

Nežádoucí účinky léčiv

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

Nahlásili jste nám

Předchozí číslo našeho Zpravodaje bylo celé věnované nežádoucím účinkům vakcín a bilanci toho, co nám bylo nahlášeno jako podezření na nežádoucí účinky vakcín během loňského roku. Současné číslo navazuje s tématem bilance podezření na nežádoucí účinky všech ostatních léčivých přípravků kromě vakcín, která nám byla nahlášena v roce 2014. Celkem jsme za rok 2014 obdrželi 2 471 hlášení, z toho téměř jedna třetina se týkala vakcín (794 hlášení). Na všechny ostatní léčivé přípravky kromě vakcín tedy zbývá celkem 1 677 hlášení za loňský rok. V tomto čísle Zpravodaje vás seznámujeme s přehledem toho, co bylo hlášeno nejčastěji. Zaměřujeme se na určité terapeutické skupiny látek, k nimž jsme dostali nejvíce hlášení, a přehledně informujeme, jaké reakce byly hlášeny na jednotlivé léčivé látky. Naprostá většina hlášených nežádoucích účinků odpovídá známému bezpečnostnímu profilu daných léčiv. Nežádoucí účinky, které

dosud nebyly popsány a byly hlášeny jen ojediněle, nemusí s podezřelým léčivem vůbec souviset. My však při hodnocení hlášených nežádoucích účinků respektujeme vždy presumpci možného. Všechna hlášení zůstávají trvale v naší centrální databázi nežádoucích účinků z ČR a při zjištění nových údajů si můžeme starší podobná hlášení kdykoli znovu prohlédnout a dle potřeby přehodnotit. Proto má význam nahlásit nám cokoli, co se stalo s pacientem během léčby a je závažné a/nebo neobvyklé. Stačí, že budete mít podezření, že by určité potíže mohly souviset s užíváním léku (nejčastěji na základě adekvátního časového vztahu mezi užitím léku a nástupem potíží). I sebenejasnější prvotní podezření na nežádoucí účinek může přispět k objevení zcela nového nežádoucího účinku.

Přehledu hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv za r. 2014 předchází několik vybraných zajímavých kazuistik z hlášení.

Obsah

Nahlásili jste nám...

► **strana 1**

Pohotovostní antikoncepce – opakované užívání

► **strana 1**

Telmisartan a bolesti šlach a kloubů

► **strana 2**

Erektální dysfunkce při užívání hypotenziv

► **strana 2**

Hepatotoxicita nimesulidu a paracetamolu

► **strana 2**

Podezření na nežádoucí účinky léčiv, která byla častěji hlášena během r. 2014

► **strana 3**

Pohotovostní antikoncepce – opakované užívání

Lékárník předal SÚKL informaci o vícečetném zakoupení pohotovostní antikoncepce s obsahem levonorgestrelu jednou ženou během jednoho měsíce. Žena navštívila lékárnu v jednom měsíci osmkrát a vždy si zakoupila stejné nouzové kontraceptivum.

Tato forma antikoncepce je pouze nouzovou postkoitální metodou, která se používá po nechráněném pohlavním styku anebo po selhání jiné použité metody kontracepce. Postkoitální antikoncepce s levonorgestrellem není tak účinná jako běžná pravidelná metoda kontracepce, její účinnost je přibližně 79 %, je-li užitá do 72 h po pohlavním styku. Dle SPC/PIL není opakované podání v průběhu jednoho menstruačního cyklu doporučeno. S opakovaným použitím

této metody během 1 cyklu klesá její spolehlivost a zvyšuje se pravděpodobnost poruch menstruačního cyklu.

Lékárníci mají ženy varovat před opakovaným užíváním (přípravky jsou volně prodejné). V případě, že by žena chtěla použít opakovaně v jednom měsíci pohotovostní antikoncepci, je třeba jí doporučit, aby zvážila některou z dlouhodobých metod kontracepce, vysvětlit jí, jaké jsou výhody a nevýhody různých metod a poradit jí, aby se obrátila na svého gynekologa.

V současné době jsou u nás dostupné tyto přípravky pohotovostní antikoncepce s obsahem levonorgestrelu: Escapelle, Nulsora, Postinor-2.

vydává:**Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Telmisartan a bolesti šlach a kloubů

V červnu 2015 jsme obdrželi hlášení podezření na nežádoucí účinek látky telmisartan. Pacient při léčbě pociťoval bolesti kolen a Achillovy šlachy, která byla lehce oteklá a zarudlá. V tomto konkrétním případě nemůžeme potvrdit přímou souvislost nežádoucího účinku s léčivým přípravkem, protože pacient již měl v minulosti podobné

problémy nezávisle na léčbě telmisartanem. Nelze však vyloučit, že se telmisartan mohl podílet na recidivě těchto potíží.

Chceme upozornit na to, že příznaky jako bolesti šlach, které se podobají zánětu šlach, bolesti končetin nebo artralgie patří mezi méně známé

prokázané nežádoucí účinky telmisartanu. Frekvence výskytu těchto nežádoucích reakcí je vzácná (tedy u 1 až 10 pacientů z 10 000). Pokud si bude pacient během léčby telmisartanem stěžovat na výše uvedené potíže, je třeba v diferenciální rozvaze vzít do úvahy i možnost nežádoucího účinku.

Erektile dysfunkce při užívání hypotenziv

SÚKL obdržel hlášení erektilní dysfunkce při užívání přípravku s účinnou látkou verapamil. Erektile dysfunkce patří mezi očekávané nežádoucí účinky verapamilu, frekvence výskytu však není známa. To znamená, že tato reakce byla ojediněle zjištěna v rámci postmarketingového sledování léčivého přípravku. Nedávno se na nás obrátil pacient s dotazem, který se týkal obav ohledně užívání verapamilu a problémů s erekcí a možnosti léčby hypertenze, která by erekci neovlivňovala.

Mezi další Ca blokátory, u kterých byla pozorována erektilní dysfunkce jako možný nežádoucí účinek, patří například amlodipin s frekvencí výskytu méně časté (1/100 – 1/1000 pacientů) a felodipin s frekvencí vzácné (1/1000 – 1/10000). Mezi ostatními léky na hypertenzi lze ještě zmínit ACEI a aliskiren, u kterých patří erektilní dysfunkce mezi méně časté nežádoucí účinky. Beta blokátory mají taktéž prokázané poruchy potence s frekvencí výskytu vzácné a alfa blokátory s frekvencí časté (1/10 – 1/100). U diuretik nebyl výskyt erektilní dysfunkce pozorován.

Zůstává otázkou, do jaké míry jsou problémy s erekcí způsobeny léky a do jaké míry souvisí s léčenou chorobou. Vaskulogenní faktory patří mezi nejčastější příčiny erektilní dysfunkce a také se podílejí na vzniku hypertenze. Kauzální příčina vzniku erektilní dysfunkce je tedy ve většině případů sporná. Na pravděpodobnou kauzalitu může ukazovat, pokud si pacient stěžuje na problémy s erekcí během léčby a tyto potíže vymizí po vysazení podezřelého léku.

Hepatotoxicita nimesulidu a paracetamolu

Nimesulid je nesteroidní antirevmatikum (NSA) s analgetickými a antipyretickými účinky, paracetamol nepatří mezi NSA, ale má také účinky proti bolesti a horečce. Obě účinné látky působí toxicky na jaterní buňky. U paracetamolu je známo, že hepatotoxicita se projevuje zpravidla při dávkách vyšších než jsou maximální doporučené, při současném užívání alkoholu, induktorů jaterních enzymů nebo jiných hepatotoxických léků. Nimesulid byl kvůli riziku hepatotoxicity již třikrát přezkoumáván evropskými regulačními autoritami, a to v letech 2002, 2007 a 2011. Každé z těchto přehodnocení přineslo nová omezení a doporučení pro zvýšení bezpečného užívání – podávat až jako lék 2. volby, pouze krátkodobě (max. 15 dní) a jen k léčbě akutní bolesti a dysmenorey, podávat co nejnižší účinnou dávku, pečlivě posoudit individuální riziko hepatotoxicity každého pacienta.

V období od 1. 1. 2010 do 17. 6. 2015 SÚKL eviduje celkem 21 hlášení s podezřelou látkou nimesulidem. Z toho 7 hlášení zmiňuje reakci přímo související s hepatotoxicitou: zvýšené jaterní testy, poléková

hepatitida, žloutenka, hepatorenální syndrom apod. Za stejné období česká databáze eviduje 44 hlášení, kde podezřelou látkou byl paracetamol, z toho 17 hlášení souvisí s hepatotoxicitou. Na rozdíl od nimesulidu však více než polovina těchto případů vznikla úmyslným předávkováním.

Jako varování před hepatotoxickým působením nimesulidu a paracetamolu uvádíme případ z letošního roku, kdy mladá žena užívala nimesulid pro algický vertebrogenní syndrom v dávce 100 mg 2× denně. Po šesti týdnech byla z důvodu nedostatečného účinku převedena na paracetamol v dávce 1 g 3× denně. Pacientka současně užívala ibuprofen v neznámé dávce. Po uplynutí jednoho týdne od převedení na paracetamol musela být žena hospitalizována s příznaky odpovídajícími akutnímu poškození jater: bolesti v podžebří, závratě, bolesti hlavy, pocit na zvracení, zvracení, zimnice, třesavka a subfebrilie. Následná vyšetření vyloučila infekční hepatitidu. Ultrazvukové a rentgenové vyšetření břicha bylo negativní. Po přijetí do nemocnice činila hladina ALT 22,32 μ kat/l (při

normálním rozmezí 0,1–0,78 μ kat/l) a hladina AST dokonce 26,03 μ kat/l (při normálním rozmezí 0,10–0,72 μ kat/l), tj. byla 36× vyšší než horní mez. Po vysazení paracetamolu hladina jaterních enzymů poklesla.

Podle souhrnné informace o přípravku (SPC) je **maximální délka léčebného cyklu nimesulidem 200 mg denně pouze 15 dnů**. Maximální denní dávka paracetamolu je 4 g nejvýše 10 dnů, při léčbě přesahující 10 dnů nemá denní dávka překročit 2,5 g. V uvedeném případě nebyla sice dávka paracetamolu překročena, avšak pro játra zatížená 6 týdny užívání nimesulidu mohla být škodlivá už i dávka 3 g denně. Neznáme bližší podrobnosti o současném užívání ibuprofenu, avšak kombinace 2 různých NSA je zcela nevhodná, protože nezlepšuje analgetický účinek a přitom zvyšuje riziko nežádoucích účinků. **Nimesulid se má používat výhradně jako lék druhé volby** (tj. pokud pacientovi nelze podat jiné NSA nebo jiné NSA nemá dostatečný léčebný efekt) a po pečlivém zhodnocení přínosu a rizik u konkrétního pacienta.

Podezření na nežádoucí účinky léčiv, která byla častěji hlášena během r. 2014

(mimo vakcín – vakcíny viz č. 2/2015 Zpravodaje)

Cytostatika

Cytostatiky jsou léčena závažná onemocnění u těžce nemocných pacientů, proto jsou u nich tolerovány četné nežádoucí účinky a patří tak mezi látky, na něž bývá největší počet hlášení podezření na nežádoucí účinky.

V loňském roce bylo SÚKL hlášeno 358 podezření na nežádoucí účinek (NÚ) týkající se některé z látek spadajících mezi cytostatika. Ve 41 případech byla hlášena smrt, ovšem u pacientů ve velmi těžkém stavu, kdy úmrtí souviselo především s původním onemocněním.

Látkou z této skupiny léčiv, na niž přišlo v loňském roce nejvíce hlášení NÚ, byl **bevacizumab** (Avastin), anti-VEGF rekombinantní monoklonální protilátka, používaná v terapii celé řady tumorů (např. metastazující kolorektální karcinom, metastazující karcinom prsu a další). Na tuto účinnou látku SÚKL obdržel vloni celkem 28 hlášení, z čehož se 5 případů týkalo použití léku v neschválené indikaci (nitrooční aplikace bevacizumabu, ve všech případech byl hlášen rozvoj endoftalmitidy). Mezi nejčastěji hlášené reakce při schváleném způsobu podání patřila GIT toxicita, cytopénie, neurotoxicita – jedná se o očekávané NÚ.

Mnoho hlášení podezření na nežádoucí účinek se každoročně týká i cytostatik na bázi platiny (**oxaliplatin, cisplatin, karboplatin**), základního cytostatika s širokým spektrem použití. V loňském roce bylo hlášeno celkem 49 podezření na nežádoucí účinek týkajících se této skupiny látek. Nejčastějšími reakcemi v hlášeních byly dle očekávání rozličné projevy hypersenzitivity a dále projevy neurotoxicity a hematotoxicity.

Sunitinib (Sutent), inhibitor řady receptorových tyrozin kináz, používaný v léčbě metastatického adenokarcinomu ledviny, gastrointestinálních stromálních nádorů a pankreatických neuroendokrinních tumorů, byl v loňském roce v hlášeních uveden celkem 26krát. Nejčastěji hlášenými reakcemi byly cytopénie v různých krevních řadách a gastrointestinální toxicita.

Imunosupresiva

V roce 2014 bylo hlášeno 329 případů podezření na nežádoucí účinek některé z látek, řadících se mezi imunosupresiva, které vykazují imunosupresivní účinek.

Mezi látky, na něž přišlo nejvíce hlášení, patří inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa) používané k léčbě revmatických onemocnění, lupénky a idiopatických střevních zánětů u dospělých a v některých indikacích i u dětí.

Velký počet hlášení u těchto látek pochází z registrů pacientů (např. ATTRA registr) nebo poregistračních studií, tj. nejedná se o spontánní hlášení.

Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou infekce horních i dolních cest dýchacích včetně několika případů tuberkulózy, infekce GIT a sepse. Dalšími častými nežádoucími účinky jsou hypersenzitivní reakce různého typu a závažnosti od kopřivky, přes středně závažné infuzní reakce až po anafylaktický šok.

Hlášeny jsou také případy výskytu zhoubných nádorů u pacientů léčených inhibitory TNF. U těchto léčivých přípravků je souvislost mezi jejich užíváním a vznikem malignit známa především pro malignitu hematologické, zejména maligní lymfomy, leukemie, ale i pro další typy nádorů, jako je melanom, kožní karcinom a karcinom z Merkelových buněk. Vztah mezi vznikem nádoru a užíváním podezřelého léčivého přípravku je velice obtížně hodnotitelný s ohledem na fakt, že samotná onemocnění, která vyžadují léčbu inhibitory TNF, pravděpodobnost rozvoje malignit zvyšují a u pacientů z hlášení bývají povětšinou přítomny další rizikové faktory.

Na **adalimumab** (Humira) bylo obdrženo celkem 90 hlášení podezření na nežádoucí účinky. Z toho 23 infekcí, nejčastěji zánět horních i dolních cest dýchacích a infekce GIT, 2× byla hlášena plicní tuberkulóza, 1× byl hlášen případ bederní discitidy a vertebrálního abscesu v důsledku stafylokokové infekce.

Z 8 hlášených případů nádorových onemocnění byl 2× zaznamenán karcinom GIT, 1× bazocelulární karcinom, 1× akutní B lymfoblastická leukemie a 1× maligní melanom.

10× byly hlášeny kožní alergické reakce, 5× trombóza dolní končetiny a 3× onemocnění žlučových cest (cholelithiáza, cholelitis, biliární kolika). Byl hlášen zajímavý případ pacienta s juvenilní artri-

tidou, u kterého se objevil syndrom aktivovaných makrofágů. Jednalo se o 17letého chlapce léčeného od roku 2012 pro polyartikulární formu juvenilní idiopatické artritidy adalimumabem a methotrexátem. Od poloviny roku 2014 se objevily teploty a únava následované náhlým rozvojem trombocytopenie, leukopenie, vysokou hladinou ferritinu, hypofibrinogenémie a objevením plicních infiltrátů. Stav pacienta se zhoršoval, byl oběhově nestabilní a nakonec byla nutná i intubace. Úspěšná léčba spočívala v podání steroidů a anakinry.

Celkem 45 hlášení se během minulého roku týkalo léčivých přípravků s obsahem **infliximabu** (Remicade, Remsima, Inflectra). Nejčastěji byly hlášeny alergické reakce spojené s infuzí, včetně 2 případů anafylaktického šoku, dále byla hlášena 3 infekční onemocnění GIT a jeden případ mastitidy. Z maligních onemocnění evidujeme jeden případ karcinomu močového měchýře a jeden adenokarcinom prostaty spolu s kostními metastázami.

Byla hlášena i perforace divertiklu u 46 leté pacientky s revmatoidní artritidou. Pět hlášení je z odborné literatury, články popisují případy latentní TBC, viscerální leishmaniózy, exacerbaci psoriázy, senilní keratózu a léky vyvolaný lupus erythematosus u jednotlivých pacientů užívajících infliximab.

Na **golimumab** (Simponi) bylo hlášeno 27 podezření na nežádoucí účinek, z toho 14 případů infekčních komplikací – nejčastěji infekce dýchacích cest, ale byla hlášena i infekční artritida a sepsa. Evidujeme také 4 hlášení podezření na vznik nádorového onemocnění v průběhu léčby – 1 případ plicního karcinomu s jaterními metastázami u 71letého pacienta, 1× kožní melanom, 1 případ nemalobuněčného karcinomu plic 67letého pacienta a byl hlášen i jeden leiomyom.

Etanercept (Enbrel), který je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě středně těžké, až těžké aktivní revmatoidní artritidy, byl hlášen jako podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku v 27 případech – nejčastěji v souvislosti s infekcemi, pětkrát bylo hlášeno nádorové onemocnění (dlaždicobuněčný karcinom plic blíže neurčeného stádia, difúzní

lymfom, adenokarcinom tlustého střeva stádium I, maligní nádor prostaty, karcinom prsu) a 4× neúčinnost léčby a progresse základního onemocnění.

Na **certolizumab** (Cimzia) SÚKL eviduje 8 hlášení, z toho 4 infekční onemocnění, 1× plicní adenokarcinom u 63letého pacienta po 8 letech terapie a jeden případ aseptické meningitidy VZV (varicela-zoster virus) pozitivní.

Z ostatních imunosupresiv se nejvíce hlášení podezření na nežádoucí účinek týká natalizumabu, fingolimodu, rituximabu a glatirameru.

Natalizumab (Tysabri) je rekombinantní monoklonální protilátka používaná v terapii pacientů s vysoce aktivní remitující roztroušenou sklerózou. Za rok 2014 evidujeme 30 hlášení podezření na nežádoucí účinek. Velkou část hlášení tvořilo podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), kde u všech případů šlo ale o relaps základního onemocnění (celkem 17 případů) a PML byla v dalším průběhu vyloučena.

2× byl hlášen karcinom thyroidey, který patří mezi neočekávané nežádoucí účinky. Dosud nebyl pozorován zvýšený výskyt maligních nádorových onemocnění u pacientů léčených natalizumabem, ale jsou zapotřebí údaje z dlouhodobějšího sledování. Bylo také hlášeno celkem 5 případů gravidity, kdy pacientky nevědomky podstupovaly léčbu v prvním měsíci těhotenství. Ve dvou případech pak byla u novorozence zaznamenána nízká porodní hmotnost, přičemž v jednom z těchto případů došlo k porodu v 37. týdnu gravidity. U ostatních 3 porozených dětí nebyly v poporodním období pozorovány žádné problémy.

Fingolimod (Gilenya) je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy. Za rok 2014 bylo hlášeno celkem 26 případů podezření na závažný nežádoucí účinek: 6× lymfopenie, 8× neúčinnost a relaps, 7× hepatopatie nebo elevace jaterních enzymů, 5× infekce, 2× makulární otok, 2× AV blokáda. Mezi nežádoucími účinky, které nejsou dosud popsány, byla 4× hlášena bolest svalů a kloubů.

Rituximab (MabThera) který se používá k léčbě dospělých pacientů v indikacích ne Hodgkinovy lymfomy (NHL), chronická lymfatická leukémie (CLL),

revmatoidní artritida a granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida, byl podezřelý v 11 případech ze způsobení závažného nežádoucího účinku. 2× byla hlášena seps, 2× nálezy plicní infiltrace s febrilní neutropenií, 2× závažná hypersenzitivní reakce a dále hepatopatie, akutní meningoencefalitida (herpes zoster), akutní renální selhání, hypotenze i smrt z neznámých důvodů.

Glatiramer acetát (Copaxone) indikovaný k léčbě roztroušené sklerózy byl podezřelým léčivým přípravkem v 11 případech. Pětkrát byla hlášena nekróza v místě injekce, 4× akutní hypersenzitivní reakce po injekci, 1× generalizovaná kopřivka a 1× nálezy atypického karcinoidu s metastatickým postižením jater a osového skeletu.

Mezi další imunomodulační léčiva patří **abatacept** (Orencia), který je v kombinaci s methotrexátem indikován k léčbě středně těžké až těžké aktivní revmatoidní artritidy u dospělých pacientů a polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy (JIA) u pediatrických pacientů od 6 let věku. Hlášení na něj evidujeme celkem 8, zejména infekčních onemocnění, včetně dvou případů periodontitidy a zánětu zubní dřeně, jednu hypersenzitivní reakci a jeden případ latentní TBC.

SÚKL obdržel i hlášení na nežádoucí účinky spojené s terapií interferony, nejčastěji na peginterferon alfa-2a a interferon beta-1a.

Peginterferon alfa-2a (Pegasys) je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B a v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C. Byl podezřelý z vyvolání nežádoucích účinků, které nám byly nahlášeny celkem u 13 pacientů. Většinou se jednalo o kombinaci nežádoucích účinků jako je útlum kostní dřeně (9×), deprese (4×), slabost nebo únava (5×), flu-like příznaky (3×), vyrážka (3×), anorexie a hubnutí (2×). Jedenkrát byla hlášena hypertenze u pacientky po 7 měsících kombinované terapie s ribavirinem. Všechny hlášené nežádoucí účinky jsou popsány v SPC.

Interferon beta-1a (Rebif), určený k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou, byl hlášen 4× jakožto podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku. Ve dvou případech došlo k expozici léku během těhotenství a v obou případech došlo ke spontánnímu potratu. U jedné pacientky bylo hlášeno toxické poškození jater a jedno hlášení se týkalo

vzniku plicní embolie u 39 leté pacientky. Vše jsou známé nežádoucí účinky této léčivé látky.

Antibiotika

Celkový počet nahlášených nežádoucích účinků po antibiotikách mírně vzrostl proti roku 2013, za rok 2014 jsme zaznamenali 177 hlášení. Nejvyšší počet hlášení se týkal beta-laktamových antibiotik – celkem 98 hlášení, mezi nimiž dominuje amoxicilin, zejména v kombinaci s kyselinou klavulanovou. Další časté skupiny antibiotik, na které jsme přijali hlášení, jsou makrolidy – 11 hlášení a fluorochinolony – 10 hlášení.

Přípravky s obsahem **amoxicilinu** patří každoročně mezi antibiotika, na něž je nejvíce hlášení podezření na nežádoucí účinky. Za rok 2014 SÚKL obdržel celkem 42 hlášení s různým počtem reakcí, z toho bylo 31 hlášení na amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou (inhibitor betalaktamázy). V hlášeních bylo 38 případů závažných, 8 hlášení zahrnovalo pediatrické pacienty, 4 hlášení se týkala intravenózního podání.

Nejčastěji nahlášenými nežádoucími účinky byly očekávané kožní projevy (30 případů), přičemž se většinou jednalo o závažné reakce (28) – toxoalergický exantém a generalizovaný exantém. Tyto kožní reakce jsou podle SPC očekávané, s frekvencí výskytu časté a méně časté nežádoucí účinky. Z dalších kožních reakcí se objevila svědivá vyrážka, kopřivka a erytém. 5× se vyskytly pravděpodobně alergické reakce na sliznicích (zarudnutí sliznice ústní dutiny, otok jazyka, akutní gingivitida s vyrážkou dásní, periorální edém, edém rtů a obličeje).

Další nahlášená podezření na nežádoucí účinky zahrnovala různé reakce:

- Gastrointestinální obtíže byly hlášeny 2× – GIT nevolnost, porucha chuti k jídlu.
- Jaterní poruchy byly hlášeny 2× – jednou přechodně zvýšené hodnoty jaterních transamináz a jedenkrát hlášeno jaterní selhání s poměrně rychlým rozvojem. U pacientky se již od čtvrtého dne perorálního užívání potencionálního amoxicilinu objevily příznaky poruchy jater. Amoxicilin byl ihned vysazen a pacientka intenzivně léčena za hospitalizace, avšak ústup potíží včetně úpravy hodnot jaterních enzymů byl jen mírný i po 14 dnech. Po ukončení hospitalizace bylo nutné pacientku dále sledovat a dodržovat jaterní dietu.
- Srdeční poruchy u jednoho pacienta s projevy hypotenze a tachykardie.

- V jednom případě byla nahlášena neurologická reakce po i.v. aplikaci potencovaného amoxicilinu: tonická křeč a ztráta vědomí po dobu zhruba 30 vteřin. Reakce spontánně odezněla bez následků.
- Rovněž jednou byl nahlášen anafylaktický šok po i.v. podání potencovaného amoxicilinu, který vedl k prodloužení hospitalizace pacientky.
- U jednoho pacienta se objevila generalizovaná bolest kloubů spolu s týlní bolestí hlavy, reakce vymizela.

Antikoncepce

V roce 2014 bylo v souvislosti s užíváním antikoncepčních přípravků nahlášeno SÚKL 115 případů podezření na nežádoucí účinek. Ze 115 nahlášených případů bylo 101 na intrauterinní inzerty, 13 na přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC) a 1 hlášení na vaginální inzertu.

Mezi 13 hlášeními na přípravky **kombinované hormonální antikoncepce** byla 4 hlášení na neúčinnost léku, tedy nechtěné těhotenství. Hlášení případů tromboembolických příhod byly 3 – dvakrát nitrolební trombóza žilních splavů a jednou plicní embolie. Jako výsledek celoevropského přehodnocení poměru přínosů a rizik CHC zaměřeného na rizika venózního tromboembolismu, které proběhlo v roce 2013, byly v lednu 2014 rozesílány informační dopisy pro lékaře a lékárníky s důležitými informacemi o rozdílech v riziku tromboembolie mezi jednotlivými přípravky CHC, významu individuálních rizikových faktorů a příznacích tohoto stavu. Dále byly v průběhu roku 2014 distribuovány edukační materiály pro lékaře i pacientky. V distribuci se na dále pokračuje.

Plicní embolie byla také SÚKL hlášena jako podezření na nežádoucí účinek vaginálního inzertu.

Na přípravky kombinované hormonální antikoncepce byly dále hlášeny bolest břicha, bolest v kříži, vaginální krvácení, kožní výsev, cholestáza, vaginální kandidóza, únava, přírůstek hmotnosti, akné a ospalost.

Nejvíce hlášení stejně jako v roce 2013 bylo zasláno na **intrauterinní inzerty** (IUD). Relativně vysoký počet hlášení na nitroděložní tělíska je způsoben tím, že držitel rozhodnutí o registraci provádí Program péče o uživatelky nitroděložního systému, čímž je zajištěno pečlivé sledování uživatelek a podrobné hlášení nežádoucích účinků. 18× hlášenou reakcí bylo nesprávné použití léku, kdy bylo dislokované či vypuzené tělísko navraceno do správné polohy. Tento

postup je v rozporu se schválenými informacemi o přípravku (SPC), dislokovaný či vypuzený inzert má být vždy nahrazen novým. Částečné vyloučení nitroděložního tělíska bylo hlášeno 24×, vypuzené IUD 20×, dislokace nitroděložního tělíska 17×, intraabdominální migrace 8×, perforace dělohy 9× a poranění dělohy 1×. Byly již schváleny změny doprovodných textů intrauterinních inzertů dle výsledků studie EURAS IUD, která sledovala četnost perforací dělohy při použití intrauterinních inzertů a rizikovým faktorům perforací dělohy. Těmi jsou porodní období a kojení. Další skupinou velmi často hlášených reakcí u nitroděložních tělísek jsou bolesti. Bolest dolní poloviny břicha byla hlášena 25×, pánevní bolest 7×, bolest břicha 4×, břišní diskomfort 2× a bolest po výkonu jednou. Častá jsou též hlášení krvácení. Celkový počet hlášení na různé typy krvácení, například krvácení z genitálu, vaginální krvácení, krvácení po výkonu, byl 42. Z dalších nežádoucích účinků byly častěji hlášeny případy vaginálního špinění 18×, ovariální cysta 7× a infekce ženských reprodukčních orgánů v různých lokalizacích 15×. V roce 2014 SÚKL evidoval sedm hlášení na neúčinnost intrauterinního inzertu. Tři z těchto sedmi těhotenství byla zakončena lékařským abortem. U dalších čtyř žen pokračovalo těhotenství se současně zavedeným nitroděložním tělískem. Dvě ženy porodily zdravé donošené novorozence a o dvou dalších těhotenstvích nemáme k dispozici informace o výsledku těhotenství.

Antikoagulancia a antitrombotika

V souvislosti s léčbou antikoagulancii a antitrombotiky bylo v roce 2014 hlášeno celkem 64 nežádoucích účinků.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly u následujících přípravků.

Dabigatran, léčivý přípravek Pradaxa, je perorální antikoagulans, přímý inhibitor trombinu. V roce 2013 jsme zaznamenali 9 hlášení podezření na nežádoucí účinky. Za rok 2014 bylo hlášeno už 20 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku, přičemž spotřeby stouply z přibližně 136 000 balení za rok 2013 na přibližně 178 000 balení v roce 2014.

Ve třinácti případech se jednalo o krvácivé stavy s různou lokalizací. 9× bylo hlášeno krvácení v oblasti GIT, přičemž v 8 případech musel být pacient hospitalizován, ve 2 případech došlo až k ohrožení života. Nitrolební krvácení bylo hlášeno 2×, hemop-

týza vyžadující hospitalizaci 1× a krvácení z oblasti jater po cholecystektomii také 1×. V osmi případech dostával pacient dávku 220 mg 1× denně a ve čtyřech případech byla dávka 300 mg denně.

Dále byl 6× hlášen nedostatečný účinek léku, který se 4× manifestoval jako ischemická mozková příhoda a 2× jako plicní embolie. Stojí za to poznamenat, že plicní embolie byla v obou případech hlášena u pacientů, kterým byl dabigatran podáván jako prevence tromboembolických komplikací při elektivním chirurgickém zákroku.

U případů neúčinnosti dostávali 3 pacienti dávku 220 mg denně, 2 dostávali 300 mg denně a 1 pacient dostával 150 mg denně.

V jednom případě byla hlášena závažná generalizovaná, život ohrožující kožní alergická reakce.

Veškeré uvedené nežádoucí účinky jsou popsány v SPC, tedy jsou očekávané.

Rivaroxaban, léčivý přípravek Xarelto, je rovněž perorální antikoagulans, přímý inhibitor faktoru Xa. Za rok 2014 bylo hlášeno 11 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s terapií tímto léčivým přípravkem.

Ve třech případech se jednalo o neúčinnost léčiva s výskytem tromboembolie (trombóza podkolení žíly, trombóza síně a embolická mozková příhoda, akutní infarkt myokardu). V pěti případech byly zaznamenány krvácivé komplikace – 3 v oblasti GIT, 1 případ krvácení v CNS a 1× purpura. Ve všech případech musel být pacient hospitalizován.

Dalším hlášeným případem byla léková toxicita v důsledku úmyslného předávkování u pacienta trpícího maniodepresivní psychózou. Jednou byl hlášen hepatocelulární ikterus. Jediným neobvyklým a v SPC neuvedeným nežádoucím účinkem je selhání erekce, kdy byla terapie následně na žádost pacienta přerušena. Jestli došlo k obnovení sexuálních funkcí, se již bohužel zjistit nepodařilo. Příčinná souvislost s léčbou rivaroxabanem je v tomto případě nejasná.

Poslední ze skupiny nových orálních antikoagulancí (NOAC) je léčivý přípravek Eliquis s účinnou látkou **apixaban**, přímý inhibitor faktoru Xa. V roce 2014 bylo zaznamenáno pouze jedno hlášení nežádoucího účinku a to na nedostatečný účinek léku, jehož důsledkem byla ischemická cévní mozková příhoda.

Na **warfarin** byla zaznamenáno celkem 11 hlášení nežádoucích účinků. 4× se jednalo o generalizované kožní reakce alergické etiologie, jednou bylo hlášeno vypadávání vlasů a jednou polékové poškození jater. Třikrát byla hlášena zvýšená účinnost warfarinu: ve dvou případech došlo ke krvácivým komplikacím, které se manifestovaly jako jaterní hematom (pravděpodobnost lékové interakce při současně léčbě cefotaximem) nebo krvácení z bérkových věřů — oba stavy vyžadovaly hospitalizaci. Další hlášení upozorňovalo na zvýšení INR na 9,2 (i když bez krvácivých projevů) u pacienta s polékovou rhabdomyolýzou a akutním ledvinovým selháním (po léčbě statinem).

SÚKL ještě eviduje 2 zajímavá hlášení, jedno se týká dlouhodobě léčené pacientky s hypertenzí nedostatečně kompenzované na čtyřkombinaci antihypertenziv, kdy po nasazení LMWH a následně warfarinu došlo k poklesu TK do normy. Pacientka si sama doma kontroluje TK a pokles TK byl prokázán i u praktického lékaře. Druhé hlášení, které nahlásil pacient, popisuje nespecifické obtíže ve smyslu kolísání účinku warfarinu po nasazení houby Reishi jako doplňku stravy.

Antihypertenziva

Léčiva ovlivňující RAAS

V souvislosti s léčiv, které ovlivňují renin-angiotenzinový systém, bylo v roce 2014 nahlášeno 51 případů podezření na nežádoucí účinek.

Hlášení na **ACE inhibitory** nebo ACEI v kombinaci se v naší databázi vyskytla 35krát. Reakce byly především očekávané. Nejčastěji, celkem 15krát, byly hlášeny alergické reakce — alergické exantémy, otoky a kopřivky. Častou a očekávanou reakcí u ACE inhibitorů byl těžký suchý kašel — 11 případů. Ve dvou případech se objevila bradykardie současně s hyperkalémií, u jednoho pacienta, který však užíval mnoho další konkomitanti medicíny, tento stav progredoval v zástavu dechu a oběhu. Nejvíce nežádoucích účinků bylo nahlášeno na přípravky s látkou perindopril — 23 hlášení.

Na **sartany** nebo sartany v kombinaci bylo za minulý rok nahlášeno 15 podezření na nežádoucí účinky. Nejčastější reakce se týkaly gastrointestinálního traktu — průjem, pocit na zvracení a bolest v epigastriu — 5 hlášení. Ve dvou případech se jednalo o iontovou nerovnováhu, jednou to byla hypokalémie, hyponatrémie a hypochlorémie, podruhé šlo o hyperkalémii. Nejvíce hlášení, celkem 8, bylo v souvislosti s podáváním telmisartanu. Obdrželi jsme také jedno hlášení týkající se duální

blokády systému RAAS k látkám perindopril a valsartan spolu s další chronickou medikací. U polymorbidní pacientky došlo k nevolnosti a zvracení. V nedávné době proběhlo celoevropské přehodnocení poměrů přínosů a rizik duální blokády RAAS a byly upraveny indikace u těchto látek — tato kombinace není doporučena (viz <http://www.sukl.cz/lecive-pripravky-ovlivnujici-renin-angiotenzinovy-system?highlightWords=du%C3%A1ln%C3%AD+blok%C3%A1da+RAAS>).

Na inhibitor reninu **aliskiren** jsme dostali pouze jedno hlášení na nežádoucí účinek (hypertyreóza), tato reakce však spíše souvisela se současnou léčbou amiodaronem.

Kalciové blokátory

V minulém roce jsme obdrželi 9 hlášení podezření na nežádoucí účinky na blokátory kalciových kanálů.

Převážná většina, 8 hlášení, se týkala kalciových blokátorů dihydropyridinového typu, z nich byl nejvíce zastoupenou látkou **nitrendipin** — 5 hlášení. Na Ca blokátor verapamil, tedy blokátor non-dihydropyridinového typu, přišlo pouze jedno hlášení.

Ve většině těchto hlášení pacient užíval ještě další léky.

U kalciových blokátorů dihydropyridinového typu jsou nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem otoky končetin, ty se vyskytly ve čtyřech případech — jsou to očekávané nežádoucí účinky. U kombinace dihydropyridinu se sartanem nastaly kromě otoků i svalové křeče a svalová slabost. Nitrendipin byl ve třech případech v podezření z vyvolání bolestí hlavy.

Nežádoucí účinek po non-dihydropyridinovém Ca blokátoru **verapamilu** byl sledován u polymorbidní staré pacientky s polyfarmakoterapií. Byla hlášena asystolie, fibrilace síní s rychlou odpovědí komor, selhání srdeční funkce a komplexní parciální status epilepticus.

Kontrastní látky

Celkem jsme k této skupině látek obdrželi 43 hlášení, z toho se nejvíce hlášení týkalo iodové kontrastní látky (KL) iomeprol, včetně jednoho nahlášeného úmrtí. Jen 2 hlášení se týkala KL pro magnetickou rezonanci (gadobutrol, dinatrii gadogetas), hlášení uváděla alergické projevy (bez ohrožení života) a zvracení.

Iomeprol — v loňském roce bylo celkem 28 hlášení, v 1 případě hlášena smrt — onkologická paci-

entka 72 let s generalizací angiosarkomu, indikovaná k CT vyšetření pro hnisavé komplikace po předchozí laparotomii, po aplikaci KL rozvoj bradykardie, hypotenze, asystolie. Přes intenzivní kardiopulmonární resuscitaci došlo k úmrtí.

Ostatní hlášení na iomeprol zahrnují vesměs nejrůznější projevy alergické reakce na KL, v 7 případech šlo o ohrožení života.

Dále bylo hlášeno jedno podezření na kongenitální hypotyreózu u nedonošeného novorozence, jehož matka byla 2 dny před porodem aplikována iodová KL (iomeron) při CT angiografii. Tento zajímavý případ dále sledujeme a čekáme na dovyšetření dítěte a upřesnění příčiny hypotyreózy.

Z ostatních iodových KL byla přijata 3 hlášení na iobitridol (lokální reakce, alergické projevy, nauzea), 1 hlášení na ioversol — exantém a 1 hlášení na iodoxanol — svědění obličeje, nevolnost.

Antiepileptika

V souvislosti s užíváním antiepileptik bylo v roce 2014 na SÚKL nahlášeno 35 případů podezření na nežádoucí účinek. Nejčastěji bylo podezření na nežádoucí účinek hlášeno u následujících léčivých látek: kyselina valproová (8 případů) a lamotrigin (6 případů).

V souvislosti s užíváním **valproátu** byly nahlášeny 2 případy expozice valproátu v průběhu těhotenství. V obou případech došlo k předčasnému porodu, v jednom z nich byla popsána i růstová retardace plodu. Přípravky s obsahem valproátu mají být u dívek a žen ve fertilním věku používány pouze v případě, že jiná léčba je neúčinná nebo není tolerována. Tyto dívky a ženy musí používat účinnou formu antikoncepce a jejich léčba musí být lékařem pravidelně přehodnocována (viz <http://www.sukl.cz/valproat-vybor-prac-doporucuje-ome-zit-pouzivani-u-zen-a?highlightWords=valpro%C3%A1t+t%C4%B9hotenstv%C3%AD>). Při užívání valproátu byl dále hlášen rozvoj toxické epidermální nekrolýzy při současném podání antibiotického přípravku obsahujícího kombinaci trimethoprim sulfamethoxazol. Možnost výskytu závažných kožních reakcí v souvislosti s podáváním valproátu je známá a je důležitá opatrnost, zejména při podávání dalších přípravků s podobným rizikem.

V souvislosti s užíváním **lamotriginu** byly hlášeny 2 případy nežádoucích kožních reakcí, konkrétně po-

lékový exantém a Stevens-Johnsonův syndrom. Výskyt nežádoucích kožních reakcí je nejčastější v průběhu prvních osmi týdnů po zahájení terapie. Kožní reakce zahrnují i potenciálně život ohrožující stavy jako Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS). U dětí je výskyt závažných kožních reakcí vyšší než u dospělých. Výskyt exantému u dětí může být zpočátku mylně interpretován jako exantém infekčního původu. Je proto důležité, aby u dětí, u nichž se během prvních osmi týdnů terapie lamotriginem vyvinuly kožní erupce s horečkou, lékaři pomýšleli na možnou souvislost s lamotriginem. V případě rozvoje exantému je nutno vždy pacienta bezodkladně vyšetřit a zastavit podávání lamotriginu, dokud se nevysvětlí příčina vzniku exantému. Pokud dojde po užití lamotriginu u pacienta k rozvoji závažných kožních reakcí (SJS, TEN nebo DRESS), lamotrigin nesmí být u tohoto pacienta už nikdy znovu nasazen.

Hypolipidemika

V roce 2014 bylo na SÚKL nahlášeno celkem 35 případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním hypolipidemik.

Nejvíce z hlášení se týkalo skupiny **statinů** – celkem 27 případů. V jednotlivém zastoupení se jednalo o atorvastatin (17×, z toho v 1 hlášení figuroval postupně užívaný atorvastatin a simvastatin), rosuvastatin (5×), simvastatin (4×) a fluvastatin (2×). Z nahlášených nežádoucích účinků zcela jednoznačně převažovaly poruchy svalového aparátu (16×) – ať už šlo o myalgii, myopatii, polymyositidu či nově detekovanou imunitně zprostředkovanou nekrotizující myopatii, nebo o zvýšený sérový myoglobin nebo kreatinkinázu. V jednom případě neúmyslné předávkování rosuvastatinem vyústilo v rhabdomyolýzu a renální selhání. Dále byly hlášeny kožní reakce (3×) a polékové poškození jater se zvýšenými jaterními testy (3×). Objevily se však i ojediněle hlášené nežádoucí účinky jako nespavost, pachuť, alopecie, gynekomastie, periferní neuropatie a deprese s agresivitou.

Z ostatních hypolipidemik SÚKL obdržel hlášení na **ezetimib** (3×) a **fenofibrát** (5×). U obou látek, stejně jako u statinů, byly mimo jiné hlášeny poruchy svalového aparátu, u fenofibrátu navíc 2 případy fotosenzitivity.

Nesteroidní antirevmatika

V roce 2014 obdržel SÚKL celkem 20 hlášení, kde alespoň jedna z podezřelých účinných látek náležela

k celkově podávaným nesteroidním antirevmatikům. V jednom případě pacient současně užíval dvě účinné látky z této skupiny (ibuprofen a indometacin). Nejčastěji uvedenou podezřelou látkou byl ibuprofen (12×), diklofenak (4×) a nimesulid (2×). Jedenkrát byl jako podezřelý hlášen indometacin (v kombinaci s ibuprofenem, viz výše), lornoxikam a meloxikam.

Nejčastěji hlášenou reakcí byly různé druhy otoku (rtů, tváře, obličeje, krku, končetiny), a to 3× u diklofenaku, 1× u ibuprofenu a 1× u nimesulidu. Celkem 4× bylo hlášeno krvácení do trávicího traktu (3× ibuprofen, 1× ibuprofen v kombinaci s indometacinem). Další reakce se v hlášeních objevily pouze jednou či dvakrát: u ibuprofenu alergie blíže nespecifikovaná a postižení jazyka či úst (puchýře, povlak, změna barvy, svědění), u lornoxikamu zažívací obtíže, hepatorenální syndrom po nimesulidu, hematom a nekróza v místě aplikace po injekčním diklofenaku.

Jedno hlášení se týkalo neobvyklého případu – vaskulitidy u 2,5 ročního batolete, který lékaři uzavřeli jako tzv. akutní hemoragický edém. Tomuto onemocnění v řádu týdnů předcházelo podání ibuprofenu a později antibiotika; příčinnou souvislost prokázat nelze.

Pokud jde o místně podávaná nesteroidní antirevmatika, SÚKL obdržel během minulého roku celkem 14 hlášení. U devíti z nich byl podezřelou látkou ketoprofen, ve třech případech diklofenak a po jednom případě ibuprofen a nimesulid. Ve dvanácti případech hlásitelé popisovali pouze místní reakce (vyrážku, svědění, pálení, puchýře, zarudnutí, dermatitidu apod.) s různým stupněm závažnosti. Jedno hlášení na diklofenak navíc popisovalo i celkovou reakci (pocit brnění, nespavost) a jiné hlášení na diklofenak zmiňovalo pouze celkové příznaky (dušnost, nevolnost, sucho v ústech).

SÚKL dlouhodobě pečlivě sleduje nežádoucí účinky místně podávaného ketoprofenu (přípravky Fastum gel, Keplat, Ketonal a ProntoFlex), který byl kvůli riziku fotosenzitivních kožních reakcí předmětem celoevropského přehodnocení v letech 2010–2011. Po zavedení opatření ke zvýšení bezpečnosti (změna způsobu výdeje pouze na lékařský předpis, edukační materiály pro lékaře i pacienty, informační kampaň ke správnému používání topického ketoprofenu) došlo v ČR k výraznému poklesu hlášení fotosenzitivních nežádoucích reakcí. Např.

v r. 2005 bylo na SÚKL hlášeno 52 fotosenzitivních kožních reakcí po topickém ketoprofenu, od r. 2011 je těchto hlášení každoročně méně než 10. V roce 2014 byly hlášeny celkem 9× kožní reakce, z toho v pěti případech je hlásitel popsal přímo jako fotoalergickou reakci, kdy nežádoucí příznaky vyvolalo vystavení ošetřené kůže slunečním paprskům. I nadále proto má význam edukace pacientů a připomínání, aby zakrývali potřená místa před slunečním zářením.

Antidepresiva

V souvislosti s užíváním antidepresiv bylo v roce 2014 na SÚKL nahlášeno 23 případů podezření na nežádoucí účinek.

Nejčastěji bylo podezření na nežádoucí účinek hlášeno u následujících léčivých látek: venlafaxin (8 případů) a escitalopram (4 případy).

V souvislosti s užíváním **venlafaxinu** byly nahlášeny 3 případy nadměrného pocení. Pocení, včetně výskytu nočních potů, patří mezi známé, velmi často se vyskytující nežádoucí účinky při užívání přípravků obsahujících venlafaxin.

Při užívání **escitalopramu** byly hlášeny 2 případy výskytu vertiga a presynkopy. Poruchy nervového systému, včetně závratí a synkopy a rovněž výskyt ortostatické hypotenze patří mezi známé nežádoucí účinky a je potřeba na ně myslet, zejména u starších pacientů s rizikem pádů. U pacientů nad 65 let má být úvodní dávka escitalopramu nižší a je možné ji zvýšit na základě individuální odpovědi pacienta.

Z celkového počtu hlášení se 3 týkala nedostatečného účinku léku. Při neúčinnosti terapie je vhodné zvážit monitorování plazmatických hladin podávaného antidepresiva, aby se vyloučily případy pseudorezistence při hladinách mimo terapeutické rozmezí daného přípravku.

Antipsychotika

V roce 2014 bylo na SÚKL nahlášeno 23 případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antipsychotik.

Nejčastěji bylo podezření hlášeno u léčivé látky **olanzapin** (13 případů). U 7 pacientů byl hlášen post-injekční syndrom, který je dobře známou komplikací depotních léčivých přípravků s olanzapinem. Vyskytuje se po přibližně 0,7 % aplikacích (u přibližně 1,4 % léčených pacientů). Projevuje se příznaky pře-

dávkování, tj. především rozvojem sedace (v rozmezí od mírné sedace až po koma) a deliria (včetně zmatenosti, dezorientace, agitovanosti, úzkosti a dalších kognitivních poruch). Dalšími symptomy mohou být extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agrese, závratě, slabost, hypertenze a křeče. Ukázalo se, že příčinou je pravděpodobně intravaskulární podání části dávky léčivého přípravku, které se může vyskytnout i při zachování správného postupu i. m. aplikace. Monohydrát olanzapin-emoatu se poté v krvi rychle rozpouští a vede k nadměrným plazmatickým hladinám olanzapinu. Post-injekční syndrom se v 80 % případů vyskytne v první hodině po podání léčivého přípravku (medián je 25 minut), vzácně pak v rozmezí 1–3 hodiny po podání, velmi vzácně po více než třech hodinách. Ve všech případech bylo hlášeno plné zotavení během 24–72 hodin po injekci. Z důvodu rizika vzniku post-injekčního syndromu by pacienti měli být alespoň 3 hodiny po aplikaci sledováni ve zdravotnickém zařízení. Před opuštěním pracoviště by mělo být potvrzeno, že pacient je bdělý, orientovaný a nejeví žádné známky předávkování. Je také vhodné, aby byl na cestě ze zdravotnického zařízení doprovázen.

Po perorálním podání olanzapinu byl nejčastěji hlášen přírůstek hmotnosti (3 případy). To je velmi častý nežádoucí účinek, zvláště u dlouhodobého užívání může nárůst hmotnosti činit i více než 25 %. Jelikož je obezita spojena se zvýšením rizika kardiovaskulární morbidita a rozvojem diabetes mellitus 2. typu, u pacientů léčených olanzapinem by měla být pravidelně sledována hmotnost. Studie také prokázaly, že pacienti léčení antipsychotiky mají větší riziko dyslipidémie. V souladu s pokyny pro užívání antipsychotik by proto u pacientů měly být také periodicky sledovány hladiny lipidů.

Bisfosfonáty a denosumab

V průběhu roku 2014 SÚKL přijal 11 hlášení podezření na nežádoucí účinky u léčivých přípravků ze skupiny **bisfosfonátů**; 4 hlášení se týkala zoledronátu, 2 klotronátu, 1 ibandronátu, 1 risendronátu, 1 alendronátu a ve 2 případech se jednalo o pacienty léčené alendronátem i ibandronátem. Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla atypická fraktura – fraktura vzniklá bez odpovídajícího traumatického děje v místě bez patologického osteolytického ložiska. Atypické fraktury femuru jsou známým nežádoucím účinkem bisfosfonátů; informovali jsme o nich již v minulosti (<http://www.sukl.cz/informace-sukl-k-lecivym-pripravkum-s-obsahem-bisfosfonatu-a>); informace jsou také dostupné

v souhrnech údajů o přípravcích a příbalových informacích jednotlivých léčivých přípravků. Celkově byly hlášeny 4 fraktury, 2× byla poškozena diafýza femuru a 2× se jednalo o frakturu metatarzu (u jednoho z pacientů byl výskyt zlomenin bilaterální). Z dalších nežádoucích účinků hlášených v souvislosti s bisfosfonáty je potřeba zmínit 2 případy osteonekrózy čelisti, přičemž u jednoho pacienta došlo k nekrotickým změnám na dolní i na horní čelisti a byly provázeny sinusitidou i rozsáhlými zánětlivými změnami měkkých tkání.

Na přípravky obsahující **denosumab** bylo za minulý rok hlášeno SÚKL 14 případů podezření na nežádoucí účinky. Nejčastěji se hlášení týkala osteonekrózy čelisti, která je definována jako stav, kdy čelistní kost nekrotizuje, je obnažená a nezhojí se do 8 týdnů. V průběhu uplynulého roku byla osteonekróza čelisti hlášena celkově 5×, avšak letos se při následném doplňování informací u jednoho z případů ukázalo, že nenaplnuje cele výše uvedenou definici. U postižených pacientů byla ze známých rizikových faktorů osteoporózy dokumentována 4× předchozí léčba bisfosfonáty, 1× se jednalo o pacienta podstupujícího souběžně chemoterapii pro celkově pokročilé onkologické onemocnění, 1× byla u pacienta popsána chronická parodontitida. Ve 3 případech došlo k rozvoji potíží v souvislosti s extrakcí zubů.

Závěr

Hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků (jiných než vakcín) za r. 2014 potvrzuje a upřesňuje známý bezpečnostní profil jednotlivých léčiv. Hlášení reakcí, které dosud nejsou popsány, byly jen jednotlivé případy bez prokázané kauzální souvislosti s léčivým přípravkem. Nicméně všechna hlášení zůstávají v databázi nežádoucích účinků a mohou být přínosná při pozdějším přehodnocení.

Mnoho nežádoucích účinků je nepredikovatelných, lékař jim nemůže dopředu zabránit, ani odhadnout, zda u určitého pacienta nastanou. Pokud ale přijde pacient s problémy, které mohou být pravděpodobně nežádoucím účinkem užívaného léčiva, je potřeba situaci nepodcenit. V závažnějších případech je zpravidla nutné léčivo ihned vysadit a začít s léčbou potíží. Zejména např. u rozvoje závažných kožních reakcí nebo alergických reakcí může opoždění ve vysazení vyvolávajícího léčiva zásadně zkomplikovat další vývoj potíží.

U mnoha možných nežádoucích účinků však známe různá opatření, která mohou jejich výskyt a průběh

výrazně omezit, event. jim zcela zabránit. Z nežádoucích účinků nahlášených SÚKL během r. 2014 vybíráme několik příkladů, kdy za nežádoucí účinek velmi pravděpodobně může nesprávné použití léčivého přípravku, tj. nedodržení doporučení, uvedených v SPC:

- Valproát má nejvyšší riziko teratogenity mezi antiepileptiky, navíc působí u porozených dětí i pozdější poruchy kognitivních funkcí. Proto kromě případů, kde není jiná volba, nemá být podáván těhotným ani ženám ve fertilním věku bez účinné kontracepce.
- Nesteroidní antirevmatika se v žádném případě nemají spolu kombinovat. Nevede to k lepšímu účinku, ale potencuje to vznik a závažnost nežádoucích účinků (viz hlášení krvácení do GIT po kombinaci ibuprofenu s indometacinem).
- Warfarin je dobře znám pro riziko mnoha interakcí s dalšími léčivy. Z našich hlášení upozorňujeme na interakci se statiny a cefalosporiny.
- Intrauterinní tělísko s obsahem levonorgestrelu má aplikovat pouze dostatečně proškolený a zkušený lékař. Žena má být po zavedení kontrolována za 4 a 12 týdnů, dále nejméně 1× ročně. Tělísko, které bylo vyjmuté (pro nesprávnou polohu) nebo se samovolně vysunulo, nemá být znovu aplikováno, ale vždy nahrazeno novým. V loňském roce jsme dostali 18 hlášení případů, kdy lékař znovu zavedl jednu dislokovanou nebo vypuzenou tělísko. U intrauterinních tělísek je vzácně možné riziko perforace dělohy. Toto riziko je zvýšeno po porodu (minimálně v šestinedělí, ale může být i déle), po dobu kojení a u žen s anomální polohou dělohy. Proto se v těchto situacích nedoporučuje tělísko zavádět. Za rok 2014 jsme obdrželi 9 hlášení perforace dělohy a 1 hlášení poranění dělohy nitroděložním tělískem.
- Současné podávání látek ovlivňujících renin-angiotenzinový systém (ACE inhibitory, sartany, aliskiren) se nedoporučuje, protože tato kombinace nezvyšuje léčebný účinek, ale zvyšuje riziko nežádoucích účinků (hyperkalémie, hypotenze, poškození ledvin).
- Při léčbě topickým ketoprofenem je nutno chránit léčenou plochu před sluncem (ale i za oblačného počasí) a dobře odstranit z rukou zbytky krému po nanášení – tím lze zabránit fotosenzitivní reakci.

Děkujeme všem, kteří nám v roce 2014 nahlásili svá podezření na nežádoucí účinky a tím se podílejí na sledování a zajišťování bezpečnosti léčiv.