

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

V minulém čísle zpravodaje jsme podrobně referovali o nežádoucích účincích (NÚ), které byly během r. 2016 nahlášený v souvislosti s podáním vakcín. Nyní pokračujeme v informování o NÚ, které byly v předchozím roce nahlášený SÚKL v souvislosti s jinými léčivými přípravky. Protože je toto téma značně rozsáhlé, rozdělujeme je mezi současné a příští číslo zpravodaje. V tomto čísle přinášíme informace o NÚ antibiotik, antikoagulancií, antidiabetik, antipsychotik, nesteroidních antirevmatik, kontrastních látek, hypolipidemik, bisfosfonátů, lokálních anestetik, antacid a nitroděložních tělísek s levonorgestrellem. Informace o NÚ nahlášených SÚKL v souvislosti s podáváním dalších léčivých přípravků, resp. jejich skupin, přineseme v příštím čísle.

Hlášené NÚ nitroděložních tělísek s obsahem levonorgestrelu mají v roční statistice NÚ zvláštní postavení. Je jich relativně hodně, co do počtu hlášení se mezi zde uvedenými skupinami přípravků dostávají na druhé místo po antibiotikách. Není to však způsobeno tím, že by tato tělíška byla zvýšeně nebezpečná. Skutečný důvod relativně vysokého počtu hlášení NÚ spočívá ve specifickém velmi pečlivém sledování v rámci Programu péče o uživatele nitroděložního systému. Vyplývá z toho, že pokud by obdobně důkladný systém sledo-

vání NÚ fungoval pro všechny léčivé přípravky, byly by počty hlášených NÚ pravděpodobně mnohonásobně vyšší a to by umožnilo dobře poznat skutečná rizika léčivých přípravků včetně jejich frekvence výskytu.

V tomto čísle zpravodaje pokračujeme v minule nově zavedené rubrice Závěry hodnocení bezpečnosti léčivých látek v rámci EU, kde v přehledné tabulce uvádíme, co nového z rizik léků bylo prokázáno (a doplněno do SPC) na základě evropského sledování a hodnocení bezpečnosti v uplynulém kvartálu.

15. 8. došlo k významné změně v používání léčivých přípravků Stopex na suchý kašel 30 mg tablety a Meddex Vicks pastilky na suchý kašel s medem. Vzhledem k závažnému riziku zneužívání byl od tohoto data změněn jejich způsob výdeje z výdeje bez lékařského předpisu na výdej pouze na lékařský předpis. Tomuto tématu je věnován článek o dextromethorfanu.

Lékařům, kteří pacientům předepisují metformin nebo léčí pacienty, kteří jej užívají, je určena informace o rozšíření indikace metforminu a potřebě lépe sledovat a dokumentovat riziko laktátové acidózy v závěru tohoto čísla zpravodaje.

Obsah

Úvod

Nahlásili jste nám...

Fingolimod - paroxysmální tachykardie vzniklá po čtyřech letech užívání

▶ strana 1

Extrakt z Ginkgo biloba – alergická kožní reakce

Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

▶ strana 2

Nežádoucí účinky léčiv v roce 2016 (1. část)

▶ strana 5

Dextromethorfan - zneužívání a změna způsobu výdeje

▶ strana 9

Metformin – rozšíření indikace a dotazník v souvislosti s nežádoucím účinkem laktátová acidóza

▶ strana 10

Nahlásili jste nám...

Fingolimod - paroxysmální tachykardie vzniklá po čtyřech letech užívání

Přípravek Gilenya (fingolimod) je indikován v monoterapii jako léčba modifikující průběh onemocnění (DMT, disease modifying therapy) u vysoce aktivní relabující-remitentní formy roztroušené sklerózy u dospělých pacientů.

Zahájení léčby přípravkem Gilenya často vede k přechodnému poklesu srdeční frekvence a může být také spojeno se zpomalením atrioventrikulárního převodu, ojedinelé byl hlášen přechodný spontánně se upravující kompletní AV blok.

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

SÚKL

Bradykardie po první dávce začíná během jedné hodiny a je nejvyšší během 6 hodin. Tento efekt po podání dávky přetrvává v následujících dnech, i když je obvykle mírnější a většinou odezní během následujících týdnů.

Při pokračujícím podávání se průměrná srdeční frekvence vrací k výchozím hodnotám do jednoho měsíce. Abnormality převodního systému jsou typicky přechodné a asymptomatické. Většinou nevyžadují léčbu a upraví se během 24 hodin po prvním podání léčiva.

Všichni pacienti musí být monitorováni po dobu 6 hodin s ohledem na subjektivní a objektivní příznaky bradykardie, s měřením srdeční frekvence a krevního tlaku každou hodinu. Během těchto 6 hodin je doporučeno i kontinuální monitorování EKG.

Od roku 2012 SÚKL obdržel celkem 14 hlášení, která popisovala podezření na kardiologické nežádoucí účinky v souvislosti s užíváním fingolimodu.

V sedmi hlášeních se objevily nežádoucí kardiologické účinky do šesti hodin od nasazení fingolimodu a zahrnovaly zejména bradykardii nebo AV blok I a II. stupně. U tří případů došlo k objevení těchto nežádoucích účinků až po více než 14 hodinách od první dávky, ale stále ještě v intervalu 24 hodin. U jedné pacientky to bylo pravděpodobně způsobené tím, že pozila druhou dávku v jednom dni, místo předepsané jedné dávky, s úmyslem zvýšit léčebné účinky terapie. Nežádoucí účinky zaznamenané u těchto případů jsou totožné s první skupinou (AV blok a/nebo bradykardie). U dvou případů s projevem bradykardie a fibrilace síní není znám

odstup od zahájení léčby, v případě pacienta s fibrilací však ošetřující lékař tento nežádoucí účinek nepřisuzoval působení fingolimodu. Další hlášení popisuje palpitaci spojenou s podrážděností, která se objevila až 7 dní po začátku terapie. Tato hlášení naznačují, že většina pacientů vykazuje příznaky zpomalení nebo jiných změn srdečního rytmu krátce po nasazení léčby.

V minulém roce však SÚKL obdržel hlášení o pacientce, která užívala fingolimod v předepsané dávce po čtyři roky bez obtíží a bez jakékoli další medikace. Poté začala trpět opakovanou paroxysmální tachykardií a palpitacemi vždy přibližně 2–3 hodiny po každém užití fingolimodu. Terapie proto musela být ukončena. Tento případ ukazuje, že objevení se možných kardiologických nežádoucích účinků není vyloučené ani po dlouhodobém bezproblémovém užívání léčiva.

Extrakt z Ginkgo biloba – alergická kožní reakce

Přijali jsme hlášení podezření na nežádoucí účinek způsobený léčivou látkou extrakt z Ginkgo biloba, které hlásila pacientka. Žena ve věku 42 let užívala 40 mg 2 x denně jako prevenci migrény. Tato indikace však v souhrnu informací o přípravku není uvedena a jednalo se tedy o použití off label. Léčivý přípravek je vydáván

bez lékařského předpisu, tedy i bez rady lékaře. Zhruba po měsíci užívání se u pacientky objevila drobná vyrážka po celém těle a přibližně pětcentimetrové ložisko lokalizované kopřivky na stehně, které přetrvávalo asi týden. Také se střídavě objevovaly prchavé červené svědící skvrny až do velikosti dlaně, přetrvávaly na kůži

5 minut až hodinu. Při užívání extraktu z Ginkgo biloba jsou alergické kožní reakce očekávané, avšak vyskytují se vzácně, stejně tak jako bolesti hlavy, pro které byl přípravek preventivně užíván. Žena po uplynutí dalších 14 dnů extrakt vysadila a do 48 hodin zaznamenala zlepšení stavu.

Závěry hodnocení bezpečnosti léčivých látek v rámci EU

V rámci evropského hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) dochází ke změnám bezpečnost-

ních informací týkajících se léčivých látek. V následujícím přehledu najdete seznam léčivých látek, u kterých došlo ke změnám,

kteřé byly schváleny v průběhu jednání farmakovigilančního výboru (PRAC) ve 2. čtvrtletí 2017.

alglukosidasa alfa	přidání nežádoucích účinků otok, indurace a extravazace v místě infuze (frekvence není známa)
anagrelid	přidání upozornění na plicní hypertenzi, zvýšení frekvence nežádoucího účinku plicní hypertenze (nyní frekvence méně časté)
baklofen (perorální LP)	přidání upozornění na rhabdomyolýzu při náhlém vysazení léku a při předávkování, pozměnění upozornění pro pacienty s poruchou ledvin na možnou toxicitu, přidání nežádoucího účinku syndrom spánkové apnoe (týkající se pacientů závislých na alkoholu) (s frekvencí není známo)

bedaquilin	úprava upozornění na interakci s antiretrovirotiky
karbidopa, levodopa	přidání upozornění na dopaminový dysregulační syndrom a přidání nežádoucího účinku dopaminový dysregulační syndrom (frekvence není známo)
konestat alfa	vynětí doporučení provést kožní test (skin prick test) pro zkříženou reaktivitu s kravským mlékem a vynětí požadavku na zařazení informace týkající se protokolu o provedení kožního testu (skin prick test) z důvodu možného rizika zkřížené reaktivity u pacientů s alergií na kravské mléko z edukačního materiálu
dapagliflozin	aktualizace stávajícího upozornění, které souvisí s diabetickou ketoacidózou
daptomycin	aktualizace upozornění na eozinofilní pneumonii, upřesnění nežádoucího účinku eozinofilní pneumonie
deferasirox	doplnění upozornění na závažné kožní reakce, přidání nežádoucího účinku léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) (s frekvencí vzácné)
denosumab	přidání upozornění na osteonekrózu zevního zvukovodu, doplnění nežádoucího účinku osteonekróza zevního zvukovodu (frekvence není známo)
dulaglutid	přidání nežádoucích účinků hypersenzitivita (frekvence méně časté), anafylaktická reakce a angioedém (frekvence vzácné)
edoxaban	přidání nežádoucích účinků závratě, bolest hlavy a bolest břicha pro NVA a VTE (frekvence časté)
empagliflozin, empagliflozin+metformin	aktualizace stávajícího upozornění, které souvisí s diabetickou ketoacidózou a týká se výskytu smrtelných případů, přidání nežádoucích účinků vyrážka (frekvence časté), urtikárie (méně časté) a angioedém (není známo)
finasterid	přidání upozornění na změny nálad, deprese a ojediněle sebevražedné myšlenky
guanfacin	přidání nežádoucího účinku erektilní dysfunkce (frekvence není známo)
ibrutinib	doplněno upozornění na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) v souvislosti s předcházející nebo současnou imunosupresivní terapií, upozornění na hypertenzi, přidány nežádoucí účinky SJS (frekvence není známo) a lomivost nehtů (frekvence časté)
insulin degludek, liraglutid	přidání nežádoucích účinků cholelitiáza, cholecystitida (frekvence méně časté)
interferon alfa-2b	přidání upozornění na reaktivaci HBV a na HCV/HBV koinfekci, přidání nežádoucích účinků: perikarditida (frekvence méně časté), reaktivace viru hepatitidy B u koinfikovaných pacientů s HCV/HBV (frekvence není známo) a pigmentace jazyka (frekvence není známo)
irbesartan, hydrochlorothiazid	přidání nežádoucího účinku trombocytopenie souvisejícího s irbesartanovou komponentou (frekvence není známo)
ketokonazol	přidání upozornění na interakci s edoxabanem a isavukonazolem
letrozol	přidání nežádoucího účinku bolest na hrudi (s frekvencí časté), hyperbilirubinemie a žloutenka (s frekvencí méně časté), zvýšení frekvence nežádoucího účinku artritida a palpatace (nyní frekvence časté)

Nežádoucí účinky léčiv

lurasidon	doplnění nežádoucího účinku hyponatrémie (frekvence méně časté), úprava frekvencí nežádoucích účinků: hypersenzitivita, vyrážka, pruritus (nyní frekvence časté) a angioedém (nyní vzácné)
lumakaftor, ivakaftor	aktualizace upozornění na závažné respirační příhody, doplnění upozornění pro pacienty s pokročilým onemocněním jater, upravení upozornění na kataraktu u pacientů léčených kombinací LUM/IVA
merkaptopurin	přidání upozornění na vyšší náchylnost k infekcím a upozornění pro pacienty s vrozenou mutací v genu NUD15, přidání nežádoucích účinků bakteriální a virové infekce, infekce spojené s neutropenií (frekvence méně časté)
naltrexon, bupropion	úprava upozornění na sebevraždy a sebevražedné chování, aktualizace upozornění na hepatotoxicitu, zvýšení frekvence nežádoucího účinku zvýšení hladiny jaterních enzymů (nyní frekvence méně časté)
nintedanib (pro idiopatickou plicní fibrózu)	aktualizace upozornění na závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů, krvácení, gastrointestinální perforace, přidání nežádoucího účinku dehydratace (frekvence méně časté)
nintedanib (onkologické indikace)	přidání nežádoucího účinku pankreatitida (frekvence méně časté)
pembrolizumab	přidání nežádoucího účinku sarkoidóza (s frekvencí vzácné)
rabeprazol	přidání nežádoucího účinku mikroskopická kolitida (frekvence není známo)
radium (223Ra) dichlorid	doplněno upozornění týkající se gastrointestinální toxicity
regorafenib	přidání nežádoucího účinku dehydratace (frekvence časté)
rivaroxaban	přidání upozornění na závažné kožní reakce včetně SJS/TEN, doplnění nežádoucího účinku SJS/TEN (frekvence velmi vzácné)
rotavirus vaccine pantavalent (live, oral)	aktualizace textů provázejících léčivý přípravek, která se týká zdůraznění možného rizika intususcepce
telbivudin	úprava upozornění na laktátovou acidózu
teriflunomid	úprava upozornění na respirační reakce, přidání nežádoucích účinků intersticiální plicní onemocnění, akutní hepatitida, poruchy nehtů, astenie (všechny s frekvencí není známo)
trabectedin	přidáno upozornění na syndrom kapilárního úniku, přidání nežádoucího účinku syndrom kapilárního úniku (frekvence méně časté)
trametinib	přidání nežádoucího účinku fotosenzitivní reakce při léčbě trametinibem v kombinaci s dabrafenibem (frekvence časté)
umeklidinium bromid	doplnění nežádoucího účinku zvýšení nitroočního tlaku (s frekvencí není známo)
zoledronová kyselina (určená k léčbě karcinomu a zlomenin)	úprava varování týkajícího se osteonekrózy jiných částí těla, doplnění nežádoucího účinku osteonekróza jiných částí skeletu zahrnující osteonekrózu kyčle a stehenní kosti (frekvence velmi vzácné)

Podrobnější informace k jednotlivým změnám naleznete na stránkách SÚKL:

www.sukl.cz/leciva/rozhodnuti-ek-dohoda-cmdh

k centralizovaně registrovaným přípravkům na stránkách EMA (ema.europa.eu)

Nežádoucí účinky léčiv v roce 2016 (1. část)

Níže je uveden přehled hlášených podezření na nežádoucí účinky některých léčiv, která SÚKL obdržel během r. 2016. Vybráme pouze léčiva a jejich skupiny, ke kterým bylo zasláno více hlášení – léčiva, k nimž byly hlášeny pouze jednotlivé případy, uvedena nejsou. Druhá část léčiv, k nimž jsme obdrželi více hlášení, bude prezentována v příštím čísle zpravodaje.

Je třeba upozornit, že SÚKL přijímá **podezření** na nežádoucí účinky. Ne všechny případy, které jsou hlášeny, jsou ve skutečnosti nežádoucí účinkem podezřelého léku. Může se jednat o potíže, způsobené vlastní chorobou, jinými současně podávanými léky nebo stavem vzniklým ze zcela jiného důvodu nebo náhodně. Teprve podrobné zhodnocení každého jednotlivého případu společně s širším pohledem na jiné podobné případy může významně podpořit kauzální vztah mezi užitým léčivem a reakcí, resp. nežádoucím účinkem. Čím více hlášení má SÚKL k dispozici, tím spolehlivější výsledky přináší jejich hodnocení.

Počty hlášení na jednotlivé léčivé přípravky, léčivé látky či jejich skupiny však rozhodně samy o sobě nevypovídají o skutečných rizicích. Neplatí zde vztah, že léčiva s větším počtem hlášení jsou méně bezpečná než ta, k nimž jsme obdrželi menší počet hlášení. V ČR (ale obecně i jinde ve světě) se hlásí jen velmi málo – odhaduje se, že je hlášeno jen 1-5 % závažných nežádoucích účinků, které jsou v klinické praxi pozorovány. Při malých číslech pak snadno dochází ke zkreslení.

SÚKL usiluje o zvyšování hlášení podezření na nežádoucí účinky, aby díky jejich následnému hodnocení mohl zajišťovat co nejvyšší bezpečnost léčivých přípravků používaných v ČR.

Antibiotika

Za uplynulý rok bylo přijato **225** hlášení nežádoucích účinků v souvislosti s podáváním antibiotik, což představuje 6 % z celkového počtu 3 695 všech hlášení v uplynulém roce. Oproti roku 2015 byl zaznamenán mírný nárůst o 20 nahlášených případů.

Až 70 % hlášení nežádoucích účinků na antibiotika představují hlášení v souvislosti se širokou skupinou beta-laktamových antibiotik (108), makrolidů (34) a fluorochinolonů (18). Tato skutečnost odpovídá vysokým

ročním spotřebám antibiotik patřících do těchto skupin.

Na **amoxicilin** a amoxicilin v kombinaci s kyselínou klavulanovou bylo přijato 57 hlášení, čímž se tato látka dostala na pátou pozici v seznamu léčivých látek s nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky. Kožní reakce (42 hlášení) představovaly převážnou většinu reakcí. V šestnácti případech reakce vyžadovaly hospitalizaci, z nich v pěti případech došlo k ohrožení života pacienta. Druhým nejčastěji hlášeným typem reakce byly převážně nezávažné zažívací obtíže (11 hlášení).

Sulfamethoxazol v kombinaci s trimetoprimem se 40 hlášeními figuruje na dvanácté pozici v seznamu látek s nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky. Také u této kombinace převažovaly očekávané kožní reakce (28 hlášení) různé závažnosti od svědění až po polékový exantém.

U skupiny **fluorochinolonů**, jejichž přínosy a rizika jsou nyní přehodnocovány na celoevropské úrovni, bylo z osmnácti hlášených případů třináct závažných, včetně jednoho případu myšlenek na sebevraždu u pacientky v průběhu léčby ofloxacinem.

Antikoagulancia a antitrombotika

V souvislosti s užíváním antikoagulancií a antitrombotik bylo v roce 2016 nahlášeno celkem **102** podezření na nežádoucí účinek. Nejčastěji hlášené případy se týkaly warfarinu a léčivých látek ze skupiny NOAC, především dabigatranu.

Na účinnou látku **warfarin** bylo hlášeno celkem 19 případů podezření na nežádoucí účinek. V 16 případech šlo o hlášení od zdravotnických pracovníků, zbylá 3 hlášení byla přímo od pacientů. V 7 případech byly hlášeny krvácivé komplikace s nutností hospitalizace, z čehož ve dvou případech se jednalo o hemoragickou mozkovou příhodu se zvýšenou hodnotou INR, dále šlo v jednom případě o epistaxi a melenu a ve zbylých případech nebylo místo ani závažnost krvácení specifikováno. Byl nám také hlášen případ předávkování warfarinem, pacient trpěl hematemézí, melenou a abdominálními bolestmi a podstoupil nutnou operaci pro zástavu krvácení v GIT. Krvácení je při terapii warfarinem očekávaný nežádoucí účinek spojený většinou s vyššími hodnotami INR.

Dále byly v roce 2016 hlášeny 2 případy průjmu a 1 případ bolestí žaludku a zvracení. Tyto GIT poruchy jsou častými očekávanými nežádoucími účinky. Dalšími hlášenými případy byly neočekávané nežádoucí účinky jako je pruritus, pocit pálení v končetinách a dvakrát hlášená anemie. U všech těchto případů se však jednalo o polymorbidní pacienty užívající větší množství jiných léčivých přípravků, které by se na daných nežádoucích účincích mohly podílet. Ve dvou případech byla nahlášena neúčinnost terapie pro abnormální INR a přetrvávající trombózu. V jednom z těchto případů byla zároveň hlášena alopecie, která je u warfarinu známým a velmi vzácným nežádoucím účinkem. Poslední ve výčtu případů bylo hlášení expozice léku v průběhu těhotenství s následnou agenezí corpus callosum plodu a jeho úmrtím. Abnormality ve vývoji centrální nervové soustavy plodu jsou známým bezpečnostním rizikem této látky. Warfarin je proto u těhotných žen kontraindikován.

S rostoucí spotřebou stoupl také počet hlášení podezření na nežádoucí účinek skupiny nových orálních antikoagulancií (NOAC). Největší nárůst v hlášení nežádoucích účinků jsme zaznamenali u účinné látky **dabigatran** etexilát, což je přímý inhibitor trombinu. Zatímco v roce 2015 bylo hlášeno 8 případů, v roce 2016 vzrostlo toto číslo na 28 hlášení. Z celkového počtu nahlášených případů byla velká většina (24 případů) hlášena zdravotnickými pracovníky. Nejčastěji hlášenými a zároveň očekávanými nežádoucími účinky byly krvácivé komplikace. Intrakraniální krvácení bylo zaznamenáno ve 3 případech, enterorhagie 5x, dále nespecifikované GIT krvácení 4x, hematurie 3x a melena 3x. V sedmi případech těchto krvácivých stavů byl pro reverzi účinku dabigatranu s úspěchem použit idarucizumab, specifické antidotum. Dále byly zaznamenány dva fatální případy. V prvním případě se jednalo o literární hlášení týkající se 92letého polymorbidního pacienta, kterému byl dabigatran indikován k prevenci mozkové příhody. Pacient byl hospitalizován pro gastrointestinální krvácení, které se navzdory terapii idarucizumabem nepodařilo zastavit a vedlo k hemoragickému šoku s fatálním koncem. Druhý nahlášený fatální případ se stal u onkologického pacienta s paliativní péčí, který byl přijat pro GIT krvácení a multiorganové selhání. Ve čtyřech dalších případech byla hlášena ischemická mozková příhoda, z toho ve třech případech pravděpodobně kvůli vysazení dabigatranu či snížení jeho dávky. Jedno patientské hlášení zahrnovalo příznaky jako je bledost,

pálení žáhy, nechut k jídlu, průjem, bolest epigastria, bolest hlavy, nadměrné pocení a celkovou slabost, další pak bolestivost kůže a hematomy.

Další látkou ze skupiny NOAc je **rivaroxaban**, přímý inhibitor faktoru Xa. Za rok 2016 byl na tuto látku nahlášen stejný počet případů jako za minulý rok, tedy 11. Z toho v sedmi případech se jednalo o krvácivé komplikace jako je intrakraniální krvácení 1x, GIT krvácení 2x, silné menstruační krvácení s vypuzením nitroděložního tělíska 1x, hemoptýza 1x, hematom hrudní stěny po pádu 1x a v jednom případě došlo k interakci se silnými inhibitory CYP3A4 i P-gp, čímž se zvýšil antikoagulační efekt. Krvácivé komplikace jsou u rivaroxabanu, stejně jako u jiné antikoagulační terapie, očekávané. Dále byl nahlášen případ pacienta s alergickou dermatitidou, ve kterém ale figurovaly i jiné léčivé přípravky s možnou kauzalitou. Vzácným očekávaným nežádoucím účinkem rivaroxabanu je žloutenka, i ta byla v jednom případě v roce 2016 zaznamenána. Jediným neočekávaným nežádoucím účinkem byla nahlášená alopecie. Neúčinnost v podobě hluboké žilní trombózy byla hlášena v jednom případě.

Poslední látkou ze skupiny NOAc, která jsou v ČR na trhu, je účinná látka **apixaban**. Počet hlášení na tuto látku se dlouhodobě pohybuje řádově v jednotkách. Za uplynulý rok to byla 4 hlášení. V jednom z těchto případů došlo k souběžnému podávání několika antikoagulancií, což mělo za následek hemoragický výsev, krvavé puchýře s bolestí a otokem dolních končetin. V dalších případech se jednalo o krvácení z nosu a kopřivku. Jako poslední byla hlášena neúčinnost léku v podobě mnohočetných ischemických ložisek v mozku s ohrožením života pacientky a následným převedením na nízkomolekulární hepariny.

Perorální antidiabetika

V roce 2016 bylo na SÚKL nahlášeno **57** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním perorálních antidiabetik. Ve 33 případech byl jednou z podezřelých látek **metformin** (17 případů samostatně, 16 případů v kombinaci s jinými antidiabetiky, nejčastěji v kombinaci s **glimepiridem**). Dále bylo přijato 11 hlášení na **glifloziny** (inhibitory SGLT2), 8 hlášení na **deriváty sulfonylurey** samostatně, 11 v kombinaci s metforminem a 6 hlášení na **gliptiny**.

Mezi nejvýznamnější nežádoucí účinky patří laktátová acidóza v souvislosti s užíváním **metforminu**. V roce 2016 SÚKL obdržel 4 hlášení týkající se výskytu laktátové acidózy.

Mezi dalšími reakcemi, které byly hlášeny společně s laktátovou acidózou, bylo akutní poškození ledvin, systémová infekce, sepse, metabolická acidóza, neuromuskulární slabost, pád, koma. V jednom z těchto případů laktátová acidóza, v kombinaci s multiorgánovým selháním a septickým šokem, skončila úmrtím pacienta.

V sedmnácti případech v souvislosti s metforminem samostatně nebo v kombinaci s glimepiridem se jednalo o nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus nebo neúčinnost léku. Ve dvanácti případech se objevila hypoglykémie, z toho 1x u látky empagliflozin, zbylé případy pak souvisely s užitím metforminu samostatně nebo v kombinaci s glimepiridem. Diabetická ketoacidóza byla hlášena v 5 případech a to vždy v souvislosti s empagliflozinem.

Z dalších popisovaných reakcí lze uvést reakce týkající se gastrointestinálního traktu – 3x byl zaznamenán hlad/ zvýšená chuť k jídlu a nauzea, 2x byl popsán průjem, dyspepsie, změněná chuť/ suchost v ústech, zácpa, zvracení a bolest břicha. 1x jsme zaznamenali bolest žaludku a abnormální úbytek hmotnosti. Je popsáno i podezření na nežádoucí účinek granulomatózní jaterní nemoc, chronická cholecystitida a zesílení stěny žlučníku v souvislosti s užíváním kombinace metformin, vildagliptin a glimepirid. V souvislosti s urogenitálním traktem bylo popsáno akutní poškození ledvin (4x), po jednom případě bylo hlášeno renální selhání, časté močení, anurie, poševní výtok, svědění genitálu u muže, bolest ledviny a močová infekce.

Mezi dalšími uváděnými reakcemi se vyskytly i různé celkové, nespecifické nebo alergické příznaky – 5x bylo popisováno bezvědomí/ poruchy vědomí a otok krku, dásně, úst a nosu, 4x závrať/slabost, 3x se v hlášení objevila dehydratace a svědění, 2x bolestivost kloubů, exantém/kopřivce podobný výsev a 1x pocení/návaly horka, třes, nespavost, bolest hlavy, somnolence, svalové křeče a Quinckeho edém. K dalším zmiňovaným reakcím patřily infekce (sepse, systémová infekce, folikulitida, impetigo), byla popsána i autoimunitní tyreoiditida. Kardiovaskulární poruchy (hypertenze, síňová tachykardie, fibrilace síní) byly uváděny ve 2 hlášeních, a to při užívání sitagliptinu a empagliflozinu. V dalším případě užívání empagliflozinu byla popsána gangréna prstu u nohy.

Inzuliny

V roce 2016 bylo nahlášeno celkem **19** případů podezření na nežádoucí účinek v sou-

vislosti s užíváním inzulínu. Šest hlášení se týkalo terapie inzulínem v kombinaci s perorálními antidiabetiky. Zbylých třináct případů pak nejčastěji popisuje hypoglykémii (2x), kolísání hladiny glukózy v krvi (2x), zvýšenou glykémii (3x). Jsou popsány i případy neúčinnosti léku/špatně kontrolovaného diabetu. Ve třech hlášení je popsán problém kvality/balení produktu. Z dalších popisovaných reakcí lze zmínit svědění, exantém, reakci v místě injekce, zácpu, nevolnost, oběhový kolaps, lipodystrofii, diabetickou ketózu a abnormální zhoršené vidění.

Antipsychotika

V roce 2016 bylo na SÚKL nahlášeno celkem **50** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s užíváním antipsychotik. Z celkového počtu přijatých hlášení se 26 týkalo olanzapinu, 6 risperidonu, 4 aripiprazolu, 3 kvetiapiinu a 3 melperonu. U dalších antipsychotik byly hlášeny pouze jednotlivé případy podezření na nežádoucí účinky.

V souvislosti s intramuskulární aplikací či perorálním užíváním **olanzapinu** bylo hlášeno celkem 17 případů sedace, která je u léčených pacientů očekávána a vyskytuje se velmi často (tj. u více než 1 z 10 pacientů léčených olanzapinem). U pacientů, kterým je olanzapin podáván intramuskulárně, může být sedace jedním ze základních projevů post-injekčního syndromu, který je charakterizován příznaky shodnými s příznaky předávkování. Pacienti by tudíž měli být po každé intramuskulární aplikaci sledováni na zdravotnickém pracovišti vyškoleným personálem po dobu nejméně 3 hodin.

V souvislosti s olanzapinem bylo také nahlášeno 10 případů tromboembolie, konkrétně 8 případů hluboké žilní trombózy a 2 případy embolie (1 plicní embolie a 1 paradoxní embolizace). Případy žilního tromboembolismu v časové souvislosti s podáváním olanzapinu jsou známé, ačkoliv dle dostupných dat nebyl kauzální vztah mezi výskytem žilního tromboembolismu a léčbou olanzapinem jasně stanoven. Nicméně je třeba mít na zřeteli skutečnost, že tromboembolismus je u pacientů se schizofrenií očekávaným rizikem, jelikož jsou u této skupiny často přítomny získané rizikové faktory žilního tromboembolismu jako např. obezita či kouření.

V souvislosti s podáváním **risperidonu** bylo hlášeno celkem 5 případů hyperprolaktinémie. Hyperprolaktinémie patří mezi známé a často se vyskytující nežádoucí účinky související s užíváním risperidonu. U pacientů s nežádoucími účinky spojenými

s hyperprolaktinemií (např. poruchy fertility, snížení libida, poruchy erekce, gynekomas- tie a další) je doporučeno stanovit plazma- tickou hladinu prolaktinu. Při případném podávání risperidonu dětem a dospívajícím je vzhledem k potenciálnímu vlivu dlouho- době hyperprolaktinemie na růst a sexuální zrání nutno zvážit pravidelné klinické po- souzení endokrinologického stavu, včetně stanovení výšky, hmotnosti, sexuální zralosti či monitoringu menstruace.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) - systémová

V roce 2016 obdržel SÚKL celkem **41** hlášení, kde alespoň jedna z podezřelých látek pat- řila k celkově podávaným nesteroidním an- tirevmatikům (o rok dříve bylo takových hlá- šení jen 29). Pokud jde o podezřelé látky, 6x byl v hlášeních zmíněn **diklofenak, aceklo- fenak a ibuprofen**, 5x **meloxicam a chon- droitin sulfát**, 3x **nimesulid**, 2x **celecoxib, indometacin a ketoprofen** a 1x **dexke- toprofen, etorikoxib, rofekoxib, napro- xen, piroxikam a metamizol**. Ve dvou hlá- šeních byly 2 látky ze skupiny NSA hlášeny jako podezřelé současně: 1x kombinace ibuprofen + nimesulid a 1x kombinace ke- toprofen + metamizol. Ve 29 ze 41 hlášení byly podezřelé látky pouze NSA (ostatní zaznamenané látky byly označeny jako sou- běžné), ve 12 hlášeních byly jako podezřelé uvedeny kromě NSA i látky z jiných anato- micko-terapeuticko-chemických skupin.

V diskutovaných 41 hlášeních bylo celkem zaznamenáno 106 nežádoucích reakcí (v průměru 2,6 reakcí na jedno hlášení). Po- většinou se jednalo o různé příznaky aler- gických reakcí (44x, například různé druhy otoků, vyrážky, svědění, křeče, ztížené dý- chání, bezvědomí, zimnice apod.). Poměrně časté byly i nežádoucí reakce trávicího ústrojí (23x, zejména průjem, nechutenství, pocit na zvracení, zvracení, bolesti břicha, křeče v břiše atd.). Postižení jiných orgánových systémů bylo uváděno řidčeji: 9x celkové re- akce (únava, slabost, horečka, zvýšení hmot- nosti), 8x neurologické, smyslové, či psychi- atrické poruchy (rozmazané vidění, závratě, ospalost, noční můry, narušené psychomo- torický vývoj atd.), 4x kardiovaskulární poru- chy (krvácení z dásně, tranzitorní ischemická příhoda, mozková ischemie, plicní embolie) a 3x poruchy ledvin a močení. Ostatní orgá- nové systémy byly postiženy výjimečně, cel- kem se takových reakcí objevilo 15 (zvětšení lymfatických uzlin, zhoršení revmatoidní ar- tritidy, bronchopneumonie, karcinom krční mandle atd.); těchto 15 nežádoucích účinků zahrnuje i 6 termínů poukazujících na neú- činnost či problematickou kvalitu přípravku.

Nesteroidní antirevmatika – topická

Pokud jde o lokálně podávaná nesteroidní antirevmatika, SÚKL obdržel v roce 2016 **šest** hlášení, z toho ve čtyřech případech byl po- dezřelou látkou **ketoprofen**, v jednom pří- padě **ibuprofen** a v jednom případě **diklo- fenak**. V těchto šesti hlášeních je zmíněno celkem 16 nežádoucích, převážně kožních, reakcí. Farmaceutickou formou byl ve všech případech gel. Ve třech ze čtyř hlášení, kde hlásitel podezřel ketoprofen, se jednalo o kožní fotosenzitivní reakci. Počet těchto re- akcí je mírně nižší oproti předchozím letům, kdy v roce 2014 SÚKL evidoval takových hlá- šení pět a v roce 2015 sedm. Jedná se o zá- važné kožní reakce, které se projevují např. zarudnutím, puchýři, otokem, bolestí a mo- hou se šířit do míst, kde látka nebyla apli- kována. Hlavním preventivním opatřením je nevystavovat potřená místa slunečnímu záření. Hlášení s ostatními dvěma účinnými látkami popisují místní reakci podobající se popálení (gel obsahující ibuprofen) a bolest svalů, bolest šlachy, motorickou dysfunkci a slabost rukou (gel obsahující diklofenak).

Kontrastní látky

V roce 2016 jsme obdrželi **30** hlášení nežá- doucích účinků v souvislosti s kontrastními látkami. 28 hlášení se týkalo rentgen-ko- ntrastních látek a 2 hlášení se týkala látek používaných při magnetické rezonanci. Ve všech případech se jednalo o různé projevy alergické reakce, například: otok a zarudnutí, vyrážka, dyspnoe, pruritus, anafylaxe.

Z těchto hlášení bylo 17 klasifikováno jako závažné. 9 pacientů bylo vzhledem k závaž- nosti reakce na kontrastní látku nutně hos- pitalizováno, z toho 3 pacienti byli v ohrožení života. Avšak úmrtí v souvislosti s kontrastní látkou nebylo hlášeno žádné.

Nejvíce hlášení (20) se týkalo iodové ko- ntrastní látky **iomeprol**, této látky se také týkaly všechny případy ohrožení života. U pacientů byly hlášeny například následující nežádoucí účinky: Quinckeho edém, zarudnutí a pocit tepla v obličejí, nevolnost, kopřivka, otok víček, bezvědomí, anafylak- tická reakce.

2 případy týkající se kontrastních látek pro magnetickou rezonanci byly klasifikovány jako závažné, avšak nevyžadovaly hospi- talizaci. V těchto případech byly nejčastěji hlášeny následující nežádoucí účinky: ge- neralizovaný exantém, pocení, otok víček, zarudnutí a pálení obličeje.

Hypolipidemika

V roce 2016 přijal SÚKL **29** hlášení, kde jed- nou z podezřelých látek bylo hypolipidemi- cum (o rok dříve to bylo 34). Z tohoto počtu se 27 hlášení týkalo statinů (stejně jako v le- tech 2014 a 2015), v jednom z hlášení byl jako podezřelá látka uveden **fenofibrát** (o rok dříve to bylo 7 hlášení) a v jednom **ezetimib**. Nejčastějším zmiňovaným statinem byl **atorvastatin** (16x), dále **rosuvastatin** (10x, z toho 1x současně s atorvastatinem) a **simvastatin** (2x). Skupina 27 hlášení s po- dezřelým statinem zahrnuje celkem 89 ne- žádoucích reakcí. Je třeba si uvědomit, že 10 z 27 hlášení uvádí jako podezřelé i látku nebo látky z jiné skupiny, než jsou hypolipi- demika. Některé reakce popsané v hlášeních mohou být tedy způsobené jinými látkami než statiny. Nejčastěji hlášené reakce se tý- kaly svalového aparátu a poškození ledvin (celkem 21 reakcí, například bolest svalů, bo- lest kloubů, svalová slabost, svalová atrofie, rozpad svalové tkáně, akutní selhání ledvin atd.). Celkem 19 reakcí bylo celkových či neurologických, např. nechuť k jídlu, slabost, únava, úbytek váhy, závratě, bolest hlavy atd. Další typy reakcí byly hlášeny s menší četností. 11 hlášeních nežádoucích účinků u celkem 5 pacientů pravděpodobně vypo- vídá o alergické reakci (svědění, angioneu- rotický edém, otok rukou, laryngospasmus, exantém atd.). 9 reakcí bylo kardiovaskulár- ních, 9 reakcí se nějakým způsobem týkalo hlavy a krku (nepříjemný pocit v ústech, pocit písku v očích, pocit tlaku v uchu, jed- nostranná hluchota, porucha polykání, škrá- bání v krku, kašel apod.). 7 reakcí postihovalo trávicí ústrojí a dalších celkem 13 reakcí se týkalo zbylých orgánových systémů (např. polakisurie, zvýšené jaterní enzymy, inkontinence, hnisavá kožní infekce a další). Jediné hlášení, kde byl zmíněn fenofibrát, uvádí dal- ších 5 podezřelých látek a popsané reakce téměř jistě souvisí s nimi. Naopak hlášení na ezetimib jinou podezřelou látku nezmiňuje a popsané reakce jsou pro ezetimib dobře známé (bolest kolene, bolestivé polykání, únava).

Bisfosfonáty a denosumab

V souvislosti s léčivými přípravky ze sku- piny bisfosfonátů přijal SÚKL v roce 2016 celkem **13** hlášení podezření na nežádoucí účinky. Z toho se 4 týkaly **zoledronátu**, 2 **alendronátu** a 7 **ibandronátu**. Nejčas- těji hlášené nežádoucí účinky byly bolesti kostí, kloubů a svalů, celkem 4, jedno z nich s příznaky podobnými chřipce. Dále byly hlášené dva případy alergické reakce na bis- fosfonáty, jeden případ atypické zlomeniny

stehenní kosti, kde zlomenina vznikla bez odpovídajícího traumatického děje, jeden případ osteonekrózy čelisti a jeden případ diagnostikovaný jako úzkostná porucha po podávání bisfosfonátů. U jednoho pacienta se objevily únava, bolest na hrudi, abdominální distenze, pocení a obtížné polykání, které reagovaly na léčbu vápníkem. Další hlášení se týkala rozvoje potíží s polykáním a abnormálního vidění u onkologického pacienta. Poslední 2 hlášení se týkala kostní metastázy a progresu maligního novotvaru u onkologických pacientů.

Na přípravky obsahující **denosumab** obdržel SÚKL během roku 2016 celkem **9** hlášení. Nejčastěji uvedený nežádoucí účinek byly bolesti kostí a kloubů - byly hlášené u 4 pacientů, ze kterých jeden se léčil s revmatoidní artritidou, jeden měl herpes úst, jeden měl také bolesti hlavy a u posledního se vyskytla lomivost zubů se 2 zlomenými zuby za 2 měsíce. Dále byla hlášena osteonekróza čelisti – celkem u 3 pacientů, kteří měli v anamnéze onkologické onemocnění, jeden z nich s radioterapií. SÚKL dále obdržel v souvislosti s denosumabem 2 hlášení hypokalcemie, v jednom případě s abnormálními renálními testy a trombotyropénií.

Lokální anestetika

Po podání lokálních anestetik bylo do databáze SÚKL v roce 2016 nahlášeno celkem **13** případů podezření na nežádoucí reakci, z toho 7 hlášení bylo přijato na **artikain** hydrochlorid, 3 hlášení na **prokain** hydrochlorid (v jednom případě byly použity dvě látky současně), 2 hlášení na **trimekain** hydrochlorid a po 1 hlášení na **bupivakain** hydrochlorid a **levobupivakain** hydrochlorid.

U **artikainu** byla ve třech případech hlášena neúčinnost a podezření na závadu v kvalitě léčivého přípravku. Závada v jakosti byla vyloučena, neúčinnost byla spojena s použitím off label use, neboť artikain je doporučen pouze pro rutinní stomatologické zákroky, přičemž ve zmíněných třech případech byl použit na bližší nespecifikovaný diagnostický zákrok prsu. Ve čtvrtém případě se objevila alergická reakce, což je známá nežádoucí reakce. V pátém případě byl po aplikaci při zubním ošetření nahlášen epileptický záchvat, u již léčeného dětského epileptického pacienta, který byl v poslední době bez záchvatů. Epilepsie je neočekávaná reakce a v tomto případě byla injekce pravděpodobně spouštěcím faktorem. V posledních dvou případech se po aplikaci artikainu objevily poruchy vidění, které jsou

popsané a známé. U ostatních lokálních anestetik byly hlášeny pouze očekávané nežádoucí reakce a nejčastěji se jednalo o projevy na kůži, bradykardii, hypotenzi nebo oběhový kolaps.

Antihistaminika

V roce 2016 bylo v souvislosti s užíváním antihistaminik nahlášeno **9** podezření na nežádoucí účinek.

Hlášení se týkala léčivých látek **levocetirizin**, **cetirizin**, **desloratadin**, **promethazin** a **bisulepin**. Nejčastější (3 případy) bylo hlášení na levocetirizin, kdy byly popisovány halucinace (2 hlášení; obě u dětí, případ halucinací u dítěte po užití levocetirizinu uvedl SÚKL ve zpravodaji Nežádoucí účinky léčiv v č. 3/2016), zmatenost, nekoordinovanost a bolest hlavy. Tyto nežádoucí reakce jsou známé a jsou i popsány v informaci o přípravku (SPC/PIL).

V pořadí druhou léčivou látkou podle počtu hlášení je cetirizin (2 případy) a desloratadin (2 případy). Je popisována únava, otok končetin, svědění končetin, abdominální bolest, zvracení a nevolnost. V případech promethazinu je popisována ospalost a u bisulepinu pak bušení srdce, tachykardie a extrasystoly. Všechny tyto nežádoucí účinky jsou popsány v informaci o přípravku (SPC/PIL).

Antacida

V souvislosti s užíváním antacid bylo v roce 2016 nahlášeno celkem **11** případů podezření na nežádoucí účinek.

Nejvíce hlášení se objevilo na léčivou látku **omeprazol** (4), dále na **pantoprazol** (3). Na další antacida zahrnující **lansoprazol**, **esomeprazol**, **rabeprazol**, **famotidin** a **ranitidin** přišlo po 1 hlášení. U pacienta léčeného pouze omeprazolem se objevil pruritus a vyrážka, což jsou očekávané nežádoucí účinky. Ostatní pacienti léčení omeprazolem byli na polyterapii a byly u nich zaznamenány také převážně očekávané nežádoucí reakce jako kožní výsev a bolesti svalů. Byly však nahlášeny i některé neočekávané nežádoucí účinky jako např. ztráta rovnováhy a hematoma hrudní stěny, které byly projevem primárního onemocnění u polymorbidního pacienta. Hlášení na léčivou látku pantoprazol popisovalo ve dvou případech monoterapii, při které se objevily dva známé nežádoucí účinky manifestující se bolestí břicha a otokem rtů a dále jeden

neočekávaný nežádoucí účinek v podobě dráždivého kašle.

Nitroděložní systémy (IUD) s levonorgestrelm

Za rok 2016 bylo hlášeno celkem **144** případů podezření na nežádoucí účinek v souvislosti se zavedením nitroděložního systému s obsahem **levonorgestrelu**. Držitel rozhodnutí o registraci originálního přípravku, společnost Bayer, nadále pokračuje v Programu péče o uživatelky nitroděložního systému, ve kterém sleduje podrobněji okolnosti, za kterých jsou nitroděložní systémy s obsahem levonorgestrelu užívány.

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem byl pohyb tělíska (celkem 60 případů) mimo správnou polohu v děložním fundu. Nejčastěji byla hlášena dislokace (39 případů), často dohromady s částečným (8 případů) či úplným vyloučením (13 případů) tělíska. V jednom případě byla dislokace tělíska spojena s perforací dělohy. Dále bylo nahlášeno v 10 případech částečné vyloučení a v 11 případech úplné vyloučení tělíska bez dislokace. V ojedinělých případech byla při dislokaci provedena hysteroskopicky repozice tělíska. Připomínáme tedy, že pokud se systém nenachází ve správné poloze, měl by být vždy vyjmut a měl by být zaveden nový nitroděložní systém!

Dalším nežádoucím účinkem spojeným s užíváním nitroděložních systémů je perforace dělohy. V loňském roce bylo hlášeno celkem 9 případů perforace (popř. intraabdominální migrace). Ve dvou případech byla hlášena perforace ihned po zákroku, ve zbývajících případech byla zjištěna perforace v několikaměsíčním odstupu po zavedení. V 6 případech perforace dělohy bylo zároveň v hlášení uvedeno, že pacientka kojí. Ani jedno z uvedených hlášení perforace nemělo vážné klinické následky pro pacientku. Nicméně riziko perforace dělohy může být zvýšeno zavedením nitroděložního tělíska v období kojení a v období do 36. týdne po porodu, jak bylo zjištěno na základě výsledků studie EURAS-IUD.

Dalším poměrně často hlášeným nežádoucím účinkem bylo krvácení. Bylo nahlášeno celkem 43 případů poševního krvácení (popř. vaginálního či krvácení z genitálu) a 5 případů metroragie (popř. děložního krvácení či menometroragie). Nejčastěji byly tyto typy krvácení hlášeny ve spojitosti s dislokací či pohybem tělíska, dále potom ve spojení se zánětlivým onemocněním. Často byly provázeny bolestí dolní poloviny břicha. Poruchy menstruačního krvácení ve

smyslu menoragie či hypermenorey (popř. silné či nadměrné menstruační krvácení) byly nahlášeny v 11 případech, rovněž často ve spojení s bolestí dolní poloviny břicha.

Neúčinnost nitroděložního systému a s ním spojený výskyt těhotenství byl nhlášen

v 17 případech. Ve 12 případech se jednalo o ektopické těhotenství.

Dále bylo za loňský rok hlášeno celkem 16 případů zánětlivých onemocnění spojených se zavedením nitroděložního systému, nejčastěji endometritida, dále např. zánět-

livé pánevní onemocnění, vulvovaginitida, adnexitida, salpingo-ooforitida.

Ve sporadických případech bylo hlášeno akné, trombóza, exantém, deprese, břišní křeč, nevolnost, abnormální zápach moči a změněný tělesný pach.

Dextromethorfan - zneužívání a změna způsobu výdeje

Dextromethorfan (DXM) je D-isomer levorfanolu (derivátu morfinu). Patří mezi opioidy, u nichž se využívá centrální antitusický efekt zprostředkovaný působením DXM na sigma opioidní receptory v prodloužené míše.

Léčivé přípravky obsahující DXM jsou v doporučeném dávkování (jednotlivá dávka maximálně 30 mg, denní dávka maximálně 120 mg) indikovány k symptomatické léčbě suchého, dráždivého a neproduktivního kašle u dětí, dospívajících a dospělých. V případě, že jsou užívány v doporučeném dávkování, představují bezpečné antitusikum, které ve srovnání s morfinem nepůsobí analgeticky ani neovlivňuje dechové centrum.

Ve vysokých dávkách působí DXM a jeho metabolit dextrofan jako antagonist NMDA receptorů, slabý agonista mí opioidních receptorů a má afinitu k serotoninovým receptorům.

Dle literárních zdrojů jednorázové požití 100-400 mg DXM působí lehčí až středně těžkou intoxikaci projevující se euforií, nekontrolovatelným smíchem, excitací, mydriázou, nystagmem, pocením, nauzeou a zvracením. Při požití dávky 400-600 mg jsou v klinickém obraze halucinace, zkreslené vnímání reality, ataxie, záseky v chůzi, agitovanost nebo extrémní somnolence. Požití dávky 600-1500 mg zvýrazní disociativní psychotický stav, projeví se paranoia, kóma a smrt.

Riziko zneužívání a závislosti nebylo v době uvedení přípravků s DXM na český trh zaznamenáno v praxi. SÚKL však začal dostávat hlášení o možném riziku zneužívání monokomponentních léčivých přípravků v pevných lékových formách pro halucinogenní účely v ČR od r. 2015, převážně u věkové skupiny dospívajících a mladších dospělých, postupně ve stále větším rozsahu.

Nejdřív přicházela hlášení od nezdravotnických pracovníků (rodiče dětí, pedagogové, metodici prevence, protidrogoví koordinátoři, policie). S ohledem na obtížnost detekování případů zneužívání u volně prodejných léčivých přípravků zdravotnickými pracovníky začal SÚKL spolupracovat s psychiatrickými pracovišti a s Toxikologickým informačním střediskem, které provozuje konzultační linku týkající se intoxikací pro zdravotnické i nezdravotnické pracovníky.

V roce 2015 obdržel SÚKL 2 hlášení, v roce 2016 10 hlášení, během roku 2017 postupně 101 hlášení. V současné době tedy SÚKL eviduje celkem 113 případů podezření na závažné nežádoucí účinky spojené se zneužitím/zneužíváním těchto přípravků.

Z hlášení nežádoucích účinků je patrné, že zneužívající jsou převážně dospívající a mladí dospělí, další méně početnou skupinou jsou psychiatrickí pacienti. V mnoha případech je popisováno opakované zneužívání, někdy se vznikem závislosti, jiné případy se týkají společného zneužívání celou skupinou dospívajících. V některých případech je hlášeným nežádoucím účinkem život ohrožující stav, častým důsledkem je hospitalizace. Kromě použití léčivých přípravků obsahujících DXM jako halucinogenu jsou zaznamenány další okruhy problémů v zdravotní péči: problém samoléčby depresivních stavů, zvýšené riziko interakcí, případy závislosti a syndromu z vysazení, riziko poškození pacienta nevhodnou léčbou při nezjištěném zneužívání léčivých přípravků obsahujících DXM, projevy bromizmu při dlouhodobém užívání vysokých dávek.

V r. 2016 při evropském hodnocení bezpečnosti pro přípravky obsahující DXM (PSUSA/00001009/201511) bylo riziko zneužívání u věkové skupiny dospívajících a mladších dospělých potvrzeno jako ce-

loevropský problém. Držitelé rozhodnutí o registraci monokomponentních přípravků obsahujících DXM mají povinnost ho sledovat a aktualizovat bod 4.4 SPC. Harmonizovat způsob výdeje celoevropsky však nebylo možné, způsob výdeje je v členských státech EU považován za národní záležitost, a je tedy v kompetenci národních regulačních autorit.

V ČR jsou nyní registrovány monokomponentní (obsahující pouze léčivou látku DXM) i polykomponentní (obsahující kromě DXM i další léčivé látky) léčivé přípravky s obsahem DXM, v pevných lékových formách (tablety, pastilky) i v tekutých lékových formách (sirup, perorální roztok).

Protože závažné případy zneužívání v ČR byly zaznamenány u monokomponentních přípravků obsahujících DXM v pevné lékové formě (tablety, pastilky) ve značném rozsahu, SÚKL od 15. 8. 2017 zavedl změnu způsob výdeje u těchto přípravků: Stopex na suchý kašel 30 mg tablety a Meddex Vicks pastilky na suchý kašel s medem, které mohou být nadále vydávány pouze na lékařský předpis.

U ostatních léčivých přípravků s DXM nebyla dosud zaznamenána hlášení zneužívání. Avšak v případě, kdy jsou nyní monokomponentní přípravky obsahující DXM v pevné lékové formě dostupné pouze v režimu výdeje na lékařský předpis, není možné vyloučit zneužívání a vznik závislosti i u ostatních přípravků s DXM, nyní vydávaných bez lékařského předpisu. Proto SÚKL zahájil přehodnocení možného rizika zneužívání i u těchto přípravků.

Žádáme lékaře o opatrnost při preskripci přípravků s obsahem DXM mladistvým a mladším dospělým a o nhlášení případů zneužívání přípravků s DXM, se kterými by se setkali ve své klinické praxi.

Metformin – rozšíření indikace a dotazník v souvislosti s nežádoucím účinkem laktátová acidóza

Metformin, samostatně nebo v kombinaci s jinými léčivy, se považuje za první volbu při léčbě diabetes mellitus typu 2 a je široce užívaný v celé Evropské unii.

Během pravidelného hodnocení bezpečnosti přípravků obsahujících metformin se ukázaly rozdíly v doporučeních pro podávání pacientům se sníženou funkcí ledvin v textech doprovázejících přípravky v jednotlivých zemích Evropské unie (EU) i mezi jednotlivými přípravky. Proto si nizozemská léková agentura vyžádala přehodnocení Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) za účelem sjednocení doporučení pro používání u pacientů s poškozením ledvin.

Po vyhodnocení vědecké literatury, dostupných klinických dat, epidemiologických studií a klinických doporučení dospěla EMA k závěru, že pro velkou populaci pacientů se středně sníženou funkcí ledvin (glomerulární filtrace =GFR=30-59ml/ min) může být užívání metforminu ku prospěchu, a tudíž by neměl být u těchto pacientů kontraindikován. Proto dochází k aktualizacím textů, kde se uvolňuje kontraindikace v případě poškození ledvin. Pro pacienty s GFR < 30 ml/ min zůstává metformin i nadále kontraindikován.

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

Nebezpečnou a závažnou komplikací při užívání léků obsahujících metformin je **laktátová acidóza**. Důvodem pro omezení používání metforminu u pacientů se sníženou renální funkcí byla právě obava z jejího vzniku. Zhoršené ledvinové funkce způsobují akumulaci metforminu v organismu, čímž se riziko laktátové acidózy zvyšuje. Metformin není jediným rizikovým faktorem, mezi další patří kardiovaskulární příhody, poškození plic a jater, sepe nebo nadměrná konzumace alkoholu. Pro získání více informací o příčinné souvislosti mezi metforminem a vznikem laktátové acidózy a o vlivu dalších rizikových faktorů bylo výstupem evropského přehodnocení, kromě výše zmíněného uvolnění kontraindikace u přípravků obsahujících metformin, také vytvoření cíleného **dotazníku** zaměřeného na laktátovou acidózu. Dotazník sbírá základní informace o renálních funkcích, základních hematologických hodnotách v souvislosti s laktátovou acidózou a o případných dalších rizikových faktorech u pacientů s laktátovou acidózou léčených metforminem. Dotazník je určen k doplnění každého iniciálního hlášení nežádoucího účinku laktátová acidóza. Dotazník je online dostupný na stránkách SÚKL (<http://www.sukl.cz/dotaznik-metformin-a-laktatova-acidoza>).

Zkušenosti odborné veřejnosti z každodenní klinické praxe jsou neocenitelným zdrojem informací umožňujícím lépe zhodnotit roli metforminu a dalších rizikových faktorů v rozvoji laktátové acidózy, proto bychom chtěli požádat zdravotnické pracovníky o spolupráci a vyplnění dotazníku při každém podezření na nežádoucí účinek

laktátové acidózy v souvislosti s užíváním metforminu. Za spolupráci velmi děkujeme. Čas věnovaný vyplnění dotazníku bude nápomocný pro lepší poznání rizika laktátové acidózy a tím také zjištění lepší možnosti, jak tomuto velmi závažnému nežádoucímu účinku předcházet.

Informační zdroje:

SPC Glucophage: <http://www.sukl.cz/modules/medication/download.php?file=SPC106215.pdf&type=spc&as=glucophage-xr-spc>

Hodnotící zpráva výboru CHMP: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500218638.pdf

Informace na webu SÚKL:

<http://www.sukl.cz/metformin-ukoncenie-evropskeho-prehodnoceni>

GFR ml/min.	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2-3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy. Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30		Metformin je kontraindikován