



NÚ

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Informační zpravodaj Státního ústavu pro kontrolu léčiv

01/2024

ÚVOD

První číslo nového ročníku farmakovigilančního zpravodaje přináší několik pohledů na bilancování za uplynulý rok 2023.

Pravidlem je rubrika Nahlásili jste nám, do které vybíráme zajímavé a poučné případy, o kterých jsme se dozvěděli z hlášených podezření na nežádoucí účinky různých léčiv. V tomto čísle jsou takové kazuistiky hned čtyři.

V loňském roce se tým farmakovigilančních hodnotitelů hodně věnoval rizikům pseudoefedrinu. Důvodem bylo to, že jsme jako Česká republika působili jako hlavní zpravodaj (raportér) v celoevropském přehodnocení pseudoefedrinu, zaměřeném na nově zjištěné riziko dvou závažných neurologických syndromů. V článku, který následuje za rubrikou Nahlásili jste nám, přinášíme podrobné informace o průběhu tohoto přehodnocení a o jeho závěrech a doporučeních.

Všechna předchozí čísla zpravodaje vždy obsahují rubriku Důležité informace o bezpečnosti léčiv, která upozorňuje na důležité novinky v bezpečnosti léčiv za předchozí kvartál. V tomto čísle ji poprvé nahrazujeme článkem širšího rozsahu, přehledem důležitých bezpečnostních informací souhrnně za celý uplynulý rok 2023. V dalších číslech zpravodaje se opět vrátíme k uvádění aktualit ve farmakovigilanci za předchozí kvartál.

Do článků bilancujících loňský rok patří celkový přehled hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv za r. 2023 z obecného pohledu a dále souhrnné zpracování hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín za uplynulý rok, včetně hlášení na vakcíny proti covidu-19.

Číslo zpravodaje zakončuje standardně přehled informačních dopisů zdravotníkům za poslední tři měsíce, jejichž text si můžete přečíst prostřednictvím uvedených odkazů. Na úplný závěr je uveden přehled edukačních materiálů k léčivým přípravkům vydaných během posledních tří měsíců.

OBSAH

Úvod1

Nahlásili jste nám.....2

Metamizol a jeho vliv na krevní obraz..2

Pastilky s obsahem benzydaminu a hypersenzitivní reakce.3

Metronidazol vaginální tablety a periferní neuropatie.3

Rosuvastatin, atorvastatin a rozdíl v nežádoucích účincích4

PSEUDOEFEDRIN – celoevropské přehodnocení kvůli riziku vzácných neurologických syndromů5

Přehled důležitých bezpečnostních informací za rok 2023 8

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v roce 2023.9

Hlášená podezření na nežádoucí účinky vakcín za rok 202313

Přehled informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům 20

Přehled edukačních materiálů. ...21

TIRÁŽ

Vydavatel: Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, 100 41 Praha 10
e-mail: posta@sukl.cz
Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



STÁTNÍ ÚSTAV
PRO KONTROLU LÉČIV

WWW.SUKL.CZ • WWW.SUKL.EU

farmakovigilance
BEZPEČNÁ LÉČIVA


 NÚ

NAHLÁSILI JSTE NÁM...

METAMIZOL A JEHO VLIV NA KREVŇÍ OBRAZ

SÚKL přijal dotaz od lékařky, na kterou se obrátila její známá s prosbou o radu, zda pozorované nežádoucí účinky mohly být způsobeny podanými perorálními kapkami obsahujícími léčivou látku metamizol. Jednalo se o pacientku (druhorodička, bez komplikací), které byly metamizolové kapky předepsány na bolesti břicha po porodu. Po podání dvaceti kapek byla do 20 minut pozorována alergická reakce (exantém, dyspnoe). Následně byla podána antihistaminika a kortikoidy. Druhý den pacientka podstoupila krevní odběr, při kterém byla zjištěna závažná leukocytopenie $0,46 \times 10^9/l$ a neutropenie. Při propuštění pacientky z nemocnice (4 dny po primárních krevních odběrech) byly leukocyty již v normě. Pacientka mezitím užívala filgrastim (růstový faktor bílých krvinek) a kombinaci amoxicilin / klavulanová kyselina. Pacientka již v historii několikrát užívala léčivé přípravky s obsahem metamizolu na migrény, a to bez žádných obtíží. Žádné další léčivé přípravky nebyly souběžně užívány. Anamnéza pacientky uvádí alergickou reakci na šicí materiál při prvním porodu a alergii na Augmentin (amoxicilin / klavulanovou kyselinu). Je tedy zvláštní, že při zjištěné leukocytopenii byla pacientka léčena přípravkem se stejným složením.

Metamizol je znám pro riziko ovlivnění krevního obrazu (poruchy krvetvorby, útlum kostní dřeně). Pozorované nežádoucí účinky, jako je anémie, agranulocytóza, pancytopenie, trombocytopenie, leukocytopenie a neutropenie, jsou

známé a očekávané. Jejich výskyt je vzácný (leukopenie) – tj. méně než u 1 pacienta z 1 000 léčených, u závažných forem velmi vzácný – tj. u méně než 1 pacienta z 10 000 léčených. Tyto nežádoucí účinky však mohou být závažné až život ohrožující, nejsou závislé na dávce a mohou se objevit kdykoli během léčby. Žádná souvislost mezi délkou podávání a výskytem těchto nežádoucích účinků nebyla jasně stanovena. Při zjištění poruchy krevního obrazu musí pacienti ihned přerušit léčbu a jejich krevní obraz by měl být sledován až k návratu do původních hodnot. Souhrnně od roku 2004 SÚKL přijal do Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) 23 závažných hlášení podezření na nežádoucí účinek popisující poruchy krevního obrazu po podání účinné látky metamizol. Ani jedno hlášení nebylo fatální.

Na základě velmi vzácného rizika agranulocytózy byla registrace metamizolu zrušena v několika evropských zemích již v sedmdesátých letech minulého století (např. ve skandinávských státech, Francii, Velké Británii) a také v USA. Naopak ve státech, jako je např. Německo, Španělsko, Itálie a Belgie, je metamizol široce používán. Způsob výdeje léčivých přípravků s obsahem metamizolu se liší také v Evropě, například v Polsku je metamizol dostupný i ve volném prodeji, v České republice je výdej metamizolu vázán pouze na lékařský předpis.

Agranulocytóza se může projevit vysokou horečkou, zimnicí, bolestí v krku,

potížemi s polykáním, stejně tak záněty v dutině ústní, nose, krku a v oblasti genitálií a konečníku. U pacientů užívajících souběžně antibiotika mohou být tyto příznaky minimální, a tudíž symptomy těžce rozpoznatelné.

Pokud jde o druhý problém popsán u pacientky – tj. alergická reakce (exantém, dyspnoe) pozorovaná do 20 min po podání p. o., je kauzální vztah k metamizolu rovněž vysoce pravděpodobný. Alergické reakce charakteru kožní vyrážky jsou po metamizolu pozorovány často, závažné anafylaktické reakce vzácně. Ve zpravodaji jsme již dříve psali o případech alergické reakce po metamizolu, včetně případu anafylaktického šoku po užití 1 tablety.

Z informací, které se k nám dostaly formou dotazu, jsme vytvořili hlášení podezření na nežádoucí účinky metamizolu. Tím, že hlášení bude zařazeno do souboru popsaných rizik metamizolu, přispěje k lepšímu hodnocení jeho bezpečnostního profilu.

Závěrem bychom rádi zdůraznili důležitost zvážení možných rizik metamizolu proti očekávanému přínosu léčby při konkrétních indikacích. Také je velmi důležité informovat pacienty o možném výskytu nežádoucích účinků, a to nejen pacienty, kterým je léčivý přípravek obsahující metamizol nově předepsán, ale i pacienty, kteří léčivé přípravky s metamizolem již v minulosti užívali zcela bez potíží.

PASTILKY S OBSAHEM BENZYDAMINU A HYPERSENZITIVNÍ REAKCE

Obdrželi jsme hlášení od pacienta související s užíváním přípravku obsahujícího léčivou látku benzydamin ve formě pastilek (3 mg/1 pastilka). V ČR je s obsahem monokomponentního benzydaminu ve formě pastilek registrováno několik léčivých přípravků: Ajax Citron, Galverde, Larymed Citron, Larymed Pomeranč a Med, Tantum Verde Eucalyptus, Tantum Verde Lemon, Tantum Verde Mint a Tantum Verde Orange and Honey.

38letá pacientka s bolestí v krku si aplikovala 1 pastilku ve 2 h v noci. Poté začala pociťovat mírnou bolest hlavy. Po probuzení v 8 h se bolest hlavy stupňovala a objevil se pocit nízkého tlaku (tlak nebyl změřen), nauzea, zvracení, vyčerpání a zarudnutí v obličeji formou skvrn. Vrchol těchto potíží byl kolem 12 h, ve 14 h už potíže úplně odezněly. Další pastilku už pacientka raději neužila.

Léčivou látkou přípravku je benzydamin hydrochlorid, patřící mezi nesteroidní antiflogistika, a v léčbě jsou využívány jeho

analgetické a protizánětlivé vlastnosti, lokálně působí také mírně dezinfekčně a jako povrchové anestetikum.

V souvislosti s užíváním pastilek obsahujících benzydamin je v české databázi nežádoucích účinků CDNÚ zaznamenáno celkově 7 případů hlášení alergické reakce. U alergických projevů jsou popsány lokální otoky měkkých tkání (otok jazyka, rtů, obličeje, úst, krku), celkové projevy alergické reakce (dyspnoe, diskomfort / bolest na hrudi, palpitace, hypotenze, točení hlavy, vyčerpání, nauzea, zvracení, zimnice, zarudnutí obličeje) a kožní projevy alergické reakce (kopřivka, exantém, svědění).

Výskyt alergických reakcí byl potvrzen i v rámci pravidelných hodnocení bezpečnosti léčivé látky benzydamin v evropském kontextu (PSUSA). Už v r. 2016 byly v tomto přehodnocení označeny alergické reakce v souvislosti s užíváním benzydaminu jako obecně se vyskytující, zejména po dlouhodobém užívání, výjimečně

jsou život ohrožující. Zároveň na základě tohoto hodnocení byly také doplněny do bodu 4.8 SmPC hypersenzitivní reakce a anafylaktické reakce s frekvencí není známo.

Alergie na benzydamin v anamnéze pacienta samozřejmě představuje kontraindikaci pro další užívání. Většina léčivých přípravků obsahujících benzydamin uvádí v textech o přípravku (SmPC, PIL) informaci, že pacienti s (jakoukoli) alergií nebo astmatem v anamnéze mají užívat preparát s opatrností. Nicméně výskyt alergické reakce můžeme pozorovat nepředvídatelně i u pacientů bez známé alergie nebo alergie v anamnéze. Vzhledem k tomu, že benzydamin ve formě pastilek určených k rozpouštění v ústech, a navíc s různými příchutěmi, vyvolává dojem bonbonu, může svádět pacienty ke zbytečnému nadužívání. Pacienti by měli být informováni, že se nejedná o bonbony, ale o léčivo, které může působit nežádoucí účinky, a proto má být užíváno s rozvahou.

METRONIDAZOL VAGINÁLNÍ TABLETY A PERIFERNÍ NEUROPATIE

SÚKL v nedávné době přijal hlášení od pacientky, která popisovala znečištění všech končetin (více rukou, méně nohou) po lokální aplikaci metronidazolu (vaginální tableta).

Žena aplikovala první dávku léčivého přípravku a druhý den po aplikaci se začaly objevovat neurologické potíže – znečištění končetin. Aplikovala celkem 2 dávky přípravku a kvůli nežádoucí reakci v léčbě již dále nepokračovala. Lékaře nenavštívila, protože již den po vysazení došlo ke zlepšení a následně k úplnému vymizení potíží.

Periferní neuropatie projevující se například jako pocity necitlivosti nebo parestzie končetin jsou známým nežádoucím účinkem u pacientů léčených metronidazolem v systémově podávaných léčivých formách a jsou blíže popsány v souhrnu údajů o přípravku (SmPC), bodech 4.4 a 4.8 těchto přípravků¹. Bod 4.4 uvádí, že nežádoucí účinky jsou spojeny zejména s prodlouženou dobou léčby nebo užíváním vysokých dávek. Lékaři, kteří zvažují léčbu po dobu delší, než je doporučeno,

mají zvážit možný terapeutický přínos oproti riziku periferní neuropatie. Metronidazol se má používat s opatrností u pacientů s aktivním nebo chronickým závažným onemocněním periferního a centrálního nervového systému vzhledem k riziku neurologického zhoršení. V bodě 4.8 SmPC je uvedeno, že během intenzivní a/nebo prodloužené léčby metronidazolem byla hlášena periferní senzitivní neuropatie nebo přechodné epileptiformní záchvaty. Ve většině případů neuropatie vymizela po ukončení léčby nebo po snížení dávky.

SmPC pro vaginální léčivé formy metronidazolu² v bodě 4.8 periferní neuropatii neuvádí, ale zmiňuje rovněž nežádoucí účinky vyskytující se po systémovém podání, kde je uvedena i periferní neuropatie s frekvencí „méně časté“ ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ léčených pacientů). Léčba se musí přerušit, objeví-li se neurologické příznaky. Těžké případy mohou vyžadovat urgentní lékařskou péči.

Předpokládá se, že vaginálně aplikovaná metronidazol má nízkou toxicitu a je

obecně dobře snášen². Mezi hlavní nežádoucí účinky při této cestě podání patří zejména lokální reakce. Periferní neuropatie není v SmPC pro vaginální léčivou formu uvedena, a pro vaginálně podávaný metronidazol jde tedy o neočekávaný nežádoucí účinek, jeho vznik u některých pacientů však nelze vyloučit. V této souvislosti bychom také rádi upozornili na možné riziko nesprávné cesty podání – požití vaginální tablety, která obsahuje 500 mg léčivé látky, zatímco tableta pro perorální podání obsahuje 250 mg.

Mechanismus neurotoxicity metronidazolu zatím nebyl zcela objasněn. Teorie jsou založeny zejména na výzkumech na zvířecích modelech a zmiňují modulaci receptoru pro kyselinu γ -aminomáselnou (GABA) nebo schopnost metronidazolu vyvolat pomocí oxidace noradrenalinu, dopaminu a jiných katecholaminových derivátů tvorbu superoxidových radikálů, zvýšení obsahu vody a vznik axonálního otoku³. Metronidazol prochází volně přes hematoencefalickou bariéru a jeho koncentrace v mozkomíšním moku je srovnatelná s koncentrací v séru.

V databázi CDNÚ evidujeme od roku 2004 ke dni 14. 2. 2024 celkem 24 hlášení podezření na nežádoucí účinek, která uvádí jako podezřelou léčivou látku metronidazol a nežádoucí reakci ze třídy orgánových systémů „poruchy nervového systému“. Ve 3 hlášeních se vyskytují nežádoucí účinky odpovídající projevům periferní neuropatie. Ve dvou případech byla hlášena necitlivost končetin (1x po tabletách a 1 výše zmíněný případ po aplikaci vaginální tablety), v jednom případě lokalizované brnění po tabletách. Ve 2 ze 3 případů reakce zcela vymizely po vysazení, v jednom případě délka trvání reakce není známa.

Touto kazuistikou bychom rádi upozornili, že i po krátkodobé vaginální aplikaci metronidazolu a relativně nízké dávce nelze vyloučit vznik neočekávaných systémových neurologických nežádoucích účinků (např. ztráta citlivosti v končetinách, brnění), které mohou být pro léčené pacienty velmi znepokojující a nepříjemné a mohou vymizet po snížení dávky nebo přerušení léčby metronidazolem.

ZDROJE:

1. SmPC LP Entizol (250mg tableta): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/OO02427

2. SmPC LP Entizol (500mg vaginální tableta): https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/OO94357
3. Daneman N, Cheng Y, Gomes T, Guan J, Mamdani MM, Saxena FE, Juurlink DN. Metronidazole-associated Neurologic Events: A Nested Case-control Study. Clin Infect Dis. 2021 Jun 15;72(12):2095-2100. doi: 10.1093/cid/ciaa395. PMID: 32303736; PMCID: PMC8204771.

ROSUVASTATIN, ATORVASTATIN A ROZDÍL V NEŽÁDOUCÍCH ÚČINCÍCH

V nedávné době SÚKL obdržel zajímavé hlášení, které popisovalo suchost v ústech, duševní napětí a problémy se spánkem u pacientky užívající rosuvastatin.

Pacientka (60 let) nejdříve začala užívat rosuvastatin v síle 10mg, který měla užívat po dobu tří měsíců a poté se dávka rosuvastatinu měla zvýšit na 20mg. Již při dávce 10mg pacientka začala vnímat pocit suchosti v ústech objevující se vždy po noci. Poté, co pacientka zvýšila dávku rosuvastatinu na 20mg, se však obtíže začaly zhoršovat. Pocity suchosti v ústech se u pacientky objevovaly i během dne, dále se vyskytla postupně se rozvíjející psychická tenze a došlo také ke zhoršení kvality spánku. Pacientka zkusila změnit čas podávání léku, avšak zlepšení se žádné nedostavilo.

Po konzultaci s lékařem byl léčivý přípravek vysazen a nežádoucí účinky do 2 týdnů odezněly, pouze přetrvávala mírná nespavost. Poté byla medikace znovu nasazena a stejné obtíže se do 2 týdnů vrátily. Proto byla léčba rosuvastatinem nakonec trvale ukončena. Pacientce byl nově nasazen atorvastatin, tedy jiná molekula ze skupiny statinů, který pacientka nyní toleruje bez jakýchkoli obtíží.

Dle aktuálního souhrnu údajů o přípravku (SmPC) patří poruchy spánku (včetně nespavosti a nočních můr) a také deprese mezi očekávané nežádoucí účinky rosuvastatinu, frekvence jejich výskytu z dostupných údajů nelze určit. Naopak suchost v ústech jako samostatný nežádoucí účinek popsána zatím není.

Vzhledem k době nástupu reakce po podání léčiva, kdy je zřejmě blízká časová souvislost, a vzhledem k faktu, že reakce

po vysazení léku vymizela a po opětovném nasazení se znovu objevila (tzv. pozitivní dechallenge a pozitivní rechallenge), je souvislost mezi užíváním rosuvastatinu a výskytem daných nežádoucích účinků přinejmenším možná.

Jako zajímavá skutečnost se může jevit záměna rosuvastatinu za atorvastatin, který pacientka toleruje bez obtíží. Rosuvastatin i atorvastatin patří mezi tzv. inhibitory hydroxymethylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy a mají stejný mechanismus účinku. Avšak je důležité zmínit, že mezi jednotlivými látkami můžeme pozorovat určité rozdíly. Již z pohledu chemických vlastností můžeme říci, že zatímco atorvastatin se řadí mezi tzv. lipofilní statiny, rosuvastatin řadíme mezi více hydrofilní statiny. Pokud přihlédneme k farmakokinetice, lze konstatovat, že absorpce atorvastatinu se zvyšuje, je-li přijímán spolu s jídlem, zatímco dostupnost rosuvastatinu potravou ovlivňována není. Co se týče metabolismu, platí, že zatímco atorvastatin je metabolizován cytochromem P450 (CYP3A4), rosuvastatin metabolizaci cytochromem P450 nepodléhá. Primární eliminací se tyto dvě molekuly liší

také – rosuvastatin je primárně eliminován stolicí, zatímco atorvastatin žlučí.

Ačkoliv tedy jak rosuvastatin, tak atorvastatin řadíme mezi nejúčinnější statiny, můžeme mezi těmito molekulami najít značné rozdíly a je vskutku možné, že pacient, který netoleruje jeden statin, může bez problémů tolerovat statin jiný. Závěrem naší kazuistiky bychom tedy chtěli poukázat na fakt, že není statin jako statin, někdy může být záměna v rámci stejné indikační skupiny léků pacientovi prospěšná.

ZDROJE:

1. SmPC LP Rosumop: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/detail-reg/O145549
2. Jak vybírat statiny pro svého pacienta?: <https://www.tribune.cz/archiv/jak-vybirat-statiny-pro-sveho-pacienta/>
3. Není statin jako statin aneb praktický přehled rozdílů jednotlivých molekul: <https://www.prolekare.cz/tema/kardiovaskularni-rizika/detail/neni-statin-jako-statin-aneb-prakticky-prehled-rozdilu-jednotlivych-molekul-112435>

PSEUDOEFEDRIN – CELOEVROPSKÉ PŘEHODNOCENÍ KVŮLI RIZIKU VZÁCNÝCH NEUROLOGICKÝCH SYNDROMŮ

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) v Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) zahájil v únoru 2023 přehodnocení léčivých přípravků obsahujících léčivou látku pseudoefedrin. Přehodnocení (referral) bylo zahájeno na žádost francouzské léčivé autority (ANSM) na základě nových pozorovaných případů reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) a syndromu reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS), rizik ovlivňujících prokrvení mozku, které se vyskytly u pacientů užívajících léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin a byly nahlášený do farmakovigilančních databází nebo publikovány v odborné literatuře.

INFORMACE O PSEUDOEFEDRINU A PRES/RCVS

RCVS a PRES jsou poměrně novými nosologickými jednotkami, které dle zkušeností v průběhu výše uvedeného celoevropského přehodnocení jsou známy převážně pouze specialistům v oboru neurologie. Syndromy PRES a RCVS mohou být spojeny se sníženým krevním zásobováním (ischemií) mozku a mohou v některých případech způsobit významné až život ohrožující komplikace. Proto považujeme za nutné detailněji přiblížit popis příznaků spjatých s těmito syndromy. PRES se může projevovat širokou škálou akutních nebo subakutních neurologických příznaků, včetně bolesti hlavy, narušení duševního zdraví (jako je např. zmatenost nebo agitace), křečí, poruch zraku a/nebo fokálních neurologických deficitů. Typický je akutní nebo subakutní nástup příznaků (hodiny až dny). PRES je obvykle reverzibilní; příznaky odezní během několika dnů nebo týdnů, pokud se sníží krevní tlak a vysadí vyvolávající léky. RCVS se obvykle projevuje prudce nastupujícími bolestmi hlavy (silné bolesti hlavy vrcholící během několika sekund – tzv. thunderclap headache), typicky bilaterálními, s nástupem v zadní části hlavy, načež následují difuzní bolesti často doprovázené nauzeou, zvracením, fotofobií a fonofobií. U některých pacientů mohou být přítomny přechodné fokální deficity. Hlavní komplikací syndromu je ischemická či hemoragická cévní mozková příhoda. Potvrzením obou syndromů je nález na zobrazení magnetickou rezonancí.

Léčivé přípravky (LP) s obsahem pseudoefedrinu jsou indikovány jako krátkodobá symptomatická úleva od nazální kongesce při nachlazení, chřipce či sinusitidě nebo

způsobené alergií. Mechanismem účinku je stimulace nervových zakončení, která uvolňují noradrenalin, jenž následně způsobuje vazokonstrikci dilatovaných arterií v nosní sliznici. Tímto je snížen průtok krve a propustnost cév, vedoucí k menšímu otoku a nižší produkci hlenu v nose. Pseudoefedrin je podáván perorálně v monokomponentních léčivých přípravcích i v kombinovaných léčivých přípravcích společně s antihistaminiky, analgetiky nebo antitusiky. Pseudoefedrin je registrován jako léčivý přípravek od sedmdesátých let 20. století a v současné době je používán ve většině evropských států.

V ČR jsou dostupné pouze léčivé přípravky obsahující pseudoefedrin v kombinaci, a to s analgetiky (Grippecton, Modafen, Nurofen Stop Grip, Paralen Plus) anebo antihistaminiky (Aerinaze, Clarinase Repetabs). Volný výdej přípravků obsahujících pseudoefedrin je v ČR upraven na výdej s omezením – tj. výdej maximálně 900 mg pseudoefedrinu v období 7 po sobě jdoucích dnů, který je kontrolován předložením občanského průkazu. Tento způsob výdeje je v platnosti od července 2018 a slouží k zamezení zneužívání přípravků obsahujících

pseudoefedrin k výrobě metamfetaminu. Kombinované léčivé přípravky s pseudoefedrinem a antihistaminiky jsou dostupné pouze na lékařský předpis.

Při každém výdeji s omezením léčivého přípravku s obsahem pseudoefedrinu se lékárníkovi v lékárenském softwaru automaticky objeví vyskakovací tzv. pop-up okno (**viz obrázek č. 1**), kde musí vyplnit základní informace pro identifikaci pacienta (číslo pojištěnce, datum narození, jméno a příjmení, důvod pro vydání léčivého přípravku / diagnózu, stručně doplnění pacientova zdravotního stavu). Při každém výdeji by měl lékárník s pacientem zkontrolovat rizikové faktory pacienta a rizika spjatá s užíváním léčivého přípravku.

POPIS REFERRALOVÉ PROCEDURY

Evropské přehodnocení probíhalo podle článku 31 směrnice 2001/83/ES, jeho závěrem může být jakákoli změna registrace léčivého přípravku včetně jejího pozastavení nebo zrušení, v daném případě z bezpečnostních důvodů. Česká republika tuto proceduru vedla jako hlavního raportéra (zpravodaj), druhým raportérem

Obrázek č. 1 – Výstřižek vyskakovacího identifikačního okna v jednom z lékárenských softwarů

se stalo Estonsko. Úkolem raportérů je připravit klíčové podklady, podrobně je zhodnotit a navrhnout bezpečnostní opatření. K závěrům a doporučením raportérů se následně vyjadřuje výbor PRAC, který na základě hlasování přijímá závěrečné stanovisko.

Přehodnocení se týkalo 333 monokomponentních a polykomponentních léčivých přípravků s obsahem pseudoefedrinu registrovaných v EU/EHP, včetně jednoho centralizovaně registrovaného LP. Indikace LP se vzájemně příliš nelišily, jednalo se vždy o symptomatickou úlevu od nosní kongesce s různých příčin (infekční nebo alergické etiologie). Zajímavou indikací, která však není schválena pro žádný LP registrovaný v České republice, je aerotitida/barotrauma – kongesce paranazálních dutin nebo středního ucha způsobená zvýšeným atmosférickým tlakem při létání letadlem nebo při potápění v hloubce.

Protože žádost o přehodnocení vycházela z nově nahlášených případů PRES a RCVS, prvním úkolem raportérů bylo vyhodnotit všechna dostupná hlášení z databáze EudraVigilance (evropská databáze nežádoucích účinků), která obsahuje jak všechna spontánní hlášení, tak i hlášení z literatury z Evropy a také závažná hlášení z ostatních států celého světa. Z databáze EudraVigilance byla dle předem nastavených filtrů identifikována hlášení, která by mohla obsahovat informace o syndromech PRES a RCVS. Celkem se jednalo o 872 hlášení. Hodnotitelé detailně prostudovali popis každého případu a označili, zda obsahuje dostatek informací k vyhodnocení, zda popisuje skutečně případy PRES/RCVS a zda by se mohlo jednat o souvislost s užíváním LP s obsahem pseudoefedrinu. Při hodnocení těchto případů byly brány v potaz popsané symptomy, provedená vyšetření, časové souvislosti, souběžně podávaná léčiva, další matoucí faktory apod. Z 872 hlášených případů bylo určeno celkem 32 případů (6 případů PRES a 26 případů RCVS), u nichž byl kauzální vztah k pseudoefedrinu pravděpodobný nebo možný (dle algoritmu WHO pro posuzování kauzální souvislosti mezi nahlášenou reakcí a podaným léčivým přípravkem¹). Tyto případy byly dále detailně diskutovány a velice podrobně vyhodnocovány. Zde je vhodné zdůraznit, že mnoho hlášení bylo vyloučeno na základě nedostatečných informací jasně dokládajících, že se opravdu jednalo o tyto dva vzácné syndromy (např. chybějící popis MRI vyšetření, nedostatečně popsaná lokalizace pozorovaných symptomů, neuvedené časové specifikace podání LP a pozorovaných syndromů apod.).

Všechny identifikované případy byly závažné s hospitalizací pacienta. Žádný z těchto případů nebyl fatální, nicméně v rozporu s názvy obou syndromů, které obsahují výraz „reverzibilní“, 5 případů mělo přetrvávající následky (hemiparéza, spasticita levé nohy, poruchy rovnováhy, bolest hlavy, migrenózní aura bez bolesti hlavy, problémy se soustředěním, depresivní naladění, zvýšená spavost). Z dostupných informací bylo zjištěno, že délka podávání pseudoefedrinu u většiny případů byla v rozmezí několika hodin až 1 týden, pouze ve 4 případech bylo pozorováno dlouhodobé užívání/zneužívání (u všech déle než 15 dní). Čas do objevení se příznaků syndromů po podání pseudoefedrinu byl v rozmezí jedné hodiny až deseti dnů. Syndromy PRES a RCVS byly pozorovány u obou hlavních indikací (jak ve spojení s nachlazením, tak i s alergií). Podle dostupných dat nebyla stanovena souvislost mezi dávkou užitého pseudoefedrinu a zvýšeného rizika PRES/RCVS ani nebyla prokázána souvislost mezi konkrétní fixní lékovou kombinací s pseudoefedrinem a zvýšeným rizikem syndromů.

Jedním z největších témat v diskusi mezi evropskými státy byly pozorované rizikové faktory, které mohou samostatně vést nebo pouze přispívat k rozvoji RCVS a PRES. Na základě odborných literárních článků má každý ze syndromů uvedeno velké množství těchto rizikových faktorů nebo tzv. spouštěčů. Při hodnocení bylo velmi komplikované identifikovat validní důkazy potvrzující nebo naopak vyvracející příčinné souvislosti mezi uvedenými rizikovými faktory a RCVS/PRES. U většiny identifikovaných případů v databázi byly přítomné různé rizikové faktory pro rozvoj PRES/RCVS. Jednalo se například o přítomnost hypertenze, onemocnění ledvin, autoimunitního onemocnění, sepse, akutního poškození ledvin, migrény, šestinedělí, současného užívání SSRI, orální kontracepce nebo hormonální substituce anebo jiných vazoaktivních látek včetně lokálních léčivých přípravků pro uvolnění ucpaného nosu (oxymetazolin, nafazolin). Dostupná data dostačující pro přidání kontraindikace při souběžném užívání pseudoefedrinu byla shledána výborem PRAC pouze pro závažnou a nekontrolovanou hypertenzi a závažné akutní a chronické renální onemocnění a renální selhání. U ostatních rizikových faktorů, jako je např. migréna nebo šestinedělí, nebyla kauzální souvislost zvýšeného rizika při souběžném podání s pseudoefedrinem doposud dostatečně prokázána. Nicméně i zde bychom z preventivních důvodů doporučovali obezřetnost.

K nalezení dalších možných případů doplňujících informací bylo potřeba prostudovat odbornou literaturu. V obsáhlých materiálech předložených v rámci hodnocení držiteli rozhodnutí o registraci bylo nalezeno 27 případů popsaných v literatuře, z nichž byla již většina (25/27) nahlášena do EudraVigilance jako nežádoucí účinek. Dva články ale popisovaly dosud nenahlášené případy RCVS, které byly hodnotitelským týmem vyhodnoceny jako související s užíváním pseudoefedrinu. Celkem tedy bylo nalezeno 34 případů PRES a RCVS. V několika odborných článcích byla také již publikována spojitost mezi vazoaktivními látkami, mj. přímo pseudoefedrinem, a rozvojem PRES/RCVS na základě aktuálně předpokládaného patofyziologického mechanismu.

Závěrem prvního kola hodnocení všech dostupných případů a literatury tedy bylo prohlášení, že existuje příčinná souvislost mezi rizikem rozvoje PRES/RCVS a užíváním léčivých přípravků s obsahem pseudoefedrinu. Na tomto stanovisku se jednoznačně shodly všechny státy Evropské unie.

V rámci referralové procedury výbor PRAC svolal jednání expertů z oborů alergologie, otorhinolaryngologie a praktické lékařství se žádostí o jejich pohled na hodnocení rizika. Závěry tohoto jednání uvedly pozitivní přínos pseudoefedrinu jako krátkodobě podávaného volně prodejného léčivého přípravku vzhledem k tomu, že silná nosní kongesce je relevantní symptom, který může významně ovlivňovat kvalitu života pacientů. Současně ale bylo zdůrazněno, že neexistují údaje, které by potvrdily možný preventivní efekt pseudoefedrinu na průběh onemocnění. Dále také bylo uvedeno, že je pseudoefedrin předepisován lékaři spíše jen málo a že nové informace o jeho riziku nebudou mít zásadní vliv na jejich lékařskou praxi. Dále byla k poskytnutí odborného názoru oslovena EMA skupina PRISMA (PRAC Risk Minimization Alliance Group), jež zdůraznila, že farmaceuti mohou výrazně přispět k dodržování kontraindikací a správného užívání při výdeji volně prodejných LP s pomocí implementace tzv. výdejového protokolu do lékárenských softwarů ve všech státech EU. Zajímavostí bylo, že farmaceuti v některých státech EU (např. Portugalsku) běžně používají dispenzační protokol při výdeji LP s pseudoefedrinem. Dalším subjektem, který zaslal výboru PRAC své stanovisko, byl Svaz lékárníků Evropské unie (PGEU), který jasně zdůraznil zásadní roli farmaceutů při výdeji LP s pseudoefedrinem, podpořil výdej pseudoefedrinu pouze v lékárnách (nikoli v jiných obchodech či na benzinových pumpách – toto

se týká jiných členských států než České republiky), důrazně podpořil implementaci tzv. pop-up oken do lékárenských softwarů, v nichž by lékárník při výdeji viděl seznam důležitých upozornění, která má sdělit pacientovi, a dále byla doporučena edukace zdravotnických pracovníků o závěrech referralu.

OPATŘENÍ PRO MINIMALIZACI RIZIK

Výdej LP s obsahem pseudoefedrinu se napříč evropskými státy liší – severské státy, například Švédsko nebo Finsko, povolují výdej pseudoefedrinu pouze s lékařským předpisem, některé další státy mají pseudoefedrin jak k volnému prodeji, tak i na recept (na základě indikací). Přínosy i negativa různých způsobů výdeje byly velmi detailně diskutovány, přičemž byly brány v potaz rozdíly v dostupnosti a zatížení primární léčebné péče, přínosy pouze symptomů ulevujících terapeutik u samouzdravných onemocnění, zlepšení kvality života pacientů, fungování lékáren, povinnosti a limity farmaceutů při výdeji léčivých přípravků k volnému prodeji, nevyhovující diskrétní zóny v lékárnách pro dostatečné a přínosné poskytnutí informací u léčiv s velkým množstvím kontraindikací a rizik. Po dlouhých diskusích došel výbor PRAC k závěru, že vzhledem k rozdílným zdravotnickým systémům a rozdílnému principu fungování lékáren nelze doporučit jednotný závěr pro všechny státy EU, a proto je na rozhodnutí každého členského státu, aby zvolil správný typ výdeje u LP s obsahem pseudoefedrinu. SÚKL je toho názoru, že krátkodobé perorální podávání dekongescentních přípravků dostupných bez lékařského předpisu je ve schválených indikacích a u pacientů bez rizikových faktorů na základě dosavadních omezení v ČR stále přínosné. Nicméně chceme upozornit na nezbytnost poskytnutí bezpečnostních informací o hlavních rizicích při každé dispenzaci LP s obsahem pseudoefedrinu, tak aby se každý pacient mohl rozhodnout, zda považuje přínosy své léčby za převyšující možná rizika.

Zavedení edukačních materiálů pro farmaceuty a pacienty bylo dalším tématem v rámci hodnocení bezpečnosti pseudoefedrinu. Byl navrhován elektronický edukační materiál pro farmaceuty (tzv. pop-up okno v elektronickém výdejním softwaru), které by se mělo automaticky zobrazit při výdeji LP s pseudoefedrinem a připomenout farmaceutovi hlavní kontraindikace a rizikové faktory, při kterých by pacient neměl LP s pseudoefedrinem užívat. Vzhledem k tomu, že na českém trhu je již vyskakovací (pop-up) okno při

výdeji pseudoefedrinu v lékárnách využíváno, potenciální aktualizace informací nutných k potvrzení/vyplnění farmaceuty v České republice bude projednána s relevantními zástupci odborníků. Dále vzhledem k dlouhému seznamu kontraindikací, délce příbalové informace pro pacienty a známým nízkým procentem pacientů, kteří příbalový leták opravdu čtou, byla diskutována potřeba tzv. karty pacienta, která by pacienta ve stručné podobě upozornila na hlavní rizika s vysvětlením, kdy by měl pacient vyhledat lékaře. Ani jeden typ edukačního materiálu nebyl výběrem PRAC schválen jako výstup z hodnocení pro celou Evropu. Bylo opětovně doporučeno, že další přídatná opatření mohou být rozhodnuta na národní úrovni. Dále proběhla diskuse, zda omezovat velikosti balení LP s pseudoefedrinem. Nicméně vzhledem k tomu, že nebyla prokázána souvislost mezi délkou léčby/dávkou podaného pseudoefedrinu a výskytu syndromů a toto opatření již je ve většině států zavedeno z důvodu rizika zneužívání, nebylo ani toto opatření celoevropsky doporučeno.

Většina členských států závěrem hlasovala pro to, že přínosy pseudoefedrinu stále převyšují jeho rizika. Pouze jeden stát trval na tom, že známá rizika jsou tak závažná (bereme-li v potaz i další již známá ischemická a kardiovaskulární rizika), že by pseudoefedrin měl být stažen z evropského trhu.

Celoevropským závěrem referralu, na kterém se jednoznačně shodly všechny státy EU, je aktualizace textů o přípravku (souhrn údajů o přípravku – SmPC a příbalová informace – PIL) a zeslání informačního dopisu pro relevantní zdravotnické pracovníky. Texty informací všech léčivých přípravků obsahujících pseudoefedrin budou aktualizovány tak, aby zahrnovaly rizika týkající se PRES a RCVS a nová doporučení, jak postupovat v případě pozorování těchto syndromů. Mezi kontraindikace pro podání pseudoefedrinu bude doplněna závažná a nekontrolovaná hypertenze a závažné akutní a chronické renální onemocnění a renální selhání. Konkrétně se zaktualizuje SmPC bod 4.3, 4.4 a 4.8 a adekvátní sekce příbalové informace.

SHRNUTÍ

Na první pohled se může zdát, že 34 případů PRES/RCVS je velice malý počet ve srovnání s obrovskými spotřebami LP s obsahem pseudoefedrinu, nicméně je potřeba si uvědomit, že hlášení podezření na nežádoucí účinky je zatíženo výraznou podhlásivostí. Publikace dokládají, že se celosvětově hlásí pouze 1–5% všech

pozorovaných nežádoucích účinků. Navíc hlášení podezření na nežádoucí účinky u volně prodejných přípravků je ještě nižší než u léčivých přípravků vázaných na předpis. Velké množství hlášení z databáze bylo vyloučeno pro nedostatek uvedených informací pro jasnou diagnostiku PRES/RCVS. Dále lze předpokládat, že u pacientů, kteří jsou hospitalizováni se závažnými syndromy, jako je PRES/RCVS, bude sotva při odebrání anamnézy zmíněno předchozí užívání volně zakoupeného pseudoefedrinu. Proto lze říci, že identifikované případy jsou pouze špičkou ledovce všech pozorovaných podezření na nežádoucí účinky.

Závěrem bychom rádi zdůraznili i další již dlouhodobě známá rizika léčivé látky pseudoefedrin (popisovaná v literatuře a/nebo ve farmakovigilančních databázích). Dle předložených textů informací o léčivých přípravcích zavzatých v referralu může pseudoefedrin působit závažná rizika, jako jsou hypertenze, arytmie, kardiovaskulární a cerebrovaskulární ischemické příhody, ischemická kolitida či ischemická neuropatie optiku. V rámci referralu byla identifikována nekonzistence mezi jednotlivými léčivými přípravky, co se týká prokázaných nežádoucích účinků uvedených v textech o přípravku, upozornění a opatření k minimalizaci těchto rizik. Nicméně na základě doporučení v rámci referralu je od držitelů očekáváno adekvátní předložení změn textů SmPC/PIL, tak aby byly informace o nežádoucích účincích harmonizovány.

Pro českou praxi považuje SÚKL roli farmaceuta v dispenzaci pseudoefedrinu za klíčové opatření k minimalizaci jeho rizik. Při dispenzaci pseudoefedrinu považujeme za zásadní upozornění pacientů se závažnou hypertenzí, renálním a koronárním onemocněním, hypertyreózou nebo např. souběžným užíváním s jinými symptomimetiky na kontraindikace nebo na zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků. Pacient by měl být vždy informován o správné dávce a délce užívání a o tom, že pseudoefedrin je pouze symptomatičkou léčbou. V případě, že farmaceut nepovažuje užívání pseudoefedrinu pro konkrétního pacienta za vhodné, měl by doporučit jiné alternativy, popřípadě odkázat pacienta na konzultaci s lékařem.

REFERENCE:

1. [Microsoft Word – causality Website.doc \(who.int\)](#)

PŘEHLED DŮLEŽITÝCH BEZPEČNOSTNÍCH INFORMACÍ ZA ROK 2023

V souvislosti s nedávno zveřejněným dokumentem „EMA highlights 2023“ vám přinášíme přehled důležitých bezpečnostních informací zveřejněných za minulý kalendářní rok, které ovlivnily registrované léčivé přípravky na evropské úrovni (např. ukončení registrace, aktualizace odborné informace o přípravku, rozeslání informačního dopisu zdravotníkům atd.). Informace z dokumentu Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) byly doplněny o informace zveřejněné na stránkách SÚKL (viz přiložené odkazy).

EMA highlights 2023: [Human Medicines Highlights 2023 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/highlights-2023)

ADAKVEO (CRIZANLIZUMAB) – UKONČENÍ REGISTRACE

V květnu 2023 výbor CHMP doporučil, aby se přípravek Adakveo (crizanlizumab) nadále nepoužíval k prevenci bolestivých krizí u pacientů ve věku 16 let a starších se srpkovitou anémií. Vyplývá to z přezkumu výboru CHMP, který dospěl k závěru, že přínosy léčivého přípravku nepřevyšují jeho rizika. Přezkum se zabýval výsledky klinické studie STAND, která porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Adakveo s placebem u pacientů, kteří dříve měli bolestivé krize vedoucí k návštěvě zdravotnického zařízení. Studie ukázala, že Adakveo nevedlo ke snížení bolestivých krizí vedoucích k návštěvě zdravotnického zařízení ve srovnání s placebem.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/leciva/hlavi-body-zasedani-vyboru-pro-humanni-lecive-pripravky-18?highlightWords=crizanlizumab>

FLUOROCHINOLONOVÁ ANTIBIOTIKA – PŘIPOMENUTÍ OPATŘENÍ K PREVENCI ZÁVAŽNÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ

Léčba fluorochinolony antibiotiky podávanými perorálně, injekčně nebo inhalačně byla omezena kvůli riziku dlouhotrvajících, zneschopňujících a potenciálně ireverzibilních nežádoucích účinků. Omezení jejich používání bylo zavedeno v roce 2019 po celoevropském přehodnocení těchto velmi vzácných, ale závažných nežádoucích účinků. Studie Evropské agentury pro léčivé přípravky² ukázala, že ačkoli došlo ke snížení používání těchto léčivých přípravků, fluorochinolony jsou

zřejmě dále předepisovány v nesouladu s doporučeními pro jejich používání.

- 1 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/quinolone-and-fluoroquinolone-containing-medicinal-products> (citováno 12. 2. 2024)
- 2 Impact of European Union Label Changes for Fluoroquinolone Containing Medicinal Products for Systemic and Inhalation Use (EUPAS37856)

SÚKL: <https://www.sukl.cz/fluorochinolono-antibiotika-pripomenuti-opatreni-ke?highlightWords=fluorochinolono-v%C3%A1>

GAVRETO (PRALSETINIB) – RIZIKO TUBERKULÓZY A RIZIKO LÉKOVÉ INTERAKCE

V červnu 2023 byl rozeslán informační dopis lékařům s doporučením vyšetřit pacienty na přítomnost aktivní a neaktivní („latentní“) tuberkulózy před zahájením léčby. U pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou je třeba před zahájením léčby přípravkem Gavreto zahájit standardní antimykobakteriální léčbu. Doporučení zároveň zahrnovalo vyhnout se souběžnému podávání pralsetinibu se silným induktorem CYP3A4. Je-li souběžná léčba nezbytná, měla by být dávka pralsetinibu zvýšena.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-gavreto-1>

OLUMIANT (BARICITINIB) – DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ U RIZIKOVÝCH PACIENTŮ

V roce 2023 bylo vydáno doporučení užívat nižší dávku baricitinibu u pacientů, kteří jsou ve vyšším riziku krevních sraženin, mají zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních příhod nebo mají rizikové faktory pro maligní onemocnění. Dávkování má být v souladu s dávkováním pro ostatní JAK inhibitory používané pro léčbu závažných chronických zánětlivých onemocnění.

OMEGA-3 MASTNÉ KYSELINY (ETHYLESTERY) – UPOZORNĚNÍ NA RIZIKO FIBRILACE SÍNÍ

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) vydal nová doporučení k užívání (ethylesterů)

omega-3 mastných kyselin u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory.

V systematických přehledech a metaanalýzách randomizovaných klinických studií (celkem zahrnujících více než 80 000 pacientů) bylo zjištěno na dávce závislé zvýšené riziko vzniku fibrilace síní u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním nebo u pacientů s kardiovaskulárními rizikovými faktory, kteří užívali omega-3 mastné kyseliny, v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Pozorované riziko vzniku fibrilace síní bylo nejvyšší při dávce 4 g denně.

Na základě výše zmíněných zjištění bylo doporučeno přidat nežádoucí účinek „fibrilace síní“ s frekvencí výskytu „častý“ do odborné informace o přípravku, aby zdravotničtí pracovníci a pacienti s rizikem fibrilace síní byli informováni, že v případě rozvoje fibrilace síní má být léčivý přípravek trvale vysazen.

V současné době v ČR není registrován žádný léčivý přípravek s touto účinnou látkou, avšak je dostupná celá řada doplňků stravy, které (ethylestery) omega-3 mastné kyseliny obsahují. Jejich doporučená dávkování však uvádí denní dávky výrazně nižší, než jsou 4 g denně.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/omega-3-mastne-kyseliny-riziko-fibrilace-sini-pri-uzivani?highlightWords=Omega-3-mastn%C3%A9-kyseliny+%28ethyl+estery%29>

PSEUDOEFEDRIN – NOVÁ DOPORUČENÍ KE SNÍŽENÍ RIZIKA ROZVOJE SYNDROMŮ PRES A RCVS

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) na základě proběhlého celoevropského přehodnocení léčivých přípravků s obsahem účinné látky pseudoefedrin doporučuje nová opatření k minimalizaci rizik reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES syndrom) a syndromu reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS syndrom).

Výbor PRAC doporučil, že léčivé přípravky s obsahem pseudoefedrinu nesmí užívat pacienti s vysokým krevním tlakem, který

je závažný nebo nekontrolovaný (neléčený nebo rezistentní na léčbu), nebo se závažným akutním nebo chronickým onemocněním nebo selháním ledvin.

Výbor PRAC rovněž doporučil, aby zdravotničtí pracovníci upozornili pacienty, že musí okamžitě přerušit užívání těchto léků a vyhledat lékařskou péči, pokud se u nich objeví příznaky PRES nebo RCVS, jako je silná bolest hlavy s náhlým nástupem, pocit na zvracení, zvracení, zmatenost, křeče a poruchy zraku.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/pseudo-efedrin-nova-doporuceni-ke-snizeni-rizik?highlightWords=pseudoefedrin>

TOPIRAMÁT – UŽÍVÁNÍ V TĚHOTENSTVÍ

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) doporučuje

neužívat topiramát k léčbě epilepsie u pacientek během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná léčba.

Výbor PRAC také doporučuje další opatření k zabránění expozice topiramátu u plodu v děloze ve formě programu prevence početí. Tato opatření mají za cíl informovat všechny ženy a dívky ve fertilním věku o rizicích spojených s užíváním topiramátu během těhotenství a o nutnosti zabránění početí při užívání topiramátu.

Zdravotničtí pracovníci mají zajistit, aby si všechny pacientky ve fertilním věku byly plně vědomy rizik, která může užívání topiramátu v těhotenství způsobit. Měly by být zváženy další možnosti léčby a potřeba léčby topiramátem, je-li nezbytná, má být minimálně jednou ročně přehodnocena.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/topiramát-nova-doporuceni-k-omezeni-pouzivani-v-tehotenstvi?highlightWords=topiram%C3%A1t>

ZOLGENSMA (ONASEMNOGENE ABEPARVOVEC) – MONITORING JATERNÍCH FUNKCÍ

V únoru 2023 byl rozeslán informační dopis lékařům s aktualizovaným doporučením k monitoringu jaterních funkcí a k posouzení podezření na poškození jater po podání infuze. Další doporučení bylo zaměřeno na vysazení kortikosteroidů, při kterém došlo k fatálním případům akutního jaterního selhání.

SÚKL: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni=-dopis-zolgenisma1-?highlightWords=zolgenisma>

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV Z ČR V ROCE 2023

Státní ústav pro kontrolu léčiv zajišťuje a provozuje farmakovigilanční systém České republiky, jehož cílem je zajistit, aby léčivé přípravky registrované v ČR byly bezpečné a jejich rizika nikdy nepřevyšovala přínosy léčby. V souladu se zákonem o léčivech (zákon č. 378/2007 Sb.) farmakovigilanční systém zjišťuje jakékoli změny v poměru rizik a prospěšnosti konkrétních léčivých přípravků, shromažďuje a vyhodnocuje informace o rizicích humánních léčivých přípravků a následně přijímá opatření pro minimalizaci rizik. Další aktivitou farmakovigilančního systému ČR je mj. i motivace lékařů, farmaceutů, ostatních zdravotnických pracovníků a pacientů k tomu, aby hlásili Ústavu svá podezření na nežádoucí účinky.

Jedním z nejdůležitějších zdrojů informací pro farmakovigilanční systém jsou hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Mnoho nežádoucích účinků nemůže být zjištěno v klinických studiích před registrací léčivého přípravku z důvodu omezeného a nedostatečně heterogenního počtu pacientů (nejsou zařazeni např. pacienti s různými přidruženými onemocněními, souběžně podávanými léčivy apod.), a proto je sledování bezpečnosti v klinické praxi (tj. po uvedení léčivého přípravku na trh) velice

důležité pro zjištění všech rizik léčivých přípravků.

Zákon o léčivech (zákon č. 378/2007 Sb.) ukládá povinnost lékařům, farmaceutům nebo jiným zdravotnickým pracovníkům (např. zdravotním sestřím, rentgenovým laborantům), kteří zaznamenali podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky, aby tato podezření neprodleně oznámili Ústavu. Stejně jako každý rok opakujeme, že se hlásí pouze podezření na nežádoucí účinky, hodnocení toho, zda je podezření správné, je již úlohou regulačních autorit. Za neočekávané nežádoucí účinky jsou považovány takové, jejichž povaha, závažnost nebo důsledek neodpovídají informacím uvedeným v souhrnu údajů o přípravku u registrovaného léčivého přípravku. Závažné nežádoucí účinky jsou takové, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

SÚKL v souladu se zákonem o léčivech provozuje databázi hlášených podezření na nežádoucí účinky (Centrální databáze nežádoucích účinků – CDNÚ), jsou zde shromažďována všechna

přijatá hlášení z ČR (všechna, která přišla do SÚKL + všechna hlášená podezření na závažné nežádoucí účinky, která přijaly farmaceutické firmy), a to od roku 2004. V databázi CDNÚ je možné vyhledávat údaje z hlášení podle různých kritérií a tím je umožněno kdykoli vyhledat podobná hlášení a zahájit jejich společné hodnocení.

V roce 2023 SÚKL přijal celkem 4 874 hlášení. Po odstranění duplicitních hlášení (tj. hlášení, kdy je stejné podezření nahlášeno více hlásiteli, např. pacientem i ošetřujícím lékařem, nebo je například jeden literární článek popisující podezření na nežádoucí účinek identifikován a nahlášen více držiteli rozhodnutí o registraci) **SÚKL přijal 4 089 jednotlivých hlášení**. Ve srovnání s předchozím rokem 2022 jde sice o celkový pokles hlásivosti (viz graf č. 1), ale tento pokles je způsoben výrazným poklesem hlášení na vakcíny proti covidu-19. Zatímco v r. 2022 bylo nahlášeno 2 260 podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covidu-19, v r. 2023 to bylo pouze 247, tj. téměř 10× méně. Oproti r. 2021, kdy bylo nahlášeno 10 633 podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covidu-19, to je za r. 2023 dokonce přibližně 43× méně hlášení na tyto vakcíny. Vzhledem k tomu, že rozsáhlá očkovací kampaň proti covidu-19 v době pandemie a velký

zájem veřejnosti o bezpečnost těchto vakcín tvořily zcela bezprecedentní situaci, je pro adekvátní porovnání počtu hlášení třeba počty hlášení na vakcíny proti covidu-19 odečíst. V takovém případě vychází najevo, že počet hlášení na všechny léčivé přípravky kromě vakcín proti covidu-19 byl v loňském roce o 400 vyšší než v r. 2022, o 716 vyšší než v r. 2021 a při srovnání s r. 2020 před zahájením očkovací kampaně byl vyšší o 938 hlášení.

Pokud se podíváme na počet hlášení, která přišla přímo do SÚKL (tedy ne hlášení, o kterých se primárně dozvěděli držitelé rozhodnutí o registraci) – jak ukazuje

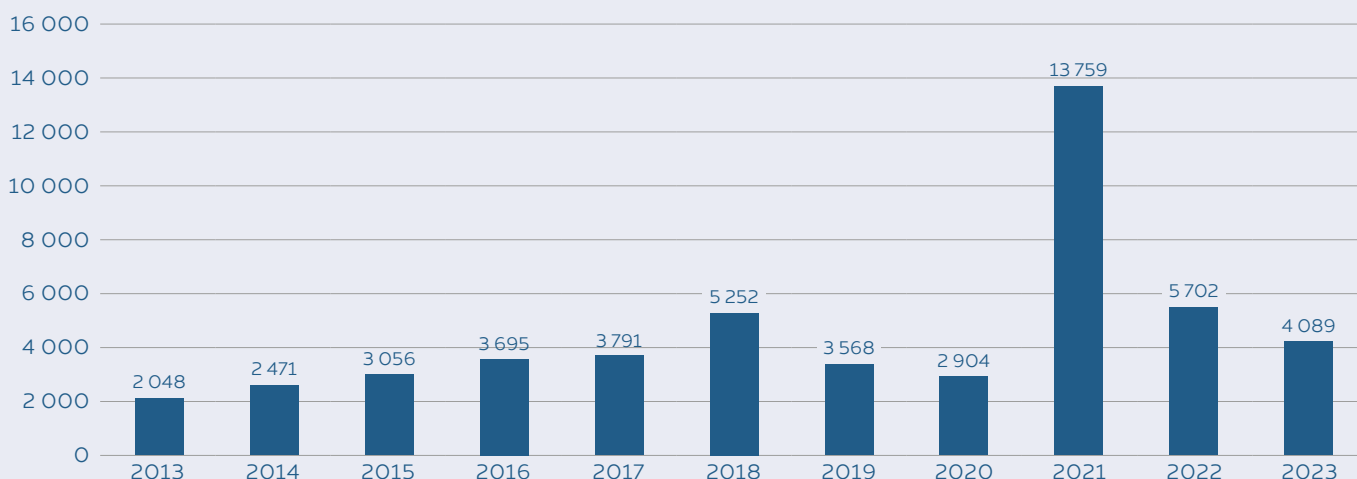
graf č. 2, vidíme, že při odhlédnutí od let 2021 a 2022 s pandemickým očkovaním bylo v r. 2023 do SÚKL nahlášeno vůbec nejvíce podezření na nežádoucí účinky v období 10 let. Z toho můžeme dedukovat, že zájem o bezpečnost vakcín proti covidu-19 pomohl rozšířit mezi veřejností informace o možnosti a především důležitosti hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv. Příští roky ukáží, zda je tato dedukce správná.

Z celkového počtu 4 089 hlášení bylo celkem 2 475 (60,5%) přijato přímo v SÚKL (viz graf č. 2) a 1 614 hlášení (39,5%) bylo přijato od držitelů rozhodnutí o registraci.

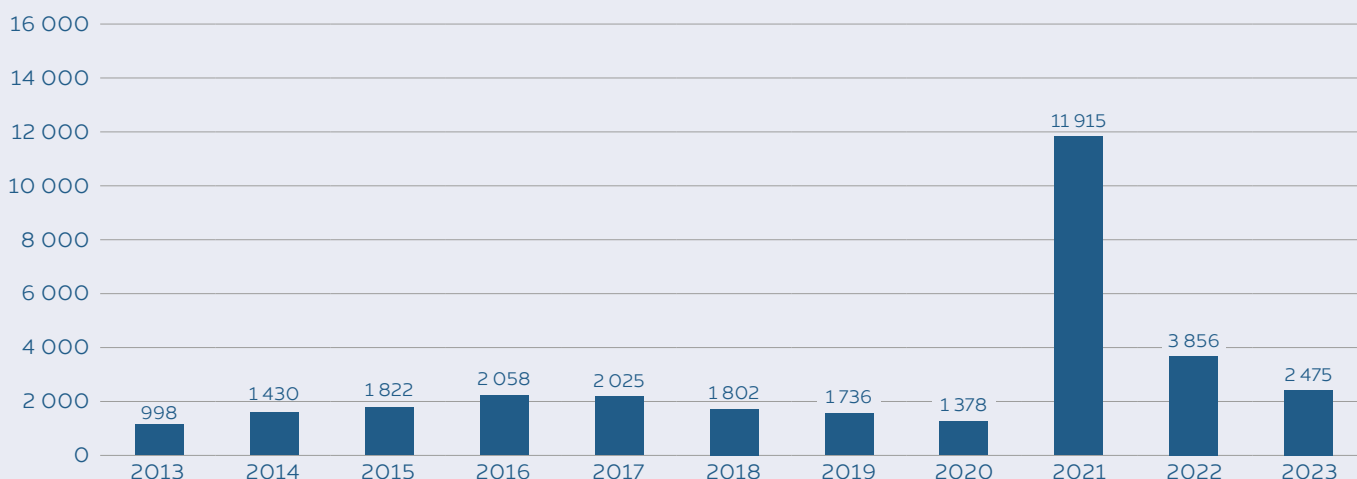
Rozdělení hlášení dle typu hlásitele a zdroje hlášení NÚ z České republiky v letech 2013–2023 jsou uvedeny v **grafu č. 3**. Upozorňujeme, že součet jednotlivých hlášení je vyšší než celkový počet hlášení přijatých přímo v SÚKL, protože některá hlášení jsou nahlášena duplicitně.

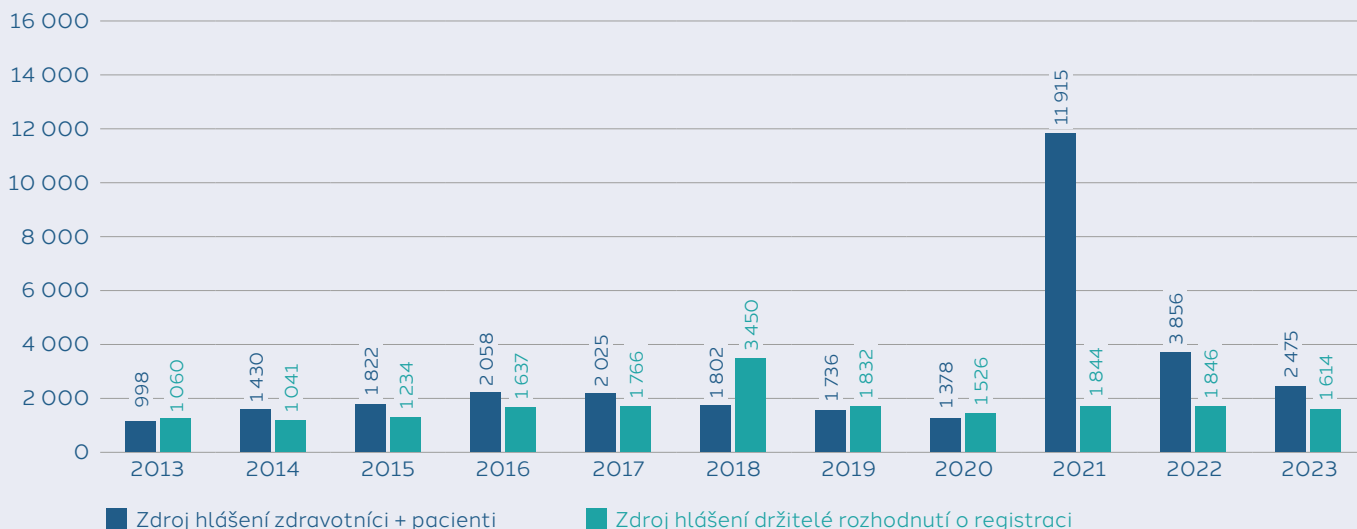
Nejvíce přijatých podezření na nežádoucí účinek bylo do SÚKL zasláno přes webový formulář (celkem 1 633), což je 65,98% z celkového počtu všech přijatých hlášení. Dále SÚKL přijal 673 hlášení e-mailem, 80 hlášení v papírové formě (tj. dopisem), 73 telefonicky a 16 hlášení bylo přijato jiným způsobem (např. osobní návštěvou).

Graf č. 1 Počty hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv (NÚ) z České republiky v letech 2013–2023



Graf č. 2 Počty hlášení NÚ přijatých přímo v SÚKL v letech 2013–2023



Graf č. 3 Počty hlášení NÚ z České republiky v letech 2013–2023 rozdělené podle zdroje hlášení

Přehled počtu hlášení přijatých přímo v SÚKL a rozdělených podle typu hlásitele je také uveden v [tabulce č. 1](#).

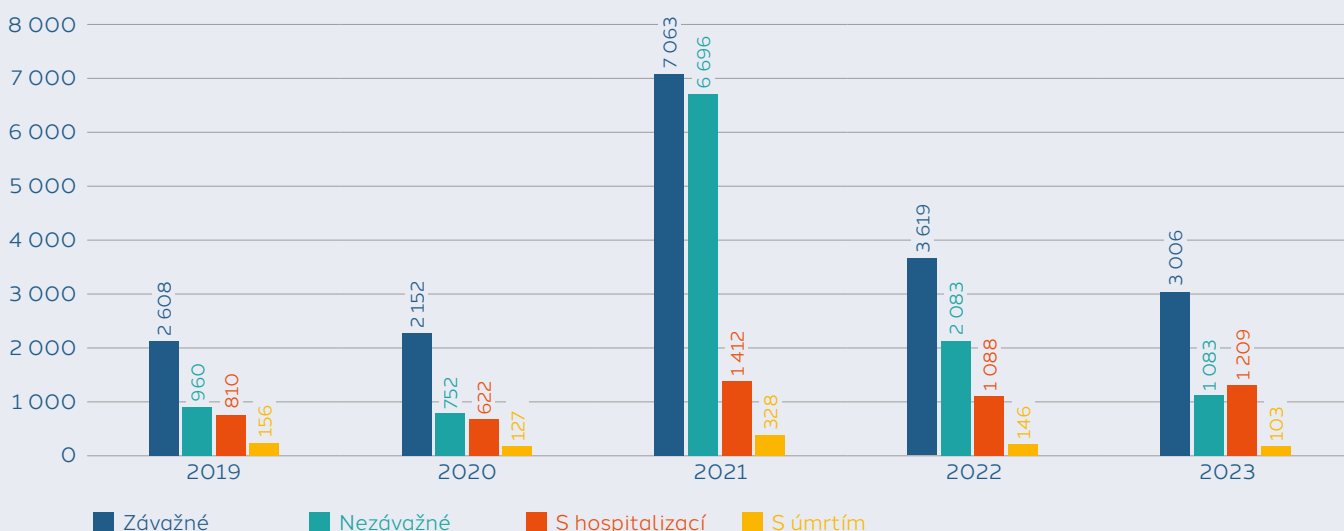
U hlášení, kde jsou pro správné vyhodnocení potřebná další doplňující data, naši hodnotitelé zasílají hlásitelům žádosti o doplnění další informací. Za rok 2023 jich bylo zasláno 412.

Většina hlášení z loňského roku splňovala kritéria závažnosti. Ze všech hlášení bylo 3 006 (73,51%) závažných, z toho 1 209 hlášení s hospitalizací (29,57%) a 103 hlášení (2,52%) vedlo k úmrtí. 1 083 hlášení bylo nezávažných (26,49%). Srovnání závažnosti hlášení v posledních pěti letech uvádí [graf č. 4](#), přičemž sloupce „s hospitalizací“ a „s úmrtím“

jsou podmnožinou sloupce závažných NÚ. Zde považujeme za nutné zdůraznit, že hlášení jsou pouhá podezření na nežádoucí účinky, nikoli případy s potvrzenou kauzální souvislostí. Ve většině případů s úmrtím se jednalo o těžce nemocné osoby trpící nejčastěji onkologickým onemocněním.

Tab. 1 Hlášení přijatá v SÚKL podle typu hlášení

Typ hlášení přijatých v SÚKL	Počty hlášení	Podíl v %
Webový formulář	1 633	65,98
E-mail	673	27,19
Dopis	80	3,23
Telefon	73	2,95
Ostatní	16	0,65

Graf č. 4 Srovnání závažnosti všech hlášení za posledních 5 let

Další rozdělení hlášení přijatých přímo v SÚKL je dle typu hlásitele. Nejčastěji hlásili lékaři – 1 229 hlášení (47,69 %), dále pacienti – 1 122 hlášení (43,54 %) a výrazně méně často farmaceuti – 173 hlášení (6,71 %). Přehled počtu hlášení přijatých přímo v SÚKL a rozdělených podle typu hlásitele je uveden v **tabulce č. 2**. Pro srovnání s minulými roky je rozdělení dle typu hlásitele uvedeno v **grafu č. 5**, opět je třeba vzít v potaz specifika hlášení v letech 2021–2022 a údaje z r. 2023 porovnávat s roky 2019 a 2020.

Zdravotníci pracovníci se často domnívají, že hlášení je složité a zabere jim mnoho času. Pokud však jednou nahlásí a zjistí, že vyplnit formulář podezření na nežádoucí

účinek není nijak zvlášť složité, hlásí poté opakovaně. Tudiž není překvapením, že někteří pacienti, lékaři i farmaceuti nahlásili podezření na nežádoucí účinek vícekrát. Tento rok SÚKL zahájil užší spolupráci s toxikologickým informačním střediskem (TIS) a z tohoto důvodu SÚKL přijal za r. 2023 nejvíce jednotlivých hlášení od jednoho hlásitele – paní doktorky pracující v TIS (celkem 526). Neaktivnějším farmaceutem byla paní doktorka se 42 hlášeními.

Rozdělení celkového počtu hlášení od lékařů podle jejich odborností uvádí **tabulka č. 3**. Bohužel poměrně velký počet lékařů svou odbornost stejně jako každý rok

neuvádí, a proto nelze pozorovanému rozdělení přikládat velkou validitu.

Velice děkujeme všem hlásitelům, kteří se v minulém roce podíleli na lepším poznávání bezpečnostního profilu léčivých přípravků tím, že nahlásili svá podezření na nežádoucí účinek. Díky vašim podnětům a zkušenostem je bezpečnost léčivých přípravků průběžně monitorována, a mohou tak být poznávána nová rizika spjatá s jejich podáváním nebo nové aspekty již známých rizik. Následně opětovně vyzýváme všechny zdravotnické pracovníky, aby neváhali své podezření na závažný či neočekávaný nežádoucí účinek jakéhokoliv léčivého přípravku nahlásit SÚKL – viz <https://nezadouciciucinky.sukl.cz/>.

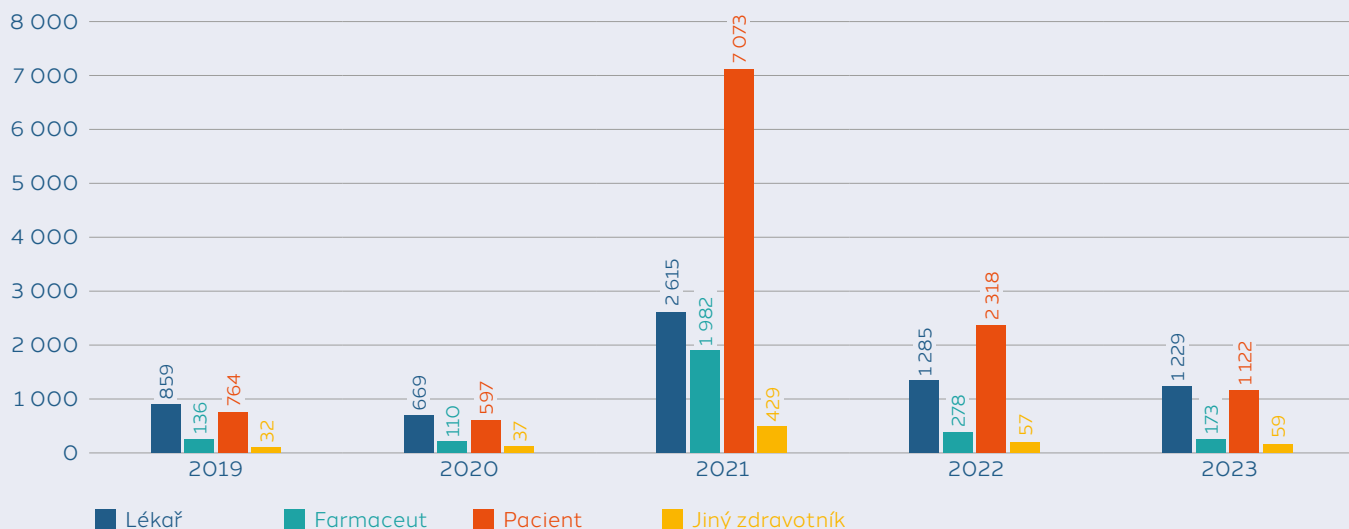
Tab. 2 Hlášení přijatá v SÚKL podle typu hlásitele

Hlásitel	Počty hlášení	Podíl v %
Pacient	1 122	43,54
Lékař	1 229	47,69
Farmaceut	173	6,71
Jiný zdravotník	59	2,29

Tab. 3 Hlášení dle odbornosti lékaře

Odbornost	Počty hlášení
Neurčeno	756
Pediatric (lékař pro děti a dorost)	156
Praktický lékař	51
Neurologie	45
Kožní	42
Revmatologie	23
Interní odd.	18
Ortopedie	15
Oční	12
Plicní (TRN)	12
Hematologie a krevní transfúze	11
Infekční odd.	11
Onkologie	10
Psychiatrie	10
Radiologie, rtg., CT, sono, zobrazovací metody	9
Imunologie	7
Stomatologie	6

Graf č. 5 Počty hlášení NÚ z České republiky v letech 2019–2023 rozděleně podle hlásitele



HLÁŠENÁ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VAKCÍN ZA ROK 2023

V roce 2023 SÚKL přijal celkem 672 hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ) po podání vakcín. Vzhledem ke skutečnosti, že v roce 2023 došlo k výraznému poklesu hlášení po podání vakcín proti covidu-19 (247 hlášení), je uváděn jeden společný přehled na všechny vakcíny vč. vakcín proti covidu-19. Z celkového počtu bylo 399 hlášení závažných (z toho 254 hlášení bylo lékařsky významných) a 273 hlášení bylo nezávažných. Zdravotničtí pracovníci zaslali 383 hlášení, 289 hlášení bylo zasláno pacienty. Z nich bylo 27 alespoň částečně ověřeno lékařem.

Vzhledem ke skutečnosti, že poměrně často dostáváme dotazy, jak dochází k identifikaci nových NÚ, uvádíme v úvodu článku popis hodnocení možné příčinné souvislosti u konkrétní reakce.

Základní informace o bezpečnostním profilu léčivého přípravku včetně jeho NÚ jsou identifikovány při registraci na základě údajů z klinických hodnocení. NÚ a další důležitá upozornění jsou uvedeny v informacích o přípravku – v souhrnu údajů o přípravku (SmPC, tj. informace pro lékaře) a v příbalové informaci (PIL, tj. informace pro pacienty). Vzhledem k tomu, že je v klinických hodnoceních zahrnuta populace osob o známé velikosti, je možné kromě samotné reakce identifikovat také její frekvenci výskytu. Studie mohou probíhat i po registraci léčivého přípravku, může se jednat o klinická hodnocení či neintervenční studie. Tyto studie slouží k prokázání bezpečnosti a účinnosti u skupin populace, které nebyly zahrnuty do klinického hodnocení, či k identifikaci dalších NÚ. Každá studie však má omezenou velikost a její možnosti identifikovat vzácné (vyskytující se u $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$ populace) a velmi vzácné (u méně než 1 z 10 000 v populaci) NÚ jsou limitované, a proto se bezpečnost registrovaných přípravků sleduje i dalšími způsoby.

Prvním způsobem je sběr a hodnocení spontánních hlášení podezření na NÚ. Prostřednictvím spontánního hlášení se vždy hlásí pouze podezření na NÚ, nikoli prokázaná příčinná souvislost. To znamená, že počty reakcí nelze jednoduše interpretovat tak, že lék či vakcína způsobily uvedený počet nahlášených reakcí. Nahlášené podezření na NÚ je při přijetí zadáno do databáze CDNÚ (Centrální databáze nežádoucích účinků) SÚKL, kde je kdykoli dostupné bez ohledu na to, zda byla následně příčinná souvislost vyvrácena, či nikoli, a trvale figuruje ve výpisech

z databáze. Farmakovigilanční systém SÚKL také prochází v souladu s evropskou legislativou pravidelným auditem. Co se týká možného stanovení příčinné souvislosti, v jednom konkrétním případě lze obvykle stanovit pouze určitou míru pravděpodobnosti, zda se jedná, či nejedná o NÚ daného léčivého přípravku. Laikům se obvykle zdá jasné, že pokud dosud nikdy neprodělali např. embolii až náhle několik dní po očkování, musela být embolie způsobena očkováním. Přitom ale embolie může nastat z mnoha důvodů, zejména u pacienta s rizikovými faktory, a nemusí vůbec s očkováním souviset, přestože nastala krátce po něm. Čím větší počet osob bude očkován, tím bude větší výskyt různých zdravotních potíží, které v populaci nastávají bez vztahu k očkování, ale nyní budou pozorovány právě ve zdánlivém (pouze však časovém) vztahu k očkování.

Na základě následně přijatých informací zejména ohledně anamnézy pacienta, provedených vyšetření a souběžně užívaných léků může dojít ke změně závěrů hodnocení daného případu, a to jak k úplné změně prvotně nahlášené reakce, tak ke změně pohledu na míru pravděpodobnosti příčinné souvislosti. V případě, že hlášené závažné reakce neobsahuje dostatečné množství informací, aby bylo možné příčinnou souvislost hodnotit, snažíme se získat od hlásící osoby maximum chybějících důležitých informací, např. výsledky provedených vyšetření nebo zprávu z hospitalizace. Zejména u neočekávaných reakcí je velmi důležité získat detailní výsledky všech odborných vyšetření, která byla provedena. U části hlášení je díky poskytnutým informacím příčinná souvislost vyloučena, protože je nalezena jiná, vysoce pravděpodobná příčina. U části hlášení není možné příčinnou souvislost hodnotit, protože není možné získat dostatečné množství informací pro hodnocení. U části hlášení není možné příčinnou souvislost vyloučit ani po poskytnutí vyčerpávajících informací a tato hlášení jsou dále hodnocena v souboru podobných případů. Je tedy zřejmé, že počet nahlášených podezření na NÚ se od počtu případů, které vedou k prokázání příčinné souvislosti mezi reakcí a léčivým přípravkem, může značně lišit. Jistotu či vysokou pravděpodobnost, že se jedná o skutečný NÚ daného léku, je tedy možné stanovit až hodnocením souboru podobných dobře dokumentovaných případů.

Hlášení podezření na NÚ ze svého území přijímají národní agentury všech

členských států EU včetně ČR (prostřednictvím SÚKL), zadávají je do vlastní národní databáze, hodnotí a současně předávají do celoevropské databáze EudraVigilance. V databázi EudraVigilance tak dochází ke kumulaci hlášení z celé EU a kromě toho jsou do ní zasílána i závažná hlášení registrovaných léčivých přípravků, ke kterým došlo mimo EU. Tato databáze slouží jako hlavní zdroj pro detekci farmakovigilančních signálů. Vzhledem k tomu, že do ní zasílají hlášení všechny členské státy EU, je možné detekovat bezpečnostní signál mnohem dříve, než by k tomu došlo, pokud by každý členský stát hodnotil data přijatá pouze ze svého území. Všechna hlášení jsou tedy sdílená a hodnotí se v rámci celé EU společně. V případě léčivých přípravků, které jsou podávány velkému počtu osob, jako jsou vakcíny, je nutné dále provést analýzu, zda se daná reakce/onemocnění v časové souvislosti s očkováním objevuje více nebo méně často než u osob bez souvislosti s očkováním (analýza vůči tzv. background incidenci daného onemocnění). Vzhledem k tomu, že vakcíny jsou podávány vysokému počtu osob, dá se očekávat, že onemocnění, která se v populaci vyskytují často i bez jakékoli souvislosti s vakcinací, budou pozorována i v časové souvislosti s očkováním. Proto se při hodnocení není možné omezit pouze na hodnocení jednotlivých případů. V případě, že je výskyt reakce u očkované populace nižší, než je background incidence, s největší pravděpodobností se jedná o pouhou časovou souvislost, nikoli kauzální souvislost reakce s podáním vakcíny. V rámci analýzy se provádí i zohlednění možné podhlášenosti. Farmakovigilanční signály jsou vždy hodnoceny na celoevropské úrovni, což znamená spolupráci národních lékových agentur všech členských států EU. Všechny státy EU jsou do hodnocení zavazaty, vyjadřují se k němu a společné hodnocení zaručuje konzistenci závěrů na území celé EU. V praxi to vypadá tak, že je určen stát, který je zodpovědný za konkrétní léčivý přípravek či léčivou látku. Tento stát zhodnotí předložená data, která mají současně k dispozici i všechny ostatní členské státy, a rozesílá své hodnocení ostatním státům k připomínce. Pokud dojde na základě hodnocení farmakovigilančního signálu k potvrzení příčinné souvislosti a k identifikaci nového NÚ nebo k potvrzení, že známý NÚ je závažnější či častější, než bylo dosud známo, nejčastěji dojde k aktualizaci informací o přípravku (SmPC/PIL). Pokud je však zjištěn závažný NÚ, který může změnit poměr přínosů a rizik daného léčivého

přípravku (tzn. podezření, že by rizika léčivého přípravku mohla být vyšší než jeho přínosy), dojde následně ke komplexnímu přehodnocení a v některých případech až k pozastavení nebo ke zrušení jeho registrace. Dalším způsobem sledování bezpečnosti léků jsou periodické zprávy o bezpečnosti (PSUR), které držitelé rozhodnutí o registraci předkládají v pravidelných intervalech. V těchto zprávách jsou shrnuta veškerá bezpečnostní data ke konkrétní léčivé látce za dané časové období. Hodnocení periodických zpráv o bezpečnosti opět probíhá na celoevropské úrovni, v rámci spolupráce národních agentur všech členských států EU.

Níže, stejně jako každý rok, naleznete pravidla pro interpretaci nahlášených podezření na NÚ, která jsou uvedena v přehledu:

1. SÚKL přijímá hlášení, která jsou pouze podezřeními na NÚ, nikoli prokázanou příčinnou souvislostí mezi reakcí a podezřelým léčivým přípravkem. To znamená, že počty reakcí nelze jednoduše interpretovat tak, že lék způsobil uvedený počet nahlášených reakcí.
2. Skutečnost, že vysoké procento nahlášených podezření na NÚ je závažných, odráží to, že zákon o léčivech vyžaduje hlášení závažných nebo neočekávaných NÚ. Nezávažné očekávané NÚ nepředstavují žádnou významnou bezpečnostní informaci, a proto není třeba je hlásit. V případě, že by tyto NÚ byly rutinně hlášeny, tvořily by naprostou většinu přijatých hlášení. Frekvence těchto NÚ i jejich charakter jsou dobře popsány již z klinických hodnocení přípravku a jsou uvedeny v SmPC a PIL. Posláním farmakovigilance není ověřování jejich frekvence ze spontánních hlášení, což ani není možné, protože neznáme přesný počet všech očkovaných a nevíme, jak často se dané NÚ skutečně vyskytly.
3. Závažnost je u vakcín posuzována jinak než u ostatních léčivých přípravků. Je to z toho důvodu, že vakcíny jsou podávány zdravým lidem jako prevence. 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 nebo rozsáhlejší reakce v místě aplikace vakcíny.
4. Počet nahlášených podezření na NÚ kromě jiného souvisí s vyšší spotřebou konkrétního přípravku. Přípravky s vysokými spotřebami mívají zpravidla vyšší počet nahlášených NÚ. Kromě výše spotřeb počet hlášení u konkrétního přípravku závisí i na dalších faktorech. Někteří hlásitelé hlásí velké procento nežádoucích účinků, se kterými se setkají. Jiní hlásitelé hlásí málo nebo vůbec ne.

U všech léčivých přípravků, které jsou nově na trhu, je v prvních letech pozorován vyšší počet hlášení NÚ, lékaři bývají při používání nových přípravků ostražitější, velkou roli v hlášení hraje i mediální zájem. Dále je třeba si uvědomit, že při porovnání pouhých čísel není k dispozici žádné srovnání detailních informací jednotlivých hlášení. Proto nezveřejňujeme údaje o konkrétních vakcínách ale pouze souhrnně o typech vakcín. Uvedení počtu hlášených NÚ na jednotlivé přípravky by mohlo vést k mylnému závěru, že je jeden z přípravků bezpečnější než druhý.

5. Při čtení přehledu je třeba brát v úvahu, že jedno hlášení zpravidla obsahuje více reakcí. Takové hlášení je tedy zahrnuto v několika kategoriích uvedených v tabulce a součet počtu hlášených reakcí uvedených v jednotlivých kategoriích může být z tohoto důvodu vyšší než uvedený celkový počet hlášení.

6. V přehledu uvádíme pouze ty typy vakcín, u nichž bylo přijato za rok minimálně 30 hlášení.

7. V tabulkách uvedených u konkrétních typů vakcín jsou uvedeny pouze ty třídy orgánových systémů (SOC), pro které byly nahlášen alespoň 3 reakce. Konkrétní reakce jsou uvedeny v případě, že byly nahlášen minimálně ve 3 případech. Vzhledem k tomu, že 1 hlášení může obsahovat více reakcí z více orgánových systémů, může jedno hlášení figurovat v několika skupinách.

V **tabulce 1** je uveden celkový počet hlášení podezření na NÚ vakcín, u kterých bylo přijato minimálně 30 hlášení.

VAKCÍNY PROTI COVIDU-19

SÚKL v roce 2023 přijal celkem 247 hlášení podezření na nežádoucí účinek vakcín proti covidu-19, tedy téměř 10krát méně než za rok 2022 a přibližně 43krát

méně než za r. 2021. 228 případů bylo nahlášeno po podání mRNA vakcíny, 18 případů bylo nahlášeno po podání vektorové vakcíny a 1 případ byl nahlášen po podání proteinové vakcíny. V 1 případě se nepodařilo název vakcíny zjistit. V 1 případě byla nahlášena jako podezřelá jak mRNA, tak i vektorová vakcína, v 1 případě byla společně s mRNA vakcínou nahlášena jako podezřelá vakcína proti tetanu a v 1 případě vakcína proti chřipce. Ve 2 případech byly společně s mRNA vakcínou nahlášeny jako podezřelé další léčivé přípravky. V 1 případě byla nahlášena jako podezřelá blíže neurčená vakcína proti covidu-19 a další dva léčivé přípravky. Hlášení, ve kterých je nahlášen jako podezřelý více než jeden typ vakcíny, figurují v přehledech všech vakcín, které byly nahlášeny jako podezřelé. Z toho důvodu je součet hlášení pro jednotlivé typy vakcín vyšší než celkový počet případů.

mRNA vakcíny

V roce 2023 SÚKL přijal celkem 228 hlášení podezření na NÚ po podání mRNA vakcín proti covidu-19. Z celkového počtu bylo 155 hlášení závažných (z toho 97 hlášení bylo pouze lékařsky významných) a 73 hlášení bylo nezávažných. Zdravotničtí pracovníci zaslali 89 hlášení, 139 hlášení bylo zasláno pacienty. Z nich bylo 18 hlášení alespoň částečně ověřeno lékařem.

Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou vypsány v **tabulce 2**. Jak je uvedeno na začátku článku, vyjmenovány jsou pouze ty SOC, pro které bylo nahlášeno alespoň 3 reakce. Konkrétní reakce jsou uvedeny v případě, že byly nahlášen minimálně ve 3 případech. Vzhledem k tomu, že 1 hlášení může obsahovat více reakcí z více orgánových systémů, může jedno hlášení figurovat v několika skupinách.

Tab. 1

Celkový počet hlášení / z toho závažná	672/399
Počet hlášení od zdravotnických pracovníků / od pacientů	383/289
Typ vakcíny	Počty hlášení
Vakcíny proti covidu-19	247
Vakcíny proti meningokokovým infekcím	70
Hexavalentní vakcíny	59
Vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím	45
Vakcíny proti chřipce	43
Vakcíny proti pneumokokovým infekcím	38
Vakcína proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě	35
Vakcíny proti tetanu	35
Vakcíny proti klíšťové encefalitidě	31

Tab. 2 Hlášení na mRNA vakcíny proti covidu-19

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	128	selhání vakcinace, pyrexie, únava, onemocnění podobající se chřipce, astenie, třesavka, zhoršení stavu, bolest, bolest v místě vakcinace, bolest na hrudi, periferní edém, porucha chůze, celkové zhoršení fyzického zdraví, pocit horka
Infekce a infestace	72	onemocnění covid-19, blíže neurčená infekce, nazofaryngitida, infekce dýchacích cest
Poruchy nervového systému	60	bolest hlavy, závrať, parestezie, synkopa, ztráta vědomí, cévní mozková příhoda, hypestezie, pálivý pocit, porucha rovnováhy
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	49	artralgie, myalgie, bolest v končetině, bolest zad, artritida, otok kloubu, osteoartritida, svalové spazmy
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	31	dyspnoe, plicní embolie, kašel, orofaryngeální bolest, produktivní kašel
Gastrointestinální poruchy	24	nevolnost, zvracení, dysfagie
Poruchy kůže a podkožní tkáně	22	pruritus, atopická dermatitida, alopecie, hyperhidróza
Srdeční poruchy	22	palpitace
Psychiatrické poruchy	19	insomnie
Cévní poruchy	18	hypertenze
Chirurgické a léčebné postupy	16	podání jiného typu vakcíny při další dávce, srdeční operace
Vyšetření	15	tělesná teplota zvýšená
Poruchy oka	14	poškození zraku
Poruchy ucha a labyrintu	13	tinnitus, vertigo
Poruchy reprodukčního systému a prsu	12	intermenstruační krvácení, nepravidelná menstruace
Poruchy metabolismu a výživy	10	snížená chuť k jídlu, diabetes mellitus
Poruchy krve a lymfatického systému	8	lymfadenopatie
Poranění, otravy a procedurální komplikace	6	pád

SOC celkové poruchy a reakce v místě vakcinace

Reakce spadající do této SOC byly nahlášené ve 128 případech. Nejčastěji nahlášenou reakcí bylo selhání vakcinace. Je známým faktem, že žádná vakcína nechrání ve 100% případů, určitá část očkovaných osob nevyvine imunitu. Avšak vzhledem k požadavkům na hlášení selhání vakcinace po očkování proti covidu-19 do této skupiny spadají všechny případy, kdy byly podány buď dvě dávky vakcíny a očkovaná osoba onemocněla do půlroku od očkování, ale také případy, kdy osoba očkovaná třemi a vyšším počtem dávek onemocněla neomezeně dlouho po očkování. Počet nahlášených reakcí tedy není příliš vypovídající o případech, kdy osoby podstoupily pravidelné přeočkování, a přesto onemocněly.

Mezi další často hlášené reakce patří horečka, únava, onemocnění podobající se chřipce a astenie. Jedná se o očekávané NÚ, které jsou již uvedené v SmPC a PIL.

SOC infekce a infestace

Reakce spadající do této SOC byly nahlášené v 72 případech. Nejčastěji hlášenými reakcemi bylo onemocnění covid-19, popř. průlomová infekce SARS-CoV-2.

SOC poruchy nervového systému

Reakce spadající do této SOC byly nahlášené v 60 případech. Nejčastěji hlášenou reakcí byla bolest hlavy, dalšími často hlášenými reakcemi byly závrať a parestezie. Jde o očekávané NÚ mRNA vakcín. Mezi očekávané NÚ obou vakcín dále patří hypestezie. Synkopa se může objevit v rámci očkování jakoukoli vakcínou jako projev stresové reakce související s imunizací.

Cévní mozková příhoda je neočekávaným NÚ, což znamená, že na základě dat, která jsou do současné doby dostupná, nebyla potvrzena příčinná souvislost mezi vakcínou a reakcí. CMP byla hlášena ve 3 případech. Ve 2 případech se jednalo o pacientské hlášení, z nichž v 1 případě není jasný časový odstup vzniku CMP od očkování a nebyly poskytnuty žádné detailní informace ohledně reakce. Ve druhém případě nahlášeném pacienty se jednalo o rupturu mozkového aneurysmatu v časové souvislosti po podání vakcíny. Poslední případ byl nahlášen zdravotnickým pracovníkem, kde v časové souvislosti po podání vakcíny došlo ke vzniku ischemické CMP u pacienta s rizikovými faktory.

SOC poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Reakce spadající do této SOC byly nahlášené ve 49 případech. Nejčastěji hlášenou reakcí byla artralgie. Dalšími často hlášenými reakcemi byly myalgie a bolest v končetině. Jde o očekávané NÚ mRNA vakcín.

SOC respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Reakce spadající do této SOC byly nahlášené ve 31 případěch. Nejčastěji hlášenou reakcí byla dušnost, která patří mezi neočekávané NÚ a byla nahlášena v 17 případech. Z toho zdravotničtí pracovníci nahlásili reakci dušnost ve 3 případech. V 1 případě se dušnost objevila v rámci probíhající myokarditidy pravděpodobně postinfekční etiologie. V 1 případě byla dušnost symptomem onemocnění covid-19 a v posledním případě šlo pravděpodobně o stresovou reakci. Jedno pacientské hlášení bylo potvrzeno lékařem, kde kromě dušnosti byla nahlášena únava, arytmie a zhoršený zrak. Bylo provedeno kardiologické vyšetření, jehož výsledky nebyly poskytnuty. V ostatních patientských hlášeních nejčastěji nebylo uvedeno, zda bylo u pacienta provedeno lékařské vyšetření, v 1 případě byla dušnost přítomna

při vzniku plicní embolie a v 1 případě se dušnost objevila půl roku po očkování při současně probíhající pneumonii a onkologickém onemocnění.

Další častěji hlášenou reakcí byla plicní embolie, která také patří mezi neočekávané NÚ. Plicní embolie byla nahlášena v 6 případech, z toho 1 případ nahlásil zdravotnický pracovník a 5 případů bylo nahlášeno pacienty. V 1 případě se jednalo o geriatrického polymorbidního pacienta, u kterého došlo ke vzniku plicní embolie 11 měsíců po očkování. V 1 případě došlo ke vzniku plicní embolie více než 5 měsíců po očkování, ohledně reakce nebyly poskytnuty další detaily. V 1 případě byl nhlášen vznik plicní embolie u geriatrického pacienta s rizikovými faktory 2 týdny po očkování. V 1 případě došlo ke vzniku plicní embolie při současně probíhající septikémii 5 měsíců po očkování. V 1 případě byl nhlášen vznik plicní embolie 3 týdny po očkování u pacienta, který v mezidobí prodělal necovidovou pneumonií a absolvoval zaoceánský let. V posledním případě došlo ke vzniku plicní embolie přibližně za rok po očkování.

SOC gastrointestinální poruchy

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 24 případech. Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou nevolnost a zvracení. Jde o očekávané NÚ mRNA vakcín. Další hlášenou reakcí byla dysfagie. Jde o neočekávaný nežádoucí účinek. Jedno z hlášení bylo zasláno zdravotnickým pracovníkem, k nemožnosti polykání došlo v souvislosti se vznikem sepse. V hlášeních od pacientů není uvedeno, zda byli pacienti vyšetřeni u lékaře a s jakým výsledkem.

SOC poruchy kůže a podkožní tkáně

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 22 případech. Nejčastěji hlášenou reakcí je pruritus, který se po očkování může objevit jako součást hypersenzitivní reakce. Další očekávanou reakcí je hyperhidróza.

Atopický ekzém je neočekávaným NÚ mRNA vakcín. Ve 2 případech bylo nhlášeno zhoršení atopického ekzému, v jednom případě byl nhlášen jeho vznik. Dalším hlášeným neočekávaným nežádoucím účinkem bylo zvýšené padání vlasů. V 1 případě byla u pacienta diagnostikována hypofunkce štítné žlázy, v 1 případě bylo současně nhlášeno silná menstruace vedoucí k anémii a v 1 případě pacient prodělal opakovanou infekce virem SARS-CoV-2.

SOC srdeční poruchy

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 22 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech byly palpitace. V 1 případě se současně objevila

kolísavá hypertenze, v 1 případě se pravděpodobně jednalo o symptom v rámci stresové reakce. V ostatních případech jsou k dispozici pouze omezené informace, pacient nebyl vyšetřen lékařem, popř. hlášení neobsahovalo informaci, zda byl vyšetřen.

SOC psychiatrické poruchy

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený v 19 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech byla insomnie. Insomnie je očekávaným NÚ vakcín Comirnaty, který se objevuje s frekvencí méně časté, tj. u několika osob z 1 000 očkovaných.

SOC cévní poruchy

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený v 18 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech byla hypertenze. V 1 případě byl hlášen vznik hypertenze 1 měsíc po očkování, ve 2 případech byl hlášen vznik hypertenze 7 a 10 měsíců po očkování. V 1 případě se hypertenze objevila po myokarditidě, která vznikla 3 měsíce po očkování, v 1 případě se hypertenze objevila 3 dny po očkování a přetrvávala jeden týden. Hypertenze není očekávaným nežádoucím účinkem mRNA vakcín proti covidu-19.

SOC chirurgické a léčebné postupy a SOC vyšetření

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený v 16, resp. 15 případech. Tyto skupiny reakcí mají pro hodnocení NÚ pouze pomocný nebo upřesňující charakter.

SOC poruchy oka

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 14 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech bylo postižení zraku. V 1 případě pacient nhlásil ablacii zadní sklivcové membrány, ve 2 případech pacient nhlásil zvýšení počtu dioptrií. Ve 3 případech bylo nhlášeno blíže nespecifikované zhoršení zraku. Jde o reakce, které v současné době nepatří mezi očekávané NÚ.

SOC poruchy ucha a labyrintu

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 13 případech. Nejčastěji hlášenou reakcí byl tinnitus. V 1 případě byla následně diagnostikována neuroborelióza, v 1 případě pacient současně užíval inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, asociace mezi hypertenzí a vznikem tinnitu je známa. V 1 případě došlo den po očkování ke zhoršení již existujícího tinnitu. V 1 případě byl popisován vznik tinnitu 5 měsíců po očkování, v 1 případě 9 měsíců po očkování. Jedno hlášení bylo velmi stručné bez uvedené latence. Tinnitus není očekávaným nežádoucím účinkem mRNA vakcín proti covidu-10.

SOC poruchy reprodukčního systému a prsu

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 12 případech. Reakcemi, které byly hlášený alespoň ve 3 případech, byly intermenstruační krvácení a nepravidelná menstruace. Jedinou reakcí z této SOC, u které byla do současné potvrzena příčinná souvislost s podáním mRNA vakcín, je silné menstruační krvácení.

SOC poruchy metabolismu a výživy

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený ve 10 případech. Reakcemi, které byly hlášený alespoň ve 3 případech, byly snížená chuť k jídlu a diabetes mellitus. Snížená chuť k jídlu je očekávaným NÚ mRNA vakcín. Diabetes mellitus byl nhlášen ve 3 případech, všechna hlášení byla zaslána pacienty. Ve 2 případech byl nhlášen vznik onemocnění, z toho bylo 1 hlášení velmi stručné bez jakýchkoli detailů, ve druhém případě se jednalo o vznik onemocnění u pacienta, kterému byla již dříve diagnostikována porucha glukózy tolerance. V 1 případě bylo nhlášeno zhoršení stávajícího onemocnění.

SOC poruchy krve a lymfatického systému

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený v 8 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech byla očekávaná reakce lymfadenopatie.

SOC poranění, otravy a procedurální komplikace

Reakce spadající do této SOC byly nhlášený v 6 případech. Jedinou reakcí nhlášenou alespoň ve 3 případech byl pád. Tato SOC má stejně jako SOC chirurgické a léčebné postupy a SOC vyšetření pomocný nebo upřesňující charakter.

Vektorové a proteinové vakcíny

SÚKL v roce 2022 přijal celkem 18 hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání vektorových vakcín proti covidu-19. Z celkového počtu bylo 8 hlášení závažných (z toho 3 hlášení byla lékařsky významná) a 10 hlášení bylo nezávažných. Zdravotničtí pracovníci zaslali 12 hlášení, 6 hlášení bylo zasláno pacienty. Z nich byla 2 hlášení alespoň částečně ověřena lékařem.

Co se týká proteinových vakcín proti covidu-19, SÚKL v roce 2023 přijal pouze 1 hlášení podezření na nežádoucí účinek. Toto hlášení bylo závažné, nhlásil ho pacient a nebylo ověřeno lékařem.

Vzhledem k nízkému počtu hlášení neuvádíme pro vektorové a proteinové vakcíny proti covidu-19 jednotlivé hlášené reakce.

Po vakcínách proti covidu-19 byly hlášený převážně očekávané nežádoucí

účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu tohoto typu vakcín.

VAKČINY PROTI MENINGOKOKŮM

Po aplikaci vakcíny proti meningokokovému onemocněním SÚKL v roce 2023 přijal 70 hlášení. Hlášení, ve kterých jsou nahlášený jako podezřelý jak vakcíny proti meningokokům skupiny B, tak vakcíny proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y, figurují v přehledech obou typů vakcín. Z toho důvodu je součet hlášení pro jednotlivé typy vakcín vyšší než celkový počet případů.

Vakcíny proti meningokokům skupiny B

Po aplikaci vakcín proti meningokokům skupiny B SÚKL v roce 2023 58 hlášení. Ve 2 případech byla současně jako podezřelá nahlášená vakcína proti meningokokům skupiny A, C, W-135, Y a v 1 případě byla současně nahlášená jako podezřelá hexavalentní vakcína. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 37 případech, z toho šlo ve 24 případech o lékařsky významné případy. Ve 21 případě byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 43 hlášení, pacienti zaslali 15 hlášení. Dvě patientská hlášení byla alespoň částečně ověřena lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Většina nahlášených reakcí patří mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již v současné době uvedené v souhrnu údajů

o přípravku a příbalové informaci nebo s nimi souvisí. Neočekávanou reakcí je insomnie, která byla nahlášená ve 3 případech. Jde o patientská hlášení, z nichž v 1 případě došlo k úpravě do 2 měsíců a v dalších 2 případech není délka trvání obtíží známa.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

Vakcíny proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y

Po aplikaci vakcín proti meningokokům skupin A, C, W-135 a Y SÚKL v roce 2023 přijal 14 hlášení. Ve 2 případech byla současně jako podezřelá nahlášená vakcína proti meningokokům skupiny B a v 1 případě byla současně nahlášená jako podezřelá vakcína proti břišnímu tyfu. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 6 případech, z toho šlo ve 4 případech o lékařsky významná hlášení. V 8 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 11 hlášení, pacienti zaslali 3 hlášení. Patientská hlášení nebyla ověřena lékařem. Reakce, které byly nahlášený alespoň ve 3 případech, jsou horečka, erytém, bolest a otok v místě vakcinace. Jedná se o očekávané nežádoucí účinky, které jsou již uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci.

Ostatní reakce byly hlášeny ojedinelé.

Po vakcínách proti meningokokům byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí

účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu tohoto typu vakcín.

HEXAVALENTNÍ VAKČINY

V roce 2023 SÚKL přijal 59 hlášení podezření na nežádoucí účinek po aplikaci hexavalentních vakcín.

Hexavalentní vakcína byla podána bez současně podané vakcíny proti pneumokokovému onemocněním v 51 případech, z nichž v 1 případě byla současně podána vakcína proti meningokokům skupiny B. V 8 případech byla hexavalentní vakcína podána v kombinaci s vakcínou proti pneumokokovému onemocněním.

Samostatně podaná hexavalentní vakcína

Po hexavalentní vakcíně bez současného podání vakcíny proti pneumokokovému onemocněním SÚKL v roce 2023 přijal 51 hlášení. V jednom případě byla současně podána vakcína proti meningokokům skupiny B. Z 50 hlášení, kdy byla hexavalentní vakcína podána samostatně bez dalších vakcín, bylo 21 případů zhodnoceno jako závažných, z toho šlo v 19 případech o hlášení lékařsky významná. 29 hlášení bylo nezávažných. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata ve 24 případech, ve 26 případech byla hlášení přijata od pacientů. Žádné patientské hlášení nebylo ověřeno lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedené v **tabulce 4**.

Tab. 3 Hlášení na vakcíny proti meningokokům

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	47	pyrexie, erytém v místě vakcinace, otok v místě vakcinace, rezistence v místě vakcinace, indurace v místě vakcinace, bolest v místě vakcinace, teplo v místě vakcinace, pláč, třesavka, rozsáhlý otok vakcinované končetiny
Poruchy kůže a podkožní tkáně	14	kopřivka, erytém, vyrážka, ekzém
Poruchy nervového systému	14	bolest hlavy, synkopa
Gastrointestinální poruchy	11	nevolnost, zvracení, průjem
Psychiatrické poruchy	8	plačtivost, insomnie
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	6	bolest v končetině

Tab. 4 Hlášení na hexavalentní vakcíny

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	36	pyrexie, erytém v místě vakcinace, únava, pláč, otok v místě vakcinace, rezistence v místě aplikace, lokální reakce, bolest v místě vakcinace, indurace v místě vakcinace, teplo v místě vakcinace
Psychiatrické poruchy	14	insomnie, neklid
Gastrointestinální poruchy	9	průjem, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	8	kožní rezistence, erytém
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	6	rinorea, dyspnoe, kašel
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	5	svalové fascikulace

Většina nahlášených reakcí patří mezi očekávané nežádoucí účinky, které jsou již v současné době uvedené v SmPC a PIL nebo s nimi souvisí. Nahlášené neočekávané reakce jsou insomnie, dyspnoe a svalové fascikulace. Insomnie byla nahlášena ve 4 případech. Jeden případ byl nhlášen zdravotnickým pracovníkem, 3 hlášení nahlásili pacienti či jejich rodinní příslušníci. Insomnie je v hlášeních popisována jako nemožnost usnout či jako časté noční buzení. Ve 2 případech obtíže ustoupily za 2 dny, v 1 případě ustoupily v průběhu 1–2 týdnů a v posledním případě nebyla délka trvání obtíží specifikována. Dušnost byla nahlášena ve 3 případech, 1 případ byl nhlášen zdravotnickým pracovníkem, 2 hlášení zaslali pacienti. Ve 2 případech byla současně nahlášena laryngitida či bronchitida. V 1 případě bylo nhlášeno ztížené dýchání bez další specifikace. Svalové fascikulace byly nhlášeny ve 3 případech, zdravotničtí pracovníci nhlásili 1 případ, pacienti zaslali 2 případy. V jednom z případů byla současně přítomna hyperpyrexie, v dalších 2 případech nejsou známy podrobnosti, zda bylo dítě vyšetřeno lékařem, reakce vymizela v průběhu několika dní.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

Hexavalentní vakcína podaná současně s vakcínou proti pneumokokovému onemocnění

Po aplikaci hexavalentní vakcíny současně s vakcínou proti pneumokokovému onemocnění SÚKL v roce 2023 přijal 8 hlášení. Všechna 8 hlášení bylo zhodnoceno jako hlášení závažná, z toho šlo ve 3 případech o hlášení lékařsky významná. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata

v 5 případech, 3 hlášení byla přijata od pacientů. Pacientská hlášení nebyla ověřena lékařem. Horečka byla jedinou reakcí, která byla nhlášena alespoň ve 3 případech. Jedná se o očekávanou reakci.

Ostatní reakce byly hlášeny ojedinelé.

Po podání hexavalentní vakcíny samostatně či v kombinaci s vakcínou proti pneumokokovému infekcím byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu tohoto typu vakcín.

VAKCÍNY PROTI PNEUMOKOKOVÝM ONEMOCNĚNÍM

Po aplikaci vakcíny proti pneumokokovému onemocnění SÚKL v roce 2023 přijal 38 hlášení, z toho se v 8 případech jednalo o současné podání s hexavalentní vakcínou, tyto případy jsou diskutovány výše. Ve zbylých 30 případech se jednalo o hlášení na samostatně podanou vakcínu proti pneumokokovému onemocnění. 15 hlášení bylo zhodnocených jako závažných, z toho šlo v 11 případech o hlášení lékařsky významná. 15 hlášení bylo nezávažných. Od zdravotnických pracovníků byla hlášení přijata v 18 případech, ve 12 případech byla hlášení přijata od pacientů. Pacientská hlášení nebyla ověřena lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedeny v **tabulce 5**. Jedná se o očekávané NÚ tohoto typu vakcín, které jsou již uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

Po podání vakcíny proti pneumokokovému onemocnění byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu tohoto typu vakcín.

VAKCÍNY PROTI SPALNIČKÁM, ZARDĚNKÁM A PŘÍUŠNICÍM

Po aplikaci vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím SÚKL v roce 2023 přijal 45 hlášení. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 26 případech, z toho šlo ve 20 případech o hlášení lékařsky významná. V 19 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 22 hlášení, pacienti zaslali 23 hlášení. Jedno pacientské hlášení bylo alespoň částečně ověřeno lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedené v **tabulce 6**.

Většina nahlášených reakcí patří mezi očekávané NÚ tohoto typu vakcín, které jsou již uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, či reakce s nimi související. Mezi neočekávané nežádoucí účinky patří třes, který byl nhlášen ve 3 případech. V 1 případě došlo současně k hypersenzitivní reakci, ve 2 případech byla současně přítomna horečka.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

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

Tab. 5 Hlášení na vakcíny proti pneumokokovému onemocnění

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	22	pyrexie, pláč, erytém v místě vakcinace, otok v místě vakcinace, indurace v místě vakcinace
Poruchy kůže a podkožní tkáň	6	vyrážka
Psychiatrické poruchy	4	neklid

Tab. 6 Hlášení na vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	23	pyrexie, pláč
Poruchy kůže a podkožní tkáň	21	vyrážka, morbiliformní vyrážka
Gastrointestinální poruchy	13	zvracení, bolest břicha
Poruchy nervového systému	12	bolest hlavy, somnolence, tremor
Psychiatrické poruchy	11	vzteky
Poruchy metabolismu a výživy	6	snížená chuť k jídlu

VAKCÍNY PROTI CHŘIPCE

Po aplikaci vakcín proti chřipce SÚKL v roce 2023 přijal 43 hlášení. V 1 hlášení byla současně hlášena jako podezřelá mRNA vakcína proti covidu-19. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 36 případech, z toho šlo v 6 případech o hlášení lékařsky významná. V 7 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 36 hlášení, pacienti zaslali 7 hlášení. Pacientská hlášení nebyla ověřena lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedené v **tabulce 7**.

Nejčastěji hlášeným NÚ je chřipka, ve většině se jednalo o chřipku A bez typizace. Většina ostatních nahlášených reakcí patří mezi očekávané NÚ tohoto typu vakcín, které jsou již uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, či reakce s nimi související. Mezi neočekávané nežádoucí účinky některých vakcín proti chřipce patří kašel, který byl nahlášený ve 3 případech. V jednom případě byl kašel nahlášený jako symptom onemocnění chřipkou. V 1 případě byl kašel nahlášen u vakcíny, u které je kašel očekávaným nežádoucím účinkem.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

Po vakcínách proti chřipce byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu těchto vakcín.

VAKCÍNY PROTI DIFTERII, TETANU, PERTUSI A POLIOMYELITIDĚ

Po aplikaci vakcín proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě SÚKL v roce 2023 přijal 35 hlášení. V 1 hlášení byla současně hlášena jako podezřelá vakcína proti klíšťové encefalitidě. Hlášení byla zhodnocena jako závažná v 19 případech, ve všech případech šlo o hlášení lékařsky významná. V 16 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 31 hlášení, pacienti zaslali 4 hlášení. Žádné pacientské hlášení nebylo ověřeno lékařem. Nahlášené NÚ splňující kritéria pro uvedení jsou uvedené v **tabulce 8**.

Většina nahlášených reakcí patří mezi očekávané NÚ tohoto typu vakcín, které jsou již uvedené v souhrnu údajů o přípravku a příbalové informaci, či reakce s nimi související. Neočekávaným nežádoucím účinkem je závrať, která byla nahlášená ve 3 případech. Ve všech těchto případech byla současně nahlášená horečka, v 1 případě byla dále nahlášená bolest hlavy, v 1 případě byla kromě závratí a horečky nahlášená bolest hlavy a bolest za očima a v posledním případě byla kromě závratí a horeček nahlášená slabost, nevolnost, nechutenství a presynkopa.

Reakce neuvedené v tabulce byly hlášeny ojedinelé.

Po vakcínách proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu těchto vakcín.

VAKCÍNY PROTI TETANU

Po aplikaci vakcín proti tetanu SÚKL v roce 2023 přijal 35 hlášení. Ve 3 případech byl nahlášen další podezřelý léčivý přípravek: vakcína proti covidu-19, vakcína proti rotavirovým infekcím, léčivý přípravek s obsahem klindamycinu. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 12 případech, z nich bylo 9 lékařsky významných. Ve 23 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali 16 hlášení, pacienti zaslali 19 hlášení. Z nich byla 2 hlášení alespoň částečně ověřena lékařem. Všechny nahlášené NÚ v minimálním počtu 3 reakcí patří mezi očekávané nežádoucí účinky. Jde o následující reakce: bolest, erytém a otok v místě vakcinace, bolest očkované končetiny, bolest hlavy, únava a horečka.

Ostatní reakce byly hlášeny ojedinelé.

Po vakcínách proti tetanu byly hlášeny převážně očekávané nežádoucí účinky, které jsou již popsány v SmPC a PIL a odpovídají známému bezpečnostnímu profilu těchto vakcín.

VAKCÍNY PROTI KLÍŠŤOVÉ ENCEFALITIDĚ

Po aplikaci vakcín proti klíšťové encefalitidě SÚKL v roce 2023 přijal 31 hlášení. Ve 2 případech byla současně nahlášená další podezřelá vakcína, v prvním případě šlo o vakcínu proti difterii, tetanu a pertusi a ve druhém případě šlo o vakcínu proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě. Hlášení byla zhodnocena jako závažná ve 14 případech, z nich bylo 9 lékařsky významných. V 17 případech byla hlášení nezávažná. Zdravotničtí pracovníci zaslali

Tab. 7 Hlášení na vakcíny proti chřipce

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Infekce a infestace	27	chřipka
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	14	pyrexie, selhání vakcinace, únava
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	5	kašel
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	4	artralgie

Tab. 8 Hlášení na vakcíny proti difterii, tetanu, pertusi a poliomyelitidě

Třídy orgánových systémů	Počty hlášení	Reakce
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	33	únava, bolest v místě vakcinace, erytém v místě vakcinace, třesavka, otok v místě vakcinace, rozsáhlý otok vakcinované končetiny, omezení pohybu očkované končetiny
Poruchy nervového systému	11	bolest hlavy, závrať
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	7	artralgie, myalgie
Gastrointestinální poruchy	6	nevolnost
Poruchy metabolismu a výživy	4	snížená chuť k jídlu

24 hlášení, pacienti zaslali 7 hlášení. Žádné pacientské hlášení nebylo ověřeno lékařem. Všechny nahlášené NÚ v minimálním počtu 3 reakcí patří mezi očekávané nežádoucí účinky. Jde o následující reakce: Horečka, bolest hlavy, únava, nevolnost, zvracení a myalgie.

Ostatní reakce byly hlášené ojediněle.

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

ZÁVĚR

Během roku 2023 došlo oproti roku 2022 k dalšímu výraznému snížení počtu hlášení na vakcíny proti covidu-19, zatímco

počet hlášení na jiné vakcíny než proti covidu-19 je podobný jako za předchozí rok. Z ČR byly ve většině případů hlášené očekávané nežádoucí účinky. Chtěli bychom velmi poděkovat všem hlásitelům za spolupráci při hlášení i doplňování dalších významných informací k jednotlivým případům. Tyto informace jsou nezbytné pro další hodnocení hlášení. Pro to, aby nahlášený případ byl validní, sice stačí omezené množství informací (kontakt na hlásící osobu, identifikace pacienta, identifikovaný přípravek a reakce), avšak aby bylo možné hlášení plně zhodnotit, je potřeba podstatně více informací, a to zejména u hlášení závažných nebo neočekávaných reakcí.

Hlášení podezření na NÚ hraje významnou roli zejména v identifikaci vzácných a velmi

vzácných NÚ, které obvykle není možné identifikovat během klinického hodnocení. 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. Současně žádáme, aby nám s hlášením poskytli co nejpodrobnější informace ohledně vyšetření, která vedla k diagnóze a k vyloučení jiných příčin reakce/onemocnění. V případě, že je k dispozici zpráva z vyšetření či hospitalizace, je možné místo složitého vyplňování např. výsledků vyšetření či anamnézy do formuláře hlášení poskytnout anonymizovanou fotokopii této zprávy.

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 šesti měsíců od jeho zveřejnění.

Datum

9. 2. 2024	pseudoefedrin/ Aerinaze, Clarinase repetabs, Nurofen StopGrip, Modafen, Paralen Plus / N.V. Organon, Bayer, Reckitt Benckiser, Stada, Opella Healthcare	riziko syndromu reverzibilní encefalopatie v zadní cirkulaci (PRES) a syndromu reverzibilní mozkové vazokonstrikce (RCVS), DHPC
19. 2. 2024	valproát / všechny LP s obsahem valproátu / Sanofi s.r.o. , Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. , Desitin Arzneimittel GmbH, Sandoz s.r.o. , G.L. Pharma GmbH	nová opatření týkající se potenciálního rizika neurovývojových poruch u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím, 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 lékař či lékárník může po označení 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-bezpecnemu-pouzivani-lecivych-pripravku-2>), kde jsou řazeny buď podle data schválení, nebo v abecedním pořadí podle názvu léčivé látky.

Prosinec 2023 – únor 2024

Datum	
1. 12. 2023	eladocagenum exuparvecum / Upstaza / PTC Therapeutics International Limited
4. 12. 2023	aktualizace: rivaroxaban / Xarelto / Bayer
7. 12. 2023	aktualizace: vorikonazol / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
8. 12. 2023	aktualizace: pomalidomide / Imnovid / Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
9. 12. 2023	aktualizace: AXIKABTAGEN CILOLEUCEL, BREXUKABTAGEN AUTOLEUCEL / Yescarta, Tecartus / Kite Pharma EU B.V.
13. 12. 2023	aktualizace: baricitinib / Olumiant / Eli Lilly Nederland B.V.
18. 12. 2023	aktualizace: VANDETANIB / CAPRELSA / Sanofi B.V.
18. 12. 2023	aktualizace: RAVULIZUMAB / ULTOMIRIS / Alexion Europe SAS
18. 12. 2023	aktualizace: ikodextrin / Extraneal / Baxter Healthcare S.A.
20. 12. 2023	aktualizace: romiplostim / Nplate / Amgen, s.r.o.
21. 12. 2023	aktualizace: topiramát / všechny LP s obsahem topiramátu / Janssen-Cilag s.r.o. ; Sandoz s.r.o. , Praha; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o. ; Actavis Group PTC ehf.; G.L. Pharma GmbH; Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; Mylan Ireland Limited
4. 1. 2024	ritlecitinib / Litfulo / Pfizer Europe MA EEIG
8. 1. 2024	aktualizace: lomitapidum / Lojuxta / Amryt Pharmaceuticals DAC
10. 1. 2024	aktualizace: pembrolizumab / Keytruda / Merck Sharp & Dohme B.V.
15. 1. 2024	aktualizace: Eligard / leuprorelin / Herbacos Recordati s.r.o.
25. 1. 2024	foslevodopa, foskarbidopa / Duodopa SC
1. 2. 2024	Elrantanab / Elrefio / Pfizer Europe MA EEIG
6. 2. 2024	aktualizace: thalidomide / Thalidomide BMS / Bristol-Myers Squibb Pharma
6. 2. 2024	aktualizace: lenalidomid / všechny léčivé přípravky obsahující lenalidomid / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
8. 2. 2024	aktualizace: neratinib-maleinát / Nerlynx / Pierre Fabre Medicament
12. 2. 2024	aktualizace: siponimod / Mayzent / Novartis Europharm Limited
15.2.2024	aktualizace: železo intravenózní (ATC: B03AC) / všechny léčivé přípravky obsahující LL / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
16. 2. 2024	Dabigatran-etexilát / Daxanlo / KRKA
16. 2. 2024	aktualizace: dabigatran-etexilát / Pradaxa, Telexer, Dabigatran etexilate Accord / Boehringer Ingelheim International GmbH, Gedeon Richter Plc., Accord Healthcare S.L.U.
26. 2. 2024	aktualizace: brigatinib / Alunbrig / Takeda Pharma A/S