících a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků

U pacientů léčených fluorochinolony antibiotiky byly pozorovány případy závažných nežádoucích účinků postihujících různé orgánové systémy, především systém pohybový a nervový. Častěji se vyskytuje především tendinitida a ruptury šlach, dále bolesti kloubů a svalů, poruchy chůze, parastezie, únava, poruchy paměti, nespavost, deprese a poškození smyslů. Tyto nežádoucí účinky ojediněle přetrvávají i dlouhodobě po ukončení léčby (nelze vyloučit i riziko trvalého poškození) a u některých pacientů jsou spojeny s výrazným ovlivněním kvality života a dlouhodobým narušením soběstačnosti. S ohledem na tyto závažné, dlouhotrvající a potenciálně ireverzibilní nežádoucí účinky bylo v roce 2019 používání fluorochinolonů výrazně omezeno pouze na případy závažnějších infekcí, tak aby bylo zaručeno, že přínos léčby převyšuje riziko těchto závažných nežádoucích účinků. Zároveň bylo doporučeno vyhodnocení tohoto opatření provedením studie využití léků (tzv. drug utilisation study, DUS) a přehodnocení nově nahlášených nežádoucích účinků a nově dostupných informací o jejich výskytu a mechanismu vzniku za období 5 let od původního přehodnocení. Výsledky studie DUS jsou nyní k dispozici a ukazují postupné mírné snížení preskripce fluorochinolonů

ve všech šesti zkoumaných evropských zemích (Belgie, Francie, Německo, Nizozemsko, Španělsko a Velká Británie), ale zároveň naznačují, že fluorochinolony jsou v některých případech předepisovány mimo schválené indikace u pacientů s nezávažnými infekcemi. Podobnou zkušenost máme i z České republiky, kde vidáme pokračování preskripce ciprofloxacinu jako antibiotika první volby pro léčbu cystitidy, což je indikace, která není v souladu s aktuálním doporučením pro používání fluorochinolonů. Proto připomínáme zásady správného používání fluorochinolonomých antibiotik – platí, že fluorochinolony nemají být používány:

- u pacientů, kteří měli v minulosti závažný nežádoucí účinek po fluorochinolonu nebo chinolonu,
- preventivně (např. v prevenci cestovatelského průjmu nebo rekurentní cystitidy),
- k léčbě nezávažných infekcí, které mají tendenci se zlepšovat i bez antibiotické léčby (např. infekce horních cest dýchacích),
- u dalších nezávažných a středně závažných infekcí (jako jsou např. nekomplikovaná cystitida, akutní exacerbace chronické bronchitidy a CHOPN, akutní bakteriální rinosinusitida a akutní otitis

media) kromě situací, kdy nelze použít ostatní pro tyto infekce běžně používaná antibiotika.

Aktuálně schválené indikace se liší přípravkem od přípravku a je možné je dohledat v souhrnech údajů o přípravcích, např. v databázi léků SÚKL. Speciální opatrnost při používání fluorochinolonů je nutná u starších pacientů, u pacientů současně léčených kortikosteroidy, u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů po orgánových transplantacích, jelikož u nich bylo zaznamenáno vyšší riziko poškození šlach. Nutná je také opatrnost u pacientů s aneurysmatem aorty nebo onemocněním srdečních chlopní nebo u pacientů s predispozicemi pro tyto stavy, dále u diabetiků, u pacientů s myasthenia gravis a u pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu. Před nasazením fluorochinolonomého antibiotika by pacienti měli být informováni o výskytu výše popsaných závažných nežádoucích účinků a mělo by jim být doporučeno okamžitě vyhledat lékaře, pokud se u nich některý z těchto nežádoucích účinků vyskytne. Včasné ukončení léčby (je-li možné) nebo výměna antibiotika může předejít rozvoji ireverzibilního poškození.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2022 – 1. část

ANTIBIOTIKA

V roce 2022 bylo SÚKL nahlášeno celkem 193 podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv (ATC J01). Je to více než v předchozím roce 2021, kdy jsme obdrželi 139 takových hlášení. Více než polovina hlášení z loňského roku (60 %) pochází od pacientů a nebyla potvrzena lékařem nebo jiným zdravotníkem. Většina z nich je popsána jen velmi stručně, takže ke kauzálnímu vztahu s podáváním antibiotik je obtížné se objektivně vyjadřovat.

Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky potencovaného amoxicilinu (34 případů) a dále kotrimoxazolu (21 případů). Následují nitrofurantoin s 19 nahlášenými případy, klaritromycin se 17, cefuroxim s 16 a klindamycin se 14 nahlášenými podezřeními na nežádoucí účinky.

Co se týče četnosti hlášení na jednotlivé skupiny antibiotik, nejvyšší počet hlášení jsme tradičně zaznamenali pro beta-laktamová antibiotika, což souvisí s jejich častým používáním v klinické praxi (51 hlášení na antibiotika penicilinového typu, 41 na cefalosporiny a 4 na karbapenemy). Následuje skupina makrolidových antibiotik (28 hlášení) a skupina sulfonamidových antibiotik (22 hlášení). U antibiotik z ostatních skupin jsme zaznamenali 5 nebo méně podezření na nežádoucí účinky s výjimkou nitrofurantoinu (19 hlášení), klindamycinu (14 hlášení) a také ciprofloxacinu, pro který bylo nahlášeno celkem 8 případů. Počet podezření na nežádoucí účinky fluorochinolonů byl v tomto roce srovnatelný s rokem minulým (celkem 11 hlášení).

Co se týče typu nahlášených reakcí, jednoznačně převládají exantémy a gastrointestinální nežádoucí účinky, tak jako i v minulých letech.

U **amoxicilinu a potencovaného amoxicilinu** jsme zaznamenali celkem 39 případů podezření na nežádoucí účinky, vůbec nejčastěji (ve 20 případech) byla nahlášena hypersenzitivní kožní reakce různého rozsahu a čtyři z těchto případů popisují také další, systémové projevy, jako jsou subfebrilie, zimnice, bolesti hlavy a kloubů nebo celková únava. Žádný ze zaznamenaných případů neodpovídá těžké alergické reakci vedoucí k rozvoji anafylaktického šoku. Ve 13 případech byla popsána gastrointestinální nesnášenlivost, která se projevila ve formě nauzey, zvracení nebo průjmu. Ve třech případech byla nahlášena ztráta rovnováhy nebo závrať a dva případy uváděly výskyt pseudomembranózní kolitidy způsobené infekcí *Clostridioides difficile*. Ostatní reakce byly hlášeny v jednotlivých případech (změna barvy zubů, pocit cizího tělesa v jícnu spojený s dysfagií, petechie a vaginální infekce).

Také u **cefalosporinů** mezi hlášeními dominují hypersenzitivní reakce, ať už jde o izolované kožní projevy (11 případů), nebo kožní reakce doprovázené systémovými projevy, jako jsou horečka, zimnice nebo dušnost (4 případy). Závažná alergická reakce spojená s ohrožením života (anafylaktická reakce) byla hlášena ve dvou případech. Gastrointestinální nesnášenlivost byla hlášena méně často (v 5 případech a ve dvou dalších případech byla jako příčina gastrointestinálních projevů identifikována infekce *Clostridioides difficile*). Ve dvou případech byla nahlášena bolest hlavy, závrať a také žlučnickové kameny po léčbě pediatrického pacienta ceftriaxonem (v jednom z těchto případů došlo současně k elevaci jaterních testů). Ostatní reakce byly hlášeny jen jednotlivě (vaginální infekce, migrenózní aura, toxická epidermální nekrolýza, rozmazané vidění, neúčinnost léčby, polyneuropatie, mukormykóza, porucha krvetvorby a renální insuficience s encefalopatií po kombinované léčbě cefepimem a gentamycinem).

U **makrolidů** byly stejně jako v minulých letech hlášeny různorodé nežádoucí účinky a na rozdíl od jiných antibiotik je pro ně hlášeno minimum hypersenzitivních kožních reakcí (2 případy). Častěji byla hlášena především hořká pachuť v ústech a projevy gastrointestinální nesnášenlivosti (7 případů), v jednom případě také infekce *Clostridioides difficile*. Z ostatních reakcí byla častěji hlášena blíže nespecifikovaná slabost nebo únava (7 případů), bolest hlavy (5 případů), nespavost a závrať (oba ve 3 případech). Dvě hlášení uváděla také kvasinkovou infekci vagíny, ostatní reakce byly hlášeny v individuálních případech. Za zmínku stojí případ fulminantního jaterního selhání u onkologické pacientky léčené sunitinibem, kde byla jako příčina dané reakce podezírána léková interakce mezi sunitinibem a klaritromycinem vedoucí zřejmě ke zvýšení hladin sunitinibu a jeho reaktivních metabolitů na podkladě inhibice cytochromu CYP3A4. Jde o očekávanou interakci, popsanou v souhrnu údajů o přípravku, který doporučuje se takovéto kombinaci vyhnout nebo adekvátně upravit dávkování sunitinibu, k čemuž bohužel v tomto případě nedošlo.

U **kotrimoxazolu** stejně jako u beta-laktamových antibiotik dominují hypersenzitivní kožní reakce (13 případů, jeden z nich spojen s celkovou slabostí a rozvojem dušnosti). Gastrointestinální reakce byly hlášeny ve třech případech, stejně jako léková horečka nebo subfebrilie. Ve dvou případech byla hlášena bolest hlavy

a jedenkrát bolest kloubů, závrať, leukopenie a neutropenie.

U **nitrofurantoinu** byla nejčastěji hlášena gastrointestinální intolerance projevující se nevolností, zvracením nebo výskytem průjmů (11 případů). V šesti případech byla hlášena bolest hlavy, ve čtyřech případech hypersenzitivní kožní reakce, včetně jednoho případu vaskulitidy, kde ovšem nebylo možné vyloučit postinfekční etiologii. Ve třech případech byla nahlášena subfebrilie nebo léková horečka a tři případy hlásily také výskyt dušnosti a kašle, které po vysazení nebo ukončení léčby rychle odezněly. Další reakce byly hlášeny jen individuálně a jednalo se o přechodné a nezávažné reakce.

U **klindamycinu** byla v 8 případech hlášena různě závažná hypersenzitivní kožní reakce, ve 4 případech gastrointestinální nesnášenlivost a v jednom případě infekce *Clostridioides difficile*. Dva pacienti popsali také bolesti v krku a poruchu polykání, která může souviset s ezofagitidou, což je očekávaný nežádoucí účinek klindamycinu.

U **ciprofloxacinu** byla ve 2 případech nahlášena neúčinnost léčby, ve 2 případech záživací potíže (průjem kombinovaný s bolestí hlavy a závratí v jednom případě a pálení žáhy, pachuť a polydipsie ve druhém případě) a jeden případ informoval o blíže nespecifikované alergické reakci. Dva pacienti nahlásili potíže s pohybovým aparátem. U jednoho z nich vedlo rychlé vysazení léčby k odeznění bolestí během 14 dní. Ve druhém případě pacient nahlásil, že jeho obtíže (bolesti kloubů, slabost dolních končetin a celková únava, zhoršená pozornost a zhoršená úzkostná porucha) dlouhodobě přetrvávají. Ošetřující lékař však s ohledem na pacientovu osobní anamnézu souvislost s ciprofloxacinem nepotvrdil.

ANTIDEPRESIVA, ANTIPSYCHOTIKA

Za rok 2022 bylo přijato **137 hlášení**, která zahrnovala celkově **31 podezřelých léčivých látek** (LL) ze skupiny ATC N05A (**16; antipsychotika**) nebo N06A (**15; antidepresiva**). Z tohoto počtu hlášení bylo 45 získaných z literatury a zbylých 92 představovalo spontánní hlášení. Jako závažná bylo označeno 101 hlášení. Smrt pacienta nebyla nahlášena ani v jednom z hlášených případů.

Ze skupiny antidepresiv byly nejčastěji podezřelé LL escitalopram (N = 14), trazodon

(N = 13), sertralin (N = 12), venlafaxin (N = 11), fluoxetin (N = 7) a citalopram (N = 7). V případech antipsychotik to byly olanzapin (N = 19), risperidon (N = 11), kvetiapin (N = 10), aripiprazol (N = 8) a klozapin (N = 5). Reakce, které byly nejčastěji spojovány s těmito ATC skupinami, byly sebevražedný pokus (N = 13), neúčinnost léku (N = 10), nevolnost (N = 10), bolest hlavy (N = 10), úmyslné předávkování (N = 8), somnolence (N = 7), vertigo (N = 7) a zvýšená hmotnost (N = 7).

Z hlášení za loňský rok vybíráme antidepresivum sertralin, které bylo v 10 hlášeních označeno jako jediné podezřelé léčivo. Nahlášené reakce představovaly např. **erektilní poruchu, poruchu srdečního rytmu a rhabdomyolýzu**. Pro příklad uvádíme podezření na rhabdomyolýzu u 15leté dívky, které byl podáván pouze sertralin. Podle hlásitelky (lékařka) byl 15leté dívce podáván sertralin v dávce 25 mg, která byla po čase zvýšena na 50 mg. U pacientky se rozvinula bolest lýtky, otok končetiny a pacientka nemohla došlápnout na patu. Bylo jí provedeno laboratorní vyšetření, kde byly zjištěny zvýšené hodnoty myoglobinu, kreatinkinázy a aspartátaminotransferázy. Pacientka byla hospitalizována na pediatrické klinice a byla jí diagnostikována rhabdomyolýza nejspíše v souvislosti s podáváním sertralinu. Podle SmPC se jedná o očekávaný nežádoucí účinek (NÚ), který je popsán v bodě 4.8 SmPC (1).

Dále vybíráme antipsychotikum aripiprazol, které bylo ve dvou případech podáno jako samostatné léčivo. Nahlášené reakce byly např. **okulogyrní krize, akatie a hypotermie**. Jako příklad uvádíme hlášení s krátkou časovou souvislostí, kdy se u 64leté pacientky krátce po podání aripiprazolu objevil pád, nauzea a arytmie. Pacientka dříve užívala risperidon, olanzapin, kvetiapin a amisulprid. Pacientce byl nově nasazen aripiprazol pro nespavost – pacientka uváděla, že slyší hlasy, které ji budí ze spaní. Pacientka užíla pouze jednu tabletu aripiprazolu kvůli nespavosti a krátce na to se u ní vyskytla nauzea, pocit nepravidelného rytmu a pád. Podle SmPC jsou nauzea, arytmie a pád očekávané NÚ, které jsou popsány v bodě 4.8. Upozornění na možné pády pacientů je navíc i v bodě 4.4 SmPC, které uvádí, že podávání aripiprazolu může způsobit somnolenci, posturální hypotenzi a motorickou a senzorickou nestabilitu, což může vést k pádům. Při léčbě rizikovějších pacientů (např. seniorů nebo oslabených pacientů) je třeba dbát zvýšené opatrnosti a zvážit zahájení léčby nižší dávkou (2).

Rhabdomyolýza po sertralinu

Rhabdomyolýza je syndrom při kterém dochází k nekróze svalů a uvolnění intracelulárního obsahu svalových vláken do krevního oběhu. Příčiny rhabdomyolýzy lze rozdělit do 3 skupin, tj. 1) mechanické (např. crush syndrom, dlouhé chirurgické výkony), 2) netraumatické ponáhlové (např. nadměrná fyzická námaha, maligní hypertermie) a 3) netraumatické nenáhlové (např. alkohol, drogy, lékové příčiny). Klinický obraz se může projevovat od asymptomatických stavů se zvýšenou kreatinínázou (CK) v séru až po život ohrožující stavy spojené s extrémním zvýšením CK, myoglobinu, dysbalancí iontů, akutním renálním selháním a disseminovanou intravaskulární koagulací. Hlavními klinickými projevy jsou svalová slabost, myalgie a moč tmavé barvy (3, 4). Častou komplikací je akutní renální selhání, které se může objevit u 15–50 % případů (5).

Rhabdomyolýza je popsáným nežádoucím účinkem mnoha léčiv z různých lékových skupin (např. statinů, fibrátů, antipsychotik). U antidepresiv ze skupiny SSRI je tento nežádoucí účinek s frekvencí „vzácný“ popsán v SmPC pouze u sertralinu, u jiných zástupců SSRI v dostupných SmPC prozatím popsán není. Podle literatury se rhabdomyolýza vyskytovala v rámci několika dnů až měsíců po nasazení léčby nebo po zvýšení dávky. Po vysazení léčiva v kombinaci se symptomatickou terapií (např. hydratace, korekce minerálového rozvratu, alkalizace moči) došlo k vymizení příznaků a k normalizaci laboratorních parametrů (1, 6).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do 2. 5. 2023 celkově jen jedno výše uvedené hlášení na léčivou látku sertralin v souvislosti s podezřením na rhabdomyolýzu. Hlášení s podezřením na rhabdomyolýzu u jiného zástupce ze skupiny SSRI nebylo do databáze CDNÚ přijato. Vzhledem k tomu, že je tato reakce pro sertralin vzácná a není popsána pro jiné antidepresivum ze skupiny SSRI, považujeme za vhodné na toto riziko upozornit. V rámci prevence by pacienti měli být lékaři aktivně dotazováni na příznaky rhabdomyolýzy (tj. myalgie, edém, spasmus svalů), a to zejména po zvýšení dávky sertralinu (6).

Reference

1. SÚKL. SmPC citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin [online]. Citováno 10. 5. 2023. Dostupné na <https://prehledy.sukl.cz/prehled-leciv.html#/>.

2. SÚKL. SmPC aripiprazol [online]. Citováno 10. 5. 2023. Dostupné na <https://prehledy.sukl.cz/prehled-leciv.html#/>.
3. Špalek P. Rhabdomyolýza. Neurol. praxi 2012; 13 (4): 198–203.
4. Němec P. Rhabdomyolýza a selhání ledvin při těžké sepsi u ethylika. Interní Med. 2016; 18 (5): 254–255.
5. UpToDate. Rhabdomyolysis: Clinical manifestations and diagnosis [online]. Citováno 10. 5. 2023. Dostupné na www.uptodate.com.
6. Wybitulová S., Hrdlička M. Rhabdomyolýza jako vzácný nežádoucí účinek anti-depresiva SSRI: kazuistika adolescentní pacientky léčené sertralinem. Čes a slov Psychiatr 2022; 118 (3): 127–130.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

V roce 2022 obdržel SÚKL celkem 123 hlášení podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním léčivých přípravků z ATC skupiny B01A – antikoagulancia a antitrombotika. Počet přijatých hlášení je pro uvedenou ATC skupinu srovnatelný s počtem hlášení za r. 2021. Nejvíce případů bylo hlášeno pro dabigatran (25 případů), dále následují léčivé přípravky ze skupiny heparinů (20 případů), přímé inhibitory faktoru Xa (18 případů), warfarin (16 případů), kyselina acetylsalicylová (12 případů), klopido-grel (7 případů) a alteplasa (7 případů). Pro další léčivé látky z uvedené ATC skupiny jsme v roce 2022 obdrželi pouze jednotky hlášení.

Z celkového počtu 25 hlášení přijatých pro dabigatran se celkem 20 případů týkalo krvácivých komplikací. Jedná se zejména o krvácení z gastrointestinálního traktu (N = 9), případy krvácení v oblasti CNS (N = 5), hematurie (N = 2) a krvácení v oblasti respiračního traktu (N = 2). V souladu s platnými informacemi o přípravku má být dabigatran podáván opatrně u stavů se zvýšeným rizikem krvácení nebo při současném podávání léčivých přípravků ovlivňujících hemostázu inhibicí agregace trombocytů. Jelikož může během léčby dojít ke krvácení v jakémkoliv lokalizaci, neobjasněný pokles hemoglobinu a/nebo hematokritu či krevního tlaku má vést k hledání zdroje krvácení. Při život ohrožujícím nebo nekontrolovaném krvácení, kdy je nutno rychle zvrátit antikoagulační účinek dabigatranu, je pro dospělé pacienty k dispozici specifický reverzní přípravek idarucizumab.

Pro léčivé **přípravky ze skupiny heparinů** bylo hlášeno celkem 20 případů

podezření na nežádoucí účinky. Nejvyšší počty hlášení se týkaly **nadroparinu** (N = 7), **enoxaparinu** (N = 6) a samotného **heparinu** (N = 4). Celkem 6 případů se týkalo výskytu alergické reakce s kožními projevy (exantém, pruritus) lokalizovanými zejména v místě aplikace léčivého přípravku. Dalších 5 hlášení se týkalo rozvoje heparinem indukované trombocytopenie. V souladu s aktuálními informacemi o přípravku je u všech nemocných léčených heparinem déle než několik dní zapotřebí monitorovat počet trombocytů, a to nejlépe denně. Při vzniku trombocytopenie je nutno heparin vysadit. V typickém případě vznikne heparinem indukovaná trombocytopenie pátý či pozdější den podávání heparinu. U těchto pacientů se paradoxně vyvíjejí trombotické komplikace, tzv. syndrom bílého trombu, které jsou nejspíše vyvolané in vivo probíhající aktivací destiček.

Mezi přímé inhibitory faktoru Xa patří **ri-varoxaban**, pro který bylo přijato celkem 12 hlášení, a **apixaban**, který byl uveden jako podezřelý léčivý přípravek v 7 nahlášených případech. Převážná většina hlášení přijatých pro tuto skupinu léčiv se týkala různorodých hemoragických komplikací (N = 12).

Pro léčivé přípravky obsahující **warfarin** z celkového počtu 16 hlášených případů 12 případů souviselo s krvácením. Z toho 6 případů se týká hlášení výskytu spinálního epidurálního hematomu z publikovaného literárního článku (1). Autoři uvedené publikace uvádí, že výskyt spontánního epidurálního hematomu má být zvážen u pacientů s akutními míšními nebo radikulárními příznaky, které jsou doprovázené náhlou ostrou bolestí v páteři (1). Ostatní případy zahrnují krvácení z gastrointestinálního traktu (N = 3), výskyt hematomu (N = 3) či krvácení z urogenitálního traktu (N = 2).

Pro antiagregancia kyselinu acetylsalicylovou a klopido-grel jsme přijali celkem 17 hlášení. Pro **kyselinu acetylsalicylovou** se z celkového počtu 12 přijatých hlášení 6 týká nežádoucích účinků souvisejících s krvácením. Pro klopido-grel byly hlášeny celkem 3 případy nedostatečné účinnosti léčby.

Alteplasa je indikovaná k intravenóznímu podání pro trombolytickou léčbu akutního infarktu myokardu a akutní masivní plicní embolie nebo fibrinolytickou léčbu akutních ischemických cévních mozkových příhod. Celkem jsme přijali 7 hlášení souvisejících s hypersenzitivní reakcí. Nejčastěji byl

hlášen angioedém (N = 5), otok rtů (N = 2) a v jednom případě rozvoj anafylaktického šoku.

Reference

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

NITRODĚLOŽNÍ SYSTÉMY S OBSAHEM LEVONORGESTRELU

V roce 2022 bylo na SÚKL přijato celkem **200 hlášení** týkajících se podezření na nežádoucí účinky (NÚ) spojené s **nitroděložními tělisky s levonorgestrem (LNG-IUS)**. Oproti roku 2021 počet mírně vzrostl (o 42 hlášení).

Jako již několikátým rokem SÚKL stále eviduje zvýšené počty hlášení podezření na NÚ týkající se LNG-IUS. Připomínáme, že tento trend není ukazatelem většího výskytu NÚ u LNG-IUS oproti jiným přípravkům hormonální antikoncepce ani oproti jakýmkoli jiným léčivým přípravkům. V ČR stále probíhá speciální sledování NÚ v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložních systémů jednoho z držitelů rozhodnutí o registraci. Program umožňuje velmi podrobné sledování všech NÚ, které nastanou, a převážná většina hlášení pochází z tohoto programu. Zatímco podle různých odhadů zachytí systém spontánních hlášení podezření na NÚ pouze zhruba 1–5 % NÚ, které se v klinické praxi projevují, speciální

sledování NÚ v rámci určitého programu zachytí velké množství možných NÚ, a přináší tak velmi dobrý obraz bezpečnostního profilu. Početně ale pochopitelně nelze vůbec porovnávat hlášení, která přišla v rámci systému spontánních hlášení, a ta hlášení, která byla získána ze specifického sběru dat.

Mezi nejčastěji hlášená podezření na NÚ v souvislosti s LNG-IUS za loňský rok patří známé NÚ vyskytující se s frekvencí velmi časté a časté, jedná se o krvácení (110 případů) a bolesti břicha (72 případů).

U LNG-IUS může také docházet k jejich nežádoucí dislokaci, částečnému vypuzení nebo úplnému vypuzení (expulzi). V r. 2022 bylo přijato celkem 85 hlášení obsahujících některou z těchto reakcí. V minulých letech jsme poukazovali na off-label postup, který není v souladu s doporučenými postupy uvedenými v SPC, a to reponování dislokovaného LNG-IUS. V roce 2022 došlo k poklesu hlášených případů repozice. Celkem jsme přijali 58 hlášení, kde bylo LNG-IUS vypuzeno anebo dislokováno částečně a následně vyjmuta (postup tedy byl v souladu s doporučeními v SmPC), a 25 případů, kdy bylo reponováno (2x za hospitalizace). Oproti minulým dvěma rokům (42 případů v r. 2020 a 32 případů v r. 2021) je to další snížení počtu nesprávně reponovaného LNG-IUS.

Několik hlášení obsahovalo reakce „perforace dělohy“ (10 případů) nebo „intraabdominální migrace tělíska“ (hlášeno 6x).

Nejvíce však vzrostl počet hlášení na „neúčinnost nitroděložního systému vedoucí k otěhotnění“. Evidujeme 18 hlášení za rok 2022 oproti 5 hlášením v roce 2021. V 1 případě bylo LNG-IUS zavedeno již těhotně,

ženě, ve dvou případech došlo k nerozpoznané perforaci/intraabdominální migraci, což vedlo ke snížení účinnosti. Z 18 případů šlo v 6 případech o extrauterinní graviditu. V 1 případě se žena rozhodla v těhotenství pokračovat a v rámci follow-up bylo zjištěno, že těhotenství i porod byly bez komplikací a dítě se narodilo zdravé. Nicméně, pokud je zjištěno těhotenství se zavedeným LNG-IUS, má být kvůli vyššímu riziku potratu či předčasného porodu provedeno vyjmutí systému. Také byly zaznamenány ojedinělé případy maskulinizace zevních genitálií plodu ženského pohlaví po lokální expozici levonorgestrelu během těhotenství se zavedeným LNG-IUS.

K LNG-IUS stále existují edukační materiály určené pro lékaře, které jsou společné pro všechny LNG-IUS aktuálně obchodované v ČR. Jsou v nich přehledně uvedeny informace o jednotlivých systémech a zdůrazněny rozdíly mezi nimi. Každé balení LNG-IUS je navíc vybaveno kartou pacienta. Do karty má lékař uvést (mimo jiné) i nejzazší datum vyjmutí systému, aby bylo zajištěno, že žena bude mít nitroděložní systém zaveden pouze po maximální bezpečnou dobu, která je pro daný typ LNG-IUS schválena a uvedena v SmPC. Jak SÚKL také informoval na své webové stránce, v minulém roce došlo ke změnám týkajícím se maximální doby účinnosti u indikaci kontracepce u některých systémů. Změna je již schválena pro léčivý přípravek Mirena ([Změna registrace léčivého přípravku MIRENA 52 mg intrauterinní inzerť, Státní ústav pro kontrolu léčiv, sukl.cz](#)), u dalších přípravků LNG-IUS změna probíhá. Společné edukační materiály budou v roce 2023 aktualizovány tak, aby obsahovaly aktuální informace týkající se schválené doby účinnosti u jednotlivých LNG-IUS.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

BRILIQUE (TIKAGRELOR) – CHYBĚJÍCÍ INFORMACE O INTERAKCI S ROSUVASTATINEM.

Na základě upozornění, které jsme obdrželi, SÚKL identifikoval, že v důsledku nedopatření není v aktuálních českých textech léčivého přípravku Brilique (obsahujícího léčivou látku tikagrelor) uvedena informace o možné interakci s rosuvastatinem. Více [ZDE](#).

Vzhledem k tomu, že léčivý přípravek Brilique je registrován centralizovanou

procedurou, texty o přípravku ve všech jazycích zveřejňuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Na toto nedopatření jsme v EMA upozornili a chyba bude napravena.

Správné znění informace v bodu 4.5 SmPC:

Vliv tikagreloru na jiné léčivé přípravky

Rosuvastatin

Tikagrelor může ovlivnit renální vylučování rosuvastatinu, což zvyšuje riziko akumulace rosuvastatinu. Ačkoli přesný mechanismus

účinku není znám, v některých případech vedlo souběžné užívání tikagreloru a rosuvastatinu ke snížení funkce ledvin, zvýšení hladiny CPK a rabdomyolýze.

ERCEFURYL (NIFUROXAZID) – ZMĚNA DOPORUČENÍ PRO POUŽÍVÁNÍ ANTIKONCEPCE PO LÉČBĚ

Během roku 2021 bylo na národní úrovni přehodnoceno riziko mutagenity nifuroxazidu, přičemž bylo konstatováno, že léčivá

látku nifuroxazid a případně i její metabolity mohou vykazovat mutagenní potenciál, jehož klinický význam je ovšem s ohledem na nízkou kvalitu předložených preklinických studií nejasný. Ústav přistoupil k posouzení rizika pro pacienty na základě tzv. nejhoršího scénáře (worst-case scenario) a navrhl opatření ke snížení rizika u těhotných a kojících žen a také u fertilních žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) následně posoudil doporučení Ústavu a souhlasil, že nifuroxazid nemá být používán v průběhu těhotenství

a během kojení. Na rozdíl od doporučení Ústavu byl ale toho názoru, že striktní doporučení pro používání antikoncepce dlouhou dobu po ukončení léčby nifuroxazidem není adekvátní vzhledem k významným nedostatkům, které brání posouzení klinického významu mutagenního potenciálu nifuroxazidu a případně jeho metabolitů. Výbor PRAC konstatoval, že nifuroxazid by neměl být doporučen ženám ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nicméně nutnost používání antikoncepce několik měsíců po léčbě není dostatečně opodstatněná.

Ústav plně respektuje závěry výboru PRAC a z informací o léčivém přípravku odstraňuje doporučení používat účinnou antikoncepci ještě 6 měsíců po léčbě nifuroxazidem u žen a 90 dní po léčbě nifuroxazidem u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět.

Aktuálně platná informace v bodu 4.6:

„Přípravek Ercefuryl se proto v těhotenství nedoporučuje a nemají ho užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.“

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.

Únor 2023 – duben 2023

28. 2. 2023	oprava: vandetanib / Caprelsa / sanofi-aventis, s. r. o.	Caprelsa – vandetanib – oprava 14,9 % na 40,1 % pacientů s placebem, DHPC
17. 3. 2023	inhibitory Janusových kináz (JAKi) / Cibinqo (abrocitinib), Jyseleca (filgotinib), Olumiant (baricitinib), Rinvoq (upadacitinib), Xeljanz (tofacitinib) / AbbVie, Galapagos, Eli Lilly, Pfizer	aktualizovaná doporučení k minimalizaci rizik malignity, závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod, závažných infekcí, žilního tromboembolismu a mortality při používání inhibitorů Janusových kináz, DHPC
23. 3. 2023	octenidin dihydrochlorid / Riduca / Schulke CZ, s. r. o.	rizika spojená s užíváním přípravku tzv. off-label, DHPC

Přehled edukačních materiálů

Edukační materiály (EM) pro zdravotnické pracovníky a pacienty obsahují informace důležité pro bezpečné používání léčivých přípravků a také k minimalizaci rizika vyplývajícího z charakteru, indikace a použití léčivé látky. Podrobněji rozvádějí informace uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci. V žádném případě nesmí mít reklamní charakter. Tyto materiály včetně způsobu jejich distribuce jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v levém horním rohu na první straně červeným nápisem **Edukační materiály**.

Držitelé rozhodnutí o registraci dotčených léčivých přípravků je dodávají lékařům nebo

lékárníkům (poštou, e-maily nebo přímou donáškou reprezentantem firmy, často využívají k distribuci specializované agentury). Edukační materiály pro pacienty buď dostávají zdravotníci a mají je předávat pacientům, nebo mohou být obsaženy v balení každého léčivého přípravku.

Schválené edukační materiály k přípravkům používaným v ČR jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP se zobrazí informace o tom, zda se k danému kódu vážou tyto materiály, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníkovi

se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Všechny schválené edukační materiály jsou dostupné na webu SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/edukacni-materialy-k-bezpec-nemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>), kde jsou řazeny buď podle data schválení, nebo v abecedním pořadí podle názvu léčivé látky.

Březen 2023 – duben 2023

9. 3. 2023	aktualizace: mikafungin / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
15. 3. 2023	aktualizace: krizotinib/Xalkori/Pfizer
31. 3. 2023	olipudáza alfa / Xenpozyme / sanofi-aventis, s. r. o.
3. 4. 2023	normální lidský imunoglobulin k subkut. podání / HyQvia / Takeda
4. 4. 2023	fenfluramin / Fintepla / Zogenix ROI Limited
4. 4. 2023	fenfluramin / Fintepla / Zogenix ROI Limited
14. 4. 2023	gallium-(68Ga)-gozetotid / Locametz / Novartis, s. r. o.
25. 4. 2023	aktualizace: filgotinib / Jyseleca / Galapagos NV, Mechelen
28. 4. 2023	aktualizace: neratinib / Nerlynx / Pierre Fabre Medicament, s. r. o.
28. 4. 2023	aktualizace: abrocitinib / Cibirgo / Pfizer Europe MA EEIG