

Nežádoucí účinky léčiv

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

NAHLÁSILI JSTE NÁM

Třetí číslo Informačního zpravodaje vychází dříve, než v předešlých letech. Druhé číslo mělo jako i v minulých ročnících přinést bilanci léčivých přípravků, na něž jsme dostali nejvíce hlášení podezření na nežádoucí účinky za předchozí rok. V letošním roce ale byla tato bilance tak obsáhlá, že se nevešla do jednoho čísla zpravodaje. Proto druhé číslo uvedlo pouze bilanci hlášených pode-

zření na nežádoucí účinky vakcín. V zájmu toho, aby informace o hlášeních za rok 2013 nebyly příliš oddálené, vydáváme tedy třetí číslo co nejdříve po čísle druhém, přičemž hlavní náplní tohoto čísla je bilance hlášení za loňský rok, týkající se všech ostatních léčivých přípravků než vakcín, na něž jsme dostali více hlášených podezření na nežádoucí účinky. ■

Thiethylperazin – neurologické nežádoucí účinky u mladých dospělých

SÚKL od počátku roku 2014 obdržel tři hlášení podezření na nežádoucí účinek thiethylperazinu (Torecan), které se týkaly neurologické symptomatologie u mladých dospělých.

První hlášení se týkalo velmi štíhlého mladého muže, 19 let, u kterého se po požití 3. dávky 6,5 mg thiethylperazinu (užil 2 tablety ráno a 1 večer) objevila rigidita obličejů, křeče lýtků a dystonie. Osobní anamnéza byla bez pozoruhodností, pouze uvedena alergie na pyly. Pacient byl hospitalizován, po aplikaci intravenózního diazepamů potíže velmi rychle ustoupily.

Druhé hlášení uvádělo hospitalizaci 22leté pacientky kvůli cervikální torticollis, která nastala po užití 4. tablety thiethylperazinu (při dávkování 3× denně 1 tbl). Pacientka trpěla benigním paroxysmálním vertigem a právě pro ataku vertiga jí byl lék nasazen. Pacientka po užití 4. tablety začala pociťovat tvrdnutí úst a jazyka a křeč v oblasti levého kývače. Stav se upravil po aplikaci diazepamů, ale doma se ještě jednou opakoval. Podruhé byl podán biperiden p.o. a 1 mg klonazepamů, potíže poté ustoupily.

Poslední hlášení popisuje případ mladého, štíhlého, 23letého pacienta s anamnézou prolapsu mitrální chlopně a neurovegetativní lability, který dlouhodobě užíval pantoprazol pro funkční horní dyspeptický syndrom. Alergie ani lékové interakce v minulosti neudával. Pro vertigo, které nastalo při běžné viróze, byl nasazen thiethylperazin p.o. v dávkování 3× denně 1 tbl. Po užití čtvrté tablety se u něj rozvinula extrapyramidová symptomatologie, dystonie pravého kývače, svalové záškuby, elevace tlaku a sedace. Uvedený stav si vyžádal dvoudenní hospitalizaci na interním oddělení. Bylo provedeno CT mozku s negativním nálezem. Symptomatologie kompletně spontánně odezněla do druhého dne.

Antiemetický účinek thiethylperazinu je výsledkem jeho působení na centrum pro zvracení v laterální retikulární formaci prodloužené míchy a na chemorecepční spouštěcí zónu v oblasti čtvrté mozkové komory. Pravděpodobně také inhibuje vagové autonomní aferentní impulsy. Antiemetický účinek nastupuje 30 min po perorálním podání a trvá přibližně 4 hodiny.

Obsah

Nahlásili jste nám...

► **strana 1**

Thiethylperazin – neurologické nežádoucí účinky u mladých dospělých

► **strana 1**

Montelukast a psychiatrické reakce

► **strana 2**

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL – přehled za r. 2013

► **strana 2**

Ambroxol a bromhexin – zahájeno evropské přehodnocení

► **strana 8**

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**

U nás je thiethylperazin kontraindikován u dětí do 15 let právě pro zvýšené riziko nežádoucích extrapyramidových účinků. Nám hlášené 3 případy ukazují, že toto riziko se může týkat i mladých dospělých. Proto by u mladých dospělých, zejména s nižší hmotností, měla být zvažena co nejnižší dávka (pouze 1 tableta denně) a doporučena co nejkratší doba podávání (zpravidla jen 1 den).

Navíc je třeba vzít do úvahy, že adolescenti a mladí dospělí s léky někdy nakládají lehkomyšlně a nemusí být vždy ochotni sdělit lékaři, zda nepřekročili předepsané dávkování. V odborné literatuře je popsán případ 17letého chlapce¹, který až na několikáté naléhání lékaře přiznal, že si sám vzal více dávek thiethylperazinu, než je doporučeno, což vysvětlilo výraznou neurologickou

symptomatologii, pro kterou lékaři jinak nemohli najít uspokojivé vysvětlení. Připomínáme tedy, že je nezbytné pacienty pečlivě edukovat o důležitosti správného dávkování léku.

1. Grym J. Bolestivé spazmy svalstva šíje krku a zad jako příznak intoxikace léky; 2009, *Pediatric pro praxi*, 2009 10(2): 105–106.

Montelukast a psychiatrické reakce

SÚKL obdržel od lékaře hlášení podezření na psychiatrickou poruchu po aplikaci léčivého přípravku s obsahem montelukastu.

4leté dítě s diagnózou asthma bronchiale bylo léčeno přípravkem obsahujícím montelukast a levocetirizin v doporučených dávkách. Závažnost astmatu nebyla v hlášení uvedena. Inhalační kortikosteroidy jako lék první volby podávány nebyly, rovněž nebylo v hlášení zmiňováno, zda a jaká byla v minulosti zkušenost s léčbou inhalačními kortikoidy.

U dítěte po podání dávky montelukastu (délka podávání nebyla specifikována) byla pozorována podrážděnost a noční můry, dalším nežádoucím účinkem byla bolest břicha. Léčba montelukastem byla přerušena na 48 hodin, kdy bylo dítě bez obtíží, a poté byla aplikována ještě jedna dávka, po které se opětovně objevily noční můry a bolest břicha. Léčivý přípravek byl vysazen a dále již nebyl podáván. Nežádoucí účinky po vysazení přípravku vymizely.

Montelukast patří do skupiny antagonistů leukotrienových receptorů a je dle SPC indikován k doplňkové léčbě mírného až středně těžkého perzistujícího astmatu, když je léčba inhalačními kortikosteroidy nedostatečná, nebo k alternativní léčbě mírného astmatu, když nelze použít léčbu inhalačními kortikosteroidy (např. při neschopnosti aplikace inhalačních kortikosteroidů) nebo k profylaxi námahou indukované bronchokonstrikce. Doporučený postup Pneumologické a fteologické společnosti rovněž uvádí jako standardní postup léčbu kortikosteroidy, antagonistům leukotrienových receptorů přisuzuje pouze roli doplňkovou.

Riziko psychiatrických nežádoucích účinků bylo zachyceno již v roce 2009 na základě periodického hodnocení bezpečnosti u přípravků s obsahem montelukastu a následně bylo celoevropské přehodnocení rozšířeno na všechny inhibitory leukotrienů. Na základě tohoto přehodnocení byly do textů dopro-

vážejících přípravky doplněny agitovanost (včetně agresivního chování nebo hostility), abnormální sny a noční můry, jako méně časté nežádoucí účinky s frekvencí výskytu u 1/100–1/1000 léčených pacientů. Mezi další možné psychiatrické nežádoucí účinky léčby montelukastem patří i somnambulismus, úzkost, deprese, psychomotorická hyperaktivita (podrážděnost, neklid, třes) s frekvencí výskytu méně často (u 1/100 až 1/1000 pacientů), porucha pozornosti a porucha paměti s výskytem vzácným (1/1000 až 1/10 000 pacientů) a halucinace, dezorientace, sebevražedné myšlenky a jednání s výskytem velmi vzácným (u méně než 1/10 000 pacientů).

Bolesti břicha během léčby montelukastem byly pozorovány v klinických studiích často a s vyšší incidencí než u placebo. Po uvedení přípravků s obsahem montelukastu na trh byly často hlášeny i další gastrointestinální obtíže jako průjem, nauzea a zvracení.

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL – přehled za r. 2013

V r. 2013 bylo SÚKL hlášeno celkem 2 048 podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. V prvním čísle letošního Zpravodaje jsme zveřejnili číselnou statistiku a různé aspekty těchto hlášení, jako je počet závažných a nezávažných hlášených nežádoucích účinků, způsob hlášení,

zdroje hlášení (hlášení od různých typů zdravotnických pracovníků a pacientů, u hlášení od lékařů různé odbornosti lékařů). Ve druhém čísle Zpravodaje jsme vzhledem k jeho omezenému rozsahu publikovali rozbor hlášených podezření na nežádoucí účinky u vakcín.

V tomto čísle projdeme konkrétní reakce hlášené v souvislosti s jednotlivými léčivými přípravky nebo jejich skupinami, a to u takových léčivých přípravků, k nimž dostáváme hlášení častěji. V jednom hlášení může být obsaženo více reakcí, proto je zpravidla počet reakcí vyšší než počet hlášení.

CYTOSTATIKA

Ve skupině cytostatik je očekáváno velké množství nežádoucích účinků. V loňském roce SÚKL obdržel **377 hlášení** podezření na nežádoucí účinek týkajících se některé z látek, které patří mezi cytostatika.

Nejčastěji se mezi látkami z této skupiny, podezřelými z vyvolání nežádoucích účinků, objevuje **oxaliplatin** (ale i další cytostatika s obsahem platiny – karboplatina, cisplatina) a **paklitaxel**. Nejčastěji jsou (dle očekávání) u těchto dvou látek hlášeny **hematotoxicita, neurotoxicita** (neuropatie) a **alergické reakce** různé závažnosti v průběhu infuze.

Dále jsou často hlášeny reakce v souvislosti s **cetuximabem** (Erbix), používaném k léčbě některých typů metastatického kolorektálního karcinomu a karcinomů krku a hlavy, nejčastěji jsou hlášeny **anafylaktické reakce během/ po infuzi a kožní toxicita**.

IMUNOSUPRESIVA

V roce 2013 bylo hlášeno **265 případů** podezření na nežádoucí účinek některé z látek, řadí se mezi imunosupresiva.

Mezi látky, na něž přišlo nejvíce hlášení, patří **adalimumab** (Humira) – 75 hlášení a **infiximab** (Remicade) – 39 hlášení. Jde o rekombinantní monoklonální protilátky proti TNF (tumor necrosis factor), používané k léčbě revmatických onemocnění, lupénky a idiopatických střevních zánětů u dospělých a v některých indikacích i u dětí. O něco méně často byly hlášeny reakce po dalším TNF inhibitoru, **etanerceptu** (Enbrel) – celkem 20 hlášení.

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

Nejčastěji hlášenými reakcemi jsou **infekce, infekční komplikace**, včetně případů tuberkulózy a oportunních infekcí (např. případ pneumocystové pneumonie u pacienta léčeného adalimumabem pro Crohnovu chorobu). Byl nahlášen i případ septikémie končící úmrtím –

67letý pacient s Crohnovou chorobou, po 5 měsících terapie infiximabem (Remicade) přijat do nemocnice, kde byla diagnostikována spondylodiscitis s epidurálním empyémem s kompresí míchy a durálního vaku a prevertebrálním abscesem, přes akutní neurochirurgickou intervenci se stav pacienta zhoršoval a došlo k exitu.

Dalšími často se objevujícími reakcemi byly **alergické reakce** různého typu a hlášeny jsou i případy výskytu **zhoubných nádorů** u pacientů léčených inhibitory TNF. Pro anti-TNF léčbu je riziko možného rozvoje malignit známo, především co se týče malignit hematologických (zejména maligní lymfomy), ale i pro další typy nádorů. Vztah rozvoje nádoru k podezřelému přípravku je u těchto případů obtížně hodnotitelný s ohledem na fakt, že samotná onemocnění léčená inhibitory TNF riziko rozvoje malignit zvyšují a u pacientů figurujících v hlášeních jsou často přítomny další rizikové faktory. V roce 2013 byly hlášeny SÚKL 3 případy výskytu maligního lymfomu u pacienta léčeného inhibitorem TNF (jeden případ pro infiximab – Remicade, dva pro etanercept – Enbrel). Z dalších malignit byly hlášeny zhoubné nádory plic (dvakrát), prsu, renální pánvičky, štítné žlázy, pankreatu a 3 případy karcinomu prostaty u starších pacientů léčených adalimumabem (Humira) pro psoriázu a psoriatickou artritidu.

Mezi zajímavé případy z loňských hlášení patří rozvoj **roztroušené sklerózy** u 33leté pacientky s revmatoidní artritidou léčené adalimumabem (Humira). Rozvoj demyelinizačních poruch a roztroušené sklerózy je očekávaným možným nežádoucím účinkem adalimumabu, vyskytující se s frekvencí vzácné (výskyt u 1–10 pacientů z 10 000). Dále například 2 případy výskytu **polékového systémového lupusu** u pacientů s Crohnovou chorobou léčených infiximabem (Remicade). I zde jde o očekávaný vzácný nežádoucí účinek.

Poměrně hodně hlášení jsme obdrželi i na **natalizumab** – Tysabri (31 hlášení podezření na nežádoucí účinek), rek. monoklonální protilátka používaná v terapii pacientů s relaps-remitentní roztroušenou sklerózou. Velkou část

hlášení tvoří podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), kde u většiny případů šlo o relaps základního onemocnění a PML byla v dalším průběhu vyloučena, potvrzen je za loňský rok pouze jeden případ u 45leté pacientky.

ANTIKONCEPCE

V souvislosti s užíváním antikoncepčních přípravků bylo SÚKL v roce 2013 nahlášeno **121 případů** podezření na nežádoucí účinek. Ze 121 nahlášených případů bylo 15 hlášení na přípravky kombinované hormonální antikoncepce (CHC), 1 hlášení na podkožní implantát, 1 hlášení na nouzovou antikoncepci a 104 hlášení na intrauterinní inzert.

U přípravků kombinované hormonální antikoncepce bylo v minulém roce provedeno celoevropské přehodnocení poměru přínosů a rizik zaměřené na rizika venózního tromboembolismu (VTE)¹. Závěrem přehodnocení bylo zjištěno, že známé riziko VTE spojené s užíváním těchto přípravků je malé, nicméně o něco vyšší než se předpokládalo dříve. Toto riziko se liší v závislosti na typu gestagenu, který je v přípravku použit. Významnou roli také hrají individuální rizikové faktory dané ženou (diagnóza trombofilní poruchy, výrazná nadváha, kouření, věk nad 35 let aj.). Přestože je riziko tromboembolie malé, vždy je třeba, aby lékař-gynekolog probral s každou ženou vhodnost užívání daného přípravku a případná konkrétní rizika, neboť individuální rizikové faktory každé ženy se mohou v čase měnit. Je třeba, aby ženy znaly známky a příznaky vzniku tromboembolie a věděly, co je třeba udělat, pokud se takové příznaky vyskytnou. Lékaři-gynekologové mají k dispozici edukační materiály, které by měli předat každé ženě, která užívá hormonální antikoncepci nebo o jejím užívání uvažuje.

Za rok 2013 SÚKL přijal 5 hlášení podezření na nežádoucí účinek CHC – **venózní tromboembolismus**. Ve dvou případech se jednalo o hlubokou žilní trombózu, v dalších 3 případech i o její komplikaci – plicní embolii. V 1 případě byla nahlášena **arteriální tromboembolie**. **Selhání antikoncepce** (těhotenství) bylo

hlášeno ve 4 případech při užívání přípravků CHC, v 1 případě u podkožního implantátu a v 1 případě po užití nouzové antikoncepce. V dalších 3 případech byly nahlášeny nezávažné nežádoucí účinky jako např. bolesti břicha a špinění, bolesti hlavy, průjem. Ve 2 případech bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinek přípravků obsahujících kombinaci účinných látek ethinylestradiol/cyproteron acetát užívané v indikaci jako hormonální antikoncepce. V jednom případě se jednalo o pretrombotický stav (retinální pretrombóza), v dalším případě šlo o výkyvy nálady, vypadávání vlasů, bolest hlavy a hypertenzi. Přípravky obsahující ethinylestradiol/cyproteron acetát byly také během minulého roku přehodnocovány kvůli riziku VTE² a nově mají být používány pouze k léčbě středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku, nejsou již tedy indikovány jako antikoncepce.

U **intrauterinního inzertu** bylo hlášeno celkem **104 nežádoucích účinků**, nejčastěji **vypuzení tělíska** (24 případů) a částečné vypuzení (21 případů). **Těhotenství** bylo hlášeno v 6 případech, 4 z nich byla v ektopické lokalizaci. Pokud žena otěhotní se zavedeným tělískem, pravděpodobnost, že toto těhotenství bude ektopické, se zvyšuje. Vícečetné použití inzertu bylo hlášeno v 10 případech. Dle SPC³ není tento postup doporučen. Tělísko, které se nenachází ve správné poloze, by mělo být vyjmuto a nahrazeno novým systémem. Dále bylo velmi často hlášeno krvácení, bolest a křeče v dolní polovině břicha. Z dalších nežádoucích účinků bylo hlášeno 6 případů zánětu sliznice děložní, 8 případů dislokace tělíska a dále nezávažné nežádoucí účinky jako např. bolest hlavy, přírůstek hmotnosti, migréna, akné.

Perforace dělohy jako závažný nežádoucí účinek byla za rok 2013 hlášena třikrát, ovšem do dubna 2014 bylo nahlášeno 9 dalších případů. Zvýšený počet perforací byl mimo jiné zaznamenán i v nedávno ukončené studii (EURAS IUD). Na základě výsledků této studie budou upraveny texty doprovázející přípravek (mj. úprava frekvence perforací, zdůraznění informa-

ce o kojení a poporodním období jako o rizikových faktorech pro perforaci).

1. *Kombinovaná hormonální kontraceptiva a riziko žilních tromboembolií – rozhodnutí Evropské komise:*
<http://www.sukl.cz/kombinovana-hormonalni-kontraceptiva-a-riziko-žilnich?highlightWords=kombinovan%C3%A11>
2. *Diane-35, Chloe, Minerva a Vreya – rozhodnutí Evropské komise:*
<http://www.sukl.cz/diane-35-chloe-minerva-a-vreya-rozhodnuti-evropske-komise?highlightWords=diane>
3. *Souhrn údajů o přípravku Mirena:*
<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0055715&tab=texts>

ANTIBIOTIKA

Nežádoucí účinky po antibiotikách byly hlášeny během r. 2013 celkem **128x**. Mezi látkami, které jsou podezřelé z největšího počtu nežádoucích účinků, patří amoxicilin a co-trimoxazol.

Amoxicilin. Přípravky s obsahem amoxicilinu patří mezi antibiotiky již tradičně k přípravkům s nejvyšším ročním počtem hlášení podezření na nežádoucí účinek – za rok 2013 je to celkem 39 hlášení s různým počtem reakcí. V hlášeních se jednalo o přípravky s obsahem amoxicilinu ve sloučeninách amoxicillinum trihydricum, amoxicillinum natriicum, samostatně i v kombinaci s kyselinou klavulanovou (inhibitor betalaktamázy), ATC skupiny J01CA04 a J01CR02.

Nejčastěji nahlášeným nežádoucím účinkem byly očekávané **kožní projevy** (29 případů) – v naprosté většině případů (26) se jednalo o závažné reakce – toxoalergický exantém, generalizovaný exantém anebo makulopapulózní vyrážky s frekvencí odpovídající častým a méně častým nežádoucím účinkům (dle SPC). Z dalších kožních reakcí se objevil difúzní erytém a kopřivka.

Gastrointestinální obtíže byly v roce 2013 nahlášeny u čtyř pacientů. Reakce zahrnovaly

průjem, zvracení a dysfagii – očekávané nežádoucí účinky a také jeden případ gastroenteritidy a střevní dysmikrobie u 11měsíční holčičky. Pacientka byla hospitalizovaná po dobu 3 dnů, když se u ní v důsledku užívání sirupu s kombinací amoxicilin/kys. klavulanová vyvinul průjem, zvracení a dehydratace. Její stav se díky terapii za hospitalizace upravil a ve stolici byl vykultivován adenovirus.

U tří pacientů byly nahlášeny **otoky různých částí těla** – končetin, nosu, ale i jeden otok hrdla spojený s dyspnoe, střevním spazmem a nevolností.

Při i.v. aplikaci kombinace amoxicilin/kys. klavulanová se na jednom pracovišti u tří pacientů vyskytla akutní reakce – neklid, dušnost, profúzní pocení a tachykardie. U všech tří bylo zastaveno podávání přípravku, podán kortikoid a reakce do 15–20 minut odezněla. Na základě těchto tří případů bylo zahájeno prozkoumání podávané šarže na závadu v jakosti, závada však nebyla prokázána.

Co-trimoxazol. Dalším zástupcem ze skupiny antibiotik s nejvyšším počtem nežádoucích účinků je kombinace účinných látek sulfamethoxazol a trimethoprim známá jako co-trimoxazol. Za rok 2013 jsme zaznamenali 31 hlášení.

Reakce představovaly především očekávané **kožní projevy** (24 případů), z nichž většina byla závažného charakteru (21). Jednalo se o generalizovaný exantém, makulopapulózní exantém, kopřivku (frekvence méně častá až častá), ale i jeden případ Stevens-Johnsonova syndromu (vzácný, v tomto případě se u pacienta objevil také erytém mezi prsty na rukou a balanitida) a jeden fatální případ toxické epidermální nekrolýzy (TEN, velmi vzácné), kdy byl pacient nesprávně léčen co-trimoxazolem po předchozí alergické reakci podobného druhu.

Z dalších reakcí byl nhlášen pásový opar (hlášení pacienta, u kterého se po zhruba týdnů po ukončení užívání objevil pásový opar), otok končetin, rtů a obličeje (pacient souběžně užíval i betablokátor a ACE inhibitor, které mohly při-

spět k rozvoji této reakce) a jeden případ reverzibilního zvýšení jaterních enzymů, očekávaná reakce.

ANTIKOAGULANCIA

V souvislosti s léčbou antikoagulancii bylo v roce 2013 hlášeno celkem **59 nežádoucích účinků**. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly u následujících přípravků.

Dabigatran, léčivý přípravek Pradaxa, je perorální antikoagulans. Za rok 2013 bylo hlášeno 9 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku. V sedmi případech se jednalo o **krvácivé stavy** s různou lokalizací (nitrolební krvácení –2, krvácení v oblasti GIT – 2, epistaxe 1, hematom 1), přičemž v šesti případech musel být pacient hospitalizován. V jednom případě byla hlášena kožní alergická reakce a otok obličeje a v posledním případě lékař hlásil podezření na bolesti kloubů v souvislosti s užíváním tohoto léčivého přípravku. Kromě bolesti kloubů jsou veškeré nežádoucí účinky popsány v SPC, tedy jsou očekávané.

Rivaroxaban, léčivý přípravek Xarelto, je rovněž perorální antikoagulans. Za rok 2013 bylo hlášeno 10 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s terapií tímto léčivým přípravkem. Ve třech případech se jednalo o neúčinnost léčiva v souvislosti s výskytem **plicní embolie**. V pěti případech byly zaznamenány **krvácivé komplikace** v oblasti GIT a urogenitálního traktu. Ve čtyřech případech musel být pacient hospitalizován. V jednom zaznamenaném případě se pak jednalo o nevhodnou kombinaci nežádoucích účinků, kdy byla hlášena makroskopická hematurie spolu s hlubokou žilní trombózou. Dalším hlášeným případem byla léková toxicita v důsledku úmyslného předávkování. Jediným neobvyklým a v SCP neuvedeným nežádoucím účinkem je porucha krátkodobé paměti, která se po vysazení rivaroxabanu normalizovala.

Poslední ze skupiny NOAC antikoagulancí je léčivý přípravek Eliquis s účinnou látkou **apixaban**. V souvislosti s ním byly v minulém

roce hlášeny tři případy projevů **krvácení v GIT traktu**, v jednom případě musel být pacient hospitalizován.

Pro skupinu **heparinových léčivých přípravků** byly nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky při terapii nadroparinem, a to v 5 případech. Jednalo o alergickou kožní reakci, neúčinnost léčiva, nadměrný krvácivý efekt a v jednom případě o poměrně vzácnou reakci – kalcinózu v místě vpichu.

V případě enoxaparinu bylo hlášeno celkem 5 případů. Nejčastěji se jednalo o kožní zánětlivé reakce, v jednom případě byl zaznamenán výskyt trombocytopenie a v posledním případě se jednalo o vznik hemoragického šoku v důsledku krvácivých komplikací při souběžné léčbě nadroparinem a warfarinem.

Všechny nežádoucí účinky jsou popsány v SPC.

Ze skupiny **fibrinolytik** byly hlášeny nejčastější nežádoucí účinky u účinné látky **altepláza**, která je indikovaná pro trombolytickou léčbu akutního infarktu myokardu a trombolytickou terapii akutní masivní plicní embolie. Ve čtyřech případech se jednalo o **anafylaktoidní reakce**, které jsou obecně popsány v SPC jako možný nežádoucí účinek po podání alteplázy. Konkrétními projevy byly angioedém, lokalizovaná vyrážka, masivní zduření jazyka, otok rtu. V jednom případě se popsané příznaky objevily až po více než hodině od podání přípravku. V ostatních případech se objevovaly mezi 20–50 minutami po podání léčivého přípravku a po nasazení adekvátní terapie (antihistaminika, kortikoidy) zcela vymizely do 6–10 hodin.

Ve čtyřech případech projevu nežádoucích účinků léčivého přípravku s účinnou látkou altepláza byl hlášen **nedostatečný účinek** léku.

KONTRASTNÍ LÁTKY

Za rok 2013 bylo celkem hlášeno **40 případů** podezření na nežádoucí účinky kontrastních látek (KL), z toho bylo 36 hlášení týkajících se KL používaných pro rentgenové metody a 4 případy týkající se KL pro magnetickou rezonanci.

Nejvíce případů bylo hlášeno na účinnou látku **iomeprol** (Iomeron) – celkem 30 hlášení.

Iomeprol je jodová kontrastní látka používaná pro rentgenové zobrazovací metody. V souvislosti s ní byly nejčastěji hlášeny **alergické reakce různého typu a závažnosti**, od pouhých kožních projevů (erytém, urtikárie) až po celkové závažné reakce – jeden případ anafylaktické reakce s ohrožením života a jeden případ anafylaxe končící úmrtím. Jednalo se o 65letého pacienta s anamnézou diabetu, ICHS, CHOPN, s podezřením na tumor plic. Bezprostředně po aplikaci KL byl pacient bez komplikací, po ukončení vyšetření rozvoj dušnosti, aplikován Solu-Medrol, progresse dušnosti a zarudnutí, ztráta vědomí, zahájena KPR – neúspěšná, exitus.

Dále bylo hlášeno 6 případů **gastrointestinálních obtíží – nauzea, zvracení** a jeden případ **kontrastní látkou indukované nefropatie**.

Jde o stav s akutním zhoršením renálních funkcí, k němuž dochází v časové návaznosti 24–48 hodin po aplikaci KL. Hlášení se týkalo pacientky s řadou rizikových faktorů pro rozvoj této reakce (vysoký věk, preexistující renální poškození, diabetes mellitus), do dvou dnů po aplikaci kontrastní látky (koronární angiografie s intervencí) došlo k vzestupu kreatininu o více než 25 % původní hodnoty, po několika dnech poklesl kreatinin zpět na původní hodnoty před aplikací KL.

Dva případy se týkaly KL **iohexol** (Omnipaque), u obou šlo opět o alergické projevy, především dušnost.

Pro **iopromid** (Ultravist) evidujeme za loňský rok 3 hlášení, dvě se týkají alergických projevů (opět především dušnost, jednou i s kožními projevy), 1 případ se týká 85leté pacientky, již byla KL intravenózně aplikována před CT vyšetřením pro suspektní obstrukci a. mesent. superior, tato diagnóza byla vyšetřením potvrzena, pacientka po ukončení vyšetření začala masivně zvracet, postupně došlo k dechové zástavě, KPR nebyla úspěšná a došlo k exitu. Pacientka neměla příznaky anafylaxe, již před vyšetřením byla ve velmi vážném stavu.

lobitridol (Xenetic) – 1 hlášení, opět alergické projevy, ztížené dýchání s otokem dýchacích cest.

Ke gadoliniovým KL pro magnetickou rezonanci máme za 2013 tři hlášení – dva případy pro **di-meglumini gadobenas** (Multihance) – nauzea, zvracení, tlak v hlavě a palpitace a jeden případ pro **gadoteridol** (Prohance), alergická kožní reakce.

V souhrnu lze konstatovat, že za rok 2013 převažovaly v hlášeních týkajících se KL zcela dle očekávání především alergické projevy, případně gastrointestinální obtíže.

ANTIPSYCHOTIKA

V roce 2013 bylo na SÚKL nahlášeno **25 případů** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antipsychotik.

Z antipsychotik bylo nejčastěji hlášeno podezření na nežádoucí účinek na léčivou látku **olanzapin** (9 případů). Ve třech případech byl podáván v depotní formě.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem u olanzapinu byl **postinjekční syndrom** (3 případy). Tento syndrom se může vyskytnout při aplikaci přípravku s prodlouženým uvolňováním. Projevuje se symptomy shodnými s příznaky předávkování, tj. rozvojem sedace (v rozmezí od mírné sedace až po kóma) a/nebo deliria, (včetně zmatenosti, dezorientace, agitovanosti, úzkosti a dalších kognitivních poruch). Mezi další zaznamenané příznaky patří extrapyramidové příznaky, dysartrie, ataxie, agresivita, závratě, slabost, hypertenze a křeče. Ve většině případů se prvotní známky a příznaky spojené s touto reakcí objevily v průběhu 1 hodiny po injekci a ve všech případech bylo hlášeno plné zotavení během 24–72 hodin po injekci. Z důvodu rizika rozvoje postinjekčního syndromu by pacienti po aplikaci injekce měli být sledováni minimálně následující 3 hodiny na zdravotnickém pracovišti, pokud pacienti jeví známky předávkování, mělo by se jejich sledování prodloužit. Před opuštěním zdravotnického zařízení by mělo být potvrzeno, že je pacient bdělý a nejeví žádné známky předávkování.

Dalším hlášeným nežádoucím účinkem olanzapinu je **zvýšení hmotnosti** (2 případy). Zvýšení hmotnosti je velmi častým nežádoucím účinkem v průběhu užívání olanzapinu. Vzhledem k tomu, že zvýšení hmotnosti může dále souviset s dyslipidemií, rozvojem diabetes mellitus či kardiovaskulární morbidity, měli by ošetřující lékaři pravidelně monitorovat hmotnost pacientů léčených olanzapinem.

Druhou nejčastěji hlášenou léčivou látkou mezi antipsychotiky byl **klozapin** (6 případů). Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla **leukopenie, neutropenie**. Neutropenie až agranulocytóza jsou známým nežádoucím účinkem klozapinu. Proto se počet leukocytů i neutrofilů před léčbou, v průběhu léčby a ještě 4 týdny po ukončení léčby musí pravidelně monitorovat. Pacienti je třeba upozornit, aby kontaktovali svého lékaře okamžitě při objevení se jakýchkoliv známek rozvíjející se infekce.

ANTIDEPRESIVA

V roce 2013 bylo na SÚKL nahlášeno **24 případů** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antidepresiv.

Nejčastěji bylo podezření na nežádoucí účinek hlášeno u těchto léčivých látek: **agomelatin** (4 případy), **trazodon** (4 případy). V případě trazodonu byly hlášeny následující nežádoucí účinky: celkové zhoršení zdravotního stavu, hyponatrémie, nevolnost, bradyfrenie, palpitace, otok obličeje, Crohnova nemoc. V případě agomelatinu byly hlášeny následující nežádoucí účinky: hypotenze, synkopa, rozmazané vidění, somnolence, závratě, zhoršení deprese, sebevražedná představa.

Obecně bylo u antidepresiv nahlášeno 5 případů **zhoršení deprese** nebo **sebevražedné představy**. Je známou skutečností, že po nasazení antidepresiv může dojít ke zhoršení deprese, ošetřující lékař by si této skutečnosti měl být vědom a pacienta by měl v prvních týdnech léčby zvýšeně sledovat. Současně by měl pacienta upozornit, aby vyhledal lékařskou pomoc, kdyby se u něj tyto myšlenky objevily.

ANTIPILEPTIKA

V roce 2013 bylo na SÚKL nahlášeno **27 případů** podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antiepileptik. Nejčastěji bylo podezření na nežádoucí účinek hlášeno u těchto léčivých látek: karbamazepin (6 případů), klozapepam (6 případů).

V případě **karbamazepinu** šlo ve dvou případech o kombinaci karbamazepinu a pregabalinu, v ostatních čtyřech případech šlo o monoterapii karbamazepinem. Častějšími reakcemi byly ve dvou případech **vrozená vývojová vada**, ve dvou případech **generalizovaný exantém**.

V případě **klonazepamu** byla častější reakcí **závislost/abúzus** léku. Předepisující lékaři by si měli být vědomi, že používání benzodiazepinů může vést k rozvoji fyzické a psychické závislosti.

BISFOSFONÁTY

V souvislosti s léčivými přípravky ze skupiny bisfosfonátů přijal SÚKL během r. 2013 celkem **22 hlášení**. Z těchto hlášení se 13 týkalo zolnedronátu, 4 ibandronátu, 3 alendronátu, 1 risedronátu a v jednom hlášení léková anamnéza pacienta zahrnovala léčbu klodronátem a zolnedronátem i pamidronátem. Dobře doložených bylo 13 případů, ze kterých nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byla **osteonekróza** (8), dále byly hlášeny **chřipce podobné příznaky** (3), vředová choroba (1) a lokální reakce v místě aplikace (1). Z 8 případů osteonekrózy došlo 7× k poškození čelisti a 1× k osteonekróze v oblasti zevního zvukovodu. Ve většině případů osteonekrózy čelisti byly u pacientů přítomny další známé rizikové faktory, jako např. onkologické onemocnění, chemoterapie, radioterapie, parenterální aplikace bisfosfonátů. Ve dvou případech došlo ke vzniku osteonekrózy v časové souvislosti se stomatochirurgickým výkonem a v dalších dvou případech léková anamnéza zahrnovala také léčbu denosumabem, u kterého je také popsáno riziko vzniku osteonekrózy.

METAMIZOL

V roce 2013 bylo nahlášeno **24 podezření na nežádoucí účinky** po perorální a parenterální

aplikaci metamizolu. Téměř všechny reakce (23) by se daly zahrnout do spektra **alergických nežádoucích účinků**: kožní exantém (14), svědění (3), svědění obličeje (4), zvracení (2), systémová alergická reakce (2) spojená s tachykardií, dušností, úzkostí a extrasystolami, anafylaktická reakce (2). Anafylaktické/anafylaktoidní reakce jsou popsány v SPC, při parenterální aplikaci se toto riziko zvyšuje. Poslední hlášenou reakcí je sedace, která explicitně v SPC popsána není.

NESTEROIDNÍ ANTIREVMATIKA

V roce 2013 obdržel SÚKL **21 hlášení** nežádoucích účinků k celkově podávaným nesteroidním antirevmatikům. V 9 z těchto případů byl podezřelým ibuprofen, (3× v kombinaci s paracetamolem, 1× v kombinaci s paracetamolem + kodeinem, 1× v kombinaci s tramadolem), v 8 případech diklofenak (1× v kombinaci s paracetamolem, 1× v kombinaci s antibiotiky, 1× v kombinaci s meloxicamem), a po jednom případě ketoprofen, aceklofenak, naproxen a nimesulid.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly **kožní toxoalergické reakce** – hlášen 3× exantém, 1× puchýře. Fotosenzitivní reakce u celkově podávaných nesteroidních antirevmatik zaznamenána nebyla, respektive nebyla explicitně nahlášena. **Otok v obličeji** byl hlášen 2×, otok víček s dušností 1×. V souvislosti s podáváním diklofenaku, cefuroximu a klarithromycinu byl nahlášen syndrom tubulointerstiální nefritidy a uveitidy (TINU). Jedná se o velmi vzácné onemocnění se zatím neobjasněnou patogenezi, příčinou souvislost s podáváním nahlášených léků nelze potvrdit. Další početnou skupinou reakcí jsou **gastrointestinální reakce**: krvácivé projevy (2), spojené s bolestí břicha (3) a nevolností (krvácivé projevy zaznamenány i mimo trávicí trakt – krvácení z nosu 1×, hematom 1×). V jednom případě bylo popsáno zvýšení jaterních testů, v nahlášeném případě však pacient užíval kromě ibuprofenu ještě paracetamol samostatně a v dalším přípravku paracetamol v kombinaci s kodeinem).

Ibuprofen se objevil i v hlášeních popisujících úmyslné předávkování léky závislými osobami

(3 – z toho jednou v kombinaci ibuprofen + paracetamol, jednou v kombinaci ibuprofen + tramadol, jednou ibuprofen samostatně) nebo depresivními pacienty (1).

STATINY

Za loňský rok SÚKL obdržel **17 hlášení** na podezření na nežádoucí účinek statinů. V jednotlivém zastoupení látek se jednalo 11× o atorvastatin, 3× o rosuvastatin, 2× o simvastatin a 1× o fluvastatin. Z nahlášených nežádoucích účinků převažoval **polékový exantém** následovaný **myalgii a rhabdomyolýzou**. Objevila se však i 1 vzácná nežádoucí reakce v podobě Steven-Johnsonova syndromu.

PARACETAMOL

SÚKL obdržel v r. 2013 celkem **18 hlášení** v souvislosti s používáním přípravků obsahujících paracetamol. 12 případů popisuje **předávkování** paracetamolem, z toho ve většině případů (10) se jednalo o úmyslné předávkování v rámci pokusu o sebevraždu s klinickým nebo laboratorním projevem hepatotoxicity. Zbývajících 6 hlášení nesouvisejících s předávkováním popisuje **jaterní nežádoucí účinky**: zvýšení jaterních testů (1), jaterní selhání a selhání ledvin (1); **alergické nežádoucí účinky** (2): kopřivka (1), edém obličeje (1) a **gastrointestinální nežádoucí účinky** (2); průjem (2).

Hepatotoxicita paracetamolu podávaného ve vysokých dávkách je známá, paracetamol má významné místo v příčině lékových otrav.

TRAMADOL

V roce 2013 bylo nahlášeno **7 případů** podezření na nežádoucí účinky po aplikaci tramadolu. 5 případů souviselo s **úmyslným zneužitím léku** osobami závislými na opioidních látkách. V těchto případech byly popsány projevy intoxikace spojené s úzkostí, epileptoformními atakami, zmateností, neklidem, syndromem z odnětí, váhovým úbytkem a ztrátou chuti k jídlu. Tramadol má sice nízký potenciál pro vznik závislosti (v porovnání s opiátovými analgetiky je potřebná delší doba pro vznik tolerance a fyzické či psychické závislosti), což ale nevylučuje jeho zneužívání rizikovými osobami. Přípravků

obsahujících tramadol by se měl těmto rizikovým pacientům podávat jen krátkodobě, pod dohledem lékaře a s opatrností.

1 další případ, popisující delirium, se vyskytl u staršího pacienta, kterému bylo postupně různými lékaři předepsáno k dennímu užívání až 17 léčivých přípravků, včetně léku obsahujícího tramadol. Po 6 měsíčním pobytu ve zdravotnickém zařízení se jeho zdravotní stav zlepšil, jeho léčba byla přehodnocena a počet léčivých přípravků zredukován. Poslední případ popisuje brnění a pachuť v ústech, což rovněž patří mezi nežádoucí účinky popsané v SPC.

MONTELUKAST

V průběhu r. 2013 SÚKL obdržel **6 hlášení**, z toho 3 případy **neurologických a psychiatrických nežádoucích účinků** (závrať (1), přechodné zhoršení zraku (1), sebevražedná představa (1), noční děsy (2) – z toho v jednom případě v kombinaci s podrážděností a bolestí břicha). Neurologické a psychiatrické reakce patří mezi vzácné a popsané v SPC. Dále byl popsán 1 případ generalizované kopřivky a 1 případ předávkování bez nepříznivé reakce.

Poslední případ popisuje v souvislosti s 9měsíčním podáváním montelukastu horečku, nadměrné pocení, zvýšení IgG v krvi, eozinofilii, plicní poruchu, kašel a artralgie. Tyto nežádoucí účinky považujeme za očekávané, protože v SPC je uvedeno, že se ve vzácných případech může u pacientů léčených montelukastem objevit systémová eozinofilie, někdy se projevující klinickými projevy vaskulitidy. Ačkoliv příčinná souvislost s užíváním montelukastu nebyla zatím prokázána, lékař by si měl být vědom rizika eozinofilie, vaskulitické vyrážky, zhoršení plicních symptomů, srdečních komplikací nebo neuropatie. U pacientů, u kterých se objeví takové projevy, musí být provedeno další upřesňující vyšetření a přehodnocena léčba.

TERBINAFIN

Terbinafin je antimykotikum ze skupiny alkylaminů. V roce 2013 bylo hlášeno **7 případů** podezření na nežádoucí účinky, ve kterých bylo popsáno 14 reakcí. **Generalizovaný exantém** (2),

nechutenství (2), bolest hlavy (1), ztráta vnímání chuti (1), svědění kůže (1), bolest kloubů a svalů (1), zarudnutí obličeje (1), brnění jazyka (1), snížená pohyblivost (1), celková slabost (1), lupus erytematodes (1), generalizovaný erytém (1).

V jednom případě došlo k výskytu vzácného nežádoucího účinku. Pacientka, 65 let, byla léčena terbinafinem pro onychomykózu dolních končetin. Po třech týdnech od zahájení léčby došlo k výsevu exantému na obličeji, trupu i končetinách. Byl diagnostikován lékem indukovaný subakutní *lupus erytematodes*, potvrzený sérologicky i histologicky. Pacientka byla hospitalizována a zároveň zahájena léčba Prednisonem.

Mezi velmi časté nežádoucí účinky patří *artralgie* a *myalgie*, které se u 77 letého pacienta objevily náhle po 20 dnech od zahájení léčby v celém rozsahu horních končetin. Tyto obtíže byly provázeny značným omezením pohyblivosti (ne-

možnost vzpažit, udělat pěst). Zároveň pacient udával *celkovou slabost* a *sníženou chuť k jídlu*, která je velmi častým nežádoucím účinkem. Reakce přibližně po týdnu sama odezněla.

V dalším případě došlo po 14 dnech léčby k zarudnutí v obličeji a po těle, trnutí jazyka. U jiného pacienta se po 27. tabletě objevil *generalizovaný kožní exantém*.

TOPICKÝ KETOPROFEN

V roce 2013 bylo přijato **5 hlášení** nežádoucích účinků na topicky aplikovaný ketoprofen. Z nich 2 případy byly explicitně označeny jako **fotosenzitivní reakce**. Ve 2 případech byla hlášena **kontaktní dermatitida**, u jednoho z nich se stav zkomplikoval bakteriální kontaminací. Dalšími hlášenými reakcemi byl erytém, svědění, bolest, edém v místě aplikace i mimo něj, vyrážka v místě aplikace, vezikuly, mokrání, sekrece.

U 86 leté pacientky se po 1. dnu léčby objevilo v místě aplikace (nárt) zarudnutí, svědění a ekzém. Později progresivně i mimo tuto lokalitu, včetně rukou. Lékařem zhodnoceno jako fotosenzitivní reakce. Pacientka si nebyla vědoma tohoto rizika. V hlášení bylo uvedeno, že pacientka nečetla příbalový leták. Není známo, jestli byla na riziko vystavení UV záření upozorněna v ambulanci lékaře, nebo při dispenzaci v lékárně. Je však důležité mít na zřeteli, že jsou skupiny pacientů, kterým je potřeba věnovat větší individuální péči jak při výběru léčivého přípravku, tak při jeho výdeji. Důvodem může být momentální indispozice pacienta, změněné kognitivní funkce. Často tak můžeme předjet nevhodnému použití léčivého přípravku a pozdějším komplikacím.

Informace o riziku fotosenzitivity topického ketoprofenu jsou na [http://www.sukl.cz/ketoprofen-k-topicke-aplikaci-pripomenuti-spravneho?highlightWords=topick%C3%BD+ketoprofen](http://www.sukl.cz/ketoprofen-k-topicke-aplikaci-pripomenuti-spravneho-highlightWords=topick%C3%BD+ketoprofen)

Ambroxol a bromhexin – zahájeno evropské přehodnocení

Evropská léková agentura zahájila v dubnu 2014 přehodnocení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících ambroxol a bromhexin. Toto celoevropské přehodnocení navázalo na předchozí pravidelné hodnocení bezpečnosti u ambroxolu, které provedla Belgická léková agentura (AFMPS) v r. 2012–2014. AFMPS hodnotila periodickou zprávou o bezpečnosti ambroxolu za období 2008–2011, doplnila ji i o údaje z hlášených nežádoucích účinků do r. 2014 a došla k následujícím závěrům:

- Bylo zaznamenáno zvýšení výskytu případů alergických reakcí časného typu (včetně anafylaktického šoku) v období 2012–2014. Během tohoto období bylo hlášeno 43 % ze všech časných alergických reakcí nahlášených od uvedení přípravků s obsahem ambroxolu na trh. Tyto reakce patří mezi známé a v SPC popsané nežádoucí účinky.
- Na základě kumulativní analýzy všech hlášení z evropské databáze do r. 2014 bylo zjištěno celkem 210 hlášení závažných kožních reakcí (SCAR) na podkladě pozdního typu alergické reakce (u 9 případů s pozitivními imunologickými testy). V SPC je nyní uvedeno upozornění na hlášení vzácných závažných kožních reakcí typu Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxické epidermální nekrolýzy (TEN).

- Ze všech případů nežádoucích účinků za období 2008–2011 bylo 35 % hlášeno u pediatrické populace (0–18 let), 27 % bylo hlášeno u mladších dětí (0–6 let). Do tohoto závěru však byly zahrnuty všechny případy, včetně patientských hlášení nepotvrzených lékařem (45 %).
- Údaje o účinnosti pro věkovou skupinu nejmladších dětí (0–6 let) odpovídají standardu klinického hodnocení v období, kdy byly provedeny, nikoli však dnešním požadavkům správné klinické praxe (GCP). Tato situace je obdobná u dalších přípravků registrovaných ve stejném období.

Evropská léková agentura nyní musí přehodnotit statistickou významnost případů alergických reakcí a jejich kauzální vztah k užívání ambroxolu a bromhexinu u celé populace a výsledek interpretovat v poměru k doloženým datům o účinnosti. Protože ambroxol je metabolitem bromhexinu, jsou do hodnocení vzaty obě tyto látky.

V databázi hlášených nežádoucích účinků SÚKL z ČR máme celkem vedeno 6 případů exantematózní reakce (5 po podání ambroxolu a 1 po podání bromhexinu), z toho ve třech případech se jednalo o reakci po kombinaci s antibiotiky (ampicilin, penicilin, tetracyklin), které mohly být také důvodem kožní reakce. Jednalo se o urticarie nebo

makulopapulózní vyrážky, v několika případech s generalizací. Reakce ustoupily po podání antihistaminik, případně perorálních kortikosteroidů. V ČR nebyly hlášeny žádné reakce typu SJS nebo TEN nebo jiné formy závažné kožní reakce. V 1 případě byl generalizovaný exantém spojen s edémem rtů a hltanu. Z celkových 6 případů byly 2 případy u dětí (1 ve věkové kategorii 0–6 let, 1 ve věkové kategorii 6–12 let).

Ambroxol a bromhexin jsou u nás používány perorálně a inhalačně jako expektorancia. Tyto léčivé látky snižují viskozitu hlenu a aktivují řasinkový epitel (mukolytický a sekretomotorický účinek). V injekční formě jsou také indikovány u předčasně narozených dětí a novorozenců k podpůrné léčbě syndromu dechové tísně novorozenců (IRDS) a jako alternativa ke glukokortikoidům v prevenci IRDS při hrozícím předčasném porodu.

S ohledem na probíhající celoevropské hodnocení poměru přínosů a rizik ambroxolu a bromhexinu bychom uvítali nahlášení všech dosud nenahlášených případů alergických reakcí časného nebo pozdního typu, se kterými bylo možné se setkat v naší klinické praxi. Taková hlášení by pomohla doplnit informace o možných rizicích ambroxolu/bromhexinu a lépe objektivizovat přínosy a rizika této léčby. ■