

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

V návaznosti na předchozí číslo našeho zpravodaje, ve kterém jsme uváděli obecnou statistiku hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv, která SÚKL obdržel během předchozího roku 2019, a také podrobnější bilanci hlášení na vakcíny v tomto roce, věnujeme se v tomto čísle přehledu častějších hlášení na některá další léčiva či skupiny léčiv za r. 2019. Jsou zde uvedeny přehledy hlášení podezření na nežádoucí účinky antibiotik, antidepresiv a antipsychotik, antidiabetik, antikoagulancií a antitrombotik, hypolipidemik, imunosupresiv, analgetik a antipyretik (ATC N02B – „jiná analgetika a antipyretika“) a onkologik.

Do rubriky „Nahlásili jste nám“ jsme vybrali 2 kazuistiky z došlých hlášení, shodou okolností se obě týkají antidiabetika. Tyto kazuistiky mají ale také obecnější význam. Zatímco v případě gliklazidu byl hlášen možný, již známý nežádoucí účinek s adekvátní časovou souvislostí mezi zahájením léčby a zjištěním anémie, v případě dulaglutidu jde o nahlášení podezření na nežádoucí účinek (maligní nádor pankreatu), který dosud není znám, tj. není očekávaný a není popsán v souhrnu údajů o přípravku (SmPC). Nicméně při registraci dulaglutidu bylo možné riziko karcinomu pankreatu posuzováno a jako nedostatečně ověřené bylo zařazeno mezi potenciální rizika, která je nutně během poregistračního používání přípravku zvýšeně sledovat. Proto má takovéto hlášené podezření na možný (dosud nejasný) nežádoucí účinek mimořádně

velkou cenu. Všechna podezření na závažné nežádoucí účinky z celého světa jsou předávána do databáze EudraVigilance, kterou spravuje Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Zde jsou hlášení pravidelně kontrolována statistickými metodami, a pokud je zjištěno, že určitý typ reakce se významně častěji vyskytuje ve spojení s určitou léčivou látkou, je zahájeno podrobné kvalitativní hodnocení nejen všech hlášených případů, ale také dat ze studií a z literatury. Tak je možné prokázat nový, dříve neznámý nežádoucí účinek léčiva. Každé nahlášené podezření na nežádoucí účinek má tedy význam, může se jednat právě o hlášení, které poukáže na zvýšený výskyt určitého nežádoucího účinku a bude se podílet na zahájení podrobného hodnocení nového signálu, jehož výsledkem může být poznání nového nežádoucího účinku. Každý, kdo hlásí svá podezření na závažné či neočekávané nežádoucí účinky, tak napomáhá lepšímu poznání bezpečnostního profilu léčiv a tím zlepšuje výsledky léčby.

Obsah

Úvod

► **strana 1**

Nahlásili jste nám...

Gliklazid a riziko vzniku anémie

► **strana 2**

Dulaglutid a maligní nádor pankreatu

► **strana 3**

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2019

► **strana 4**

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

► **strana 11**

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

► **strana 11**

Přehled edukačních materiálů

► **strana 12**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

 **SÚKL**

Nahlásili jste nám...

Gliklazid a riziko vzniku anémie

V nedávné době jsme obdrželi dotaz od pacienta na možnou souvislost mezi vznikem mikrocytární hypochromní anémie a 3týdenním užíváním léčivého přípravku s obsahem gliklazidu (30 mg 2x denně) k léčbě diabetu mellitu II. typu. Naměřené hodnoty hemoglobinu byly 114 g/l a železa 4,7 μmol/l. Anémie byla léčena aplikací železa a vitamínem K (8 kapek 3x denně).

78letý polymorbidní pacient se zároveň léčil s trombocytopenií, arteriální hypertenzí, hyperplazií prostaty, imunitní trombocytopenickou purpurou, chronickou atrofickou gastritidou a cirhózou jater. Také byl sledován pro elevaci tumorových markerů CEA, CA 19-9 a AFP. Souběžně užíval léčivé přípravky s obsahem tamsulosinu, silymarinu, perindoprilu/indapamidu a kyseliny ursodeoxycholové.

Anémie je patologický stav, kdy dochází ke snížení hladiny hemoglobinu pod úroveň běžnou pro zdravou populaci, tj. pod 130 g/l u mužů a pod 120 g/l u žen. Referenční meze hladiny železa jsou 11,6–31,3 μmol/l. Anémie vzniká nejčastěji jako důsledek onemocnění jiných orgánů (např. gastrointestinálního traktu, při jaterní cirhóze, chronickém krvácení) a nedostatečné výživy. Mohou ji ale působit i různá léčiva. Přestože bývá někdy anémie (zvláště, je-li asymptomatická) podceňována, je nutno její příčinu vždy diagnostikovat a pokud možno kauzálně léčit (1). Přestože u tohoto pacienta mohla hrát roli pro vznik anémie i chronická gastritida a cirhóza jater v anamnéze, krátká časová souvislost mezi léčbou gliklazidem a zjištěním anémie poukazuje na možný vliv gliklazidu.

Gliklazid patří mezi deriváty sulfonylurey, který kromě stimulace β-buněk Langer-

hansových ostrůvků má i hemovaskulární vlastnosti. Farmakokinetika a/nebo farmakodynamika gliklazidu může být změněna u pacientů s poruchou funkce jater nebo závažným renálním selháním. Hypoglykemické epizody u těchto pacientů mohou být prolongované. Hematologické poruchy jsou vzácné (tzn. frekvence výskytu nežádoucího účinku je >1/10 000 a <1/1 000) a po ukončení léčby zpravidla reverzibilní. Patří mezi ně anémie, leukopenie, trombocytopenie a granulocytopenie. Léčba deriváty sulfonylurey u pacientů s deficitem glukoso-6-fosfátdehydrogenázy (G6PD) může vést k hemolytické anémii. Dále byly zaznamenány v souvislosti s užíváním derivátů sulfonylurey případy erytrocytopenie, agranulocytózy a pancytopenie (2).

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) evidujeme od roku 2004 do konce srpna 2020 pouze jeden další případ mikrocytární anémie u 71letého diabetika léčeného gliklazidem. V tomto případě se ale spíše jedná o progresi anémie, protože pacient užíval gliklazid 30 mg denně 6 let, než došlo k diagnóze sideropenické anémie. Žádné další hematologické změny v souvislosti s užitím gliklazidu nebo ostatních derivátů sulfonylurey (ATC: A10BB) nebyly na SÚKL hlášeny. Literatura popisuje několik případů anémie zejména v souvislosti s podáním gliklazidu (hemolytická a aplastická anémie), chlorpropamidu, tolbutamidu anebo glibenklamidu (3–6).

V popisované kazuistice jsme pacienta informovali o tom, že vliv gliklazidu na rozvoj anémie nelze vyloučit a doporučili jsme mu obrátit se na ošetřujícího lékaře a konzultovat s ním další postup léčby. Po následné

konzultaci s diabetologem a kontrole krevního obrazu byl gliklazid nahrazen p.o. anti-diabetikem ze skupiny inhibitorů dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) – linagliptinem, u kterého není nutná úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce jater ani s ohledem na věk. U tohoto léčivého přípravku není popsáno riziko anémie a ani v databázi CDNÚ nebyla chudokrevnost v souvislosti s užitím linagliptinu hlášena.

Literatura

1. Stibůrek O: Anémie při chorobách gastrointestinálního traktu. *Med. Pro Praxi* 2010; 7(2):64–86.
2. Diaprel MR, Souhrn údajů o přípravku: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC156885.pdf&type=spc&as=diaprel-mr-spc>
3. Gamstedt A, Fagerberg SE: Long-term metabolic effects of gliclazide in NIDDM. *FADL Publish* 1987; 16–19.
4. Saffouri B, Cho JH, Felber N: Chlorpropamide-induced haemolytic anaemia. *Postgrad Med J.* 1981; 57(663):44–5.
5. Bird GW, Eeles GH, Litchfield JA et al.: Haemolytic anaemia associated with antibodies to tolbutamide and phenacetin. *Br Med J.* 1972; 1(5802):728–9.
6. Vinzio S, Andrés E, Perrin A-E et al.: Glibenclamide-induced acute haemolytic anaemia revealing a G6PD-deficiency. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 64(3):181–3.

Dulaglutid a maligní nádor pankreatu

Jedno z nejnovějších antidiabetik, dulaglutid, patří mezi dlouhodobě působící agonisty receptoru pro glukagon-like peptid 1 (GLP-1). Charakteristický je svým prodlouženým biologickým poločasem 4,7 dne, a proto je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně. Mezi nejčastější nežádoucí účinky patří hypoglykémie a gastrointestinální poruchy s rizikem dehydratace (1).

Nedávno jsme obdrželi 2 lékařská hlášení s podezřením na rozvoj maligního nádoru pankreatu. Oba pacienti užívali dulaglutid 1,5 mg a léčba byla ukončena ihned po stanovení diagnózy. U 66letého diabetika byl nádor diagnostikován 21 měsíců po zahájení léčby. Pacient také užíval dlouhodobě metformin, insulin detemir a insulin aspart. U 74leté pacientky s rodinnou anamnézou rakoviny tlustého střeva došlo k rozvoji maligního nádoru pankreatu cca 1 rok od zahájení léčby dulaglutidem. Pacientka souběžně užívala metformin.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) neevidujeme od roku 2014, kdy byl léčivý přípravek schválen, do konce srpna 2020 žádné další hlášení maligního nádoru pankreatu v souvislosti s dulaglutidem ani dalšími agonisty receptoru GLP-1 jako jsou exenatid, liraglutid, lixisenatid, albiglutid a semaglutid (ATC skupina: A10BJ).

V obou případech si hlásitel není jistý, zda rozvoj popsaného nežádoucího účinku souvisí s léčbou dulaglutidem. Zároveň v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) nenalezneme žádné informace upozorňující na toto riziko. Nicméně Plán řízení rizik (RMP) pro přípravek s obsahem dulaglutidu vypracovaný držitelem rozhodnutí o registraci a schválený Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) uvádí, že mezi potenciální bezpečnostní rizika dulaglutidu patří maligní nádor pankreatu. Termín „potenciální

riziko“ znamená, že existuje možná souvislost (resp. podezření na možnou souvislost) s užíváním léčivého přípravku a její případné potvrzení by mělo dopad na poměr přínosů a rizik daného léku. Je tedy nezbytné další pravidelné hodnocení tohoto potenciálního rizika.

GLP-1 agonisté stimulují na glukóze závislou sekreci inzulínu. Existují důkazy, že inzulín a inzulínu podobné růstové faktory mohou podporovat tvorbu nádorů. Nicméně přesný mechanismus účinku nebyl popsán. Doposud nebyly také identifikovány žádné specifické rizikové faktory ani skupiny pacientů, které by mohly být více ohroženy. Společná publikace FDA a EMA uvádí, že data poukazující na míru asociace jsou protichůdná. Dosud nebyl zjištěn kauzální vztah mezi dulaglutidem a maligním nádorem pankreatu (2). Jelikož publikovaná data mají své limity a zároveň probíhají pozorovací studie bezpečnosti s cílem objasnit možné riziko, SÚKL považuje za důležité upozornit lékaře na tyto informace.

Zatím je vědecky podloženo a uvedeno v SmPC, že používání agonistů GLP-1 receptoru je spojeno s rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Frekvence výskytu tohoto nežádoucího účinku byla na základě výsledků klinického hodnocení a postmarketingového hlášení stanovena jako vzácná (tzn. frekvence výskytu je $>1/10\ 000$, $<1/1\ 000$). Pacienti by proto měli být informováni o příznacích akutní pankreatitidy a při podezření na ni by měl být dulaglutid vysazen. Pokud je pankreatitida potvrzena, neměl by být dulaglutid znovu podáván.

Bylo také popsáno, že podání dulaglutidu souvisí se zvýšením pankreatických enzymů (lipáza a/nebo pankreatická amyláza) oproti výchozímu stavu průměrně o 11 až 21 %. Pokud nejsou přítomny další známky a příznaky akutní pankreatitidy, není pouhé zvýšení pan-

kreatických enzymů ukazatelem akutní pankreatitidy (1).

V databázi CDNÚ evidujeme pouze 1 hlášení lehké akutní pankreatitidy u 56leté pacientky diagnostikované 3 měsíce po zahájení léčby dulaglutidem. Léčivý přípravek byl vysazen, nahrazen inzulínovou terapií a pacientka se postupně uzdravuje. Dále nám byly nahlášeny případy akutní pankreatitidy a edematózní pankreatitidy po podání exenatidu. V obou případech došlo k vysazení léku a zlepšení zdravotních stavů pacientů. V jednom případě však pacient neinformoval svého ošetřujícího lékaře před zahájením léčby exenatidem, že v minulosti pankreatitidu prodělal.

Rádi bychom upozornili na to, že maligní nádor pankreatu není prokázaným rizikem dulaglutidu, nicméně patří mezi potenciální rizika, která jsou od registrace průběžně sledována. Nádory jako možné nežádoucí účinky léčiv jsou však všeobecně velmi málo hlášeny. Je to proto, že nádory zejména u starší populace se vyskytují i bez lékové příčiny, navíc nádor roste delší dobu a pokud je dlouhodobě užíván určitý lék, málokdo bude pomýšlet na nežádoucí účinky. Pokud lékař zaznamená rozvoj nádoru pankreatu u pacienta léčeného dulaglutidem, měl by získat podezření na možný vliv této léčby a své podezření na nežádoucí účinek nahlásit. Tím velmi přispěje k lepšímu poznání bezpečnostního profilu dulaglutidu.

Literatura

1. Trulicity, Souhrn údajů o přípravku. Zveřejněn 08/11/2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_cs.pdf
2. Trulicity, Souhrn Plánu řízení rizik (RMP), EMA/601943/2014. Zveřejněn 08/11/2019: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/trulicity-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf

Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v r. 2019

ANTIBIOTIKA

V roce 2019 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 273 podezření na nežádoucí účinek (NÚ) v souvislosti s podáním systémových antibakteriálních léčiv, což představuje asi 8% z celkového počtu 3 568 hlášení přijatých v roce 2019. Počet hlášení na tuto skupinu léčivých přípravků je srovnatelný s předchozími léty, kdy bylo zasláno 281 hlášení v roce 2017 a 280 hlášení v roce 2018.

Stejně jako v minulých letech bylo nejčastěji hlášeno podezření na nežádoucí účinky beta-laktamových antibiotik (123 hlášení), z nich v 57 případech bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky penicilinových antibiotik (vůbec nejčastěji na nepoužívanější amoxicilin nebo amoxicilin v kombinaci s inhibitorem betalaktamázy - 36 případů), v 59 případech bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky jiných beta-laktamů (nejčastěji na cefuroxim ve 26 případech) a v sedmi případech bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinek po kombinované léčbě peniciliny a jinými beta-laktamy.

Pořadí počtu hlášení na ostatní skupiny antibiotik se v minulém roce ovšem změnilo a skupinu makrolidových antibiotik, která byla v předchozích letech na druhém místě, vystřídala skupina chinolonů se 45 hlášeními, zastoupená převážně hlášeními na ciprofloxacin (35 hlášení). Důvodem je větší počet především patientských hlášení zaslanych po zveřejnění výsledků přehodnocení chinolonových antibiotik a jejich potenciálně dlouhodobých nežádoucích účinků. Na třetím místě s 38 hlášeními figuruje skupina tzv. jiných antibiotik (ATC J01X) a to především díky relativně vysokému počtu hlášení na **nitrofurantoin** (21 hlášení), o kterém jsme již v minulosti informovali ve třetím čísle

zpravodaje z roku 2019. Následují sulfonamidy (35 hlášení), zastoupené především kotrimoxazolem (33 hlášení), makrolidy s 30 hlášeními, klindamycin s 15 hlášeními, tetracykliny s 10 a aminoglykosidová antibiotika s 9 hlášeními.

Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky **amoxicilinu a kombinace amoxicilinu s inhibitorem betalaktamázy** (36 hlášení), ale v porovnání s předchozím rokem, kdy bylo hlášeno 63 případů, došlo k výraznému snížení počtu nahlášených případů. Struktura hlášených reakcí ovšem zůstává stejná. Nejčastěji jsou hlášeny různé kožní reakce (17 případů, v osmi případech byla reakce závažná a v jednom z těchto případů byla vyrážka doprovázena rozvojem akutní hypotenze). V sedmi případech bylo nahlášeno postižení gastrointestinálního traktu (nejčastěji průjem), v šesti případech byla hlášena reakce v dutině ústní (především šlo o postižení jazyka) a ve čtyřech případech neúčinnost léčby. Ostatní reakce byly hlášeny jednotlivě a souvislost s podáním amoxicilinu nebo potencovaného amoxicilinu u nich není možno potvrdit.

Pro **ciprofloxacin** bylo zasláno celkem 35 hlášení, nejčastěji se jednalo o různá postižení svalů, kloubů, nervů a šlach (hlášeno v 16 případech, ovšem pouze 7 z nich bylo nahlášeno nebo potvrzeno lékařem či jiným zdravotnickým pracovníkem). V šesti případech byla hlášena neúčinnost nebo progresivní zánětlivého onemocnění a ve čtyřech případech nezávažná kožní reakce. V jednom dalším případě byla hlášena závažná kožní reakce (Stevens Johnsonův syndrom).

Mezi 33 zaslanymi hlášeními na **kotrimoxazol** dominují kožní nežádoucí účinky (24 případů). V šesti případech bylo nahlášeno postižení gastrointestinálního

traktu (nejčastěji zvracení a/nebo průjem). Z ostatních antibiotik stojí za zmínku ještě **cefuroxim** s 26 hlášeními. U cefuroximu byly podobně jako u jiných antibiotik nejčastěji hlášeny různé kožní reakce a gastrointestinální příznaky (obojí v 8 případech).

ANTIDEPRESIVA, ANTIPSYCHOTIKA

Za rok 2019 bylo přijato 94 hlášení, která zahrnovala celkově 27 podezřelých léčivých látek (LL) ze skupiny ATC N05A (**15; antipsychotika**) a/nebo N06A (**12; antidepresiva**). Z tohoto počtu hlášení bylo 21 získaných z literatury a zbylých 73 představovalo spontánní hlášení. Jako závažná bylo označeno 55 hlášení, přičemž smrt pacienta byla zaznamenána ve 4 hlášeních. Nejvíce hlášení pocházelo od samotného pacienta (43) a mezi zdravotnickými pracovníky byl nejčastěji uveden jako hlásitel ošetřující lékař (41), farmaceut (5) nebo jiný zdravotnický personál (5).

Ze skupiny antidepresiv byly nejčastěji podezřelé LL trazodon (12 hlášení), sertralín (10 hlášení), escitalopram (6 hlášení), citalopram (6 hlášení), mirtazapin (5 hlášení) a vortioxetin (5 hlášení). V případě antipsychotik to byly risperidon (10 hlášení), olanzapin (8 hlášení), kvetiapin (7 hlášení), flupentixol (4 hlášení) a aripiprazol (4 hlášení). Reakce, které byly nejčastěji spojovány s těmito ATC skupinami byly únava (13x), somnolence (10x), insomnie (7x) a závrať (6x).

Antidepresivum **trazodon** byl v 8 hlášeních podán jako jediné léčivo a nahlášené reakce představovaly např. leukopenie, insomnie, nazální kongesce, noční můry, ospalost, únava, zvýšené jaterní testy, depersonalizace, bolest v epigastriu a noční enuréza. Jako příklad uvádíme hlášení

s dobře popsanou pozitivní rechallenge u pacientky, které byl po několika letech znovu nasazen trazodon na posttraumatický stav se stavy úzkosti. Pacientka nejprve užívala 50 mg/den a následně jí byla dávka zvýšena na 100 mg/den. Již od začátku léčby pacientka pociťovala nadměrnou ospalost, avšak její psychický stav se zlepšil. K nadměrné únavě se dále přidaly noční můry a bolest v epigastriu. Pacientka udává, že již před několika lety užívala trazodon a provázely ji obdobné stavy ospalosti a únavy během dne. Dle SmPC se jedná o očekávané nežádoucí účinky (1) a svůj zdravotní stav bude pacientka řešit s ošetřujícím lékařem.

V případě **risperidonu**, který byl podán v 8 hlášeních jako jediné léčivo, byly nahlášený například tyto reakce: generalizovaná kopřivka, ospalost, útlum, extrapyramidové symptomy, ztráta vědomí, hluboká žilní trombóza, poruchy spánku, sluchové halucinace a hyperprolaktémie. Jako příklad uvádíme hlášení s dobře popsanou pozitivní dechallenge u 10letého pacienta s poruchou chování, kterému byl nasazen risperidon při propuštění z psychiatrické léčebny. Souběžná léčiva byla methylfenidát, atomoxetin a levomepromazin. U pacienta se objevily křeče dolních končetin, bolest hlavy, úklon hlavy k pravému rameni, zkroucení těla a epistaxe. Stav byl hodnocen jako velice pravděpodobné extrapyramidové příznaky a byla nutná další hospitalizace. Risperidon byl psychiatrem vysazen a následně došlo ke klinickému zlepšení stavu pacienta. Dle SmPC patří extrapyramidové příznaky a epistaxe mezi očekávané nežádoucí účinky (2).

Mimo jiné byly s poměrně vysokou incidencí hlášeny velmi závažné nežádoucí účinky zahrnující post-injekční syndrom s deliriem a sedací (5x) a maligní neuroleptický syndrom (4x). Přestože se jedná o očekávané nežádoucí účinky, považujeme za vhodné na tato 2 rizika antipsychotik upozornit.

Post-injekční syndrom s deliriem a sedací

Non-compliance v léčbě pacientů se schizofrenií se odhaduje mezi 40–60%. Jednou z možností, jak zvýšit compliance těchto pacientů, je podání antipsychotika intramuskulárně. Oproti perorální formě představuje tato léková forma riziko v podobě post-injekčního syndromu s deliriem a sedací (3), který byl nahlášen v roce 2019 5x po podání intramuskulárního olanzapinu.

Dle SmPC docházelo v klinických studiích k reakcím vzácně (<1 z 1 000 injekcí) mezi 1 a 3 hodinami po aplikaci a velmi vzácně (<1 z 10 000 injekcí) po 3 hodinách. Ve většině případů se prvotní známky a příznaky spojené s touto reakcí objevily v průběhu 1 hodiny po injekci a ve všech případech bylo hlášeno plné zotavení během 24–72 hodin po injekci. U většiny těchto pacientů došlo k rozvoji známek sedace (v rozmezí od mírné sedace až po kóma) a/nebo deliria, (včetně zmatenosti, dezorientace, agitovanosti, úzkosti a dalších kognitivních poruch). Mezi další zaznamenané příznaky patřily extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agresivita, závratě, slabost, hypertenze a křeče. Pacienti by měli být seznámeni s tímto potenciálním rizikem a s nutností zůstat na pozorování na zdravotnickém pracovišti po dobu 3 hodin po každé aplikaci přípravku (4).

Maligní neuroleptický syndrom

Maligní neuroleptický syndrom (NMS) představuje život ohrožující stav navozený dopaminergním antagonistou nebo rychlým vysazením dopaminergního léčiva. Jeho nástup může být již za několik hodin/dnů po nasazení léčiva a plná manifestace se očekává během 2 až 4 týdnů. Mezi riziková léčiva se řadí zejména antipsychotika (5), která patřila mezi podezřelá léčiva ve všech přijatých hlášeních s touto reakcí a pouze ve dvou hlášeních byla antipsychotika souběžně podávána také s antidepresivou.

Na základě SmPC pro kvetiapin, který byl nejčastějším antipsychotikem spojeným s touto reakcí, se NMS manifestuje hypertermií, alterací psychiky, svalovou rigiditou, nestabilitou autonomního nervového systému a zvýšením hodnot kreatinfosfokinázy. V případě rozvoje těchto příznaků je třeba léčbu kvetiapinem přerušit a zahájit odpovídající léčbu (6).

Literatura

1. SÚKL. ATC, SmPC trazodon. Citováno 9. 9. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
2. SÚKL. ATC, SmPC risperidon. Citováno 9. 9. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
3. Sarangula SM, Mythri SV, Sanjay Y, Reddy MS. Postinjection Delirium/Sedation Syndrome with Olanzapine Depot Injection. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(4):366-369. doi:10.4103/0253-7176.185946
4. SÚKL. ATC, SmPC olanzapin. Citováno 9. 9. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N.
5. Berman BD. Neuroleptic Malignant Syndrome: A Review for Neurohospitalists. *The Neurohospitalist.* 2011;1(1):41-47. doi:10.1177/1941875210386491
6. SÚKL. ATC, SmPC kvetiapin. Citováno 9. 9. 2020. Dostupné z: http://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=N#N

ANTIDIABETIKA

Perorální antidiabetika

V roce 2019 bylo na SÚKL nahlášeno 54 případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik, tj léčiv spadajících do ATC skupiny A10B, A10X. Je to o 10 hlášení méně než v roce 2018. Z toho ve 31 případech byla hlášení vytvořena z literárních kazuistik popisujících zejména dekompenzaci diabetu, hyperglykémii a hypoglykémii.

Nejvíce hlášení jsme obdrželi na **metformin** (41) – z toho 7 hlášení uvádělo kombinaci metforminu s jinými perorálními antidiabetiky (vildagliptin, empagliflozin, sitagliptin, saxagliptin). Byly hlášeny reakce odpovídající údajům popsáným v souhrnu údajů o přípravku (SmPC), např. kožní alergické reakce, gastrointestinální dyskomfort, hypoglykémie. Vyskytly se tři případy laktátové acidózy.

Dále byla přijata hlášení na gliklazid, dulaglutid, glibenklamid, glimepirid, pioglitazon, vildagliptin, dapagliflozin, linagliptin, kanagliflozin, glichidon, sitagliptin, semglutid, empagliflozin a repaglinid. Fournierova gangréna se objevila po užití empagliflozinu a ve druhém případě dapagliflozinu (tento pacient užíval i sitagliptin, metformin, pioglitazon). V jednom případě byl nahlášen bulózní pemfigoid v souvislosti s léčbou linagliptinem. Dalšími nahlášenými reakcemi byly také očekávané NÚ jako infekce močových cest, gastrointestinální potíže, vyrážka.

Inzulíny

V roce 2019 bylo přijato celkem 16 hlášení podezření na nežádoucí účinek léčiv spadajících do ATC skupiny A10A, což je o 43 % méně než v předchozím roce. Polovinu všech hlášení tvořily literární kazuistiky popisující hypoglykemii nebo dekompenzovaný diabetes mellitus u polymorbidních pacientů léčených často kombinací s perorálními antidiabetiky (zejména metforminem). Nejpočetněji zastoupenými byly léčivé přípravky obsahující insulin glargin (7), insulin aspart (4) a insulin lispro (2). Nejčastěji hlášenými nežádoucími reakcemi byla hyperglykémie a podezření na závalu v jakosti (únik inzulínu), která ale nebyla ani v jednom případě potvrzena. Byly nahlášeny dva případy diabetické ketoacidózy po inzulínu lispro a inzulínu aspart. U 51letého pacienta s diabetem typu LADA se rozvinul generalizovaný alergický exantém po celém těle, na trupu i končetinách cca 4 hodiny po užití inzulínu degludec. Po aplikaci další dávky došlo k zesílení

exantému. Pacient vynechal poslední dvě dávky a došlo ke zklidnění a ústupu exantému. Doposud byla pouze vzácně hlášena hypersensitivita po inzulínu, projevující se jako otok jazyka, rtů a kopřivka, jedná se však o očekávané NÚ, které jsou také uvedeny v SmPC.

ANTIKOAGULANCIA A ANTITROMBOTIKA

Během loňského roku SÚKL přijal celkem 165 hlášení podezření na nežádoucí účinky související s užíváním antikoagulancií a antitrombotik, tj. léčiv spadajících do ATC skupiny B01A. Počet hlášení na tuto skupinu léčiv byl v posledních letech následující: r. 2014 (64 hlášení), r. 2015 (94 hlášení), r. 2016 (102 hlášení), r. 2017 (171 hlášení), r. 2018 (221 hlášení), r. 2019 (165 hlášení), to znamená, že až do r. 2018 trvale rostl, v loňském roce došlo k poklesu.

Nejčastějším nežádoucím účinkem antikoagulační léčby je krvácení. Pacienti by proto měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví jakékoli známky krvácení, zvláště během prvních týdnů léčby a/nebo po invazivním kardiologickém výkonu nebo operaci. V březnu 2019 bylo Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) ukončeno přezkoumání výsledků observační studie skupiny tzv. nových perorálních antikoagulancií, označovaných též NOAC či DOAC, (apixaban, dabigatran etaxilát, rivaroxaban) zaměřené na riziko závažného krvácení. Z výsledků přehodnocení vyplynulo, že případy vážného krvácení byly podobné jako v klinické studii, na základě které bylo uděleno rozhodnutí o registraci těchto přípravků. Riziko krvácení je již uvedeno v informacích o přípravku (SmPC) a nepřevyšuje benefit léčby těmito přípravky. Nicméně bylo pozorováno zvýšené riziko krvácení u starších pacientů (nad 75 let). Držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků proto budou provádět další sledování a analýzu, které určí, zda by pro tyto pacienty mohly být přínosné změny v dávkování (1).

Látkou, na kterou bylo přijato nejvíce hlášení, je **dabigatran etaxilát** (s počtem 85 hlášení). Každým rokem počet hlášení na tuto skupinu léčiv narůstal s výjimkou loňského roku, což konkrétně pro dabigatran znázorňují i následující počty hlášení v uplynulých letech, ve kterých byl dabigatran označen za podezřelý lék: r. 2014 (20 hlášení), r. 2015 (8 hlášení), r. 2016 (28 hlášení), r. 2017 (79 hlášení), r. 2018 (126 hlášení), r. 2019 (85 hlášení). Ačkoliv je patrný trend stále se zvyšující spotřeby dabigatranu v ČR v posledních letech (za loňský rok došlo k nárůstu o 9,4 %), došlo ke snížení počtu hlášení podezření na NÚ. Tato skutečnost pravděpodobně souvisí i se sníženým celkovým počtem hlášení za rok 2019, která SÚKL obdržel. Průměrný věk pacientů, kterých se týkaly nahlášené NÚ, byl 75 let.

Většina nahlášených případů podezření na nežádoucí účinky dabigatranu v roce 2019 popisovala očekávané krvácivé komplikace, a to zejména gastrointestinální krvácení včetně meleny a enteroragie, dále například rektální krvácení, krvácení do perikardu, postmenopauzální krvácení či hematurii. Celkem 11 případů bylo fatálních, což je o 8 méně než v předchozím roce. Nejčastěji se jednalo o polymorbidní pacienty, ve 4 případech s rozvinutým akutním renálním selháním. Již středně těžká porucha funkce ledvin definovaná hodnotou clearance kreatininu (CrCL) 30 – 50 ml/min patří mezi faktory, které mohou zvyšovat riziko krvácení při užívání dabigatranu. Připomínáme, že u všech pacientů a zvláště u starších pacientů (nad 75 let) je nezbytné zhodnocení funkce ledvin před a během léčby metodou dle Cockcroft-Gaulta. U dvou pacientů došlo k fatálnímu rozvoji nitrolebního krvácení (65letý pacient užíval dabigatran více než 4 roky bez potíží, u 89leté pacientky délku léčby neznáme). Zaznamenány byly také případy ischemické mozkové příhody nejčastěji z důvodů progresu zdravotních komplikací pacienta.

Na látku **apixaban** jsme v loňském roce obdrželi 17 hlášení. Pouze jeden případ byl fatální. 74letý diabetik obdržel jednu dávku apixabanu a zemřel na plicní embolii jako komplikaci jeden den po operaci totální endoprotézy. Průměrný věk pacientů v hlášeních byl 67 let. V šesti hlášeních se mezi reakcemi vyskytovaly projevy související s krvácivou příhodou, nejčastěji z gastrointestinálního traktu, ve dvou případech došlo k nitrolebnímu krvácení a v jednom ke krvácení z dásně. Byl hlášen i případ alopecie u 70leté pacientky po užití léků s obsahem apixabanu, rami-prilulu, amiodaronu, jedná se však o očekávaný NÚ po apixabanu i ramiprilu. Další zajímavé hlášení se týká 71leté pacientky, u které musel být vysazen rivaroxaban po 18 dnech léčby z důvodů nauzey, tlaku pod mečíkem a pravým žeberním obloukem, který se zhoršoval. Následně byla laboratorně prokázána hepatopatie (zvýšené hodnoty ALT, AST, ALP, GGT). Léčba byla změněna za apixaban, ale 3. - 4. den po nasazení se objevily stejné potíže, jen v mírnější formě. Pacientka v léčbě pokračovala a zhruba za dalších 10 dní byly laboratorní nálezy normalizovány (i přes nadále trvající gastrointestinální problémy). Oba léky mají uvedené potíže popsány jako NÚ v SmPC. Hlášeny byly i případy plicní embolie, trombózy nebo recidivující hluboké žilní trombózy nejčastěji z důvodů zhoršujícího se zdravotního stavu pacienta.

Další látkou řadící se do skupiny NOAC je **rivaroxaban**, na který jsme v roce 2019 obdrželi 11 hlášení. V jednom případě došlo k úmrtí pacientky po nespécifikovaném krvácení. Obdrželi jsme také dvě hlášení na oční krvácení. 39letá pacientka nám nahlásila nadměrnou alopecii, která se objevila cca 1 měsíc po nasazení rivaroxabanu. Neužívala žádné jiné léky. Ačkoliv alopecie není uvedena v SmPC, její výskyt je znám po použití příbuzné látky apixabanu.

U **warfarinu** došlo k poklesu přijatých hlášení oproti r. 2018 o 55 %. Mezi 19 případy v roce 2019 nebylo zaznamenáno žádné

úmrtí. Ve většině případů se opět jednalo o krvácivé stavy. 3 pacienti nahlásili alopecii, která je po warfarinu velmi vzácná a měla by být po vysazení reverzibilní.

Na látku **alteplasa** patří mezi anti-trombotika bylo přijato celkem 13 hlášení, z toho dva fatální případy. Intracerebrální krvácení představuje hlavní nežádoucí účinek při léčbě akutní ischemické cévní mozkové příhody. 75letá pacientka zemřela na infekční komplikace léčby intravenózní trombolýzou (IVT) 10 dní po podání 50 ml alteplasy. Pacientka byla přijata na neurologické oddělení pro lehké cévní mozkové příznaky (vstupní CT mozku v normě, krevní obraz vč. trombocytů v normě, sporná jen porucha řeči, proto IVT nepodána, pacientka kardiopulmonálně kompenzována). Po přijetí na oddělení došlo ke zhoršení řeči a levostranné symptomatologii lehkého stupně, proto byla aplikována alteplasa. Po dokončení léčby došlo ke zmírnění potíží. Avšak 2 hodiny po dokončení léčby u pacientky nastala somnolence, kvadruparéza a na CT mozku se objevilo mnohočetné parenchymové krvácení bez aneurysmatu. Léčba byla symptomatická antiedematózní a hemostyptiky. Nejvíce hlášení (8) jsme obdrželi na hypersenzitivní reakce projevující se jako angioedém, edém hrtanu, otok jazyka, otok rtů či hypotenze.

Hlášení **na nízkomolekulární hepariny**, rovněž spadající do ATC skupiny B01A, bylo v roce 2019 jen 11, tj. o 4 hlášení méně než v roce 2018. Celkem 5 z těchto hlášení se týkalo látky nadroparin, po 3 hlášeních jsme obdrželi na látky enoxaparin a bemi-parin. Většina hlášení popisovala alergické reakce (svědění a vyrážka v místě aplikace, kožní zánět, pálení kůže, červené skvrny).

Literatura

1. Přímá perorální antikoagulancia (DOAC) – ukončení postupu přezkoumání: <http://www.sukl.cz/leciva/prima-peroralni-antikoagulancia-doac-ukoncení-postupu>. Publikováno 1.4.2020

HYPOLIPIDEMIKA

V roce 2019 SÚKL přijal 71 hlášení, u kterých bylo alespoň jednou z podezřelých látek označeno hypolipidemikum. V 33 případech se jednalo o podezření na závažný nežádoucí účinek. Ve 12 nahlášených případech byla nutná hospitalizace. 2 případy byly fatální. V těchto dvou fatálních případech byly za podezřelé léčivé látky označeny atorvastatin a aliocumab. Nahlášené nežádoucí reakce po podání atorvastatinu byly bolest břicha a nekrotizující pankreatitida. Pankreatitida po podání atorvastatinu je očekávaný nežádoucí účinek se stanovenou frekvencí výskytu „méně časté“. Nahlášenou nežádoucí reakcí po podání účinné látky aliocumab bylo selhání srdce. Selhání srdce po podání aliocumabu není očekávaný nežádoucí účinek. Je důležité upozornit, že v tomto případě byl pacient polymorbidní (s vysokým kardiovaskulárním rizikem) a užíval mnoho souběžných léčivých přípravků. Nelze tedy jednoznačně stanovit kauzální souvislost aliocumabu a nahlášené nežádoucí reakce selhání srdce.

Ve 46 nahlášených případech byl za podezřelou látku označen statin (26x atorvastatin, 20x rosuvastatin, 4x simvastatin). Upozorňujeme, že některá hlášení mají zakódovaných více podezřelých léčivých přípravků, které by mohly způsobovat nežádoucí reakce. Ve 2 případech podezření na nežádoucí účinek byl označen jako podezřelá účinná látka fenofibrát. Ve 20 případech bylo nahlášeno podezření na nežádoucí účinek u inhibitorů PCSK9 (14x aliocumab, 6x evolocumab). Ezetimib byl označen za podezřelý ve 13 případech. Nejvíce nežádoucích účinků bylo hlášeno ze skupiny poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (29x).

Inhibitory PCSK 9

U subkutánně podávaných léčivých přípravků (inhibitory PCSK9) byly nejčastěji (po sedmi případech) hlášeny nežádoucí reakce popisující celkové poruchy a re-

akce v místě aplikace a poruchy svalové a kosterní soustavy (hlášené reakce např. 3x myalgie, 6x bolest kloubu). Ve 3 případech byla nahlášena infekce (1x rinitida, 2x nazofaryngitida) i gastrointestinální poruchy (1x nadýmání, 1x olupování ústní sliznice, 1x bolest břicha). 4 hlášení popisovala nežádoucí reakce spadající do skupiny poruch kůže a podkožní tkáně (makulózní vyrážka, exantém, svědící vyrážka apod.).

Statiny

Jak již bylo uvedeno výše, nejvíce hlášení na léčivé přípravky snižujících hladiny cholesterolu v krvi se během roku 2019 týkalo účinné látky **atorvastatin** (26). 17 hlášení uvádělo závažné NÚ. U 11 hlášení byl atorvastatin jediný podezřelý léčivý přípravek, z nich ve čtyřech případech byl i jediným podávaným léčivým přípravkem. V sedmi případech byla nutná hospitalizace. 5 hlášení bylo přijato na základě literárních článků, v 11 případech byl hlásitelem lékař, v 8 případech pacient a po třech hlášeních přijal SÚKL od farmaceutů a od jiných zdravotnických pracovníků.

Celkem v deseti hlášeních byly uvedeny nežádoucí reakce popisující poruchy svalové či kosterní soustavy a pojivové tkáně. Nahlášené nežádoucí reakce popisovaly gonartrózu, artralgie, myalgie, bolest kloubu/šlach/končetin, svalovou slabost, křeče, záškuby a rhabdomyolýzu. Nežádoucí účinky postihující muskulo-skeletární systém po podání statinů jsou očekávané. Jejich rizika a nezbytná bezpečnostní opatření pro jejich minimalizaci jsou dobře popsána v informacích o léčivých přípravcích. Pacienti by vždy měli být na tato rizika dostatečně upozorněni a poučeni o jejich časných symptomech.

Dále bylo nahlášeno 5 případů popisujících reakce spadající do poruch kůže a podkožní tkáně (otoky, svědící nohy, vyrážka, necitlivost dolních končetin, svědění kůže celého těla, brnění, lokalizovaný pocit tepla, vypadávání vlasů). 4 případy popisovaly srdeční poruchy (fibrilace síní, srdeční

hypertrofie, mitrální regurgitace/insuficience, srdeční selhání, systolický krevní tlak abnormální, abnormální ejekční frakce apod.), 3 hlášení popisovala mozkové příhody a 2 hlášení dekompenzaci diabetu. Je třeba zdůraznit, že tyto případy neuvádějí jako jedinou podezřelou látku atorvastatin. Vzhledem k indikacím, ve kterých jsou hypolipidemika podávána, a anamnestickým údajům pacientů je pravděpodobné, že tyto nahlášené reakce s podanou účinnou látkou atorvastatin nesouvisí.

12 nahlášených podezření na nežádoucí účinek po podání účinné látky **rosuvastatin** bylo závažných, žádný případ nebyl fatální a ve 4 případech byla nutná hospitalizace. V 10 hlášeních byl rosuvastatin označen jako jediná podezřelá účinná látka. Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce se týkaly skupiny poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně (9x), celkových poruch a reakce v místě aplikace (5x), gastrointestinálních poruch (5x), poruch nervového systému (5x). Nejčastěji nahlášené nežádoucí reakce týkající se poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně byly 6x svalová bolest, 4x bolest nohou, 3x křeče dolních končetin, 3x rhabdomyolýza, svalová slabost, bolest chodidla, Achillovy šlachy, generalizovaná bolest kloubů a otok kloubu.

Ze 4 případů hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání účinné látky **simvastatin** bylo jedno hlášení závažné, kdy dalšími podezřelými účinnými látkami byly i atorvastatin a ezetimib (nahlášené reakce byly artralgie, depresivní epizoda, insomnie, léková intolerance, myalgie). Kombinovaná léčba látkami ze stejné skupiny (zde simvastatin a atorvastatin) není vhodná a může výrazně zvýšit riziko nežádoucích účinků.

IMUNOSUPRESIVA

SÚKL v roce 2019 přijal 409 hlášení podezření na nežádoucí účinek po podání imunosupresivních léčivých přípravků

(ATC: L04). 379 hlášení popisovalo závažné NÚ, z nichž 16 nahlášených případů bylo fatálních. 161 případů podezření na nežádoucí účinek vyžadovalo hospitalizaci. Látkami, na které jsme přijali nejvíce hlášení, byly adalimumab (77 hlášení), infliximab (74 hlášení), natalizumab (34 hlášení), etanercept (30 hlášení), methotrexát (23 hlášení) a certolizumab pegol (22 hlášení).

Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce byly ze skupin NÚ popisujících infekce a infestace (151x), celkové poruchy a reakce v místě aplikace (85x), poruchy kůže a podkožní tkáně (57x), novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (52x).

Vzhledem k mechanismu účinku těchto látek a částečně i generalizovanému imunosupresivnímu účinku jsou infekční onemocnění jakékoli etiologie (včetně oportunních infekcí) známým bezpečnostním rizikem a detailně popsanými očekávanými nežádoucími účinky. Na základě toho, že většina imunosupresiv je podávána injekční lékovou formou, jsou reakce v místě aplikace také očekávanými nežádoucími účinky.

Výskyt nádorových onemocnění lze také pravděpodobně přičítat potlačením imunitního systému. U některých imunosupresiv je toto riziko popsáno a zařazeno mezi očekávané nežádoucí účinky. Je vždy velice obtížné určit kauzální souvislost mezi podaným imunosupresivem a onkologickým nálezem. Samotná onemocnění vyžadující imunosupresivní léčbu (z velké části poruchy autoimunitního systému) mají sama o sobě zvýšenou pravděpodobnost výskytu nádorů.

Adalimumab

Inhibitor TNF adalimumab je v současnosti jednou z nejpoužívanějších bioterapií napříč širokým spektrem autoimunitních nemocí a je často předmětem hlášení, navzdory relativně dobře známému bezpečnostnímu profilu, který se díky dalším hlášením upřesňuje. Obdrželi jsme 77 hlá-

šení (v r. 2018 to bylo 190), popisujících převážně známé komplikace léčby adalimumabem, zejména se jednalo o infekce a novotvary (benigní i maligní) různého stupně závažnosti v časté souvislosti s délkou trvání imunoprese. 3 hlášení popisovala úmrtí pacienta, z nichž 1 poukazuje na možnou souvislost oportunní infekce s adalimumabem (v r. 2018 bylo hlášeno 7 úmrtí). 46 hlášení pocházelo ze studií, 3 z literatury a zbývající byly spontánní, téměř výlučně od lékařů. Pouze 8 hlášení popisovalo nezávažné NÚ (převážně reakce po injekci), všechny ostatní byly závažné.

Infliximab

Tento další často používaný TNF inhibitor byl podezřelým lékem v 74 hlášeních (v roce 2018 to bylo 109), z toho jen 3 nezávažná. Spektrum hlášených nežádoucích účinků je porovnatelné s adalimumabem jak povahou, tak i původem a závažností, díky podobnosti mechanismu účinku, tedy přes inhibici biologických funkcí TNF- α . Nejčastěji se vyskytovaly infekce různých orgánových systémů a poinfuzní reakce s kardiovaskulárními a respiračními symptomy. Kromě 3 případů byly ve všech hlášeních popisovány závažné NÚ, včetně jednoho hlášení ze studie s úmrtím těžce polymorbidního pacienta.

Etanercept

Během roku 2019 bylo přijato celkem 30 hlášení NÚ po podání účinné látky etanercept. 28 hlášení popisovalo závažné NÚ, žádný z nich nebyl fatální. V 15 případech vedl NÚ k hospitalizaci pacienta. 14 hlášení bylo poskytnuto ze studií, 3 hlášení byla vytvořena na základě literárních článků. Všechny případy byly nahlášený zdravotnickými pracovníky. Ve 27 hlášeních byl etanercept označen jako jediný podezřelý léčivý přípravek, který by mohl nahlášené nežádoucí reakce způsobit, v 18 případech byl etanercept i jediným užívaným léčivem. Ve třech hlášeních byla jako další podezřelá léčiva označena další imunopresiva jako methotrexát, methylprednisolon, infliximab nebo adalimumab. Mezi hlášenými

reakcemi se vyskytlo 13 infekcí (dýchacích cest, kostí, TBC, Lymeská choroba, herpetická infekce), 6 podezření na malignitu, 4 alergické reakce a 2 pankreatitidy.

Rizika inhibitorů TNF, mezi které etanercept patří, jsou především spjata s jejich imunopresivním účinkem. Inhibitory TNF svým mechanismem účinku ovlivňují protizánětlivý proces a modulují buněčnou imunitní odpověď. Na základě tohoto mechanismu účinku je proto možné, že etanercept ovlivňuje přirozenou ochranu proti infekcím i malignitám. Je důležité opět upozornit, že ve většině zaslaných hlášení je velice obtížné s jistotou určit kauzální souvislost mezi užívaným léčivým přípravkem a infekčním, zejména však onkologickým onemocněním. Dále je třeba pamatovat na to, že onemocnění, na která jsou tato léčiva indikována, jsou v zásadě projevy poruch imunitního systému, a tudíž jistou predispozicí pro výše zmíněná onemocnění.

Imunostimulancia

Počet nahlášených případů podezření na nežádoucí účinky po podání imunostimulancií (ATC: L03) v roce 2019 byl 136. 131 hlášení popisovalo závažné NÚ, z nichž jeden případ byl fatální. V 8 případech byl nutná hospitalizace. NÚ byly nejčastěji hlášeny v souvislosti s účinnými látkami interferon beta a glatiramer acetát.

Interferon

Ze 77 hlášení (oproti 207 v r. 2018) spojených s používáním **interferonů beta** v indikaci relabující roztroušená skleróza (RS) jenom 1 uvádělo nezávažné NÚ, ve všech ostatních případech se jednalo o závažné NÚ. 66 hlášení pocházelo ze studií (resp. z registrů pacientů s roztroušenou sklerózou), 7 z literárních zdrojů a 4 od zdravotníků nebo pacientů. 63 hlášení poukazyvalo na progresi nemoci (tedy neúčinnost), což je u autoimunitních nemocí častým jevem vedoucím ke změně léčby. Za zmínku stojí dvě hlášení popisující postižení očí. V prvním případě se jednalo o krvácení

do sítnice. Retinální komplikace se mohou vyskytovat u pacientů léčených interferonem beta s četností „méně časté“ (tj. $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$). V druhém případě bylo hlášeno podezření na retrobulbární neuritidu, které však nebylo potvrzeno. Zajímavým faktem je, že vzácně se vyskytující postižení optického nervu bylo v nedávné době přehodnocováno v rámci bezpečnostního signálu týkajícího se interferonů alfa, u kterých jsou oftalmologická vyšetření a obezřetnost vzhledem k možnosti postižení očního nervu doporučený. Na přípravky s **interferony alfa**, používané v léčbě chronických virových hepatitid a onkologických onemocnění, jsme obdrželi 4 hlášení. Ve dvou případech se jednalo o komplikace samotného léčivého onkologického onemocnění. Další dva případy se týkaly očekávaných nežádoucích účinků poruchy jaterních funkcí a krevní cytopenie.

Glatiramer acetát

Tento syntetický polypeptid se používá v léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy. Ve 46 hlášeních za minulý rok je patrná převaha dobře známých poinjekčních lokálních i systémových reakcí (lokální projevy typu erytému nebo indurace až generalizované hypersenzitivní reakce vyžadující hospitalizaci). Zaznamenán byl velký pokles počtu hlášení – ten reprezentuje pouhou desetinu počtu hlášení oproti roku 2018 (409 hlášení). Důvodem může být vstup nových léčiv na roztroušenou sklerózu do klinické praxe.

ANALGETIKA A ANTIPYRETIKA (ATC N02B)

Účinnými látkami k léčbě bolesti, na které bylo v roce 2019 přijato nejvíce podezření na nežádoucí účinky, byl paracetamol a metamizol. Obě účinné látky se řadí do ATC skupiny Jiná analgetika a antipyretika (N02B). Žádné jiné účinné látky patřící do této ATC skupiny nebyly v roce 2019 označeny jako podezřelé ze způsobení nežádoucího účinku.

Celkově bylo nahlášeno 32 podezření na nežádoucí účinky po podání účinných látek, které patří do uvedené ATC skupiny N02B. 17 případů bylo závažných, z nichž v 10 případech byl jako podezřelá účinná látka označen paracetamol a v 7 případech metamizol. V 9 případech závažných NÚ byl lék spadající do této ATC skupiny označen jako jediný podezřelý léčivý přípravek.

Pouze jedno hlášení popisovalo úmrtí pacienta, kdy podezřelou účinnou látkou byl metamizol a nežádoucí reakcí anafylaktický šok. V 6 případech byla nutná hospitalizace (4x po podání paracetamolu, 2x po podání metamizolu). Zde je důležité upozornit, že tyto účinné látky nebyly jedinými podezřelými (souběžně podávanými účinnými látkami byl např. ibuprofen, dexketoprofen, fenylefrin, trimekain, tramadol).

Ve výše zmíněném případě, kdy pacient zemřel na anafylaktický šok po podání metamizolu, se v podstatě jednalo o chybu v medikaci. V anamnéze pacienta byla uvedena léková alergie na ibuprofen. Kvůli zkřížené alergii na ibuprofen i metamizol je při známé alergii na jednu látku kontraindikováno podání druhé látky. V SmPC přípravků s obsahem metamizolu je v bodě 4.3- Kontraindikace uvedeno, že podání léčivých přípravků s obsahem metamizolu je kontraindikováno u pacientů s analgetickým astmatem a analgetickou intolerancí typu urtikarie/angioedém, tj. u pacientů reagujících bronchospasmem nebo jiným typem anafylaktoidní reakce na podání salicylátů, paracetamolu nebo jiných nenarkotických analgetik, jako je např. diklofenak, ibuprofen, indometacin a naproxen.

Nejčastěji hlášené nežádoucí reakce se týkaly poruch kůže a podkožní tkáně (13x), celkových poruch v místě aplikace (9x), gastrointestinálních poruch (9x), poranění, otrav a procedurálních komplikací (7x), poruch jater a žlučových cest

(5x), cévních poruch (4x), poruch imunitního systému (3x), infekcí a infestací (3x), poruch krve a lymfatického systému (1x agranulocytóza, 1x koagulopatie). Konkrétní nejčastěji nahlášené reakce týkající se poruch kůže a podkožní tkáně byly svědění (7x), zarudnutí (4x), pocení (2x), exantém (2x), kopřivka, puchýřky, alergický výsev apod.

Alergické, kožní reakce i krevní poruchy po podání paracetamolu i metamizolu jsou očekávanými nežádoucími účinky. Jejich symptomy a frekvence výskytu jsou podrobně popsány v informacích o léčivých přípravcích (SmPC/Příbalová informace) konkrétních léčivých přípravků. Poruchy jater jsou očekávaným a detailně zdokumentovaným nežádoucím účinkem po podání paracetamolu.

Je třeba zmínit, že paracetamol i metamizol jsou na českém trhu dostupné i v kombinovaných léčivých přípravcích, které se zařazují do jiných ATC skupin. V tomto přehledu nejsou jejich nahlášené NÚ zahrnuty.

ONKOLOGIKA

Za předchozí rok SÚKL obdržel celkem 805 případů hlášení podezření na výskyt jednoho či více nežádoucích účinků souvisejících s onkologickou léčbou. Do těchto případů jsou zařazena léčiva, jež se z farmakoterapeutického hlediska řadí do ATC skupin L01 (*Cytostatika*) a L02 (*Hormonální léčiva používaná v onkologii*). V počtu 54 byla přijata hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s **oxaliplatinou**, často podávanou v kombinaci s 5-fluorouracilem (5-FU) a kyselinou folinovou, a to v indikaci adjuvantní léčby karcinomu tlustého střeva stupně III (dle Dukovy klasifikace stupně postižení C) po kompletní resekci primárního tumoru a léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu. Kromě progresu průvodního onemocnění či vzniku metastáz hlášené případy často zahrnují projevy neuroto-

xicity a hematotoxicity, jež patří v souvislosti s podáváním oxaliplatinu mezi dobře známé nežádoucí účinky, které vyžadují pečlivé sledování, zvláště pak v případě kombinované léčby s dalšími léčivými přípravky, rovněž vykazujícími tyto toxicity. Pro **fluorouracil** bylo v loňském roce přijato celkem 49 hlášení, které se však v kontextu seznamu všech souběžně podávaných léků ve velké míře prolínají s výše zmíněnými 54 hlášeními na oxaliplatinu.

Dále s počtem 51 přijatých hlášení byly zaznamenány případy vztažené k podávání **nivolumabu**, tj. humánní monoklonální protilátky, z nichž celkem 40 bylo hlášeno lékařem, 6 farmaceutem a 5 jiným zdravotníkem. Používání léčivého přípravku obsahujícího nivolumab se typicky pojí s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky, stejně tak jako je tomu v případě dalších příbuzných látek řadících se do skupiny léčiv tzv. checkpoint inhibitorů. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, jako například imunitně podmíněná pneumonitida, kolitida, hepatitida či myokarditida, jsou obecně považovány za očekávané v souvislosti s podáním těchto léčiv a za účelem snahy minimalizace potíží s nimi spojených byly vytvořeny Edukační materiály, jež mají upozorňovat lékaře i pacienty na to, jak správně v případě výskytu těchto nežádoucích projevů postupovat. Veškeré edukační materiály, jež vznikají na základě spolupráce dotčených držitelů rozhodnutí o registraci a posuzovatelů z odboru farmakovigilance SÚKL, jsou veřejně dostupné na webových stránkách SÚKL v sekci „Informace SÚKL k bezpečnosti léčiv“.

Vzhledem k často velmi těžkému zdravotnímu stavu pacientů trpících onkologickým onemocněním a především i k široké škále jiných dříve či současně užívaných léků bývá vyvrácení či potvrzení kauzální souvislosti určitého nežádoucího projevu a daného léčivého přípravku v mnoha případech velmi obtížné.

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

Červenec – září 2020

V září bylo ukončeno evropské přehodnocení ulipristal acetátu k léčbě děložních myomů, které vedl výbor PRAC. Bylo posuzováno riziko možného závažného a nepredikovatelného poškození jater, které v jednom případě z konce loňského roku vedlo až k transplantaci jater.

Výbor PRAC doporučil zrušení registrace léčivých přípravků s obsahem ulipristal acetátu k léčbě děložních myomů, protože se nepodařilo najít opatření, která by riziko poškození jater mohla omezit. Pro klinickou praxi se nic nemění, protože po dobu probíhajícího přehodnocení byla v ČR pozastavena registrace a používání těchto přípravků. Závěr výboru PRAC

však ještě nemá v EU platnost, bude znovu hodnocen na říjnovém jednání výboru CHMP a poté musí být schválen Evropskou komisí. O dalším vývoji hodnocení budeme informovat na webu SÚKL a v příštím čísle zpravodaje.

<http://www.sukl.cz/esmya-ulipristal-acetate-vybor-prac-doporučuje-zruseni>

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**, zpravodajské 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 rozepisovány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo e-mailem) a jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a **nově i v systému eRecept**. Pro lékařské a lékárnické software vznikla

na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu 6 měsíců od jeho zveřejnění.

Červenec 2020 – září 2020

5.8.2020	nitrofurantoin / Furolin / Iasis Pharmaceuticals
Informace o specifickém léčebném programu pro neregistrovaný léčivý přípravek Furolin. DHPC	
27.7.2020	leuprorelin / Eligard / Astellas Pharma, s.r.o.
Léčivé přípravky obsahující leuprorelin s prodlouženým uvolňováním: nutnost striktně dodržovat pokyny pro rekonstituci a podávání, aby se snížilo riziko chyb při zacházení s nimi, což může mít za následek nedostatečnou účinnost. 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 **nově i v systému eRecept**. Pro lékařské a lékárnické soft-

ware vznikla na jaře 2020 nová webová služba, která ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá informaci o tom, zda se k danému kódu váží tyto materiály, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníkovi se zobrazuje i informace určená pro pacienta, aby ji mohl pacientovi předat. Takovou informaci však zobrazuje i patientská aplikace, pokud má pacient předepsán či vydán kód HVLP, na který je navázána. Postupně budou do systému eRecept nahrány platné edukační materiály schválené před spuštěním této nové funkcionality.

Červen 2020 – Září 2020

4.9.2020	gilteritinib / Xospata / Astellas Pharma s.r.o.
2.9.2020	upadacitinib / Rinvoq / AbbVie Deutschland GmbH
1.9.2020	<i>Aktualizace: nivolumab / Opdivo / Bristol-Myers Squibb (Zrušení povinnosti distribuce EM pro lékaře od 23.4.2020)</i>
1.9.2020	<i>Aktualizace: methotrexát / Metoject PEN / Medac GmbH</i>
24.8.2020	etanercept / Erelzi / Sandoz
14.8.2020	axicabtagen ciloleucel / Yescarta / Kite Pharma EU B.V.
3.8.2020	<i>Aktualizace: mifepristonum, misoprostolum / Mifegyne, Mispregnot / NORDIC Pharma, s.r.o.</i>
31.7.2020	<i>Aktualizace: natalizumab / Tysabri / Biogen, s.r.o.</i>
24.7.2020	<i>Aktualizace: thiokolchikosid / Muscoril / Sanofi-Aventis, s.r.o.</i>
21.7.2020	<i>Aktualizace: selexipag / Uptravi / Janssen-Cilag International NV</i>
15.7.2020	kyselina deoxycholová / Belkyra / Allergan
30.6.2020	<i>Aktualizace: capsaicin / Qutenza / Stada Pharma CZ s.r.o.</i>