

Nežádoucí účinky léčiv

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

Úvod

V minulém čísle zpravodaje jsme z důvodů značného rozsahu neuvedli zpracování častěji hlášených podezření na nežádoucí účinky za rok 2016 pro všechna léčiva a jejich skupiny. Do tohoto čísla nám sice zbyly už jen 2 skupiny léčiv – imunosupresiva a antihypertensiva, ale zejména u imunosupresiv je zpracování jejich hlášení za loňský rok velmi rozsáhlé. Po vakcínách, které jsou skupinou léčivých přípravků, na něž pravidelně dostáváme nejvyšší počet hlášení podezření na nežádoucí účinky, jsou imunosupresiva hned na dalším místě. Je to způsobeno několika důvody. Jedná se o poměrně širokou skupinu léčivých látek, používaných v celé řadě indikací. Vzhledem k tomu, že indikace jsou vesměs velmi závažné choroby a stavy, jsou u této léčby přípustné i závažnější nežádoucí účinky. Jejich důsledné sledování a hlášení je velmi významné. Zatímco u většiny

ostatních léčivých přípravků převažují spontánní hlášení, u imunosupresiv pochází většina hlášení z různých patientských registrů nebo ze studií různého typu. U takového sledování je záchyt podezření na nežádoucí účinky mnohem vyšší než jen při spontánních hlášeních. Pro vysoký počet hlášení na imunosupresiva tedy platí, že jeho důvodem je jednak poměrně vysoký výskyt nežádoucích účinků a dále důslednější sledování léčených pacientů a zvýšené hlášení podezření na nežádoucí účinky. Ne všechna hlášení však popisují skutečné nežádoucí účinky. Pacienti léčení imunosupresivy trpí závažnými onemocněními a často užívají celou řadu dalších léčiv, proto popsání podezření na nežádoucí účinky mohou ve skutečnosti popisovat zhoršení stavu choroby z jiných důvodů nebo i nežádoucí účinky způsobené jinou léčbou či její kombinací.

Nahlásili jste nám...

Regaine v topické léčbě a celkové nežádoucí účinky

V letošním roce jsme obdrželi hlášení na léčivý přípravek obsahující léčivou látku minoxidil 5 %, pro topickou léčbu androgenní alopecie. Patientka uvedla, že aplikovala přípravek 1x denně, v souladu s doporučením v SPC a PIL. Od 3. dne léčby se u ní objevila silná bolest hlavy a svalů, výrazné zhoršení vypadávání vlasů (v chomáčích). Po 7 dnech léčby byla při návštěvě lékaře zjištěna hypertenze (Tk 158/90 mmHg). Lékař doporučil přípravek ihned vysadit. Po dalších 3 dnech byl krevní tlak normalizován (Tk 135/80 mmHg) a během týdne ustoupily bolesti hlavy a svalů. Vypadávání vlasů přetrvávalo ještě měsíc, poté došlo k jeho zmírnění.

Patientka uvedla, že přípravek používala i loni (několik měsíců), bolest hlavy a svalů byla mírná a vypadávání vlasů se po několika měsících léčby zlepšilo.

Obsah

Úvod

Nahlásili jste nám...

Regaine v topické léčbě a celkové nežádoucí účinky

► strana 1

Závěry hodnocení léčivých látek v rámci EU

► strana 2

Nežádoucí účinky léčiv v roce 2016 (2. část)

► strana 4

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová

 **SÚKL**

I když při topické aplikaci minoxidilu se systémově vstřebává pouze 1-2 %, může topická léčba způsobit některé celkové nežádoucí účinky. Bolest hlavy a svalů jsou známými nežádoucími účinky, vyskytují se často až velmi často. Hypertenze není popsána jako nežádoucí

účinek, naopak velmi vzácně byla během léčby pozorována hypotenze. Zvýšený krevní tlak, naměřený při návštěvě lékaře, mohl možná souviset s celkovým diskomfortem pacientky. Pokud jde o zvýšené vypadávání vlasů, může být způsobeno účinkem minoxidilu při po-

sunu z klidové do aktivní růstové fáze vlasů (staré vlasy vypadávají a na jejich místě rostou nové vlasy). K tomuto dočasnému zvýšení vypadávání vlasů obvykle dochází mezi dvěma až šesti týdny po zahájení léčby a vypadávání ustupuje do několika týdnů.

Závěry hodnocení 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,

kteří byly schváleny v průběhu jednání farmakovigilančního výboru (PRAC) ve 3. čtvrtletí 2017.

alopurinol	aktualizace doporučení, kdy provádět screening na přítomnost alely HLA-B*5801; při současném podávání cytostatik nutno pravidelně monitorovat krevní obraz z důvodu zvýšené pravděpodobnosti poruch krvetvorby; zvýšení hladiny thyreotropního hormonu (TSH)
bendamustin hydrochlorid	aktualizace upozornění na infekce, kožní reakce, přidání nežádoucích účinků kopřivka (frekvence časté), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky, pneumonitis a plicní alveolární krvácení (všechny s frekvencí není známo)
blinatumomab	přidání nežádoucího účinku poruchy kranálního nervu (frekvence méně častá)
bosentan	přidání interakce s tadalafillem
karfilzomib	přidání nežádoucího účinku tinnitus (frekvence častá)
dasabuvir	přidání upozornění na deprese, myšlenky na sebevraždu a sebevražedné pokusy
dexamethason (LP určené pro léčbu uveitidy a makulárního edému)	aktualizace informace týkající se nežádoucích účinků katarakta, zvýšený nitrooční tlak
dexlansoprazol, lansoprazol	přidání nežádoucího účinku zrakové halucinace (frekvence není známa)
diacerein	přidání nežádoucího účinku chromaturie (frekvence není známa)
docetaxel	aktualizace upozornění na hypersenzitivní reakce u pacientů s předchozí hypersenzitivní reakcí na paklitaxel, na kardiotoxicitu u pacientů léčených docetaxelem v kombinovaném režimu spolu s doxorubicinem, fluorouracilem a / nebo cyklofosfamidem, doplnění nežádoucího účinku „recall“ reakce v místě aplikace (frekvence není známa)
domperidon	aktualizace upozornění na společné užívání domperidonu s apomorfinem
eluxadolin	aktualizace upozornění na pankreatitidu

gimeracil, draselná sůl oteracilu, tegafur	doplnění upozornění na reaktivaci hepatitidy B, přidání nežádoucího účinku reaktivace hepatitidy B (frekvence vzácná)
idelalisib	aktualizace upozornění na hepatotoxicitu, doplnění nežádoucích účinků lymfocytóza, hepatocelulární poškození
isotretinoin (perorální forma)	přidání nežádoucího účinku sexuální dysfunkce včetně erektilní dysfunkce a snížené libido (s frekvencí není známo)
lenalidomid	aktualizace upozornění na závažné kožní reakce, včetně SJS, TEN a DRESS, doplnění nežádoucího účinku léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (frekvence není známa)
levobunolol (oftalmologická indikace)	přidání nežádoucích účinků pocit cizího tělesa v očích, alopecie a hypersenzitivní reakce, včetně známek nebo příznaků oční a kožní alergie (všechny s frekvencí není známo)
lutecium (177Lu) chlorid	aktualizace upozornění na poruchy ledvin a hematologické poruchy, přidání upozornění na myelosupresi a ozáření ledvin, doplnění nežádoucích účinků anémie, trombocytopenie, leukopenie a lymfopenie (frekvence velmi častá)
nivolumab	přidání nežádoucího účinku Vogtův-Koyanagih-Haradův syndrom (frekvence není známa)
oktenidin dihydrochlorid, fenoxyetanol	přidání varování ohledně používání antiseptických přípravků obsahujících oktenidin-dihydrochlorid/fenoxyetanol u nedonošených novorozenců s nízkou porodní hmotností
olaparib	doplnění nežádoucích účinků vyrážka (frekvence častá), hypersenzitivita a dermatitida (frekvence méně častá)
ombitasvir, paritaprevir, ritonavir	přidání upozornění na deprese, myšlenky na sebevraždu a sebevražedné pokusy, doplnění informace pro pacienty s infekcí GT1 s cirhózou nebo bez, s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v terminálním stádiu onemocnění ledvin (ESRD)
peginterferon beta-1a	přidání nežádoucího účinku alopecie (frekvence častá)
plerixafor	aktualizace upozornění účinků na slezinu, do nežádoucích účinků doplněna splenomegalie, ruptura sleziny (frekvence není známa)
ponatinib	změna dávkování při myelosupresi, pankreatitidě
proteolytické enzymy – koncentrát obohacený bromelainem	aktualizace upozornění na hypersenzitivní reakce a přidání nežádoucího účinku závažné alergické reakce, včetně anafylaxe (frekvence není známa)
roxithromycin	přidání nežádoucího účinku porucha zraku, rozmazané vidění (frekvence není známa)
tipranavir	doplnění interakce mezi tipranavirem a lurasidonem
topiramát	aktualizace upozornění pro ženy ve fertilním věku, aktualizace rizik souvisejících s užíváním topiramátu v těhotenství a během kojení

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 (2. část)

Imunosupresiva

V roce 2016 bylo hlášeno více než 410 případů podezření na nežádoucí účinky některé z látek řadících se mezi imunopreparata, které vykazují imunomodulační účinek.

Selektivní imunosupresiva se používají zejména pro léčbu imunitně zprostředkovaných onemocnění pohybového aparátu, jako je revmatická nebo psoriatická artritida, kožních onemocnění, jako je psoriáza, trávicího systému, jako je Crohnova choroba a nervového systému, jako například roztroušená skleróza. Dále se pak používají pro zabránění rejekce transplantátu a v neposlední řadě i ke kombinované léčbě řady onkologických onemocnění.

Vzhledem k jejich imunosupresivnímu účinku, byť selektivnímu, jsou nejčastěji hlášenými reakcemi infekce včetně oportunních. Další velkou skupinu hlášení pak tvoří hypersenzitivní reakce zahrnující kožní reakce, anafylaxi i anafylaktický šok. Žádná z těchto reakcí v minulém roce neskončila úmrtím pacienta, avšak ve většině případů muselo dojít k ukončení léčby a pacient byl převeden na léčbu alternativní. V neposlední řadě jsou také hlášeny případy výskytu zhoubných nádorů. Souvislost mezi imunosupresí a vznikem malignit je známa především u malignit hematologických, zejména lymfomů, leukemie, 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, pravděpodobnost rozvoje malignit zvyšují. Je například známo, že u pacientů s revmatoidní artritidou či s jiným dlouhodobým, vysoce aktivním závažným onemocněním existuje zvýšená pravděpodobnost vzniku lymfomu nebo leukémie, což samozřejmě následně výrazně komplikuje odhad rizika pro určitý léčivý přípravek. U pacientů figurujících v hlášeních bývají povětšinou přítomny ještě další rizikové faktory, jako je věk, kouření, délka léčby či rodinná anamnéza. Při četbě následujícího souhrnu je třeba si uvědomit, že v jednom hlášení je často uvedeno více nežádoucích reakcí.

Největší skupina hlášení se týká nežádoucích účinků látek selektivně a cíleně ovliv-

ňujících imunitní systém, tzv. biologických léčivých přípravků, což jsou zejména monoklonální protilátky. Patří mezi ně inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru, ale i množství dalších monoklonálních protilátek cíleně blokujících některé receptory či signální dráhy imunitního systému. Velký počet hlášení u těchto látek pochází z registrů zaměřených na sběr dat od pacientů s určitým specifickým onemocněním, tj. nejedná se o spontánní hlášení. Nežádoucí účinky jsou také často hlášeny z různých klinických studií či z odborné literatury.

Mezi účinné látky, na něž přišlo nejvíce hlášení, patří inhibitory tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF-alfa). Dalšími nejčastěji hlášenými případy byla podezření na nežádoucí účinky u léčivých přípravků používaných k terapii roztroušené sklerózy.

Na léčiva s obsahem TNF inhibitorů jsme obdrželi celkem 163 hlášení, z toho 53 hlášení se týkalo infliximabu, 50 adalimumabu, 23 etanerceptu, 23 certolizumabu pegolu a 14 golimumabu.

Všechna léčiva s obsahem těchto látek jsou monoklonální protilátky a jsou indikována k léčbě revmatické artritidy, v některých případech i jiných imunitně mediovaných onemocnění pohybového aparátu, jako je např. ankylozující spondylitida nebo axiální spondylartritida. Adalimumab a infliximab se mohou kromě jiného použít i k léčbě psoriázy nebo Crohnovy choroby.

Na **infliximab** SÚKL v minulém roce obdržel celkem 53 hlášení, nejčastěji byly hlášeny akutní infuzní nebo alergické reakce. Jedno hlášení popisuje i případ reakce pozdní přecitlivělosti, která se typicky projevovala bolestmi svalů, otoky kloubů, bolestí a ztuhnutím čelisti. V tomto případě stojí za povšimnutí, že tato reakce se u pacienta projevila až po nasazení biosimilárního léčivého přípravku místo původně podávaného originálního léčiva. 16 hlášení popisuje nejruznější infekční onemocnění, nejčastěji infekce horních a dolních cest dýchacích, ale byla hlášena i pyelonefritida, otitis media i externa, či tonzilární absces. U tří pacientů byla potvrzena tuberkulóza, jednou pneumocystová pneumonie, 1x legionelóza, 1x infekce virem **Varicella zoster**, 1x chlamydiová infekce. U dvou pacientů byla zaznamenána neúčinnost léčiva.

3x byla hlášena levace jaterních enzymů s obrazem akutní hepatitidy. U 3 pacientů se objevila psoriáza. Vše jsou známé nežádoucí účinky infliximabu. U 4 pacientů pak došlo ke vzniku onkologického onemocnění (adenokarcinom tlustého střeva, B-buněčný lymfom, tubulovilózní adenom střeva a plicní karcinom), kde vliv léčby na jeho vznik nelze vyloučit.

Adalimumab figuroval celkem v 50 hlášeních, z toho ve 25 bylo zaznamenáno infekční onemocnění. Nejčastěji to byly infekce horních nebo dolních cest dýchacích jako je sinusitida, bronchitida, nebo bronchopneumonie. 6x byla hlášena tuberkulóza, z toho 3 latentní případy. Dále byla hlášena *Herpes zoster* infekce (1), purulentní artritida (1), jaterní absces (1), osteomyelitida (2), stafylokoková sepsis s myokarditidou a četnými abscesy měkkých tkání ledvin, plic, svalů trupu i končetin a sepsis (2), která v jednom případě skončila úmrtím pacienta. Nález maligního nádorového onemocnění byl hlášen u 9 pacientů - 2x maligní melanom, 1x maligní nádorové onemocnění plic, 1x karcinom tonzily, 1x karcinom vulvy, 1x glioblastoma multiforme (u 20letého pacienta po roce užívání adalimumabu – tento případ skončil fatálně), 1x gangliom, 1x nádorové metastatické onemocnění prostaty, 1 x blíže nespecifikovaný nádor hrudní stěny. U jednoho pacienta byl pak referován benigní plicní novotvar. V souvislosti s podáváním antagonistů TNF včetně adalimumabu je známá souvislost mezi léčbou a případy nového vzniku nebo exacerbace demyelinizačního onemocnění centrálního nervového systému. V rámci České republiky byly za minulý rok zaznamenány 2 takovéto případy. 2 hlášení popisovala akutní infarkt myokardu a ischemickou chorobu srdeční, 4 případy se týkaly vzniku plicní embolie a 2 vzniku nebo zhoršení hypertenze. Jedno hlášení se týká poševního krvácení a jedno akutní hypersenzitivní reakce. Všechny tyto nežádoucí účinky patří mezi očekávané.

Etanercept byl podezřelou látkou ve 23 hlášeních. 9x byla nahlášena infekce, nejčastěji dýchacího systému, ale i apendicitida spojená s abdominální sepsí či chronická rinitida spojená s epistaxí. Ve třech případech figuroval nález nádorového onemocnění (myelom, karcinom tračnicku, invazivní karcinom prsu) a v jednom případě byla hlášena sarkoidóza. 2 pacienti prodělali demyelinizační one-

mocnění, v prvním případě s projevem cerebelárního syndromu a ve druhém s levostrannou hemiparézou a levostrannou hyperestézií. Zaznamenána je i alergická kožní reakce s krvácivými projevy na trupu, která vznikla po prvním podání etanerceptu.

Dále SÚKL eviduje 2 případy akutního infarktu myokardu, oba skončily úmrtím pacienta. U jedné 56leté pacientky se po 8 měsících terapie objevila síňová fibrilace a kompletní blokáda pravého Tawarova raménka, další pacient prodělal oboustrannou plicní embolií s rozvojem akutního cor pulmonale a vznikem plicního infarktu ve středním plicním poli s následnou bronchopneumonií. Velmi zajímavé je hlášení náhodného nálezu aneurysmatu břišní aorty bez známek ruptury u 84letého pacienta, který užíval etanercept 17 měsíců. Ani jedna z těchto reakcí není pro etanercept očekávaná.

Cetolizumab pegol figuroval celkem v 23 hlášeních, z toho v 9 bylo zaznamenáno infekční onemocnění (infekce dýchacího systému, akutní periodontitida, infekce močových cest), 1x sepse a 1x erysipel. Z nádorových onemocnění byl hlášen ductální karcinom prsu (1), nodózní struma (1), bazocelulární karcinom (1) a adenokarcinom tlustého střeva (1). Jedno hlášení popisovalo vznik AV blokády třetího stupně u 67leté pacientky, která vyžadovala zavedení kardiostimulátoru, ale léčba cetolizumabem nebyla přerušena. Jiný 38letý pacient začal po měsíci léčby trpět depresemi a suicidálními představami, léčba musela být ukončena. Po jednom podezření na nežádoucí účinek byly hlášeny případy psoriázy, retrolbulární neuritidy a erythema exudativum multiforme. Všechny tyto reakce jsou očekávané.

Protože adekvátní údaje o podávání cetolizumab pergolu těhotným ženám nejsou k dispozici, měly by ženy ve fertilním věku používat účinnou antikoncepci, aby se zabránilo těhotenství, a pokračovat s ní ještě alespoň 5 měsíců po posledním podání, i když neklinické studie naznačují nízkou nebo zanedbatelnou úroveň placentárního přenosu. SÚKL eviduje 2 hlášení o použití cetolizumab pergolu v průběhu těhotenství, kdy ani jedna žena léčbu nepřerušila. První pacientka porodila ve 34. týdnu císařským řezem indikovaným pro prosakování plodové vody. Narozené dítě bylo v pořádku. Druhá pacientka porodila ve 40. týdnu a dítě po porodu vyžadovalo resuscitaci (APGAR 7-3-9), která byla úspěšná. Žádné další informace o zdravotním stavu novorozenců nejsou známy.

Golimumab je poslední ze skupiny TNF inhibitorů, SÚKL eviduje 14 hlášení podezření na jeho nežádoucí účinky. 9 případů zmiňuje infekční onemocnění (2x pneumonie, 1x tonzilitida, 2x periorbitální zánět/absces, 1x stomatitida, 1x kožní leishmanióza, 1x erysipel a 1x sepse). Ve dvou hlášeních je popsán nález tumoru (1x nespecifikovaný maligní nádor a 1x karcinom děložního krčku) a další hlášení zmiňuje plicní sarkoidózu. Jiné hlášení popisuje nález benigní ovariální cysty a děložních fibroidů u 56leté pacientky po 2 měsících terapie, které vyžadovalo chirurgické řešení. U jiného pacienta užívajícího golimumab téměř dva roky se vyvinula oboustranná panuveitida. Ve všech případech se jedná o známé nežádoucí účinky golimumabu. Dále bylo zasláno hlášení týkající se 71leté pacientky s 15 let trvající léčenou hypertenzí, u které v průběhu kolísavé hypertenze došlo k mozkové příhodě. Ani v tomto případě nelze souvislost s podáváním golimumabu zcela vyloučit. Poslední hlášení popisuje úmrtí v důsledku akutního srdečního selhání u 38letého pacienta. K úmrtí došlo doma, kde si pacient léčivo aplikoval, pravděpodobně i v den úmrtí. Pacient byl neúspěšně resuscitován. Dle hlásitelky lze vyloučit jako příčinu úmrtí alergickou/anafylaktickou reakci. V pitevním nálezu figurovaly mnohočetné nekrózy myokardu prokázané histologicky spolu s nálezem edému plic, oboustranného hydrothoraxu (2 x 100 ml), těžké kongesce jater a ledvin, venostatického kataru žaludku a tenkého střeva a edém mozku. Dalším významným pitevním nálezem byla diseminovaná intravaskulární koagulopatie.

Mezi ostatní imunomodulancia mimo inhibitorů TNF, ke kterým jsme přijali nejvíce hlášení, patří natalizumab, rituximab, fingolimod a glatiramer acetát. Dále byly hlášeny nežádoucí účinky interferonů a imunosupresivních látek, které se podávají v rámci potransplantačních režimů k zabránění rejekce transplantátu.

Natalizumab je monoklonální protilátka indikovaná v monoterapii dospělých s vysoce aktivní relabující remitující roztroušenou sklerózou. Celkem jsme obdrželi 29 hlášení podezření na její nežádoucí účinky.

Pacienti užívající tento léčivý přípravek mají zvýšené riziko vzniku progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), oportunní infekce vyvolané JC virem, která může být fatální nebo může vést k těžké invaliditě. Pacienti musí být po celou dobu léčby sledováni v pravidel-

ných intervalech a mají být spolu se svými ošetřovateli poučeni o časných projevech a příznacích PML. Minulý rok SÚKL obdržel hlášení celkem třech případů diagnózy PML u pacientů užívajících natalizumab. První případ se týkal 39letého pacienta, kde došlo ke stanovení diagnózy na základě nálezu při pravidelném preventivním MRI vyšetření. Pacient byl asymptomatický, vyšetření CSF potvrdilo diagnózu PML. V době diagnózy měl pacient JCV index 4.033. Po vysazení natalizumabu a jeho eliminaci z organismu pacienta došlo k projevům IRIS (imunorezistentní zánětlivý syndrom).

IRIS je paradoxní zhoršení neurologického stavu v době rekonstituce imunitního systému, které může být velmi závažné a v některých případech skončit i úmrtím pacienta. Toto je situace známá u imunosuprimovaných pacientů (například trpících HIV), ale byla také popsána v souvislosti s PML. Dle literárních údajů může být syndrom IRIS zánětlivou odpovědí, která je směřována proti myelinovým antigenům.

Druhý případ PML se týkal 29letého pacienta, který již absolvoval podání 42 dávek natalizumabu a měl JCV index 2.37 i anamnézu předchozí imunosupresivní léčby, což jsou vše faktory zvyšující statistické riziko vzniku PML. Pacient vykazoval projevy diplopie, bulbární paralyzy a levé hemihyperesthesie. Přes veškerou podpůrnou léčbu došlo v tomto případě k úmrtí.

Poslední hlášení popisuje poměrně nenápadný nástup příznaků u pacientky, která již absolvovala 80 předchozích dávek, JCV index měla 3,24 a před nasazením natalizumabu dostávala již jinou imunosupresivní terapii. Pacientka se pouze necítila dobře. Ačkoli ani opakované MRI nevykazovalo žádné změny, vyšetření mozkomíšního moku potvrdilo JCV nálezem 46 tisíc kopií viru. Po vysazení natalizumabu došlo postupně ke zlepšení stavu.

Podezření na nežádoucí účinky týkající se infekcí a infekčních komplikací při léčbě natalizumabem byly obsahem 12 hlášení. Jejich spektrum bylo poměrně široké, od otitis externa (1), uroinfekcí (2) včetně akutní pyelonefritidy (3) a urosepsy (2) po enterobakterovou a escherichiovou sepsi (2), celulitidu vyvolanou *Staphylococcus aureus*, flegmónu (2), myokarditidu (1) a mykotickou ezofagitidu (1). Natalizumab obecně zvyšuje riziko infekcí, včetně oportunních, a proto jsou tyto nežádoucí účinky považovány za očekávané.

Byly také hlášeny 4 případy nádorových onemocnění u pacientů užívajících natalizumab: maligní nádor hlavy pankreatu, melanom, leiomyosarkom a invazivní duktální maligní nádorové onemocnění prsu. Během více než dvouleté doby léčby v rámci klinických studií nebyly mezi pacienty léčenými natalizumabem a pacienty léčenými placebem pozorovány žádné rozdíly ve frekvenci výskytu nebo povaze maligních nádorových onemocnění. Možný vliv natalizumabu na maligní nádorová onemocnění však bude možné vyloučit až na základě dlouhodobějších sledování.

Jeden lékař referoval o pacientce s nespecifickými projevy lékové intolerance, jako je horečka, zvýšená únava, vertigo, parestázie nohou. Vyšetření protilátek proti natalizumabu bylo negativní. Ústup příznaků nastal po nasazení prednisolonu a natalizumab byl vysazen. Dále byl u pěti pacientů hlášen nedostatečný účinek léčiva spojený s relapsem základního onemocnění.

Mezi další monoklonální protilátky používané k léčbě relabující remitující formy roztroušené sklerózy patří **alemtuzumab**. V sedmi případech byly v souvislosti s jeho podáváním hlášeny infekce (pásový opar, listeriózní meningitida, močové infekce a infekce horních a dolních cest dýchacích, včetně jednoho případu TBC), ve třech hlášeních je popsán relaps základního onemocnění. U jednoho pacienta se vyvinula akutní motorická axonální neuropatie, po vysazení léčiva a podání imunoglobulinů došlo ke zlepšení stavu. Jedná se o známé nežádoucí účinky. Alemtuzumab se též používá při léčbě B buněčné chronické lymfocytární leukémie, byť v jiném léčebném režimu. Ve spojení s touto indikací byla na SÚKL zaslána celkem 3 hlášení, 2 popisující cytomegalovou infekci a jedno progresi základního onemocnění spojenou s bronchopneumonií.

Mezi další selektivní imunosupresiva, která se již ale neřadí mezi monoklonální protilátky a na něž jsme obdrželi více hlášení, patří fingolimod, teriflunomid, leflunomid a glatiramer acetát. Všechny kromě leflunomidu se používají při léčbě roztroušené sklerózy.

Na **fingolimod** přišlo v minulém roce celkem 25 hlášení. Nejčastěji byla hlášena lymfopenie (9), relaps základního onemocnění (9) a zvýšení hladiny jaterních enzymů (4), což jsou vše známé nežádoucí účinky léčby. Fingolimod může způsobit poruchy srdečního rytmu, zejména bradykardii a prodloužení QT in-

tervalu. Poruchy srdečního rytmu byly hlášeny celkem 3x, z toho jednou očekávané snížení srdeční frekvence. Druhý případ se týkal pacientky, 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. O tomto případě jsme informovali v minulém čísle tohoto zpravodaje. Třetí hlášení poruchy srdečního rytmu popisuje vznik fibrilace síní s rychlou odpovědí komor po několika měsících léčby. V tomto případě byl stav upraven kardioverzí. U tohoto pacienta byla také diagnostikována horečka vyvolaná infekcí přenášenou *Ixodes ricinus*, avšak k postižení CNS nedošlo a infekce se projevila pouze vysokou teplotou. V době infekce byl počet lymfocytů $0,6 \times 10^9/l$. Další podrobnosti k případu bohužel nejsou známy. Infekce přenášena klíšťaty byla referována u dalších dvou pacientů včetně symptomatologie meningitidy. Vzhledem k negativnímu vlivu fingolimodu na počet lymfocytů jsou u pacientů, kteří ho užívají, infekce očekávané. SÚKL eviduje celkem 4 hlášení popisující infekci močových cest, infekci horních cest dýchacích, bronchopneumonii spojenou s pleuritidou a sepsi.

21 hlášení podezření na nežádoucí účinek se týkalo **glatiramer acetátu**. Mezi nejčastěji hlášené reakce patří tzv. okamžitá reakce po injekci (9), která se projevila zejména bolestí na hrudi, dyspnoí, pocity horkosti a otokem tváří. U většiny pacientů došlo k vymizení příznaků během několika málo minut. U jedné pacientky však popisované potíže, jako pocit tísně na hrudi, únava, bolest kyčle, tremor, zhoršení řeči, zhoršení chůze a únava přetrvávaly až 14 dní. U jednoho pacienta byl hlášen anafylaktický šok. Tato reakce se projevila po 245 dnech terapie 1xd 20 mg. Mezi další častěji hlášené potíže patří reakce v místě v pichu, které byly hlášeny u 4 pacientů, včetně nekrózy postižené tkáně. 6x byl hlášen relaps základního onemocnění a 2x lékem vyvolaná hepatopatie. Ve všech případech se jedná o očekávané nežádoucí účinky. Dále byl hlášen porod pacientky, která užívala glatiramer acetát. Není známo, ve kterém gestačním týdnu porod proběhl, avšak dítě měřilo pouze 43 cm, váha byla 2,4 kg a při porodu byla u novorozence zaznamenána nízká saturace kyslíkem. Další detaily případu bohužel nejsou známy.

Teriflunomidu byl přisuzován nežádoucí účinek v pěti hlášeních. Hlášeno bylo zá-

važné zvýšení hladin jaterních enzymů, které se objevilo 15 dní po začátku terapie, dále dyspnoe, která vznikla 3 měsíce od začátku terapie, jejíž jinou příčinu se nepodařilo zjistit kardiologickým ani pneumologickým vyšetřením a která spontánně ustoupila po vysazení léčiva. Dále byl hlášen relaps roztroušené sklerózy, infekce způsobená atypickými mykobakteriemi a děložní krvácení spojené s masivním vypadáváním vlasů, kde je v podezření i možný vliv hormonálního děložního tělíska s obsahem levonorgestrelu. Ve všech případech se jedná o známé nežádoucí účinky.

Leflunomid je indikován k léčbě dospělých pacientů s aktivní revmatoidní a aktivní psoriatickou artritidou jako tzv. „chorobu-modifikující“ antirevmaticum (DMARD = disease-modifying antirheumatic drug). Celkem figuruje v 12 hlášeních. 5 z nich popisuje gastrointestinální obtíže, jako je průjem nebo zvracení, což lze u léčby leflunomidem očekávat. U jednoho pacienta byla hlášena ulcerózní stomatitida, což je známý nežádoucí účinek, který vyžaduje přerušení léčby. 2 hlášení popisují nedostatečný účinek léčby. Z oblasti infekčních komplikací léčby byla hlášena infekční endokarditida u 68leté pacientky a 3 případy sepse. První případ popisuje úmrtí 71leté pacientky léčené trojkombinací leflunomid, abatacept, prednison, která zemřela na kardiopulmonální selhání způsobené septickou komplikací infekce klíšťovou encefalitidou. U další pacientky vznikla spondylodiscitida a epidurální absces v důsledku salmonelové sepse. Pacientka užívala trojkombinaci etanercept, methotrexát, leflunomid v rámci klinické studie po několik měsíců. Poslední případ se týká 67leté ženy s anamnézou revmatoidní artritidy, hypertenze a chronického obstrukčního plicního onemocnění, u které se vyvinula bilaterální pneumonie v důsledku nespecifikované infekce a následně došlo k toxickému poškození jater (pravděpodobně v důsledku medikace), perikardiální tamponádě a šokovému stavu a poté k akutnímu poškození ledvin.

Rituximab je monoklonální protilátka, která se používá k léčbě dospělých pacientů v indikacích ne Hodgkinovy lymfomy (NHL), chronická lymfatická leukémie (CLL), revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopická polyangiitida. V 35 případech byl podezřelý ze způsobení závažného nežádoucího účinku. Avšak v 20 z těchto případů byl hlášen relaps leukémie způsobený genovou mutací a progresí onemocnění, nebo neúčinnost léčiva. Dále byly

často hlášeny infekce (chřipka H1N1 3x, plicní aspergilóza 1x, pneumonie 2x, klostridiová kolitida 1x a sepse 1x, infekce močových cest 1x). Dvakrát byla infekční onemocnění u pacientů užívajících rituximab hlášena spolu s hypogamaglobulinemií. Tři hlášení popisovala hypersenzitivní reakce, které se projevovaly třesavkou a zimnicí, nebo tlakem na hrudi, hypotenzí a kardiovaskulárním kolapsem, či parestezií ruky a obličeje provázené otokem hrdla.

U dvou pacientů byl hlášen rozvoj tumorózního onemocnění po nebo během terapie rituximabem. V prvním případě se jednalo o 73letou ženu léčenou pro revmatoidní artritidu, u které byl po dvou podáních rituximabu v rozmezí 3 týdnů diagnostikován dlaždicobuněčný karcinom plic a pneumonie. Druhý případ se týkal pacienta, u kterého se vyvinul metastatický melanom 21 let poté, co mu byl chirurgicky odstraněn primární kožní tumor. Tři roky před nálezem metastáz v krku a řadě vnitřních orgánů byl pacient úspěšně léčen na lymfom kombinací rituximab, cyklofosamid, vinkristin a prednison.

Imunomodulační látky obecně mohou zvyšovat riziko vzniku nádorů. Na základě omezených zkušeností s podáváním rituximabu pacientům s revmatoidní artritidou se nezdá, že by dostupné údaje nasvědčovaly jakémukoli zvýšení rizika vzniku malignit. V současné době však toto riziko nelze zcela vyloučit.

Poslední zajímavé hlášení popisuje případ 49 letého pacienta s anamnézou revmatoidní artritidy, u kterého se po dvou aplikacích rituximabu v řádu 3 týdnů projevil akutní bolest břicha a CT vyšetření odhalilo četné divertikly v oblasti distálního úseku i vinutého sigmatu. Tento pacient nikdy předtím netrpěl obtížemi a tudíž žádné předchozí CT krajiny břišní jakožto referenční obraz není k dispozici.

Abatacept je monoklonální protilátka a figuroval celkem v 9 hlášeních podezření na nežádoucí účinek. Abatacept je indikován k léčbě revmatoidní artritidy, psoriatické artritidy u dospělých a polyartikulární juvenilní idiopatické artritidy u dětí od šesti let věku. Nejčastěji byly hlášeny infekce nebo infekční komplikace (pneumonie, život ohrožující infekce močových cest, gangréna po traumatu, borelióza, bronchitida). Dále byly hlášeny 2 případy kožních reakcí - jeden s projevy kožních a slizničních ulcerací včetně konjunktivitidy a ezofageální ulcerace a druhý případ se manifestoval celotělo-

vým svědivým exantémem, který se objevil bezprostředně po infuzi abataceptu. Zjistilo se, že již při předchozí infuzi měl pacient drobný kožní výsev, abatacept byl vysazen. Dále bylo hlášeno zhoršení intersticiálního plicního onemocnění u 64letého pacienta, 30 let aktivně kouřícího, který navíc posledních několik let užíval methotrexát, u kterého je stejně jako u abataceptu známo, že zhoršuje plicní onemocnění. Poslední hlášení se týká pacientky, kde po 2 letech léčby došlo ke vzniku lymfomu. I v tomto případě se jedná o očekávaný nežádoucí účinek abataceptu.

Interferony tvoří skupinu přirozeně vznikajících proteinů, které produkují eukaryotické buňky v reakci na virovou infekci nebo jiné biologické induktory. Interferony jsou cytokiny zprostředkovávající antivirovou, antiproliferativní a imunomodulační aktivitu. Dosud byly rozlišeny tři hlavní formy interferonů: alfa, beta a gama. Interferony alfa a beta jsou klasifikovány jako interferony typu I, interferon gama je označován jako typ II. Tyto interferony mají částečně se překrývající, avšak jasně odlišitelné biologické aktivity.

Interferon alfa je indikován k léčbě hepatitidy B a C a také k léčbě řady onkologických onemocnění. Na interferon alfa SÚKL obdržel celkem 3 hlášení nežádoucích účinků. Všechna se týkala pacientů podstupujících onkologickou léčbu metastatického/recidivujícího melanomu. Popisované nežádoucí účinky byly zvýšené jaterní enzymy, porphyria cutanea tarda hepatálního původu, leukopenie, anorexie, únava a váhový úbytek.

Dále SÚKL obdržel 3 hlášení podezření na nežádoucí účinky ve spojení s léčbou peginterferonem alfa 2a, který je indikován k léčbě chronické hepatitidy B a C a jedno hlášení na peginterferon alfa 2b, který se používá při kombinované léčbě hepatitidy B.

Hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly horečku, bolest břicha a jaterní absces u pacienta s anamnézou občasných intravenózních užívání drog, dále fotosenzitivitu a také intersticiální pneumonii, srdeční selhání, leukopenii, anémii a renální insuficienci u pacienta se spontánní bakteriální peritonitidou. Ve všech případech se jedná o známé nežádoucí účinky.

Zdrojem jednoho hlášení byl literární článek (Sledování autoimunitních fenoménů při léčbě chronické hepatitidy B a C interferonem alfa – dvacetileté zkušenosti, I. Orságová, L. Rožnovský, L. Petrou-

šová, M. Konečná a další), který popisuje u 4 různých pacientů vznik insulin dependentního diabetes mellitus, myopatie dolních končetin, systémového onemocnění pojiva, revmatoidní artritidy a autoimunitní hepatitidy v důsledku autoimunitních onemocnění. Toto riziko je známé. Při léčbě alfa interferony již byl popsán vznik autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Rovněž je známo, že zvýšené riziko existuje u nemocných s predispozicí k jejich rozvoji.

Interferon beta je indikován k léčbě roztroušené sklerózy. SÚKL eviduje 7 hlášení na interferon beta 1a a 8 hlášení na interferon beta 1b. Na interferon beta 1b bylo hlášeno zejména zhoršení základního onemocnění (7x), jedenkrát byl hlášen spontánní potrat u pacientky s dalšími rizikovými faktory pro rizikový průběh těhotenství. Na interferon beta 1a bylo 2x hlášeno zvýšení jaterních enzymů, 2x lokální reakce v místě vpichu, 1x plicní hypertenze spojená s dušností, 1x nedostatečný účinek léku a nakonec celková reakce projevující se u pacienta bolestí svalů, pocením, depresí, svalovými křečemi, únavou, bolestí hlavy, zmateností, nespavostí, vypadáváním vlasů a nervozitou. Jedná se o známé nežádoucí účinky interferonu beta.

Značná část hlášení pochází z používání immunosupresivních léčiv a jejich kombinací v transplantologii, především v transplantacích léčebných režimech.

Evidujeme 4 hlášení na **antithymocytární imunoglobulin**. V jednom případě v kombinaci s cyklosporinem k off-label terapii závažné aplastické anémie u imunonekompetentního pacienta, kde i přes profylaktickou léčbu došlo k invazi *Fusarium proliferatum* a *Aspergillus flavus* vedoucí k multiorgánovému selhání a úmrtí. Další tři hlášení se týkají podávání spolu s mykofenolát mofetilem, ve všech případech byl hlášen nedostatečný účinek terapie, ve dvou případech společně s cytomegalovirovou infekcí.

Na **mykofenolát** sodný nebo mykofenolát mofetil bylo zaznamenáno celkem 30 hlášení, ať už při podávání samostatně nebo v kombinacích s jinými immunosupresivy, zejména s takrolimem a prednisonem. Z toho 25 hlášení uvádělo rejekci transplantovaného orgánu, ostatní popisovala zejména závažné infekce, jako je salmonelová sepse spojená s tvorbou intramuskulárních abscesů a spondylodiscitidou, *Herpes zoster*, infekce *Escherichia coli* spojená s abscesem pankreatu, otogenní absces mozku, infekce *Pseudo-*

monas aeruginosa, aspergilová pneumonie a cytomegalová infekce. Jedno hlášení popisuje nález závažné duodenální ulcerace spojené s masivní hematemézou u pacienta léčeného kombinací takrolimus + mykofenolát sodný pro prevenci rejekce štěpu po transplantaci jater. Tato reakce, stejně jako závažné infekce uvedené výše včetně oportunních, jsou známými nežádoucími účinky mykofenolátu i takrolimu.

Ve 36 případech byl podezřelým léčivem **takrolimus**, z toho 28x byl podáván v kombinaci s mykofenolátem a prednisonem. Zbýlá hlášení popisují 2x off-label použití u transplantace střeva spojené s jeho rejekcí a v jednom z těchto případů i se sepsí a pneumonií. Další případ použití takrolimu mimo schválené indikace se týkal případu transplantace srdce, kde byla hlášena plicní embolie, flebotrombóza a elevace ALT. Jedno hlášení popisuje případ bartonelózy s celotělovou kožní manifestací. V hlášení je popsána dekompenzace diabetes mellitus u nemocné po transplantaci ledviny spojená s markantním zvýšením tělesné hmotnosti a také vznik kožního karcinomu. Stejně jako u jiných vysoce účinných imunosupresiv není přesná míra rizika vzniku sekundární malignity známa, avšak vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku maligních změn kůže by mělo být vystavení kůže slunečnímu a ultrafialovému světlu omezeno tím, že pacienti nosí ochranné oblečení a používají ochranný krém s vysokým protektivním faktorem. Jiné hlášení se pak týkalo vědeckého článku popisujícího takrolimem indukovanou encefalopatii s obrazem parkinsonského syndromu. Zmatenost a dezorientace, deprese, příznaky úzkosti, halucinace i duševní poruchy obecně jsou známými nežádoucími účinky terapie takrolimem.

SÚKL eviduje i 5 hlášení, kde je podezřelým léčivem **cyklosporin**. Ten je indikován nejen v rámci potransplantačních léčebných režimů, ale i k léčbě řady imunitně mediovaných onemocnění. Hlášenými reakcemi byly exacerbace psoriázy, nedostatečný účinek léku po transplantaci, nedostatečný účinek při použití mimo schválené indikace v kombinaci s azathioprimem, mykofenolátem a prednisonem u chronické zánětlivé demyelinizační polyneuropatie a při off-label použití spolu s antithymocytárním imunoglobulinem u pacienta s aplastickou anémií, což již bylo zmíněno výše. Jedno hlášení popisuje vznik intencního a posturálního tremoru, které patří mezi očekávané nežádoucí účinky.

Antihypertenziva

V loňském roce SÚKL přijal celkem 108 hlášení podezření na nežádoucí účinky, které se týkaly léčiv používaných k léčbě hypertenze. Tato léčiva jsou dále rozdělena na diuretika, léčiva ovlivňující RAAS (ACE inhibitory a sartany), blokátory kalciového kanálu a betablokátory.

Diuretika

V roce 2016 jsme přijali celkem 15 hlášení podezření na nežádoucí účinek v souvislosti s léčivými přípravky ze skupiny diuretik, z toho 5 hlášení se týkalo účinné látky indapamid, 4 hlášení účinné látky hydrochlorothiazid a 4 účinné látky furosemid, na účinné látky metipamid, chlortalidon, amilorid, a hydrochlorothiazid/amilorid v kombinaci připadlo po 1 hlášení. Výše uvedená hlášení obsahovala široké spektrum závažných reakcí, jako například pokles a vzestup krevního tlaku, porucha minerální rovnováhy, poruchy glykémie, fibrilace síní, abnormální vidění, závratě, pocit tlaku v uchu nebo porucha příjmu potravy.

Léčiva ovlivňující RAAS

Celkem 52 hlášení podezření na nežádoucí účinek se týkalo skupiny léčiv ovlivňujících renin-angiotensinový systém, což je u této skupiny o 11 hlášení více než v roce 2015.

Hlášení na **ACE inhibitory samotné nebo v kombinaci** se vyskytla celkem 40krát. U 2 hlášení byly jako podezřelé přípravky označeny současně 2 léčivé látky – ACE inhibitor a sartan. Tato kombinace nevede ke zlepšení hypertenze a zvyšuje riziko vzniku nežádoucích účinků, proto není v terapii doporučována. V jednom případě se jednalo o akutní příjem pacienta z důvodu život ohrožujícího angioedému s nutností intubace, umělé ventilace a oběhové podpory. Lékovou anamnézu odebranou při akutním příjmu nebylo možno dále ověřit, je proto možné, že k souběhu obou léčivých látek ve skutečnosti nedošlo. Ve druhém případě se jednalo o nežádoucí účinek „bradykardie“ u pacienta s rozsáhlou antihypertenzní a antiepileptickou terapií, bradykardie se rozvinula po nasazení antiepileptika lakosamid.

Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky u této skupiny léčiv patří nejrůznější reakce na alergickém podkladu (celkem

20 hlášení) - od enantémů, erytémů, svědění, pustulózní vyrážky až po závažné život ohrožující reakce: Steven-Johnsonova reakce (1) nebo otoky charakteru angioedému (5). Angioedém je známým nežádoucím účinkem skupiny ACE inhibitorů, zvýšené riziko je u souběžného podávání s mTOR inhibitory (sirolimus, everolimus, temsirolimus). Z dalších hlášených reakcí stojí za zmínku různé poruchy minerální rovnováhy, jakými jsou hyponatrémie (4), hypochlorémie (3) a hypokalémie (2).

Za rok 2016 bylo přijato 14 hlášení, kde jako podezřelý lék by uveden přípravek ze skupiny **sartanů**. Tato hlášení obsahovala velmi různorodé reakce, počet reakcí uvedených v jednom hlášení se lišil od 1 až do 19. Z nahlášených reakcí nelze učinit souhrnný závěr.

Kalciové blokátory

V roce 2016 bylo nahlášeno celkem 17 podezření na nežádoucí účinek týkající se léčivých přípravků ze skupiny blokátorů kalciových kanálů. I zde můžeme pozorovat mírný nárůst oproti 10 hlášením z roku 2015. Rozdílné je i zastoupení jednotlivých podezřelých účinných látek. Zatímco v roce 2015 polovinu případů (5) tvořila hlášení na účinnou látku nitrendipin – kalciový blokátor dihydropiridinového typu, v roce 2016 to byla jen 3 hlášení – z toho 2 hlášení obsahovala pouze nežádoucí účinek „průjem“. Dále jsme přijali 10 hlášení na účinnou látku amlodipin a po jednom hlášení na účinné látky diltiazem, verapamil, lerkandipin a felodipin. U amlodipinu patřily mezi častěji se vyskytující nežádoucí účinky únava (3), otoky nohou (2), poruchy vidění (2) a různé projevy alergické reakce, kupř. alergická dermatitida, svědění kůže, erytém obličeje s otokem jazyka.

Betablokátory

V souvislosti s léčivy patřícími do skupiny betablokátorů bylo v roce 2016 přijato celkem 24 hlášení podezření na nežádoucí účinek. V porovnání s rokem 2015 se jedná o dvojnásobný nárůst v počtu hlášení u této skupiny. 10 hlášení se týkalo účinné látky metoprolol, 7 účinné látky bisoprolol, zbylá hlášení se týkala účinných látek karvedilol, betaxolol a atenolol v kombinaci s chlortalidonem. Obdobně jako o skupiny kalciových blokátorů se i zde jednalo o velice heterogenní skupinu nahlášených reakcí, ze kterých nelze vyvodit jednoznačné závěry.