

# Nežádoucí účinky léčiv

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

## Úvod

SÚKL vydává tento farmakovigilanční zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv už od roku 2008 a pravidelně v 1. čísle nového ročníku přinášíme obecný přehled hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv (NÚ), která jsme přijali během předchozího roku. Vývoj počtu hlášení ukazujeme na grafu, zobrazujícím počty hlášení zhruba za posledních 10 let. Počty hlášení se meziročně liší v řádu několika set, jsme vždy rádi, když počet hlášení trochu vzroste, a mrzí nás, když za uplynulý rok zaznamenáme pokles hlášení. Za přechodích 10 let kolísal počet hlášení mezi 2 000 a necelými 4 000 (jediná výjimka, kterou jsme již dříve vysvětlili, nastala v roce 2018, kdy byl poněkud umělý náhlý nárůst hlášení na 5 252 z důvodu výjimečného přijímání nezávažných hlášení od firem v 1. pololetí roku 2018).

Uplynulý rok 2021 byl však (nejen) z pohledu hlášení podezření na NÚ zcela výjimečný. Již pouhý pohled na graf č. 1 v článku „Hlášení podezření na nežádoucí

účinky léčiv z ČR v roce 2021“ jasně upozorňuje, že došlo ke zcela bezprecedentnímu nárůstu počtu hlášení. Nárůst hlášení z ČR oproti roku 2020 je téměř pětinasobný (přesně 4,747násobný) a souvisí s rozsáhlým očkováním populace proti infekci covid-19. Počet pozorovaných a tím i nahlášených podezření na NÚ určitého léčiva do značné míry koreluje s velikostí expozice tomuto léčivu. Vakcíny proti covid-19 jsou v tomto směru skutečně unikátní. Dosud nikdy nebylo podáno za relativně krátkou dobu tak velké množství dávek. Nejvíce používané vakcíny Comirnaty bylo podáno celosvětově přes 2 miliardy dávek. Velký počet hlášení na vakcíny proti covid-19 ale jistě souvisí i s určitými obavami populace z očkování a s velkým zájmem o jeho bezpečnost.

Do příštího čísla zpravodaje chystáme kromě pravidelné analýzy hlášení na vakcíny obecně i specifickou analýzu hlášení podezření na NÚ vakcín proti covid-19.

## Nahlásili jste nám...

### Kombinovaná hormonální antikoncepce a tromboembolie u 17leté dívky

Na SÚKL byla lékařem nahlášena nežádoucí reakce u 17leté dívky užívající kombinovanou hormonální antikoncepci (CHC). Jednalo se o kombinaci účinných látek ethinylestradiol + drospirenon. Dle nahlášených informací byla antikoncepce nasazena

v 05/2021 a v 11/2021 byla u dívky diagnostikována oboustranná plicní embolie, komplikovaná oboustrannou pneumonií nezjištěné etiologie. Stav byl dále komplikován oboustranným fluidothoraxem s nutností drenáže.

## Obsah

Úvod

Nahlásili jste nám...

Kombinovaná hormonální antikoncepce a tromboembolie u 17leté dívky

▶ strana 1

Ibuprofen a riziko komplikací planých neštovic Enkorafenib s binimetinibem a poruchy oka

▶ strana 2

Topický ivermektin a kožní reakce Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2021

▶ strana 3

Důležité informace o bezpečnosti léčiv

▶ strana 7

Přehled Informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům

▶ strana 8

Přehled edukačních materiálů

▶ strana 9

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



V rámci zjišťování doplňujících informací byly u dívky vyloučeny rizikové faktory – vyšetření na trombofilní genetické mutace bylo negativní, šlo o nekuřačku, netrpěla nadváhou. Nebyl zjištěn ani jiný rizikový faktor pro vznik tromboembolismu (např. těhotenství nebo delší imobilita).

V tomto případě tedy zřejmě šlo o nežádoucí účinek v důsledku užívání přípravku CHC. K rozvoji reakce došlo během prvního půl roku užívání přípravku, přičemž je známo, že riziko venózního tromboembolismu (VTE, vznik krevních sraženin v žilách) spojené s užíváním CHC je nejvyšší během prvního roku užívání. Riziko tromboembolismu v běžné populaci je u 2 žen na 10 000. Při užívání CHC obsahující účinné látky ethinylestradiol + drospirenon se toto riziko zvyšuje na 9–12 žen z 10 000.

Rizikem venózního tromboembolismu se zabývalo také celoevropské přehodnocení v roce 2014, které vedla Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA). Více informací zde: [Kombinovaná hormonální kontraceptiva a riziko žilních tromboembolií, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](#).

Od roku 2014 jsou v České republice distribuovány edukační materiály pro ženy i pro lékaře-gynekology, které informují o tomto riziku a známkách a příznacích, které mají ženy užívající přípravky CHC sledovat. Každá žena zvažující tuto antikoncepční metodu by se měla se svým lékařem poradit, jaký typ antikoncepční metody je pro ni nevhodnější. Podle toho, jak závažné jsou jednotlivé rizikové faktory, rozhodne lékař individuálně, zda je CHC vhodná a jaký přípravek je nevhodnější. Lékař by měl předat edukační materiály zejména ženám – prvoučitelkám.

Materiály jsou dostupné i v elektronické podobě zde: [Rok 2014, Státní ústav pro kontrolu léčiv \(sukl.cz\)](#).

## Ibuprofen a riziko komplikací planých neštovic

SÚKL v lednu roku 2022 přijal hlášení od farmaceutky, která popisovala zhoršení průběhu planých neštovic u 4letého dítěte po podání účinné látky

ibuprofen. U dítěte s anamnézou středně závažné až velmi závažné atopické dermatitidy, alergií na roztoče, pyly, kočky, ořechy, citrusy a ryby byla při infekci neštovicemi naměřena horečka (nad 38,5 °C) a následně byl podáván perorálně sirup obsahující ibuprofen v dávce 100 mg maximálně 3x denně po dobu 4 dní. Po třech dnech podávání ibuprofenu se infekce neštovicemi zhoršila. Souběžně byl na potlačení svědění podáván bisulepin 1 mg (3x denně půl tablety) po dobu sedmi dní.

Farmaceutka (zároveň matka dítěte) popisuje rozsáhlý rozsev neštovic (zasaženo celé tělo i vlasová část hlavy, ústa a genitálie), počet stroupků odhadován v tisících. Dále je popisováno, že pučhýřky standartně nezasychaly, ale naopak se rozšiřovaly. Střed neštovic jeví známky infekce, okolí neštovic bylo vyvýšené, zarudlé, horké a bolestivé. 5. den od podávání ibuprofenu byl nasazen aciklovir (4x denně 400 mg) a neštovice byly potírány baktericidním jodovým roztokem. 18. den od počátku onemocnění při nahlášení případu se neštovice stále vyloupávaly, jizvy nebyly zahojené.

Maskování symptomů a následné zhoršení některých infekcí po podání ibuprofenu bylo v roce 2020 detailně přehodnoceno Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky. Výbor PRAC došel k závěru, že data nejsou dostatečná pro striktní kontraindikaci podávání účinné látky ibuprofen v terapii varicelly. Možná rizika jsou nicméně popsána v Informacích o přípravku v bodech 4.4 a 4.8 SmPC a v adekvátních bodech Příbalových informací pro pacienty.

Rádi bychom upozornili všechny zdravotnické pracovníky i pacienty na riziko maskování symptomů základních infekčních onemocnění při podávání nesteroidních antiflogistik (NSAID). Při podávání NSAID může toto riziko vést k opožděnému zahájení vhodné léčby a tím i k zhoršení průběhu infekce. Při užívání ibuprofenu bylo zhoršení průběhu infekčního onemocnění pozorováno u bakteriální komunitní pneumonie a také u bakteriálních komplikací varicelly. Proto se v případě onemocnění planými neštovicemi nedoporučuje podávat ibuprofen.

Je známou skutečností, že pacienti s atopií jsou vzhledem k poruše bariérové funkce kůže více náchylní na lokální i systémové bakteriální superin-

fekce. Ve výše uvedeném případě proto nelze jednoznačně určit, co konkrétně bylo příčinou těžkého průběhu onemocnění planými neštovicemi – zda roli hrály pouze predispoziční faktory, zde uvedená anamnéza středně těžké až velmi závažné atopické dermatitidy, nebo i komplikace vyvolané podáním účinné látky ibuprofen.

Považujeme za důležité upozornit lékaře i farmaceuty na toto pozorované riziko a na skutečnost, že podání ibuprofenu může vést ke zhoršení průběhu planých neštovic.

## Enkorafenib s binimetinibem a poruchy oka

SÚKL přijal hlášení od dermatologa, jehož pacientce bylo diagnostikováno bilaterální odchlípení sítnice doprovázené rozmazaným viděním, šednutím a „plaváním“ zorného pole. K těmto nežádoucím projevům došlo již druhý den po zahájení léčby kombinací enkorafenibu s binimetinibem indikované k léčbě metastazujícího melanomu. V reakci na to byly pacientce oba léky trvale vysazeny a byla započata léčba očními kapkami s nepafenakem, nesteroidním protizánětlivým léčivem používaným v oftalmologii, a perorálně podávaným escinem. Jak bylo doplněno lékařem, nyní u pacientky dochází k postupnému zlepšení. Tento případ je alarmující vzhledem k náhlému nástupu nežádoucí reakce po zahájení léčby.

Reakce související s poruchou oka představující mimo jiné ablací retinálního pigmentového epitelu (zkr. RPED, z anglického výrazu *retinal pigment epithelial detachment*) a uveitidu lze jak pro enkorafenib, tak pro binimetinib považovat za očekávatelné; jsou uvedeny v Souhrnech údajů o přípravku (SmPC) vztahujících se k registrovaným léčivým přípravkům je obsahujícím. V případě výskytu symptomatické RPED SmPC rovněž vyzývá lékaře k přerušení léčby až na dva týdny či k jejímu trvalému ukončení, a to dle stupně závažnosti a výsledků z oftalmologického vyšetření, jež má zahrnovat také posouzení ostrosti zraku. Je důležité neopomenout, že nástup nežádoucích účinků v podobě poruch oka může při této léčbě

nastat velice brzy, a to již po podání prvních dávek, jako tomu bylo v případě pacientky popsaném výše. Na základě dat dostupných z klinické studie fáze III (CMEK162B2301) zahrnujících skupinu 274 pacientů užívajících kombinaci enkorafenibu s binimetinibem byla RPED hlášena u celkem 81 pacientů (tj. 29,6 %), kdy u 13 z nich tato reakce vedla k přerušení léčby či úpravě dávky. Medián doby do prvního výskytu RPED (jakéhokoli stupně závažnosti) byl roven 1,5 měsíce, s rozsahem 0,03 až 17,5 měsíce, což rovněž poukazuje na nutnost zvýšené obezřetnosti již na počátku léčby.

## Topický ivermektin a kožní reakce

SÚKL přijal hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s používáním krému s obsahem ivermektinu. Tento léčivý přípravek byl předepsán pacientce lékařem jako nový lék k léčbě rosacey po předchozí méně úspěšné léčbě. Pacientka aplikovala krém 1x denně na noc. Ráno byla vždy pleť vyčištěna. Pacientka potvrdila, že je poučena o pro-

vokačních faktorech, které mohou zhoršovat její onemocnění. Používá denní ochranný krém SPF 50 a v případě intenzivního pobytu na slunci přidává opalovací krém pro citlivou pokožku s faktorem SPF 50.

Po krátkodobém pobytu na slunci u ní došlo druhý den k výraznému zhoršení růžovky v místech aplikace krému a k dalšímu výsevu v obličeji, včetně vystouplých bolestivých ložisek, celý obličej měla zarudlý.

Nežádoucí reakci řešila pacientka pobytem v budově, mimo venkovní prostředí. První dva dny pouze čistila pleť kosmetikou se zklidňujícím efektem, lokálně byl aplikován krém zklidňující podrážděnou pleť a krém s ivermektinem byl vysazen. Třetí den bylo patrné významné zlepšení, proto pacientka přidala intenzivní hydratační péči a na noc opět nasadila krém s ivermektinem a zklidňující krém. Tento postup byl opakován až do úplného vymizení nežádoucích projevů, ke kterému došlo přibližně po 7 dnech.

Rosacea patří mezi nejčastější obličejové dermatózy a její patogenese není dosud plně objasněna. Je důležité, aby byl pacient poučen o celé řadě provokačních faktorů, které mohou přispívat ke zhoršení jejich projevů, a vyvaroval se jich.

Pacientka, která nahlásila svůj případ, je přesvědčena, že zhoršování kožních příznaků je způsobeno léčbou ivermektinem a následným osluněním. Plánuje proto léčbu vysadit na léto a znovu nasadit na podzim. Dosud však nebylo prokázáno, že by ivermektin při topické aplikaci a expozici UV záření mohl způsobit fototoxicitu nebo fotoalergii. Naopak je známo, že oslunění, vítr nebo teplotní extrémy mohou působit akutní zhoršení příznaků rosacey.

I když je ivermektin schválen jako účinná léčba papulopustulózních lézí rosacey, může během léčby dojít naopak ke zhoršení kožních příznaků, zejména v důsledku reakce na vymírání roztočů na kůži. Ivermektin může také sám způsobit nežádoucí účinky projevující se podrážděním kůže. Nejčastěji uváděnými nežádoucími účinky ivermektinu jsou pocit pálení kůže, podráždění kůže, svědění a projevy suché kůže, které se spolu vyskytovaly u  $\leq 1\%$  pacientů, kterým byl tento lék aplikován v rámci klinických studií. Nežádoucí účinky bývají většinou mírné až středně těžké, přičemž po přerušení léčby se obvykle zmírňují. Léčba ivermektinem může i zhoršit vlastní příznaky rosacey. V případě silné kožní reakce je třeba léčbu přerušit.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR v r. 2021

Farmakovigilanční systém České republiky je provozován v souladu se zákonem o léčivech (zákon č.378/2007 Sb.) Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Farmakovigilanční systém nepřetržitě monitoruje veškeré nové údaje o rizicích léčivých přípravků, přijaté údaje jsou průběžně vyhodnocovány a v případě potřeby jsou dle závěrů hodnocení přijímána adekvátní opatření k minimalizaci rizik. SÚKL provozuje databázi hlášených podezření na nežádoucí účinky (Centrální databáze nežádoucích účinků - CDNU), jsou zde shromažďována všechna přijatá hlášení z ČR (všechna, která přišla na SÚKL + všechna hlášená podezření na závažné nežádoucí účinky, která přijaly farmaceu-

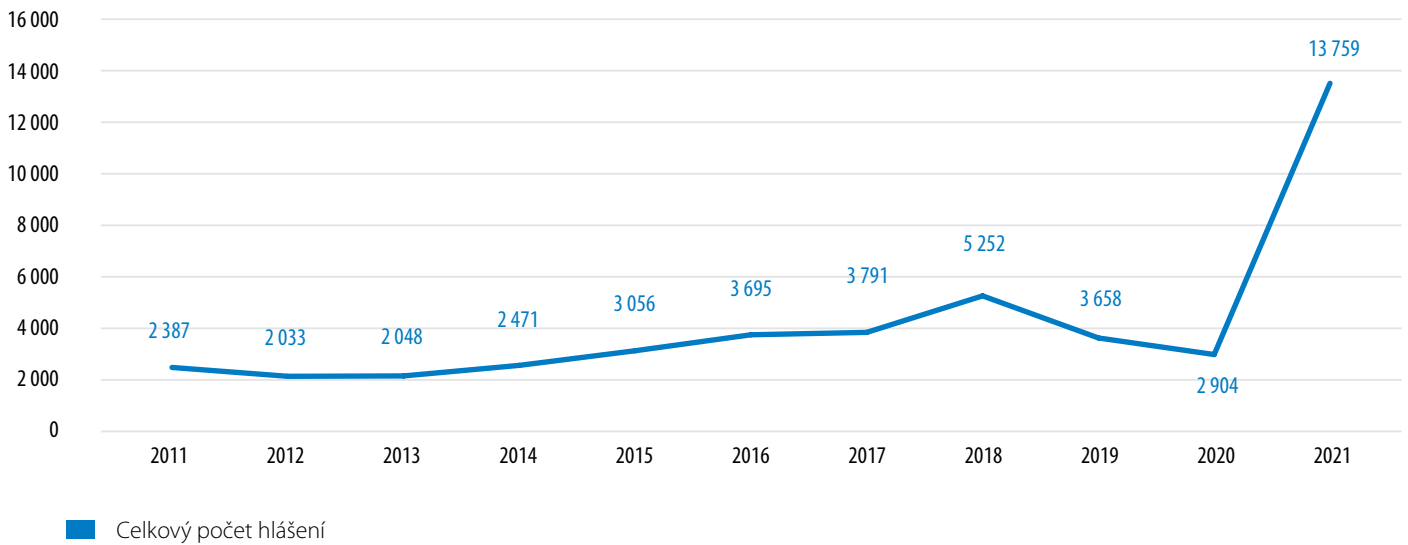
tické firmy), a to od roku 2004. V databázi CDNU je možné vyhledávat údaje z hlášení podle různých kritérií a tím je umožněno kdykoli vyhledat podobná hlášení a zahájit jejich společné hodnocení.

V roce 2021 SÚKL přijal celkem 14 433 hlášení, ze kterých byla následně odstraněna duplicitní hlášení (hlášení, kdy totožné podezření na nežádoucí účinek je nahlášeno více hlásiteli). SÚKL duplicitní hlášení identifikuje a propojuje (někdy obsahují doplňující se údaje), což zabraňuje nesprávným statistickým interpretacím. Po odstranění všech duplikátů zůstává počet hlášení za rok 2021 celkem 13 759 jednotlivých nahlášených případů, což je téměř pětinašobný nárůst přijatých

hlášení podezření na nežádoucí účinky (NÚ) oproti předešlému roku. Přehledně je vývoj počtu hlášení NÚ z České republiky za posledních 11 let zobrazen v grafu 1.

Jak je vidět z obou grafů, rok 2021 znamenal bezprecedentní nárůst počtu hlášení. Ten byl způsoben pandemií infekce covid-19 a podáváním očkovacích látek proti tomuto onemocnění. Z celkového počtu všech nahlášených podezření bylo 11 159 hlášení (81,10 %) hlášení spjatých s vakcínami (započítány všechny typy vakcín – nejen proti onemocnění covid-19). Z těchto nahlášených podezření na nežádoucí účinek spjatý s vakcínami se naprostá většina (95,27 %) hlášení tý-

Graf 1. Počty hlášení NÚ z České republiky v letech 2011 - 2021



kala vakcín proti onemocnění covid-19, bylo to 10 631 hlášení. Mimořádný počet hlášení na vakcíny proti covid-19 je způsoben jednak nebývalým počtem podaných dávek těchto vakcín v populaci, ale také vysokým zájmem veřejnosti o jejich bezpečnost.

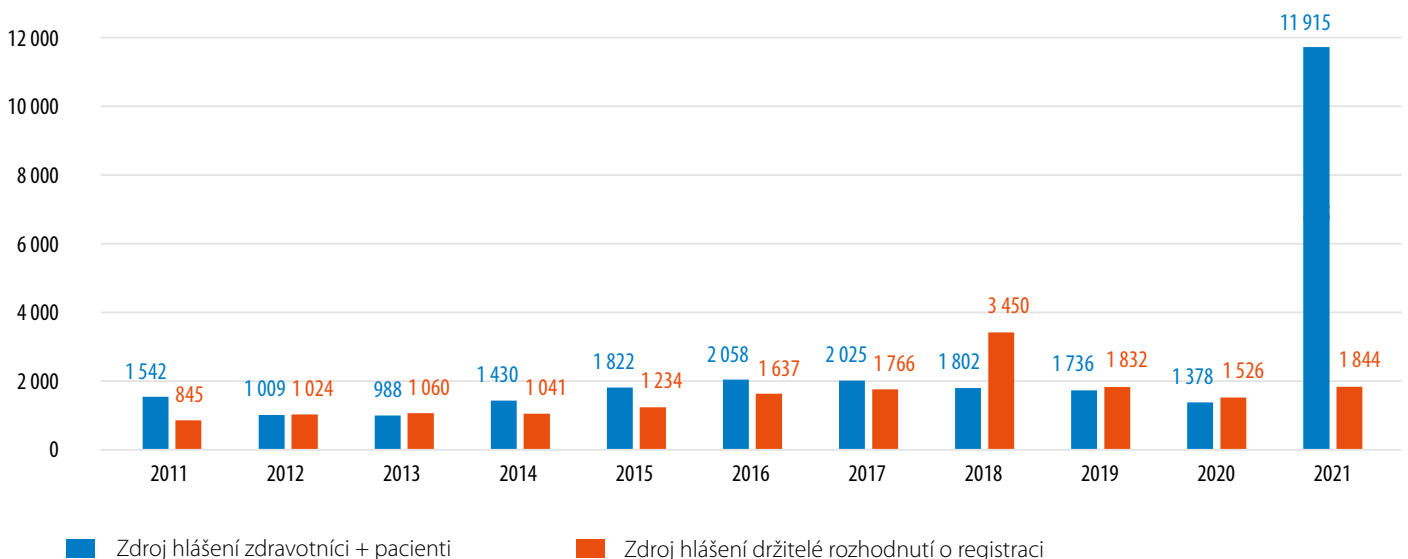
Pokud srovnáme počet nahlášených podezření na NÚ jiných léčivých přípravků než vakcín proti covid-19 v roce 2021 (3 128) s rokem 2020 (celkový počet 2 904), lze hlásivost považovat za obdob-

nou, jen mírně zvýšenou (nárůst počtu hlášení o necelých 8 %).

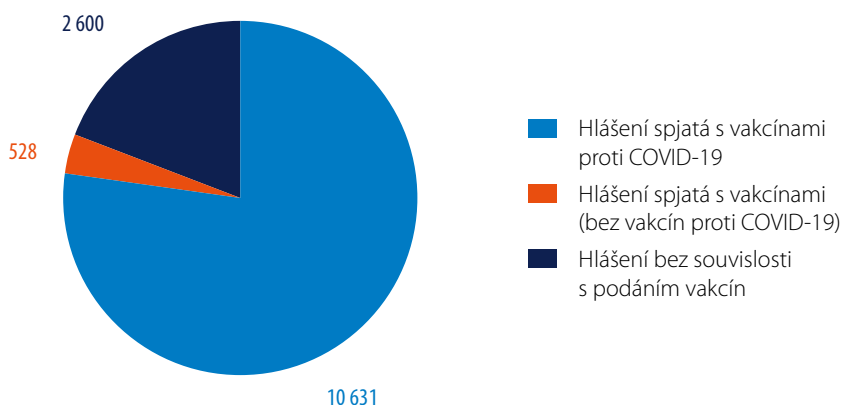
Z celkového počtu všech hlášení bylo 11 915 hlášeno přímo na SÚKL a 1 844 hlášení bylo od farmaceutických firem. S přechodnou výjimkou prvního pololetí roku 2018 SÚKL přijímá od firem pouze hlášení závažná. Všechna firemní hlášení (tedy i ta nezávažná) jsou nicméně odesílána do evropské databáze Eudravigilance, v které si je SÚKL může v případě potřeby kdykoliv vyhledat.

Hlášení, která byla přijata přímo na SÚKL, dále rozdělujeme dle toho, kdo hlásil. Až do roku 2020 bylo pravidlem, že mezi hlášeními na SÚKL převažovala ta od zdravotnických pracovníků, avšak rok 2021 toto pravidlo porušil. V grafu 4 lze vidět výrazný nárůst hlášení přijatých na SÚKL od pacientů oproti těm od zdravotnických pracovníků. Tento zásadní posun přičítáme velkému zájmu pacientů o bezpečnost při podávání vakcín proti onemocnění covid-19.

Graf 2. Počty hlášení NÚ z České republiky v letech 2011 – 2021 rozděleně podle zdroje hlášení



Graf 3. Rozdělení všech přijatých hlášení podezření na NÚ - vakcíny a ostatní léčivé přípravky



Nejvíce hlášení přímo na SÚKL jsme přijali tedy od pacientů (58,51 %), zásadně méně od lékařů (21,63 %) a farmaceutů (16,40 %). Detailní přehled počtu

hlášení rozdělených podle typu hlásitele je uveden v tabulce 1. Upozorňujeme, že součet jednotlivých hlášení je vyšší než celkový počet hlášení přijatých přímo na

Tabulka 1. Hlášení přijatá na SÚKL podle typu hlásitele

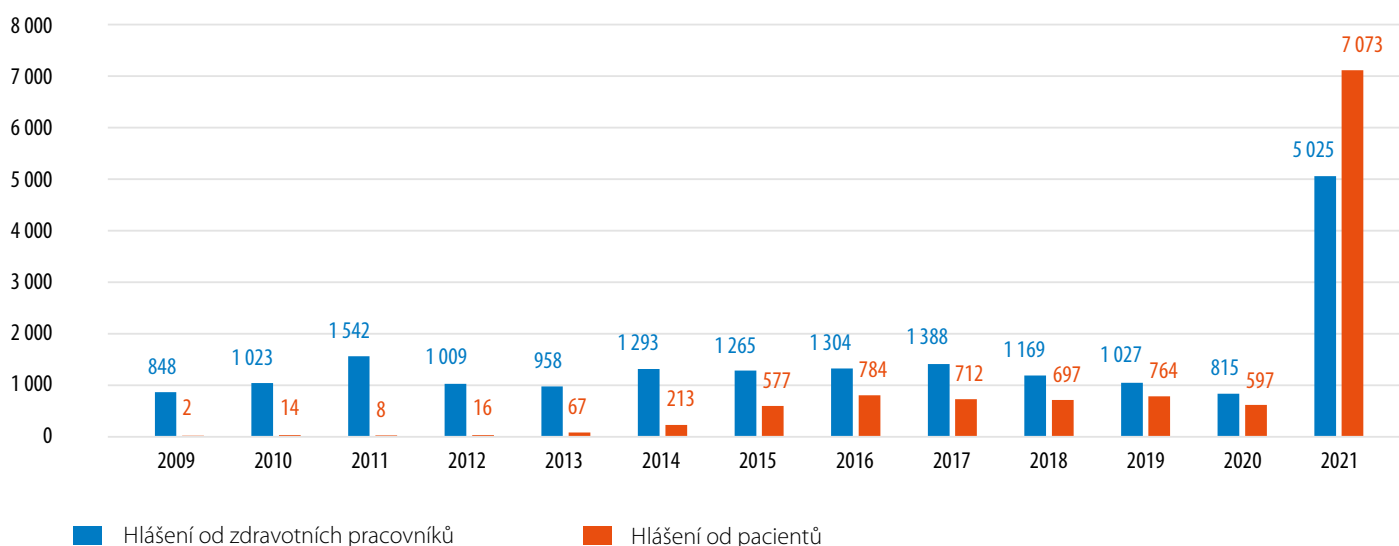
pacient	7 073	58,51 %
lékař	2 615	21,63 %
farmaceut	1 982	16,40 %
jiný zdravotník	429	3,55 %

SÚKL, protože některá hlášení jsou nahlášena duplicitně (např. stejné podezření je nahlášeno pacientem i farmaceutem).

Dle zákona o léčivech (č. 378/2007 Sb.) mají všichni zdravotničtí pracovníci (tudíž nejen lékaři a farmaceuti) povinnost hlásit jakákoliv podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ. Definice toho, co konkrétně je označováno jako závažný či neočekávaný NÚ, je dána rovněž zákonem o léčivech, případně lze definici dohledat na webu SÚKL (<https://www.sukl.cz/leciva/legislativni-pozadavky>). Rádi bychom zopakovali, že se hlásí pouze podezření na NÚ, hodnocení toho, zda je podezření správné, je již úlohou regulačních autorit. Proto vyzýváme všechny zdravotnické pracovníky, aby neváhali své podezření na závažný a neočekávaný NÚ jakéhokoli léčivého přípravku na SÚKL nahlásit.

Celkový počet nahlášených podezření na SÚKL od lékařů (2 615) zaslalo 1 546 jednotlivců. Z toho vyplývá, že někteří lékaři hlásí podezření na nežádoucí účinky opakovaně. Nejaktivnější hlásitelka z řad lékařů v roce 2021 nahlásila dokonce 71 podezření na NÚ, dále jednotliví lékaři nahlásili 20, 18 a 17 podezření. V roce 2021 byli nejaktivnějšími hlásiteli dle odbornosti poprvé praktičtí lékaři (452 nahlášených podezření). Až do roku 2020

Graf 4. Hlášení NÚ na SÚKL od pacientů a zdravotnických pracovníků



Tabulka 2. Hlášení dle odbornosti lékaře

Odbornost	Počet hlášení
Neurčeno	1476
Praktický lékař	452
Pediatric (lékař pro děti a dorost)	237
Neurologie	101
Interní odd.	60
Kožní	59
Infekční odd.	45
Hematologie a krevní transfuze	27
Revmatologie	20
Gynekologie a porodnictví	17
Psychiatrie	17
Onkologie	16
Plicní (TRN)	13
Imunologie	11
Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	10
Kardiologie, cévní chirurgie	9
Stomatologie	8
Oční	7
Chirurgie	6
Klinická biochemie	6
Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	4
Ortopedie	4
Diabetologie	3
ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	3
Urologie	3
Rehabilitace, fyzioterapie, balneologie	2

Tabulka 3. Závažnost všech nahlášených podezření na nežádoucí účinek

Závažná hlášení	7 063	51,33 %
Nezávažná hlášení	6 696	48,67 %
Závažná hlášení s hospitalizací	1 412	10,26 %
Závažná hlášení s úmrtím*	328	2,38 %

\*Viz vysvětlení v textu výše

hlásili nejčastěji pediatři, a to převážně na vakcíny podávané dětem. Z celkového počtu 452 nahlášených podezření od praktických lékařů bylo 441 (97,57 %) spjatých s podáním vakcíny (z toho naprostá většina - 424 hlášení spjatých s podáním vakcín proti onemocnění covid-19). De-

tailní počet hlášení rozdělených dle odbornosti lékařů je uveden v tabulce 2. Výčet však není přesně vypovídající, protože poměrně velký počet hlásících lékařů nevedl svou odbornost.

Z řad farmaceutů bylo nahlášeno 1 982 podezření na NÚ od 137 jednot-

livců. Oproti předchozím letům je to velmi výrazný nárůst počtu hlášení od farmaceutů. Většina těchto hlášení se opět týká vakcín proti covid-19 a ukazuje tak na velmi aktivní zapojení farmaceutů do celé očkovací kampaně a jejich velký zájem o lepší poznávání bezpečnosti vakcín. Nejaktivnější farmaceutka nahlásila 167 podezření na NÚ, další jednotliví hlásitelé zaslali na SÚKL 160, 151 a 143 hlášení.

Ze všech nahlášených podezření na NÚ bylo 7 063 závažných (z nich byla u 1 412 potřebná hospitalizace pacienta, 328 hlášení uváděla úmrtí) a 6 696 hlášení bylo nezávažných. Považujeme za nutné zdůraznit, že se ve všech případech jedná o pouhá podezření, nikoliv o potvrzenou kauzální souvislost. Téměř polovina hlášení s úmrtím se týkala vakcín proti covid-19, a to převážně případů, kdy pacient trpěl závažnými potížemi, které mohou vést k úmrtí. Pokud byl při tom očkovan, byl případ nahlášen jako možný NÚ vakcíny. V ostatních případech s úmrtím se jednalo o těžce nemocné osoby trpící nejčastěji onkologickým onemocněním. Počty hlášení a procentuální rozdělení dle závažnosti jsou uvedeny v tabulce 3.

Hlášení zasláná přímo na SÚKL byla v roce 2021 nejčastěji přijata formou internetového formuláře (8 846 hlášení, 74,24 %), který je dostupný na webových stránkách SÚKL: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Rádi bychom připomněli, že vyplnit internetový formulář není obtížné a u jednoduchého NÚ to zabere pouze pár minut. Dále byla hlášení přijata na SÚKL formou e-mailové korespondence (2 258 hlášení, 18,95 %) a telefonicky (589 hlášení, 4,94 %).

Velice děkujeme všem hlásitelům, kteří se v minulém roce podíleli na lepším poznávání bezpečnostního profilu léčivých přípravků tím, že nahlásili své podezření na NÚ. Díky Vaším podnětům a zkušenostem je bezpečnost léčivých přípravků průběžně monitorována a mohou tak být poznávána nová rizika spjatá s jejich podáváním.

# Důležité informace o bezpečnosti léčiv

## Důležité informace o bezpečnosti léčiv Iberogast – riziko polékového poškození jater a nová doporučení.

Tento rostlinný léčivý přípravek je určen k léčbě poruch funkce a motility žaludku a střev a přináší úlevu od různých obtíží spojených s gastrointestinálním traktem. Během postmarketingového sledování se objevilo podezření na hepatotoxické účinky jedné z léčivých látek – extraktu z vlašťovičnicku většího. Byly hlášeny případy méně závažného hepatocelulárního poškození, ale i několik případů polékové hepatitidy doprovázené ikterem a ojedinělé případy selhání jater, které si vyžádaly provedení transplantace jater. S ohledem na nahlášené případy považoval farmakovigilanční výbor PRAC za nezbytné rozšířit původní doporučení a přípravek bude nově kontraindikován pro pacienty se stávajícím nebo předchozím onemocněním jater a pro pacienty, kteří souběžně užívají léčivé přípravky, které mohou způsobit poškození jater. Informace o přípravku (SmPC a příbalová informace) budou v tomto smyslu v blízké budoucnosti aktualizovány. Více zde <https://www.sukl.cz/iberogast-riziko-polekoveho-poskozeni-jater-a-nova>

## Ercefuryl – nová doporučení pro použití přípravku u fertilních a kojících žen

Během pravidelného postmarketingového hodnocení bezpečnosti byla diskutována data, dle kterých mohou léčivá látka nifuroxazid a případně její metabolity vykazovat mutagenní potenciál. Jeho klinický význam však vzhledem k limitaci provedených preklinických studií není jasný. Oproti původním předpokladům ukazují nová data, že látka je z GIT částečně resorbována a podléhá významné metabolismu, přičemž hlavní podíl v cirkulující krvi tvoří blíže nespecifikované metabolity. Z důvodu výše uvedených významných nedostatků v dostupných informacích ústav přistoupil k posouzení bezpečnosti pro pacienty na základě tzv. nejhoršího

scénáře (worst-case scenario), kdy je látka považovaná za potenciálně mutagenní a navrhuje proto opatření ke snížení rizika u fertilních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. Bylo tedy přistoupeno k aktualizaci doporučení pro použití přípravku u fertilních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. 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. Více zde <https://www.sukl.cz/ercefuryl-nifuroxazid-nova-doporuceni-pro-pouziti-pripravku>

## Terlipresin – zahájeno celoevropské přehodnocení

Terlipresin je používán k léčbě rozvíjejícího se selhání ledvin u pacientů s pokročilým hepatorenálním syndromem (HRS), dále k léčbě krvácení z jícnových varixů, krvácení z urogenitálního traktu (při funkčních a jiných děložních krváceních, při porodu a potratu) a rovněž k léčbě krvácení spojených s chirurgickým zákrokem (zvláště v oblasti břicha a malé pánve). Důvodem přehodnocení jsou bezpečnostní obavy na základě výsledků velké klinické studie, zahrnující pacienty s rychle progredující formou HRS (typ 1, kde funkce ledvin rychle klesá a dochází k akutnímu renálnímu selhání). Výsledky naznačují, že pacienti, kteří byli léčeni terlipresinem, měli vyšší výskyt respiračních poruch včetně fatálních do 90 dnů po první dávce než ti, kterým bylo podáváno placebo. Respirační poruchy jsou sice známým rizikem terlipresinu, ale v hodnocené studii byla jejich četnost vyšší, než uvádí schválená informace o přípravku. Současné přehodnocení nezahrnuje použití terlipresinu k léčbě krvácení, protože pro tyto indikace se neobjevily žádné nové informace spojené s bezpečnostními obavami. Zatímco přehodnocení probíhá, lze terlipresin i nadále používat ve všech

indikacích včetně léčby HRS, v souladu se schválenými informacemi o přípravcích (SPC a PIL). O výsledcích přehodnocení Vás budeme informovat. Více zde <https://www.sukl.cz/terlipresin-k-lecbe-hepatorenalniho-syndromu-zahajeno>

## Hydroxyethyl škrob – doporučeno pozastavení registrace

Výbor PRAC nedávno ukončil hodnocení v pořadí již druhé studie užívání léku (DUS). Jejím cílem bylo zjistit, jak jsou v klinické praxi dodržována stanovená omezení použití infuzních přípravků s obsahem hydroxyethylškrobu (HES). Studie byla nařízena v roce 2018 jako výsledek v pořadí třetího referralu pro tuto léčivou látku. Výsledky studie ukazují, že roztoky s HES i nadále nejsou používány plně v souladu s informacemi o přípravku. Výbor dospěl k závěru, že omezení přijatá v roce 2018 nezajišťují dostatečně bezpečné používání přípravků s obsahem HES a že tyto jsou i nadále požívány u rizikových skupin pacientů. Výbor rovněž prozkoumal možnost zavedení dalších opatření k zajištění toho, aby se roztoky HES používaly podle informací o přípravku, ale dospěl k závěru, že neexistují žádná jiná opatření nebo kombinace opatření, která by byla proveditelná a dostatečná k ochraně pacientů. S ohledem na vážná rizika, jimž jsou některé populace pacientů stále vystaveny, doporučil výbor PRAC většinou hlasů pozastavení registrací pro infuzní roztoky HES v EU. Doporučení PRAC bylo následně předáno koordináční skupině CMDh k následnému posouzení, ta potvrdila závěry výboru PRAC většinou hlasů. Stanovisko Evropské agentury pro léčivé přípravky bylo zasláno Evropské komisi, která přijme rozhodnutí, závazné pro celou EU.

Více zde <https://www.sukl.cz/hydroxyethyl-skrob-doporuceno-pozastaveni-registrace>  
<https://www.sukl.cz/hydroxyethyl-skrob-ema-doporucila-stazeni-z-trhu>

## Inhibitory Janus kinázy – zahájeno evropské přehodnocení

Tyto léčivé přípravky jsou používány k léčbě závažných chronických zánětlivých onemocnění (revmatoidní artritida, psoriatická artritida, juvenilní idiopatická artritida, ankylozující spondylitida, ulcerózní kolitida a atopická dermatitida). Přehodnocení bylo zahájeno na základě závěrečných výsledků klinické studie A3921133 s přípravkem Xeljanz (tofacitinib), který patří do skupiny JAK inhibitorů. Z výsledků studie vyplynulo, že pacienti s rizikem srdečního onemocnění užívající léčivý přípravek Xeljanz na léčbu revma-

toidní artritidy jsou vystaveni vyššímu riziku výskytu závažných kardiovaskulárních komplikací, je zde větší pravděpodobnost rozvoje onkologického onemocnění ve srovnání s pacienty léčenými inhibitory TNF-alfa. Také bylo prokázáno zvýšené riziko úmrtí, závažných infekcí a vzniku krevních sraženin v plicích a hlubokém žilním systému (plicní embolie a hluboká žilní trombóza) ve spojitosti s přípravkem Xeljanz.

Předběžné výsledky observační studie s jiným léčivým přípravkem obsahujícím JAK inhibitor baricitinib (Olumiant) také naznačují vyšší riziko výskytu závaž-

ných kardiovaskulárních příhod a žilní tromboembolické nemoci u pacientů s revmatoidní artritidou léčených tímto přípravkem ve srovnání s pacienty, kteří byli léčeni přípravky ze skupiny TNF-alfa inhibitorů.

Cílem přehodnocení je zjistit, zda se výše zmíněna rizika týkají všech inhibitorů JAK, schválených v EU k léčbě zánětlivých onemocnění, a zda je potřeba upravit podmínky jejich registrací.

Více zde <https://www.sukl.cz/inhibitory-janus-kinazy-zahajeno-evropske-prehodnoceni>

## 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.

### prosinec 2021 – únor 2022

14.2.2022	kladribin / Mavenclad / Merck Europe B.V.	Mavenclad - riziko závažného poškození jater a nová doporučení ke sledování jaterních funkcí. <a href="#">DHPC</a>
20.1.2022	kasirivimab, imdevimab/ REGN-COV2 / Roche	Ronapreve (kasirivimab a imdevimab): Snížená neutralizační účinnost kombinace protilátek vůči spike proteinu plné délky varianty omikron. <a href="#">DHPC</a>
18.1.2022	donepezil / všechny LP s obsahem donepezilu / Pfizer, spol. s.r.o.; Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.; Egis Praha spol. s.r.o.; Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.; Krka ČR s.r.o.; Medochemie Ltd.; Mylan Ireland Limited; Sandoz s.r.o.; Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.; Vipharm S.A.; Zentiva, k.s.	Donepezil – doplnění bezpečnostních informací o přípravku týkající se poruchy vedení srdečního vzruchu včetně prodloužení QT intervalu a Torsade de Pointes. <a href="#">DHPC</a>
6.12.2021	směs tekutých ethanolových extraktů z čerstvé nati iberky hořké, andělikového kořene, heřmánku, kmínu, plodu ostropestřce mariánského, meduňkového listu, listu máty peprné, vlašovičnicku a lékořice /Iberogast/ BAYER s.r.o., Praha	Iberogast (perorální kapky, roztok): Riziko polékové poškození jater a nová doporučení pro používání přípravku. <a href="#">DHPC</a>
3.12.2021	nifuroxazidum/Ercefuryl/Takeda GmbH, Konstanz	Ercefuryl 200 mg (nifuroxazidum) – nová doporučení pro použití u fertálních a kojících žen. <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.

### prosinec 2021 - únor 2022

14.2.2022	Aktualizace: ambrisentan / <a href="#">Volibris</a> / GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Dublin
3.2.2022	lenalidomid / všechny léčivé přípravky obsahující <a href="#">lenalidomid</a> / všichni držitelé rozhodnutí o registraci
17.1.2022	Aktualizace: trastuzumab emtansin / <a href="#">Kadcyla</a> / ROCHE, s.r.o.
14.1.2022	Aktualizace: mecasermin / <a href="#">INCRELEX</a> / Ipsen Pharma, Boulogne-Billancourt
5.1.2022	Aktualizace: lomitapidum / <a href="#">Lojuxta</a> / Amryt Pharmaceuticals DAC
10.12.2021	Formální aktualizace: ravulizumab / <a href="#">Ultomiris</a> / Alexion Europe SAS