

AUGUST 2018 • 50. ČÍSLO

# LIEKOVÉ RIZIKO

ŠTÁTNY ÚSTAV PRE KONTROLU LIEČIV

Kvetná 11, 825 08 Bratislava

[www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)



## OBSAH

<b>Analýza hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s hyponatriémiou .....</b>	<b>2</b>
<b>Xofigo – nové obmedzenia .....</b>	<b>8</b>
<b>Predstavujeme Kounisov syndróm.....</b>	<b>10</b>
<b>DHPC za obdobie máj – júl 2018.....</b>	<b>11</b>

Šéfredaktorka: MUDr. Soňa Fundárková

Výkonná redaktorka: PharmDr. Miroslava Gočová

Redakčná rada: MUDr. Janka Tisoňová, PhD., RNDr. Tatiana Magálová, PharmDr. Anna Mareková, PhD.,  
MUDr. Pavol Gibala, Csc.

Grafická úprava: Bc. Zuzana Chabová

[pharmacovigilance@sukl.sk](mailto:pharmacovigilance@sukl.sk)

Reg. č.: 1884/98

# ANALÝZA HLÁSENÍ PODOZRENÍ NA NEŽIADUCE ÚČINKY LIEKOV V SÚVISLOSTI S HYPONATRIÉMIOU

## Úloha a zastúpenie katiónov sodíka v organizme

Sodný ión ( $\text{Na}^+$ ) ako hlavný katión a osmotická zložka extracelulárnej tekutiny (ECT) ľudského tela zohráva v spolupráci s ostatnými elektrolytmi esenciálnu úlohu v udržiavaní homeostázy. Medzi jeho hlavné funkcie patrí zabezpečenie normovolémie, acidobázickej rovnováhy, správnej distribúcie vody v organizme a taktiež vytvorenie pokojového membránového potenciálu pre adekvátnu funkciu nervových a svalových buniek (1; 2). Distribúcia  $\text{Na}^+$  v organizme nie je rovnomerná. Najdominantnejšie sa vyskytuje v krvnej plazme (55 %), taktiež v kostnom tkanive (40 %), vo vnútorných orgánoch a bunkách (2 – 5 %) a v neposlednom rade v extracelulárnej tekutine ( $\geq 1$  %). Rozmanitosť jeho funkcie si vyžaduje striktnú reguláciu, pretože aj menšie výchylky sérovej koncentrácie sodíka ( $\text{S-Na}^+$ ) od fyziologických hodnôt môžu byť pre organizmus rizikové. Na regulácii koncentrácie  $\text{S-Na}^+$  a s ňou súvisiacej osmolality plazmy sa podieľa komplexná spolupráca hypotalamo-hypofyzárnej osi, obličiek, nadobličiek, receptorov v stenách predsiení srdca a veľkých ciev. Fyziologické rozmedzie koncentrácie  $\text{Na}^+$  v sére sa uvádza 135 – 145 mmol/l. Pokles koncentrácie pod dolnú hranicu sa označuje pojmom hyponatriémia (3).



## Charakteristika a príčiny rozvoja hyponatriémie

Hyponatriémia predstavuje v klinickej praxi najčastejšiu poruchu rovnováhy elektrolytov. Uvádza sa, že je prítomná u 15 – 20 % nemocničných prijatí pacientov na pohotovosti a vyskytuje sa až u 20 % vážne chorých pacientov. Charakteristické sú neurologické symptómy, ktoré súvisia so zvýšeným intrakraniálnym tlakom a edémom mozgu z dôvodu presunu vody z extracelulárnej do intracelulárnej tekutiny. Patofyziologickým podkladom pre jej rozvoj je zmena pomeru medzi zásobou  $\text{Na}^+$  a jeho distribučným priestorom (ECT). Preto sú potrebné aj iné laboratórne údaje, obsah chloridov v sére, osmolalita séra, koncentrácia sodíka v moči, glykémia atď. Príčiny rozvoja hyponatriémie sú rôznorodé a rozdeľujú sa nasledovne (2):

1. **deplécia  $\text{Na}^+$** : straty sodíka z GIT (vracanie, hnačky), obličkami (hypoaldosteronizmus, nefropatie, tiazidové diuretiká), potenie (kompenzovateľné zvýšeným pitným režimom), popáleniny,
2. **edémy**: kongestívne srdcové zlyhávanie, cirhóza, nefrotický syndróm, hypoalbuminémia,
3. **endokrinné príčiny**: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), syndróm cerebrálne podmienenej straty soli (CSWS), deficit kortizolu,
4. **hyponatriemické stavy so zachovaným vylučovaním vody**: chronická malnutícia s hypoproteinémiou, primárna polydypsia,
5. **iné mechanizmy**: pooperačné stavy, hypotyreóza pri AIDS, psychosociálne vplyvy.

V analytickej časti sme sa venovali spracovaniu **iatrogénnych príčin**, resp. liečivom spôsobenej hyponatriémie (z kategórie deplécia  $\text{Na}^+$ ).

## Klasifikácia hyponatriémie

Pre správne nastavenie terapie je dôležité zohľadniť typ hyponatriémie. V súčasnosti je **klasifikácia** založená na (2; 3):

- a) **dĺžke trvania hyponatriémie** - akútna/ chronická/ neznámeho trvania
- b) **patofyziologickom type hyponatriémie** - hypovolemická/ normovolemická/ hypervolemická
- c) **sérovej koncentrácii  $\text{Na}^+$**  - ľahká/ stredne ťažká /ťažká

ľahká:	126 – 134 mmol/l
stredne ťažká:	121 – 125 mmol/l
ťažká:	$\leq 120$ mmol/l
- d) **prítomnosti klinických príznakov** - asymptomatická/ symptomatická

Nakoľko závažnosť a počet klinických príznakov je priamoúmerné stupňu hyponatriémie, avšak nepriamoúmerné jej dĺžke trvania **najzávažnejšou formou** je **akútna ťažká hyponatriémia**. Laboratórne je táto forma charakterizovaná **sérovou koncentráciou  $\text{Na}^+ \leq 120$  mmol/l** a **časovým trvaním kratším ako 48 hodín**. Najčastejšie klinické príznaky sú kŕče, delírium, poruchy vedomia - stupor/ kóma, poruchy respiračného systému - zastavenie dýchania až smrť. V prípade akútnej ťažkej hyponatriémie bola zaznamenaná mortalita až 50 % (4).

## Farmakovigilančný pohľad na hyponatriémiu

Na základe viacerých štúdií sa zistili **významné zdravotné riziká**, ktoré hyponatriémia predstavuje pre každého pacienta. Napríklad hospitalizačná mortalita u pacientov s hyponatriémiou nižšou ako 125 mmol/l bola 28 %, v porovnaní s kontrolnou skupinou s normálnou sérovou koncentráciou Na<sup>+</sup>, ktorá bola 9 % (5.) Na základe závažnosti, ktorú daná elektrolytová dysbalancia môže pre ľudský organizmus predstavovať, je monitorovanie jej výskytu u pacientov esenciálnym prvkom. Farmakovigilancia, prostredníctvom analýz a hodnotením kauzality najčastejšie hlásených prípadov hyponatriémie, môže prispieť k lepšiemu rozpoznaníu rizík znížených hladín sodíka v súvislosti s užívaním liekov.

## Analýza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

Predmetom našej analýzy boli hlásenia podozrenia na nežiaduce účinky liekov zaznamenané na území Slovenskej republiky v rokoch 2015 – 2017. Zadané kľúčové slovo bolo „hyponatriémia“ ako uvedený nežiaduci účinok v hlásení. Analýza sa zaoberala počtom, závažnosťou a inými ukazovateľmi v hláseniach v uvedenom časovom období (6).

Tabuľka č. 1 zobrazuje počty prijatých hlásení podozrení na NÚL podľa **roku** a **závažnosti**. V roku 2015 bolo prijatých na Štátny ústav pre kontrolu liečiv 20 hlásení podozrení na nežiaduci účinok lieku hyponatriémia, v roku 2016 26 hlásení a v roku 2017 33 hlásení. **Celkový pomer závažných hyponatriémií k nezávažným** je **82 % : 18 %**. Vo väčšine závažných hlásení boli pacienti kvôli hyponatriémii hospitalizovaní. V celkovej počte všetkých prijatých hlásení za uvedené roky predstavujú hlásenia na hyponatriémiu v priemere 1,8 % zo všetkých hlásení.

Tab. č. 1: Počty prijatých hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s hyponatriémiou podľa závažnosti v rokoch 2015 – 2017.

	2015	2016	2017	celkový súčet
<b>závažné</b>	17	21	27	<b>65</b>
<b>nezávažné</b>	3	5	6	<b>14</b>
<b>celkový súčet</b>	<b>20</b>	<b>26</b>	<b>33</b>	<b>79</b>
<b>percento z celkového počtu hlásení</b>	<b>1,7 %</b>	<b>1,8 %</b>	<b>1,9 %</b>	

90 % uvedených hlásených bolo zaslaných lekármi, v troch prípadoch sa jednalo o spracovanú literárnu kazuistiku, jedno hlásenie bolo prijaté od pacienta a 5 % hlásení bolo zaslaných farmaceutickými spoločnosťami. 84 % hlásení bolo zaznamenaných u žien.

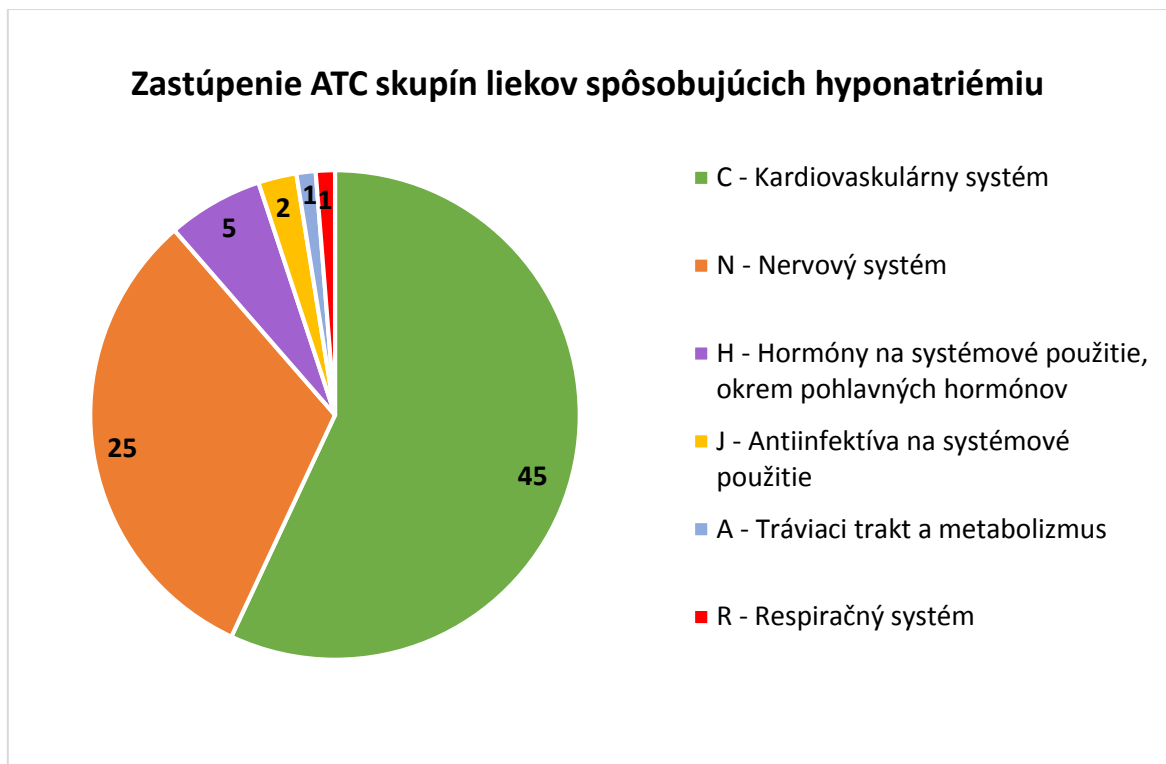
**Liekmi vyvolaná hyponatriémia** je popísaná v súvislosti s liečbou diuretikami, antiepileptikami, antidepressívami, antipsychotikami, chemoterapeutikami, analógmi vazopresínu, inhibítormi protónovej pumpy i nesteroidnými antireumatikami (7). V počte najčastejšie hláseného liečiva dominuje diuretikum **indapamid**. Výrazná hyponatriémia je známa i pre ďalšie diuretiká ako sú **furosemid**

a **hydrochlorotiazid**. Druhou najčastejšou skupinou boli liečivá zo skupiny selektívnych inhibítorov serotonínu (SSRI) **escitalopram** a **citalopram**.

V tabuľke č. 2 dokumentujeme počty prijatých hlásení podľa **ATC skupiny podozrivého lieku**. Viac ako polovica hlásení (57 %) sa týkala liekov z ATC skupiny C - Kardiovaskulárny systém, prevažne diuretík a tretinu hlásení (32 %) predstavujú lieky z ATC skupiny N - Nervový systém. Jednotlivé zastúpenie liečiv podľa ATC skupín je zobrazené aj graficky (obrázok č. 1).

Tab. č. 2: Počty prijatých hlásení podozrení na NÚL v súvislosti s hyponatriémiou podľa podozrivého lieku prislúchajúceho k danej ATC skupine. V prípade uvedených liečiv s 'lomkou' sa jedná o polykomponentný liek s viacerými liečivami a v prípade 'čiarky' ide o viac podozrivých liekov.

ATC skupina	liečivo	počet	celkový súčet
<b>A</b>	laktulóza	1	<b>1</b>
<b>C</b>	<b>indapamid</b>	<b>10</b>	<b>45</b>
	<b>perindopril/ indapamid</b>	<b>8</b>	
	<b>furosemid</b>	<b>7</b>	
	hydrochlorotiazid	6	
	amilorid/ hydrochlorotiazid	5	
	perindopril/ amlodipín/ indapamid	3	
	aliskiren/ hydrochlorotiazid	1	
	indapamid, klaritromycín	1	
	irbesartan/ hydrochlorotiazid	1	
	losartan/ hydrochlorotiazid	1	
	ramipril/ hydrochlorotiazid	1	
	valsartan/ hydrochlorotiazid	1	
<b>H</b>	<b>terlipresín</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
	dezmopresín	1	
	terlipresín, kyselina tranexámová, kyselina aminometylbenzoová, etamsylát, fytomenadión	1	
		1	
<b>J</b>	cefuroxím	1	<b>2</b>
	klaritromycín, cefuroxím	1	
<b>N</b>	<b>escitalopram</b>	<b>6</b>	<b>25</b>
	<b>citalopram</b>	<b>5</b>	
	<b>mirtazapín</b>	<b>3</b>	
	<b>sertralín</b>	<b>3</b>	
	duloxetín	2	
	escitalopram, gabapentín	1	
	gabapentín	1	
	karbamazepín	1	
	mirtazapín, escitalopram	1	
	razagilín	1	
	vortioxetín, kvetiapín	1	
<b>R</b>	prometazín	1	<b>1</b>
<b>celkový súčet</b>			<b>79</b>



Obr. č. 1: Grafické zobrazenie zastúpenia jednotlivých ATC skupín liekov z hlásení na hyponatriémiu.

## Diskusia

Cieľom našej práce bolo poskytnúť prehľad o výskyte hlásenej hyponatriémie v súvislosti s užívaním liekov u pacientov v ambulantnej i nemocničnej starostlivosti v časovom rozsahu troch rokov. Hyponatriémia bola hlásená najčastejšie na lieky s obsahom indapamidu. Každá diuretická liečba môže spôsobiť hyponatriémiu, v niektorých prípadoch s veľmi závažnými následkami. Vzhľadom k tomu, že pokles hladiny sodíka v plazme môže byť spočiatku asymptomatický, je nevyhnutné pravidelné sledovanie príjmu a výdaja sodíka a vody, predovšetkým u pacientov vo vyššom veku a u pacientov s cirhózou pečene.

Účasť SSRI na rozvoji hyponatriémie môže byť pravdepodobne dôsledkom neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu, ktorá po prerušení liečby zvyčajne ustúpi. Opatrnosť je nutná u rizikových pacientov liečených samotnými diuretikami, tak aj u pacientov súbežne liečených liekmi, o ktorých sa vie, že môžu vyvolať hyponatriémiu.

## Záver

Po spracovaní údajov z databanky prijatých hlásení v rámci SR v období rokov 2015 – 2017 môžeme konštatovať, že hyponatriémia mala až v 82 % závažný charakter. Prípady úmrtia v danom období však hlásené neboli. Počet hlásení v jednotlivých rokoch mal stúpajúcu tendenciu aj vzhľadom na celkový počet prijatých hlásení. Tento nárast môže byť odrazom zlepšenia vzájomnej spolupráce medzi lekármi a Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv, nakoľko až 90 % hlásení bolo prijatých od lekárov. Aj napriek týmto skutočnostiam bolo podrobnejšie vyhodnotenie hlásení sťažené z dôvodu neuvedenia presnejších údajov, napr. hladín sérovej koncentrácie Na<sup>+</sup>. Z celkového súboru prijatých hlásení sme mohli vyhodnotiť len u 23 % hlásení stupeň hyponatriémie. Výskyt hlásenej hyponatriémie v súvislosti s užívaním liekov sa preukázal najmä v dvoch liekových skupinách - diuretiká a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu.

Gočová M., Mihálová L.  
Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Bratislava

## Použitá literatúra

- (1) J. L. Lewis, III, MD, Attending Physician, Brookwood Baptist Health and Saint Vincent's Ascension Health, Birmingham, Hyponatremia. Dostupné na: <https://www.msmanuals.com/professional/endocrine-and-metabolic-disorders/electrolyte-disorders/hyponatremia> (08.08.2018)
- (2) Klener, P. (2011), Vnitřní lékařství. 4., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, 4: 1174, ISBN 978-80-7262-705-9.
- (3) Jiskra, M. J. (2012), Hyponatremie: diagnostický postup a nové léčebné možnosti. *Interná medicína pro praxi*, 14:8-9.
- (4) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al., (2007), Hyponatremia treatment guidelines: expert panel recommendations. *Am J Med.*, 120(Suppl 1): S1–21.
- (4) Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al., (2013), Diagnosis, Evaluation and a treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.*, 126(Suppl 1): S1–42.
- (5) Gill G, Huda B, Boyd A, et al., (2006), Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology.*, 65: 246–249.
- (6) Štátny ústav pre kontrolu liečiv. Databáza hlásení podozrení na nežiaduce účinky liekov v roku 2015, 2016, 2017.
- (7) Čertíková Chábová, V. (2015), Hyponatremie. *Interní Med.*, 17(3): 137–140.

## XOFIGO - NOVÉ OBMEDZENIA

Liek Xofigo je rádiofarmakum, ktorého liečivom je **chlorid radnatý** <sup>223</sup>. Je to izotop, ktorý emituje alfa žiarenie a po eliminácii z krvi sa akumuluje primárne v kostnom tkanive, najmä v kostných metastázach podobne, ako vápnik. Alfa častice ničia okolité rakovinové bunky, čo prispieva k zvyšovaniu dĺžky života pacientov a pomáha zmierniť sprievodné príznaky ochorenia ako sú bolesti kostí. Dostupný je vo forme injekčného roztoku, s ktorým smie manipulovať a podávať iba osoba, ktorá je oprávnená k používaniu rádioaktívnych liekov a kvalifikovaný lekár po vyšetrení pacienta. Je indikovaný na **liečbu dospelých mužov s karcinómom prostaty** v prípade, že lieková alebo operačná kastrácia neúčinkuje, karcinóm sa rozšíril do kostí a spôsobuje príznaky ako je bolesť, ale nie je známe, či sa nádorové ochorenie rozšírilo do ďalších vnútorných orgánov. Medzi najzávažnejšie nežiaduce účinky patrí nevoľnosť, trombocytopenia a neutropénia.

Pri posudzovaní žiadosti pre registráciu v roku 2013 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej liekovej agentúry (EMA) rozhodol, že prínosy lieku Xofigo sú väčšie ako riziká spojené s jeho užívaním a odporučil udeliť povolenie na jeho používanie v EÚ. Bolo preukázané, že liek Xofigo má klinicky významný prínos, pokiaľ ide o predĺženie života a oddialenie znakov a príznakov progresívneho ochorenia, akým je karcinóm prostaty. Avšak v nových klinických skúšaniach lieku Xofigo bol pri jeho užívaní **v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/ prednizolónom** pozorovaný celkový **zvýšený výskyt zlomenín, zníženie celkového prežívania a zvýšené riziko zlomenín u pacientov s menej ako 6 metastázami** (ERA-223), pričom v rovnakej podskupine pacientov v inej štúdii (ALSYMPCA) sa nepreukázal štatisticky významný prínos liečby na celkové prežívanie.

Vzhľadom na tieto nové informácie Európska komisia iniciovala 30. novembra 2017 referal na liek Xofigo. Po detailnom prehodnotení všetkých dostupných údajov vrátane uvedených klinických štúdií prijal Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) vedecké odporúčanie:

1. **Obmedzenie pôvodných indikácií** na použitie výlučne v monoterapii, alebo v kombinácii s analógom hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón (LHRH) na liečbu dospelých pacientov s metastatickou kastračne rezistentnou rakovinou prostaty (mCRPC) so symptomatickými kostnými metastázami a bez známych viscerálnych metastáz s progredujúcim ochorením.



2. Zároveň obmedzenie indikácie na pacientov, ktorí sú **po najmenej dvoch** predchádzajúcich líniách systémovej liečby mCRPC (okrem analógov LHRH), alebo nie sú vhodní na žiadnu inú dostupnú systémovú liečbu.
3. **Kontraindikácia** Xofiga v kombinácii s abiraterón acetátom a prednizónom/ prednizolónom.
4. **Neodporúča** sa u pacientov s nízkym počtom osteoblastických kostných metastáz, asymptomatických pacientov a pacientov s inou systémovou liečbou nádorového ochorenia.
5. Pred, počas a najmenej 24 mesiacov po ukončení liečby Xofigom je potrebné u pacientov pozorne **sledovať zdravotný stav kostí** (scintigrafia, denzitometria), riziko zlomenín (osteoporóza, BMI, lieky zvyšujúce riziko zlomenín) a taktiež zvážiť súbežné podávanie bisfosfonátov, alebo denosumabu, u ktorých sa zistilo, že napomáhajú znižovať výskyt zlomenín.

Navrhované opatrenia boli 26. júla 2018 potvrdené rozhodnutím CHMP a definitívne vstúpia do platnosti po schválení Európskou komisiou.

## Zdroje

DHPC Xofigo

[https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost\\_liekov/OznamyDrzitelov/DHPC\\_Xofigo\\_6.8.2018.pdf](https://www.sukl.sk/buxus/docs/Bezpecnost_liekov/OznamyDrzitelov/DHPC_Xofigo_6.8.2018.pdf)

PRAC recommendation Xofigo

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Xofigo\\_20/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500252055.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Xofigo_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500252055.pdf)

CHMP Opinion Xofigo

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Xofigo\\_20/Opinion\\_provided\\_by\\_Committee\\_for\\_Medicinal\\_Products\\_for\\_Human\\_Use/WC500252540.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Xofigo_20/Opinion_provided_by_Committee_for_Medicinal_Products_for_Human_Use/WC500252540.pdf)

Fínek J. XOFIGO® (radium-223 dichlorid) v léčbě metastatického kastročně rezistentního karcinomu prostaty. Klin Onkol 2013; 26(6): 440–441

<https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/181/4343.pdf>

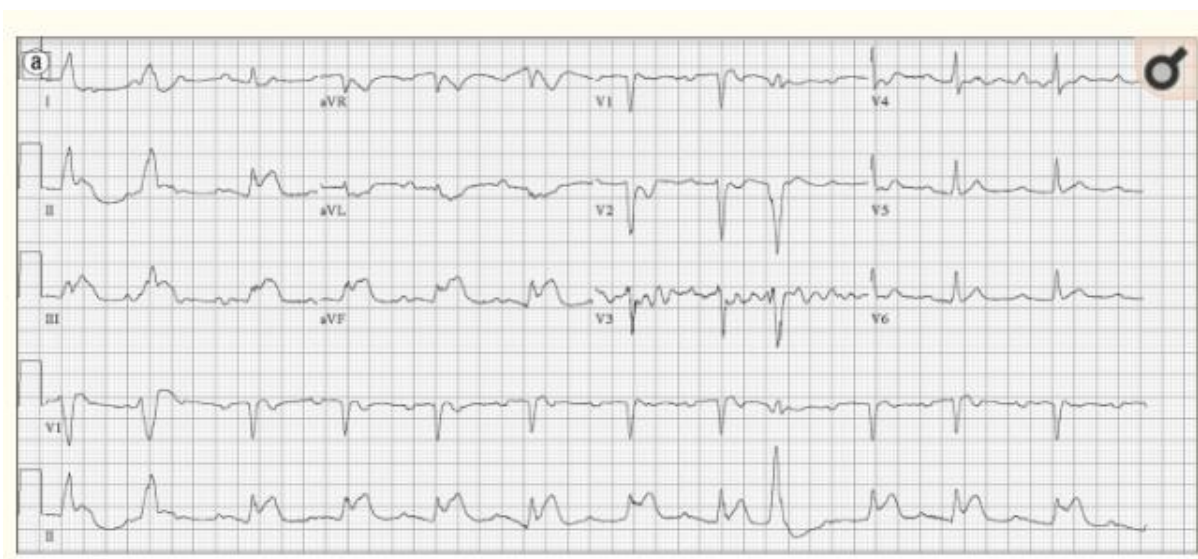
# PREDSTAVUJEME NEŽIADUCE REAKCIE: KOUNISOV SYNDRÓM

Ako Kounisov syndróm (alergický akútne koronárny syndróm) sa označuje vznik akútneho koronárneho syndrómu v spojení s alergickou, hypersenzitívnou alebo anafylaktoidnou reakciou s aktiváciou mastocytov, zápalových buniek a rôznych mediátorov zápalu (ako je histamín, tryptáza, chymáza, produkty kyseliny arachidónovej, PAF, rôzne citokiny). Jeho výskyt je veľmi zriedkavý.

U pacientov je možné expozičnými testami zistiť alergiu na liek alebo potravinu, ktorých užitie predchádzalo jeho vzniku.

Za Typ I sa považujú poruchy srdcového rytmu, anginóznej bolesti a ischemickými zmenami na EKG s koronárnymi artériami bez patologických zmien. Typ II sa vyvíja na ateromatickom základe s ruptúrou plakov a znakmi a príznakmi infarktu myokardu. Typ III sa vyskytuje pri trombóze koronárnej cievy alebo stentu s prítomnosťou mastocytov a iných zápalových buniek spojených niekedy s náhlou smrťou<sup>1,2</sup>.

Príklad EKG zmien pri Kaunisovom syndróme<sup>2</sup>



Kounisov syndróm bol pridaný medzi nežiaduce reakcie viacerých liekov, predovšetkým nesteroidných antiflogistík, paracetamolu a kontrastných látok.

Zo spontánneho hlásenia sme zatiaľ nedostali žiadne hlásenie s Kounisovým syndrómom.

## Literatúra

1. Matucci, Rossi O, Cecchi L, Vultaggio A, Parronchi P, Brugnolo F, Maggi E, Romagnani S., *Coronary vasospasm during an acute allergic reaction. Allergy. 2002 Sep;57(9):867-8.*
2. Sarfaraz Memon, Lovely Chhabra, Shihab Masrur, Matthew W. Parker, *Allergic acute coronary syndrome (Kounis syndrome), Proc (Bayl Univ Med Cent). 2015 Jul; 28(3): 358–362.*

# PRIAMA KOMUNIKÁCIA K ZDRAVOTNÍCKYM PRACOVNÍKOM (DHPC) ZVEREJNENÁ NA WEBOVEJ STRÁNKE ŠÚKL ZA OBDOBIE MÁJ - JÚL 2018

Priama komunikácia so zdravotníckymi pracovníkmi (DHPC = *Direct healthcare professional communication*) sa využíva na ich rýchle informovanie o nových skutočnostiach súvisiacich s bezpečným používaním lieku. Informácie sa týkajú:

- zrušenie/ pozastavenie registrácie lieku,
- zrušenie niektorej z indikácií lieku,
- nová kontraindikácia,
- zmena dávkovania,
- potvrdenie a pridanie nových závažných upozornení, nových, doteraz neznámych rizík.

Texty listov zdravotníckym pracovníkom (lekárom a/ alebo lekárnikom) sú zverejňované na webovej stránke štátneho ústavu v časti: Bezpečnosť liekov/ Oznamy držiteľov ([https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page\\_id=2155](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/oznamy-drzitelov-dhcp?page_id=2155)).

LIEK	BEZPEČNOSTNÝ PROBLÉM	DÁTUM ZVEREJNENIA
Katadolon (flupirtin)	Lieky obsahujúce flupirtín už viac nebudú dostupné na trhu EÚ	2.5.2018
Azitromycín	Zvýšená miera relapsov hematologických malignít a mortality u pacientov po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) liečených azitromycínom	2.5.2018
Tivicay (dolutegravir), Triumeq (dolutegravir/ abakavir/ lamivudín), Juluca (dolutegravir/ rilpivirín)	Defekty neurálnej trubice hlásené u dojčiat narodených ženám liečeným dolutegravirom v čase počatia	28.5.2018
Cetrotide 0,25 mg (cetorelix acetát)	Riziko vytrhnutia piestu z novej injekčnej striekačky pri ťažení lieku s následnou stratou sterility prípravku	19.6.2018
Tecentriq (atezolizumab)	Obmedzenie indikácií v liečbe lokálne pokročilého alebo metastatického uroteliálneho karcinómu u dospelých, pre ktorých nie je vhodná liečba chemoterapia na báze cisplatiny	6.7.2018
Esmya (ulipristalacetát)	Nová kontraindikácia, požiadavky na monitorovanie pečene a obmedzenie indikácie pre liek Esmya (ulipristalacetát)	6.7.2018
Daxas 500 µg (roflumilast)	Závada kvality povrchu a obalovej vrstvy obalených tablet	13.7.2018
Spinraza (nusinersen)	Komunikujúci hydrocefalus bez súvislosti s meningitídou alebo krvácaním	18.7.2018
Tetraspan 6 %, Tetraspan 10 % infúzny roztok, VOLUVEN, Voluven 10 %, Volulyte 6%, infúzny roztok	Infúzne roztoky hydroxyetyľškrobu (HES) ▼: nové opatrenia na posilnenie existujúcich obmedzení kvôli zvýšenému riziku renálnej dysfunkcie a mortality u kriticky chorých pacientov a pacientov so sepsou	30.7.2018

### ŠÚKL pripomína možnosti hlásiť podozrenia na nežiaduce účinky liekov (NÚL)

- **elektronickým webovým formulárom** (vrátane návodu na vyplnenie), ktorý sa nachádza na internetovej stránke ŠÚKL: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>. Rýchlo sa k nemu dostanete cez hlavnú stránku ŠÚKL v časti **Portál**.
- **formulárom** na hlásenie NÚL vo formáte word, dostupnom na webovej stránke ŠÚKL v časti Bezpečnosť liekov: [https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page\\_id=536](https://www.sukl.sk/hlavna-stranka/slovenska-verzia/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536) s možnosťou odoslania na e-mailovú adresu: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk) alebo poštou na adresu ŠÚKL.
- **telefonicky** v pracovné dni na tel. č.: +421 2 507 01 206.

Hlásenia podozrenia na NÚL prispievajú významnou mierou k zlepšujúcemu sa monitorovaniu nežiaducich účinkov zaznamenávaných na území Slovenskej republiky. Každé hlásenie je cenné a obzvlášť hlásenie, ktoré je dôkladne vyplnené a poskytuje nám dostatočné informácie o nežiaducej reakcii či pacientovi.