

Nežádoucí účinky léčiv

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

Tetrazepam (Myolastan) – pozastavení registrace

Tetrazepam patří mezi benzodiazepiny, je používán jako centrálně působící myorelaxans. V České republice je registrován jediný přípravek s obsahem tetrazepamu – Myolastan. Je indikován k léčbě stavů se zvýšeným svalovým napětím, bolestivých a omezujících pohyblivost, např. spastické stavy a kontraktury kosterního svalstva různého původu a k usnadnění pohybové rehabilitace. Myorelaxační účinek je založen na posílení inhibice gabaergního presynaptického spojení. Působí na vazebná místa pro benzodiazepiny jak v mozku (centrální účinek), tak v ostatních orgánech (periferní účinek). Způsob účinku při zvýšeném svalovém napětí spočívá v presynaptické inhibici monosynaptického i polysynaptického reflexního obvodu a také v supraspinální inhibiční aktivitě. Kromě účinku myorelaxačního má tetrazepam účinek anxiolytický, sedativní, hypnotický, antikonvulzivní a amnestický.

V lednu letošního roku bylo zahájeno celoevropské přehodnocení poměru přínosu a rizik u přípravků obsahujících tetrazepam. Přehodnocení bylo zahájeno na popud francouzské lékové agentury (ANSM). Francouzská léková agentura po zjištění opakovaných hlášení závažných kožních reakcí v průběhu užívání léčivých přípravků obsahujících tetrazepam provedla ve Francii přezkoumání údajů o všech nežádoucích účincích hlášených v souvislosti s tetrazepamem. Celkem bylo ve Francii nahlášeno 648 závažných případů v souvislosti s tetrazepamem, přibližně polovina ze závažných případů patří mezi poruchy kůže a podkoží (305 případů). Bylo nahlášeno 33 případů Stevens-Johnsonova syndromu, 33 případů toxické epidermální nekrolýzy, 59 případů erythema multiforme, 15 případů DRESS syndromu nebo hypersenzitivních reakcí, 5 případů akutní generalizované exantematózní pustulózy, 118 případů urtikárie a mnoho případů hypersenzitivních reakcí IV. typu. 11 případů bylo smrtelných (1× Stevens-Johnsonův sy, 9× toxická epidermální nekrolýza, 1× erythema multiforme). Tetrazepam byl buď jediným podezřelým přípravkem nebo více podezřelým

než jiná současně podávaná léčba v 5 případech toxické epidermální nekrolýzy, ve 4 případech Stevens-Johnsonova syndromu a v 9 případech DRESS syndromu.

Frekvence hlášení kožních reakcí byla přezkoumáním potvrzena jako velmi vzácná. Při vztažení počtu všech závažných kožních reakcí na počet léčených pacientů byla odhadovaná frekvence hlášení v roce 2009 1 případ na 350 528 pacientů a v roce 2010 1 případ na 149 850 pacientů. Odhadovaná frekvence hlášení nejzávažnějších kožních reakcí (Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, DRESS syndrom) byla v roce 2009 1 případ na 650 980 pacientů a v roce 2010 1 případ na 598 400 pacientů.

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské lékové agentury zhodnotil údaje z postmarketingu a odborné literatury o riziku kožních reakcí v průběhu užívání tetrazepamu a došel k závěru, že užívání tetrazepamu je spojeno s nízkým rizikem závažných kožních reakcí, avšak toto riziko je zvýšeno ve srovnání s ostatními benzodiazepiny. Ve studiích účinnosti tetrazepamu v léčbě spasticity nebyla prokázána lepší účinnost než u srovnávaných jiných účinných látek. Účinnost tetrazepamu v léčbě bolestivých svalových kontraktur byla prokázána jako mírná ve dvou malých dvojitě zaslepených studiích s placebem.

Farmakovigilanční výbor proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je u přípravků obsahujících tetrazepam negativní a doporučil pozastavení registrací v celé Evropské unii. Toto rozhodnutí bylo následně potvrzeno další skupinou Evropské lékové agentury – Koordinační skupinou CMD. Závěrečné rozhodnutí o pozastavení registrace musí vydat Evropská komise.

Do vydání rozhodnutí Evropské komise doporučuje Státní ústav pro kontrolu léčiv zvýšenou opatrnost při používání tetrazepamu:

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Tetrazepam (Myolastan) – pozastavení registrace
► [strana 1](#)

Stroncium ranelát (Protelos) – omezení používání
► [strana 2](#)

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2012
► [strana 3](#)

Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2012
► [strana 3](#)

Nežádoucí účinky ostatních léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2012
► [strana 5](#)

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

 **SÚKL**

1. Léčebné indikace omezit na indikaci akutní bolest při svalových kontrakturách
2. Léčbu omezit na co nejkratší nezbytně nutnou dobu k dosažení léčebného účinku
3. Léčbu okamžitě přerušit v případě výskytu jakýchkoliv náznaků kožních reakcí
4. Léčbu omezit výhradně na dospělé pacienty
5. Léčbu vůbec nezahajovat v případě anamnézy jakýchkoliv kožních nežádoucích účinků při předchozím použití tetrazepamem
6. Pacienti by neměli samovolně ukončovat léčbu tetrazepamem, ale poradit se s lékařem o možnostech nahradit léčbu při své příští kontrole

Přípravky obsahující tetrazepam jsou registrovány v zemích Evropské unie od 60. let dvacátého století (Rakousko, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Francie, Německo, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Polsko, Rumunsko, Slovensko a Španělsko).

Přípravek Myolastan je v ČR používán od r. 2000, spotřeby až dosud jsou téměř 4 mil. balení. Na SÚKL bylo až dosud hlášeno celkem 7 případů nežádoucích účinků

u pacientů léčených tímto přípravkem. V šesti případech se jednalo o kožní reakce – 4x vyrážka, 1x celotělová vyrážka a 1x závažná kožní reakce (toxická epidermální nekrolýza). Sedmým případem bylo předávkování tetrazepamem při sebevražedném pokusu s následnou poruchou srdečního rytmu.

V případě toxické epidermální nekrolýzy šlo o dospělou ženu, u které se po nasazení tetrazepamu pro bolesti zad po 22 dnech od začátku léčby objevily puchýřnaté formace postihující 95 % tělesného povrchu. Byla stanovena diagnóza erythema exudative multiforme. Ihned byla zahájena léčba kortikosteroidy (natrium-methylprednisolon-sukcinát) v dávce 80 mg třikrát denně, ale i přes navýšování dávky na 1000 mg denně se její stav zhoršoval. Na dermatologickém konziliu bylo doporučeno ponechat stávající dávku kortikosteroidů a současně bylo indikováno zahájení antibiotické terapie, kožní léze byly ošetřovány také lokálně. Kvůli další progresi lézí bylo provedeno zhodnocení rozsahu a lokalizace exfoliativních lézí v celkové anestezii. Z bioptického vzorku byla potvrzena diagnóza toxické epidermální nekrolýzy. Vzhledem ke kritickému stavu pacientky byl podán cyklosporin A o velikosti indukční dávky 5 mg/kg/den a následně byl cyklosporin A podáván 14 dní v dávce 4 mg/kg/den. Souběžně s imunosupresivní léčbou cy-

klosporinem A byly současně pozvolna snižovány dávky kortikosteroidů s ohledem na prevenci vzniku akutní adrenální insuficience. Po kombinované terapii došlo k postupné reepitelizaci trupu a obličej, následně také končetin. V oblasti bérců a drobných okrsků končetin však schopnost spontánní reepitelizace nebyla pozorována, pravděpodobně došlo k prohloubení defektů, nejspíše se jednalo o infikované plochy. Na těchto plochách proto byla provedena autotransplantace dermoepidermálními štěpy v celkovém rozsahu 11 % tělesného povrchu. Pacientka se uzdravila 77 dní po podání tetrazepamem a 55 dní od začátku hospitalizace.

Z popsaného případu je zřejmé, že toxická epidermální nekrolýza je velmi závažné onemocnění, které může skončit i úmrtím. Léčba tetrazepamem má být co nejkratší, v uvedeném případě 22 dní je velmi dlouhá doba. Při rozvoji kožní reakce je velmi důležité, aby byla léčba ukončena co nejdříve po objevení se prvních příznaků. Včasné vysazení léčby může významně omezit rozvoj závažnějších příznaků.

Více o závěrech celoevropského hodnocení tetrazepamem je na webu http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/04/news_detail_001777.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1.

Stroncium ranelát (Protelos) – omezení používání

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) doporučil omezení používání léčivých přípravků s obsahem stroncium ranelátu (Protelos/Osseor) určených k léčbě osteoporózy. Při přehodnocení bezpečnosti těchto léčivých přípravků v rámci pravidelného hodnocení poměru přínosů a rizik (hodnocení periodických zpráv o bezpečnosti tzv. PSUR) bylo u postmenopauzálních žen potvrzeno zvýšené riziko rozvoje srdečních onemocnění (vč. infarktu myokardu), zvýšená úmrtnost však prokázána nebyla.

Hodnocení bezpečnosti přípravků s obsahem stroncium ranelátu v EMA ukázalo již v roce 2012 možná rizika spojená s jejich užíváním: venózní tromboembolie (VTE), vzácné závažné kožní reakce – DRESS (poléková vyrážka spojená s eosinofilií a celkovými příznaky), SJS (Stevens-Johnsonův syndrom), TEN (toxická epidermální nekrolýza). Byla vydána doporučení, že přípravky nesmí být podávány pacientům se současným nebo anamnestickým rizikem VTE a pacientům dočasně nebo per-

manentně imobilizovaným. Dále bylo do informací o přípravku doplněno upozornění na riziko kožních reakcí.

Při přehodnocení bezpečnosti v rámci posledního PSUR byly hodnoceny údaje z klinických placebem kontrolovaných studií, do kterých bylo zahrnuto přibližně 7500 pacientů (3803 užívajících stroncium ranelát, 3769 užívajících placebo).

U postmenopauzálních žen bylo v rámci kardiiovaskulárního rizika zaznamenáno kromě rizika VTE navíc i zvýšené riziko infarktu myokardu ve skupině užívajících stroncium ranelát proti placebové skupině (1.7 % versus 1.1 %, RR 1.6; 95% CI = [1.07; 2.38]). Zvýšená úmrtnost však nebyla prokázána. U mužů byla zaznamenána nevyváženost ve výskytu závažných kardiiovaskulárních reakcí včetně infarktu myokardu a to jak u skupiny s osteoporózou tak i u skupiny s osteoartritidou.

S ohledem na výsledky přehodnocení bezpečnosti v r.2012 a 2013 a s ohledem na skutečnost, že existuje možná sou-

vislost mezi trombotickým potenciálem stroncium ranelátu a zvýšeným rizikem vzniku infarktu myokardu zahajuje nyní výbor PRAC podrobnější celoevropské přehodnocení poměru přínosů a rizik u přípravků obsahujících stroncium ranelát. Než budou známy výsledky tohoto přehodnocení, platí pro užívání těchto přípravků následující doporučení:

- Proteos by měl být užíván pouze k léčbě závažné osteoporózy s vysokým rizikem vzniku zlomenin u mužů a postmenopauzálních žen.
- Preskripce přípravků je omezená na lékaře se zkušeností s léčbou osteoporózy.
- Proteos by neměl být podáván pacientům, kteří mají nebo měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční, periferní arteriální onemocnění nebo cévní mozkovou příhodu a dále pacientům s hypertenzí, pokud není dostatečně farmakologicky kompenzována.

- Léčba přípravky s obsahem stroncium ranelátu by měla být ukončena v případě, že se u pacienta objeví ICHS, periferní arteriální onemocnění nebo nekontrolovaná hypertenze.
- Pacienti, kteří mají významné riziko pro vznik kardiovaskulárních příhod (tj. pacienti s hypertenzí, hyperlipidemií, diabetem, kuřáci) by měli být lé-

čení stroncium ranelátem pouze po pečlivém zvážení.

Léčivé přípravky obsahující stroncium ranelát (Protelos/Osseor) byly registrovány v EU v r. 2004 k léčbě osteoporózy u žen po menopauze, ke snížení rizika zlomenin páteře a pánve. V r. 2012 byla registrace rozšířena i na léčbu osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

Protelos a Osseor jsou zcela identické přípravky, v České republice je však dostupný pouze přípravek **Protelos**.

Souhrn informací o přípravku Protelos je dostupný na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÉ SÚKL V ROCE 2012

Státní ústav pro kontrolu léčiv přijal v r. 2012 celkem 2033 hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčiv z území České republiky.

Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2012

V souvislosti s podáním očkovacích látek bylo nahlášeno 472 případů nežádoucích účinků (NÚ). Počty hlášení po podání jednotlivých vakcín jsou uvedeny v následující tabulce (poznámka: tabulka nepředstavuje úplný výčet, obsahuje především přípravky zařazené do povinného očkovacího kalendáře).

Tabulka 1. Počet hlášení nežádoucích účinků z ČR po vakcínách v roce 2012

Název vakcíny/ očkování	Počet hlášených NÚ
BCG vakcína	38
Infanrix Hexa	63
Očkování proti pneumokokům*	31
Priorix	28
Priorix Tetra	8
Infanrix	183
DTP a polio (Adacel Polio, Boostrix Polio)	31
Tetavax	30
Očkování proti klíšťové encefalitidě	14
Sezónní chřipka*	9
Očkování proti karcinomu děl. čípku	16

*používá se více přípravků

Nejvíce podezření na nežádoucí účinky bylo hlášeno po podání očkovacích látek zařazených do povinného očkovacího kalendáře. Počet hlášení souvisí mimo jiné s množstvím podaných vakcín. Vakcíny zařazené do očkovacího kalendáře se používají plošně u zdravé dětské populace a jejich spotřeby jsou tak velmi vysoké (při počtu cca 100 000 novorozenců ročně a čtyřdávkovém očkovacím schématu je možné odhadovat podání cca 400 000 dávek). Níže jsou podrobně rozebrána především hlášení související s podáním

vakcín užívaných v rámci povinného očkovacího kalendáře. V jednom hlášení může být uvedeno více reakcí, proto počet reakcí neodpovídá počtu hlášení.

Očkování hexavakcínou proti pertusi, diftérii, tetanu, hemofilu B, hepatitidě B a dětské obrně

V roce 2012 bylo nahlášeno 63 případů podezření na nežádoucí účinky po podání vakcíny Infanrix Hexa. V 15 případech byla jako současně podezřelý přípravek uvedena vakcína proti pneumokokovým infekcím.

Po samostatném podání vakcíny Infanrix Hexa byla nejčastěji hlášena horečka (18 případů, v 11 případech horečka přesahovala 38 °C), dále lokální reakce v místě aplikace – zarudnutí (16 případů), otok (12 případů) a indurace (12 případů). Kožní reakce se objevily v šesti případech, jednalo se o petechie (3 případy) a exantém (3 případy, z toho jeden celotělový). Dalšími často hlášenými NÚ byly mrzutost a neklid (5 případů), křeče (4 případy, z nichž ve 3 případech se jednalo o křeče febrilní) a neutišitelný pláč (3 případy).

Další nahlášené reakce se objevily v jednotlivých případech (1–2 případy): absces, zahleněnost, nechutenství, průjem, zvracení, kolika a hlen ve stolici, porucha spánku, mdloba, apatie, vertigo, encefalopatie, regrese psychomotorického vývoje, vaskulitida, jeden případ rozvoje akutní pyelonefritidy a hepatopatie.

Po společném podání Infanrixu Hexa a pneumokokové vakcíny bylo hlášeno 15 případů podezření na nežádoucí účinky. Horečka se vyskytla ve čtyřech případech a současně se zarudnutím (také 4 případy) byla nejčastěji hlášenou reakcí. Ve třech

případech se objevil exantém. Následující reakce se vyskytly v 1–2 případech: lokální reakce, indurace, otok, absces, febrilní křeče, neutišitelný pláč, porucha spánku, apatie, nechutenství, průjem, inkompletní m. Kawasaki, vaskulitida.

Horečka vyšší než 38 °C je očekávanou reakcí, která se může vyskytnout u více než 10 % očkovaných dětí, přičemž s počtem podaných dávek jednomu dítěti se procento výskytu horečky zvyšuje. Ještě častěji (u více než 40 % očkovaných) se horečka vyskytuje při současném podání čtvrté dávky vakcíny Infanrix Hexa a vakcíny Prevenar¹.

Z 63 případů bylo 9 závažných (ve 4 z nich bylo provedeno očkování hexavakcínou a očkování proti pneumokokům současně). Jednalo se o stavy s následujícími reakcemi: stáčení očních bulbů/deviace bulbů (6 případů), cyanóza (4 případy), generalizované křeče, tonicko-klonické křeče (7 případů), opistotonus (2 případy), bezvědomí-porucha vědomí (4 případy), v jednom případě pění u úst, v jednom případě rozvoj epileptického záchvatu.

Podle očkovacího kalendáře je hexavakcína podávána ve 4 dávkách, expozice dětí je tedy relativně vysoká. Spektrum hlášených nežádoucích účinků převážně odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům¹.

Očkování proti pneumokokovým infekcím

Po podání vakcín proti pneumokokovým infekcím bylo v roce 2012 zasláno 31 hlášení. Z těchto hlášení byla v 15 případech vakcína podána společně s vakcínou

Infanrix Hexa (viz výše). Po samostatném podání vakcín byla nejčastěji hlášena horečka (5 případů). Dále byly nahlášeny 3 případy neúčinnosti vakcíny – rozvoj pneumokokové meningitidy (*Streptococcus pneumoniae* sérotyp 9V), pneumokokové meningoencefalitidy a pneumonie. Lokální reakce v místě aplikace injekce – zarudnutí a bolest se objevily ve dvou případech, otok ve třech případech. Z častějších reakcí byl dále nhlášen exantém (3 případy) a cyanóza (2 případy). Dále uvedené reakce se vyskytly pouze jednou: bledost, chřipkovité příznaky, petechie, svědění v místě aplikace injekce, zvracení. Byl také nhlášen případ rozvoje epididymitidy u kojence, souvislost s očkováním lékař později vyloučil.

Spektrum hlášených nežádoucích účinků převážně odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům^{2,3}.

Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (případně v kombinaci s očkováním proti planým neštovicím)

V roce 2012 bylo nhlášeno 28 případů podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím.

Nejčastěji hlášeným NÚ byla horečka (12 případů) a exantém (8 případů, ve čtyřech případech celotělový). Febrilní křeče se vyskytly v pěti případech. Dále byly hlášeny ojedinělé reakce (1-2 reakce): plačtivost, nespavost, neklid, zahlenění, lokální reakce v místě vpichu (otok a svědění po jednom případě, zčervenání ve dvou případech), morbiliformní vyrážka, meningoencefalitické příznaky a jeden případ rozvoje idiopatické trombocytopenické purpury. Všechny uvedené reakce patří mezi očekávané.

Z neočekávaných reakcí byly nhlášeny: otok obličeje (3 případy), apatie (3 případy), dále dva případy neúčinnosti vakcíny - rozvoj virové parotitidy, dva případy poruchy vědomí. Jednou byly nhlášeny následující reakce: zpomalení psychomotorického vývoje, mozečkový syndrom, slabost dolních končetin.

Očkování proti varicelle

V souvislosti s podáním očkovací látky proti varicelle bylo v roce 2012 hlášeno 11 případů průlomové infekce varicelou a 1 případ variceliformního exantému se subfebriliemi.

Očkování proti pertusi, difterii, tetanu (Infanrix⁴)

V souvislosti s podáním léčivého přípravku Infanrix bylo v roce 2012 hlášeno nejvíce podezření na NÚ ze všech vakcín – celkem 183 hlášení. Oproti minulému roku došlo k více než čtyřnásobnému nárůstu hlášení podezření na NÚ. Jednalo se zejména o rozsáhlé otoky v místě aplikace páté booster dávky vakcíny proti difterii, tetanu a pertusi – acelulární složka (DTPa). Zvýšený výskyt otoků je očekávaný u dětí, které byly očkovány v rámci základního očkování a následně přeočkovány vakcínou obsahující acelulární pertussovou složku. Nárůst NÚ tedy souvisí se změnou očkovacího kalendáře v ČR v roce 2007, kdy bylo zahájeno plošné očkování kombinovanou vakcínou obsahující DTPa. Pátou dávkou vakcíny s acelulární pertussovou složkou tak byly děti poprvé plošně očkovány během roku 2012.

V listopadu 2012 byl zdravotnickým pracovníkům zaslán informační dopis obsahující vyjádření držitele registrace k dané situaci⁵. V současné době není zvýšený výskyt NÚ důvodem ke změně přístupu očkování proti difterii, tetanu a pertusi v ČR.

Nejčastěji hlášenými NÚ byly očekávané reakce v místě aplikace injekce – zarudnutí (154 případů, z nichž ve 38 případech bylo zarudnutí větší než 50 mm), otok (108 případů, z nichž ve 20 byl otok celé paže, v 10 otok stehna/hýždě a ve 13 případech otok přesahoval 50 mm). Mezi další lokální reakce patřila bolest v místě aplikace injekce (45 případů) a lokální indurace (43 případů, z nichž 7 bylo větších než 50 mm). Další často hlášenou očekávanou reakcí byla horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ (23 případů) a subfebrilie (15 případů). Bylo hlášeno 5 případů svědění (4 v místě aplikace injekce a 1 celého těla), dále po 4 případech výsev exantému a snížená pohyblivost horní/dolní končetiny kvůli otoku, reakce uzlin. Bolest hlavy se vyskytla ve třech případech, zvracení a průjem ve dvou případech. Jednou byly nhlášeny febrilní křeče, otok víček, podrážděnost, únava.

Mezi neočekávané reakce patřil rozvoj flegmóny (6 případů) a závratě (2 případy). Po jednom případě byly hlášeny následující reakce: vznik celulitidy v místě aplikace injekce, generalizované křeče a bezvědomí, kolaps, obtíže s dýcháním, halucinace, noční děsy.

Očkování proti pertusi, difterii, tetanu a dětské obrně

V roce 2012 bylo nhlášeno celkem 31 případů. Nejčastěji hlášenou reakcí

byla horečka $\geq 38^\circ\text{C}$ a otok v místě aplikace injekce (15 případů). Dalšími často hlášenými reakcemi byly lokální reakce – zarudnutí a bolestivost (11 případů), dále indurace (4 případy). Bolest hlavy se objevila v deseti případech, subfebrilie v devíti případech. Z gastrointestinálních nežádoucích účinků byly hlášeny tři případy zvracení, dale nauzea (dva případy), bolest břicha (dva případy), průjem (jeden případ). V jednom případě se dále vyskytla synkopa, febrilní křeče, exantém na těle a horních končetinách, svědění v místě aplikace injekce.

Z neočekávaných reakcí se vyskytly pouze jednotlivé případy: selhání vakcinace – černý kašel, encefalitida, halucinace, zvrát, paréza obličeje.

Tetanus

Po očkování proti tetanu bylo nhlášeno celkem 30 případů podezření na NÚ. Nejčastěji byly hlášeny nezávažné očekávané reakce v místě aplikace injekce: 17 případů zarudnutí, otok (12 případů), bolest (11 případů), indurace (10 případů). Méně často se vyskytovaly reakce jako zvýšená teplota, únava, dočasné omezení hybnosti končetiny.

Z neočekávaných reakcí byly nhlášeny ojedinělé případy: postvakcinační rhabdomyolýza, flegmona v místě vpichu, dočasná periferní obrna n. VII (Bellova typu) a náhle vzniklý kolapsový stav (ztráta vědomí na několik vteřin, záškuby horní poloviny těla, stáčení bulbů).

Očkování proti karcinomu děložního čípku

V roce 2012 bylo hlášeno 16 případů nežádoucích účinků po podání vakcíny proti karcinomu děložního čípku. Z očekávaných reakcí byly hlášeny po dvou případech bolesti hlavy, nevolnost, horečka $> 38^\circ\text{C}$. Dále ve dvou případech došlo k rozvoji kolapsového stavu. Ojediněle byly nhlášeny lokální reakce: zčervenání, otok a mírná bolestivost místa vpichu. V jednom případě došlo k výsevu celotělového exantému. Mezi neočekávanými reakcemi byla nejčastěji hlášena neúčinnost vakcín (6 případů). Jednalo se o HPV infekci (typ 16) s následným rozvojem cervikální neoplázie, v dalších 5 případech byly hlášeny genitální bradavice.

Očkování proti sezonní chřipce

Po podání očkovacích látek proti chřipce bylo v roce 2012 nhlášeno 14 případů podezření na NÚ. Mezi nejčastější neočekávané reakce po očkování patřila

neúčinnost. Ve čtyřech případech bylo nahlášeno onemocnění chřipkou typu H3N2 a v jednom případě onemocnění chřipkou blíže neurčeného typu. Další reakce se vyskytly ojediněle: bakteriální superinfekce, bronchopneumonie, zvracení, dehydratace, porucha vědomí, otok horní končetiny, závrať.

Mezi očekávané reakce patřila horečka (3 případy), dále byly hlášeny jednotlivé reakce jako necitlivost prstů horní končetiny a brnění, zarudnutí, bolest a otok v místě aplikace injekce, únava, bolest svalů a kloubů, bolest hlavy.

Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Infanrix Hexa: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/infanrix-hexa/infanrixhexa.htm>
2. Souhrn údajů o přípravku Prevanar 13: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001104/human_med_001220.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

3. Souhrn údajů o přípravku Synflorix: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm>
4. Souhrn údajů o přípravku Infanrix <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0001713&tab=texts>
5. Informační dopis zdravotnickým pracovníkům - Infanrix: <http://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-infanrix>

Nežádoucí účinky ostatních léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2012

Dále uvádíme výběr léčivých látek jiných než vakcín, na které byly v r. 2012 nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky. Jsou řazeny sestupně podle četnosti hlášených nežádoucích účinků pro jednotlivé látky nebo skupiny látek.

IMUNOSUPRESIVA

Imunosupresiva jsou látky, u nichž je očekáváno mnoho nežádoucích účinků. V r. 2012 byl s touto skupinou látek spojen největší počet hlášených podezření na nežádoucí účinky – celkem 312 hlášení uvádí jako možnou příčinu některé z imunosupresiv nebo jejich kombinací. V této skupině jsou vůbec nejčastěji hlášena podezření na nežádoucí účinky skupiny biologických léčiv používaných na léčbu revmatických chorob (celkem 214 hlášení). Mezi těmito hlášeními dominují podezření na nežádoucí účinky trojice inhibitorů tumor nekrotizujícího faktoru, **adalimumabu (Humira)**, **etanerceptu (Enbrel)** a **infiximabu (Remicade)**, u kterých bylo zaznamenáno celkem 183 podezření na nežádoucí účinky. Vysoký počet hlášení souvisí s tím, že se jedná již o poměrně rozšířenou ale přesto relativně novější léčbu, která je pečlivě sledována a použití těchto látek v klinické praxi je doprovázeno existencí různých registrů a studií, ze kterých pochází velké množství informací. V řadě případů však není s informací v uvedených hlášeních možné usuzovat na souvislost s touto léčbou. Mezi hlášeními, kde je možné kauzální souvislost předpokládat, byly nejčastěji hlášeny **infekční komplikace**, převážně infekce dýchacích cest, včetně tří případů tuberkulózy a jednoho případu atypické mykobakteriální pneumonie. Dále byly poměrně často hlášeny **alergické reakce**, včetně tří případů anafylaktické nebo anafylaktoidní reakce a reakce spojené s infuzí zahrnující dušnost, tachykardii, hypotenzi a synkopu. V 15 případech byl u pacientů léčených jedním z výše jme-

novaných přípravků zaznamenán **rozvoj nádorového onemocnění**, nejčastěji šlo o lymfom (ve 4 případech), shodně ve třech případech šlo o nádor prsu a o nádor mozku a ve dvou případech o nádor kůže. Po jednom případě byly hlášeny Kaposiho sarkom, malobuněčný karcinom plic a seminom. Souvislost mezi biologickou léčbou a nádorovými onemocněními je složitou otázkou, existuje podezření, že biologická léčba může přispívat k vyššímu riziku rozvoje minimálně některých nádorových onemocnění (především hematologických), ale odhad rizika je komplikován skutečností, že riziko hematologických malignit může být zvýšeno i těžším a dlouhodobým průběhem základního onemocnění (revmatoidní artritida).

ANTIBIOTIKA

Antibiotika patří mezi látky, na které bývá pravidelně hlášeno více podezření na nežádoucí účinky. Je to způsobeno jednak vysokou spotřebou těchto látek, jednak relativně častějším výskytem nežádoucích účinků. V loňském roce bylo mezi nežádoucími účinky ve spojení s antibiotiky hlášeno SÚKL nejvíce reakcí po amoxicilinu, kombinaci sulfomethoxazolu s trimetoprimem a po klarithromycinu.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahujících amoxicilin

Přípravky s obsahem amoxicilinu byly v roce 2012 opět mezi nejčastěji zmiňovanými přípravky podezřelými z vyvolání nežádoucího účinku (celkem 44 hlášení s různým počtem reakcí), ačkoli počet mírně poklesl (61 hlášení v roce 2011). Jednalo se o přípravky s obsahem amoxicilinu ve sloučeninách amoxicilinum trihydricum, amoxicilinum natrium, samostatně i v kombinaci s kyselinou klavulanovou (inhibitor betalaktamázy). Nejčastěji nahlášeným nežádoucím

účinkem byly očekávané **kožní projevy** (37 případů) – toxoalergický exantém, generalizovaný exantém, svědění, makulo-papulózní vyrážky s frekvencí odpovídající častým a méně častým nežádoucím účinkům (dle SPC). Oproti loňskému přehledu jsme zaznamenali vzestup hlášení vzácného nežádoucího účinku (méně než 1 z 1000 pacientů) – erythema multiforme – u 2 pacientů. Objevily se také 3 závažné kožní reakce podobného charakteru: Lyellův syndrom u 66leté pacientky, TEN (toxická epidermální nekrolýza) u 82letého muže a Stevens-Johnsonův syndrom u muže neznámého věku. Tyto reakce jsou u kombinace amoxicilinu/kyselina klavulanová popsány s dosud neznámou četností. Z dalších kožních reakcí se objevilo zarudnutí různé velikosti (obličej, ruce) spojené s otokem oblasti a lokalizovaná kopřivka. U dvou pacientů byla současně s kožní reakcí nahlášena febrilie.

Gastrointestinální obtíže byly v roce 2012 nahlášeny pouze u dvou pacientů (66letá pacientka, 68letý pacient), reakce zahrnovaly průjem, nauzeu, zvracení a bolesti žaludku – spektrum nežádoucích účinků je očekávané.

U 26leté pacientky byl v souvislosti s užíváním kombinace amoxicilinu/kyselina klavulanová nahlášen vzestup hodnot jaterních enzymů, který se po terapii za hospitalizace upravil. **Elevace jaterních enzymů** je očekávaná reakce s méně častou frekvencí výskytu.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahujících ko-trimoxazol (kombinace sulfamethoxazolu a trimetoprimu)

Počet nežádoucích účinků v roce 2012 po perorálním podávání této kombinace (celkem 27 hlášení) zaznamenal pokles oproti roku 2011, kdy jsme přijali 41

hlášení. Reakce zahrnovaly především očekávané **kožní projevy** (25 případů) různého charakteru: toxoalergický exantém (frekvence méně častá), většinou generalizovaný, svědění (časté), vyrážka a kopřivka (méně časté) a jeden případ Stevens-Johnsonova syndromu (vzácný). Očekávané byly i tyto další reakce: 2 **edémy obličeje** (velmi vzácný) a jeden případ **lékových horečky** (méně časté). Nahlášena byla také očekávaná závažná reakce, kdy se u 68leté pacientky vyvinula **krvní porucha** zahrnující anémii, leukocytopenii, neutropenii a trombocytopenii. Tato velmi vzácná reakce po léčbě odezněla.

Nežádoucí účinky po přípravných obsahujících klarithromycin

V roce 2012 bylo přijato 10 hlášení s podezřením na nežádoucí účinky klarithromycinu. Hlášení se týkala pouze perorálních forem tohoto makrolidu. Pět pacientů mělo **kožní alergické projevy** – svědění kůže, erytém krku a obličeje, zarudnutí dlaní a olupování pokožky, generalizovaný exantém a také Stevens-Johnsonův syndrom. Tyto kožní reakce jsou očekávané, většinou s frekvencí méně častou, Stevens-Johnsonův syndrom je očekávaný s neznámou četností. U jedné pacientky seniorského věku se objevila přechodná **hluchota**, dle SPC jsou poruchy sluchu až ztráta sluchu očekávané. U muže neznámého věku se objevila přechodná **ztráta chuti** (očekávaná s neznámou frekvencí výskytu) a také **ztráta čichu** – neočekávaná.

Gastrointestinální potíže – očekávané u všech makrolidů – byly nahlášeny u dvou pacientek a zahrnovaly zvracení, průjem, nauzeu a bolesti břicha. Oproti loňskému roku nebyly nahlášeny žádné poruchy jater a žlučových cest (v roce 2011 to byly 4 případy).

U jedné pacientky (75 let) došlo pravděpodobně k interakci klarithromycinu (inhibitor CYP3A4) s atorvastatinem, která vyústila v **bolesti svalů** a zad s podezřením na rhabdomyolýzu. Po vysazení antibiotik reakce odezněla, u pacientky nebyla provedena žádná vyšetření k potvrzení nebo vyvrácení podezření o poškození svalů. SPC obsahuje informaci o vzájemné interakci klarithromycinu a statinů i o vzácných případech rhabdomyolýzy v důsledku společného užívání. U atorvastatinu a rosuvastatinu je doporučeno zvážit úpravu dávky po dobu užívání klarithromycinu, u lovastatinu a simvastatinu je společné užívání s klarithromycinem kontraindikováno.

V roce 2012 bylo nahlášeno také náhodné předávkování 4letého chlapce klarithromycinem v perorální suspenzi, kdy

byla dávka nesprávně podaná v intervalu 2 hodiny, místo 12 hodin. Předávkování se u malého pacienta projevilo naštěstí pouze bolestí břicha, která odezněla, jiné potíže se neobjevily. Další dávku bylo doporučeno podat až po 36 hodinách.

ANTIKOAGULANCIA

Pro všechna antikoagulantia bylo v roce 2012 hlášeno celkem 46 nežádoucích účinků. Nejvíce se jich týkalo dabigatranu – celkem 11, dále anagrelidu 9 a klopidogrelu 5.

Dabigatran – léčivý přípravek Pradaxa je perorální antikoagulant. V dávce 75 mg a 110 mg je Pradaxa indikována k primární prevenci žilních tromboembolií u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a v dávce 110 mg a 150 mg k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s přítomností některých rizikových faktorů. Za rok 2012 bylo hlášeno 11 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním léčivého přípravku Pradaxa. Hlásily se tyto nežádoucí účinky: **hemateméza, meléna, enterohagie, krvácení do mozku, epistaxe**. Jde o nežádoucí účinky očekávané a popsané v SPC. Byla hlášena i jedna neúčinnost léku.

Anagrelid – léčivý přípravek Thrombo-reductin je indikován k léčbě esenciální trombocytémie u pacientů s vysokým rizikem, u nichž selhala nebo je neúčinná jiná cytoreduktivní terapie, či tuto terapii pacient netoleruje. Za rok 2012 bylo hlášeno 9 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku. Byly to tyto nežádoucí účinky: **anémie, trombocytopenie, tachykardie, palpitace, infarkt myokardu, srdeční selhání, arytmie, krvácení po operaci, meléna, cefalea**. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou očekávané a popsané v SPC.

Klopidogrel – originální léčivý přípravek Plavix, více generických přípravků. Za rok 2012 bylo hlášeno 5 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku, většinou šlo o **krvácivé komplikace**, očekávané a popsané v SPC.

KONTRASTNÍ LÁTKY

Během roku 2012 bylo nahlášeno celkem 40 podezření na nežádoucí účinky kontrastních látek, 25 hlášení se týká rentgen kontrastních látek a 15 kontrastních látek používaných pro zobrazení magnetickou rezonancí. Mezi rentgen kontrastními látkami bylo nejčastěji hlášeno pode-

zření na nežádoucí účinky **iomeprolu (Iomeron)**. V naprosté většině případů (11 z celkových 14) se jednalo o **alergickou reakci** na podání s kožními projevy (kopřivka, erytém, svědění, otok, makulopapulózní vyrážka), v jednom případě se jednalo o generalizovanou kopřivku, doprovázenou tuhostí čelistních svalů a hypertenzí, v jiném případě byla kožní reakce doprovázená otokem hrdla a dušností. Po jednom případě byla hlášena rentgen kontrastní **nefropatie**, dále **dušnost** a také případ **gastrointestinální nesnášenlivosti** (zvracení a průjem). Ve všech případech se jedná o známé nežádoucí účinky, které mohou aplikaci rentgen kontrastních látek doprovázet. Zajímavý je případ radiokontrastní nefropatie, která se vyskytla u pacienta, u kterého nebyla před aplikací Iomeronu přítomna porucha funkce ledvin. Po podání kontrastu došlo u pacienta ještě tentýž den k intermitentní anurii a hladina kreatininu vystoupala na téměř dvojnásobek původních, normálních hodnot. Při propuštění pacienta (za čtyři dny po podání kontrastu) byla funkce ledvin již normalizována. Radiokontrastní nefropatie je očekávaným nežádoucím účinkem, ale její výskyt u pacientů s normální funkcí ledvin je neobvyklý.

Mezi ostatními rentgen kontrastními látkami byla nahlášena tři podezření na nežádoucí účinky u **iohexolu (Omnipaque)** a **iopromidu (Ultravist)**, dvě po **iodixanolu (Visipaque)** a **iobitridolu (Xenetix)** a jedno po podání **ioversolu (Optiray)**. Také mezi těmito hlášeními dominují **alergické reakce** s postižením kůže. V jednom případě byla nahlášena **anafylaktická reakce** a v jednom případě **bolest hlavy a zad s oligurií, proteinurií, hematurií** a ortostatickým kolapsem (jednalo se o pacientku s anamnézou proteinurie, opakované hematurie a houbovitými ledvinami, hematurie odezněla po preventivním залечení antibiotiky).

Na kontrastní látky s obsahem gadolinia používané k zesílení kontrastu při vyšetření magnetickou rezonancí bylo nahlášeno celkem 15 podezření na nežádoucí účinky, 11 z nich u **dimeglumin-gadobenanátu (Multihance)**. Také mezi těmito hlášeními dominují různé **alergické kožní reakce** (10 případů), v jednom případě šlo o generalizovanou kožní reakci, v jiném případě byl výsev kopřivky doprovázen obstrukcí dýchacích cest a pálením na hrudi. V jednom případě byl vedle zarudnutí obličeje hlášen **otok dýchacích cest** spojený s dušností. Ve čtyřech případech byla hlášena **gastrointestinální nesnášenlivost**, jako pálení v ústech, nevolnost a zvracení. Ve všech případech se jednalo o známé, očekávané nežádoucí účinky.

HYPOTENZIVA

Ve skupině léčivých přípravků ke snížení krevního tlaku byly nežádoucí účinky nejčastěji hlášeny po přípravcích obsahujících **inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)** a antagonisty angiotenzinových receptorů II (AIIIRA, „**sartany**“). Celkový počet hlášení podezření na nežádoucí účinek skupin ACEI a sartanů (včetně kombinovaných přípravků) byl 27 (15 hlášení po ACEI a 12 hlášení po sartanech). Oproti roku 2011 jsme zaznamenali pokles počtu hlášení, i když spotřeby těchto dvou oblíbených skupin antihypertenziv jsou v obou letech srovnatelné.

Ve skupině ACEI byl největší počet hlášení na účinnou látku **perindopril** (6 hlášení), následoval **ramipril** (3 hlášení), **lisinopril** a **trandolapril** (2 hlášení) a **fosinopril** a **enalapril** (po jednom hlášení). Nežádoucí reakce byly vesměs očekávané a časté – 4× byl nahlášen suchý **kašel**, 4× **angioedém** (spojený s otokem rtu) a 4× **kožní potíže** (makulopapulózní vyrážky, kopřivka a dermatitida). U jedné pacientky se rozvinulo **akutní renální selhání**, které odeznělo. Tato reakce je očekávaná, velmi vzácná. Další pacientka zaznamenala a nahlásila svému lékaři **otoky dolních končetin** po kombinovaném přípravku ramipril + felodipin, podle SPC přípravku je tento nežádoucí účinek očekávaný a častý. Po dalším kombinovaném přípravku s obsahem lisinoprilu a amlodipinu měla 68letá pacientka **gastrointestinální potíže** (nauzea a zvracení) spojené s vertigem a **poruchou vestibulárního systému** – opět reakce očekávané.

Ve skupině AIIIRA – sartanů – bylo nejvíce hlášení na **losartan** a **telmisartan** (po 4 hlášení), následoval **irbesartan** (2 hlášení) a **kandesartan** (1 hlášení). Nejpočetnější skupina nahlášených nežádoucích účinků byly **GIT potíže** – průjem, bolesti břicha a sucho v ústech (u 3 pacientů) – vše očekávané. Pak následovaly **kožní potíže** u rovněž 3 pacientů (exantémy) – také očekávané, vzácné. U jedné pacientky se objevil **angioneurotický edém**, který vymizel po vysazení léčby, tato reakce je dle SPC u losartanu vzácná. Dva pacienti trpěli po sartanech **závratěmi a bolestí hlavy** – tyto jsou u sartanů časté. Očekávanou reakci po telmisartanu měla také 59letá pacientka – **dušnost** se vyskytuje s frekvencí méně častou. Svalové křeče, myalgie, bolesti zad a šíje byly nahlášeny u 50leté pacientky užívající telmisartan – tyto potíže jsou rovněž očekávané s frekvencí méně častou. 31letá pacientka zaznamenala po telmisartanu výrazně **rychlý pokles tlaku**, hypotenzi lze u této látky očekávat.

NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA (NSA)

Nesteroidní antirevmatika patří mezi velmi často užívané látky a také jsou na ně častěji hlášeny nežádoucí účinky. V roce 2012 obdržel SÚKL 24 hlášení nežádoucích účinků s podezřením na vliv některého z celkově podávaných nesteroidních antirevmatik. V 10 případech byl podezřelým **ibuprofen**, po jednom případě kombinace **ibuprofen + diklofenak**, **ibuprofen + naproxen** a **piroxikam + nimesulid**, ve 4 případech **nimesulid**, ve 3 případech **diklofenak**, ve dvou případech **meloxicam** a v jednom případě **indometacin**.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly **kožní toxoalergické reakce** – hlášeny 10×, navíc byl hlášen 1 případ kožní **fotosenzitivní reakce** po meloxicamu. 4× byl hlášen **edém v obličejí**, 1× **anafylaktická reakce**. Možnou alergickou reakcí je i jeden případ **genitoanálního zarudnutí** s reakcí na sliznici dutiny ústní. Jednou z nejzávažnějších kožních reakcí, které se vyskytují po NSA velmi vzácně, je Steven-Johnsonův syndrom. V loňském roce byl hlášen 2× – 1× po ibuprofenu a 1× po diklofenaku.

Mezi nejčastěji popisované nežádoucí účinky patří kromě alergických projevů na kůži a sliznicích také reakce postihující **gastrointestinální trakt**. V loňském roce byly takové reakce hlášeny pouze 4× – zářivací potíže, krvavý průjem, enteropatie a křeče žaludku.

Méně často se vyskytujícím nežádoucím účinkem NSA je **poškození jater**. Zvýšené riziko hepatotoxicity je připisováno především nimesulidu. V loňském roce byly hlášeny 2 případy poškození jater v souvislosti s NSA – poléková hepatitida po nimesulidu a hepatopatie po ibuprofenu u dítěte.

Z neočekávaných reakcí bylo hlášeno předávkování ibuprofenem s akutní pankreatitidou a prekolapsový stav pozorovaný opakovaně pacientem po kombinaci ibuprofenu se sertralinem.

S výjimkou dvou posledních neočekávaných reakcí odpovídají nahlášené nežádoucí účinky bezpečnostnímu spektru NSA. Hypersenzitivní reakce se vyskytují méně často (u jednoho ze 100–1000 léčených), závažnější formy hypersenzitivity se vyskytují velmi vzácně (u méně než jednoho z 10 000 léčených). Gastrointestinální potíže se vyskytují méně často v méně závažné formě, velmi vzácně v nejzávažnější podobě jako je gastrointestinální vřed s krvácením nebo perforací. Poruchy jater se vyskytují u většiny NSA velmi vzácně, především při dlouhodobém užívání. U nimesulidu je častý výskyt (u

více než 1 % léčených) zvýšených hodnot jaterních testů, velmi vzácně se vyskytují závažné formy poškození jater.

Hlášené reakce po NSA ukazují, že několikrát byl pozorován nežádoucí účinek při užívání kombinace různých látek ze skupiny NSA (ibuprofen společně s diklofenakem nebo naproxenem, piroxikam s nimesulidem). Upozorňujeme, že žádná látka ze skupiny NSA nemá být podávána současně s jinou příbuznou látkou z NSA ani z koxibů. Při takové kombinaci nedochází ke zvýšení analgetického ani protizánětlivého účinku, ale výrazně se zvyšuje riziko nežádoucích účinků.

NSA mohou být aplikována nejen celkově, ale i lokálně na kůži. U této formy aplikace se nejčastěji vyskytují kontaktní dermatitidy. Všechna NSA mohou pravděpodobně vyvolávat i fotosenzitivní kožní reakce, nejčastěji jsou však tyto reakce pozorovány po topické aplikaci ketoprofenu. SÚKL opakovaně zveřejňoval informace o riziku fotosenzitivních reakcí po **topickém ketoprofenu** a možnostech jeho prevence. Tento problém byl i tématem celoevropského přehodnocení. V současné době je třeba edukovat pacienty, jak správně mají topický ketoprofen používat, aby zabránili působení UV záření na ošetřenou plochu. Výdej přípravků s topickým ketoprofenem byl omezen pouze na lékařský předpis. Po nasbírání dostatečného množství údajů proběhne další evropské přehodnocení, které má zjistit, zda se daří snížit výskyt závažných fotosenzitivních reakcí správným používáním topického ketoprofenu. V r. 2012 bylo hlášeno 11 reakcí po topických NSA, z nich 9 nastalo po aplikaci ketoprofenu. Z těchto devíti reakcí bylo 7 explicitně hlášeno jako **kožní fotosenzitivita**, 2 byly popsány jako kožní alergické reakce, avšak možné spolupůsobení slunečního záření u nich nelze vyloučit. Zbývající 2 kožní alergické reakce se týkaly v 1 případě topického diklofenaku a v 1 případě topického ibuprofenu.

TERBINAFIN

Terbinafin je antimykotikum, používané k lokální i celkové léčbě. Systémové podání je indikováno k léčbě onychomykózy, tinea capitis, tinea corporis, cruris a pedis a k léčbě těžších forem kožních kvasinkových infekcí způsobených rodem *Candida*. V roce 2012 bylo nahlášeno 23 případů podezření na nežádoucí účinky po perorální aplikaci terbinafinu, ve kterých bylo popsáno 50 reakcí. Nejčastější reakcí byl exantém (8), gastrointestinální nežádoucí účinky (7), ztráta chuti (5), svědění kůže (4), bolest kloubů a svalů (4). Pouze v 1 případě byly nahlášeny následující ne-

Nežádoucí účinky léčiv

žádoucí účinky: tmavá moč, mastná stolice, závrať, zhoršení lupus erythematoses spojeného s revmatoidní artritidou.

Exantém byl pozorován jako fotosenzitivní reakce (1), erythema exsudativum multiforme(1), generalizovaná kopřivka (4), se zhoršením revmatoidní artritidy a lupus erythematoses (1), s bolestí kloubů a svalů (1). Exantém patří mezi časté nežádoucí účinky, fotosenzitivní reakce mezi vzácné. Erythema exsudativum multiforme lze považovat za závažnou kožní reakci a ty jsou v SPC popsány jako velmi vzácné.

Bolest kloubů a svalů byla spojena se zhoršením revmatoidní artritidy a lupus erythematoses (1), s pruritem (1), se ztrátou chuti (1) nebo byla izolovaná (1). Jedná se o časté nežádoucí účinky.

Mezi **gastrointestinální nežádoucí účinky** patří bolest břicha, žaludku (3), průjem (3), pocit plnosti (1), tyto nežádoucí účinky jsou považovány za časté.

Ztráta chuti byla nahlášena v 5 případech, patří mezi méně časté nežádoucí účinky.

Svědění kůže bylo ve 2 případech spojeno s kopřivkou, v 1 případě jako izolovaný generalizovaný pruritus.

Zhoršení kožních a systémových projevů lupus erythematoses patří mezi vzácné nežádoucí účinky. **Zhoršení revmatoidní artritidy** sice není explicitně uvedeno mezi nežádoucími účinky v SPC, nicméně tato reakce se objevila u pacienta již s jiným autoimunitním onemocněním (systémovým lupus erythematoses). Ostatní nežádoucí účinky jsou očekávané.

ANTIDEPRESIVA

V roce 2012 bylo přijato celkem 22 hlášení nežádoucích účinků ve spojení s látkami ze skupiny antidepressiv.

Nejčastěji byly nežádoucí účinky hlášeny na léčivou látku **agomelatin** (8 hlášení). Jednalo se o hlášení **zvýšení hodnot testů jaterních funkcí** a **sebevraždy**. Jaterní testy je

nutné monitorovat jak před léčbou agomelatinem, tak v průběhu léčby. Pokud dojde k jejich zvýšení nad 3násobek horního limitu, léčba agomelatinem by měla být ukončena. Testy jaterních funkcí by měly být prováděny pravidelně, dokud se koncentrace sérových transamináz nevrátí k normálu. Pokud se objeví symptomy možného jaterního poškození (např. tmavá moč, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava), léčba agomelatinem musí být ihned ukončena.

Sebevražedné myšlenky nebo chování jsou známým nežádoucím účinkem antidepressiv. Riziko sebevraždy se totiž zvyšuje právě v časných fázích uzdravování. Pacienti a zvláště ti, kteří mají vysoké riziko sebevraždy, by měli být během léčby pečlivě sledováni, a to především na začátku léčby a po změně dávkování. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že je nutné sledovat jakékoliv zhoršení jejich stavu, známky sebevražedného chování nebo myšlenek na sebevraždu a neobvyklé změny chování, a že pokud se tyto příznaky objeví, musí okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

ANTIPSYCHOTIKA

Na látky ze skupiny antipsychotik bylo v roce 2012 přijato celkem 22 hlášení nežádoucích účinků.

Nejčastěji byly nežádoucí účinky hlášeny na léčivou látku **olanzapin** (7 hlášení). Mimo jiné se jednalo o hlášení **zvýšení tělesné hmotnosti, obezity, či metabolického syndromu**. U pacientů léčených jakýmkoliv antipsychotiky, včetně olanzapinu, by měly být sledovány známky hyperglykémie a pacienti s diabetem nebo s rizikovými faktory pro rozvoj diabetu by měli být pravidelně monitorováni. Pravidelně by měla být kontrolována i tělesná hmotnost a hladiny lipidů.

BISFOSFONÁTY

Na léčivé přípravky ze skupiny bisfosfonátů bylo celkem hlášeno 16 případů nežá-

doucích účinků. Nejvíce hlášení bylo na **ibandronát** (celkem 8) a na **zoledronát** (celkem 5). U ibandronátu se jednalo zejména o **osteonekrózu čelisti, artralgie a exantém**, u zoledronátu o **osteonekrózu čelisti a hypokalcémie**. Jedná se o očekávané nežádoucí reakce popsané v textech doprovázejících přípravků.

STATINY

V průběhu r. 2012 SÚKL obdržel 15 hlášení s podezřením na působení statinů, z toho 9 u přípravků s **atorvastatinem**, 3 u přípravků s **fluvastatinem**, 2 u přípravků s **rosuvastatinem** a 1 u přípravku se **simvastatinem**. Mezi nejčastějšími hlášenými byly nežádoucí účinky týkající se svalových poruch (9), jaterních poruch (2), exantém (2), neuropatie (2).

Spektrum **svalových nežádoucích účinků** bylo od bolestí svalů (5), izolovaného a reverzibilního zvýšení plazmatické CK (2), zvýšení CK s bušením srdce a celkovou slabostí a nauzeou (1) až po rhabdomyolýzu (1). Bolesti svalů byly ve 2 případech spojené s epistaxí, v jednom případě se zažloutnutím kůže plosek a dlaní a v 1 případě s nauzeou a závratí. V žádném případě nebylo hlášeno renální selhání. V žádném případě se nejednalo o kombinovanou léčbu statinem s jiným hypolipidemikem. Případy svalových nežádoucích účinků byly hlášeny u atorvastatinu (3), fluvastatinu (3), rosuvastatinu (2) a simvastatinu (1).

Případy **jaterních nežádoucích účinků** zahrnovaly zvýšení jaterních testů a poruchy jaterní funkce. V obou případech byly spojeny s podáním atorvastatinu.

Případy **celotělového exantému** byly spojeny s podáváním atorvastatinu, v obou případech byla reakce reverzibilní. Byly nahlášeny také 2 případy **neuropatie** spojené s podáváním atorvastatinu. Nahlášené nežádoucí účinky patří mezi očekávané.

Svalové poruchy byly hlášeny v menší počtu (2) i u fenofibrátů.

Hlášení nežádoucích účinků pomáhá poznání a upřesnění bezpečnostního profilu léčivých přípravků. Děkujeme všem, kteří v loňském roce do systému hlášení přispěli svým pozorováním a informacemi. Přispěli tak k možnosti bezpečnějšího užívání léčiv všemi pacienty.

Prosíme všechny lékaře o další spolupráci při hlášení pozorovaných podezření na nežádoucí účinky léčiv. Každé jednotlivé hlášení je zařazeno do hodnocení bezpečnostního profilu léku nejen na úrovni ČR, ale i celé EU. Hlášení nežádoucích účinků tak mohou přispět k zjištění nových rizik léčiv nebo zpřesnit informace o již známých rizicích. Zhodnocení údajů o bezpečnosti může vést k závěru, který zajistí bezpečnější používání, a tím bude chránit léčené pacienty.

Informace o hlášení nežádoucích účinků jsou dostupné na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.