

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

Třetí číslo našeho Zpravodaje vychází bohužel se zpožděním, takže teprve nyní přinášíme přehled častěji hlášených podezření na nežádoucí účinky, které jsme obdrželi během loňského roku. Věříme, že i přes toto zpoždění je

to přehled inspirativní jak pro připomenutí nutné opatrnosti v léčbě, tak pro upozornění na to, co je vhodné u pacientů sledovat a hlásit SÚKL. Jako vždy však nejprve několik zajímavých kazuistik vybraných z došlých hlášení.

Nahlásili jste nám...

Levocetirizin a halucinace u dětí

Zejména během pylové sezóny při zvýšeném užívání léčivých přípravků s obsahem antihistaminik registrujeme vždy zvýšený počet hlášení podezření na nežádoucí účinky těchto léčiv. Jedním z takových nežádoucích účinků jsou halucinace vyskytující se po podávání léčivých přípravků s obsahem levocetirizinu u dětí.

Hlášení z letošního roku popisují vizuální halucinace u dětí po podání jednorázové dávky levocetirizinu v rozdílných léčivých přípravcích. V jednom z těchto hlášení je popsán stav osmiletého pacienta, který po užití levocetirizinu pozoroval vzdalování předmětů a postav v prostoru. V dalším hlášení, u devítiletého pacienta, je popisována zmatenost, pocity točení těla kolem dokola spolu s nekoordinovanými pohyby a tachykardií. Pacient prožil vizuální halucinace ve formě pohybujících se předmětů jako například postel na stropě a stůl na stěně. Souběžně užívaným léčivem byl přípravek obsahující salbutamol

v dávce 2 vdechy každých 6 hodin. Popsané nežádoucí účinky se projevily hned první noc užívání léčivého přípravku s obsahem levocetirizinu v dávce 5 mg, dále pacient dvě noci klidně spal a poté se vše znovu opakovalo. Ošetřující lékař doporučil snížit dávku levocetirizinu na polovinu a vysadit přípravek s obsahem salbutamolu, přesto došlo k další atace. Matka pacienta následně levocetirizin zcela vysadila a dané nežádoucí účinky se již neobjevily.

Levocetirizin je široce užívaný selektivní H1-antagonista patří do skupiny nesedativních antihistaminik II. generace s imunomodulačním účinkem (někdy označována jako třetí generace). V lékové formě tablet a orálního roztoku je indikován dospělým a dětem od 2 let pro symptomatickou léčbu alergické rhinitidy a kopřivky^{1,2}. Ačkoliv není zatížen tak velkým rizikem výskytu nežádoucích účinků spojeným se skupinou antihistaminik I. generace³, mohou se i u této látky vyskytnout nežádoucí účinky postihující centrální nervovou soustavou a stavy zmatenosti, audiovizuální halucinace nevyjímaje.

¹Hair I, Lesley J. Levocetirizine: A review of its Use in the Management of Allergic Rhinitis and Skin Allergies. *Drugs* 2006; 66 (7): 973-996.

²SPC přípravků s obsahem levocetirizinu

Obsah

Nahlásili jste nám . . .

Levocetirizin a halucinace u dětí

► **strana 1**

Karboplatina - alergické reakce přes premedikaci

► **strana 2**

Perampanel a možné interakce s jinými antiepileptiky

► **strana 2**

Nežádoucí účinky léčiv v roce 2015

► **strana 2**

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Karboplatina - alergické reakce přes premedikaci

Obdrželi jsme dvě obdobná hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku karboplatina. Ačkoliv je alergická reakce očekávaným nežádoucím účinkem, chtěli bychom tyto dvě kazuistiky uvést, abychom upozornili na riziko závažné alergické reakce i přes podanou premedikaci.

65letá pacientka s anamnézou karcinomu ovaria dostala při prvním podání léčivého přípravku s obsahem karboplatiny standardní premedikaci dexamethason a ondansetron. Přesto došlo ke vzniku celotělového erytému. Pacientka byla zaléčena Dithiadenem a doma užívala antihistaminikum

levocetirizin. Při druhém podání byla standardní premedikace posílena navíc o Solu-Medrol a Dithiaden. Do 5 minut po podání došlo k rozvoji výrazné alergické reakce s dušností, bolestí v epigastriu, erytémem a úzkostí.

Druhá kazuistika se týká 69leté pacientky bez alergické anamnézy, která byla léčena taktéž pro karcinom ovaria. Během 5 minut po druhém podání léčivé látky pacientka udává brnění jazyka a končetin. Infuze byla ukončena a byl podán Solu-medrol, nicméně poté pacientka náhle upadla do bezvědomí. Ihned byla zahájena kardiopulmonální

resuscitace a po 1 minutě došlo k návratu vědomí a ke stabilizaci. Pacientka byla přijata na lůžkové oddělení KARIM, propuštěna byla po 24 hodinách bez známek alergie.

Přestože byla u první pacientky podána standardní a u druhé i zvýšená premedikace, došlo k rozvoji alergické reakce. Ve druhém případě se rozvinulo bezvědomí i přes rychlé ukončení infuze a podání intravenózního kortikosteroidu. Proto je třeba pamatovat na riziko alergických reakcí i u pacientů, kteří byli premedikováni, být připraven na léčbu komplikací a pečlivě zvážit opakované podání.

Perampanel a možné interakce s jinými antiepileptiky

Obdrželi jsme hlášení na léčivou látku perampanel týkající se 62leté pacientky s epilepsií. Pacientka užívala i další antiepileptika, a to karbamazepin a levetiracetam. Pacientce byl ke stávající terapii přidán perampanel, jehož dávka byla postupně zvýšena až na 8 mg denně. Po navýšení dávky se u pacientky zvýšila frekvence záchvatů, objevily se pády v průběhu záchvatů, únava a vertigo. V důsledku kumulace záchvatů a následného pádu pacientka utrpěla kompresivní frakturu L1, provedená denzitometrie prokázala přítomnost osteopenie.

Před zahájením terapie perampanelem byla frekvence záchvatů 2-4 parciální záchvaty/týden, při užívání 8 mg perampanelu se frekvence záchvatů zvýšila až na 10/den. Z důvodu kumulace záchvatů

byla pacientka hospitalizována a dávka perampanelu byla postupně vysazena. Pacientce byl nasazen alprazolam 0,75 mg, klonazepam 1,5 mg/den a diazepam 10 mg/den. Po vysazení perampanelu došlo postupně k vymizení únavy, vertiga a pádů a frekvence záchvatů se snížila. Po vysazení se však u pacientky rozvinuly psychotické paranoidní projevy, nicméně ošetřující lékař je vyhodnotil jako nezávažné. Po odeznění obtíží byla pacientka propuštěna. K původní medikaci byl přidán pouze klonazepam v dávce 0,5 mg, frekvence záchvatů nadále odpovídala období před nasazením perampanelu.

Při dekompenzaci stavu pacienta po nasazení nového typu antiepileptika je třeba mít na paměti

možné interakce. Perampanel totiž může ovlivňovat koncentraci jiných antiepileptik. V uvedeném případě předpokládáme, že dekompenzace stavu pacientky může být výsledkem vzájemné interakce mezi nově nasazeným perampanelem a karbamazepinem, který již pacientka užívala. Karbamazepin snižuje koncentraci perampanelu až 2,75násobně a zároveň perampanel působí <10% pokles koncentrace karbamazepinu. Další interakce mezi perampanelem a jinými antiepileptiky mohou nastat při současném užívání klobazamu, lamotriginu, oxkarbazepinu, fenytoinu, topiramátu a kyseliny valproové. Uvedené interakce jsou podrobně popsány v SPC přípravků obsahujících perampanel.

Nežádoucí účinky léčiv v roce 2015

V tomto článku uvádíme nejčastěji hlášená podezření na nežádoucí účinky jednotlivých léčivých látek za r. 2015. Nežádoucím účinkům (NÚ) vakcín bylo věnováno minulé číslo, nyní přinášíme informace o ostatních léčivých látkách, na které jsme přijali více hlášení. Skupiny léčivých látek jsou řazeny sestupně podle počtu přijatých hlášení, uvádíme jen ty, na které jsme obdrželi více než 10 hlášení. Není překvapující, že na prvním místě co do počtu hlášených podezření na NÚ jsou cytostatika. Tyto léčivé látky se používají k léčbě velmi závažných onemocnění, často u pacientů v terminálním

stádiu a mohou působit četné velmi závažné NÚ, často právě v kombinaci se špatným zdravotním stavem pacienta. Přesto léčebné přínosy převyšují i velmi závažná rizika léčby.

Z uvedeného přehledu nelze rozhodně dedukovat, že jednotlivé léčivé látky jsou tím méně bezpečné, čím více mají uvedených hlášení podezření na NÚ. Především se ve všech případech jedná o hlášení pouhého podezření na NÚ. Často lze předpokládat, že se jednalo o skutečný NÚ uvedeného léčivého přípravku, často ale zůstává

u pouhého podezření, které nelze s jistotou ani prokázat, ani vyvrátit. Dále je třeba počít hlášených NÚ vztahovat na počet léčených pacientů. I velký počet hlášených NÚ u léčivého přípravku, který se velmi často používá, může mít menší význam než pouhých několik hlášení u přípravku používaného jen ojedinelé. V neposlední řadě je třeba posuzovat i způsob, jakým byla hlášení získána. Všeobecně dle údajů z celého světa se usuzuje, že je hlášeno pouhých 1-5% NÚ z těch, které se skutečně projevily. V některých případech ale může dojít k výrazně zvýšenému počtu hlášení z důvodu, že hlášení byla

speciálně zachycena. Může jít např. o údaje z registru všech léčených pacientů, o hlášení vytvořená z článku, který uvádí velkou skupinu pacientů s NÚ, nebo o léčivý přípravek, jehož rizika vyvolala zvýšený zájem a jsou více sledována. Takto zachycený zvýšený počet hlášení neprokazuje vyšší rizika daného léčivého přípravku, ale pouze to, že rizika byla lépe dokumentována.

Systém hlášení podezření na NÚ je velmi důležitý pro získávání informací o rizicích léčiv, zejména pro detekci nových, dosud neověřených NÚ. Údaje získané tímto způsobem však musí být dále ověřovány a stávají se součástí komplexního hodnocení, jehož cílem je zajištění co nejlepšího poměru přínosů a rizik všech u nás používaných léčivých přípravků.

Cytostatika

Léčba onkologických pacientů by měla probíhat pod dohledem multidisciplinárního týmu, mezi základní léčebné modalitě patří klasická chemoterapie, cílená terapie, radioterapie a nyní rychle se rozvíjející imunoterapie. Vzhledem k povaze základního onemocnění jsou tolerovány i závažné nežádoucí účinky a to i s častou frekvencí. Celkově bylo SÚKL v roce 2015 nahlášeno **544** nežádoucích účinků při léčbě cytostatiky, z nichž většina byla závažných a některé i fatální.

Nejčastěji jsme obdrželi hlášení na léčivou látku **5-fluorouracil**, která je součástí mnoha chemoterapeutických režimů v různých indikacích (kolorektální karcinom, karcinom jícnu, karcinom pankreatu, karcinom žaludku, apod.). Bylo zasláno 48 hlášení, z čehož se 15x jednalo o nežádoucí účinek průjem, 7x neutropenie, 4x exantém, 4x neuropatie, 1x hand-foot syndrom. Všechny tyto nežádoucí účinky byly očekávané.

Cetuximab je schválen v léčbě kolorektálního karcinomu a karcinomu hlavy a krku, k této účinné látce jsme obdrželi celkem 45 hlášení. Mezi uvedenými reakcemi byl průjem (9x), exantém (8x), parestezie (6x), anafylaktoidní reakce (4x).

Z platinových derivátů byl 44x hlášen nežádoucí účinek na **oxaliplatinu**. Objevujícími se reakcemi byly nejčastěji alergické reakce (11x), dušnost (4x), parestezie (4x), exantém (4x) a 1x případ anafylaktického šoku, kdy pacientka s metastatickým kolorektálním karcinmem během podání chemoterapeutika ztratila vědomí, byla hypotenzní, tachykardická a hyposaturovaná. Jednalo se o podání 4. linie chemoterapie v režimu FOLFOX6. Dále jsme obdrželi 30 hlášení na cisplatinu a 26 hlášení na karboplatinu.

U **everolimu** se většina hlášení (22) z celkového počtu 38 týkala progresu maligního novotvaru, jedná

se o očekávanou reakci. Také byla celkem 13x hlášena pneumonitida.

Co se týče 36 hlášení na **irinotekan**, nejčastějším nežádoucím účinkem byl průjem (9x), což je opět známá a očekávaná nežádoucí reakce. Ve třech případech se objevily parestezie a taktéž třikrát byl udáván exantém.

Selektivní imunosupresiva

V roce 2015 bylo hlášeno **339** případů podezření na nežádoucí účinek některé z látek řadících se mezi imunopreparata, které vykazují imunosupresivní účinek.

Mezi léčivé látky, na něž přišlo nejvíce hlášení, patří inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa) používané zejména k léčbě revmatických onemocnění, lupénky a idiopatických střevních zánětů u dospělých a v některých indikacích i u dětí. Dalšími nejčastěji hlášenými případy byla podezření na nežádoucí účinky u léčivých přípravků používaných k terapii roztroušené sklerózy.

Velký počet hlášení u těchto látek pochází z registrů pacientů, kteří trpí určitým specifickým onemocněním (např. ATTRA registr), tj. nejedná se o spontánní hlášení, nebo jsou nám hlášeny nežádoucí účinky z různých studií či nežádoucí účinky zjištěné z odborné literatury. Přehledně lze počet hlášení podezření na nežádoucí účinky u inhibitorů TNF seřadit následovně: adalimumab (Humira) 55 hlášení, infliximab (Remicade, Remsima, Inflectra) 54 hlášení, golimumab (Simponi) 23 hlášení, etanercept (Enbrel) 23 hlášení, certolizumab pegol (Cimzia) 12 hlášení.

Vzhledem k imunosupresivnímu účinku těchto látek se mezi nejčastěji hlášenými reakcemi nachází nejrozličnější infekční onemocnění a to hlavně horních i dolních cest dýchacích, ale i několik případů tuberkulózy, infekce trávicího traktu, kůže, oportunní infekce a v neposlední řadě i sepse. Dále jsou v této skupině často hlášeny různé typy hypersenzitivních reakcí, od lokálních lézí v místě vpichu nebo kopřivky přes infuzní reakce až po anafylaktický šok. Vzhledem k připravenosti a zkušenostem zdravotnických pracovníků, vybavenosti nemocničních zařízení, kde je tento typ léčivých přípravků obvykle podáván, a opatřením před a při aplikaci léčiva, která mají snižovat výskyt nežádoucích reakcí hypersenzitivního typu, SÚKL v r. 2015 neobdržel žádné hlášení, kde by kterákoliv z výše zmíněných závažných hypersenzitivních reakcí skončila smrtí nebo závažným poškozením pacienta.

V neposlední řadě jsou také hlášeny případy výskytu zhoubných nádorů, opět převážně u pacientů léčených inhibitory TNF. Souvislost mezi jejich užíváním a vzni-

kem malignit je známa především u malignit hematologických (zejména maligní lymfomy a leukémie), ale i u dalších typů nádorů, jako je melanom, nemelanomový kožní karcinom a karcinom z Merkelových buněk. Ne vždy je snadné příčinnou souvislost mezi užíváním léčiva a vznikem onkologického onemocnění určit, nehledě na fakt, že samotná onemocnění, která vyžadují léčbu inhibitory TNF, pravděpodobnost rozvoje malignit zvyšují. Například u pacientů s revmatoidní artritidou s dlouhodobým vysoce aktivním zánětlivým onemocněním existuje zvýšené riziko vzniku lymfomu a leukémie, což samozřejmě následně výrazně komplikuje odhad vlastního rizika léčby. U pacientů figurujících v hlášeních bývají povětšinou přítomny i další rizikové faktory, jako je věk, kouření, délka léčby či rodinná anamnéza.

Na přípravek Humira (**adalimumab**) bylo celkem obdrženo 55 hlášení podezření na nežádoucí účinky. Z toho 19 infekcí, nejčastěji zánět horních i dolních cest dýchacích a infekce GIT, 2x byla hlášena diseminovaná tuberkulóza.

Z 13 hlášených případů tumorózních onemocnění byl 2x zaznamenán difúzní velkobuněčný B-lymfom a dále 1x tyroidální papilární karcinom, Klatskinův tumor, karcinom plic, karcinom prostaty, recidivující ledvinový adenokarcinom, duktální karcinom prsu, metastatické nádorové onemocnění tlustého střeva, metastatický tumor pankreatu, endometriální adenokarcinom, karcinom ledvinových buněk a maligní melanom.

5 x byla hlášena podezření na nežádoucí účinky týkající se kardiovaskulárního systému (flutter síní, srdeční selhání, fibróza myokardu, nestabilní angina pectoris, nemoc tří tepen), 3x plicní embolie a 3x onemocnění jater nebo žlučových cest (jaterní steatóza, chronická hepatitida, cholecytolithiáza, cholecystitits).

Na léčiva s obsahem **infliximabu** (Remicade, Remsima, Inflectra) přišlo za minulý rok celkem 54 hlášení.

Sedm hlášení je z odborné literatury a referují o případech jaterní steatózy, alergické reakce, posteriorního reverzibilního encefalopatického syndromu, infarktu myokardu, psoriaziformní dermatitidy, nedostatečného účinku léčiva i použití léčiva v neschválené indikaci a expozici během těhotenství u jednotlivých pacientů nebo pacientek užívajících infliximab.

Například Remicade (infliximab) jsme obdrželi za minulý rok 20 hlášení, z toho 6x na infekční onemocnění včetně jednoho hlášení na plicní TBC a následného septického šoku, což výsledně skončilo úmrtím pacienta. Dále byly hlášeny různé infekce respiračního systému,

otitis media a pyelonefritis. SÚKL obdržel i hlášení podezření na 4 nádorová onemocnění ve spojení s užíváním Remicade (2x karcinom prsu, karcinom jícnu a meningeom). 3 hlášení popisují tromboembolické komplikace, dvě anafylaktický šok a jedno infuzní reakci. 2x byla hlášena ortostatická hypotenze. Byl zaznamenán i jeden případ vzácného nežádoucího účinku – plicní infiltrace. Mezi neobvyklá hlášení pak patřil případ Henoch-Schoenleinovy purpury nebo chronické myeloproliferativní onemocnění s trombocytózou, kde na žádost pacienta bylo pokračováno v léčbě přípravkem Remicade a trombocytózu se podařilo stabilizovat.

Na přípravek Remsima (infliximab) přišlo 24 hlášení podezření na nežádoucí účinek, převážně projevy akutní hypersenzitivní reakce spojené s infuzí (15x) nebo infekce (pyelonefritis, stafylokoková sepe, infekce močových cest, pneumonie). Také bylo hlášeno jedno maligní nádorové onemocnění močového měchýře.

Na přípravek Inflectra (infliximab) byly hlášeny 3 případy hypersenzitivní reakce.

Na **golimumab** (Simponi) bylo hlášeno 23 podezření na nežádoucí účinek, z toho 13 případů infekčních komplikací v poměrně širokém spektru od akutních zánětů horních cest dýchacích nebo pneumonie, přes stomatitidu, zubní infekce, až po uroinfekty, herpes zoster, syfilis, lymskou chorobu a septické stavy.

V souvislosti s tímto léčivým přípravkem také evidujeme 2 hlášení podezření na vznik nádorového onemocnění v průběhu léčby (1x kožní melanom, 1x bazocelulární karcinom). Hlášeny byly i dva infarkty myokardu. IGA nefropatie je jediným nám hlášeným nežádoucím účinkem, který není uveden v SPC. Kausální vztah k léčivému přípravku nelze na základě 1 případu určit.

Etanercept (Enbrel) byl hlášen jako podezřelý ze vzniku nežádoucího účinku v 23 případech. Nejčastěji se jednalo o infekce, čtyřikrát bylo hlášeno nádorové onemocnění (2x menigeom, kolorektální karcinom a plicní nádorové onemocnění) a 3x neúčinnost léčby a progresse základního onemocnění. Dále SÚKL zaznamenal 3 hlášení onemocnění oka - 2x iridocyklitidu a 1x uveitis bez další specifikace. 2x bylo hlášeno poškození jater a zvýšení hladin jaterních enzymů a jednou IGA nefropatie, která stejně jako u předěšlého léčivého přípravku není uvedena v SPC pro Enbrel.

Na **certolizumab** (Cimzia) SÚKL eviduje 12 hlášení, z toho 9 infekčních onemocnění (zejména Herpes zoster, pyelonefritis a stafylokoková sepe), dále byly zaznamenány případy plicní embolie, parapsoriázy a vertiga.

Hlášení na ostatní imunomodulancia kromě inhibitorů TNF se nejčastěji týkala natalizumabu, rituximabu, fingolimodu a glatiramer acetátu.

Natalizumab (Tysabri) je rekombinantní monoklonální protilátka používaná v terapii pacientů s vysoce aktivní remitující roztroušenou sklerózou. Za rok 2015 evidujeme 24 hlášení podezření na nežádoucí účinky. Velkou část hlášení tvořilo podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML), kde však u všech případů šlo o relaps základního onemocnění (celkem 11 případů) a PML byla v dalším průběhu vyloučena.

Bylo také hlášeno celkem 7 případů gravidity, kdy pacientky nevědomky podstupovaly léčbu v prvním trimestru těhotenství. Ve dvou případech pak těhotenství skončilo spontánním potratem. Zbylá hlášení se týkají zejména hepatopatie, cholecystitidy nebo infekčních onemocnění.

Fingolimod (Gilenya) je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy. Za rok 2015 bylo hlášeno celkem 22 případů podezření na závažný nežádoucí účinek. Ve většině se jednalo o hlášení poklesu krevních elementů, zejména lymfopenii (13x), nebo alterací jaterních enzymů či jaterní poškození (11x), 3x byly hlášeny nežádoucí účinky postihující kardiiovaskulární systém (bradykardie, kardiiovaskulární kolaps, arytmie, hypotenze, AV blok). 5x bylo hlášeno zhoršení základního onemocnění, postup roztroušené sklerózy, 1x cystoidní makulární edém spolu s retinální hemoragií a retinální pigmentovou epitelopatií a 1x depresivní stavy.

Rituximab (MabThera), který se používá k léčbě dospělých pacientů v indikacích ne Hodgkinovy lymfomy (NHL), chronická lymfatická leukémie (CLL), revmatoidní artritida a granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida, byl podezřelý ze způsobení závažného nežádoucího účinku ve čtrnácti případech. V naprosté většině případů SÚKL eviduje hlášení febrilní neutropenie a infekčních onemocnění (bronchopneumonie, záněty čelistní dutiny, mukositida). V jednom případě u 62 letého muže s onemocněním chronickou lymfatickou leukémií došlo k propuknutí virového onemocnění mozku - progresivní multifokální leukoencefalopatie, které skončilo úmrtím pacienta.

Glatiramer acetát (Copaxone) indikovaný u pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, byl podezřelým léčivým přípravkem v 27 případech hlášení. Sedmkrát byla hlášena nekróza nebo reakce v místě injekce, 11x celková akutní hypersenzitivní

reakce po injekci včetně anafylaktického šoku, 8x zhoršení základního onemocnění nebo relaps roztroušené sklerózy. Jednou byl hlášen mozkový novotvar u 14leté pacientky.

Mezi další imunomodulační léčiva patří **abatacept** (Orencia). Hlášení na něj evidujeme celkem 8, zejména infekční onemocnění, dále karcinom prsu, jeden případ zhoršení bolesti s osteoartritidou kolene a také případ katarakty, která si vyžádala fakoemulzifikaci. V tomto případě však byly další rizikové faktory, jako je věk, současná léčba kortikosteroidy atd., takže kausální vztah k léčbě abataceptem nelze potvrdit.

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

Přípravek s obsahem **peginterferonu alfa-2a** (Pegasys) je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B a v kombinaci s dalšími léčivými přípravky k léčbě chronické hepatitidy C. V r. 2015 nám byly nahlášeny nežádoucí účinky u 3 pacientů. Jednalo se o dva případy vyrážky a jeden flu-like syndrom.

Léčivý přípravek Betaferon obsahující **interferon beta-1b** byl podezřelý z nežádoucího účinku u 2 případů těhotenství končících spontánním potratem, jednou byla hlášena bolest hlavy a jednou zhoršení roztroušené sklerózy.

Léčivé přípravky obsahující **interferon beta-1a**, určené k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou, byly hlášeny 6x jakožto podezřelý ze způsobení nežádoucího účinku. Ve dvou případech se jednalo o depresivní poruchu, ve dvou o autoimunitní thyreo-identidu, další hlášené reakce byly útlum kostní dřene, poléková jaterní nemoc, flu-like příznaky a invazivní duktální karcinom prsu.

S výjimkou onkologického onemocnění všechna hlášení popisovala známé nežádoucí účinky interferonů.

Mezi další léčivé přípravky, které řadíme do skupiny látek s imunosupresivním účinkem a často figurují v hlášených podezřeních na nežádoucí účinky, patří léčiva obsahující everolimus nebo takrolimus.

Na **everolimus** (Afinitor), který je indikován k léčbě hormonálně pozitivního pokročilého karcinomu prsu, k léčbě pankreatických, plicních nebo gastrointestinálních neuroendokrinních tumorů a k léčbě renálního karcinomu, přišlo celkem 38 hlášení, z čehož se 23 týkalo progresse základního onemocnění a 12 x byla hlášena intersticiální pneumonie nebo pneumonitis. Dále byly

v několika případech hlášeny poruchy jater nebo zvýšené jaterní enzymy, aftózní stomatitidy, infekční onemocnění a srdeční selhání.

Na **takrolimus** jsme obdrželi 9 hlášení týkajících se různých léčivých přípravků. Nejčastěji se jednalo o infekční onemocnění včetně 3 případů sepse, z toho jedné mykotického původu.

Antibiotika

V loňském roce bylo nahlášeno celkem **205** případů podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s použitím antibiotik. Nejvyšší počet případů (89) se týkal beta-laktamových antibiotik. Na dalších místech figurují makrolidy (23 hlášení) a fluorochinolony (12 hlášení).

V první desítku antibiotik s nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky se tradičně umístily látky amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou (56 hlášení) a co-trimoxazol (47 hlášení). Nutno však brát na zřetel skutečnost, že vysoký počet hlášení u těchto antibiotik souvisí s jejich častým používáním a hlášené reakce jsou většinou známé a popsány v SPC/PIL.

U přípravků obsahujících **kombinaci amoxicilinu a kyseliny klavulanové** se v 56 hlášeních vyskytlo 41 případů očekávaných kožních reakcí, 8 případů závažných potíží, ve 3 hlášeních byly popsány závratě a ve 4 edém s různou lokalizací.

U **kombinace sulfamethoxazolu a trimetoprimu** (co-trimoxazol) představovaly také většinu z 47 hlášení případy očekávaných převážně závažných kožních reakcí (40). Jednalo se o kopřivku, makulopapulózni exantém nebo generalizovaný exantém.

Antikoncepce

Za rok 2015 bylo hlášeno celkem **100** případů podezření na nežádoucí účinek u skupiny systémové hormonální antikoncepce, z toho pouze malá část – 10 případů – souvisela s podáváním **perorální hormonální antikoncepce**. Nejčastěji se vyskytovala bolest hlavy (3x), změny v psychickém stavu (agresivita, úzkost, výkyvy nálady, ztráta libida apod.) a trombóza dolní končetiny (2x). Ostatních 90 případů bylo hlášeno v souvislosti s užíváním **nitroděložního systému (IUD) s levonorgestrelm**. Toto poměrně vysoké číslo je dáno tím, že v rámci pokračování Programu péče o uživatky nitroděložního systému držitel rozhodnutí o registraci sleduje podrobněji okolnosti, za kterých jsou tyto nitroděložní systémy s obsahem levonorgestrelu užívány. Nejedná se tedy o spontánně hlášená podezření na nežádoucí účinky, ale o případy, zjištěné v rámci speciálního sledování.

Mezi nejčastěji zjištěnými nežádoucími účinky (celkem 43) byla změna polohy nitroděložního tělíska, jeho dislokace či částečné, ev. úplné vyloučení. V souvislosti s migrací tělíska je postup relokace stejným tělískem v rozporu se schválenými informacemi o přípravku (správně by tělísko, které se nenachází ve správné poloze, mělo být vyjmuta a vždy nahrazeno novým systémem). Chybné opětovné použití stejného tělíska bylo hlášeno v 7 případech. To je více než o polovinu méně oproti roku 2014, kdy bylo hlášeno celkem 18 případů takového nesprávného použití tělíska.

Dalším častým nežádoucím účinkem bylo krvácení, a to vaginální krvácení (33x), vaginální špinění (9x), metroragie (7x). Poruchy menstruačního cyklu byly hlášeny v 11 případech. Současně byla v řadě případů hlášena i bolest dolní poloviny břicha (33x).

Nedostatečný účinek léku – těhotenství – byl nahlášen v 17 případech, z toho bylo 7 případů ektopického těhotenství.

V listopadu roku 2015 byl zveřejněn dopis zdravotnickým pracovníkům, který upozorňoval na možné zvýšené riziko perforace dělohy intrauterinními inzerty, a to zejména u kojících žen a žen do 36. týdne po porodu. Celkem bylo hlášeno 7 případů perforace dělohy, z toho v jednom případě byl nitroděložní systém objeven v dutině břišní bez jakýchkoliv předchozích klinických projevů, ve dvou případech se jednalo o částečnou perforaci, kdy bylo tělísko zachyceno ve stěně děložní, intrametriálně. Dva případy perforace dělohy souvisely s komplikacemi během zavádění tělíska.

Mezi poměrně často se vyskytující nežádoucí účinky nahlášené v souvislosti s užíváním nitroděložních systémů lze zařadit i záněty ženských reprodukčních orgánů v různých lokalizacích (adnexitida, endometritida, salpingitida), těchto případů bylo nahlášeno celkem 13.

Ve sporadických případech pak bylo hlášeno chloasma, alopecie, zhoršení roztroušené sklerózy, deprese, trombóza žil dolních končetin, poševní výtok, anemie.

Upozorňujeme, že díky probíhajícímu Programu péče o uživatky nitroděložního systému jsou nežádoucí účinky velmi pečlivě dokumentovány, je jich zachyceno mnohem více, než v rámci systému spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky. Relativně vysoký počet 90 případů podezření na nežádoucí účinek tedy neznamená vyšší rizika používání IUD oproti jiným metodám antikoncepce, ale mnohem lepší záchyt těchto případů.

Antikoagulancia a antitrombotika

V souvislosti s užíváním antikoagulancií a antitrombotik bylo v roce 2015 hlášeno celkem **94** podezření na nežádoucí účinek.

Největší počet nahlášených případů se týkal účinné látky **anagrelid**. Ačkoliv jeho přesný mechanismus účinku není znám, anagrelid způsobuje v závislosti na dávce pokles počtu trombocytů. Je proto indikován k léčbě esenciální trombocytémie u pacientů s vysokým rizikem, u nichž selhala nebo je neúčinná jiná cytotreduktivní terapie, či tuto terapii pacient netoleruje. V roce 2015 bylo hlášeno 21 případů podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním této látky. Oproti dvěma hlášením za rok 2014, kdy byla spotřeba 14 893 balení, stoupla spotřeba léčivého přípravku s obsahem anagrelidu za uplynulý rok na 17 186 balení. Konkrétně byly nahlášeny 4 případy renální insuficience a 3x srdeční selhání s jedním fatálním následkem u polymorbidní 75leté pacientky trpící rozsáhlou aterosklerózou projevující se převážně ischemickým onemocněním dolních končetin. I další nahlášené případy se týkaly kardiovaskulárních potíží, 1x byla hlášena Takotsubova kardiomyopatie společně s myelofibrózou a jednou komorová tachykardie. Vždy po jednom byly zaznamenány případy s bolestí hlavy a zad spolu s únavou a nevolností, zvýšená hladina jaterních enzymů, akutní žaludeční vřed s krvácením, anemie a jeden případ s respirační infekcí virového původu, která vyžadovala pouze symptomatickou léčbu a lékařem byla zhodnocena jako nesouvisící s uvedenou látkou. Všechny tyto nahlášené nežádoucí účinky jsou uvedené v souhrnu údajů o přípravku a jsou tudíž očekávané. Dále bylo nahlášeno 7 případů off-label use pro neregistrovanou indikaci přípravku s obsahem anagrelidu – polycythaemia vera. V těchto 7 případech bylo nahlášeno vždy po jednom případě nežádoucího účinku: trombocytopenie spolu s hypertenzní krizí, pancytopenie, anemie, gastrointestinální krvácení, paroxysmální fibrilace síní, renální poškození a uskřínutí střev.

Na účinnou látku **warfarin** bylo zaznamenáno celkem 14 hlášení podezření na nežádoucí účinky. 6x se jednalo o generalizované kožní reakce pravděpodobně alergické etiologie, s jedním případem nutně hospitalizace pacienta. V souvislosti s užíváním warfarinu jsme také zaznamenali hlášení na nežádoucí účinek kožní nekrózy s následnou Fournierovou gangrénou vyžadující operaci a dlouhodobou hospitalizaci pacienta v bezprostředním ohrožení života. Byly hlášeny i krvácivé komplikace s nutností hospitalizace pacienta, ve dvou případech šlo o intrakraniální krvácení, v jednom o krvácení do sklivce po intoxikaci warfarinem a v jednom případě šlo o krvácení, které se

manifestovalo jako podkožní hematom a hematom svalu. Další hlášení se týkala posttrombotického syndromu a trombózy srdeční komory s pravostranným srdečním selháním. Evidujeme i jeden případ s abnormálním sérovým kreatininem po lékové interakci s psycholeptiky a psychoanalytiky, vyžadující hospitalizaci pacienta.

Co se týče okruhu nových orálních antikoagulancií (NOAC), počet hlášení podezření na nežádoucí účinky je následující:

V roce 2015 bylo nahlášeno 8 případů NÚ na účinnou látku **dabigatran**, přímý inhibitor trombinu. Ve 3 případech se jednalo o krvácivé stavy s různou lokalizací a nutností hospitalizace pacienta. V zahrnutém počtu nahlášených případů je i jeden fatální případ. Pacient byl hospitalizován pro gastrointestinální krvácení po dvouletém užívání této látky a léčen idarucizumabem, specifickou látkou k reverzi účinku dabigatranu. Poté byl pacient převeden na nízkomolekulární heparin, avšak po dalších dvou týdnech utrpěl cévní mozkovou příhodu (blíže nespecifikovanou) s fatálním následkem. Co se týče dalších případů s krvácením, bylo nahlášeno i jedno další gastrointestinální krvácení a jedno krvácení do mozkového kmene s ohrožením života. Dále byly hlášeny tyto případy s nutností hospitalizace pacienta: Takotsubova kardiomyopatie, ischemická mozková příhoda a abnormální laboratorní testy (aPTT, TT, koncentrace dabigatranu v plazmě, ClCr). V jednom případě byla hlášena gastropatie a jednou pulpalózní vyrážka.

Další látkou ze skupiny NOAC je **rivaroxaban**, přímý inhibitor faktoru Xa. Za rok 2015 bylo na tuto látku nahlášeno 11 případů podezření na nežádoucí účinky. Ve spojitosti s ohrožením života bylo 1x nahlášeno žaludeční krvácení a 2x hematom. V jednom případě se jednalo o neúčinnost léčiva s výskytem cévní mozkové příhody a 2x byla hlášena fibrilace síní. Ve všech těchto vyjmenovaných případech musel být pacient hospitalizován. Dále byl vždy po jednom případě nhlášen posttrombotický syndrom, polékové poškození jater, trombóza povrchových žil a silné menstruační krvácení. Jeden případ zahrnoval celkové nežádoucí účinky, jako je zácpa, suchost úst, bolest žaludku a hlavy, dušnost, nevolnost, závrať a celková slabost.

Poslední ze skupiny NOAC registrovaných v ČR je léčivá látka **apixaban**, který působí stejně jako rivaroxaban, tedy přímou inhibicí faktoru Xa. V roce 2014 bylo zaznamenáno pouze jedno hlášení, a to na nedostatečný účinek léku, jehož důsledkem byla ischemická cévní mozková příhoda. Se stoupající spotřebou této látky bylo v roce 2015 nahlášeno 6 případů podezření na ne-

žádoucí účinek. V jednom případě byl nhlášen intracerebrální hematom s ohrožením života pacienta. Další hlášení s hospitalizací pacienta bylo v případě střevního krvácení společně s hypotenzí. U dalších dvou případů se jednalo o krvácení z nosu a u jednoho případu šlo o svědící vyrážku. Veškeré tyto nežádoucí účinky jsou popsány v souhrnu údajů o přípravku. Jediný nhlášený případ mimo očekávané nežádoucí účinky byl v případě pacienta, kterému byla druhý den po nasazení apixabanu v dávce 10 mg diagnostikována plicní mikroembolie. Nutno podotknout, že pacientovi byl nasazen apixaban pro již diagnostikovanou trombózu fibulární vény.

Antihypertenziva

Léčiva ovlivňující RAAS

V roce 2015 bylo nhlášeno celkem **41** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s **léčivy ovlivňujícími renin-angiotenzinový systém**. Hlášení na **ACE inhibitory** samotné nebo v kombinaci se vyskytla 27 krát, z toho 14 hlášení se týkala účinné látky perindopril. Mezi nhlášenými podezřeními na nežádoucí účinek se vyskytovalo široké spektrum reakcí, od méně závažných (např. mastné vlasy) až po závažné reakce typu angioedému vyžadující hospitalizaci pacienta. Alergické reakce byly současně i nejčastěji hlášeným typem nežádoucího účinku, celkem se jednalo o 6 hlášení. Ve srovnání s rokem 2014, kdy bylo přijato celkem 11 hlášení týkajících se suchého kašle, bylo v roce 2015 nhlášeno pouze jedno podezření na tento častý a očekávaný nežádoucí účinek ACE inhibitorů.

Na **sartany** nebo sartany v kombinaci bylo za rok 2015 přijato 15 hlášení. Častým nežádoucím účinkem hlášeným pro tuto skupinu léčiv byly bolesti, zejména pohybového aparátu – 6 případů. 3 případy se týkaly nežádoucích účinků ve vztahu ke gastrointestinálnímu traktu, jednalo se o nevolnost, zvracení, průjem.

Pouze 2 hlášení se týkala účinné látky **aliskiren**, u obou hlášení však byla přítomná i jiná souběžná antihypertenzivní medikace podezřelá na možnou příčinnou souvislost k nhlášenému nežádoucím účinku.

Kalciové blokátory

Z **deseti** podezření na nežádoucí účinek ve vztahu k **blokátorům kalciových kanálů** nhlášených v minulém roce 5 případů obsahovalo nežádoucí reakci zrudnutí, z toho u 4 případů se jednalo o zarudnutí obličeje. Všechna 5 hlášení se týkala účinné látky nitrendipin – kalciový blokátor dyhydropyridinového typu. Blokátor kalciových kanálů non-dihydropyridinového typu –

verapamil byl jako podezřelý lék uveden ve 3 přijatých hlášeních.

Beta blokátory

Ve skupině **beta blokátorů** bylo v roce 2015 přijato **12** podezření na nežádoucí účinek. 10 z těchto hlášení se týkala skupiny selektivních beta blokátorů, nejvíce zastoupenými léčivými látkami byly metoprolol a bisoprolol, každý po 5 hlášeních. Na betaxolol a karvedilol bylo přijato po jednom hlášení. Charakter jednotlivých hlášených reakcí byl různorodý, bez zjevné dominance určité skupiny nežádoucích účinků. Jedním ze závažných hlášených případů vyžadujících hospitalizaci pacienta byl pád a poranění hlavy v důsledku oběhového kolapsu, hypotenze a hyperglykémie. Tato hypotenze s následným oběhovým kolapsem byla pravděpodobně zapříčiněna rozsáhlou souběžnou medikací zahrnující kromě jiného diuretikum a 4 různá antihypertenzivní léčiva u polymorbidního pacienta.

Polypragmázie popsaná ve výše uvedeném případě se v různých obměnách vyskytuje ve většině hlášení podezření na nežádoucí účinek ve skupině antihypertenziv. Vzhledem k cílové skupině pacientů jsou častými souběžně podávanými léky látky ze skupiny statinů nebo antidiabetik. To společně s rozsáhlou osobní anamnézou pacientů často znesnadňuje posouzení kauzální souvislosti mezi podávaným léčivým přípravkem a hlášeným nežádoucím účinkem.

Perorální antidiabetika

V minulých letech jsme ve Zpravodaji neuváděli přehled hlášení pro skupinu perorálních antidiabetik, a to z důvodu jejich malého počtu: v roce 2013 bylo takových hlášení 16, stejně tak v roce 2014. V roce 2015 však počet hlášení na perorální antidiabetika stoupl na **55**, tudíž i ona si zasluhují podrobnější rozbor. Nárůst je zkršený celkem 19 hlášeními laktátové acidózy po metforminu, která shrnují šestnáctiletou zkušenost s tímto nežádoucím účinkem v jedné z okresních nemocnic (jedná se o údaje z odborné publikace); tento soubor z přehledu vyjímáme. I bez nich však SÚKL v minulém roce obdržel celkem 36 hlášení na perorální antidiabetika, více než dvojnásobek oproti minulosti. V šestnácti z nich byl jednou z podezřelých látek metformin, z toho 7x samostatně a 9x v kombinaci (nejčastěji s vildagliptinem nebo glimepiridem). V jedenácti hlášeních figuruje některý z gliptinů, z toho 6x samostatně (alogliptin, sitagliptin...), 4x se jedná o zmíněnou kombinaci metforminu a vildagliptinu a 1x o kombinaci metforminu a sitagliptinu. Třetí množinou je celkem 10 hlášení na glifloziny (inhibitory SGLT2), zatím nejnovější skupinu antidiabetik, a to vždy samostatně: 7x dapagliflozin, 2x empagliflozin, 1x kanagliflozin. Právě hlášení na nově používané glifloziny z velké části

vysvětlují nárůst oproti minulým létům. Z ostatních anti-diabetik obdržel SÚKL po jednom hlášení na liraglutid, lixisenatid a pioglitazon.

V diskutovaných 36 hlášeních je zaznamenáno 99 nežádoucích reakcí. Nejčastěji zmiňované reakce jsou kožní a alergické projevy (19x, např. erytém na různých částech těla, různé typy vyrážky, až již lokalizované či celotělové, u jednoho pacienta též bulózní pemfigoid). K dalším zmiňovaným reakcím patří infekce (13x, např. balanitida, vulvitida, vaginální mykóza, infekce močových cest, urosepse, sepse, septický šok, zánět pohrudnice). K podobně četným náleží reakce související s gastrointestinálním traktem (13x, např. sucho v ústech, obtížné polykání, nadměrná žízeň, nechut' k jídlu, zvracení, dyspepsie, nadýmání, bolest břicha, průjem, erozivní gastritida, pylorický vřed či akutní pankreatitida). U celkem pěti pacientů byly hlášeny různé projevy neúčinnosti antidiabetické léčby. Další čtyři hlášení popisují poruchu acidobazické rovnováhy: 3x laktátovou acidózu s podezřelou látkou metforminem a 1x metabolickou acidózu, kde je podezřelý dapagliflozin (od června 2015 do února 2016 probíhalo evropské přehodnocení gliflozinů kvůli případům atypické ketoacidózy). Z dalších uváděných reakcí lze zmínit různé celkové a nespecifické příznaky (10x, např. bolesti hlavy, bolesti dolních končetin, slabost, utahanost, podrážděnost), hypoglykémii (u tří pacientů včetně jednoho případu bezvědomí) a různé druhy otoků (u čtyř pacientů). U čtyř pacientů byly hlášeny poruchy močového ústrojí včetně jednoho případu uroteliálního karcinomu močového měchýře s podezřelou látkou pioglitazonem (dle příslušného souhrnu údajů o přípravku se karcinom močového měchýře vyskytuje s četností od 1/1000 do 1/100). Nejzávažnějším nežádoucím účinkem perorálních antidiabetik i nadále zůstává metabolická acidóza: všechny 4 spontánně nahlášené případy skončily úmrtím.

Nesteroidní antirevmatika

V roce 2015 obdržel SÚKL celkem **39** hlášení, u nichž alespoň jedna z podezřelých látek patřila k nesteroidním antirevmatikům (NSA). Z toho se 29 hlášení týkalo celkově podávaných NSA (v r. 2014 bylo takových hlášení 20), 10 hlášení popisovalo reakce při topické léčbě.

Mezi celkově podávanými NSA se v hlášeních nejčastěji objevoval ibuprofen (9x), nimesulid (6x), diklofenak (5x) a meloxikam (3x); další látky byly zmíněny pouze v jednom či dvou hlášeních: aceklofenak, celecoxib, diacerein, glukosamin, lornoxikam a indometacin. Uvedených 29 hlášení popisuje celkem 87 nežádoucích reakcí, z nichž 17 se týká dvou případů předávkování spojených s polypragmazií (včetně jednoho

úmyslného se smrtelnými následky), proto je z tohoto přehledu vyjímáme. Nejčastější popsané reakce jsou alergického typu, zahrneme-li též reakce, kde je tento podklad pravděpodobný, objevilo se jich celkem 21, např. fotosenzitivita, papulózní vyrážka, různé rozsáhlá kopřivka včetně generalizované, alergická vaskulární purpura, Quinckeho edém (u ibuprofenu), angioedém, otok dýchacích cest, dyspnoe, otok obličeje, otok penisu (u nimesulidu) a další. Druhou skupinou jsou reakce gastrointestinální (13x), např. bolest břicha, nevolnost, zvracení, vodnatý průjem, zácpa, nadýmání, aftózní stomatitida (u meloxikamu), pyróza, perforovaný duodenální vřed, kolagenní kolitida apod. V hlášeních jsou vícekrát zmíněny i neurologické účinky (8x, např. bolest hlavy, lumbosakrální bolest, kognitivní porucha, vertigo), kardiovaskulární a krevní poruchy (5x, nedostatečně kontrolovaná hypertenze, toxické poškození kostní dřevě, bolest na hrudi a palpitate) a reakce celkové (4x, chřipkové příznaky, zvýšená tělesná teplota, zimnice, třesavka). U čtyř pacientů (z toho tři léčených ibuprofenem) byly hlášeny poruchy ledvinových funkcí a moči (6x) včetně renální nedostatečnosti s hyperkalcémií a abnormálními zbarvení moči. Jiný typ reakcí se v hlášeních objevil ojediněle, např. abnormální jaterní testy (u nimesulidu) nebo svalový absces (u ibuprofenu).

Pokud jde o lokálně podávaná nesteroidní antirevmatika, SÚKL obdržel v minulém roce 10 hlášení, z toho v devíti případech byl podezřelou látkou ketoprofen a v jednom případě mast obsahující ibuprofen a heparinoid. U masti s ibuprofenem a heparinoidem se jednalo o chybné podání na porušenou pokožku u pacienta alergického na kyselinu acetylsalicylovou a následná místní reakce musela být v konečném důsledku řešena transplantací kůže. Z devíti hlášení, kde byl podezřelý ketoprofen, hlásitelé v sedmi případech pozorovali fotosenzitivní alergickou reakci. Diskutovaných 10 hlášení popisuje celkem 18 nežádoucích reakcí, a to výhradně lokálních: kromě fotosenzitivity např. erytém, vyrážku, puchýře, otok, bolest apod. Účinky místně podávaného ketoprofenu (přípravky Fastum gel, Keplat, Ketonal a Prontoflex) SÚKL dlouhodobě sleduje, neboť tato látka byla v letech 2010–2011 předmětem celoevropského přehodnocení z důvodu fotosenzitivity. Ještě v roce 2005 bylo po topickém ketoprofenu hlášeno 52 fotosenzitivních kožních reakcí. Po informační kampani a změně způsobu výdeje (nyní pouze na lékařský předpis) počet těchto reakcí významně poklesl a zůstává stabilní: v roce 2014 jich bylo pět a v loňském roce sedm.

Antipsychotika

V roce 2015 bylo na SÚKL nahlášeno **35** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užívá-

ním antipsychotik. Z celkového počtu hlášení byl až ve 20 případech popsán současný výskyt abúzu (abúzu nikotinu, alkoholu, marihuany či halucinogenů). Zneužívání návykových látek schizofreniky patří mezi časté klinicky závažné komorbidity a bývá ve většině případů součástí tzv. duální diagnózy, tj. schizofrenie a abúzus.

Látkou podezřelou z vyvolání nežádoucího účinku byl nejčastěji samotný olanzapin (7 případů) nebo olanzapin podávaný v kombinaci s dalšími antipsychotiky, zejména s kvetiapiinem a risperidonem (7 případů).

V souvislosti s intramuskulární aplikací či perorálním užíváním **olanzapinu** samotného nebo v kombinaci s jinými antipsychotiky bylo hlášeno celkem 7 případů sedace a 8 případů zvýšení tělesné hmotnosti. Sedace patří mezi známé, velmi často se vyskytující nežádoucí účinky olanzapinu (vyskytuje se u více než 1 z 10 pacientů léčených olanzapinem). Je známo, že olanzapin ovlivňuje metabolismus a u některých pacientů může vést až k rozvoji metabolického syndromu. Zvýšení tělesné hmotnosti či zvýšená chuť k jídlu patří mezi očekávané nežádoucí účinky olanzapinu. U pacientů užívajících olanzapin má být tělesná hmotnost pravidelně monitorována a to před zahájením léčby, dále 4, 8 a 12 týdnů po zahájení podávání olanzapinu a následně každé 3 měsíce.

V souvislosti s podáváním **risperidonu** byly hlášeny 4 případy hyperprolaktinémie. Zvýšení hladiny prolaktinu je známým nežádoucím účinkem léčivých přípravků obsahujících risperidon. Ošetřující lékař by se měl pacienta aktivně zeptat na projevy spojené s hyperprolaktinemií (bolesti prsou, poruchy menstruačního cyklu, sexuální dysfunkce a další). U pacientů s projevy hyperprolaktinémie by následně měla být stanovena hladina prolaktinu v plazmě. U pacientů s existující hyperprolaktinemií a u pacientů s prolaktin-dependentními tumory je nutno přípravky obsahující risperidon podávat s opatrností.

Antiepileptika

V souvislosti s užíváním antiepileptik bylo v roce 2015 na SÚKL nahlášeno celkem **34** případů podezření na nežádoucí účinek. Nejvíce případů bylo hlášeno na lamotrigin (7 případů) a gabapentin (6 případů).

V souvislosti s užíváním **lamotriginu** byly hlášeny zejména kožní nežádoucí reakce, a to celkem 6 případů. Kožní reakce zahrnovaly 3 případy exantému, 1 případ syndromu DRESS (léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky) a 1 případ toxické epidermální nekrolýzy. Výskyt nežádoucích kožních reakcí, včetně závažných kožních reakcí (SCARs) je v souvis-

losti s užíváním lamotriginu očekávaný a projevuje se zejména v průběhu prvních osmi týdnů od zahájení terapie. U pacientů, u nichž došlo v souvislosti s užíváním lamotriginu k rozvoji závažných kožních reakcí (SJS, TEN, DRESS), nesmí být lamotrigin nikdy znovu nasazen.

V souvislosti s užíváním **gabapentinu** byly hlášeny 2 případy bolestí hlavy, dále 1 případ svědění a otoku dolních končetin, 1 případ elevace jaterních enzymů (ALT, AST) a 1 případ močové inkontinence a zvýšené frekvence močení. Bolest hlavy je popsána jako častý nežádoucí účinek při užívání gabapentinu (vyskytuje se až u 1 z 10 pacientů užívajících gabapentin). Periferní, ale i generalizované otoky, elevace jaterních enzymů (AST, ALT) a močová inkontinence rovněž patří mezi očekávané nežádoucí účinky gabapentinu.

Hypolipidemika

V roce 2015 přijal SÚKL **34** hlášení, u nichž bylo jednou z podezřelých látek hypolipidikum. Z tohoto počtu se 27 hlášení týkalo statinů a v sedmi hlášeních byl uveden fenofibrát. Jedno z hlášení popisuje úmyslnou otravu několika léčivými přípravky, která skončila úmrtím. Ze **statinů** se v hlášeních nejčastěji objevoval atorvastatin (21x, z toho 2x společně se simvastatinem a 1x společně s rosuvastatinem), dále simvastatin (5x), fluvastatin (2x) a rosuvastatin (2x). Tato skupina 27 hlášení zahrnuje celkem 86 nežádoucích reakcí, z nichž nejvíce se týká svalového aparátu (33x) včetně imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie (13x, nahlášeno z literárního článku popisujícího desetileté sledování), svalové slabosti (11x) a myalgie (6x). Další 13 reakcí je celkových či neurologických (např. únava, slabost, bolesti hlavy, parestezie končetin, pád, roztržitost, paměťový deficit a další). 8 reakcí se týká kůže a vlasů (zrudnutí, kopřivka, makulózní vyrážka, svědění kůže, svědění kůže celého těla, mastná kůže, mastné vlasy, vypadávání vlasů apod.). Ostatní orgánové systémy se mezi reakcemi objevují spíše sporadicky, za zmínku stojí účinky kardiovaskulární (7x, např. zrychlený tep, otok dolních končetin, arytmie, infarkt myokardu apod.) a účinky gastrointestinální (3x, dyspepsie s nadýmáním, plynatost, průjem). Při interpretaci hlášení je třeba mít na paměti, že některá hlášení zmiňují i podezřelou látku jiného druhu než pouze hypolipidemika, tudíž zachycené reakce mohou souviset i s nimi nebo se základním onemocněním, pro které jsou léčivé přípravky podávány. 7 hlášení s podezřelou látkou **fenofibrátem** obsahuje celkem 11 reakcí, z nichž největší počet se týká poruch krve a krvetvorby (4x, hemolytická anemie, anemie, neutropenie, toxické poškození kostní dřene) a trávicího ústrojí (3x, suchost úst, nevolnost, průjem). Další reakce se vysky-

tují jednotlivě, např. závratě, fotosenzitivní reakce, či zvýšený sérový myoglobin.

Kontrastní látky

Kontrastní látky (KL) jsou používány ke zvýraznění zobrazovaných struktur při vyšetření. Během minulého roku jsme obdrželi celkem **31** hlášení na tuto skupinu látek, přičemž 24x se hlášení týkala rentgen kontrastních látek a 7x šlo o látky používané při magnetické rezonanci. Nejčastěji byly hlášeny různé projevy alergické reakce včetně dušnosti, poklesu krevního tlaku a exantému.

Celkem 25x byly hlášené nežádoucí účinky klasifikovány jako závažné a 1x došlo k úmrtí pacientky v těsné časové souvislosti s podáním dimeglumini gadobenas. Byla zahájena kardiopulmonální resuscitace, pacientka byla zaintubována, pro komorovou fibrilaci byla opakovaně provedena defibrilace, byla podána příslušná medikace intravenózně i intraoseálně, nicméně pacientka i přes výše uvedenou léčbu zemřela. Pitva stanovila jako příčinu smrti anafylaktický šok.

Nejvíce případů (14) se týkalo jodové kontrastní látky iomeprol, jednalo se opět o projevy alergie (erytém, kopřivka, tachykardie, dušnost) s různým stupněm závažnosti, 2x došlo až k ohrožení života. U 83letého pacienta došlo k rozvoji alergické reakce i přes premedikaci prednisonem. Objevily se vícečetné zarudlé makuly a papuly na trupu i končetinách, zarudnutí v obličejí. Reakce po podání kortikoidů zcela vymizela.

V roce 2015 jsme obdrželi 5x hlášení na iodixanol, jednalo se o následující nežádoucí účinky: exantém, zvracení, nevolnost, bradykardie, hypotenze, kardiovaskulární kolaps.

Dále nám bylo zasláno 3x hlášení na iopromid, popsané reakce byly parestezie končetin, presynkopa, nevolnost, dyspnoe, kopřivka, pokles krevního tlaku.

Antidepresiva

V souvislosti s užíváním antidepresiv bylo v roce 2015 na SÚKL nahlášeno celkem 28 případů podezření na nežádoucí účinky antidepresiv. Nejvíce případů se týkalo účinné látky sertralin (11 případů).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky sertralínu byla různorodá, po dvou případech byla hlášena epistaxe, průjem, malátnost, závrat, synkopa a nadměrné pocení. Všechny uvedené nežádoucí účinky jsou u pacientů užívajících sertralin očekávané. Dále byl nahlášen 1 případ Stevens-Johnsonova syndromu, 1 případ arytmie typu Torsade de pointes a 1 případ serotoninového syndromu. Tyto závažné nežádoucí účinky jsou u paci-

entů užívajících sertralin rovněž očekávané. U pacientů s rizikovými faktory pro prodloužení QT intervalu či při konkomitantním podávání jiných serotoninergních látek je nutná opatrnost. Současná léčba sertralínem a ireverzibilními inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) je vzhledem k riziku vzniku serotoninového syndromu kontraindikována.

Antacida

V r. 2015 bylo nahlášeno celkem **19** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antacid.

Nejvíce hlášení se objevilo na léčivou látku **omeprazol** (10), dále na **esomeprazol** (4). Z dalších antacid se v hlášeních vyskytli **pantoprazol** (3) a v 1 hlášení **rabeprazol** a **ranitidin**. U **omeprazolu** bylo 9 pacientů z 10 na polyterapii, pouze jeden pacient měl monoterapii. U tohoto pacienta se objevily 3 očekávané nežádoucí účinky – zarudnutí, pocit horka a celková slabost a dva neočekávané nežádoucí účinky – chladné ruce a nohy, pocit tlaku. U ostatních 9 pacientů byly zaznamenány především očekávané nežádoucí reakce jako rozmazané vidění, suché sliznice, svědění, celková slabost, současně s nimi byly nahlášeny i některé neočekávané nežádoucí účinky, které však v některých případech souvisely s polyterapií. U ostatních antacid (esomeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ranitidin) byly nejvýraznější očekávané nežádoucí účinky opět podobné – suchost sliznic, pocit slabosti, svědění kůže, bolest břicha a horečka.

Bisfosfonáty a denosumab

V souvislosti s léčivými přípravky ze skupiny **bisfosfonátů** přijal SÚKL v roce 2015 celkem **14** hlášení podezření na nežádoucí účinky. Z toho se 9 hlášení týkalo ibandronátu, 4 zoledronátu a jedno ibandronátu v kombinaci s klodronátem. 5 hlášení popisovalo osteonekrózu čelisti, v jednom případě v souvislosti s extrakcí zubu, v jednom se špatně padnoucí zubní protézou a ve dvou dalších v souvislosti s onkologickým onemocněním. U jednoho pacienta bez rizikových faktorů se osteonekróza čelisti zpočátku projevila jako akutní pravostranná maxilární a etmoidální rinosinusitida, s abscesem v pravém parafaryngeálním prostoru a infraorbitální krajině a s pravostrannou postseptální orbitocelulitidou bez exponované nekrotické kosti, přičemž podezření na osteonekrózu vzniklo pooperačně. Další hlášení popisovala ztrátu zubů bez osteonekrózy, zánět čelisti bez osteonekrózy, zhoršení renálních funkcí u pacienta trpícího onkologickým onemocněním při konkomitantní léčbě nesteroidními antiflogistiky (nimesulidem a ibuprofenem). Další 6 hlášení popisovalo bolest kostí nebo kloubů a příznaky podobné chřipce, ve 2 případech společně s dysfagií.

Na přípravky obsahující **denosumab** obdržel SÚKL během roku 2015 celkem **10** hlášení. Nejčastěji uvedený nežádoucí účinek byla osteonekróza čelisti u celkem 5 pacientů, ze kterých 3 měli v anamnéze rizikové faktory pro vznik této komplikace, včetně předchozí léčby bisfosfonáty, souběžné léčby glukokortikoidy, onkologického onemocnění s chemoterapií a extrakce zubů. Osteonekróza čelisti se vyvinula také u 2 pacientů bez známých rizikových faktorů. Dále byla nahlášena atraumatická zlomenina diafýzy femuru u jednoho pacienta, tj. fraktura vzniklá bez odpovídajícího traumatického mechanismu.

Všechny uvedené nežádoucí účinky jsou u těchto přípravků známy a popsány v SPC.

Lokální anestetika

V souvislosti s použitím lokálních anestetik bylo nahlášeno celkem **14** případů podezření na nežádoucí účinky, z toho bylo 9 hlášení na bupivakain hydrochlorid, 2 hlášení na trimekain hydrochlorid, 2 hlášení na artikain hydrochlorid a 1 hlášení na lidokain hydrochlorid.

U **bupivakainu** se ve všech 9 případech jednalo o hlášení na neúčinnost léčivého přípravku při císařském řezu v jednom zdravotnickém zařízení. Závada v jakosti ani nesprávné podání nebylo prokázáno, příčina zůstává nejasná.

Jedno z hlášení na **trimekain** uvádělo oběhový kolaps a bradykardii. Tato reakce je popsána v SPC a nejčastěji se objevuje ve spojení s chybným intravazálním podáním trimekainu.

U 40leté pacientky se po podání **artikainu** při zubním zákroku vyskytla alergická reakce manifestující se typickým otokem a kopřivkou v obličeji. Pacientka měla podobnou reakci již dříve po podání trimekainu. Tato reakce si vyžádala 7 denní hospitalizaci s aplikací i.v. kortikoidů. U jiné pacientky se 10 minut po podání **artikainu** při zubním zákroku objevila nevolnost, dyspnoe s dušením, tlak na hrudi a následovala ztráta vědomí. Následné testy však neprokázaly hypersenzitivní reakci na artikain. Uvedené reakce se nejčastěji vyskytují při předávkování nebo chybném intravazálním podání lokálního anestetika.

Závěr

Uvedený přehled hlášených podezření na NÚ uvádíme ze dvou důvodů. Především chceme být transparentní a chceme upozorňovat na důležité, časté a zajímavé případy, které nám nahlásili lékaři, lékárníci, další zdravotníci a také pacienti. Druhým důvodem je připomenutí, jaké NÚ se mohou vyskytovat, na co si v léčbě dávat pozor a také čeho si všimnout a co hlásit. Upozorňujeme, že u všech podezření na závažný nebo neočekávaný NÚ platí zákonná povinnost nahlásit je SÚKL. Všechna hlášení jsou pečlivě hodnocena v rámci ostatních hlášení z ČR, ale jsou zároveň odesílána do evropské databáze NÚ, kde ve velkém počtu závažných hlášení z celého světa je snáze možno objevit nové důležité informace o rizicích léčivých přípravků.

Hlášení z ČR přijatá za r. 2015 v naprosté většině potvrzují známý bezpečnostní profil jednotlivých léčivých přípravků. Některá jsou sice neočekávaná, ale u těch kauzální vztah s podaným léčivým přípravkem není jasný. Pokud jde o typ hlášených reakcí, nejčastěji se jedná o různé projevy lékové hypersenzitivity. Relativně často jsou alergické reakce hlášeny zejména po antibiotikách a kontrastních látkách. Mezi zajímavé NÚ, které zvýšeně sledujeme a v loňském roce byly nahlášeny, i když v nevelkém počtu, patří např. trombóza po perorální antikoncepci, ektopická těhotenství a perforace dělohy po nitroděložním tělísku s levonorgestrellem, závažná krvácení po nových orálních antikoagulancích, metabolická acidóza po metforminu či atypická ketoacidóza po gliflozinech, fotosenzitivní reakce po NSA (zejména po topickém ketoprofenu), výrazné zvýšení tělesné hmotnosti po olanzapinu, závažné kožní reakce po antiepileptikách (zejména po lamotriginu), myopatie po statinech, osteonekróza čelisti po bisfosfonátech a denosumabu. Některá hlášení ukazují na pravděpodobně zbytečné NÚ po chybném použití léčivého přípravku (např. kombinace několika statinů, intravazální podání lokálních anestetik).

Děkujeme všem, kteří nám nahlásili svá podezření na NÚ léčivého přípravku. Napomáhají tím lepšímu sledování a zajištění bezpečnosti léčby.