

# Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

## Úvod

Po kratším období během léta, kdy klesal počet hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covid-19, dochází během podzimu opět k výraznému nárůstu hlášení, což je pochopitelné vzhledem k rychle se zvyšujícím počtům nově očkováných, které zahrnují také podávání třetích dávek vakcín. Jak jsme již dříve informovali, SÚKL zveřejňuje na svém webu přehled přijatých hlášení podezření na nežádoucí účinky po vakcínách proti covid-19. Tento přehled byl dlouhodobě zveřejňován každý týden, nyní dochází ke zveřejnění vždy každý první čtvrtek v měsíci na <https://www.sukl.cz/tydenni-zpravy-o-prijatych-hlasenich-podezreni-na-nezadouci>. Ke zveřejňovaným údajům dostáváme celou řadu dotazů od médií, zdravotníků i laické veřejnosti, stává se však, že je jejich smysl špatně chápán. Proto bychom rádi blíže vysvětlili, co zveřejněné údaje skutečně znamenají.

Ke zveřejňování reakcí, nahlášených SÚKL jako podezření na nežádoucí účinky vakcín proti covid-19, včetně jejich dělení dle kategorií různých typů reakcí a jejich počtů, přistoupil SÚKL z důvodu transparentnosti a pro lepší představu veřejnosti o tom, co všechno je hlášeno. Předpokládáme, že někoho zjištění určité nahlášené reakce může inspirovat k tomu, aby sám také obdobnou potíž nahlásil. Jedná se však o pouhá podezření na nežádoucí účinky, nikoli skutečné nežádoucí účinky způsobené danou vakcínou. Je možné, že mnoho z hlášených reakcí ve skutečnosti vůbec s očkováním nesouvisí. Hlavní smysl celého systému hlášení podezření na

žádoucí účinky léčiv spočívá v tom, že v souborech mnoha podobných podezřelých reakcí lze provést hodnocení, které se snaží zjistit, zda existuje skutečná kauzální souvislost s podezřelým léčivem. Každé hlášení je sice samostatně hodnoceno, ale v naprosté většině případů nelze rozhodnout o kauzálním vztahu k léčivu jen na základě jednoho hlášení. Čím více se však nashromáždí podobných případů, tím lépe je možné provést společné hodnocení a tím větší bude mít vypovídající sílu. Osoby, které nahlásily svou potíž po očkování, často očekávají, že dostanou zpětnou vazbu, zda se skutečně jednalo o potíž způsobenou vakcínou. Takovou zpětnou vazbu ale prakticky nelze poskytnout.

Všechna hlášení z jednotlivých států EU a závažné případy hlášené i mimo EU jsou odesílány do společné databáze EudraVigilance a zde jsou pravidelně monitorovány – nejzávažnější reakce každý den. Pokud je na základě kontroly určitého typu nahlášených reakcí zjištěno, že se tato reakce po konkrétním léčivém přípravku vyskytuje častěji než po všech ostatních přípravcích v celé databázi, vzniká tzv. statistický signál o možném kauzálním vztahu reakce k léčivu. Signály vznikají i z mnoha dalších příčin, když vznikne podezření, že určitá reakce by mohla být skutečně způsobena určitým léčivem. Signál vyžaduje další podrobné hodnocení, kdy jsou vyžádány od firem, odpovědných za své léčivé přípravky, veškerá dostupná data k danému případu – tedy informace z klinických i epidemiologických studií, ze všech hlášených podezření na nežádoucí

## Obsah

Úvod

▶ **strana 1**

Nahlásili jste nám . . .

Metamizol a život ohrožující anafylaxe po podání perorální formy

▶ **strana 2**

Ceftriaxon a možná neurotoxicita u pediatrického pacienta

▶ **strana 3**

Methotrexát a chyba v medikaci při perorální terapii Zolpidem a porucha paměti s halucinacemi

▶ **strana 4**

Souhrn důležitých bezpečnostních informací o vakcínách proti onemocnění covid-19

▶ **strana 5**

Ercefuryl (nifuroxazid) – nová doporučení pro použití přípravku u fertilních a kojících žen

▶ **strana 7**

Iberogast – riziko polékového poškození jater a nová doporučení pro používání přípravku

▶ **strana 8**Důležité informace o bezpečnosti léčiv  
Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům▶ **strana 9**

Přehled edukačních materiálů

▶ **strana 10****vydává:****Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



účinky, z publikované odborné literatury. Tyto údaje jsou v rámci Evropské agentury pro léčivé přípravky přehodnocovány za spoluúčasti zástupců všech členských států a mohou podezření z daného signálu vyloučit nebo potvrdit. Pokud dojde ke zjištění nového nežádoucího účinku, je

následně doplněn do textů o přípravku (Souhrn údajů o přípravku - SmPC, Příbalová informace - PIL).

Z tohoto stručného vysvětlení, jak jsou zjišťovány nové nežádoucí účinky, vyplývá, že pro aktuální informace o skutečných nežádoucích účincích, způsobených

daným léčivem, je potřeba sledovat SmPC (zde bod 4.8 – Nežádoucí účinky). SmPC všech u nás registrovaných léčiv jsou dostupné na webové stránce SÚKL v Databázi léčiv na <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>, po zadání názvu léčivého přípravku.

## Nahlásili jste nám...

### Metamizol a život ohrožující anafylaxe po podání perorální formy

SÚKL přijal v říjnu tohoto roku hlášení od lékaře, který hlásil podezření na nežádoucí účinek po podání účinné látky metamizol. 62letý lékař a v tomto případě i sám pacient nám nahlásil podezření na nežádoucí účinek anafylaxe po podání účinné látky metamizol. Pacient se chronicky léčí s diskopatií a arteriální hypertenzí (telmisartan, indapamid) a benigní hyperplazií prostaty (tamsulosin). Historicky (před 40 lety) je uváděn exantém po podání kombinace účinných látek sulfamethoxazol a trimetoprim.

Pacient si vzal 1 tabletu obsahující 500 mg účinné látky metamizol z důvodu dorzopatie. Po 20 minutách od podání léčivého přípravku (během cesty autem, které řídil) začal pacient pociťovat prudce se rozvíjející alergickou reakci s difuzním erytémem celého těla, otokem obličeje, svěděním, hučením v uších a tachykardií. Pacient byl na základě svého stavu nucen zastavit a zavolat rychlou zdravotnickou záchranou službu. Po příjezdu rychlé záchrané služby (přibližně za 10 minut) byl aplikován intravenózně methylprednisolon a byla zahájena terapie krystaloidním roztokem. Následně pacientovi poklesl krevní tlak na úroveň 70/40 mmHg s nezbytností převozu do nemocnice.

Během převozu byl dále pacientovi aplikován intramuskulárně adrenalin. V nemocnici po podání

antihistaminika bisulepinu a další parenterální kortikosteroidní terapie byly základní životní funkce stabilizovány asi po 3,5 hodinách a pacient byl propuštěn domů.

Účinnou látku metamizol užíval pacient již několikrát v minulosti (konkrétně 3 měsíce a 1 týden před popisovanou událostí) a to bez jakýchkoliv známek nežádoucích účinků.

Metamizol je v České republice vázán pouze na lékařský předpis. Jeho indikace se částečně liší dle lékové formy a kombinace s dalšími účinnými látkami, ale obecně lze říct, že je podáván při silné akutní nebo chronické bolesti, případně při horečce nerefluktující na jinou léčbu.

Informace o léčivých přípravcích obsahujících metamizol popisují zvýšené riziko vzniku závažných anafylaktoidních reakcí u pacientů s astmatem indukovaným analgetiky nebo s intolerancí analgetik typu urtikarie-angioedém, s bronchiálním astmatem, zejména se současnou polyepizodní rinitidou, s chronickou urtikarií, přecitlivělostí na alkohol, tj. u pacientů reagujících již na malé množství alkoholických nápojů kýcháním, slzením a výrazným zarudnutím obličeje, a nebo u pacientů s přecitlivělostí na barviva nebo na konzervační látky.

Upozorňujeme, že před podáním jakékoliv lékové formy metamizolu je třeba odebrat podrobnou anamnézu. U pacientů, u nichž je sledováno zvláštní riziko anafylaktoidních reakcí, smí být metamizol podán pouze po pečlivém zvážení možného rizika proti očekávanému přínosu léčby. Jestliže se i za těchto okolností metamizol podává, je nutný lékařský dohled a musí být k okamžité dispozici prostředky ke zvládnutí šoku.

Anafylaktické reakce a šok, které mohou být závažné, život ohrožující až fatální jsou očekávané nežádoucí účinky. Je prokázáno, že se mohou projevit i přesto, že užívání metamizolu proběhlo již mnohokrát dříve bez komplikací. Tyto reakce se mohou vyvinout okamžitě po užití metamizolu nebo několik hodin po něm; obvykle se však objeví během první hodiny po užití.

Mírnější anafylaktické reakce se projevují kožními a slizničními příznaky (jako jsou svědění, pálení, zarudnutí, kopřivka, otoky), dyspnoí a méně často gastrointestinálními potížemi. Mírnější reakce se mohou rozvinout do těžkých forem s generalizovanou urtikarií, těžkým angioedémem (včetně angioedému laryngu), těžkým bronchospasmem, srdeční arytmii, poklesem krevního tlaku (kterému někdy předchází zvýšení krevního tlaku) a oběhovým šokem.

Jak jsme již několikrát upozorňovali v předchozích číslech Informačního zpravodaje nežádoucích účinků (např. dostupné na: <https://www.sukl.cz/sukl/informačni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-2-2021-1>), anafylaktické reakce po podání účinné látky metamizol jsou hlášeny na všechny lékové formy.

Pacienti by měli být vždy upozorněni na toto riziko a poučeni o tom, jak v případě symptomů signalizujících hypersenzitivní i anafylaktickou reakci postupovat, a to i při opětovném předepsání/podání léčivého přípravku. Rychlé rozeznání počínajících příznaků, zavolání rychlé pomoci a adekvátní poskytnutá zdravotnická péče mohou zachránit mnoho pacientů před závažnými následky nežádoucí, avšak očekávané anafylaktické reakce.

## Ceftriaxon a možná neurotoxicita u pediatrického pacienta

Neurotoxické projevy jako nežádoucí účinky antibiotické léčby byly popsány u řady antibiotik, včetně antibiotik ze skupiny cefalosporinů, po jejichž podání byly jako projevy neurotoxicity zaznamenány letargie, encefalopatie, myoklonus, choreo-atetóza, asterixie, křeče včetně tardivní dyskineze, nekonvulzivní status epilepticus a koma<sup>1,2,3</sup>. Stejně jako u penicilinových antibiotik je neurotoxicita cefalosporinů podmíněna ovlivněním GABAergního systému se sníženým vylučováním GABA, s převahou excitačních neurotransmiterů a uvolněním cytokinů<sup>4,5</sup>. Neurotoxicita cefalosporinových antibiotik byla pozorována především u starších pacientů, pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů s preexistujícím onemocněním nervového systému, ovšem může se vyskytovat i u pacientů bez přítomnosti těchto rizikových faktorů, jak dokládá následující kazuistika.

Čtyřletý chlapec z druhého fyziologického těhotenství, bez komplikací v poporodním období a s anamnézou pouze několika proběhnuvších virových infekcí byl hospitalizován pro týden přetrvávající subfebrilie, únavu a známky meningeálního dráždění asi týden po pádu z výšky 1,5 m. Klinicky byl jinak v dobrém stavu, jen s lehkými známkami respirační infekce (lehce nastříknuté hrdlo, mírně zvětšené submandibulární uzliny). Rentgenové vyšetření páteře bylo bez nálezu, lumbální punkce ukázala výraznou lymfocytární pleiocytózu – tedy obraz serózního zánětu. Sérologické vyšetření ukázalo jako možnou příčinu pacientova stavu boreliovou infekci (pozitivní IgM protilátky metodou ELISA i Westernblot), i když rodiče přisátí klíštěte v této sezóně negovali. Vyšetření likvoru na borelie poskytlo hraniční výsledek s komentářem, že se může jednat o nastupující protilátkovou odpověď. Vyšetření přítomnosti chemokinu CXCL 13 v likvoru jako možného biomarkeru neuroboreliózy bylo pozitivní. Byla tedy stanovena pracovní diagnóza neuroborelióza a u pacienta byla zahájena aplikace ceftriaxonu (1,7 g denně, plánováno na 14 dní). Od třetího dne hospitalizace byl chlapec afebrilní a bez

klinických obtíží, osmý den hospitalizace (po aplikaci sedmé dávky ceftriaxonu) byl chlapec na žádost zákonných zástupců a po podpisu negativního reverteru propuštěn do domácího ošetřování, přičemž aplikace antibiotika pokračovala ambulantní cestou. Po aplikaci deváté dávky ceftriaxonu se u pacienta objevil sytý červený makulopapulózní exantém (převážně na trupu) a subfebrilie a pacient byl další den opětovně hospitalizován. Po aplikaci desáté dávky došlo ke generalizaci exantému, který měl na břiše až splyvavý charakter a začal svědit. Večer se přidala horečka (39,6 °C). Po podání antipyretik, prednisonového čípku a Dithiadenu byl pacient druhý den ráno bez teploty a s již jen diskrétním exantémem. Další dávka ceftriaxonu byla podána po premedikaci hydrokortisonem, avšak došlo k opětovnému výsevu generalizovaného exantému stejného charakteru a večer se objevily stereotypní záškuby pravé paže (místo podání infuze). Záškuby se stupňovaly, přidaly se záškuby také obou dolních končetin a fascikulace jazyka. Myoklonus pokračoval i po usnutí pacienta a ustaly až po jednorázové aplikaci diazepamu. Po konzultaci odborného pracoviště bylo podávání ceftriaxonu po aplikaci 11. dávky ukončeno z důvodu podezření na nežádoucí účinky a také z toho důvodu, že pracovní diagnóza neuroboreliózy se nepotvrdila (nebyla prokázána intrathekální syntéza protilátek, konfirmační vyšetření likvoru metodou Westernblot bylo negativní, marker CLCX 13 může být dle sdělení odborného pracoviště pozitivní např. i u enterovirových meningitid). Fascikulace jazyka byly ještě opakovaně pozorovány a byly přítomny i během neurologického konzilia, které proběhlo třetí den po podání poslední dávky ceftriaxonu. Neurolog nebyl schopen stav pacienta objektivně posoudit, nicméně doporučil podání hořčičku pro mírnou hypomagnezémii v séru a provedení EEG vyšetření, které ovšem neukázalo žádnou patologii. Stejně tak ani další laboratorní vyšetření neodhalila jinou možnou příčinu myoklonu. Dále už byl pacient bez klinických obtíží a v celkově dobrém stavu byl propuštěn do domácí péče. Komunikací s PLDD byla potvrzena absence neurologických projevů i po propuštění z nemocnice.

Etiologie myoklonů je poměrně široká a zahrnuje esenciální a epileptický myoklonus, myoklonus jako příznak jiného onemocnění nebo stavu (tzv. symptomatický myoklonus) a psychogenní myoklonus<sup>6</sup>. Příčinou symptomatického myoklonu mohou být

střádavé choroby, neurodegenerativní onemocnění, infekční a postinfekční příčiny (včetně Lymské boreliózy), metabolické a toxické příčiny (včetně léky navozených myoklonů) a některé další příčiny jako posthypoxický nebo paraneoplastický myoklonus a myoklonus jako následek fokálního poškození CNS. U našeho pacienta je možné pomýšlet na nežádoucí účinek léčby ceftriaxonem nebo na komplikaci probíhající nepyogenní meningitidy, ostatní možné příčiny se vzhledem ke klinickému průběhu a normálním laboratorním nálezům jeví jako nepravděpodobné, až na lehkou hypomagnezémii, která mohla k rozvoji reakce přispět. Proti souvislosti se základním onemocněním mluví to, že diagnóza neuroboreliózy nakonec nebyla potvrzena a to, že myoklonus a fascikulace se objevily až ve chvíli, kdy byl pacient již přechodně bez teplot a bez známek meningeálního dráždění. Naopak souvislost s podáním ceftriaxonu naznačuje doprovázející exantém, který vykazoval časovou souvislost s aplikací přípravku (zhoršení po aplikaci další dávky), odeznění po vysazení léčby a fakt, že myoklonus jako nežádoucí účinky ceftriaxonu již byly v minulosti pozorovány. V nedávné minulosti byly texty léčivých přípravků obsahujících ceftriaxon (SmPC) v tomto smyslu aktualizovány<sup>7</sup>. Myoklonus může být u léčených pacientů pozorován jako jeden z možných projevů encefalopatie. Zmíněná kazuistika se ovšem vymyká nahlášeným případům, vzhledem k tomu že se jedná o dětského pacienta s normální funkcí ledvin. Většina nahlášených případů popisovala výskyt encefalopatie u starší nebo dospělé populace a často u pacientů s těžkou poruchou renálních funkcí. U dětí bylo nahlášeno pouze minimum případů. Co se týče času nástupu po zahájení léčby, ten byl ve většině nahlášených případů kratší (0–6 dní), což je v souladu s informacemi uváděnými v literatuře, nicméně vyskytly se i případy, kdy byl čas nástupu reakce delší (15.5 % hodnocených případů mělo čas nástupu 1–4 týdny).

Na konec je vhodné zmínit, že neurotoxicita je očekávaným nežádoucím účinkem cefalosporinových antibiotik, včetně ceftriaxonu, je nutné na ni pomýšlet a v případě výskytu možných projevů encefalopatie, mezi které mimo zmíněný myoklonus patří také snížená úroveň vědomí, změny duševního stavu nebo křeče, je vhodné zvážit ukončení léčby, po kterém je možné očekávat zlepšení neurologického stavu.

## Literatura

1. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011 Sep;72(3):381–93. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03991.x. PMID: 21501212; PMCID: PMC3175508.
2. Grill MF, Maganti R. Cephalosporin-induced neurotoxicity: clinical manifestations, potential pathogenic mechanisms, and the role of electroencephalographic monitoring. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 1843–50.
3. Rezaei NJ, Bazzazi AM, Naseri Alavi SA. Neurotoxicity of the antibiotics: A comprehensive study. *Neurol India*. 2018 Nov-Dec;66(6):1732–1740. doi: 10.4103/0028-3886.246258. PMID: 30504575.
4. Chow KM, Hui AC, Szeto CC. Neurotoxicity induced by beta-lactam antibiotics: From bench to bedside. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:649–53.
5. Sugimoto M, Uchida I, Mashimo T, Yamazaki S, Hatano K, Ikeda F, Mochizuki Y, Terai T, Matsuoka N. Evidence for the involvement of GABA(A) receptor blockage in convulsions induced by cephalosporins. *Neuropharmacology* 2003; 45: 304–14.
6. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonic disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011 Jan;4(1):47–62. doi: 10.1177/1756285610395653. PMID: 21339907; PMCID: PMC3036960.
7. [Doporučení PRAC k farmakovigilančním signálům – 2020, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(www.sukl.cz\)](http://www.sukl.cz).

## Methotrexát a chyba v medikaci při perorální terapii

SÚKL přijal hlášení od lékaře, který nahlásil chybu v medikaci (medication error) po podání léčivého přípravku obsahujícího účinnou látku methotrexát.

Hlášení popisuje případ 66leté pacientky s vysokým kardiovaskulárním rizikem (anamnéza: ICHS, esenciální hypertenze, infarkt myokardu, mnoho-

četné postižení věnicových tepen, astma, obezita, hyperurikémie a revmatická artritida). Pacientka dlouhodobě užívala 2,5 mg methotrexátu 1x týdně v indikaci revmatické artritidy. Souběžně s methotrexátem byla pacientka polymedikována v souladu s výše zmíněnou anamnézou.

Pacientka podstoupila akutní operaci v rámci epizody akutního koronárního syndromu na jiném lékařském zařízení, než kde byl methotrexát předepsán. Následně zde došlo ke špatnému přepisu dávkování. Dávkování 1x týdně bylo zaměněno za 1x denně. Pacientka toto dávkování užívala celkem 18 dní.

Po 18 dnech byl pozorován dřeňový útlum a krvácivé projevy do trávicího traktu. Následovala terapie nežádoucích účinků, kdy podávání methotrexátu bylo pozastaveno, byla podána kyselina listová, filgrastim, z důvodu rozvoje renální insuficience pacientka podstoupila intermitentní hemodialýzu a vzhledem k neutropenii (grade IV) jí byly aplikovány krevní deriváty a antibiotika. Následně začaly nežádoucí účinky ustupovat.

V roce 2019 bylo ukončeno celoevropské přehodnocení (referral), které hodnotilo bezpečnostní rizika při terapii účinnou látkou methotrexát v souvislosti s vysokým rizikem chyb v medikaci na základě neobvyklého dávkování při léčbě autoimunitních chorob (1x týdně). Toto přehodnocení bylo zahájeno na základě několika závažných a bohužel i fatálních případů předávkování účinnou látkou methotrexát zapříčiněných chybou v medikaci.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) konstatoval, že zmíněné riziko chyb v medikaci může nastat ve všech fázích procesu medikace (od předepsání, výdeje až po podání léčivého přípravku). Bylo rozhodnuto o dalších opatřeních pro minimalizaci rizik, konkrétně se aktualizovaly Informace o přípravcích (SmPC, PIL), na veškeré (vnější i vnitřní) obaly přípravků s obsahem methotrexátu k podávání 1x týdně byly přidány vizuálně výrazné rámečky červené barvy, které upozorňují na toto neobvyklé dávkování (s upřesněním indikace a dne, kdy by měl být léčivý přípravek užíván). Ve vnějším obalu je přiložena Karta pacienta, která opět upozorňuje na toto riziko. Byly vytvořeny společné edukační materiály pro zdravotnické pracovníky, které detailně popisují, jak by měli lékaři i lékárníci

postupovat u pacientů užívajících methotrexát. Dále bylo doporučeno držitelům rozhodnutí o registraci nahradit do 4 let od rozhodnutí veškeré lahvičkové formy blistrovou formou obalu, aby bylo jasně rozeznatelné a odhalitelné, jak často pacient methotrexát užívá.

Bohužel i přes tato opatření pro minimalizaci rizik opět došlo k závažnému ohrožení zdraví pacientky na základě chyby v medikaci. Rádi bychom apelovali na všechny zdravotnické pracovníky, aby důsledně informovali pacienty a dodržovali veškerá doporučení a opatření uvedená nejen v edukačních materiálech pro methotrexát. Edukační materiály by zdravotničtí pracovníci měli mít vždy k dispozici od držitele rozhodnutí o registraci, případně jsou dostupné na webových stránkách SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/em-methotrexat>). Je důležité si uvědomit, že těmto rizikům spjatým s terapií účinnou látkou methotrexát lze snadno předejít. Předem děkujeme všem zdravotníkům za společnou snahu o snižování bezpečnostních rizik při užívání léčivých přípravků.

## Zolpidem a porucha paměti s halucinacemi

Ve druhé polovině tohoto roku jsme na oddělení farmakovigilance přijali spontánní hlášení od 87leté pacientky, která si stěžovala na sluchové halucinace a poruchy paměti po podání zolpidemu. Sluchové halucinace pacientka popisovala v podobě hlasité hudby vycházející z bytu souseda a porucha paměti se projevovala zhoršením krátkodobé paměti. Popisované problémy se vyskytly v blíže nespecifikovaný čas od nasazení zolpidemu a podle pacientky v době hlášení stále přetrvávaly. Zolpidem byl nasazen zhruba před půl rokem v dávkování 5 mg denně před spaním. Souběžná farmakoterapie pacientky zahrnovala Anopyrin, Egilok a Triplixam.

Na základě souhrnu údajů o přípravku (SmPC) se jedná o očekávané nežádoucí účinky (NÚ), kde jsou halucinace a kognitivní poruchy jako je anterográdní amnézie uvedeny v bodě 4.8 SmPC s frekvencí časté NÚ. V bodě 4.4 SmPC je navíc varování na možné

navození anterográdní amnézie po podání sedativ a hypnotik (např. zolpidem), ke které nejčastěji dochází několik hodin po podání přípravku. Ke snížení rizika amnézie by měl být zajištěn nepřerušovaný spánek po dobu alespoň 8 hodin. Podle SmPC by se v případě výskytu halucinací/bludů mělo podávání zolpidemu přerušit – tyto projevy jsou pravděpodobnější u starších nemocných<sup>1</sup>.

I přes známá rizika spojená s podáním léčivých přípravků (LP) obsahujících zolpidem a v souvislosti s vysokými spotřebami těchto LP považujeme za vhodné na tato rizika upozornit a připomenout správné užívání nebenzodiazepinových hypnotik.

Zolpidem je společně se zaleplonem (v ČR nereg. LP), zopiklonem a eszopiklonem řazen do skupiny nebenzodiazepinových hypnotik, která se využívají ke krátkodobé léčbě insomnie u dospělých. Podle SmPC by se zolpidem, zopiklon a eszopiklon měly podávat bezprostředně před ulehnutím a délka léčby by neměla přesáhnout 4 týdny, a to včetně období, kdy dochází ke snižování dávky. V nezbytných případech je možné prodloužit podávání přípravku nad maximální dobu léčby, ale pouze po opětovném zhodnocení stavu pacienta. Doporučená denní dávka zolpidemu pro dospělé je 10 mg a měla by se podávat nejnižší účinná denní dávka. Starší nebo oslabení nemocní mohou být k účinkům zolpidemu zvláště citliví, v těchto případech se doporučuje po-

dání pouze 5 mg (maximálně však 10 mg). Dávka zopiklonu pro dospělé pacienty je 3,75 – 7,5 mg a počáteční dávka 3,75 mg je doporučena pro starší a oslabené pacienty. V případě eszopiklonu je doporučená úvodní dávka 1 mg. Pokud je třeba, může se dávka zvýšit na 2 mg nebo 3 mg. U pacientů starších 65 let by měla být úvodní dávka 1 mg s maximálním navýšením na 2 mg<sup>1,2,3</sup>.

Podle přehledové práce Gunja N. (2013) mohou Z-hypnotika navozovat dávkově závislou anterográdní amnézi, a to zejména zolpidem a zopiklon. U zdravých dobrovolníků byl sledován účinek zolpidemu ve vztahu ke zhoršené schopnosti zapamatování si slov, kdy k tomuto zhoršení docházelo nejčastěji 6 hodin po podání zolpidemu při dávce 20 mg. Autor mj. popisuje NÚ jako je parasomnie, amnézie a halucinace, které byly často pozorovány po podání zolpidemu<sup>4</sup>.

V Centrální databázi nežádoucích účinků z ČR (CDNÚ) do současnosti (tj. 8. 11. 2021) evidujeme 7 případů s nahlášenou reakcí podle terminologie MedDRA s termínem „ztráta paměti (s výjimkou demence)“ a 10 případů s nahlášenou reakcí „halucinace (kromě souvisejících se spánkem)“. Ve dvou případech byly nahlášené obě reakce současně (n=15). Z celkových 15 případů byl ve 14 případech podán pouze samotný zolpidem. V případě zopiklonu a eszopiklonu nebyla nahlášena žádná z výše uve-

dených reakcí. Tento fakt je pravděpodobně ovlivněn mnohonásobně menší spotřebou zopiklonu a eszopiklonu v porovnání se zolpidemem.

Vzhledem k naprosté většině nahlášených případů bez jiných souběžně podávaných LP, které mohly negativně ovlivnit kognitivní funkce, je vztah k zolpidemu velmi pravděpodobný. Při preskripci zolpidemu, resp. nebenzodiazepinových hypnotik, je třeba pamatovat na tato rizika. Zároveň je vhodné v souvislosti s vysokými spotřebami LP obsahujících zolpidem individuálně zvažovat B/R pro pacienty, u kterých dochází k překročení doporučené doby léčby (tj. více než 4 týdny).

#### Literatura

1. Databáze léků – SÚKL. SmPC – zolpidem (citováno 4. 11. 2021) Dostupné z <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
2. Databáze léků – SÚKL. SmPC – zopiklon (citováno 4. 11. 2021) Dostupné z <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
3. Databáze léků – SÚKL. SmPC – eszopiklon (citováno 4. 11. 2021) Dostupné z <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.
4. Gunja N. In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *J Med Toxicol.* 2013;9(2):163-171. doi:10.1007/s13181-013-0294-y.

## Souhrn důležitých bezpečnostních informací o vakcínách proti onemocnění covid-19

Očkování jako prevence onemocnění covid-19 včetně možného velmi závažného průběhu, dlouhodobých následků nebo úmrtí má mimořádný význam pro každého jedince i pro celou společnost. Používané vakcíny, které byly registrovány Evropskou agenturou pro léčivé přípravky, mají vysokou účinnost a velmi dobrou bezpečnost. Jako všechny léčivé přípravky mohou však i tyto vakcíny velmi vzácně působit některé závažné nežádoucí účinky. Je velmi důležité, aby lékaři

i pacienti byli dobře informováni o možných příznacích takových velmi vzácných nežádoucích účinků, protože včasné rozpoznání a správná léčba jsou nezbytné. V případě vektorových vakcín a rizika syndromu trombózy s trombocytopenií se jedná sice o velmi vzácné riziko, ale je natolik závažné, že u mladších osob toto riziko převyšuje přínosy očkování. Přinášíme zde v přehledu nejdůležitější možná rizika vakcín proti covid-19, jejich příznaky a doporučení k očkování.

### VEKTOROVÉ VAKCÍNY COVID-19 VACCINE JANSSEN A VAXZEVRIA

#### Syndrom trombózy s trombocytopenií (TTS)

U vektorových vakcín Vaxzevria a COVID-19 Vaccine Janssen byla stanovena příčinná souvislost se vznikem velmi vzácného, avšak velmi závažného nežádoucího účinku syndromu trombózy s trombocytopenií (TTS). TTS se projevuje vznikem



trombózy v kombinaci se snížením počtu krevních destiček. Trombózy často vznikají na neobvyklých místech, jako jsou mozkové žilní splavy, splanchnická oblast, arteriální trombózy. V důsledku snížení počtu krevních destiček může současně dojít ke krvácení. Ve většině případů ke vzniku TTS došlo do 3 týdnů po očkování. TTS je velmi závažný stav, který vyžaduje specializovanou léčbu a v některých případech může skončit úmrtím pacienta i přes adekvátní léčbu. V návaznosti na identifikaci tohoto nežádoucího účinku provedla Evropská agentura pro léčivé přípravky analýzu, ve které bylo porovnáno riziko závažného průběhu onemocnění covid-19 (hospitalizace a úmrtí) a riziko vzniku TTS po očkování vakcínou Vaxzevria dle věku a v závislosti na momentální epidemiologické situaci. **Na základě této analýzy SÚKL a ČVS ČLS JEP vydali 20. 5. 2021 společné stanovisko, ve kterém doporučují nepodávat vektorové vakcíny osobám do 60 let:** [https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/stanoviskocvs\\_suklkbezpecnostivektorovyvchvakcin\\_20\\_kveten2021.pdf](https://www.vakcinace.eu/data/files/downloads/stanoviskocvs_suklkbezpecnostivektorovyvchvakcin_20_kveten2021.pdf).

**SÚKL důrazně upozorňuje, že osobám mladším 60 let nemají být podávány vakcíny Vaxzevria a COVID-19 Vaccine Janssen, protože velmi závažné riziko TTS u nich převyšuje přínosy očkování. Zdánlivý přínos rychlého naočkování jedinou dávkou vakcíny COVID-19 Vaccine Janssen by mohl být převážen závažným poškozením nebo i úmrtím mladší očkované osoby.**

Zdravotničtí pracovníci mají u očkovaných osob pozorně sledovat možné příznaky trombózy nebo trombocytopenie. Pacienti, u kterých se během tří týdnů po očkování objeví trombóza, mají být vyšetřeni, zda nemají trombocytopenii a naopak, v případě, že je u pacienta do tří týdnů po očkování diagnostikována trombocytopenie, mají být vyšetřeni, zda nemají trombózu.

U osob, u kterých došlo po očkování k rozvoji TTS, je podání další dávky téže vakcíny kontraindikované.

**Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví:**

- *dyspnoe*
- *bolest na hrudi*
- *otoky nohou*
- *bolest nohy*
- *přetrvávající bolest břicha*
- *silné nebo přetrvávající bolesti hlavy*
- *rozmazané vidění*
- *zmatenost*
- *záchvaty křečí*
- *petechie jinde než v místě aplikace*
- *spontánní krvácení*

### Imunitní trombocytopenie

Imunitní trombocytopenie byla identifikována jako velmi vzácný nežádoucí účinek obou vektorových vakcín, COVID-19 Vaccine Janssen a Vaxzeria. Obvykle dochází k jejímu rozvoji v průběhu 4 týdnů po očkování. Její vznik byl pozorován i u osob, které mají imunitní trombocytopenii v anamnéze. V některých případech byly pozorovány velmi nízké hladiny trombocytů a krvácivé komplikace.

U pacientů s imunitní trombocytopenií v anamnéze zdravotničtí pracovníci před podáním vakcíny mají zvážit riziko rozvoje trombocytopenie a po očkování se u těchto osob doporučuje monitorovat hladinu krevních destiček.

**Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví:**

- *petechie jinde než v místě aplikace*
- *spontánní krvácení*
- *podlitiny*

### Syndrom kapilárního úniku

Syndrom kapilárního úniku je velmi vzácným nežádoucím účinkem obou vektorových vakcín, COVID-19 Vaccine Janssen a Vaxzevria. Rozvoj tohoto onemocnění byl pozorován zejména v prvních dnech po očkování. Syndrom kapilárního úniku je velmi vzácný a závažný stav, který může být bez léčby smrtelný, je charakterizovaný rychlým rozvojem edémů, a to zejména končetin, hypotenzí, hemokoncentrací, hypoalbuminemií.

Rozvoj syndromu byl pozorován i u osob, které mají syndrom kapilárního

úniku v anamnéze, proto je nutné, aby si zdravotničtí pracovníci byli vědomi rizika recidivy u pacientů, kteří mají tento syndrom v anamnéze.

U osob, které mají syndrom kapilárního úniku v anamnéze, je podání těchto vakcín kontraindikované.

**Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich do několika dnů po očkování objeví následující příznaky, které mohou být spojené s pocitem na omdlení nebo mdlobou z důvodu hypotenze:**

- *otoky končetin*
- *náhlý přírůstek hmotnosti*

### Syndrom Guillain-Barré

Syndrom Guillain-Barré byl identifikován jako velmi vzácný nežádoucí účinek obou vektorových vakcín COVID-19 Vaccine Janssen a Vaxzevria.

**Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví:**

- *slabost a paralýza končetin, které mohou postupovat do hrudníku a obličeje*

### Tromboembolická nemoc (žilní tromboembolismus, VTE – Venous thromboembolism)

Tromboembolická nemoc, neboli žilní tromboembolismus, byla identifikována jako vzácný nežádoucí účinek vakcíny COVID-19 Vaccine Janssen.

Riziko vzniku VTE je třeba vzít v úvahu u jedinců, který mají zvýšené riziko vzniku VTE.

Zdravotničtí pracovníci mají pozorně sledovat možné příznaky VTE u očkovaných jedinců.

**Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví:**

- *dušnost*
- *bolest na hrudi*
- *bolest nohou*
- *otok nohou*
- *přetrvávající bolest břicha*

### Trombóza mozkových žil a mozkových žilních splavů (CVST)

Trombóza mozkových žil a mozkových žilních splavů byla identifikována jako nežádoucí účinek vakcíny Vaxzevria. K jejímu rozvoji dochází velmi vzácně, obvykle do 4 týdnů po očkování. Toto je třeba vzít v úvahu u osob, které mají zvýšené riziko jejího vzniku. CVST na rozdíl od TTS není spojena se vznikem trombocytopenie a může vyžadovat odlišný léčebný postup.

*Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich objeví:*

- silné nebo přetrvávající bolesti hlavy
- rozmazané vidění
- zmatenost
- záchvaty křečí

### mRNA VAKCÍNY COMIRNATY A SPIKEVAX

#### Myokarditida a perikarditida

Myokarditida a perikarditida byly identifikované jako velmi vzácné nežádoucí účinky vakcín Comirnaty a Spikevax. K jejich rozvoji dochází obvykle do 2 týdnů po očkování, častěji po druhé dávce a u mladších mužů, ale vznik v delším intervalu či u jiné věkové skupiny nebo žen nelze také vyloučit. Jejich průběh se obvykle neliší od průběhu myokarditidy a perikarditidy jiné etiologie.

*Zdravotníci mají u očkování osob pozorně sledovat a nepodceňovat možné příznaky myokarditidy a perikarditidy.*

*Je nutné vést v patrnosti, že některá onemocnění, jako např. panická porucha, mohou mít podobné příznaky jako myokarditida a perikarditida. Pokud u osob, které mají tato onemocnění v anamnéze, dojde k rozvoji příznaků vedoucích k podezření na myokarditidu, perikarditidu či relaps/ataku základního onemocnění, je nutné provést vyšetření pro odhalení skutečné příčiny.*

*Pacienti mají být při očkování upozorněni, aby neprodleně vyhledali lékařskou pomoc, pokud se u nich po očkování objeví:*

- bolest na hrudi
- dušnost
- palpitace

## Ercefuryl (nifuroxazid) – nová doporučení pro použití přípravku u fertálních a kojících žen

V návaznosti na změnu registrace léčivého přípravku Ercefuryl informujeme o nových doporučeních pro použití přípravku u fertálních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět.

Během jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUSA) byly identifikovány nové informace týkající se bezpečnosti a farmakokinetiky nifuroxazidu, které zatím nebyly uvedeny v informacích o přípravku a držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván k aktualizaci doprovodných textů (SmPC a příbalové informace)!

Z předložených údajů lze usuzovat, že nifuroxazid je potenciálně genotoxický a že je částečně resorbován z GIT (10-20%). Předložené preklinické studie genotoxického potenciálu jsou omezené ve smyslu kvality provedení a následně výpovědní hodnoty. Dle průkaznosti dostupných důkazů může léčivá látka nifuroxazid a případně její metabolity vykazovat ge-

notoxický potenciál. Klinický význam však vzhledem k uvedeným nedostatkům není jasný.

Původně bylo předpokládáno, že přípravek se prakticky neresorbuje z gastrointestinálního traktu a 99 % podané dávky zůstává ve střevě. Na základě nově předložených údajů je však zřejmé, že přípravek je z gastrointestinálního traktu částečně resorbován (10-20 %) a podléhá významné metabolizaci, přičemž hlavní část cirkulující v krvi tvoří blíže nespecifikované metabolity.

Z důvodu výrazných nedostatků v dostupných informacích SÚKL přistoupil k posouzení bezpečnosti pro pacienty na základě tzv. nejhoršího scénáře (worst-case scenario), kdy je látka považovaná za potenciálně genotoxickou, a navrhuje proto opatření ke snížení rizika u fertálních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. Nifuroxazid nemá dle dostupných preklinických studií karcinogenní potenciál.

Doporučení, že přípravek nemá být používán v průběhu těhotenství, zůstává v platnosti, a nově je také doporučeno, že ženy nemají otěhotnět během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení. Za dostatečně účinnou antikoncepční metodu je považována především hormonální antikoncepce, která je ovšem spojena se zvýšeným rizikem tromboembolismu a to především při zahájení jejího užívání. Zahájení užívání hormonální antikoncepce kvůli léčbě Ercefurylem proto není považováno za vhodné a léčba Ercefurylem je tedy vhodná pouze pro ženy, které již užívají hormonální antikoncepci z jiného důvodu. Ženy, které neužívají hormonální antikoncepci a nezbytně potřebují léčbu Ercefurylem, musí během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení používat jinou dostatečně účinnou metodu antikoncepce nebo kombinaci různých metod. Muži, jejichž partnerky mohou otěhotnět, mají během léčby Ercefurylem a ještě 90 dní poté používat kondom a další antikoncepční

metodu, které vedou dohromady k méně než 1% míře otěhotnění.

S ohledem na nově zjištěné informace není přípravek nadále doporučen pro použití u kojících žen. Vzhledem k nízké systémové absorpci nifuroxazidu není sice očekáváno významné ovlivnění kojeného dítěte, i když například ovlivnění střevní flóry nelze vyloučit ani při minimálním množství antibiotika v mateřském mléce. Ale vzhledem k chybějícím zkušenostem s použitím nifuroxazidu během kojení není léčba Ercefurylem u kojících žen doporučena.

### Doporučení pro fertlní ženy

U žen, které mohou otěhotnět, je přípravek nově doporučen pouze v případě,

že žena již užívá hormonální antikoncepci. Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolismu, zejména po zahájení užívání hormonální antikoncepce, není vhodné, aby ženy zahajovaly užívání této antikoncepce pouze kvůli léčbě Ercefurylem. Ženy, které mohou otěhotnět, nezbytně potřebují léčbu Ercefurylem a neužívají hormonální antikoncepci, musí během léčby a 6 měsíců poté používat jinou dostatečně účinnou metodu antikoncepce nebo kombinaci různých metod.

### Doporučení pro muže, jejichž partnerky mohou otěhotnět

Muži, jejichž partnerky mohou otěhotnět, mají během léčby a minimálně 90 dní poté používat kondom a další antikoncepční metodu, které vedou dohromady k méně než 1% míře otěhotnění.

### Doporučení pro použití přípravku u kojících žen

Vzhledem k nízké systémové absorpci nifuroxazidu není očekáváno významné ovlivnění kojeného dítěte, i když například ovlivnění střevní flóry nelze vyloučit ani při minimálním množství antibiotika v mateřském mléce. Vzhledem k chybějícím zkušenostem s použitím nifuroxazidu během kojení, není ale léčba Ercefurylem u kojících žen doporučena.

### Literatura

1. <https://www.sukl.cz/ercefuryl-nifuroxazid-nova-doporučení-pro-použití-přípravku>

## Iberogast – riziko polékového poškození jater a nová doporučení pro používání přípravku

Farmakovigilanční výbor pro hodnocení rizik léčiv (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) doporučil nová opatření omezující použití léčivého přípravku Iberogast z důvodu nahlášených případů polékového poškození jater, včetně případů jaterního selhání.

Iberogast je rostlinný léčivý přípravek obsahující výtažky devíti bylin určený pro léčbu poruch funkce a motility žaludku a střev. Jedná se o volně prodejné léčivé přípravky, který může díky svému různorodému působení ulevit od bolestí žaludku, pocitů plnosti, meteorismu, gastrointestinálních křečí, nauzey a pálení žáhy. Během postmarketingového sledování bezpečnosti se objevilo podezření na hepatotoxicitu tekutého vlašovičnickového extraktu (extrakt z byliny *Chelidonium majus* L.), jedné ze složek tohoto léčivého přípravku. Pacientům bylo doporučeno, aby okamžitě přerušili léčbu Iberogastem a vyhledali lékařskou pomoc v případě, že se u nich objeví příznaky poškození jater, jako např.

žloutenka, tmavá moč nebo světle zbarvená stolice. Hepatotoxicita se stala ostře sledovaným tématem, které bylo v nedávné minulosti přehodnoceno v jednotném hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti přípravku (PSUSA)<sup>1</sup>.

Mimo očekávané případy popisující méně závažné hepatocelulární poškození (elevace jaterních enzymů a bilirubinu) bylo identifikováno i několik případů polékové hepatitidy doprovázené ikterem a ojedinělé případy selhání jater, které si vyžádaly provedení transplantace jater. Některé z těchto případů byly také publikovány v odborné literatuře. Sáez-González a kolektiv publikovali dobře dokumentovaný případ selhání jater u 37letého muže, u kterého nebyla odhalena jiná příčina než užívání Iberogastu<sup>2</sup>. Dalším publikovaným případem je případ 57leté pacientky, která zemřela několik dní po transplantaci jater na chirurgické komplikace. Jako nejpravděpodobnější příčina selhání jater se v tomto případě jeví Iberogast a současně užívaný

metamizol. Vyšetřením na tzv. MH buňkách (monocyte-derived hepatocyte-like cells) byl prokázán aditivní hepatotoxický efekt Iberogastu s metamizolem<sup>3</sup>. Za možné rizikové faktory hepatotoxického působení Iberogastu byly považovány onemocnění jater v osobní anamnéze a souběžné užívání potencionálně hepatotoxických léčiv.

S ohledem na nahlášené případy považoval farmakovigilanční výbor PRAC za nezbytné, aby bylo původní doporučení rozšířeno, a přípravek je nově kontraindikován pro pacienty se stávajícím nebo předchozím onemocněním jater a pro pacienty, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater.

### Literatura

1. [Rozhodnutí EK/Dohoda CMDh k výsledkům PSUSA -2021, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(www.sukl.cz\)](#)
2. Sáez-González E, Conde I et al.: Iberogast-Induced Severe Hepatotoxicity Leading to Liver Transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2016 Sep;111(9):1364-5.
3. Gerhardt, F, Benesic, A, Tillmann, HL, et al.: Iberogast-Induced Acute Liver Failure-Reexposure and In Vitro Assay Support Causality. *Am J Gastroenterol* 2019; 00:1-2.



## Důležité informace o bezpečnosti léčiv

### Ibrutinib – hodnocení nových informací o používání kombinace ibrutinibu s rituximabem společně s ACE inhibitory

Předběžná analýza výsledků z probíhající studie poukázala na zvýšené riziko náhlého kardiálního úmrtí ve skupině pacientů, kteří byli léčeni kombinací ibrutinibu s rituximabem a současně dostávali ACE inhibitor, ve srovnání se skupinou pacientů léčených fludarabinem, cyklofosfamidem a rituximabem. Vzhledem k tomu, že zatím nelze z předběžných dat vytvořit doporučení pro léčbu ibrutinibem mimo klinickou studii, zahájil farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) podrobné hodnocení všech dostupných údajů v rámci tohoto bezpeč-

nostního signálu. SÚKL i EMA budou informovat o dalších zjištěních. Další info zde: <https://www.sukl.cz/ibrutinib-imbruvica-zahajeno-hodnoceni-noveho-signalu-pro>

### Nomegestrol, chlormadinon a riziko meningiomů – zahájeno evropské přehodnocení

Zmíněné léčivé látky jsou používány k léčbě gynekologických obtíží, jakými jsou amenorhea, endometrióza, napětí prsu a také jako hormonální substituční terapie, nebo antikoncepce. Přehodnocení iniciovala francouzská léková agentura (ANSM) na základě výsledků dvou epidemiologických studií, které zkoumaly riziko vzniku meningiomu v souvislosti s uží-

váním léčivých přípravků obsahujících nomegestrol a chlormadinon. Nová data naznačují, že riziko vzniku meningiomu stoupá v závislosti na dávce a na délce užívání přípravku a může být vyšší u žen užívajících tyto přípravky po dlouhá léta. Ve studiích se také ukázalo, že po vysazení přípravku na dobu delší než 1 rok se riziko vzniku meningiomu snižuje a stává se srovnatelným s rizikem v běžné populaci. Výbor PRAC tedy přezkoumá přínosy a rizika dotčených léčivých přípravků a následně vydá doporučení týkající se registrace dotčených léčivých přípravků v rámci EU. Více zde: <https://www.sukl.cz/nomegestrol-chlormadinon-a-riziko-meningiomu-zahajeno>

## Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům, tzv. Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), jsou informační dopisy zasílané držiteli rozhodnutí o registraci zdravotnickým pracovníkům příslušné odbornosti v případě zjištění nové, důležité bezpečnostní informace. Tyto dopisy jsou schváleny Státním ústavem pro kontrolu léčiv a jsou vždy stejně označeny v záhlaví červeným nápisem **CAVE!**

Důvodem vytváření a distribuce DHPC je, aby byly zdravotnickým pracovníkům urychleně předány **nové, důležité**, zpravidla bezpečnostní informace o léčivé látce nebo léčivém přípravku s cílem ochránit zdraví pacienta a dalších osob, které s přípravkem přicházejí do kontaktu, a dále aby byly předány informace o možné minimalizaci rizik.

Jsou rozesílány přímo dotčeným zdravotnickým pracovníkům (poštou nebo e-mailem) a jsou také zveřejňovány v plném znění na webových stránkách SÚKL a v systému eRecept. Ve chvíli předepisování či výdeje daného kódu HVLP dodá software informaci o tom, zda se k danému kódu váže informační dopis, který si po označení může lékař či lékárník zobrazit po dobu 6 měsíců od jeho zveřejnění.

### Srpen 2021 – Listopad 2021

5.11.2021	exametazim / LEUCO-SCINT, 0,18MG RAD KIT 3+3+3 / Medi-Radiopharma Kft., Érd, Maďarsko	LEUCO-SCINT (exametazim): možnost použití metody centrifugace odebrané krve při nedostatečné rychlosti sedimentace. <a href="#">DHPC</a>
5.11.2021	brolicuzumab / Beovu / Novartis Europharm Limited, Dublin	Beovu (brolicuzumab): doporučení k minimalizaci známého rizika nitroočního zánětu včetně retinální vaskulitidy a/nebo retinální vaskulární okluze. <a href="#">DHPC</a>
1.11.2021	dapagliflozin / FORXIGA / AstraZeneca AB	Forxiga (dapagliflozin): zrušení indikace k léčbě diabetes mellitus 1. typu. <a href="#">DHPC</a>
13.10.2021	COVID-19 Vaccine Janssen/ Janssen-Cilag International NV	COVID-19 Vaccine Janssen: riziko imunitní trombocytopenie (ITP) a žilního tromboembolismu (VTE). <a href="#">DHPC</a>
13.10.2021	Vaxzevria/ AstraZeneca AB	VAXZEVRIA/COVID-19 Vaccine AstraZeneca: riziko trombocytopenie (včetně imunitní trombocytopenie) s přidruženým krvácením nebo bez něj. <a href="#">DHPC</a>
29.9.2021	vareniklin / Champix / Pfizer Europe MA EEIG, Bruxelles	Champix (vareniklin): informace o stažení šarží v důsledku přítomnosti nečistoty „N-nitroso-vareniklin“ nad stanovený limit. <a href="#">DHPC</a>

## 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 lékárnám 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 váží tyto materiály, které si po označení může lékař či lékárník zobrazit. Lékaři a lékárníci 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.

### Srpen 2020 – Listopad 2021

2.11.2021	ethinylestradiolum, cyproteroni acetat / <a href="#">Vreya</a> / Heaton k.s., Praha
25.10.2021	Aktualizace: tolvaptan / <a href="#">Jinarc</a> / Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V., Amsterdam
18.10.2021	Aktualizace: alemtuzumab / <a href="#">Lemtrada</a> / Sanofi-aventis, s.r.o.
15.10.2021	onasemnogene abeparvovec / <a href="#">Zolgensma</a> / Novartis Gene Therapies EU Limited, Dublin
11.10.2021	Aktualizace: methoxyfluran / <a href="#">Penthrox</a> / Medical Developments NED B.V
1.10.2021	Aktualizace: asfotasum alfa / <a href="#">Strensiq</a> / Alexion Europe SAS, Levallois-Perret
1.10.2021	Aktualizace: daratumumab / <a href="#">Darzalex</a> / Janssen-Cilag, s.r.o.
30.9.2021	Aktualizace: esketamin / <a href="#">Spravato</a> / Janssen-Cilag s.r.o.
30.9.2021	natrii oxybas / <a href="#">Sodium oxybate Kalceks</a>
17.9.2021	Aktualizace: alpelisib / <a href="#">Piqray</a> / Novartis Europharm Limited
15.9.2021	Aktualizace: teriflunomid / <a href="#">Aubagio</a> / Sanofi-Aventis, s.r.o.
10.9.2021	rituximab / <a href="#">Ruxience</a> / Pfizer, spol. s.r.o.
1.9.2021	Aktualizace: acidum pamidronicum / <a href="#">Pamidronate Medac</a> / Medac GmbH
17.8.2021	trastuzumab deruxtekan / <a href="#">Enhertu</a> / AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
17.8.2021	satralizumab / <a href="#">Enspryng</a> / Roche s.r.o.
16.8.2021	Aktualizace: izatuximab / <a href="#">Sarclisa</a> / sanofi-aventis, s.r.o.
2.8.2021	Aktualizace: inhibitor C1-esterasy / Cinryze/ Takeda *léčivý přípravek již není obchodován