

# nežádoucí účinky léčiv

4/2010 ROČNÍK 3

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

## ■ ROSIGLITAZON – POZASTAVENÍ REGISTRACE VE STÁTECH EU

**Evropská léková agentura (EMA) doporučila v září 2010 pozastavení registrace všech přípravků s obsahem rosiglitazonu.**

Pozastavení bude platit, pokud držitel registrace neposkytne přesvědčivé údaje identifikující skupinu pacientů, u které by přínosy léčby rosiglitazonem převyšovaly její rizika.

Rosiglitazon je perorální antidiabetikum, patřící do skupiny tzv. thiazolidindionů. Svým mechanismem účinku působí jako insulinový sensitizér, tzn. zlepšuje citlivost tkání na insulin a tím zvyšuje jeho účinek. V důsledku toho dochází k poklesu hladiny krevního cukru, což zajišťuje lepší kompenzaci cukrovky u diabetes mellitus 2. typu.

Rosiglitazon byl zaregistrován v Evropské unii v červenci 2000 jako přípravek Avandia k léčbě diabetu 2. typu jako léčba druhé volby, v případě kdy ostatní léčebné postupy selhaly nebo nebyly pro pacienta vhodné. Od začátku používání rosiglitazonu je známo, že může působit jako nežádoucí účinek retenci tekutin a městnavé srdeční selhání. Proto byla Avandia od své první registrace kontraindikována u pacientů se srdečním selháním nebo s anamnézou srdečního selhání. Následně byla registrována kombinace s metforminem jako Avandamet a s glimepiridem jako Avaglim. (V ČR byly obchodovány od r. 2005 pouze Avandia a Avandamet).

V r. 2007 se objevily nové údaje o nežádoucích účincích, které vedly ke kompletnímu přehodnocení přínosů a rizik rosiglitazonu. Publikace metaanalýzy Nissena<sup>1</sup> ukázala na možné riziko zvýšeného výskytu infarktů myokardu u léčených pacientů. Tato metaanalýza však zahrnovala i studie, v nichž byli zařazeni také pacienti, kteří nebyli léčeni dle indikací schválených v EU. Výbor CHMP tehdy uzavřel hodnocení s tím, že přínosy rosiglitazonu v léčbě diabetes mellitus 2. typu převažují nad riziky, pokud je používán v souladu s doporučeními uvedenými v souhrnu informací o přípravcích (SPC). Do SPC byla přidána informace o možném riziku ICHS a nebylo doporučeno podávání rosiglitazonu pacientům s ICHS a periferními arteriálními obtížemi. Také byla přijata nová kontraindikace pro léčbu pacientů s akutním koronárním syndromem.

(Pokračování na str. 2)

## obsah

### NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Rosiglitazon – pozastavení registrace ve státech EU .....str. 1-2

Úmrtí jako následek anafylaktické reakce po bodnutí včelou aneb mohlo správné použití injekčního pera EpiPen zabránit fatálním následkům? .....str. 1-2

Metformin a riziko laktátové acidózy .....str. 2-4

Modafinil – omezení indikací .....str. 3

Isotretinoin a závažné kožní reakce .....str. 4

Počet hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL od července do září 2010 .....str. 5

Jak hlásit nežádoucí účinky léčiva .....str. 6

Tento Informační zpravodaj vydává

**Státní ústav pro kontrolu léčiv**  
Šrobárova 48, Praha 10.

**Šéfredaktor:** MUDr. Mladá Jana

## Úmrtí jako následek anafylaktické reakce po bodnutí včelou aneb mohlo správné použití injekčního pera EpiPen zabránit fatálním následkům?

V září 2010 byl SÚKL předán podnět k šetření a kontrole návodu a kvality provedení injekčního pera EpiPen. Důvodem pro předání tohoto podnětu bylo úmrtí na anafylaktický šok u pacienta vybaveného injekčním perem EpiPen.

EpiPen auto-injektor obsahuje adrenalin a je určen pro podání samotným pacientem v situaci ohrožení života těžkou alergickou reakcí či anafylaktickým šokem způsobeným hmyzím bodnutím či kousnutím, potravinami či léky. Adrenalin obsažený v EpiPen pomáhá organismu vypořádat se s alergickou reakcí a poskytuje pacientům ohroženým anafylaktickým šokem čas pro vyhledání lékařské pomoci.

V nahlášeném případě se u pacienta po bodnutí včelou začal rozvíjet anafylaktický šok. Pacient nebyl schopen EpiPen ve fázi rozvíjejícího se anafylaktického šoku správně použít. Pero uchoopil opačně, takže jehla místo aby mířila a byla aplikována do stehna, vyjela proti pacientovu palci, o který se ohnula, aniž by byl adrenalin aplikován. Pacient následně zemřel v důsledku rozvinutého anafylaktického šoku.

Šipka na štítku použitého auto-injektoru neukazovala směrem k jehle pera a neudávala tedy směr aplikace, jak by tomu mělo být správně, ale směřovala naopak. Je možné se domnívat, že k nesprávnému uchopení a nesprávné aplikaci EpiPen došlo v důsledku špatného označení použitého injekčního pera.

(Pokračování na str. 2)

## ■ ROSIGLITAZON – POZASTAVENÍ REGISTRACE VE STÁTECH EU (pokračování ze str. 1)

V červenci 2010 bylo v EMA zahájeno nové přehodnocení rosiglitazonu. Důvodem byly dvě nové publikace zpochybňujících kardiovaskulární bezpečnost léku. Jedná se o doplněnou metaanalýzu Nissena<sup>2</sup> a observační studii Graham et al. srovnávající léčbu rosiglitazonem a pioglitazonem<sup>3</sup>.

Výbor CHMP ukončil na jednání v září 2010 své hodnocení se závěrem, že poměr přínosů a rizik léčby rosiglitazonem je již nadále nepříznivý. Léčení pacienti s diabetes mellitus 2. typu mají jen v důsledku samotné choroby zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, další zvyšování tohoto rizika léčbou není přijatelné. SPC již obsahuje možná doporučení ke snížení kardiovaskulárního rizika, žádná jiná doporučení, která by mohla zlepšit bezpečnost léčby, nejsou známa.

Rozhodnutí Výboru CHMP vstoupí v platnost po schválení Evropskou komisí, které je očekáváno v dohledné době.

### Současné doporučení pro lékaře

Lékaři by již neměli nadále předepisovat pacientům léčivé přípravky s obsahem rosiglitazonu, ale podle potřeby je převést na jinou léčbu. Nabízí se možnost náhrady pioglitazonem, příbuznou látkou ze skupiny thiazolidindionů. Pro pioglitazon existuje dosud méně údajů než pro rosiglitazon, riziko ischemické choroby srdeční však u něj nebylo dosud prokázáno. Náhrada rosiglitazonu je ponechána na individuálním posouzení každého lékaře.

### Literatura:

- <sup>1</sup> Nissen SE, Wolski K. Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471.
- <sup>2</sup> Nissen SE et al. Rosiglitazone revisited. An updated meta analysis of risk for myocardial infarction and cardiovascular mortality. *Arch Intern Med* 2010 Jul 26; 170(14): 1191-1201.
- <sup>3</sup> Graham DJ et al. Risk of acute myocardial infarction, stroke, heart failure, and death in elderly Medicare patients treated with rosiglitazone or pioglitazone. *JAMA* 2010 Jul 28; 304(4): 411-8.

## ■ METFORMIN A RIZIKO LAKTÁTOVÉ ACIDÓZY

Metformin je látka ze skupiny biguanidů, používaná jako lék první volby k léčbě diabetes mellitus 2. typu, obzvláště u pacientů s nadváhou a obezitou, tehdy, když selhala dietní a režimová opatření. V Evropě se používá už od r. 1958, v současné době je to celosvětově nejvíce používané perorální antidiabetikum. V České republice bylo v loňském roce distribuováno 149 234 042,5 definovaných denních dávek metforminu, z čehož lze odhadnout přibližný počet více než 400 000 pacientů, léčených v ČR metforminem v roce 2009.

Metformin snižuje bazální i postprandiální hladinu glukosy v plasmě, avšak nestimuluje sekreci insulinu, a proto zpravidla nepůsobí hypoglykémii. Jeho účinek je zprostředkován několika různými mechanismy – snižováním glukoneogenezy v játrech, zvyšováním citlivosti na insulin ve svalech a zpomalením vstřebávání glukosy ve střevech. U metforminu byl doložen vliv na snížení rizika komplikací diabetu a celkové mortality o přibližně 30 % ve srovnání s léčbou insulinem a deriváty sulfonylurey a o 40 % ve srovnání s léčbou dietou<sup>1,2</sup>. Metformin navíc nepůsobí nárůst tělesné hmotnosti<sup>1,3</sup> a byl prokázán mírný pozitivní vliv metforminu na hladinu LDL cholesterolu a triglyceridů<sup>3</sup>.

Pokud je metformin používán podle schválených doporučení, je relativně dobře bezpečný. Velmi často sice působí gastrointestinální potíže (nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha, flatulence, nechutenství), tyto potíže však většinou nebývají závažné, během léčby obvykle spontánně odezní a lze je snížit vhodným způsobem podávání (pomalé zvyšování dávky, rozdělení do více denních dávek, užívání s jídlem nebo po něm). Velmi vzácně může metformin způsobit kožní reakce, poruchu funkce jater (reverzibilní po vysazení metforminu) nebo při dlouhodobé léčbě snížení absorpce vitamínu B 12. Kromě těchto potíží je však metformin spojován s laktátovou acidózou, což je velmi závažný stav, který často končí úmrtím.

To může být pro pacienty upadající do šoku matoucí, stejně jako špatně rozlišitelné barevné označení černého a šedého konce injekčního pera. Pacienti, kteří mají doma špatně označené pero, by ho měli vyměnit v lékárně za pero označené správně.

**SÚKL doporučuje, aby lékaři pacientům připomínali způsob použití injekčního pera EpiPen a EpiPen Jr. popsany v příbalovém letáku a důrazně jim doporučili pravidelně si příbalový leták i samotný autoinjektor prohlédnout.**

**EpiPen je používán pouze nárazově v okamžiku hrozícího anafylaktického šoku a pacienti si musejí být při nutnosti jeho urgentního použití technikou podání zcela jistí.**

## Modafinil – omezení indikací

Modafinil je v klinické praxi indikován pro léčbu nadměrné denní spavosti spojené s chronickými patologickými stavy typu narkolepsie, syndromu obstrukční spánkové apnoe/hypopnoe (OSAHS) nebo středně těžké až těžké poruchy rytmu spánku-bdění při směnném provozu (SWSD). V České republice je registrován v přípravcích Vigil a Modafinil-Teva (není obchodován). Přesný způsob, jak modafinil účinkuje, není úplně znám, ale velice pravděpodobně interaguje s některými chemickými látkami v mozku, tzv. neurotransmitery jako je dopamin a noradrenalin.

V roce 2007 došlo k celoevropskému hodnocení bezpečnosti modafinilu v souvislosti s výskytem zvýšeného rizika závažných kožních hypersenzitivních projevů od erythema multiforme po Stevens-Johnson syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (hlavně u dětí) a psychiatrických poruch (např. záchvaty paniky, sebevražedné myšlení, mánie). Důvodem pro toto hodnocení byly případy jednak z klinických studií, jednak ze spontánních hlášení od lékařů. Na základě zhodnocení těchto údajů bylo v roce 2008 začleněno do textů zvýšené varování ohledně možného rizika vzniku kožních a neuropsychiatrických nežádoucích účinků. Vzhledem k tomu, že během hodnocení vyvstaly další otázky ohledně bezpečného užívání modafinilu, k nimž však nebyl dostatek informací, tudíž se nedaly jednoznačně potvrdit či vyvrátit, byl držitel registračního rozhodnutí originálního přípravku vyzván, aby shromáždil veškerá dostupná data o bezpečnosti a účinnosti tak, aby bylo možné posoudit, zda prospěch léčby stále převažuje nad rizikem.

V roce 2009 pak došlo k opětovnému hodnocení všech do té doby dostupných informací. Pozornost se soustředila hlavně na dlouhodobé užívání modafinilu a možný vznik závislosti, „off-label use“ (tj. užívání v rozporu se schváleným textem SPC), užívání v těhotenství, zneužívání a v neposlední řadě na otázku dostatečné účinnosti v některých indikacích. A právě zhodnocení účinnosti vedlo Výbor pro humánní léčivé přípravky (dále jen Výbor) k závěru, že přínosy léčby modafinilem převyšují její rizika **pouze** v případě podávání v **indikaci narkolepsie**. V ostatních indikacích **podávání modafinilu Výbor nedoporučuje**. Výbor také poukázal na to, že s užíváním modafinilu je spojeno jisté kardiovaskulární riziko a doporučil, aby modafinil byl kontraindikován u pacientů s nekontrolovanou středně těžkou až těžkou hypertenzí a u pacientů s poruchami srdečního rytmu.

Metformin snižuje aktivitu enzymu pyruvát dehydrogenázy, což vede ke zvýšení metabolismu pyruvátu na laktát s výsledným zvýšením tvorby kyseliny mléčné. Při normální funkci ledvin je nadbytek kyseliny mléčné snadno ledvinami odstraňován. Pokud však je vylučování laktátu ledvinami omezeno nebo je jinak zvýšena jeho produkce, může dojít ke kumulaci kyseliny mléčné v organismu a rozvoji laktátové acidózy. Mezi rizikové faktory laktátové acidózy tak patří selhání ledvin, srdeční selhání, porucha funkce jater, alkoholismus, excesivní příjem alkoholu, hypoxické stavy, sepse, šok. Určitým rizikovým faktorem je sám o sobě i vysoký věk.

Jiná látka ze skupiny biguanidů – fenformin – se pro riziko laktátové acidózy přestala používat už v roce 1977. Výskyt laktátové acidózy u této látky byl asi 60 případů na 1 milion pacientů léčených 1 rok. Metformin má odlišný mechanismus účinku a podle mnoha studií nepůsobí významné zvýšení hladin laktátu. Výskyt laktátové acidózy ve vztahu k metforminu se uvádí přibližně 3,3 – 9,7 případů na 100 000 pacientů léčených 1 rok<sup>3,6,7</sup>. Mnoho autorů předpokládá, že k laktátové acidóze u pacientů léčených metforminem dochází pouze tehdy, když nejsou dodržovány kontraindikace a metformin je podáván pacientům se známými rizikovými faktory<sup>4</sup>. Laktátová acidóza se vyskytuje i u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří nebyli léčeni metforminem. Diabetes sám o sobě bývá spojen s hypoperfuzí až hypoxií tkání a tím může predisponovat k rozvoji laktátové acidózy. Laktátová acidóza se vyskytuje také u osob bez diabetu, zejména ve spojení s infekcemi, rakovinou, jaterním nebo renálním selháním.

Laktátová acidóza nebyla zjištěna u pacientů léčených metforminem ve studiích, existují jen případy spontánních hlášení. V USA bylo při léčbě prvního cca 1 milionu pacientů metforminem hlášeno 47 případů laktátové acidózy, z nich 20 bylo fatálních. Ve 43 případech měli pacienti renální selhání nebo jiné rizikové faktory pro rozvoj laktátové acidózy. Někteří autoři považují roli metforminu v hlášených případech laktátové acidózy pouze jako „innocent bystander“<sup>8</sup>.

K laktátové acidóze dochází, když se v těle nahromadí více kyseliny mléčné, než může být metabolizováno. Rozvíjí se těžký klinický stav, který ve 40 až 70 % případů končí fatálně i přes intenzivní terapii<sup>5</sup>. Mezi příznaky rozvíjející se laktátové acidózy patří nevolnost, bolest břicha, zvracení, hyperventilace, hypotenze, tachykardie, šok, letargie až koma. Příznaky se zpravidla vyvíjejí a prudce zhoršují během několika málo dní.

Dle schváleného souhrnu informací o přípravcích s obsahem metforminu je léčba kontraindikována u pacientů s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu menší než 60 ml/min), u akutních stavů, které mohou funkci ledvin ovlivnit (jako je dehydratace, závažné infekce, šok, i.v. podání jodovaných kontrastních látek), u onemocnění vedoucích ke tkáňové hypoxii (kardiální nebo respirační insuficience, nedávný infarkt myokardu, šok), u jaterní insuficience, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismu.

SÚKL registruje v databázi nežádoucích účinků z ČR od r. 2004 do 10. 10. 2010 celkem 13 hlášených nežádoucích účinků, kdy přípravkem podezřelým z vyvolání reakce byl metformin. Z toho byla 6x hlášena laktátová acidóza, v pěti případech končící úmrtím. 3x byly hlášeny gastrointestinální potíže (křeče v břiše, průjemy, nevolnost, zácpa), 2x byl hlášen toxoalergický exantém, ovšem v obou případech pacienti užívali ještě několik dalších léků včetně ampicilinu, který může být také důvodem kožní reakce. V 1 případě byla hlášena porucha srdečního rytmu (palpitace, extrasystoly) u pacienta léčeného kombinací metforminu a vildagliptinu. V 1 případě byla hlášena fraktura humeru při léčbě kombinací metforminu a rosiglitazonu. Zvýšený výskyt fraktur je však podle údajů ze studie spojován s léčbou rosiglitazonem (studie ADOPT, RECORD).

### Laktátová acidóza byla hlášena v následujících případech:

- Muž 67 let, užíval metformin v dávce 1700 mg/denně. Přijat k hospitalizaci pro laktátovou acidózu a multiorganové selhání. Kyselina mléčná 6,3 mmol/l, kreatinin v krvi 527,1 μmol/l. Stav zlepšen po dialýze.
- Žena 77 let, metformin v dávce 1700 mg/denně. Souběžně užívala Glycerol trinitrát, Letrox, Vasocardin, Quamatel, Tenaxum, Mamonil, Furon, Prednison, Thyreotom, Prestarium, Detralex, Anopyrin. Přijata k hospitalizaci s kritickou laktátovou acidózou

(kyselina mléčná 9,6 mmol/l, kreatinin 819,2 μmol/l). Zemřela i přes intenzivní léčbu.

- Muž 70 let, v anamnéze CHOPN a chronická renální insuficience (kreatinin 198 μmol/l), souběžná léčba theofylin. Metformin 3400 mg/denně podáván krátce. Rozvoj nausey, zvracení, neklidu, progresivní poruchy vědomí, hypotenze, dehydratace, tachypnoe. Přijat k hospitalizaci, laktát 21,95 mmol/l, kreatinin 900 μmol/l. Zemřel za 23 h po přijetí.
- Žena 58 let, metformin 2550 mg/denně cca 16 měsíců. V anamnéze kromě DM 2. typu hypertenze, Leidenská mutace, dyslipidémie, hyperurikémie. Souběžně užívala Anopyrin, Triasyn, Glyvenol, Milurit, Moduretic, Glimepirid, Atorvastatin. Pro nauseu vyšetřena u PL, odeslána na chirurgii, kde vyloučena NPB, odeslána domů. Za 3 dny volána RLP, průjem, zvracení, bolesti zad, neklid, hyperventilace. Při příjmu na JIP bezvědomí, ak. renální selhání, laktátová acidóza, smrt.
- Žena 70 let, metformin 2550 mg/denně. Souběžně užívala Atorvastatin, Betaxu, Amlodipin, Furon, Micardis, Cynt. Necítila se dobře, přišla sama do nemocnice, odtud RLP na ARO jiné nemocnice, zhoršení stavu, laktát 4,9 mmol/l, zemřela po 3 dnech dialýzy.
- Žena 53 let, metformin 2000 mg/denně 4 měsíce. V anamnéze těžká obezita, nedodržovala životosprávu. Souběžná léčba Moduretic, Lokren, Milurit, Tramal, Ac. folicum. 3 dny prudké zhoršování stavu – zvracení, snížená diuréza. Přijata k hospitalizaci v semikomatu, laktát 16,2 μmol/l. Zemřela po 4 dnech intenzivní léčby.

Ve 3. případě je doloženo chybné podávání metforminu. Pacient se špatnou renální funkcí (kreatinin 198 μmol/l) neměl metformin vůbec dostat, byl však léčen dokonce enormní dávkou (3400 mg/denně).

Vztah léčby metforminem ke vzniku laktátové acidózy není jednoznačný. Laktátová acidóza se vyskytuje u několika málo pacientů ze 100 000 léčených metforminem 1 rok. Většina z postižených měla některé rizikové faktory, které by správně měly znamenat kontraindikaci léčby. Na druhé straně má léčba metforminem oproti insulinu, derivátům sulfonylurey nebo pouhé dietě prokázané snížení úmrtnosti diabetiků 2. typu v řádu procent. Poměr přínosů a rizik metforminu je tedy příznivý.

Zamezit velmi vzácnému, avšak závažnému riziku laktátové acidózy ve vztahu k metforminu je velmi pravděpodobně možné dodržováním kontraindikací léčby. Pokud se laktátová acidóza začne rozvíjet, potom má klíčový vliv na její závažnost včasná diagnostika a léčba. Proto je nutné, aby lékaři i pacienti byli poučeni o příznacích, nepodceňovali je a při opodstatněném podezření byla léčba ihned ukončena a pacient transportován do nemocnice, kde bude zahájena urgentní intenzivní léčba.

#### Literatura:

- 1 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998; 352(9131): 854–65.
- 2 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. [10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes](#). *N Engl J Med*. 2008; 359(15): 1577–89.
- 3 Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. [Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus](#). *Ann Intern Med*. 2007; 147(6): 386–99.
- 4 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. [Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis](#). *Arch Intern Med*. 2003; 163(21): 2594–602.
- 5 Nicks BA. Lactic acidosis, <http://emedicine.medscape.com/article/768159-overview>.
- 6 Salpeter S, Greyber E, Pasternak G, Salpeter E. [Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus](#): Cochrane Database Syst Rev 2010 Jan; (1): CD002967.
- 7 Brown JB, Pedula K, Barzilay J et al. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998 Oct; 21(10): 1659-63.
- 8 Misbin RI. The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes, <http://emedicine.medscape.com/article/768159-overview>.

### Isotretinoin a závažné kožní reakce

Isotretinoin k celkovému podání je retinoid indikovaný k léčbě těžkých forem akné (jako je acne nodulocystica/conglobata nebo forma akné s rizikem trvalého zjizvení) rezistentních k standardní terapii systémovými antibiotiky a zevní terapii. V ČR jsou s obsahem isotretinoinu ve formě kapslí registrovány přípravky Roaccutane, Aknenormin a Curacné.

Za uplynulých 25 let, kdy je isotretinoin na trhu, byl předepsán přibližně 16 milionům pacientů na celém světě. Na základě revize globální databáze nežádoucích účinků společnosti Roche uskutečněné v dubnu 2010 bylo v souvislosti s isotretinoinem celosvětově hlášeno 66 případů závažných kožních reakcí: 44 případů erythema multiforme (EM), 15 případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), 5 případů toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Ve 4 případech EM došlo k opětovným projevům erythema multiforme poté, co byla léčba isotretinoinem znovu zahájena. I když existují vysvětlení a zavádějící faktory pro většinu hlášených případů, příčinná souvislost mezi isotretinoinem a uvedenými závažnými kožními reakcemi nemůže být vyloučena.

Přestože zjištěný výskyt uvedených kožních reakcí je velmi vzácný, je na ně potřeba během léčby pamatovat a při objevení příznaků ihned léčbu isotretinoinem přerušit. Pro zvládnutí SJS a TEN jsou důležitými faktory časná diagnóza a okamžité vysazení podezřelého přípravku. Léčba by měla být v souladu s příslušnými doporučeními léčebnými postupy. Tyto nežádoucí účinky jsou spojeny s vysokým stupněm úmrtnosti; úmrtnost SJS je 1-5 %, TEN 25-30 %. Prognóza je závislá na rychlosti vysazení příslušného léku.

EM by měl být řešen v souladu s doporučeními léčebnými postupy, které mohou zahrnovat léčbu antibiotiky nebo kortikosteroidy.

V ČR byly dosud hlášeny 2 kožní reakce po celkovém podání isotretinoinu – erytematopapulózní projevy na pažích a hrudi a hypertrichóza obličeje.

## POČET HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÝCH SÚKL OD ČERVENCE DO ZÁŘÍ 2010

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) shromažďuje hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ), které se vyskytnou na území České republiky. Hlášení mohou zaslat jednak zdravotničtí pracovníci přímo na SÚKL (což je i jejich zákonná povinnost) nebo je posílají držitelům rozhodnutí o registraci (farmaceutickým společnostem), které mají povinnost je předat na SÚKL. Od července do září 2010 bylo zasláno 282 hlášení podezření na NÚ, z nichž 218 hlášení (78 %) zaslali zdravotničtí pracovníci a 64 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder). Z 218 hlášení od zdravotnických pracovníků souviselo 101 NÚ s podáním vakcíny, z nich 57 hlášení bylo po BCG vakcinaci (tabulka 1).

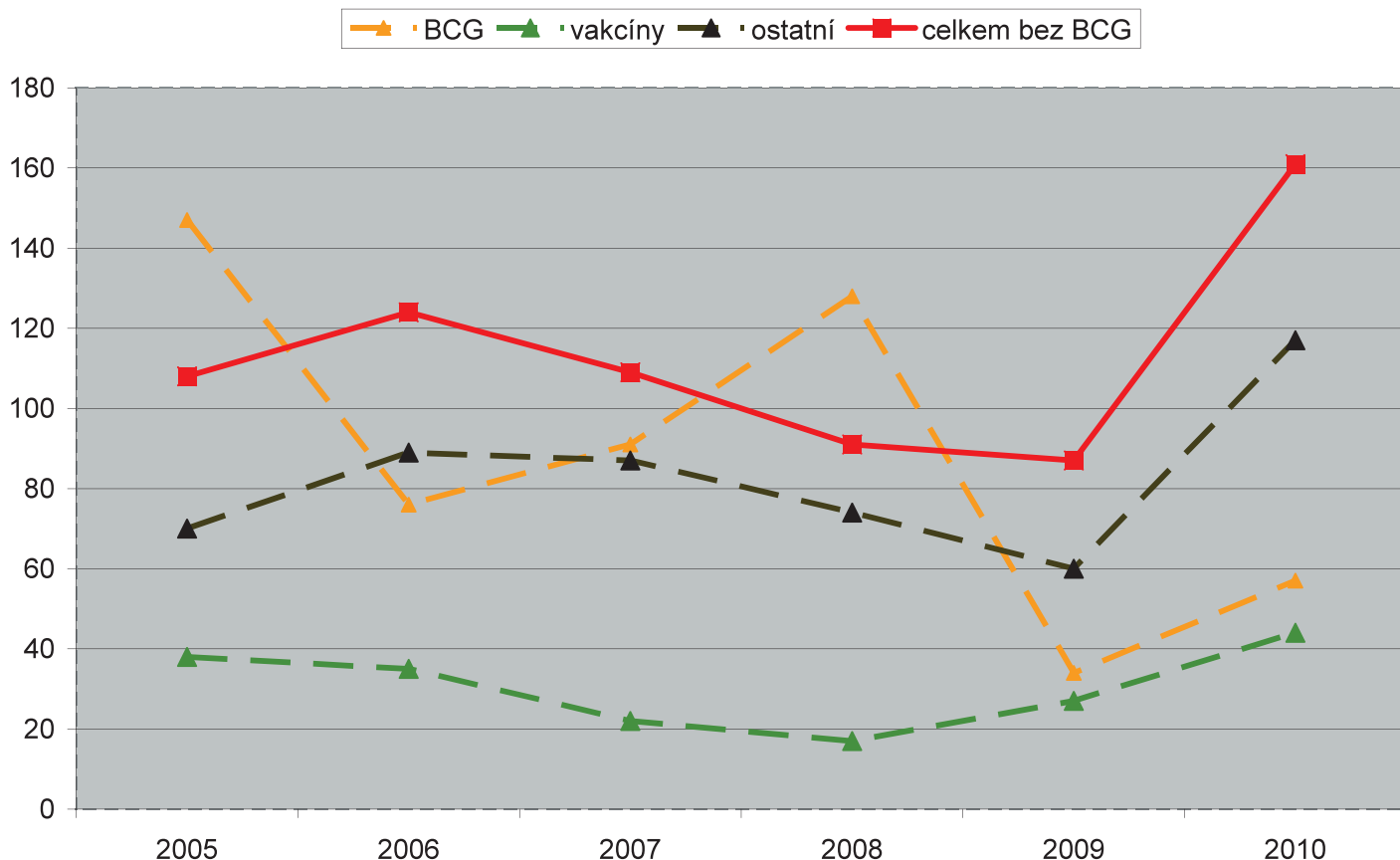
**Tabulka 1.** Počty hlášení od zdravotnických pracovníků za 3. čtvrtletí 2010

	počet	%
BCG	57	26
vakcíny	44	20
ostatní	117	54
celkem	218	100

Zdravotničtí pracovníci zaslali nejvíce hlášení za srovnatelné období od roku 2005 (viz graf). Ve třetím čtvrtletí se udržel trend zvyšujícího se počtu hlášení po podání jiných přípravků než BCG vakcíny. Oproti průměrnému počtu hlášení v letech 2005–2009 se počet hlášení po jiných léčivých přípravcích než BCG vakcíně zvýšil 1,6x. Počty hlášení po BCG vakcinaci naopak klesají: oproti téměř 60 % ze všech hlášení v roce 2005 nebo 2008 v letošním třetím čtvrtletí představovala hlášení po podání BCG vakcíny 26 % ze všech hlášení.

**Děkujeme všem lékařům, kteří hlásí nežádoucí účinky, s nimiž se setkali u svých pacientů.**


**Graf:** Počet hlášení za třetí čtvrtletí v letech 2005-2010



## Jak hlásit nežádoucí účinky léčiva?


### Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží elektronický či listinný formulář

Formulář v elektronické i v listinné podobě je Vám k dispozici na adrese [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)



**farmakovigilance**  
BEZPEČNÁ LÉČIVA

**HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ  
na nežádoucí účinek léčiva**



**SÚKL**  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

**1. Informace o hlásícím**

**Jméno a adresa osoby podávající hlášení**  
(důvěrná informace - SÚKL nedsdílje jiným subjektům)

Datum tohoto hlášení: den [ ] měsíc [ ] rok [2] [0] [ ] Hlášeno také držitelem  ANO  NE  
Zdravotnický pracovník  ANO  NE

Razítko: \_\_\_\_\_

**2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku**

**INFORMACE O PACIENTOVI**

Iniciály pacienta: \_\_\_\_\_ Pohlaví:  muž  žena

Datum narození: den [ ] měsíc [ ] rok [ ] [ ] [ ] Věk: [ ] [ ]

Nástup reakce: den [ ] měsíc [ ] rok [2] [0] [ ]

**VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCNÉ REAKCI**

Pacient zemřel [ ] [ ] [ ] [2] [0] [ ]

Došlo k ohrožení života

Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení

Vznikly trvalé následky

Vrozená vada / perinatální poškození

Jiná lékařsky významná událost

Popis nežádoucího/cích účinku/ů

---

Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení)

Další podstatné anamnestické údaje

**3. Informace o léčivu / léčivech**

Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku										Číslo šarže:	
Obchodní název	síla	dávkování	podávání od / do							způsob/y podávání	indikace pro podání
			den	měsíc	rok	/	den	měsíc	rok		
							/				
							/				

**Souběžná léčiva** (včetně léků podávaných až 3 měsíce před výskytem účinku)

**Léčba nežádoucího účinku**

Odezněla reakce po vysazení léčiva?  
 ANO  NE  neaplikovatelné

Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva?  
 ANO  NE  neaplikovatelné

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVŠT NA DALŠÍCH STRANÁCH ANEBŮ LZE PŘÍPOJIT DALŠÍ RELEVANTNÍ DOKUMENTY (NAPŘ. VÝLEDKY VYŠETŘENÍ, LÉKÁRSKÉ ZPRÁVY)

Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, na adresu:  
SÚKL, Farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, fax: 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Prosíme o co nejúplnější vyplnění formuláře. Pokud na formuláři není dostatek místa, neváhejte připojit další listy či přílohy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevní protokol atd. Formulář odešlete i tehdy, pokud nejsou známy všechny údaje.

## Co hlásit?

**Ze zákona o léčivech vyplývá povinnost lékaře hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Hlaste prosím i zneužití nebo zneužívání, předávkování, nebo máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.**

Vyplněné formuláře v listinné podobě

## „Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku“

zasílejte prosím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, 100 41 Praha 10, Šrobárova 48  
fax: 271 732 377, 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz