

Univerzita Karlova
Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
Katedra sociální a klinické farmacie

**Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků
hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie**

**Analysis of spontaneous adverse drug reactions reporting
hormonal contraception and hormone replacement therapy**

Diplomová práce

Vedoucí katedry: doc. PharmDr. Josef Malý, Ph.D.

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Konzultant diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Hradec Králové, 2021

Vendula Ryndová

Prohlášení

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové

Vendula Ryndová

Poděkování

Ráda bych poděkovala vedoucí diplomové práce PharmDr. Kateřině Malé, Ph.D., za odbornou pomoc, cenné rady, věcné připomínky, trpělivost a čas, který mi věnovala.

Poděkování za odbornou konzultaci patří rovněž PharmDr. Evě Zimčíkové, Ph.D.

Děkuji také Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv za poskytnutí dat pro analýzu.

OBSAH

ABSTRAKT.....	5
ABSTRACT.....	7
ÚVOD.....	9
TEORETICKÁ ČÁST.....	10
1 Principy spontánního hlášení nežádoucích účinků.....	10
1.1 ATC klasifikace.....	10
1.2 Nežádoucí účinky.....	12
1.3 Farmakoepidemiologie.....	14
1.4 Farmakovigilance.....	15
1.5 Spontánní hlášení nežádoucích účinků.....	15
2 Hormonální antikoncepce.....	17
2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce.....	17
2.2 Progestinová hormonální antikoncepce.....	26
2.3 Postkoitální (emergentní/nouzová) antikoncepce.....	30
3 Hormonální substituční terapie.....	31
4 Rešerše.....	34
PRAKTICKÁ ČÁST.....	44
1 Metodika.....	44
2 Výsledky.....	47
3 Diskuze.....	84
ZÁVĚR.....	97
SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK.....	98
SEZNAM GRAFŮ.....	100
SEZNAM OBRÁZKŮ.....	101
SEZNAM TABULEK.....	102
SEZNAM ZDROJŮ.....	104
SEZNAM PŘÍLOH.....	122

ABSTRAKT

Analýza spontánních hlášení nežádoucích účinků hormonální antikoncepce a hormonální substituční terapie

Autor: Vendula Ryndová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Konzultant diplomové práce: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Katedra sociální a klinické farmacie, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

Úvod: Hormonální antikoncepce (HAK) je celosvětově nejpoužívanější metodou k zabránění otěhotnění. Kromě plánování rodičovství a dalších neantikoncepčních výhod s sebou nese i určitá rizika. Také hormonální substituční terapie (HRT), primárně určená k léčbě symptomů spojených s deficitem estrogenu u postmenopauzálních žen, je spojena s řadou rizik, a to hlavně u žen nad 60 let. Analýza spontánního hlášení nežádoucích účinků (NÚ) přispívá k odhalení potenciálních rizik spojených s farmakoterapií a tím zvyšuje bezpečnostní profil léčiv.

Cíl práce: Cílem diplomové práce byla analýza spontánních hlášení podezření na NÚ u HAK a HRT, evidovaných v databázi Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL).

Metodika: Retrospektivní analýza spontánních hlášení podezření na NÚ u HAK a HRT z databáze SÚKL v období 10/2004 až 6/2017. Hodnoceny byly zejména způsoby hlášení, hlásící osoby, informace o pacientech, závažnost a důsledek NÚ. Jednotlivé NÚ byly rozděleny do orgánových soustav dle MedDRA klasifikace a členěny dle obsahu účinných látek podle ATC klasifikace. Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky.

Výsledky: Pro HAK bylo celkem získáno 556 hlášení obsahujících 1333 NÚ u 15 různých účinných látek. Z NÚ se nejčastěji vyskytovaly poruchy reprodukčního systému a prsu (19,1 %), problémy přípravku (11,9 %) a cévní poruchy (10,7 %). Ve většině případů se jednalo o závažné NÚ (93,7 %), v 5 případech došlo k úmrtí následkem NÚ. Nejvíce NÚ bylo evidováno u nitroděložního tělíska (50,9 %) a kombinované HAK (32,8 %).

Pro HRT bylo celkem získáno 13 hlášení obsahujících 32 NÚ, z nich se nejčastěji vyskytovaly poruchy nervového systému (12,5 %) a celkové poruchy (12,5 %).

Ve většině se jednalo o závažné NÚ (92,3 %). Nejvíce NÚ bylo evidováno u kombinované HRT (59,4 %) a estradiolu (37,5 %). Polovina hlášených NÚ byla neočekávatelná.

Závěr: Analýza spontánních hlášení podezření na NÚ u HAK a HRT poskytla především informace o nejčastěji se vyskytujících NÚ. Tato studie zdůraznila významnost spontánního hlášení pro bezpečnost léčiv.

Klíčová slova: hormonální kontracepce, hormonální substituční terapie, farmakovigilance, spontánní hlášení nežádoucích účinků

ABSTRACT

Analysis of spontaneous adverse drug reactions reporting hormonal contraception and hormone replacement therapy

Author: Vendula Ryndová

Supervisor: PharmDr. Kateřina Malá, Ph.D.

Consultant: PharmDr. Eva Zimčíková, Ph.D.

Department of Social and Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové, Charles University

Introduction: Hormonal contraception (HC) is the most widely used method to prevent pregnancy worldwide. In addition to pregnancy planning and other non-contraceptional benefits, it also has certain risks. Hormone replacement therapy (HRT) is used primarily for treatment of estrogen deficiency in postmenopausal women. HRT is associated with a number of risks, in particular for women 60+ of age. Analysis of spontaneous adverse drug reactions (ADRs) reporting contribute to detection of potential risks associated with pharmacotherapy, thereby increases the safety of the drugs.

Aim: The aim of this thesis was to analyse spontaneous ADRs reports of HC and HRT registered in the Czech Central Database of ADRs of the State Institute for Drug Control (SÚKL).

Methods: Retrospective analysis of the spontaneous ADRs reports of HC and HRT registered in the database of SÚKL from 10/2004 to 6/2017. Mainly, method of receiving the report, reporting person, patient information, seriousness, and consequences of the ADRs were evaluated. ADRs were determined according to the MedDRA system organ classes and the active substances according to the ATC classification. Data were analyzed using descriptive statistics.

Results: There were 556 reports on HC containing 1333 ADRs in total. The reports included 15 different active substances. The most frequent were ADRs related to reproductive system and breast disorders (19.1%), product issues (11.9%), and vascular disorders (10.7%). The reports were dominantly serious ADRs (93.7%), death occurred as a result of ADRs in 5 cases. The most frequent were levonorgestrel intrauterine system (50.9%) and combined contraceptives (32.8%).

There were 13 reports on HRT containing 32 ADRs in total. The most frequent ADRs were related to nervous system disorders (12.5%) and general disorders (12.5%). The

reports were dominantly evaluated serious ADRs (92.3%). The most frequent reports were associated with combined treatment (59.4%) and estradiol (37.5%). Half of the ADRs were unexpected.

Conclusions: Analysis of spontaneously reported ADRs of HC and HRT provided informations about the most frequent reactions. This study highlighted the importance of spontaneous reporting for drug safety.

Key words: hormonal contraception, hormone replacement therapy, pharmacovigilance, spontaneous adverse events reporting

ÚVOD

Hormonální antikoncepce (HAK) je celosvětově nejpoužívanější metoda, která má zabránit otěhotnění. Díky svým i neantikoncepčním výhodám bývá předepisována například ke zmírnění premenstruačních symptomů, k úpravě menstruačního cyklu či léčbě akné. Její užívání však přináší i určitá rizika, včetně výskytu nežádoucích účinků (NÚ). Pro zajištění bezpečné terapie je potřeba znát rizika spojená s HAK a pacienta upozornit na jejich možný výskyt. [1, 2]

Hormonální substituční terapie (HRT) se užívá především k potlačení symptomů spojených s deficitem estrogenů u postmenopauzálních žen. V určitých případech může být využita jako prevence osteoporózy u postmenopauzálních žen nebo jako substituce estrogenů, například po ovariectomii. Také její užívání však s sebou nese řadu rizik, která hlavně u žen nad 60 let mohou převyšovat nad benefity. [3, 4]

Analýza spontánních hlášení NÚ léčiv identifikuje signály o možném riziku farmakoterapie, je tedy jedním z hlavních zdrojů informací ve farmakovigilanci. Farmakovigilance se zabývá bezpečností léčivých přípravků (LP) po jejich uvedení na trh. Sledování bezpečnostního profilu LP i po jeho uvedení na trh je mimo jiné důležité z toho důvodu, že během klinických studií není možné vždy odhalit výskyt a četnost NÚ. Teprve po samotném uvedení na trh je LP vystaven velkému počtu pacientů, než tomu bylo při klinickém testování, a tak se mohou projevit nejen nové NÚ, ale i velmi vzácné NÚ. [5-7]

Metoda spontánního hlášení je levnou a organizačně jednoduchou metodou, díky které již v minulosti došlo ke stažení některých LP z trhu, k úpravě dávkování nebo ke změně indikací. V České republice (ČR) jsou podaná hlášení odeslána do databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL), zde jsou pravidelně analyzována a v případě vážného podezření ohledně bezpečnosti LP, jsou přijímána další opatření.

Studie zaměřená na analýzu spontánních hlášení NÚ u HAK a HRT doposud nebyla v ČR provedena, a právě proto bylo cílem diplomové práce analyzovat spontánní hlášení podezření na NÚ u těchto dvou skupin léčiv z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) SÚKL za období od 2004 do 2017.

TEORETICKÁ ČÁST

1 Principy spontánního hlášení nežádoucích účinků

1.1 ATC klasifikace

Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv (ATC) je označení pro mezinárodní systém třídění léčiv, definovaný Světovou zdravotnickou organizací (WHO; World Health Organization). Hierarchicky klasifikuje účinné látky do pěti úrovní, dle jejich účinku na jednotlivé orgány a orgánové soustavy, farmakologického účinku a chemické struktury.

První úroveň obsahuje 14 hlavních skupin odpovídajících příslušné anatomické soustavě. Značí se jedním písmenem. Druhá úroveň vyjadřuje hlavní terapeutickou skupinu, značí se dvěma číslicemi. Třetí úroveň odpovídá farmakologické podskupině, značí se jedním písmenem. Čtvrtá úroveň odpovídá chemicko-terapeuticko-farmakologické podskupině, značí se jedním písmenem. Pátá úroveň označuje konkrétní účinnou látku (nebo kombinaci), značí se dvěma číslicemi. Názvy účinných látek jsou preferovány podle jejich Mezinárodního nechráněného názvu (INN; International nonproprietary name). [8] Systém ATC klasifikace je demonstrován v tabulce č. 1 na příkladu HAK.

Tabulka 1: Příklad úplné ATC klasifikace kombinace látek gestoden a ethinylestradiol, převzato z [9]

G	Urogenitální trakt a pohlavní hormony
G03	Pohlavní hormony a modulatory genitálního systému
G03A	Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci
G03AA	Progestiny a estrogeny, fixní kombinace
G03AA10	Gestoden a ethinylestradiol

LP jsou klasifikovány podle terapeutického použití hlavní účinné látky. ATC klasifikace však není striktně terapeutickým klasifikačním systémem. Řada účinných látek může mít více ATC kódů např. díky různým indikacím, rozdílné cestě podání či různým dávkám. Kombinované LP mají ATC kód odlišný od jednotlivých monokomponentních přípravků. [8] Dělení LP dle ATC klasifikace pro HAK je uvedeno v tabulce č. 2, pro HRT je uvedeno v tabulce č. 3.

Tabulka 2: Dělení hormonální antikoncepce dle ATC klasifikace

Podskupina (do 4. úrovně)	Název podskupiny	Registrované účinné látky zahrnuté v CDNÚ	Již neregistrované účinné látky zahrnuté v CDNÚ	Další registrované účinné látky nezahrnuté v CDNÚ
G02BA	Kontraceptiva nitroděložní	Levonorgestrel		
G02BB	Kontraceptiva intravaginální	Etonogestrel + EE, benzalkonium-chlorid		
G03AA	Progestiny a estrogény, fixní kombinace	Levonorgestrel + EE, desogestrel + EE, gestoden + EE, norgestimát + EE, drospirenon + EE, norelgestromin + EE, chlormadinon + EE, dienogest + EE		Nomegestrol + estradiol
G03AB	Progestiny a estrogény, sekvenční kombinace	Levonorgestrel + EE, desogestrel + EE, gestoden + EE, dienogest + estradiol	Norethisteron + EE, gestoden + EE	
G03AC	Progestiny	Medroxyprogesteron, desogestrel	norethisteron, etonogestrel	drospirenon
G03AD	Nouzová kontraceptiva	Levonorgestrel		ulipristal
G03HB	Antiandrogeny a estrogény	Cyproteron + EE		

*Vyhledáno v databázi SÚKL, dne 23. 2. 2021 [9], CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků, EE – ethinylestradiol

Tabulka 3: Dělení hormonální substituční terapie dle ATC klasifikace

Podskupina (do 4. úrovně)	Název podskupiny	Registrované účinné látky zahrnuté v CDNÚ	Další registrované účinné látky nezahrnuté v CDNÚ
G03CA	Přirozené a semisyntetické estrogény, samotné	Estradiol	Estriol
G03CC	Estrogény, kombinace s jinými léčivy		Estriol, konjugované estrogény + bazedoxifen
G03CX	Jiné estrogény	Tibolon	
G03EA	Androgeny a estrogény		Testosteron + ES
G03FA	Progestiny a estrogény, fixní kombinace	Norethisteron + ES, dienogest + ES, drospirenon + ES,	Medroxyprogesteron + ES, dydrogesteron + ES
G03FB	Progestiny a estrogény, sekvenční přípravky		Norethisteron + ES, medroxyprogesteron + ES, dydrogesteron + ES, levonorgestrel + ES
G03HB	Antiandrogeny a estrogény		Cyproteron + estradiol

*Vyhledáno v databázi SÚKL, dne 23. 2. 2021 [9], CDNÚ – Centrální databáze nežádoucích účinků, ES – estrogen

1.2 Nežádoucí účinky

NÚ je termín pro nepříznivý a nezamýšlený jev spojený s působením léčiva, snižující jeho terapeutickou hodnotu. Je definován zákonem č. 378/2007 Sb., o léčivech, který dále definuje závažné NÚ a neočekávané NÚ. Ne každý NÚ musí vést k vysazení LP, ale důsledky NÚ mohou být někdy velmi závažné.

Závažný NÚ – má za následek smrt, ohrožení života, vyžaduje hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, trvalé či významné poškození zdraví, omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků.

Neočekávaný NÚ – jeho povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi uvedenými v souhrnu údajů o přípravku (SmPC) u registrovaného LP. V případě neregistrovaného LP jsou v rozporu s dostupnými informacemi, např. se souborem informací pro zkoušejícího u hodnoceného LP. [10, 11]

Typy NÚ demonstruje tabulka č. 4 a klasifikace četnosti NÚ představuje tabulka č. 5.

Tabulka 4: Typy nežádoucích účinků [12, 13]

Typ reakce	Charakteristika	Příklad
Typ A (augmented)	Předvídatelný, vychází z farmakologických vlastností léčiva, přímo závislý na dávce	Hypoglykémie po podání inzulinu, suchý kašel po podání ACEi
Typ B (bizarre)	Nepředvídatelný, nevychází z farmakologických vlastností léčiva, není závislý na dávce. Hypersenzitivní nebo idiosynkratická reakce	Anafylaxe po podání penicilínu, trombocytopenie po heparinu
Typ C (chronic)	Vyskytuje se při dlouhodobém užívání LP, časově a dávkově závislý, souvisí s kumulativní dávkou léčiva	Osteoporóza při dlouhodobém podávání glukokortikoidů
Typ D (delayed)	Opožděný, objeví se po delší době, i když LP již není užíván, časově a často i dávkově závislý	Mutagenita, karcinogenita a teratogeneze
Typ E (end of use)	Spojený s ukončením terapie	Abstinenční syndrom po vysazení opiátů, rebound fenomén po vysazení β blokátorů
Typ F (failure)	Neúčinnost terapie, dávkově závislý, může být spojen s lékovou interakcí	Neúčinnost HAK při užití látky sugammadex

ACEi – inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu, HAK – hormonální antikoncepce, LP – léčivý přípravek

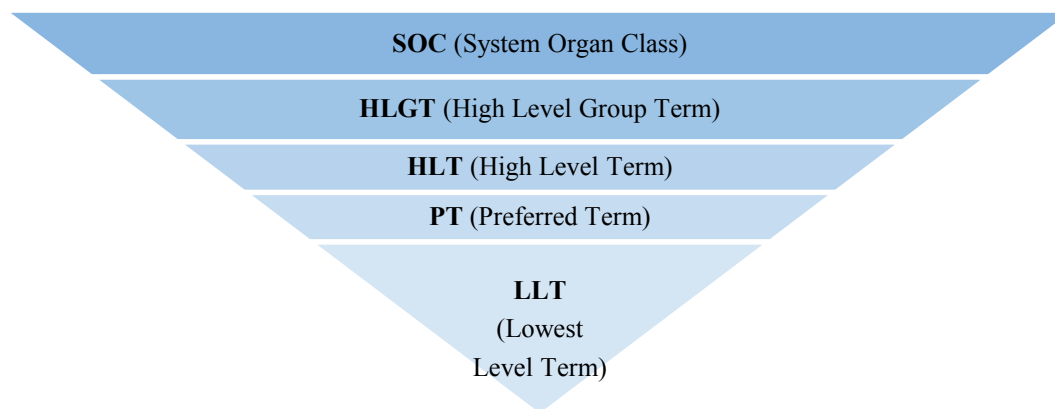
Tabulka 5: Klasifikace nežádoucích účinků dle četnosti [14]

Velmi časté	více než 1/10 pacientů
Časté	více než 1/100 pacientů
Méně časté	1/100 až 1/1 000 pacientů
Vzácné	1/1000 až 1/10 000 pacientů
Velmi vzácné	1 na více než 10 000 pacientů

Klasifikace NÚ dle orgánových soustav – MedDRA klasifikace

Pro třídění NÚ dle orgánových soustav se využívá MedDRA klasifikace (The Medical Dictionary for Regulatory Activities). Jedná se o standardizovaný slovník medicínské terminologie sloužící pro regulační činnosti. Byl vyvinut Mezinárodní radou pro harmonizaci technických požadavků na humánní léčiva (International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use). Slovník je mnohojazyčný, používá se k jednotnému označování NÚ pomocí unikátního osmimístného kódu, který odpovídá stejnému termínu ve všech jazycích, což usnadňuje mezinárodní sdílení dat o humánních LP. Dle vyhlášky č. 228/2008 Sb., o registraci léčivých přípravků, se terminologie MedDRA využívá pro dělení NÚ dle systémově-orgánových tříd v SmPC. [15, 16]

Klasifikace termínů je provedena hierarchicky v pěti úroňové struktuře, kdy nadřazený pojem představuje vždy široký popis termínů jemu podřazených (obrázek č. 1). Nejvyšším stupněm hierarchie jsou tzv. třídy orgánového systému (SOCs; System Organ Classes), které zahrnují skupiny dle etiologie, místa manifestace a účelu. Celkem je 27 tříd orgánových systémů, např. cévní poruchy, stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, gastrointestinální poruchy aj. Podřazenou skupinu tvoří tzv. skupinové termíny vysoké úrovně (HLGTs; High Level Group Terms), u kterých je anatomická, patologická, fyziologická, etiologická nebo funkční souvislost. Nižší úroveň tvoří tzv. termíny vysoké úrovně (HLTs; High Level Terms), které obsahují preferované termíny, u kterých je anatomická, patologická, fyziologická, etiologická nebo funkční souvislost. Další úrovní jsou již zmíněné tzv. preferované termíny (PTs; Preferred Terms), které specificky popisují symptom, příznak, onemocnění, diagnózu, léčebnou indikaci, vyšetření, chirurgický nebo lékařský postup nebo údaje z osobní, sociální nebo rodinné anamnézy. Představují klinicko-patologická nebo etiologická upřesnění názvů. Nejnižší úroveň terminologie představují tzv. termíny nejnižší úrovně (LLTs; Lowest Level Terms) poskytující maximální popis. [17]



Obrázek 1: Strukturální hierarchie terminologie MedDRA, převzato z [15]

1.3 Farmakoepidemiologie

Farmakoepidemiologie je vědní disciplína, upřesňující terapeutickou hodnotu léčiva (poměr benefit/risk) po jeho uvedení na trh u cílové populace. Je definována jako věda využívající znalosti, metody a úvahy ke studiu žádoucích i nežádoucích účinků léčiv v lidské populaci s cílem upřesnit terapeutickou hodnotu léčiva pro cílové populace po jeho uvedení na trh. Testuje tedy vztahy mezi expozicí LP a jevy vyskytujícími se v populaci.

Při registraci není možné plně odhadnout terapeutickou hodnotu léčiva, jelikož do předregistračních klinických studií jsou většinou zahrnuty úzce definované skupiny pacientů. Testování jedinci nejsou většinou léčeni souběžně i jinými léčivy než testovanými. Dále se do předregistračních studií zahrnují pouze pacienti s jediným onemocněním, většinou se ani neřadí mezi testované senioři, děti, těhotné a kojící. Je dán počet testovaných subjektů a studie neberou vždy ohled na možnou non-compliance testovaného, jelikož mají přesné dávkové režimy a omezení, které musí při užívání testovaného LP dodržovat. Farmakoepidemiologických studií se využívá pro zjištění pravděpodobnosti rizik a prospěšnosti léčiva, optimalizaci a racionalizaci farmakoterapie u konkrétních pacientů a minimalizaci nevhodného používání, dále pro sledování výskytu NÚ, hodnocení spotřeb LP a zároveň jsou podkladem pro farmakoekonomické analýzy. Rovněž se ve zmíněných studiích sleduje dlouhodobý vliv léčiva na mortalitu a kvalitu života pacientů. [11, 18, 19] Farmakoepidemiologickými metodami pro získání informací rozumíme observační a experimentální metody. Analýzy spontánních hlášení NÚ léčiv, které je součástí farmakovigilance, jsou prováděny v rámci observačních studií.

1.4 Farmakovigilance

Farmakovigilance je vědní disciplína zajišťující dozor nad léčivy po jejich uvedení na trh. Jedná se o post-marketingové sledování léčiv, které shromažďuje a hodnotí informace o bezpečnosti LP, zejména informace o NÚ s cílem zajistit bezpečné užívání LP, včasné zachycení nových NÚ nebo změny charakteru již známých NÚ. Proces zajišťuje především sledování LP v každodenní klinické praxi a poskytuje informace o bezpečnosti LP zdravotnickým pracovníkům a pacientům. [5, 6, 20]

Farmakovigilanční systém v ČR provozuje SÚKL, který shromažďuje informace o rizicích LP prostřednictvím hlášení NÚ od zdravotníků a pacientů, z klinických hodnocení, epidemiologických studií, publikované světové medicínské literatury, od farmaceutických společností nebo statistik o spotřebách LP. [5]

Všechny získané informace jsou pečlivě analyzovány, a pokud je to nutné, jsou přijímána regulační opatření směřující ke snížení rizik používání LP.

Regulační opatření vedou např.:

- ke změně textů souhrnu údajů o LP (SmPC; Summary of Medicinal Product Characteristics) a příbalového letáku – doplnění upozornění na NÚ a případně možnost jejich prevence,
 - k omezení indikací LP,
 - ke změně dávkování,
 - ke změně výdeje (např. z volně prodejného přípravku na přípravek vázaný pouze na lékařský předpis),
 - v některých případech, kdy rizika převáží přínosy, může dojít ke stažení LP z trhu.
- [5, 10]

SÚKL dále zasílá hlášení o podezření na NÚ elektronicky do databáze Eudravigilance. [10]

1.5 Spontánní hlášení nežádoucích účinků

Spontánní hlášení NÚ je jedním z hlavních zdrojů informací ve farmakovigilanci. Lékař, farmaceut nebo jiný zdravotník jsou ze zákona povinni hlásit závažné nebo neočekávané NÚ na SÚKL, a to i v případě zneužití LP nebo neužívání LP v souladu s SmPC. Hlášení může dále podávat pacient, který je dále povinen spolupracovat při ověřování hlášení.

U patientského hlášení se vyžaduje potvrzení NÚ ošetřujícím lékařem, hlásitel však může odmítnout poskytnutí kontaktu na ošetřujícího lékaře. [7, 21]

Hlášení je možné podávat pomocí elektronického webového formuláře, papírového formuláře, pomocí e-mailu (farmakovigilance@sukl.cz) nebo telefonicky. Více informací je uvedeno na webových stránkách SÚKL. [7]

Všechna hlášení jsou evidována a je jim přiřazen unikátní kód. Následně dochází ke vložení informací z hlášení do CDNÚ SÚKL pod unikátním identifikačním číslem (ID). Pokud je potřeba doplnit některé další informace, dochází ke kontaktování hlásící osoby a doplnění scházejících informací. Všechna hlášení se odesílají do databáze Evropské lékové agentury (EMA; European Medicine Agency) s názvem EudraVigilance a databáze WHO, VigiBase. Farmakovigilační oddělení SÚKL hlášení vyhodnocuje a identifikuje případné rizikové faktory vzniku NÚ. V případě potenciálního vztahu mezi užívaným LP a vznikem NÚ generuje tzv. farmakovigilační signály, které jsou dále porovnávány s epidemiologickými studiemi, klinickým hodnocením nebo informacemi od dalších lékových regulačních autorit. [7]

Na základě získaných informací lze následně přijmout opatření vedoucí ke snížení rizikivosti LP, zmíněné v textu Farmakovigilance.

2 Hormonální antikoncepce

Hormonální antikoncepce působí na organismus komplexně. Základním mechanismem účinku je potlačení ovulace, dále navození nezpůsobivosti (atrofizace) děložní stěny pro nidaci a snížení motility vejcovodů. Progestinová složka působí i na změnu permeability cervikálního sekretu, zvyšuje jeho viskozitu a tím znesnadňuje průnik spermii. [1, 22] Dle obsahu hormonů se HAK dělí na kombinovanou a čistě progestinovou. Za antikoncepci v přesném slova smyslu nelze označit postkoitální antikoncepci, slouží jako první pomoc a nehodí se k plánovanému těhotenství, přesto je v práci zařazena. [1]

2.1 Kombinovaná hormonální antikoncepce

Kombinovaná HAK je tvořena estrogenní složkou a progestinovou složkou. Dělí se podle různých kritérií.

1. Dělení dle obsahu:

Estrogenní složka – dnes má na trhu dominantní postavení ethinylestradiol (EE), na českém trhu jsou aktuálně dostupné dva LP obsahující jako estrogenní složku estradiol. [1, 22, 23]

- Ethinylestradiol (EE)
 - a) Vysokodávkové (40–50 µg EE)
 - b) Nízkodávkové (30–35 µg EE)
 - c) Velmi nízkodávkové (15–20 µg EE)
- Estradiol valerát – LP Qlaira
- 17β-Estradiol – LP Zoely

Vysoko-dávkové LP se indikují na opakovaná a nepravidelná krvácení z průniku. Čím vyšší dávky EE, tím je nižší výskyt průnikového krvácení, ale zvyšuje se míra hemokoagulace. LP s estradiolem se jeví, že mají menší vliv na hemostázu, markery fibrinolýzy a lipidy. Není známo, zda jsou HAK s obsahem estradiolvalerátu a 17β-estradiolu bezpečnější než ty, které jsou formulovány s EE, pokud jde o riziko tromboembolie. [25-27]

Progestinová složka – dle typu může vykazovat další metabolické účinky. [1]

- S reziduální androgenní aktivitou (levonorgestrel, norethisteron).
- S nevýznamnou androgenní aktivitou (gestoden, desogestrel, norgestimát).
- S antiandrogenní aktivitou (dienogest, cyproteron, chlormadinon).
- S antimineralokortikoidní aktivitou (drospirenon).

Gestoden má i mírnou antimineralokortikoidní aktivitu. Drospirenon má mírný natriuretický účinek, působí proti účinku estrogenů na RAAS a tím snižuje retenci sodíku a vody, čímž má pozitivní vliv na příznaky spojené s retencí tekutin (napětí prsů, pocit nadýmání, otoky). [28]

2. Dělení dle konstrukce:

Podle dávky hormonů v jednotlivých fázích cyklu se HAK dělí na fixní a sekvenční. Fixní kombinace je monofázická, dávka hormonů se nemění. Sekvenční kombinace obsahuje v jednotlivých tabletách různé dávky hormonů (bifázické, trifázické a kombifázické LP). [1]

Většina perorální HAK je monofázická, tzn. ve všech tabletách je obsažena stejná dávka obou hormonů. Monofázické jsou rovněž transdermální náplasti a vaginální inzerty. [1, 22]

3. Dělení dle lékové formy:

- Perorální (p.o.)
- Transdermální náplast
- Vaginální kroužek (inzert)

Užívání **p.o.** lékové formy HAK může být sekvenční (s pseudomenstruační pauzou) nebo kontinuální (bez pseudomenstruační pauzy, bez tzv. hormon-free interval). [2]

Dostupné LP mohou obsahovat:

- 21 tablet antikoncepčních, pak následuje sedmidenní období bez tablet,
- 21 tablet antikoncepčních a 7 tablet placebo,
- 24 tablet antikoncepčních a 4 tablety placebo.

Kratší pseudomenstruační pauza (u režimu 24/4) způsobuje delší potlačení ovulace, nižší výkyvy plazmatických hladin hormonů, redukci ztrát krve při pseudomenstruaci a zajišťuje tak vyšší kontrolu cyklu i spolehlivost. [29]

Výhodou **transdermální náplasti** a **vaginálního kroužku** je absence first-pass efektu v játrech, s tím může souviset nižší výskyt gastrointestinálních obtíží. Další výhodou je zajištění kontinuálního přísunu hormonů, který může snížit rizika vzniku NÚ spojených s vysokými dávkami hormonů v plazmě. Výhodou je také nižší frekvence aplikace a s ní spojená vyšší adherence uživatelky k terapii. [2] Transdermální náplast vykazuje nižší účinnost u žen nad 90 kg. [30]

2.1.1 Nežádoucí účinky u perorálních lékových forem

Nežádoucí účinky estrogenů a progestinů vycházejí z jejich mechanismu účinku. Můžeme je dělit na **závažné** až život ohrožující, tzv. **časné**, které obvykle vymizí a **další**. Časné NÚ představují pro uživatelky spíše nepříjemnost jako např. bolest hlavy, nevolnost, zvracení, napětí prsou, dysmenorea, změny nálad atp. Mezi život ohrožující NÚ, které jsou s kombinovanou HAK spojeny, patří např. tromboembolická nemoc (TEN), infarkt myokardu (IM), cévní mozková příhoda (CMP) a metabolické NÚ. [2, 28]

Tromboembolická nemoc

Studie prokázaly spojitost rizika vzniku TEN s dávkou estrogeneru. Výskyt TEN klesá s klesající dávkou estrogeneru. [31, 32] Riziko tromboembolie je stále aktuální i u nízkodávkových LP, hlavně u žen s rizikovými faktory (např. kouření, obezita, vyšší věk, imobilizace) a kontraindikacemi (např. trombofilie, TEN v osobní anamnéze). [33, 34] Absolutní riziko trombózy u zdravých mladých žen je však nízké. [34] Relativní riziko vzniku TEN u uživatelky HAK je 2–4násobně vyšší oproti ženám neužívajícím HAK. [34, 35] Vyšší riziko venózní tromboembolie (VTE) bylo zjištěno u kombinovaných LP s obsahem látek desogestrel, gestoden, drospirenon a cyproteron. [32, 36, 37] Nejnižší riziko bylo naopak zjištěno u LP s účinnou látkou levonorgestrel. [32] Nízké riziko bylo zaznamenáno i u kombinovaných LP s účinnými látkami norgestimát a norethisteron. [38]

Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda

Se zavedením nízkodávkových LP se výrazně zvýšila bezpečnost a výskyt arteriální trombózy je nyní vzácný. U žen do 35 let, nekuřáček, bez dalších rizikových faktorů, zvýšené riziko vzniku IM nebo CMP prakticky není. [39] Relativní riziko vzniku IM a CMP při současném užívání kombinované HAK je 1,6krát zvýšeno u uživatelék kombinované HAK s rizikovými faktory. Bylo zjištěno, že riziko stoupá se zvyšující se dávkou estrogenu. [40] Studie dále prokázaly, že u žen trpících migrénou bylo užívání HAK spojeno s přibližně 2–4násobně vyšším rizikem vzniku CMP ve srovnání s neužíváním HAK. [41-43] Nejbezpečnější se zdají LP s obsahem levonorgestrelu a EE 30 µg. [40]

Metabolické nežádoucí účinky

Užívání kombinované HAK může negativně ovlivňovat metabolismus lipidů a sacharidů, obvykle však klinicky nevýznamně. Estrogenní složka zvyšuje koncentrace HDL-cholesterolu (high density lipoproteins-cholesterol) i koncentrace LDL-cholesterolu (low density lipoproteins-cholesterol) a mírně zvyšuje hladiny TAG (triacylglyceroly). [44] Naproti tomu progestiny zvyšují rozklad HDL-cholesterolu stimulací lipázy. Celkový efekt na lipidové spektrum proto závisí i na typu progestinu. Ty s klinicky významnou androgenní aktivitou působí proaterogenně, přestože snižují koncentraci TAG. Naopak progestiny s klinicky nevýznamnou androgenní aktivitou, např. desogestrel, zvyšují koncentraci HDL-cholesterolu a prakticky nemění koncentraci LDL-cholesterolu. [44, 45]

Obě složky HAK mohou negativně ovlivňovat metabolismus sacharidů, u některých žen byla prokázána porucha glukózové tolerance, kompenzovaná zvýšeným vylučováním inzulínu. U žen s normální hmotností a bez dalších rizikových faktorů je však toto riziko zanedbatelné. [46] Po vysazení HAK dochází k návratu do původního stavu. [47]

Arteriální hypertenze

Nízkodávkové LP mají na zvýšení krevního tlaku minimální vliv, průměrně jde o zvýšení 2–3 mmHg. [48] Progestin s antimineralkortikoidním účinkem, drospirenon, snižuje estrogenem navozenou tvorbu angiotenzinu v játrech a tím snižuje retenci tekutin, která se pojí s růstem krevního tlaku. [49]

Karcinom prsu

U mnohých studií nebyla prokázána žádná souvislost mezi užíváním HAK a rizikem vzniku karcinomu prsu nebo byla prokázána jen minimální souvislost. [50-52] Studie ukazují, že nízkodávkové LP nezvyšují zásadně riziko vzniku karcinomu prsu, ani u žen s pozitivní rodinnou anamnézou. [53] Vyšší riziko vzniku karcinomu však mohou představovat starší vysokodávkové LP. [52]

Karcinom děložního hrdla

Karcinom děložního hrdla je vyvolán papillomaviry, proto mezi rizikové faktory patří střídání sexuálních partnerů, nízký věk prvního pohlavního styku, proto je třeba takové riziko zohledňovat i v rámci uspořádání studií. [54] Nezdá se, že by užívání HAK vedlo k dlouhodobému zvýšení rizika rozvoje karcinomu děložního čípku oproti ženám neužívajícím HAK. Ukazuje se však, že současné nebo nedávné užívání HAK (< 5 let) může být spojeno se zvýšeným rizikem vzniku rakoviny děložního čípku, toto riziko klesá s dobou od ukončení užívání HAK. [55]

Hepatobiliární systém

S užíváním kombinované p.o. HAK se může pojit onemocnění jater, včetně fokální nodulární hyperplazie a jaterních adenomů. HAK je u všech těchto onemocnění kontraindikována. [56] Zdá se, že užívání HAK není spojeno s vývojem hepatocelulárního karcinomu. [55]

Časné NÚ

Mezi časné NÚ patří např. poruchy menstruačního cyklu, nevolnosti, bolesti hlavy, změny nálady, napětí prsou. [57] Tyto příznaky obvykle během pár měsíců užívání vymizí, někdy však mohou být natolik obtěžující, že vedou k přerušování užívání HAK již krátce po nasazení. [58]

Častěji se vyskytuje citlivost prsou, nadýmání a nevolnosti u žen užívajících 35 µg EE, oproti ženám užívajícím 20 µg EE. [59] Na výskyt těchto NÚ se především podílí individuální snášenlivost a psychosomatická intolerance. [57, 58]

Poruchy menstruačního cyklu

Poruchy v pravidelnosti menstruačního cyklu, jako je např. děložní krvácení a špinění, jsou nejčastějšími NÚ objevujícími se po zahájení užívání HAK. Postihují až polovinu žen během prvního cyklu užívání. Většinou během tří měsíců dochází k úpravě menstruačního cyklu a snížení zmíněných NÚ. Pokud nedojde během tří cyklů ke zlepšení, doporučuje se vyměnit LP se zvýšenou dávkou EE nebo zvolit jinou konstrukci LP. Před výměnou LP se nejdříve musí vyloučit jiné příčiny krvácení. [2] Ve studiích, které srovnávaly výskyt nepravidelnosti cyklu ve vztahu k dávce EE, bylo zjištěno, že LP s obsahem EE 20 µg vykazují menší kontrolu cyklu, a tedy vyšší nepravidelnosti cyklu než LP s obsahem EE 30 µg. [60] Vyšší frekvence špinění a děložního krvácení byla zjištěna u žen kuřáček v porovnání s nekuřáčkami. [61] Bylo také zjištěno, že plánování zahájení užívání HAK ve smyslu čekání na menstruaci nesnižuje frekvenci nepravidelného krvácení po nasazení. [62]

Amenorea

Amenorea se záměrně vyskytuje při kontinuálním nebo prodlouženém režimu užívání HAK. Může k ní však dojít i neúmyslně při dávkovacích cyklech 21/7 nebo 24/4, a to zejména u nízkodávkových LP, kdy je dávka EE výrazně nižší než dávka progestinu. Dochází tak k nedostatečné stimulaci růstu endometria, což má za následek nedostatečné krvácení z vysazení. [2, 63]

Gastrointestinální poruchy

Výskyt nevolností bývá spojen s estrogény. Doporučením pro redukci nevolnosti a emeze je užívání tablety po jídle nebo před spaním. Bylo zjištěno, že užívání p.o. HAK může být spojeno s nízkým rizikem rozvoje Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy u geneticky citlivějších jedinců. [64]

Bolesti hlavy a migréna

Bolesti hlavy jsou relativně často hlášené u žen užívajících HAK. Zvýšené riziko rozvoje bolesti hlavy spojené s užíváním HAK je pozorováno u starších žen nebo u žen s pozitivní rodinnou anamnézou nepříjemných bolestí hlavy. [65] U žen trpících migrénou dochází při užívání HAK většinou ke zhoršení stavu. [66] Migréna s aurou v osobní anamnéze je

považována za kontraindikaci užívání HAK. [56] Studie dále prokázaly spojitost mezi rozvojem CMP u žen s migrénou užívající HAK, což bylo zmíněno výše v textu.

Změny nálady a deprese

Změny nálady a deprese jsou jedním z nejčastějších důvodů ukončení užívání HAK. Většinou se objeví brzy po nasazení HAK a jsou evidovány především u vysoko dávkových LP. Zdá se, že LP s obsahem EE ≤ 35 μg mají minimální vliv na změny nálady. [67] Výsledky studií jsou nejednotné. Přestože se některé ženy při užívání HAK setkaly alespoň s jedním NÚ souvisejícím s náladou, většina studií naznačuje, že užívání HAK nemá u většiny žen negativní vliv na náladu. [67-71]

Vyšší riziko změny nálady při užívání HAK mohou mít ženy s predisponujícími faktory. Mezi takové predisponující faktory patří např. deprese, úzkosti, premenstruační výkyvy nálad ještě před užíváním HAK. [72] Naopak ze systematické rešerše složené ze šesti studií bylo zjištěno, že užívání p.o. HAK u žen s diagnostikovanou depresivní nebo bipolární poruchou nebylo spojeno s klinicky horším průběhem onemocnění ve srovnání s neužíváním HAK. [73] Riziko zhoršení psychického stavu a první incidence deprese u uživatelky HAK zaznamenala dánská studie u více než milionu žen, oproti ženám neužívajícím HAK. Relativní rizika obecně klesala s rostoucím věkem. [74] U některých studií byl pozorován pozitivní vliv HAK na náladu [75], jiná studie zaznamenala pozitivní vliv na předmenstruační deprese. [69] Několik studií se zaměřilo na účinky nízkodávkových LP ve vztahu k rozvoji deprese. Dvě studie zjistily, že uživatelky progestinové HAK jsou častějšími uživatelkami antidepressiv než uživatelky kombinované HAK. [76, 77] Jedna studie nezjistila žádnou souvislost mezi užíváním p.o. HAK a vlivem na depresi. [78] Tři studie naznačují, že užívání HAK bylo spojeno s pozitivním vlivem na náladu. [79-81]

Napětí prsou

Citlivost prsou je spojována s estrogenní složkou. Díky účinku na RAAS se mohou projevit symptomy spojené s retencí tekutin, ke kterým patří kromě citlivosti prsou i pocit opuchnutí a nafouknutí. Citlivost by se měla vytrátit po několika měsících užívání HAK. U transdermální náplasti se tento NÚ vyskytuje častěji než u p.o. formy, jak je uvedeno dále. [82]

Další NÚ

Zvýšení hmotnosti a otoky

Zdá se, že užívání kombinované HAK nevede k významné změně hmotnosti, ať už přírůstku nebo úbytku. Ve 49 studiích shrnujících 85 porovnání změn hmotnosti u 52 odlišných antikoncepčních párů (porovnání s placebem nebo mezi různými kontraceptivy), nebyly ve většině zaznamenány větší rozdíly v hmotnosti. Nebyly nalezeny důkazy podporující kauzální souvislost mezi kombinovanou p.o. HAK nebo kombinovanou náplastí a změnou hmotnosti. [83] Nárůst hmotnosti není uváděný ani u vaginálního kroužku. [84] Přesto nárůst hmotnosti uvádí mladé ženy jako jednu z hlavních nevýhod HAK, u starších žen se tento NÚ neobjevuje. Jako možný vznik nárůstu hmotnosti se uvádí zvýšená retence tekutin díky stimulaci RAAS, změny metabolismu sacharidů, zvýšené chuti k jídlu a příjmu tekutin díky snížené sekreci cholecystokininu. Zvýšení hmotnosti může být spojeno i se změnou životního stylu při nasazení HAK u mladých děvčat. I když bývá estrogen spojován s ukládáním podkožního tuku v oblasti prsou, boků a stehen, většina studií neprokázala významnou souvislost HAK na zvyšování hmotnosti, přesto nelze vyloučit její možný vliv. [83]

Změna libida

Většina uživatelék HAK neuvádí žádnou významnou změnu libida, přestože byl ve většině studií pozorován pokles plazmatických hladin volného testosteronu, který mohl vyvolat obavy z negativního dopadu HAK na libido. Nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v sexuální touze u LP s obsahem EE 20–35 µg. Snížené libido se vyskytlo u uživatelék LP s obsahem EE ≤ 20 µg. [85] Možný vliv na snížení libida byl popisován především u citlivějších žen, největší vliv na libido má osobní charakteristika, psychosociální a psychosomatické faktory. [86, 87]

Vaginální infekce

U žen užívajících p.o. HAK byl zaznamenán vyšší výskyt zánětů způsobených chlamydiemi oproti ženám bez HAK nebo s jinou metodou kontracepce (vyjma depotního medroxyprogesteronu a nitroděložního tělíska). [88, 89] Počátky užívání p.o. HAK mohou být spojeny se zvýšeným výskytem bakteriálních a mykotických vaginóz. S délkou užívání však riziko klesá. [90] Jiná studie naopak uvádí snížený výskyt bakteriálních vaginóz u žen užívajících p.o. HAK. [91]

Kožní problémy

Vzácně se může zhoršit akné či seborea nebo se může poprvé objevit u kombinovaných LP s progestiny s reziduální androgenní aktivitou. [28]

2.1.2 Nežádoucí účinky u transdermální náplasti

Díky obcházení jaterního first pass efektu a enzymatické degradaci v trávicím traktu je možné v náplasti použít celkově nižší koncentrace hormonů než u p.o. tablet, tudíž se předpokládá snížené riziko některých, především na dávce závislých NÚ. [92, 93] Pro některé ženy je nepříjemná viditelnost náplasti na těle. Profil NÚ náplasti je podobný profilu p.o. lékové formy kombinované HAK. Bylo zjištěno, že ženy užívající transdermální náplasti trpí více na citlivost prsou a lokální reakce v místě aplikace, než ženy užívající p.o. lékovou formu. [94, 95] Také jsou zde popisovány častější lokální kožní reakce. Toto riziko lze eliminovat střídáním aplikačních míst. [30]

2.1.3 Nežádoucí účinky u vaginálního kroužku

Výhody vaginálního kroužku jsou obdobné transdermálním formám. [2] Vaginální aplikace se může spojovat se zvýšeným výskytem lokálních NÚ, např. leukorey, vaginitidy, vaginálním zvlhčením a vaginálním diskomfortem. [82, 96, 97] Je zde i riziko náhodného vypuzení vaginálního kroužku a tím selhání terapie. Vaginální kroužek obsahuje nejnižší dávky hormonů ze všech dostupných HAK. Incidence NÚ (jako např. bolest hlavy, nauzea, citlivost prsou) je nízká, jsou hlášeny méně často než u uživatelék p.o. formy. [98-101]

Omezené údaje ukazují srovnatelný nebo výhodnější účinek vaginálního kroužku i transdermální náplasti na koncentrace TAG a citlivost na inzulin v porovnání s p.o. formou. [102, 103]

2.2 Progestinová hormonální antikoncepce

Progestinová HAK (synonymum gestagení HAK) je tvořena pouze progestinem. Její podstatou je udržet ustálené hladiny progestinu v plazmě.

Dle lékové formy ji můžeme dělit na:

- perorální (p.o.),
- injekční (i.m., s.c.),
- lokální – nitroděložní tělísko s levonorgestremem,
- podkožní implantát.

Indikuje se u žen, které netolerují kombinovanou HAK nebo u kterých je kombinovaná HAK kontraindikována. Je tedy metodou volby např. u žen se zvýšeným rizikem TEN, vaskulární migrénou, diabetem mellitem. Je vhodná pro starší ženy, kuřačky a kojící. [1, 2, 104]

Na rozdíl od p.o. kombinované HAK se **p.o.** progestinová HAK užívá kontinuálně, bez pseudomenstruační pauzy. Žena následně buď vůbec nemenstruuje, nebo se objevuje nepravidelné krvácení z průniku. [105] V současné době je v ČR registrováno 10 LP v p.o. lékové formě. V devíti LP je obsažena účinná látka desogestrel a v jednom LP je obsažen drospirenon. [106, 107] LP obsahují nízké dávky hormonů, díky tomu bývají nesprávně označovány za „minipilulky“. Důležité je tablety užívat ve stejný čas, jelikož při rozdílu větším než 12 hodin může dojít ke snížení antikoncepční účinnosti. Pokud uživatelka 12hodinový interval překročí nebo ji trápí zažívací těžkosti, doporučuje se následujících 7 dní užívat bariérovou antikoncepci. [2, 28]

Depotní forma patří mezi velmi spolehlivou a reverzibilní metodu antikoncepce. Vytvořené depo zajišťuje hladinu progestinu po dobu tří měsíců, aplikaci je potřeba po 13 týdnech zopakovat. Metoda je vhodná především pro ženy s nízkou adherencí k terapii. Dle jednotlivých typů přípravku se aplikují buď i.m. nebo s.c. [28, 108, 109]

V současnosti jsou v ČR registrovány **nitroděložní systémy s levonorgestremem**. Pokud nitroděložní tělísko obsahuje hormony, jedná se o nitroděložní systém (intrauterine system – IUS), nitroděložní tělísko bez hormonu (intrauterine device – IUD) v ČR již není registrováno, v minulosti se užíval např. IUD s mědí. S výhodou je aplikován u non-adherentních uživatelék, po vyjmutí tělíška dochází k rychlému návratu plodnosti. Před zavedením je potřeba vyloučit již probíhající genitální infekci. [2, 110]

V současnosti není v ČR registrován žádný typ hormonálních **implantátů**. V roce 2011 byl do ČR ukončen dovoz přípravku s názvem Implanon, který obsahoval účinnou látku

etonogestrel. Jednalo se o velmi účinnou metodu antikoncepce, uvádělo se, že dosahovala téměř úrovně sterilizace. Implantát se aplikoval na dobu 3 let. [28, 111]

Mezi nejčastější NÚ progestinové HAK patří změny menstruačního cyklu a zvýšená prevalence folikulárních ovariálních cyst.

2.2.1 Nežádoucí účinky u perorálních lékových forem

Poruchy menstruačního cyklu

Nepravidelné krvácení, špinění, amenorea se u progestinové HAK vyskytují častěji než u kombinované HAK. Nepravidelné menstruační krvácení se vyskytuje převážně u uživatelék depotního medroxyprogesteronu (DMDP), méně pak u uživatelék p.o. formy a nitroděložního systému. Výskyt nepravidelného krvácení se s délkou užívání postupně redukuje. [112]

Mimoděložní těhotenství

Pokud při užívání progestinové HAK dojde u ženy k otěhotnění, je pravděpodobnost mimoděložního těhotenství vyšší u žen p.o. progestinové HAK nebo nitroděložního tělíska než u žen neužívající antikoncepci. [113]

Další NÚ

Z dalších NÚ se mohou vyskytnout např. bolesti hlavy, nauzea, nechutenství a napětí prsou. Ojedinele kožní změny, změny nálady či zvýšení hmotnosti. [1] Ohledně zvýšeného výskytu bolestí hlavy u uživatelék progestinové HAK nejsou studie, které by výskyt sledovaly v porovnání s placebem. [114] Studie na změny nálady jsou protichůdné. [74, 115] S užíváním progestinové HAK je spojen možný výskyt ovariálních cyst, zhoršení akné (závisí na typu progestinu) a poruchy lubrikace. [2, 112, 115]

Zvýšení hmotnosti

Studie o nárůstu hmotnosti u uživatelék p.o. progestinové HAK nejsou jednotné a dostatečně kvalitní, většina neuvádí přírůstek hmotnosti ≥ 2 kg po 12 měsících užívání. Změna hmotnosti se většinou nelišila ve srovnání s ženami užívajícími jinou HAK. [83]

2.2.2 Nežádoucí účinky u depotního medroxyprogesteronu

Nejčastějším důvodem ukončení užívání terapie jsou změny menstruačního cyklu (např. neplánované krvácení nebo špinění). S rostoucí dobou užívání DMDP postupně dochází k amenorey, přibližně 50 % žen dosáhne amenorey po jednom roce užívání. [109, 116] Nevýhodou přípravků je pomalý nástup plodnosti uživatelék po vysazení, uvádí se 10 až 18 měsíců. Objevuje se u nich i vyšší výskyt NÚ (bolest hlavy, nárůst hmotnosti, nevolnost). [75, 117]

DMDP negativně ovlivňuje hladiny lipoproteinů v krvi a může zhoršit glukózovou toleranci. [118, 119] Ukázalo se, že může snižovat kostní minerální hustotu, proto není vhodný pro dospívající dívky. Tento stav je reverzibilní, po 1 až 3 letech od vysazení dochází k návratu do hladin před aplikací. [82, 120] Studie provedené na podezření nárůstu hmotnosti u DMDP byly s výsledky nejednotné. Některé ze studií uvádí zvýšení hmotnosti o ≥ 2 kg u uživatelék DMDP, další studie nárůst hmotnosti nezaznamenaly. Některé studie se věnovaly efektu na zvýšení hmotnosti z hlediska délky užívání DMDP a zároveň ho porovnávaly s jinými typy HAK (kombinovaná a žádná antikoncepce). Bylo zjištěno, že u uživatelék DMDP nárůst hmotnosti převládá v závislosti na čase. [120]

2.2.3 Nežádoucí účinky u podkožního implantátu

Mezi jeho nevýhody se uváděly změny menstruačního cyklu, které se lišily délkou, intenzitou a frekvencí krvácení. Během prvního roku po zavedení se mohly vyskytnout ovariální cysty nebo zvětšení ovariálních folikulů. [121-123] Jelikož přípravky nejsou v ČR registrovány, blíže se jimi zabýváme v práci jen v rešerši.

2.2.4 Nežádoucí účinky u nitroděložního tělíska

Nitroděložní tělíska jsou vysoce účinnou antikoncepční metodou, zavádí se do děložní dutiny na dobu 3 až 5 let. Celkové riziko selhání je menší než jedno procento. K nejvyššímu selhání dochází během prvního roku po zavedení. [124] Mezi rizikové faktory selhání účinku nitroděložního tělíska patří nesprávné umístění tělíska, jeho předčasné nebo částečné vyloučení a mladý věk. [125] Častými NÚ v prvním týdnu po zavedení tělíska jsou vaginální krvácení, špinění, křeče a bolesti dělohy. U žen, u kterých i po 3 měsících přetrvává silné krvácení a křeče, by měla být provedena lékařská prohlídka, zda např. nedošlo k zavedení tělíska do nesprávné polohy. Časté nebo

prodloužené krvácení dle studie může u některých žen přetrvávat i rok po zavedení. [126] Nitroděložní tělíska s progestinem se po delší době po zavedení spojují se snížením krvácení až amenoreou (až 50 % žen hlásí amenoreu po 12 až 24 měsících). [127] Ženy, které po zavedení nitroděložního tělíska otěhotní, jsou vystaveny vyššímu riziku mimoděložního těhotenství (až 53 %), zároveň jsou vystaveny zvýšenému riziku chorioamnionitidy. [128, 129]

Výskyt perforace dělohy se uvádí u 1/1000 případů, přičemž většina z nich se pravděpodobně stane v době zavádění tělíska. Novější studie naznačují významně zvýšené riziko perforace dělohy u kojících žen. [130, 131] Další komplikací spojenou s nitroděložním tělískem může být jeho obtížné zavedení, úplné nebo částečné vyloučení, obtížné odstranění nebo jeho rozbití. [132-134] Malpozice je méně závažný vedlejší účinek, skutečný výskyt špatně umístěných nitroděložních tělísek není znám, ale dle jednoho přehledu se vyskytuje až u 10 % žen. Výskyt NÚ spojených s uvolňováním progestinu je obdobný jako u progestinové p.o. HAK, díky nižším hladinám progestinu v plazmě u nitroděložního tělíska však tyto NÚ bývají oproti p.o. formě méně časté. [110, 135, 136]

2.3 Postkoitální (emergentní/nouzová) antikoncepce

Postkoitální antikoncepce má zabránit otěhotnění při nechráněném pohlavním styku nebo při selhání jiné antikoncepční metody. Emergentní antikoncepce je účinná, pokud ještě nedošlo k nidaci oplozeného vajíčka. Metoda narušuje ovulaci a brání oplodnění ovulovaného vajíčka. Spolehlivost metody závisí na časovém intervalu, ve kterém byla od nechráněného pohlavního styku užita. Účinnost přípravku se snižuje s prodlužujícím se odstupem od pohlavního styku. Emergentní kontracepci je možné užít, došlo-li k nechráněnému pohlavnímu styku nejdéle do 72 hod (120 hod). Žena by měla mít alespoň 16 let a od poslední menstruace nesmí uplynout déle než 4 týdny. [85, 137]

Levonorgestrel

Existuje buď jako jednorázová tableta v dávce 1,5 mg nebo ve dvou dávkách s obsahem 0,75 mg. Jednorázová tableta musí být užita nejpozději do 72 hod po nechráněném pohlavním styku (v případě dvou tablet musí být obě užity současně). Mezi velmi časté NÚ patří např. menstruační změny, nevolnost, bolesti v podbřišku, únava, bolesti hlavy. [137-139]

Ulipristal acetát

Jedná se o selektivní modulátor progestinových receptorů s primární antiprogestinovou aktivitou. Může se podat až do 120 hodin po nechráněném pohlavním styku v jedné p.o. dávce 30 mg. Mezi časté NÚ patří bolesti hlavy, bolesti břicha, nevolnost, dysmenorea, únava a závratě. [137, 139]

3 Hormonální substituční terapie

Hormonální substituční terapie je skupina LP s pohlavními hormony určená k léčbě příznaků spojených s nedostatkem estrogenů u žen. Indikuje se jako léčivo volby u akutního klimakterického syndromu (zmírňuje návaly, pocení, poruchy spánku a palpitace) a vaginální atrofie, způsobené hypoestrogenismem. Může se používat i při léčbě osteoporózy u žen s vysokým rizikem budoucích fraktur zároveň s kontraindikací k jiné terapii. Přesto není doporučována jako primární prevence kostních onemocnění ani chronických kardiovaskulárních onemocnění či demence. [3, 140]

Rozlišujeme buď čistě estrogenní léčbu nebo kombinovanou léčbu estrogen-progestin. [3, 4]

Aplikační režimy spočívají v podávání estrogenů kontinuálně nebo cyklicky (po dobu 21 dnů se 7denní přestávkou). V případě kombinované léčby se progestiny podávají buď fixně v kombinaci s estrogenem nebo v sekvenční kombinaci posledních 10/14 dní menstruačního cyklu, při současném podávání estrogenů. Při volbě LP je třeba brát v úvahu možné kontraindikace, věk pacientky a její klinické obtíže. U žen s funkční dělohou by měla být používána kombinovaná léčba a u žen po hysterektomii by měl být použit samotný estrogen. Pouze u žen se symptomy vaginální atrofie se používá vaginální estrogen, který dále může mít pozitivní vliv rovněž na dyspareunii nebo rekurentní cystitidy. Pro ženy jak s funkční dělohou, tak i po hysterektomii, lze použít LP s obsahem účinné látky tibolon, který se užívá v kontinuálním režimu bez doplňkové léčby progestiny. [3, 140-142]

Léčba HRT je považována za bezpečnou volbu pro ženy do 60 let nebo do 10 let od nástupu menopauzy, které nemají kontraindikaci k terapii (např. anamnéza karcinomu prsu, ischemické choroby srdeční (ICHS), TEN, CMP, aktivní onemocnění jater). [143] U postmenopauzálních žen starších 60 let prokazatelně převyšují nepříznivé účinky spojené s terapií HRT. Hlavním rozdílem v riziku mezi staršími a mladšími postmenopauzálními ženami je nižší výchozí riziko ICHS, CMP, TEN a rakoviny prsu u mladších postmenopauzálních žen. [3, 140, 144]

Mezi rizika spojená s HRT patří např. ICHS, CMP, TEN, rakovina prsu, endometria a onemocnění žlučníku. Mezi rizika spojená s estrogenní léčbou patří především vznik rakoviny endometria, systémového lupus erythematoses a bronchospasmu. Estrogenní

ani kombinovaná terapie nemá vliv na zvyšování hmotnosti ani nepůsobí protektivně na demenci a kognici. [145, 146]

ICHS

Údaje ze studií naznačují významný vliv načasování zahájení terapie s rizikem vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Z rozsáhlé metaanalýzy bylo zjištěno, že HRT výrazně snižuje vznik ICHS u mladých postmenopauzálních žen, ale u starších postmenopauzálních žen ho naopak výrazně zvyšuje. [147-149] Velká přehledová studie poskytuje silné důkazy o tom, že léčba HRT u postmenopauzálních žen nemá žádný přínos pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění. [150]

Cévní mozková příhoda

Zvýšené riziko bylo pozorováno u všech věkových skupin, nižší riziko bylo zaznamenáno u žen do 60 let. Zdá se, že riziko CMP je nižší u transdermální léčby ve srovnání s p.o. estrogenovými LP. [150-152]

Tromboembolická nemoc

Míra rizika vzniku TEN a jejich komplikací je zvýšená jak u kombinované léčby (2 až 4násobně), tak u léčby se samotným estrogenem. Zdá se, že riziko VTE je při transdermálním podání nižší ve srovnání s p.o. estrogenovými přípravky. Riziko se navíc může lišit podle typu progestinu (vyšší u medroxyprogesteron-acetátu). [150, 153]

Karcinom prsu

Všechny typy terapie, s výjimkou vaginálních estrogenů, se pojí s vyšším rizikem karcinomu prsu, která se zvyšuje s délkou terapie. Vyšší riziko bylo zaznamenáno u kombinované terapie oproti terapii samotným estrogenem. U LP estrogen-progestin se rizika obecně nelišila mezi různými progestagenními složkami. [154]

Hyperplazie a karcinom endometria

Léčba postmenopauzálních žen samotným estrogenem zvyšuje riziko hyperplazie a karcinomu endometria, které se zvyšuje s délkou léčby. [155] Z toho důvodu by ženám s funkční dělohou měla být indikována kombinovaná léčba s progestinem, který působí proti nepříznivému účinku estrogenů na endometrium. [156] Kombinovaná léčba však

způsobuje větší nárůst rakoviny prsu než jiné terapie. [155] Ekvivalentní dávky transdermálního a p.o. estrogeneru mají zřejmě podobné účinky na endometrium. [157]

Onemocnění žlučníku

Studie iniciované Women's Health Initiative zjistily významně zvýšené riziko jakéhokoliv onemocnění žlučníku nebo cholecystektomie u žen užívajících p.o. estrogenovou nebo kombinovanou léčbu. [158, 159]

Močová inkontinence

Studie Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study a Women's Health Initiative uvádějí, že p.o. HRT zhoršuje inkontinenci. [160]

Astma bronchiale

Léčba estrogenem může na bázi bronchospazmu klinicky zhoršovat astma. Prospektivní kohortová studie odhalila výrazně vyšší riziko vzniku první diagnózy astma u žen užívající estrogen ve srovnání s ženami, které ho neužívaly. [161, 162]

Systémový lupus erythematoses

Zdá se, že estrogen zvyšuje riziko vzniku systémového lupus erythematoses, riziko pravděpodobně souvisí i s délkou terapie. [163]

4 Rešerše

V rámci diplomové práce byla provedena rešerše literatury za účelem nalezení informací, týkajících se spontánního hlášení NÚ HAK z různých zemí (z různých databází). Informace byly získány z bibliografických databází PubMed a Scopus. Klíčová slova pro vyhledávání byla např. „spontaneous adverse drug reactions reporting“ (MeSH – Medical Subject Headings), „contraceptive“, „adverse drug reaction reporting systems“, „spontaneous report“, „EudraVigilance“, „VigiBase“, „FAERS“, „side effects“, „pharmacovigilance“. Vybrány byly pouze články v anglickém jazyce.

Po přečtení abstraktů a plných textů u relevantních článků a vyřazení duplicit bylo pro následnou rešerši využito celkem 15 článků. Autoři článků vycházeli při analýzách jak z národních, tak nadnárodních farmakovigilančních databází. V zahrnutých člancích autoři analyzovali kombinovanou HAK, progestinovou HAK, postkoitální antikoncepci i podkožní implantáty. Dva články analyzovaly lékové interakce ve spojitosti s užíváním HAK. Jeden článek zkoumal všechny LP ve vztahu výskytu NÚ u dětí, v jeho výsledcích byla zahrnuta i zjištění o HAK. Tři články byly provedeny primárně na základě mediálních afér ve vztahu k výskytu NÚ při užívání HAK, všechny dokázaly významný dopad medializace na hlášení NÚ pacientem.

Následující část rešerše stručně rozebírá jednotlivé články, přibližuje jejich poznatky a použité metody. Základní charakteristiky použitých publikací jsou uvedeny v tabulce č. 6.

Tabulka 6: Charakteristiky publikací řazených do rešerše

Číslo	Autor, rok publikace	Země (databáze)	Období	LP	Zkoumané NÚ
1.	K. Hedenmalm, 2012	Švédsko (SADRAC)	1990–1999	Kombinovaná HAK (levonorgestrel, desogestrel, norethisteron)	Fatální TE
2.	K. Hedenmalm, 2004	Švédsko (SADRAC)	1965–2001	Kombinovaná HAK	Plicní embolie
3.	S. Hasegawa, 2017	Japonsko (JADER)	2004–2014	Kombinovaná HAK	TE
4.	A. Kant, 2014	Nizozemsko (LAREB)	do 4/2013	LP Diane (cyproteron + EE)	TE
5.	LGM. Postma, 2020	Velká Británie (MHRA)	2014–2017	HAK	Deprese, poruchy nálady
6.	S. Watson, 2018	Evropa (VigiBase)	2003–2017	Progestinová HAK (desogestrel)	Panický záchvat
7.	C. Langlade, 2019	Francie (FPVD)	1995–2017	LP Mirena (nitroděložní tělíčko s levonorgestrel)	Všechny
8.	AM. Jödicke, 2017	Evropa (VigiBase), Švýcarsko (RPVC)	do 1/2016	LP Sayana (progestinová injekce s DMDP)	Reakce v místě aplikace
9.	A. Carvajal, 2014	Španělsko (FEDRA)	2001–2013	Postkoitální levonorgestrel	Všechny
10.	A. Kurian, 2018	Svět, (FAERS)	2006–2015	Postkoitální levonorgestrel	Všechny
11.	S. Rowlands, 2019	Velká Británie (MHRA)	2005–2009 (Implanon) 2012–2016 (Nexplanon)	Podkožní implantáty	Těhotenství
12.	S. Kang, 2017	Svět, (FAERS)	do 11/2015	Podkožní implantáty	Migrace implantátu
13.	J. K. Aronson, 2020	Velká Británie (MHRA)	1963–2018	HAK + ATB, HAK + LP indukující enzymy	Účinnost HAK
14.	L Henderson, 2002	Velká Británie, Švédsko (YCS)	do 12/2001	HAK + Hypericum perforatum	Účinnost HAK
15.	W. Lee, 2014	Svět, (FAERS)	2007–2012	Všechny LP	Výskyt závažných NÚ u dětí

DMDP – depotní medroxyprogesteron, EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, LP – léčivý přípravek, NÚ – nežádoucí účinky, TE – tromboembolismus, FAERS – the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System, FPVD – French Pharmacovigilance Database, JADER – Japanese Adverse Drug Event Report, LAREB – Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen, MHRA – Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, RPVC – Regional Pharmacovigilance Centre, SADRAC – the Swedish Adverse Drug Reaction Advisory Committee, YCS – the Yellow Card Scheme

1. Karin Hedenmalm a kolektiv posuzovali incidenci fatálních případů VTE ve vztahu k typu kombinované HAK. Identifikovali všechny případy fatálního VTE spojeného s užíváním kombinované HAK v letech 1990 až 1999, za použití registru CDRs (Cause of Death Registers) a přijatých hlášení do databáze SADRAC (Swedish Adverse Drug Reactions Advisory Committee). Celkem získali 26 případů s prokázaným úmrtím na VTE souvisejících pouze s užíváním HAK. Výsledky nebyly statisticky významné, ale naznačily vyšší riziko fatálního VTE u HAK s obsahem desogestrel + EE oproti HAK s obsahem levonorgestrel + EE. Mimo jiné zjistili, že pouze třetina případů byla hlášena jako NÚ do databáze SADRAC. [164]

2. Karin Hedenmalm a kolektiv se zabývali výskytem plicní embolie v souvislosti s užíváním kombinované HAK a identifikací možných rizikových faktorů pro smrtelné následky plicní embolie spojené s užíváním kombinované HAK.

K analýze využili švédskou databázi SADRAC, ze které vyfiltrovali hlášení z období 1965 až 2001 s podezřením na plicní embolii spojenou s užíváním kombinované HAK.

Celkem bylo v databázi evidováno 248 případů podezření na plicní embolii; 41 fatálních a 207 nefatálních. Incidence hlášení plicní embolie byla významně vyšší u kombinovaných LP s obsahem účinných látek norgestimát, drospirenon, cyproteron a desogestrel, oproti kombinovaným LP s norethisteronem a nízkodávkovým levonorgestrem. Rovněž zjistili, že značná část žen (34 %), u kterých došlo k úmrtí, nenavštívila zdravotnické zařízení, přestože se u poloviny z nich vyskytly symptomy VTE. Mezi potenciální pozorované rizikové faktory, které se více vyskytovaly u fatálních případů, patřily věk nad 35 let, současné užívání dalších LP zvyšujících riziko VTE (např. antipsychotika v anamnéze), symptomy nauzey a bolesti břicha. [165]

3. Shiori Hasegawa a kolektiv hodnotili výskyt tromboembolických (TE) NÚ u uživatelů kombinované HAK. Analyzovali hlášení z databáze JADER (Japanese Adverse Drug Event Report) zaznamenaných v období 2004 až 2014. Pro vyfiltrování případů TE použili SMQ kódy (standardized MedDRA Queries) pro arteriální TE, venózní TE a nespecifikované TE. Získali celkem 14 593 hlášení, která se týkala TE. Všechny pozorované kombinace HAK byly spojeny se zvýšeným rizikem TE, mezi jednotlivými druhy nezaznamenali významné rozdíly. Analyzovali zároveň i střední dobu vzniku TE od nasazení HAK. Zjistili, že průměrně nejkratší doba je u kombinací látek

norgestrel + EE (16,5 dne). Možným odůvodněním je vysoké množství EE (50 µg) v této kombinaci. Z výsledků této studie vyplývá, že uživatelé kombinace látek norgestrel + EE by měli být pečlivě sledováni po dobu prvních 3 týdnů užívání. [166]

4. Agnes Kant a kolektiv sledovali vliv médií na hlášení NÚ u LP s účinnými látkami cyproteron + EE v Nizozemsku. K „Diane-ové aféře“ došlo v lednu 2013 ve Francii, po medializaci 4 případů úmrtí mladých žen na akutní IM po nasazení LP Diane a výskytu dalších 125 případů trombóz. [167] Důsledkem bylo dočasné pozastavení rozhodnutí o registraci ve Francii, přehodnocení bezpečnostního profilu LP Diane a jeho generik a následné omezení indikací Evropskou komisí. [168] V důsledku rozšíření negativních zpráv z Francie došlo v Nizozemsku k velkému nárůstu hlášení NÚ do farmakovigilačního centra Laber (Landelijke Registratie en Evaluatie Bijwerkingen). A. Kant a kolektiv provedli 3. dubna 2013 analýzu z obdržených hlášení z nizozemského farmakovigilačního centra Lareb. Získali celkem 621 hlášení týkajících se kombinace účinných látek cyproteron + EE, z toho 388 hlášení bylo hlášeno až po mediální aféře, přestože se NÚ vyskytly ještě dříve. Celkem 309 hlášení se týkalo tromboembolických NÚ; 291 hlášení bylo zasláno pacientem, zároveň v 261 případech byli uživatelé léčeni antikoagulancii. Závažné NÚ byly uvedeny celkem ve 299 hlášení, v 18 případech došlo k úmrtí. Analýzou potvrdili významnost hlášení NÚ ve vztahu k bezpečnosti LP a využití jejich poznatků v klinické praxi. Analýza zároveň ukázala, že podstatná část pacientů měla rizikové faktory pro léčbu. [169]

5. Lobke Geesje Maria Postma a kolektiv analyzovali vliv médií na hlášení NÚ (převážně poruchy nálady a deprese) ve Velké Británii po zveřejnění dánské studie. Studie Skovlund a kolektiv s názvem “Association of hormonal contraception with depression” publikovaná v *JAMA Psychiatry*, dne 28. září 2016, vyvolala velký ohlas v médiích ve Velké Británii. Tato prospektivní kohortová studie zjistila riziko rozvoje deprese u mladých žen ve spojitosti s užíváním HAK. [74]

L. Postma a kolektiv provedli analýzu novinových článků publikovaných v období leden 2014 do prosince 2017 (tedy z období před zveřejněním studie a po zveřejnění studie) ve Velké Británii. Hlášení o NÚ shromáždili z databáze MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) za období 2014 až 2017.

Provedli kvantitativní analýzu všech NÚ u HAK (vyjma postkoitální antikoncepce a LP s účinnými látkami cyproteron + EE) se zaměřením na depresivní poruchy a poruchy nálady. Zjistili, že zveřejnění článku Skovlund a kol., vedlo ke zvýšení publikací odkazující se na vztah HAK k rozvoji deprese a poruch nálady. Zaznamenali statisticky významný nárůst hlášení v letech 2016 (394 hlášení) až 2017 (960 hlášení) spojujících kombinovanou HAK (ale nikoliv progestinovou HAK) s depresivními poruchami a poruchami nálady. K největšímu nárůstu hlášení došlo během prvních čtyř měsíců roku 2017, což naznačuje zpoždění mezi zveřejněním studie a hlášením NÚ. Vysvětlují prodlevu hlášení tím, že mediální pokrytí nevykazovalo vrchol ihned po zveřejnění studie Skovlund a kol., ale bylo postupně rozloženo. Zjistili také, že drtivou většinu evidovaných NÚ podávali pacienti. Zdá se, že vlivem mediální pozornosti došlo ke zvýšení povědomí žen o NÚ a tím k nárůstu podaných hlášení o NÚ u kombinované HAK. [170]

6. Sarah Watson a kolektiv analyzovali nové podezření na NÚ „panické záchvaty“ u účinné látky desogestrel. Provedli analýzu spontánních hlášení z databáze VigiBase, přijatých z období 2003 až 2017. Hledali hlášení související s účinnou látkou desogestrel ve vztahu k výskytu NÚ „panické záchvaty“ (*panic attacks and disorders*). Získali celkem 25 hlášení, ve kterých byl užíván samotný progestin desogestrel (bez kombinace s EE). Hlášení pocházela z Evropy, u 17 hlášení byl desogestrel jediným užívaným LP, u 8 hlášení byla léčba desogestrem konkomitantní. Z hlášení, u kterých byla tato informace k dispozici, byla vypočítána střední doba výskytu panických reakcí od začátku užívání LP na 15 dní. V hlášení byly často spolu s panickou atakou uváděny i další NÚ, jako úzkost (15 hlášení) a deprese (7 hlášení). Dle informací, které kolektiv získal, nebyly často záchvaty paniky rozpoznány jako potenciální NÚ desogestrelu, ale souvislost byla často zjištěna až po vysazení LP. Autoři chtěli touto studií upozornit na možnou souvislost výskytu panických záchvatů a dalších psychiatrických poruch v souvislosti s užíváním LP s obsahem účinné látky desogestrelu. [171]

7. Claire Langlade a kolektiv analyzovali vliv médií na hlášení NÚ ve Francii týkajících se LP Mirena. V roce 2017 se v německých médiích a na sociálních sítích objevily negativní zprávy související s LP Mirena, jednalo se zejména o psychiatrické NÚ. Tyto obavy, které se postupně dostaly i do Francie, měly za následek přijetí obrovského množství hlášení o NÚ do francouzských farmakovigilačních center. Tato situace vedla

ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) k provedení farmakovigilační studie s cílem posoudit bezpečnostní profil LP Mirena. Cílem této studie bylo popsat a porovnat hlášení NÚ týkajících se LP Mirena ve Francii před a po mediální aféře. Největší medializace nastala v květnu 2017, kdy zároveň došlo i k největší vlně hlášení NÚ. Posuzovali hlášení evidovaná ve francouzské databázi FPVD (French Pharmacovigilance Database), ve které byla Mirena označena jako suspektní nebo interagující LP. Získaná hlášení rozdělili dle data přijetí do dvou období, a ta následně porovnávali. První období (od registrace 21. července 1995 do 14. května 2017) a druhé období (od 15. května 2017 do 4. srpna 2017).

Za celé zmíněné období získali 3224 hlášení, z toho 510 hlášení (15,8 %) bylo evidováno v prvním období a 2714 hlášení (84,2 %) bylo evidováno v druhém období. V rámci prvního období přišlo 76,5 % hlášení od zdravotnických pracovníků; medián doby nahlášení byl 5,5 měsíců. V rámci druhého období přišlo 98,6 % hlášení od pacientů; medián doby nahlášení byl 21 měsíců. Během prvního období byly nejvíce hlášenými NÚ poruchy kůže a podkožní tkáň (29,4 %). Dalšími NÚ byly psychiatrické poruchy (20,7 %), poruchy nervového systému (20,7 %), poruchy v místě aplikace (19,2 %) a poruchy reprodukčního systému a prsu (12,5 %; včetně bolesti prsu [3,3 %]). Stavby spojené s těhotenstvím zahrnovaly 11,5 % všech případů, zejména se jednalo o mimoděložní těhotenství. Ve druhém období byly většinou hlášeny depresivní poruchy (38,8 vs 10,6 % dříve) a sexuální poruchy (47,3 vs 6,9 %), dále přírůstek hmotnosti (42,3 vs 10,2 %), bolest břicha (19,1 vs 3,5 %) a muskuloskeletální poruchy (22,2 vs 4,5 %).

Tato studie zdůraznila významný dopad medializace na spontánní hlášení, vedla k hlášení dříve zanedbávaných (nebo nehlášených) NÚ. Zároveň vygenerovala nové signály týkající se depresivních poruch a změny libida. [172]

8. Annika M Jödicke a kolektiv se zabývali závažností reakcí v místě aplikace po subkutánním podání LP Sayana (medroxyprogesteron-acetát). Analyzovali hlášení týkající se LP Sayana obdržená do 1. ledna 2016 z databáze VigiBase a porovnávali ho s hlášením z regionálního švýcarského farmakovigilančního centra (RPVC). V databázi VigiBase identifikovali celkem 398 hlášení s celkem 620 NÚ u LP Sayana. Vyseletovali pouze hlášení, která obsahovala jeden z termínů související s přetrvávající lokální reakcí. Získali tak 323 hlášení s 355 NÚ, která pak dále posuzovali. Většina byla hlášena lékařem

(88,2 %), z toho 296 hlášení (91,6 %) bylo evidováno jako „závažné“. Nejčastěji uváděnými NÚ byly „reakce v místě vpichu“ (70,1 %), „atrofie v místě vpichu“ (8,2 %) a „nekróza tuku v místě vpichu“ (4,2 %). Nejvíce hlášení bylo z Rakouska (42,4 %), Švýcarska (20,7 %) a Německa (18,0 %). Ve švýcarském farmakovigilačním centru identifikovali celkem 67 hlášení se 77 NÚ (zahrnuty v databázi VigiBase). Nejčastěji hlášenými NÚ byly lipodystrofie, atrofie nebo nekróza tuku v místě aplikace. Tyto NÚ byly následně začleněny do švýcarských informačních listů u LP Sayana. [173]

9. Alfonso Carvajal a kolektiv se zabývali bezpečnostním profilem postkoitální kontracepce s levonorgestrem ve Španělsku. Tento typ postkoitální kontracepce je ve Španělsku registrován od roku 2001 a od roku 2009 je dostupný bez lékařského předpisu. Provedli vlastní studii ve třech veřejných lékárnách ve Španělsku v období červen 2011 až září 2012. Studie byla autorizována Španělskou lékovou agenturou (AEMPS) a úspěšně registrována v EMA (European Medicine Agency). Do studie byly zahrnuty ženy, které si vyzvedly postkoitální antikoncepci v jedné z lékáren a souhlasily se zařazením do studie. Obvykle po měsíci od poslední menstruace byly ženy telefonicky dotazovány pomocí strukturovaného dotazníku na otázky, týkající se NÚ ve vztahu k postkoitální antikoncepci. Pro postkoitální antikoncepci si do lékáren přišlo 256 žen, telefonicky dotazovaných žen bylo nakonec 139. Průměrný věk těchto žen byl 26,2 let (v rozmezí od 14 do 50). Z toho 113 dotazovaných žen (81,3 %) hlásilo NÚ. Celkem bylo shromážděno 312 NÚ, které se nejčastěji týkaly poruch menstruačního cyklu (21 %), dále tabulka č. 7. Dále studii doplnili o informace z databáze FEDRA (Farmacovigilancia Espanola-Datos de Reacciones). Za období 2001 až 2013 získali z databáze 36 hlášení, která obsahovala celkem 47 NÚ.

Mezi ostatní NÚ byly hlášeny dysurie, nechutenství, porfyrie, křeče, neadekvátní sekrece antidiuretického hormonu, herpes simplex, febrilní neutropenie, parestézie. Za závažné NÚ, které nebyly zahrnuty v SmPC (lze je tedy považovat za neočekávané) jak ze studie, tak ze spontánního hlášení, byly považovány febrilní neutropenie, porfyrie a potrat. [174]

Tabulka 7: Dělení nežádoucích účinků u postkoitální antikoncepce s levonorgestrem [174]

Nežádoucí účinky	Studie (%)	Spontánní hlášení (%)
Menstruační poruchy	81 (21,0)	1 (2,1)
Gastrointestinální poruchy	57 (18,3)	8 (17,0)
Změny vaginálního krvácení	47 (15,1)	0
Bolest hlavy / migréna	36 (11,5)	1 (2,1)
Únava	30 (9,6)	1 (2,1)
Závratě / vertigo	29 (9,3)	2 (4,2)
Bolest / otok prsou	14 (4,5)	2 (4,2)
Vaginální krvácení	6 (1,9)	2 (4,2)
Dermatologické problémy	6 (1,9)	0
Změna nálady	2 (0,6)	0
Potrat	1 (0,3)	0
Mimoděložní těhotenství	0	1 (2,1)
Nechtěné těhotenství	0	18 (38,3)
Cévní poruchy	0	6 (12,8)
Ostatní	3 (1,0)	5 (10,6)
Celkem nežádoucích účinků	312 (100)	47 (100)

10. Anitha Kurian a kolektiv se zabývali bezpečnostním profilem postkoitální antikoncepce s účinnou látkou levonorgestrel. Pro analýzu využili hlášení z databáze FAERS (US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) za období leden 2006 až červen 2015. Získali celkem 43 582 hlášení NÚ, většina NÚ byla řazena do poruch reprodukčního systému a prsou. Mezi nejčastěji evidované NÚ patřily opožděná menstruace, těhotenství po postkoitální antikoncepci, metroragie, dysmenorea, menoragie, citlivost prsou, zvětšení prsou, mimoděložní těhotenství a premenstruační syndrom. [175]

11. Sam Rowlands a kolektiv se zabývali výskytem těhotenství u podkožních implantátů s etonogestrem. Analyzovali spontánní hlášení NÚ z databáze MHRA hlášených pomocí Yellow Cars Scheme a od farmaceutických společností za období 2005 až 2009 (Implanon) a 2012 až 2016 (Nexplanon). Po úpravě a vyloučení nevhodných dat získali celkem 463 případů těhotenství, z toho 229 případů u LP Implanon a 234 případů u LP Nexplanon. Zjistili, že použití implantátů není spojeno s nulovým selháním jejich účinku, jak bylo deklarováno v klinických studiích. Důvody selhání zařízení zahrnovaly např. nesprávné zahájení terapie, nevložení implantátu, lékové interakce, nevyloučení těhotenství před zavedením implantátu. [176]

12. Sarah Kang a kolektiv se zabývali migrací podkožního implantátu s etonogestrem. Analyzovali data z databáze FAERS, která byla hlášena do 15. listopadu 2015. Z databáze vyseletovali pouze případy, které dle MedDRA kódu zahrnovaly migraci implantátu. Získali celkem 38 případů, a to z Francie (14), Spojených států (9) a dalších zemí (15). Mezi místa migrace patřily plíce/plicní tepna (9), hrudní stěna (1), vaskulární systém v jiných místech než plicích/plicní tepna (14) a extravaskulární migrace (14) např. do podpaží, do ramena. Přestože je migrace implantátu vzácná, klíčovým faktorem pro snížení rizika je správná technika zavedení. [177]

13. Jeffrey Kenneth Aronson a kolektiv se zabývali účinností HAK při podávání dalších LP. Zjišťovali výskyt nechtěného těhotenství u uživatelek HAK spolu s antibiotiky (např. amoxicilin), LP indukujícími enzymy (např. karbamazepin) nebo s kontrolní skupinou LP (běžně užívané LP, náhodně vybrané, např. antihypertenziva). Primárně testovali hypotézu o vlivu antibiotik na účinnost HAK. K analýze využívali spontánní hlášení z databáze MHRA v období 1963 až 2018. Získali výsledky z celkových 173 073 spontánních hlášení: antibiotika (74623), LP indukující enzymy (32872), kontrolní LP (65578). U uživatelek p.o. HAK bylo nechtěné těhotenství hlášeno 7krát častěji u žen užívajících současně antibiotika a 13krát častěji u žen současně užívajících LP indukující enzymy. Tato studie poskytuje signál, že antibakteriální léčiva mohou snižovat účinnost HAK. [178]

14. Leigh Henderson a kolektiv analyzovali účinnost různých LP (včetně HAK) při současném užívání třezalky tečkované (*Hypericum perforatum*). Provedli systematické review z dostupné literatury a spontánního hlášení NÚ evidovaných pomocí tzv. the Yellow Card Scheme. Do roku 2001 bylo ve Velké Británii evidováno 7 případů neplánovaného těhotenství, pravděpodobně v důsledku interakcí s třezalkou a 2 případy ve Švédsku. Předpokládá se, že snížení účinnosti HAK může být způsobeno indukcí CYP3A4 třezalkou. Po přezkumu dostupných důkazů zahájily regulační orgány ve Švédsku a Velké Británii řadu opatření s cílem zabránit dalším interakcím při užívání třezalky. [179]

15. Wan-Ju Lee a kolektiv se zabývali asociací NÚ při podávání různých LP u dětí a adolescentů. K analýze použili databázi FAERS, kde hledali LP s nejvyšším počtem

hlášených NÚ ve dvou věkových kategoriích (1 až < 12 a 12 až < 18 let). Analyzovali případy evidované v databázi od 1. ledna 2007 do 27. srpna 2012. Celkem identifikovali 78 623 hlášení (53,8 % u dětí a 46,2 % u dospívajících). Vážné NÚ byly zaznamenány u 40 % dětí a u 43 % dospívajících. U případů, které uváděly více NÚ, se zaměřili na vážné případy NÚ, které způsobily smrt, ohrožení života, hospitalizaci, zdravotní postižení nebo vrozenou anomálii.

Na 9. místě s nejvíce evidovanými NÚ byly LP s obsahem účinných látek drospirenon + EE, na 19. místě v hodnocení byly LP s účinnou látkou levonorgestrel, blíže tabulka č. 8. [180]

Tabulka 8: Počty nežádoucích účinků u dětí a adolescentů [180]

Účinné látky	Všechny děti		Věk od 1 do < 12 let		Věk 12 až < 18 let	
	Celkem případů	Vážné případy (%)	Celkem případů	Vážné případy (%)	Celkem případů	Vážné případy (%)
Drospirenon + ethinylestradiol	1389	752 (54,1)	29	3 (10,3)	1360	749 (55,1)
Levonorgestrel	864	18 (2,1)	7	2 (28,6)	857	16 (1,9)

PRAKTICKÁ ČÁST

1 Metodika

Provedena byla analýza dat z Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ) SÚKL, která slouží pro registraci a následné zpracování hlášení o podezření na NÚ. Získaná data byla převedena a zpracována v programu Microsoft Excel. Hlášení v CDNÚ jsou anonymizována, tj. SÚKL bližší identifikační údaje o osobě podávající hlášení nesděluje, neuvádí číslo pojištěnce ani jednoznačné identifikační údaje, udává pouze iniciály pacienta.

Z databáze byly pro analýzu vyselektovány ATC skupiny, týkající se problematiky HAK a HRT, tj. všechny vybrané ATC kódy LP s obsahem HAK a HRT byly z první úrovně pro urogenitální systém a pohlavní hormony. Konkrétně se jednalo o skupiny ATC:

- G02B – Kontraceptiva lokální
- G03A – Hormonální kontraceptiva k systémové aplikaci
- G03C – Estrogeny
- G03E – Androgeny a ženské pohlavní hormony v kombinaci
- G03F – Progestiny a estrogeny v kombinaci
- G03HB – Antiandrogeny a estrogeny

Pod kódy G02B, G03A a G03HB jsou LP s obsahem HAK. Pod kódy G03C, G03E, G03F a rovněž G03HB se nachází LP s obsahem HRT.

Vyfiltrována byla pouze hlášení, týkající se zmíněných šesti ATC skupin za období 10/2004 až 6/2017 (od začátku databáze po přechod na nový software). Získáno bylo celkem 1449 hlášení (včetně duplicit a typu hlášení „Ze studie“ nebo „Ostatní“). Pro další analýzu byla zachována pouze „Spontánní hlášení“, která zaevidoval zdravotnický personál nebo pacient. To znamená, že ze seznamu byly odstraněny jiné typy hlášení – „Ze studie“ a „Ostatní“. Hlášení „Ze studie“ jsou mimo jiné ta, která si vyžádal např. sponzor studie nebo provozovatel registru.

Spontánní hlášení obsahovala duplicitu, které byly odstraněny v dalším kroku. Jednalo se o počet jedinečných identifikačních čísel hlášení (ID), která byla do systému

zaznamenána vícekrát. Nejednalo se vždy pouze o jednu duplicitu hlášení, mnohdy bylo jedno unikátní hlášení (stejně ID) nahlášeno vícekrát. Duplicitní hlášení byla vyhodnocena a zaznamenána do jednoho řádku.

Pro finální analýzu byla spontánní hlášení zakódována. Slovní hodnoty dat byly kódovány pomocí číslic, pro sloupce s možností ANO/NE byla vyčleněna čísla 1/0, sloupce s více možnými odpověďmi byly kódovány pomocí číslic 1, 2, 3, apod. Pokud se lišila číselná hodnota počtem reakcí ve sloupci „počet reakcí“ od výčtu NÚ ve sloupci „NÚ v hlášení“, byl upřednostněn vyjmenovaný počet reakcí ze sloupce „NÚ v hlášení“, a to na základě doporučení odborníků z oddělení farmakovigilance SÚKL. Pokud se ve výčtu vyskytlo více synonym nebo byla reakce napsaná v anglickém jazyce a rovněž i v češtině, byl zaevidován daný NÚ pouze jednou.

Po sjednocení dat byla analyzována závažnost NÚ, důsledky NÚ, počet přijatých hlášení v jednotlivých letech, forma hlášení, osoba hlásící NÚ, odbornost hlásícího lékaře, region hlásitele, věková skupina pacienta a pohlaví.

Dále byla data dle ATC skupin rozdělena na hlášení týkající se LP užívaných jako HAK a HRT. Výsledky byly vyhodnoceny pro obě skupiny zvlášť.

Podle ATC kódů byly rozřazeny účinné látky obsažené v nahlášených LP. Účinné látky v HAK byly dle ATC nejprve rozřazeny do skupin kombinovaná HAK (včetně transdermální náplasti), progestinová HAK (včetně injekční depotní formy a podkožního implantátu), lokální HAK (včetně nitroděložního tělíska s progestinem, vaginálního kroužku a LP s obsahem benzalkonium chlorid) a antiandrogeny s estrogenem. Ačkoliv se v případě LP Pharmatex s obsahem benzalkonia chlorid ve formě vaginálního krému nebo globule nejedná o HAK, je dle ATC rovněž řazen do této skupiny. Díky existenci fixní a sekvenční kombinace HAK bylo pokračováno v dalším dělení. Účinné látky obsažené v HRT byly dle ATC děleny do skupin – Progestiny + Estrogeny – sekvenční kombinace, Progestiny + Estrogeny – fixní kombinace, Estradiol a Tibolon. Pokud byl uveden v hlášení ATC kód pouze do třetí úrovně, byly obsažené účinné látky dohledány dle SmPC konkrétního LP.

Vlastní NÚ HAK a HRT byly rozděleny podle MedDRA tříd orgánových systémů. Celosvětově se používá k jednotnému označování NÚ pomocí unikátního osmimístného kódu, usnadňuje mezinárodní sdílení regulačních informací o humánních léčebných produktech, což mimo jiné napomáhá při analýze dat. Obdržená data neobsahovala výše zmíněné osmimístné kódy, ale pouze slovní popisy NÚ.

Každý jednotlivě nahlášený NÚ byl zařazen do nejvýše uvedeného orgánového systému hierarchie dle označení SOC (System Organ Classes). Pokud se u NÚ vygenerovalo více zařazení SOC, bylo vybráno SOC označené modrým rámečkem jako prioritní. Pokud se konkrétní slovní spojení uvedené v systému MeDRA nevygenerovalo, byla provedena úprava slovosledu, zredukování slov. Pokud i přesto pojem nebyl nalezen, byl NÚ zařazen do skupin dle doporučení vyškolených pracovníků (EZ, KM) a zkušeností z předchozích případů. Pro dělení NÚ byla využita i hierarchie MedDRA klasifikace pomocí podskupin (HLGT), (HLT), (PT) a (LLT), vysvětleno v teoretické části. U dat týkajících se HRT byla hodnocena i očekávatelnost výskytu NÚ dle SmPC jednotlivých LP.

Data byla analyzována pomocí deskriptivní statistiky. Věk pacientů byl vypočten podle roku narození pacienta a roku podání hlášení, pokud byly potřebné údaje uvedeny. Pacienti byli rozřazeni do věkové skupiny děti (0–17), dospělý (18–64), nebo senioři (≥ 65). Některá hlášení již věkovou skupinu obsahovala; pokud se však lišila nastavená věková skupina od skupiny vypočítaného věku, byla upřednostněna vypočítaná skupina. Dále byl sečten výskyt NÚ stejného typu a blíže specifikován; stejně tak byly blíže určeny nejčastější NÚ u jednotlivých skupin HAK a HRT.

2 Výsledky

Zisk finálních dat a důvody duplicit

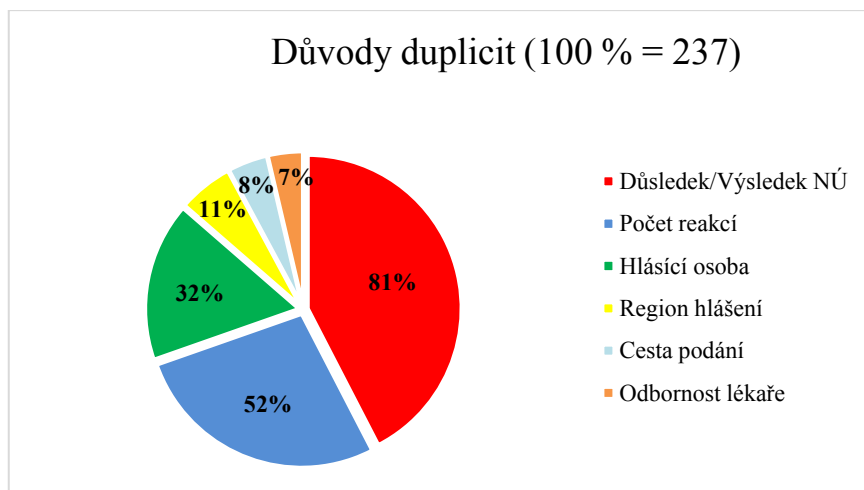
Z celkového počtu identifikovaných 1449 hlášení podezření na NÚ daných ATC skupin za období 10/2004 až 6/2017 v databázi CDNÚ bylo odstraněno 643 hlášení typu „Ze studie“. Největší počet odstraněných hlášení se týkal LP Mirena (tabulka č. 9). Pro finální analýzu bylo získáno 806 spontánních hlášení.

Tabulka 9: Seznam odstraněných léčivých přípravků z hlášení typu "Ze studie"

Název léčivého přípravku	Počet hlášení „Ze studie“
MIRENA	500
JAYDESS 13,5 mg	112
POSTINOR – 2	8
ESCAPELLE	4
IMPLANON	3
YADINE	3
MIRELLE	2
MEGESTROLUM	2
NORETHISTERONI ACETAS	2
YAZ	2
LADYBON	1
AZALIA 75 µg	1
LINDYNETTE 20	1
MINISISTON	1
MINERVA	1
Celkem	643

Z počtu 806 spontánních hlášení bylo u 178 ID v databázi zaznamenáno vícečetné nahlášení NÚ; celkem se tedy v souboru dat vyskytlo 415 hlášení, která musela být sjednocena dle stejného ID. Na jedno konkrétní ID ze seznamu duplicitních tedy připadal počet 2,3 hlášení (415/178). Nejvyšší počet, kdy byl jeden specifický ID kód nahlášen vícekrát, bylo 9, kdy lékař, pacient a právník 3x nahlásili totožné změny v hlášení.

Nejčastějším důvodem vzniku duplicitních hlášení byla aktualizace informací v „Důsledku/Výsledku NÚ“. Dalším častým důvodem duplicit byla změna „Počtu reakcí“. V žádném z hlášení nefigurovala samostatně, vždy byla v kombinaci minimálně se změnou „Důsledku/Výsledku NÚ“. Z toho vyplývá, že nikdy pouhá změna „Počtu reakcí“ nevyvolala další hlášení, jelikož tato funkce v mnoha případech neodpovídala reálnému počtu nahlášených NÚ. Důvody duplicit jsou znázorněny v grafu č. 1. Odstraněno bylo celkem 237 duplicitních hlášení.



Graf 1: Důvody duplicit

Ve většině případů obsahovalo stejné hlášení více duplicit, proto součet přesahuje 100 %.

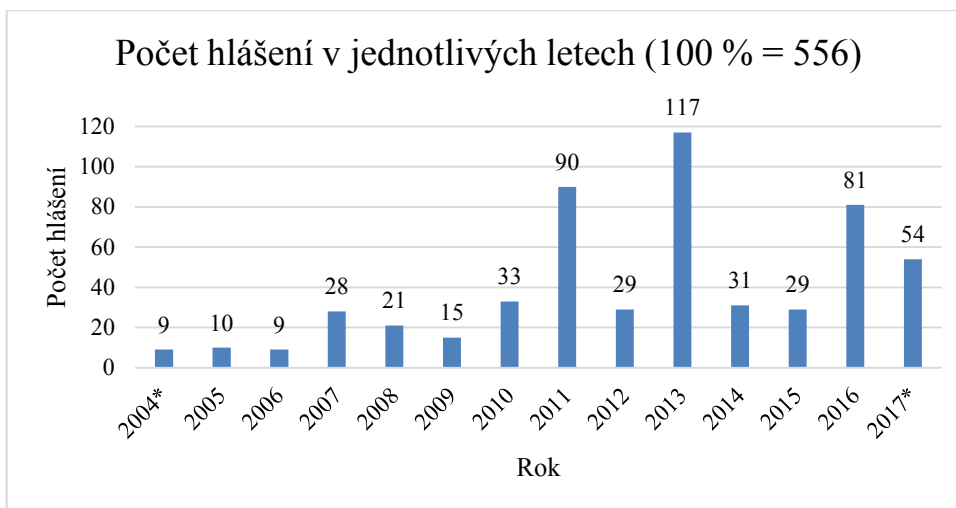
Celkem bylo za sledované období získáno 569 spontánních hlášení podezření na NÚ. Z toho se 556 hlášení týkalo HAK a 13 hlášení HRT.

2.1 Hormonální antikoncepce

Základní charakteristika

Po vyfiltrování a sjednocení dat bylo celkem získáno 556 hlášení týkajících se HAK, u kterých bylo evidováno celkem 1333 NÚ. Na jedno hlášení tedy připadalo 2,4 NÚ. V jednom hlášení byly evidovány 2 LP (Levosert, Norethisteroni acetat).

Jak ukazuje graf č. 2, nejvíce hlášení NÚ bylo evidováno v roce 2013 (117 hlášení; 21 %), naopak nejméně v letech 2004 (hlášení od října – 9 hlášení; 1,6 %), 2005 (10 hlášení; 1,8 %) a 2006 (9 hlášení; 1,6 %). Dvě třetiny hlášení NÚ byly evidovány pomocí elektronického formuláře (401 hlášení; 72,1 %) a pouze jedna třetina (155 hlášení; 27,9 %) papírovým formulářem.



Graf 2: Počet hlášení nežádoucích účinků hormonální antikoncepce v jednotlivých letech
* v roce 2004 hlášení pouze od října, v roce 2017 hlášení do června

Informace o pacientovi a hlásící osobě

Průměrný věk uživatelů byl 29,7 let (medián 30 let), přičemž u 223 hlášení nebyl věk pacienta uveden. Nejmladší uživatelce HAK bylo teprve 13 let, naopak nejstarší bylo 54 let. Nejvíce hlášení se týkalo dospělých osob (317 hlášení; 57 %). V kategorii „Dítě“ bylo zaznamenáno deset hlášení u uživatelky ve věku 17 let, čtyři hlášení u 16letých uživatelky, jedno hlášení u 15leté uživatelky a jedno hlášení u již zmíněné 13leté uživatelky.

Z 99,3 % se hlášení týkala žen, u 3 hlášení nebylo pohlaví uvedeno a v jednom hlášení byl uveden muž.

Nejčastěji hlášení podávali lékaři (446 hlášení; 80,2 %), dále pacienti (80 hlášení; 14,4 %), jiní zdravotníci (58 hlášení; 10,4 %) a nejméně lékárníci (7 hlášení; 1,3 %). Jeden případ byl nahlášen právníkem. Díky řadě stejných hlášení evidovaných více osobami, přesahuje součet hlásitelů celkový součet počtu hlášení. Z lékařů nejvíce hlásili hematologové (78 hlášení; 17,5 %), gynekologové (62 hlášení; 13,9 %) a internisté (5 hlášení; 1,1 %), většinou však nebyla odbornost lékaře nastavena.

Závažnost NÚ

Ve většině případů se jednalo o podezření na závažné NÚ (521 hlášení; 93,7 %). Hospitalizace nebo její prodloužení následkem NÚ se vyskytla u 116 hlášení (20,9 %). Ohrožení života následkem NÚ bylo evidováno u 63 hlášení (11,3 %), tato hlášení nejčastěji zahrnovala plicní embolii a trombózy. V 5 případech došlo následkem NÚ k úmrtí. Všechna hlášení, u kterých došlo k úmrtí, byla hlášena lékařem. Ve 13 případech

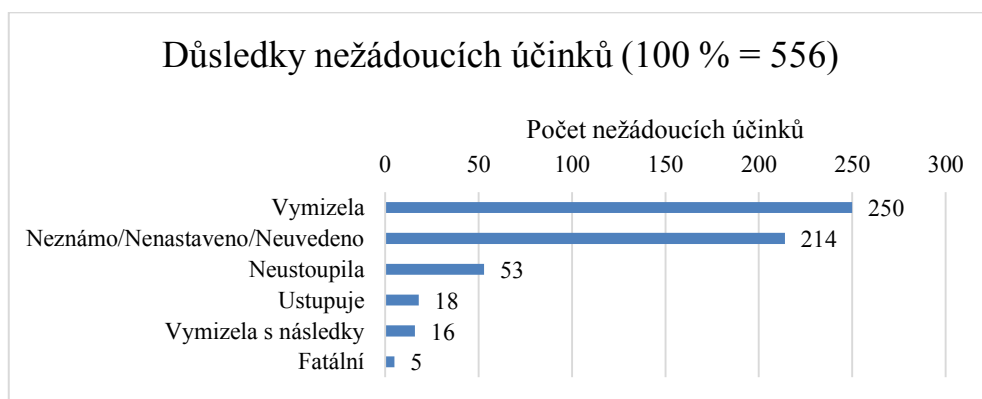
(2,3 %) došlo vlivem NÚ k trvalé nebo dočasné invaliditě. Celkový součet přesahuje 100 %, díky možnosti označení více kategorií závažnosti u jednoho hlášení.

V prvním případě úmrtí se jednalo o ženu (věk nebyl zaznamenán) užívající LP Yasminelle (drospirenon + EE). Spolu s antikoncepcí byly v hlášení uvedeny další LP Cardilan a Mesocain, které žena užívala. Žena trpěla premenstruačním syndromem a virovými infekcemi, rozvinulo se u ní akutní respirační a srdeční selhání. Jediný LP Yasminelle byl v hlášení uveden jako suspektní, tedy podezřelý z vyvolání NÚ. Přesto není možné s jistotou říci, zda právě tento přípravek byl příčinou úmrtí. U další 28leté ženy byla jako příčina úmrtí uvedena plicní embolie, suspektně označeným LP byl Tri-minulet (gestoden + EE), třífázová HAK, která již není v ČR registrovaná. Dle historie měla žena abúzus alkoholu a drog, trpěla bulimií a měla sebevražedné sklony. Plicní embolie byla příčinou úmrtí i ve třetím případě, kdy 20letá žena, kuřačka, užívala suspektně označený LP Lindynette 20 (gestoden + EE). Rovněž ve čtvrtém případě byla příčinou úmrtí masivní plicní embolie u 23leté ženy užívající LP Yaz (drospirenon + EE). Poslední, pátý případ úmrtí byl nahlášen u vaginálního kroužku Nuvaring (etonogestrel + EE). Žena (věk nebyl znám) rovněž podlehl plicní embolii.

Dále byly nahlášený dva případy vzniku závažných kongenitálních anomálií následkem NÚ. V prvním případě se jednalo o LP Jeanine (dienogest + EE), kdy NÚ bylo neplánované těhotenství, pravděpodobně došlo ke vzniku kongenitální anomálie u novorozence. Hlášení bylo zaznamenáno lékařem. Druhý byl případ muže, u kterého vznikl syndrom kaudální regrese (vzácná vrozená porucha postihující kaudální část těla s důsledky neurologických, urologických nebo ortopedických obtíží) [181] po expozici LP Levonorgestrelum in utero. Hlášení bylo zaznamenáno jiným zdravotníkem a potvrzeno lékařem.

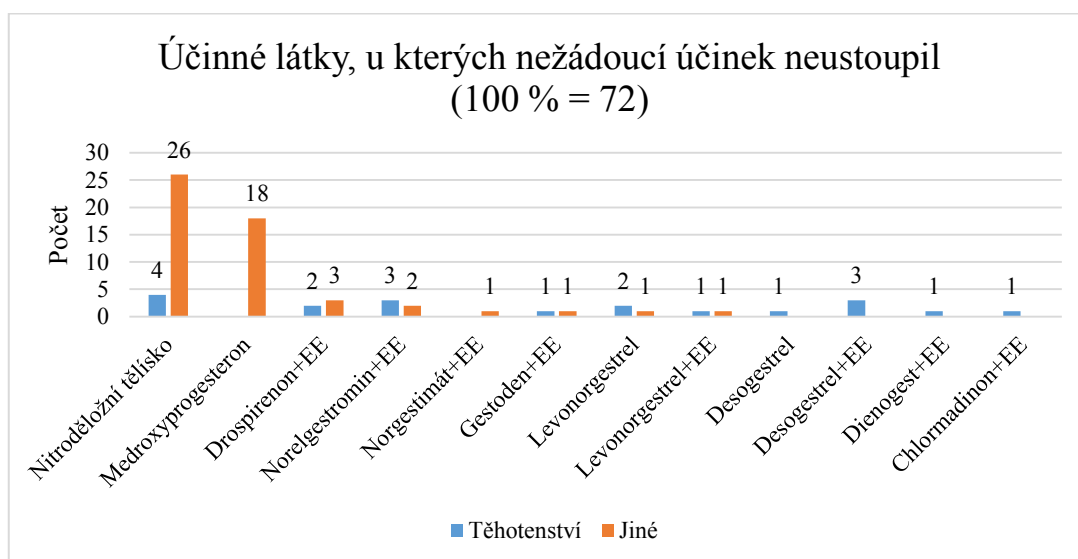
Důsledky NÚ

V grafu č. 3 jsou uvedeny konečné výsledky hlášení, jak se NÚ vyvíjel v čase. Téměř v polovině hlášení (250 hlášení; 45 %) NÚ vymizely. U 16 hlášení (2,9 %), kdy reakce vymizela s následky, byly jako NÚ nejčastěji hlášeny akné, hluboká žilní trombóza, erytém a u parenterálních přípravků reakce v místě aplikace. Nejčastěji byl podezřelou účinnou látkou medroxyprogesteron (9 případů), u zbylých sedmi případů, kdy NÚ vymizel s následky, se jednalo především o LP kombinované HAK.



Graf 3: Důsledky nežádoucích účinků hormonální antikoncepce v hlášení

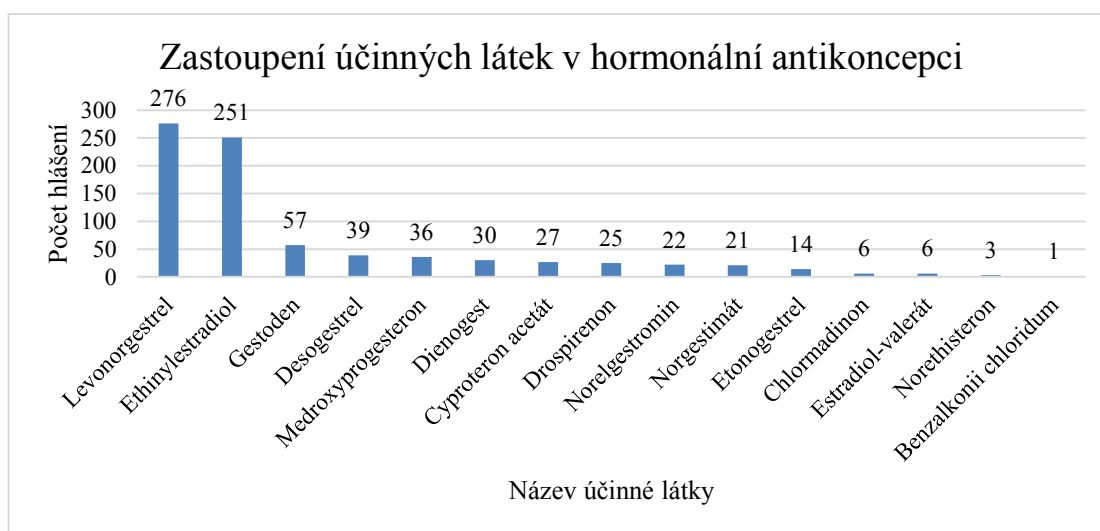
Reakce neustoupila v 53 hlášení (9,5 %), celkem bylo v těchto hlášeních evidováno 72 NÚ. Díky této skutečnosti však není jasné, který konkrétní NÚ neustoupil. Nejvíce takových NÚ bylo hlášeno u nitroděložního tělíska Mirena (např. komplikace po výkonu, vaginální krvácení a špinění, akné, těhotenství, bolesti břicha a zad). Téměř u všech dalších LP uvedených v grafu č. 4 byla jako reakce, která neustoupila, uvedeno „těhotenství“. U medroxyprogesteronu v 17 případech neustoupila „reakce v místě aplikace“.



Graf 4: Účinné látky, u kterých nežádoucí účinek neustoupil
Levonorgestrel – obsažen v nouzové kontracepci, EE – ethinylestradiol

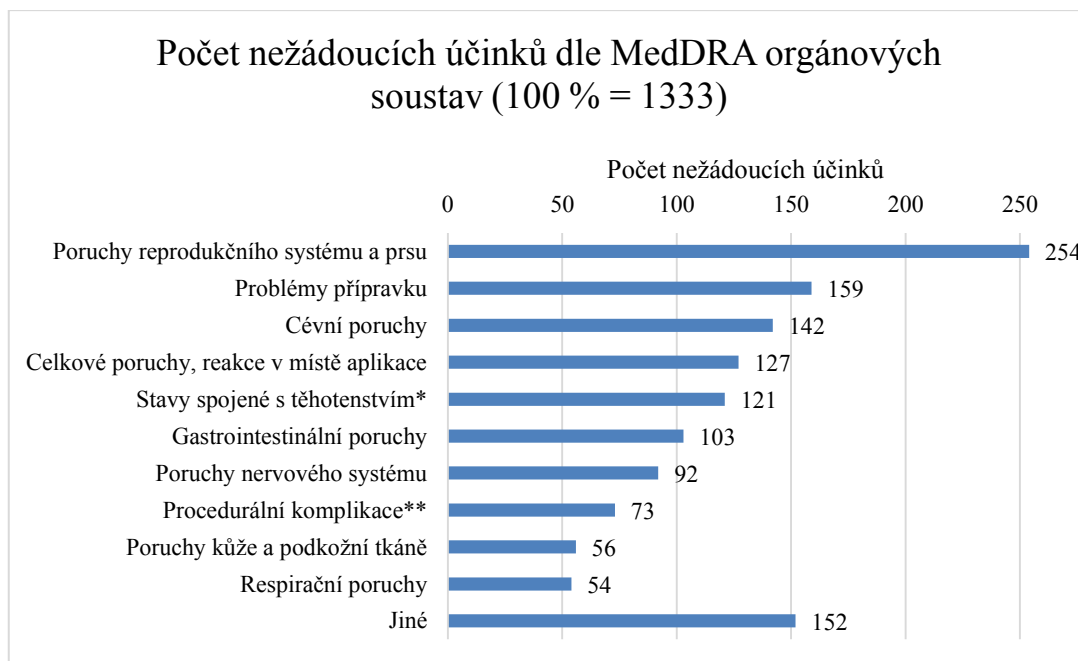
Účinné látky v hlášení a dělení NÚ dle MedDRA klasifikace

Hlášení obsahovala 15 různých účinných látek ze skupiny HAK. Zastoupení jednotlivých účinných látek představuje graf č. 5. Nejčastěji byl v hlášení evidován levonorgestrel (276 hlášení; 49,6 %), přičemž v 236 hlášení se jednalo o nitroděložní tělíška. Výrazný počet NÚ byl zaznamenán i u EE (251 hlášení; 45,1 %). V žádném LP se tato látka nevyskytovala samostatně, proto nelze s jistotou konstatovat, že následný NÚ byl způsoben právě samotným EE.



Graf 5: Zastoupení jednotlivých účinných látek v hlášení
Hodnoty přesahují celkový počet hlášení (556) z důvodu kombinací látek ethinylestradiol a estradiol-valerát ve vícero léčivých přípravcích.

V následujícím textu budou nejprve konkrétní NÚ v jednotlivých hlášení rozděleny do orgánových soustav podle MedDRA klasifikace, následně podle ATC skupin. Hlášení obsahovala celkem 1333 NÚ. Nejčastěji se jednalo o „Poruchy reprodukčního systému a prsu“ (254 NÚ; 19,1 %). Další pořadí je uvedeno v grafu č. 6. Mezi „Jiné“ byly nejčastěji řazeny NÚ z kategorie „Psychiatrické poruchy, Infekce, Poruchy svalové a kosterní soustavy“. Tyto jednotlivé skupiny nepřesáhly počtem nahlášených NÚ 2,5 % z celkového počtu evidovaných NÚ.



Graf 6: Dělení nahlášených nežádoucích účinků do jednotlivých orgánových soustav dle klasifikace MedDRA
 * Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, ** Poranění, otravy a procedurální komplikace

V tabulce č. 10 jsou NÚ rozčleněny dle MedDRA klasifikace do skupin – kombinovaná HAK, progestinová HAK, lokální HAK a skupiny antiandrogenů s estrogenem. Ve výčtu jsou uvedeny všechny orgánové soustavy, u kterých účinné látky vyvolaly NÚ. Nejčastěji byly NÚ zaznamenány u lokální HAK (696 NÚ; 52,2 %), u kombinované HAK bylo zaznamenáno 437 NÚ (32,8 %). Shodně po 100 NÚ bylo evidováno u skupin progestinové HAK a kombinace látek antiandrogen + estrogen (7,5 %).

Tabulka 10: Nežádoucí účinky dle typu hormonální antikoncepce

	Kombinovaná HAK	Progestinová HAK	Lokální HAK	Antiandrogen + Estrogen
Poruchy reprodukčního systému a prsu	19	8	225	2
Problémy přípravku	3	0	156	0
Cévní poruchy	105	3	10	24
Celkové poruchy ¹	40	45	38	4
Stavy spojené s těhotenstvím ²	67	9	42	3
GIT poruchy	17	6	77	3
Poruchy nervového systému	55	4	13	20
Procedurální komplikace ³	21	8	44	0
Poruchy kůže a podkožní tkáň	20	7	23	6
Respirační poruchy ⁴	40	0	1	13
Infekce a infestace	5	0	28	0
Psychiatrické poruchy	10	4	14	5
Poruchy svalové soustavy ⁵	6	1	6	4
Poruchy oka	10	0	0	5
Vyšetření	3	1	5	3
Srdeční poruchy	6	0	1	4
Chirurgické a léčebné postupy	1	2	2	1
Poruchy metabolismu a výživy	3	0	1	1
Novotvary ⁶	2	0	3	0
Poruchy ucha a labyrintu	2	0	2	1
Poruchy krve a lymfatického systému	0	0	3	1
Poruchy ledvin a močových cest	0	1	2	0
Poruchy jater a žlučových cest	2	0	0	0
Vrozené, familiární a genetické vady	0	1	0	0
Celkem	437	100	696	100

¹Celkové poruchy a reakce v místě aplikace, ²Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím, ³Poranění, otravy a procedurální komplikace, ⁴Respirační, hrudní a mediastinální poruchy, ⁵Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, ⁶ Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cisty a polypy)
Lokální HAK – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, vaginální kroužky s progestinem a estrogenem a léčivý přípravek Pharmatex (benzalkonium chlorid)
GIT – gastrointestinální trakt, HAK – hormonální antikoncepce

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Poruchy tohoto systému tvořily 19,1 % (254/1333) všech NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 11.

Tabulka 11: Výskyt NÚ „poruchy reprodukčního systému a prsu“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
254	15	4	8	223	2	2

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem a přípravek Pharmatex (benzalkonium chlorid)

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

Nejčastěji se jednalo o vaginální krvácení (61/1333), metroragii (50/1333) a krvácení z genitálu (30/1333). Další zastoupení prezentuje tabulka č. 12. Téměř dvojnásobně více byly v hlášení zastoupeny poruchy menstruace se silným krvácením (22 případů) oproti poruchám se slabým krvácením (12). Byly zaznamenány i tři případy vzniku novotvaru dělohy, všechny u nitroděložního tělíska Mirena.

Většina – 87,8 % (223/254) NÚ spadajících do systému poruch reprodukčního systému a prsu byla evidována u nitroděložního tělíska s progestinem. Vaginální krvácení bylo v 98,4 % NÚ nitroděložního tělíska a pouze jeden případ se týkal progestinové účinné látky – desogestrel. U LP kombinované HAK bylo nejvíce NÚ hlášeno u fixní kombinace látek dienogest + EE (6), většinou se jednalo o metroragie.

Tabulka 12: Zastoupení NÚ spadající dle MedDRA klasifikace do poruch reprodukčního systému a prsu u HAK

HLGTs ¹ /HLTs ²	Konkrétní NÚ	Počet NÚ
Poruchy menstruačního cyklu a děložního krvácení	Metroragie	50
	Nepravidelná menses	8
	Jiné	8
Vulvovaginální poruchy	Vaginální krvácení	61
	Poševní výtok	5
	Jiné	5
Menstruace se silným krvácením	Menoragie	14
	Menometroragie	5
	Polymenorea	3
Menstruace se slabým krvácením	Amenorea	7
	Jiné	5
Poruchy pohlavních orgánů	Krvácení z genitálu	30
	Pánevní bolest	6
	Jiné	2
Poruchy dělohy	Děložní krvácení	8
	Jiné	7
Poruchy prsu	Otok/Zvětšení	4
	Jiné	5
Poruchy hrdla děložního	Stenóza/Krvácení	4
Poruchy sexuální funkce a plodnosti	Dyspareunie	4
Novotvary dělohy	Polypy	3
Infekce a záněty dělohy	Metritida	5
Poruchy vaječníku a vejcovodu	Ovariální cysta	3
Jiné		2

¹ "High Level Group Terms", ² "High Level Terms", HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

Problémy přípravků

Celkem tvořily problémy přípravků 11,9 % (159/1333) všech NÚ. Z toho v 98,1 % (156/159) byly tyto problémy zaznamenány u nitroděložního tělíska s progestinem. Konkrétně se jednalo o dislokace přístroje, vypovězení přístroje, vypuzení zařízení a problémy umístění zařízení. Dva NÚ se týkaly LP obsahujícího dienogest + EE, kde byl problém s kvalitou a vnějším balením LP. Jeden případ problému kvality LP byl zaznamenán i u LP s obsahem drospirenonu + EE.

Cévní poruchy

Cévní poruchy tvořily 10,7 % (142/1333) všech NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 13.

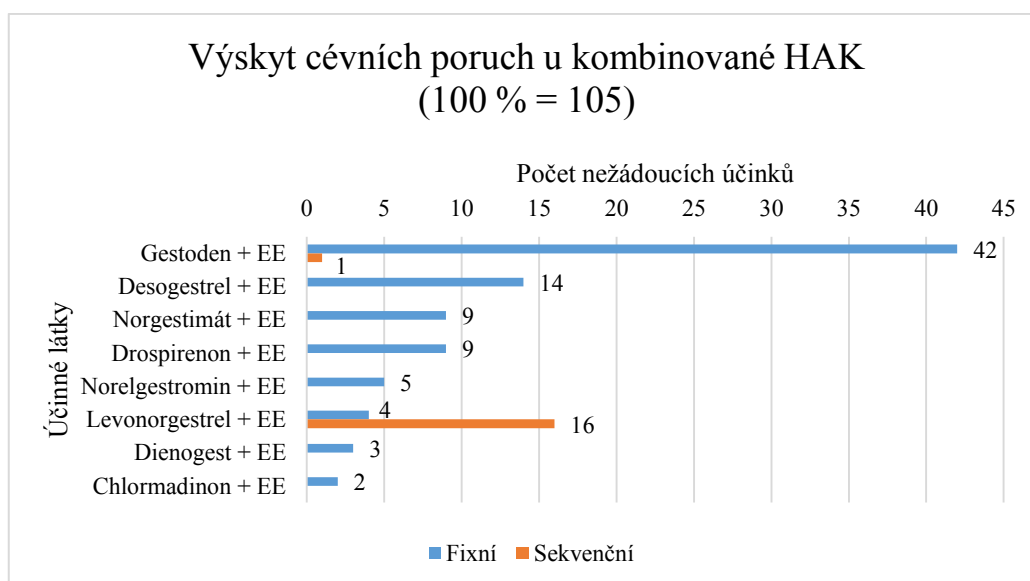
Tabulka 13: Výskyt NÚ „cévní poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
142	88	17	3	8	2	24

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

Nejčastěji se cévní poruchy vyskytovaly u LP kombinované HAK – 73,9 % (105/142), nejvíce pak u LP tvořených fixní kombinací látek gestoden + EE (42), graf č. 7.



Graf 7: Výskyt nežádoucích účinků u konkrétních látek kombinované HAK spadajících dle MedDRA klasifikace do cévních poruch

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce

Nejčastěji hlášenými NÚ u HAK byla hluboká žilní trombóza (56 případů), dále pak trombóza (50) a minoritně např. krvácení a May-Thurnerův syndrom.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace tvořily celkem 9,5 % (127/1333) všech NÚ.

Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 14.

Tabulka 14: Výskyt NÚ „celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
127	38	2	45	38	-	4

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U kombinované HAK bylo nejvíce případů nahlášeno u fixní kombinace látek gestoden + EE (14 případů) – edém (4), nedostatečný účinek léčiva (3), dále např. únava a reakce v místě aplikace. U progestinové HAK bylo u účinné látky medroxyprogesteron zaznamenáno 37 NÚ, z toho v 83,8 % (31/37) byla jako NÚ nahlášena „reakce v místě aplikace“. U NÚ nitroděložního tělíska bylo 57,9 % (22/38) nahlášeno jako „nedostatečný účinek léčiva“. Dále byly u tělíska jako celkové poruchy hlášeny bolest (3), edém (3), pyrexie, cysta, únava, tlak na hrudi, komplikace při zavádění/odstraňování tělíska a další.

Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

NÚ této kategorie tvořily celkem 9,1 % (121/1333) všech NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 15.

Tabulka 15: Výskyt NÚ „stavy spojené s těhotenstvím“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
121	55	12	9	36	6	3

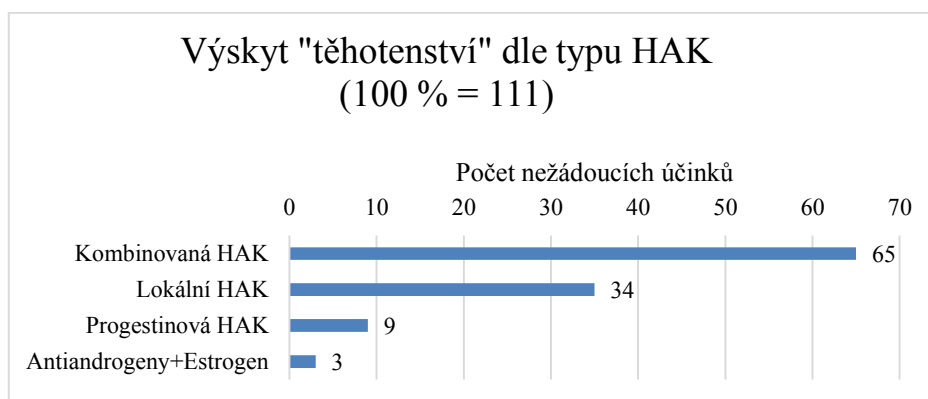
Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

Většinu nahlášených NÚ (111; 91,7 %) tvořila určitá nebo blíže nespecifikovaná forma těhotenství. Dalšími hlášenými NÚ byly např. krvácení v těhotenství (5 případů) a spontánní potraty (4).

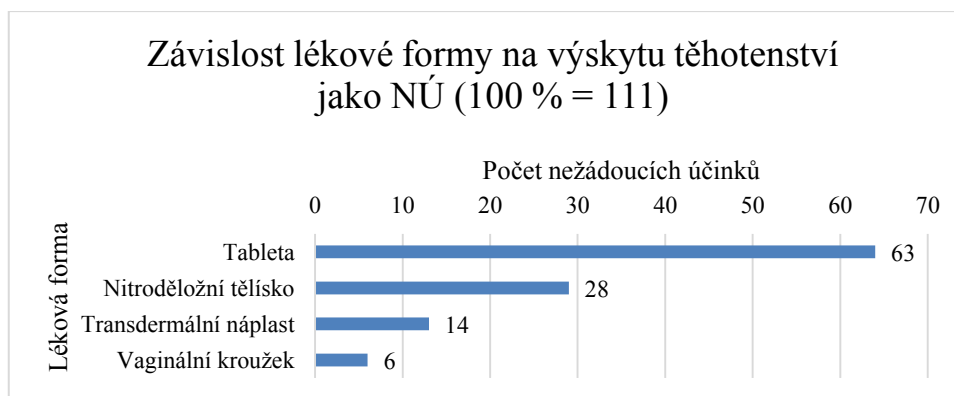
Nejčastěji se NÚ „těhotenství“ vyskytoval u LP kombinované HAK (graf č. 8). Nejvíce pak u kombinace látek norelgestromin + EE (13), desogestrel + EE (8) a gestoden + EE (7). U lokální HAK bylo 28 NÚ týkajících se „těhotenství“ způsobeno nitroděložním tělískem s progestinem a 6 NÚ bylo nahlášeno u vaginálního kroužku. U progestinové

HAK bylo 6 NÚ evidováno u účinné látky levonorgestrel, užívané jako postkoitální antikoncepce.



Graf 8: Výskyt "těhotenství" jako nežádoucí účinek ve vztahu k typu HAK
HAK – hormonální antikoncepce

Vztah ve výskytu „těhotenství“ k lékové formě LP sleduje graf č. 9. Nejvíce hlášení bylo zaznamenáno u tablet pro perorální podání.



Graf 9: Závislost lékové formy na výskytu "těhotenství" jako nežádoucího účinku
NÚ – nežádoucí účinek

Gastrointestinální poruchy

Gastrointestinální poruchy tvořily celkem 7,7 % (103/1333) všech NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 16.

Tabulka 16: Výskyt NÚ „gastrointestinální poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	
103	17	-	6	77	-	Cyproteron + EE 3

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U LP fixní kombinace HAK bylo nejvíce NÚ hlášených u kombinace látek dienogest + EE (7 případů) a gestoden + EE (5), nejvíce se objevoval NÚ nevolnost. U nitroděložního tělíska s progestinem byly v 91 % hlášeny bolesti a křeče břicha. Minoritně se u něj vyskytly i NÚ – nevolnost, hematoperitoneum, dyspepsie.

Poruchy nervového systému

Postižení nervového systému zahrnují 6,9 % (92/1333) všech NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 17.

Tabulka 17: Výskyt NÚ „poruchy nervového systému“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	
92	51	4	4	13	-	Cyproteron + EE 20

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U kombinované HAK bylo nahlášeno celkem 55 NÚ, nejvíce nahlášených NÚ bylo u LP tvořených fixní kombinací látek dienogest + EE (14 případů). Zahrnovaly např. bolest hlavy, ischemickou mozkovou příhodu nebo změnu čichu. U fixní kombinace látek desogestrel + EE bylo celkem evidováno 11 NÚ, z toho u jediné uživatelky bylo nahlášeno 6 NÚ (epileptický záchvat, bolest hlavy, trombóza sinus transversus, ischemie mozková, trombóza sinus sagittalis superior a hemiparéza). V dalších případech byla hlášena nitrolební trombóza žilních splavů (5). U nitroděložního tělíska s progestinem bylo zaznamenáno 13 NÚ, nejčastěji se jednalo o výskyt bolesti hlavy (4), migrény (2), dále se vyskytla např. hemiparéza, ischemická mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka nebo ztráta koncentrace.

U kombinace léčiv cyproteron acetát + EE bylo hlášeno 20 NÚ, z toho u jediné uživatelky bylo evidováno 12 NÚ (dysartrie, hyperreflexie, pseudobulbární obrna, ortostatický kolaps, tremor končetin, parestzie dolní končetiny, ischemická mozková příhoda,

faciální pokles, dysestezie, hemiparéza, týlní bolest hlavy, ataxie). U již z trhu staženého LP Chloe bylo u jedné uživatelky evidováno 7 NÚ (porucha řeči, křeče, intracerebrální hematom, subarachnoidální krvácení, bolest hlavy, trombóza sinus sagittalis, trombóza sinus transversus).

Poranění, otravy a procedurální komplikace

NÚ spadající do této kategorie tvořily celkem 5,5 % (73/1333) z celkového počtu nahlášených NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 18.

Tabulka 18: Výskyt NÚ „poranění, otravy a procedurální komplikace“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
73	20	1	8	43	1	-

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U kombinované HAK bylo zaznamenáno nejvíce NÚ u fixní kombinace látek norelgestromin + EE (11 případů). Tyto nahlášené NÚ se týkaly expozice léčiva během těhotenství. U jiných LP kombinované HAK byla jako NÚ rovněž zaznamenána expozice léčiva během těhotenství (6), vynechání dávky léčiva (2), poranění kolene (levonorgestrel + EE) a indukovaný potrat (dienogest + EE).

U progestinové HAK bylo hlášeno celkem 8 NÚ. Z toho 4 NÚ byly zaznamenány u LP s účinnou látkou levonorgestrel (např. expozice léčiva během těhotenství, nevhodný časový rozvrh podání LP), další 3 NÚ byly evidovány u LP s účinnou látkou medroxyprogesteron (špatná technika injekce, LP podaný na nesprávné místo a nevhodný časový rozvrh podání LP).

Nejčastěji byly hlášeny NÚ u nitroděložního tělíska s progestinem (43). Z toho 15 NÚ bylo použití LP v neschválené indikaci, dalšími hlášenými NÚ byly krvácení při a po výkonu (9), bolest po výkonu (5), perforace dělohy (4), minoritně byly zastoupeny další NÚ jako např. expozice léčiva během těhotenství, vícečetné použití přípravku na jedno použití, či použití LP „off-label“.

Jeden NÚ byl nhlášen u vaginálního kroužku, jednalo se o nesprávné trvání podávání LP.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Poruchy kůže a podkoží tvořily celkem 4,2 % (56/1333) z nahlášených NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 19.

Tabulka 19: Výskyt NÚ „poruchy kůže a podkožní tkáň“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
56	19	1	7	22	1	6

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U LP kombinované HAK bylo nahlášeno celkem 20 NÚ, nejvíce u fixní kombinace látek gestoden + EE (6 případů) a dienogest + EE (5) – nejčastěji se objevovala vyrážka, dále např. erytém, akné, svědění kůže.

U nitroděložního tělíska s progestinem se nejčastěji vyskytovaly NÚ alopecie (6) a akné (5), dále např. hirsutismus, pocení, zvýšený tělesný pach a svědění kůže.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Z celkového počtu nahlášených NÚ tvořila tato kategorie 4,1 % (54/1333). Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 20.

Tabulka 20: Výskyt NÚ „respirační poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
54	37	3	-	-	1	13

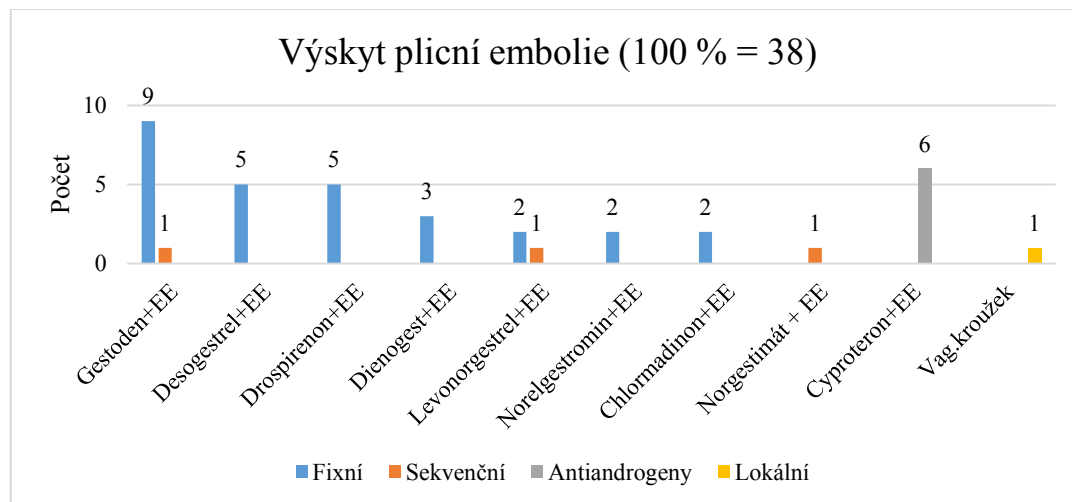
Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U LP kombinované HAK bylo hlášeno 40 NÚ. Nejvíce NÚ bylo zaznamenáno u fixní kombinace látek – gestoden + EE (12 případů). Převážně se jednalo o plicní embolie (9), pleurální výpotek, otok orofaryngu a dušnost. Další NÚ byly hlášeny u kombinace látek z řad kombinované fixní HAK jako desogestrel + EE (7) a drospirenon + EE (7), dohromady se u nich vyskytlo 10 NÚ plicní embolie, dále např. dyspnoe a kašel.

U kombinace látek cyproteron acetát + EE byla nejčastěji evidována plicní embolie (6), u jedné uživatelky bylo nahlášeno 5 NÚ – plicní embolie, plicní infarkt, dušnost, pleurální

bolest a hemoptýza. Plicní embolie byla v jednom případě hlášena u vaginálního kroužku s progestinem. V grafu č. 10 je uveden přehled účinných látek, které vyvolaly plicní embolii.



Graf 10: Výskyt plicní embolie
EE – Ethinylestradiol

Infekce a infestace

Infekce tvořily celkem 2,5 % (33/1333) ze všech zaevidovaných NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 21.

Tabulka 21: Výskyt NÚ „infekce“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
33	5	-	-	26	2	-

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

Největší počet nahlášených NÚ byl evidován u nitroděložního tělíska s progestinem (26 případů) – endometritida (7), vaginální mykóza (4), infekce močových cest (2), vaginální infekce (2), dále např. folikulitida, pyometra, cervicitida.

Psychiatrické poruchy

Psychiatrické poruchy tvořily celkem 2,5 % (33/1333) ze všech zaevidovaných NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 22.

Tabulka 22: Výskyt NÚ „psychiatrické poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
33	7	3	4	14	-	5

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U LP kombinované HAK bylo celkem nahlášeno 10 různých NÚ. U progestinové HAK byly u jedné uživatelky nahlášeny 4 NÚ, konkrétně u LP s účinnou látkou norethisteron (deprese, snížené libido, podrážděnost, narušený spánek).

Nejvíce NÚ bylo nahlášeno u nitroděložního tělíska s progestinem (14 případů) – deprese (4), úzkost (2), pokles nálady (2), duševní porucha (2), dále např. podrážděnost, apatie a fobie z řízení dopravních prostředků.

U kombinace látek cyproteron acetát + EE bylo u jedné uživatelky nahlášeno celkem 5 NÚ – výkyvy nálady, stres, podrážděnost, vznětlivost a nervozita.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

NÚ této kategorie tvořily celkem 1,3 % (17/1333) z nahlášených NÚ. Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 23.

Tabulka 23: Výskyt NÚ „poruchy svalové a kosterní soustavy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
17	4	2	1	6	-	4

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U LP kombinované HAK se vyskytlo 6 NÚ, u kombinace látek gestoden + EE (3 případy), dále u kombinace levonorgestrel + EE (1 NÚ u fixní kombinace + 2 NÚ u sekvenční

kombinace), NÚ se projevovaly bolestmi zad a končetin. Jeden případ NÚ byl evidován u progestinové HAK, u látky desogestrel.

U nitroděložního tělíska s progestinem se vyskytly bolesti zad (5) a bolest nohy (1).

Poruchy oka

Celkově poruchy oka tvořily 1,1 % (15/1333) ze všech zaevidovaných NÚ. Největší počet byl nahlášen u fixní kombinace HAK (10 případů) – gestoden + EE (7), u jedné uživatelky byly hlášeny tyto NÚ: ztluštění sítnice, edém sítnice, onemocnění sítnice, tranzientní okluze retinální arterie, retinální atrofie, spasmus retinální arterie, snížený zrak.

Dalších 5 NÚ bylo evidováno rovněž u jedné uživatelky u LP s obsahem účinných látek cyproteron acetátem + EE, a to edém papily, retinální pretrombóza, hemoragie optického disku, zkroucení žíly sítnice, snížená zraková ostrost.

Vyšetření

Celkem nahlášené NÚ spadající do vyšetření tvořily 0,9 % (12/1333). Počet NÚ v hlášení v závislosti na typu HAK demonstruje tabulka č. 24.

Tabulka 24: Výskyt NÚ „vyšetření“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení

Celkový počet NÚ	Kombinovaná HAK		Progestinová HAK	Lokální HAK		Antiandrogeny
	Fixní	Sekvenční		Nitroděložní	Intravaginální	Cyproteron + EE
12	2	1	1	5	-	3

Nitroděložní – zahrnuje nitroděložní tělíska s progestinem, Intravaginální – zahrnuje vaginální kroužky s progestinem a estrogenem

EE – ethinylestradiol, HAK – hormonální antikoncepce, NÚ – nežádoucí účinek

U fixní kombinované HAK – gestoden + EE bylo nahlášeno zvýšení krevního tlaku. Nejvíce NÚ bylo hlášeno u nitroděložního tělíska s progestinem, a to zvýšení hmotnosti (5 případů). U kombinace látek cyproteron acetát + EE bylo hlášeno zvýšení CRP, zvýšení teploty a pozitivní bakteriální nález v moči.

Srdeční poruchy

Srdeční poruchy tvořily celkem 0,8 % (11/1333) ze všech nahlášených NÚ. U fixní kombinované HAK se vyskytlo 6 NÚ, z toho u jedné uživatelky užívající kombinaci látek drospirenon + EE se objevily tyto NÚ – akutní selhání pravé komory, akutní cor pulmonale a kardiogenní šok. Dále se vyskytly např. tachykardie a palpitace.

Byl nahlášen i jeden NÚ u nitroděložního tělíska.

U kombinace látek cyproteron acetát + EE byly nahlášený trikuspidální a mitrální insuficience, arytmie a bradykardie.

Chirurgické a léčebné postupy

Nahlášené NÚ týkající se chirurgických a léčebných postupů tvořily celkem 0,5 % (6/1333) ze všech nahlášených NÚ. U fixní kombinované HAK byl hlášen jeden NÚ, stejně jako u nitroděložního tělíska, vaginálního kroužku a kombinace látek cyproteron acetát + EE. Z toho ve 3 případech se jednalo o NÚ „ukončení těhotenství“. U progestinové HAK byly hlášeny 2 NÚ u látky etonogestrel. V obou případech se jednalo rovněž o ukončení těhotenství.

Poruchy metabolismu a výživy

Poruchy metabolismu a výživy tvořily celkem 0,4 % (5/1333) ze všech nahlášených NÚ. Dva případy NÚ typu „nechuť k jídlu“ byly evidovány u LP fixní kombinované HAK (dienogest + EE). U LP sekvenční kombinace HAK (desogestrel + EE) byl evidován jediný NÚ – abnormální přírůstek hmotnosti (pozn. NÚ „přírůstek hmotnosti“ se dle klasifikace MedDRA řadil do kategorie „Vyšetření“.) U nitroděložního tělíska s progestinem byla jako NÚ zaznamenána touha po jídle. U kombinace látek cyproteron acetátem + EE byl evidován jediný NÚ – hypokalémie.

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Zaznamenané NÚ tvořily celkem 0,4 % (5/1333) ze všech NÚ. Dva případy NÚ byly hlášeny u LP fixní kombinované HAK (drospirenon + EE), jednalo se o jaterní benigní novotvar a hepatickou nodulární hyperplazii (u jedné uživatelky). Dva případy byly zaznamenány i u nitroděložního tělíska s progestinem – děložní myom a maligní nádorové onemocnění prsu. Jeden případ maligního nádorového onemocnění prsu byl evidován i u vaginálního kroužku.

Poruchy ucha a labyrintu

Poruchy ucha a labyrintu tvořily celkem 0,4 % (5/1333) ze všech nahlášených NÚ. Dva případy NÚ byly zaznamenány u LP fixní kombinace HAK (dienogest + EE) – točení hlavy a hyperakuze. Další dva NÚ byly zaznamenány u nitroděložního tělíska

s progestinem – točení hlavy a tinnitus. Jeden NÚ byl hlášen u kombinace látek cyproteron acetát + EE, který se projevil jednostrannou nedoslýchavostí.

Poruchy krve a lymfatického systému

NÚ této kategorie tvořily celkem 0,3 % (4/1333) ze všech nahlášených NÚ. U nitroděložního tělíska s progestinem byly zaznamenány tři výskyty anémie. Jeden případ anémie se objevil u kombinace látek cyproteron acetát + EE.

Poruchy ledvin a močových cest

V systému poruch ledvin a močových cest byly zaevidovány tři NÚ (0,2 %) – časté močení a abnormální zápach moči u nitroděložního tělíska s progestinem. U LP progestinové HAK s obsahem účinné látky levonorgestrel bylo nahlášeno bolestivé močení.

Poruchy jater a žlučových cest

Poruchy jater a žlučových cest celkem tvořily dva ze všech nahlášených NÚ. U LP fixní kombinace HAK se vyskytl Budd-Chiariho syndrom, a to u kombinace látek gestoden + EE. Dále u fixní kombinace HAK chlormadinon + EE se vyskytla hepatopatie.

Vrozené, familiární a genetické vady

Jeden nahlášený NÚ se týkal vrozených vad, kdy byl zaevidován případ syndromu kaudální regrese u chlapce po expozici LP progestinové HAK s účinnou látkou levonorgestrel in utero.

Kombinovaná hormonální antikoncepce

Celkem tvořily LP kombinované HAK 32,8 % (437/1333) ze všech nahlášených NÚ. Největší zastoupení NÚ spadalo do cévních poruch (105 případů), stavů spojených s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím (67) a poruch nervového systému (55). Zbytek zařazení demonstruje tabulka č. 10.

Kombinovaná HAK se dělí dle poměru obsahu účinných látek v tabletách na fixní a sekvenční kombinace. V grafu č. 11 jsou uvedeny rozdíly v počtech NÚ ve vztahu ke zmíněným formám HAK.



Graf 11: Rozdíly mezi fixní a sekvenční kombinovanou hormonální antikoncepcí a jejich ovlivnění orgánových soustav

* Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Mezi „Jiné“ orgánové soustavy, u kterých fixní kombinace HAK vyvolala NÚ, byly zahrnuty např. srdeční poruchy (6), infekce (5), poruchy jater (2), novotvary (2).

Fixní kombinovaná HAK

Celkový počet NÚ u LP s fixní kombinací HAK byl 387 (29 %) ze všech NÚ. Největší zastoupení spadalo do cévních poruch (88 případů), stavů spojených s těhotenstvím (55) a poruch nervového systému (51).

V tabulce č. 25 jsou uvedeny účinné látky z řad fixní kombinace HAK, u kterých byl v dané orgánové soustavě zaznamenán nejvyšší počet NÚ. Nejvíce NÚ bylo evidováno u kombinace účinných látek gestoden + EE, dominovaly celkem v sedmi orgánových soustavách. Kompletní seznam NÚ uvádí Příloha č. 1.

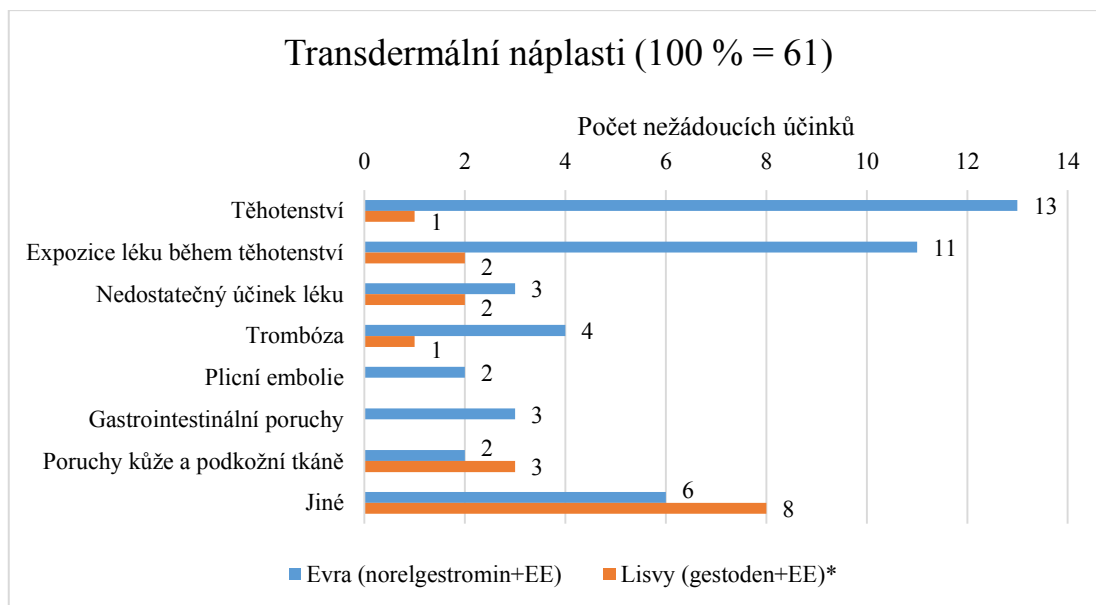
Tabulka 25: Kombinace účinných látek, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější

Orgánová soustava	Nejzastoupenější látky (počet) ¹
Chirurgické a léčebné postupy	Norgestimát + EE (1/1)
Psychiatrické poruchy	Drospirenon + EE (3/7)
Srdeční poruchy	Drospirenon + EE (3/6)
Novotvary benigní, maligní*	Drospirenon + EE (2/2)
Poruchy nervového systému	Dienogest + EE (14/51)
Gastrointestinální poruchy	Dienogest + EE (7/17)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Dienogest + EE (6/15)
Problémy přípravků	Dienogest + EE (2/3)
Poruchy metabolismu a výživy	Dienogest + EE (2/2)
Porucha ucha a labyrintu	Dienogest + EE (2/2)
Cévní poruchy	Gestogen + EE (42/88)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Gestogen + EE (14/38)
Respirační poruchy	Gestogen + EE (12/38)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Gestogen + EE (6/19)
Poruchy oka	Gestogen + EE (7/10)
Poruchy svalové a kosterní soustavy**	Gestogen + EE (3/4)
Vyšetření	Gestogen + EE (2/2)
Stavy spojené s těhotenstvím***	Norelgestromin + EE (14/55)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Norelgestromin + EE (11/20)

¹ (počet nežádoucích účinků u dané kombinace látek/celkový počet nežádoucích účinků u dané orgánové soustavy)

* Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy), ** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, *** Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním období
EE – ethinylestradiol

Jak již bylo zmíněno výše, mezi fixní kombinaci HAK se dle ATC klasifikace řadí i účinné látky v transdermální lékové formě. Celkem bylo evidováno 28 hlášení u transdermálních náplastí, u kterých se vyskytlo 61 NÚ, jak ukazuje graf č. 12. Z toho 22 hlášení u LP Evra (norelgestromin + EE) obsahovalo 44 NÚ a 6 hlášení již neregistrovaného LP Lisvy (gestoden + EE) obsahovalo 17 NÚ.



Graf 12: Nežádoucí účinky u transdermální náplasti
*v ČR již neregistrovaný léčivý přípravek, EE – ethinylestradiol

Konkrétně mezi gastrointestinální poruchy byly hlášeny NÚ typu bolest žaludku, zhoršení zvracení, nevolnost. Mezi poruchy kůže bylo u LP Evra nahlášeno pocení a erytém. U LP Lisvy se vyskytla vyrážka (2) a svědění kůže.

Mezi „Jiné“ byly u LP Evra nahlášeny tyto NÚ – hypertenzní krize, palpitace, bolest hlavy, menstruační špinění, zamklý potrat, zarudnutí v místě aplikace. Mezi „Jiné“ bylo u LP Lisvy zaznamenáno – krvácení, špatný spánek, bušení srdce, reakce v místě aplikace (4), vyrážka na genitálu.

Sekvenční kombinovaná HAK

Celkový počet nahlášených NÚ u LP sekvenční kombinované HAK byl 50 (3,8 %) ze všech NÚ. Nejvíce NÚ spadalo do cévních poruch (17 případů), dále graf č. 11.

V tabulce č. 26 jsou uvedeny účinné látky z řad sekvenční kombinace HAK, u kterých byl v dané orgánové soustavě zaznamenán nejvyšší počet NÚ. Nejvíce NÚ bylo evidováno u kombinace účinných látek levonorgestrel + EE, dominovaly celkem ve čtyřech orgánových soustavách. Kompletní seznam NÚ uvádí Příloha č. 2.

Tabulka 26: Kombinace látek, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější

Orgánová soustava	Nejzastoupenější látky (počet) ¹
Stavy spojené s těhotenstvím*	Dienogest + Estradiol (6/12)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Dienogest + Estradiol (2/2)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Dienogest + Estradiol (1/1)
Poruchy nervového systému	Norethisteron + EE (2/4)
Psychiatrické poruchy	Norethisteron + EE (3/3)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Desogestrel + EE (3/4)
Poruchy metabolismu a výživy	Desogestrel + EE (1/1)
Cévní poruchy	Levonorgestrel + EE (16/17)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Levonorgestrel + EE (1/1)
Poruchy svalové a kosterní soustavy**	Levonorgestrel + EE (2/2)
Vyšetření	Levonorgestrel + EE (1/1)

¹ (počet nežádoucích účinků u dané kombinace látek/celkový počet nežádoucích účinků u dané orgánové soustavy)

* Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím, ** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

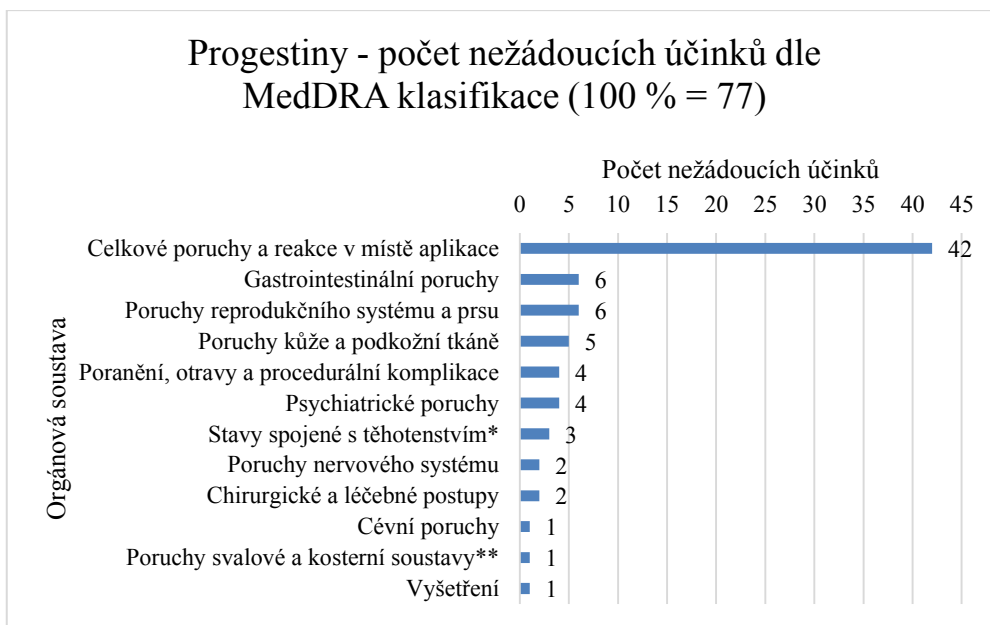
EE – ethinylestradiol

Progestinová hormonální antikoncepce

Celkem tvořily LP progestinové HAK 7,5 % (100/1333) ze všech nahlášených NÚ. Nejvíce NÚ spadalo do celkových poruch (45 případů) a stavů spojených s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím (9), zbytek zařazení demonstruje tabulka č. 10.

Progestiny

Celkový počet evidovaných NÚ u LP obsahujících progestiny byl 77 (5,8 %). Významně největší zastoupení zaujaly celkové poruchy (42 případů), graf č. 13.



Graf 13: Progestiny – dělení nahlášených nežádoucích účinků do jednotlivých orgánových soustav dle klasifikace MedDRA

*Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, **Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

V tabulce č. 27 jsou uvedeny účinné látky z řad progestinové HAK, u kterých byl v dané orgánové soustavě zaznamenán nejvyšší počet NÚ. Nejvíce NÚ bylo evidováno u účinné látky desogestrel, dominovala celkem v pěti orgánových soustavách.

Tabulka 27: Látky, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější

Orgánová soustava	Nejzastoupenější látky (počet) ¹
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Medroxyprogesteron (37/42)
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Medroxyprogesteron (3/4)
Stavy spojené s těhotenstvím*	Etonogestrel (2/3)
Chirurgické a léčebné postupy	Etonogestrel (2/2)
Psychiatrické poruchy	Norethisteron (4/4)
Cévní poruchy	Norethisteron (1/1)
Gastrointestinální poruchy	Desogestrel (3/6)
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Desogestrel (3/6)
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Desogestrel (3/5)
Poruchy svalové a kosterní soustavy**	Desogestrel (1/1)
Vyšetření	Desogestrel (1/1)

¹(počet nežádoucích účinků u dané kombinace látek/celkový počet nežádoucích účinků u dané orgánové soustavy)

*Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, ** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Jak již bylo zmíněno výše, mezi progestiny se dle ATC klasifikace řadí i účinné látky obsažené v podkožních implantátech. Byla evidována tři hlášení týkající se podkožního

implantátu, u kterých se celkem vyskytlo 7 NÚ. Všechna hlášení byla zaznamenána u LP Implanon, kterému byl v prosinci roku 2011 ukončen dovoz do ČR. Hlášení zahrnovala následující NÚ – neplánované těhotenství (2 případy), indukovaný potrat (2), komplikace zdravotnického prostředku (2) a nepravidelnou menstruaci.

Postkoitální antikoncepce

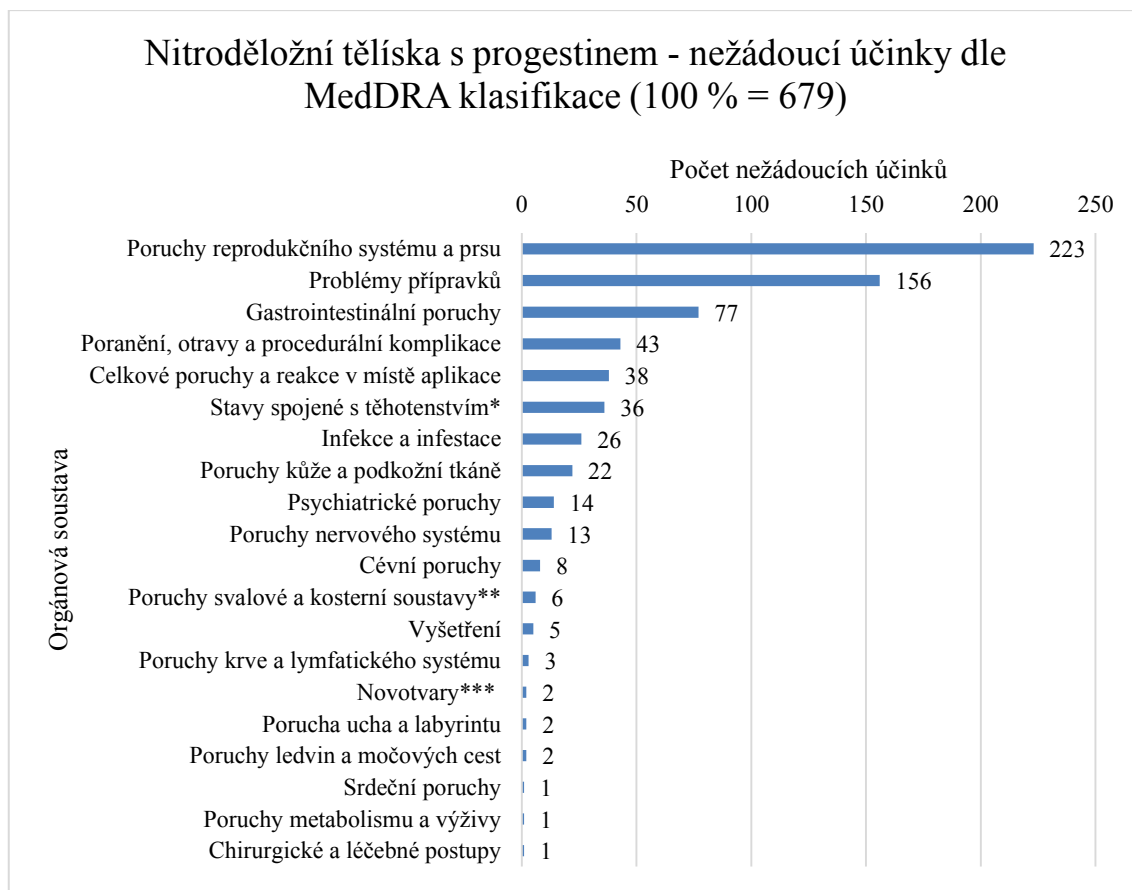
Všechna obdržená hlášení se týkala účinné látky levonorgestrel. Celkem bylo evidováno 23 NÚ. Vyskytlo se celkem 6 těhotenství, z toho ve 2 případech byla zároveň hlášena i expozice léčivu během těhotenství. Kompletní seznam NÚ demonstruje Příloha č. 3.

Lokální kontraceptiva

Celkem tvořila lokální HAK 52,2 % (696/1333) ze všech nahlášených NÚ. Nejčastěji NÚ spadaly do poruch reprodukčního systému a prsu (225 případů), problémů přípravků (156) a gastrointestinálních poruch (77), dále tabulka č. 10.

Nitroděložní tělíska s progestinem

Celkový počet zaevidovaných NÚ týkajících se nitroděložního tělíska byl 679 (51 %). Nejvíce NÚ patřilo do poruch reprodukčního systému a prsu (223 případů), problémů přípravků (156) a gastrointestinálních poruch (77), dále graf č. 14.



Graf 14: Zastoupení NÚ u nitroděložních tělísek s progestinem dle orgánových soustav MedDRA klasifikace
 *Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, ** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, *** Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Poruchy reprodukčního systému a prsu dále detailně demonstuje tabulka č. 28.

Tabulka 28: Rozdělení NÚ „poruchy reprodukčního systému a prsu“ dle MedDRA klasifikace

“High Level Group Terms” (HLGTs)	Celkový počet NÚ	“High Level Terms” (HLTs)/“Preferred Terms” (PTs)	Počet NÚ	“Lowest Level Terms” (LLTs)
Poruchy menstruačního cyklu a děložní krvácení	60	Menses se silným krvácením	18	prodloužená menses(5), menometroragie(4), silné menses krvácení (4), hypermenorea (2), menoragie, častá menses, nepravidelná menses s nadměrným krvácením
		Menses se slabým krvácením	9	amenorea (3), opožděná menses (2), slabé krvácení při menses (2), nepřítomnost menses (2)
		Metroragie	25	metroragie (16), špinění mezi menses (5), menstruační špinění (2), intermenstruační krvácení (2)
		Dysmenorea	3	dysmenorea (3)
		Nepravidelná menses	3	nepravidelná menses (3)
		Premenstruační syndrom	2	premenstruační syndrom, premenstruační tenze
Vulvovaginální poruchy	86	Vaginální krvácení	77	vaginální krvácení (39), vaginální špinění (19), poševní krvácení (17), krvavý poševní výtok (2)
		Poševní výtok	5	poševní výtok (4), vaginální fluor
		Koitální krvácení	3	postkoitální krvácení (2), koitální krvácení
		Vulvovaginální diskomfort	1	vaginální diskomfort
Poruchy pohlavních orgánů	36	Krvácení z genitálu	29	krvácení z genitálu (29)
		Pánevní bolest/diskomfort	7	pánevní bolest (6), pánevní diskomfort
Poruchy dělohy	18	Děložní krvácení	8	děložní krvácení (8)
		Endometrioza	2	endometrioza, endometrioza vaječníku
		Poruchy dělohy	6	bolest dělohy, citlivost dělohy, zvětšení dělohy, děložní fibroidy zhoršené, hyperplazie endometria, pseudodecidualní endometrium
		Novotvary dělohy	2	endometriální polyp, polyp děložního hrdla
Poruchy prsu	7	Příznaky týkající se prsu	7	otok, zvětšení, napětí, zduření, citlivost prsu, sekrece z prsu, bulka v prsu
Poruchy hrdla děložního	3	Porucha hrdla děložního	3	strikura hrdla děložního, výtok z děložního hrdla, cervikální krvácení
Porucha sexuální funkce a plodnosti	4	Dyspareunie	4	bolestivý pohlavní styk (4)
Infekce a záněty dělohy	6	Zánět dělohy	5	metritida (4), zánět dělohy
		Vulvovaginální zánět	1	zánět pochvy
Poruchy vaječníku a vejcovodu	2	Cysty	2	ovariální cista (2)
Stavy spojené s menopauzou	1	Příznaky menopauzy	1	klimakterické symptomy

U termínů bez hodnot ve sloupci „Lowest Level Terms“ je míněn 1 výskyt, NÚ – nežádoucí účinky

Do problémů přípravků bylo nahlášeno celkem 156 NÚ, detailní seznam zaevidovaných NÚ spadajících do této kategorie demonstruje tabulka č. 29.

Tabulka 29: Zastoupení „problémů přípravků“ u nitroděložního tělíska s progestinem

Nežádoucí účinek	Počet
Dislokace NT	47
Vypuzené NT	38
Částečné vyloučení NT	33
Vypovězení přístroje	16
Zaseklé, obtížně extrahovatelné NT	8
Intraabdominální migrace NT	7
Obtížné zasunutí zařízení	4
Závity NT neviditelné	1
Rozbití NT	1
Neúčinný ZP	1

NT – nitroděložní tělísko, ZP – zdravotnický prostředek

Mezi gastrointestinální poruchy byly nejčastěji hlášeny bolesti dolní poloviny břicha (51 případů) a bolesti břicha (11). Dalšími evidovanými NÚ byly např. těhotenství (28), použití LP v neschválené indikaci (15), endometritida (7), alopecie (6), bolesti zad (6), zvýšení hmotnosti (5), vaginální mykóza (4), perforace dělohy (4).

Intravaginální kontraceptiva

Celkový počet zaevidovaných NÚ byl 17 (1,3 %) ze všech NÚ. U vaginálního kroužku s progestinem a estrogenem bylo hlášeno 16 NÚ – např. těhotenství (6 případů), trombóza (2), plicní embolie, vaginální infekce, maligní nádorové onemocnění prsu.

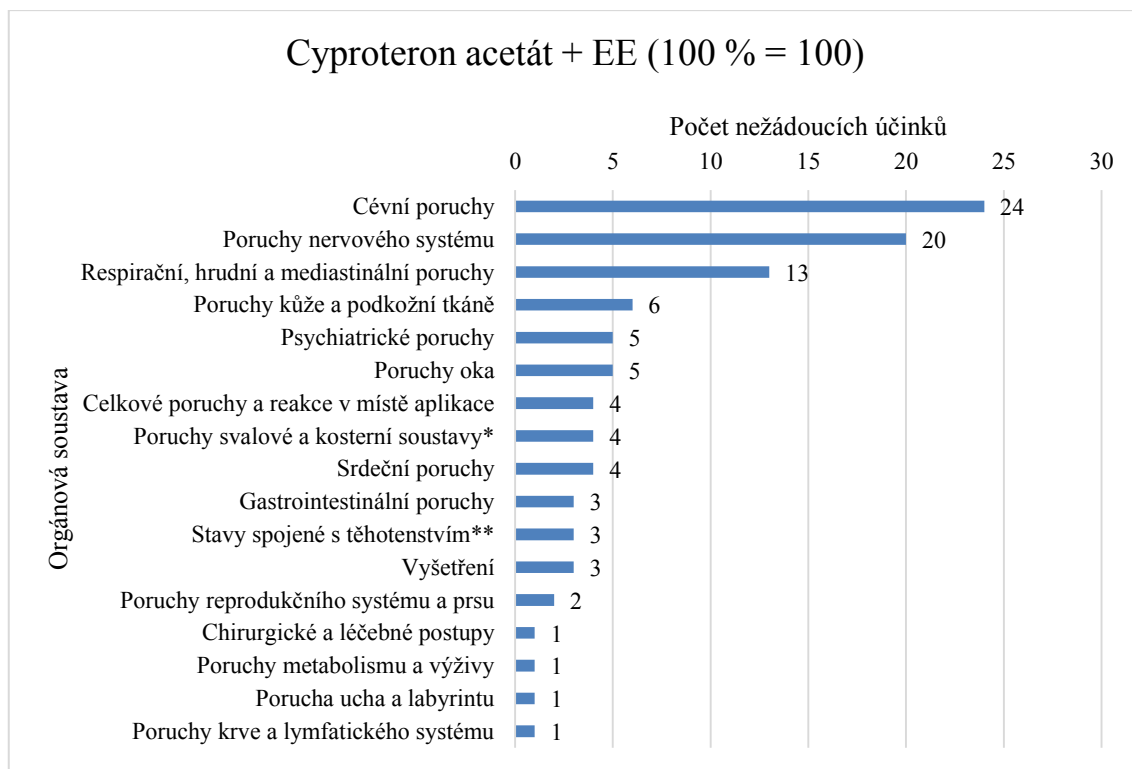
U LP Pharmatex byl nahlášen jeden NÚ, a to pocit pálení v pochvě.

Kompletní seznam NÚ lokálních kontraceptiv uvádí Příloha č. 4.

Antiandrogeeny

Cyproteron + EE

Celkem bylo evidováno 100 NÚ (7,5 %) u LP s obsahem cyproteron acetát + EE (LP s látkou estradiol-valerátem v databázi nebyly uvedeny). Nejvíce NÚ bylo evidováno u cévních poruch (24 případů) a poruch nervového systému (20), dále graf č. 15.



Graf 15: Zastoupení nežádoucích účinků u kombinace účinných látek cyproteron acetát + EE dle MedDRA klasifikace

* Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně, ** Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím

EE – ethinylestradiol

Nutno podotknout, že v jednom hlášení bylo uvedeno 23 NÚ (nejvíce zaznamenaných NÚ u jednoho hlášení v celé databázi). V dalším hlášení bylo 10 NÚ a u dvou hlášení bylo evidováno v každém 8 NÚ.

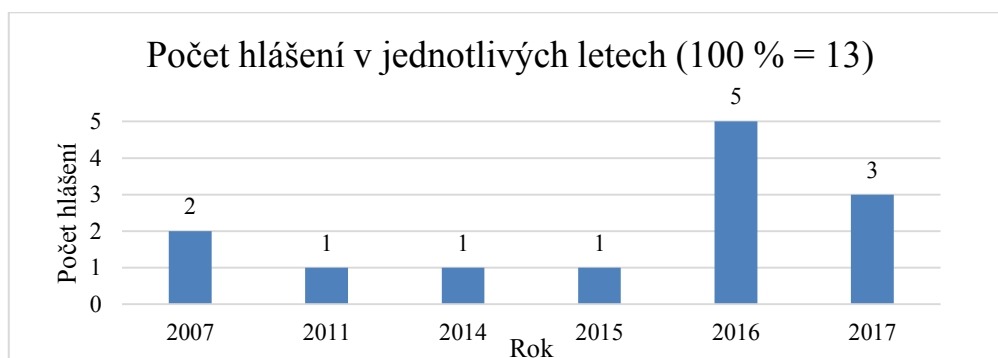
Mezi cévní poruchy byly nahlášeny např. trombóza (11), hluboká žilní trombóza (7), flebotrombóza (2). Kompletní seznam NÚ uvádí Příloha č. 5.

2.2 Hormonální substituční terapie

Základní charakteristika

Po vyfiltrování a sjednocení dat bylo získáno celkem 13 hlášení týkající se HRT, u kterých bylo evidováno celkem 32 NÚ. Na jedno hlášení tedy připadlo 2,5 NÚ.

Nejvíce hlášení bylo evidováno v roce 2016 (5 hlášení), dále graf č. 16. Celkem 7 hlášení bylo evidováno pomocí papírového formuláře a 6 hlášení pomocí elektronického formuláře.



Graf 16: Počet hlášení nežádoucích účinků hormonální substituční terapie v jednotlivých letech

Informace o pacientovi a hlásící osobě

Všechna hlášení se týkala žen, průměrný věk uživatelky byl 52,7 let (medián 54 let), u 6 hlášení nebyl věk uživatelky uveden. Nejmladší uživatelce bylo 33 let a naopak nejstarší uživatelce 68 let, která byla jako jediná zařazena do kategorie „Senior“ užívající HRT.

Nejčastěji hlášení podávali pacienti (8; 61,5 %), lékaři (6; 46,2 %) a jeden případ byl evidován lékárníkem. Díky duplicitám byla řada stejných hlášení nahlášena více osobami, a proto součet hlásitelů přesahuje součet celkového počtu hlášení.

Závažnost a důsledky NÚ

Ve 12 případech se jednalo o závažné NÚ (92,3 %), v žádném z případů nezpůsobil NÚ úmrtí. Ve třech případech se stal NÚ důvodem hospitalizace. Konečné výsledky případů NÚ vyvíjejících se v čase byly takové, že u 9 hlášení (69,2 %) NÚ vymizel, u 2 případů výsledek nebyl znám. U jednoho případu NÚ bylo uvedeno, že ustupuje, a u jednoho, že neustoupil. NÚ neustoupily u LP Activelle, kdy byla hlášena maligní nádorová onemocnění prsu a metastatická nádorová onemocnění prsu.

Účinné látky v hlášení a dělení NÚ dle MedDRA klasifikace

V tabulce č. 30 jsou NÚ rozčleněny dle MedDRA klasifikace do skupin progestiny + estrogy (sekvenční kombinace), progestiny + estrogy (fixní kombinace), estradiol a tibolon. Nejvíce NÚ patřilo do celkových poruch (4 případy) a poruch nervového systému (4). Největší počty NÚ byly hlášeny u sekvenční kombinace progestiny + estrogy (15).

Tabulka 30: Nežádoucí účinky dělené dle typu hormonální substituční terapie

	Prog. + Estr. Sekvenční kombinace	Prog. + Estr. Fixní kombinace	Estradiol	Tibolon
Celkové poruchy	4			
Poruchy nervového systému	2		2	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			3	
Psychiatrické poruchy	1		2	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		1	2	
Novotvary***		2		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	2			
Poruchy svalové a kosterní soustavy**	1			1
Srdeční poruchy	1		1	
Cévní poruchy		1		
Gastrointestinální poruchy			1	
Chirurgické a léčebné postupy	1			
Poranění, otravy a procedurální komplikace	1			
Poruchy imunitního systému			1	
Stavy spojené s těhotenstvím*	1			
Vyšetření	1			
Celkem	15	4	12	1

*Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím, ** Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň, *** Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)
Prog. + Estr. – Progestiny + Estrogy

Progestiny + estrogény – sekvenční kombinace

1. Medroxyprogesteron + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 5

U LP Divina byly všechny hlášené NÚ uvedeny v SmPC. Bližší detaily z hlášení jsou uvedeny v tabulce č. 31.

Tabulka 31: Detaily hlášení u léčivého přípravku Divina

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
-	amenorea, nepravidelná menstruace, zvýšení hmotnosti, bolest kloubů, edém dolních končetin	51	hypertenze, oligomenorea, normální porod	Atenobene 25 mg

Dle SmPC je přítomnost hypertenze v anamnéze stav vyžadující kontrolu a monitorování. Hypertenze se během léčby může zhoršit nebo recidivovat a při závažném zvýšení krevního tlaku musí být léčba okamžitě přerušena.

2. Norethisteron + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 3

U LP Trisequens nebyly nahlášené NÚ uvedeny v SmPC. Bližší detaily z hlášení jsou uvedeny v tabulce č. 32.

Tabulka 32: Detaily hlášení u léčivého přípravku Trisequens

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
těhotenství, indukovaný potrat, chyba předpisu léčivého přípravku	-	-	použití léčiva v neschválené indikaci	-

Dle SmPC je vzniklé těhotenství důvodem k okamžitému vysazení léčby.

3. Levonorgestrel + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 3

U LP Klimonorm, který již není registrován, se vyskytly dva neočekávané NÚ a jeden očekávaný NÚ, uvedeno v tabulce č. 33.

Tabulka 33: Detaily hlášení u léčivého přípravku Klimonorm

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
únavy, ospalost	bolest hlavy	-	-	-

4. Dydrogesteron + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 4

U LP Femoston byly nahlášený čtyři neočekávané NÚ – úzkost, tlak na hrudi, palpitace a celkový pocit chladu. Hlášení neobsahovalo bližší informace (jako věk, diagnózy, další LP v hlášení).

Progestiny + Estrogeny – fixní kombinace

1. Norethisteron + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 2

U LP Activelle byly hlášeny neočekávané NÚ. Bližší detaily z hlášení jsou uvedeny v tabulce č. 34.

Tabulka 34: Detaily hlášení u léčivého přípravku Activelle

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
invazivní duktální maligní nádorové onemocnění prsu, metastatické nádorové onemocnění prsu	-	-	alopecie, erysipel, hyperlipidemie, hypertyreóza, operace prsu, ovariální cysta, reaktivní deprese, trombóza	-

V hlášení byly zahrnuty i diagnózy – hyperlipidemie a hypertyreóza, které dle SmPC vyžadují pečlivé sledování ženy, a dále trombóza, na základě, které by neměl být LP podán. V SmPC bylo zároveň uvedeno, že užívání kombinované HRT déle než 5 let může zvyšovat riziko rakoviny prsu až dvojnásobně.

2. Dienogest + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 1

U LP Klimodien, který již není registrován, byl nahlášen jeden očekávaný NÚ, a to hluboká žilní trombóza. Věk uživatelky byl 59 let, bližší informace v hlášení nebyly uvedeny.

3. Drospirenon + estradiol – počet hlášení: 1, počet NÚ: 1

U LP Angeliq byl nahlášen jeden očekávaný NÚ – plicní embolie. Věk uživatelky byl 54 let, bližší informace v hlášení nebyly uvedeny.

Estradiol

V hlášení se objevily celkem tři různé LP s obsahem účinné látky estradiol – Lenzetto (transdermální sprej), Estrimax a Riselle implantát.

U LP Estrimax, který již není registrován, byly nahlášen dva neočekávané NÚ, bližší detaily z hlášení obsahuje tabulka č. 35.

Tabulka 35: Detaily hlášení u léčivého přípravku Estrimax

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
expresivní porucha řeči, paréza lícního nervu	-	33	heterozygotní forma Leidenské mutace faktoru V, hypotyreóza, těhotenství	Crinone, Fraxiparine, Jodid, Letrox

Z tabulky vyplývá, že žena trpěla trombofilní poruchou, která je dle SmPC kontraindikací pro léčbu LP Estrimax. Vznik těhotenství má být důvodem k okamžitému vysazení LP.

U LP Riselle 25 mg implantát, který již není registrován, byly nahlášen dva NÚ. Detaily z hlášení jsou uvedeny v tabulce č. 36.

Tabulka 36: Detaily hlášení u léčivého přípravku Riselle

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
angioedém	kožní erytém	47	hypertenze, vaginální hysterektomie	Concor

Uživatelka měla v anamnéze uvedenu hypertenzi, která dle SmPC vyžaduje při terapii Riselle zvýšenou kontrolu, důvody jsou uvedeny výše u LP Divina.

U LP Lenzetto byla evidována tři hlášení s celkem osmi NÚ, bližší detaily z hlášení jsou uvedeny v tabulce č. 37.

Tabulka 37: Detaily hlášení u léčivého přípravku Lenzetto

Nahlášené nežádoucí účinky		Věk	Další diagnózy uvedené v hlášení	Další léčiva uvedená v hlášení
Neočekávané	Očekávané			
-	astmatický záchvat, svědění kůže celého těla	68	astma	Ecosal inhaler, Xyzal, Letrox 100 mg, Seropram 10 mg, Trittico AC
-	deprese, alergická reakce	-	adnexektomie, hysterektomie, kuřák, menopauzální porucha	-
dráždivý kašel, nespavost	průjem, bušení srdce	57	nadměrné pocení	Inegy 10mg/20mg, Prestarium neo combi 5mg/1,25mg, Remood 20mg

Astmatický záchvat byl evidován u uživatelky, která měla uvedeno v dalších diagnózách astma, dle SmPC přípravek Lenzetto může astma zhoršovat.

Tibolon

U LP Livial byl nahlášen jeden očekávaný NÚ – křeče v lýtkách. Dle SmPC byly u zmíněného LP pozorovány účinky na muskuloskeletální soustavu.

3 Diskuze

Tato práce je první komplexní analýzou databáze SÚKL týkající se HAK a HRT. Výsledky diplomové práce popisují spontánní hlášení podezření na NÚ u HAK a HRT z CDNÚ SÚKL za období třinácti let. Celosvětově podobné analýzy pro HAK proběhly, avšak žádná z nalezených analýz se nezabývala výskytem všech NÚ u všech LP. V rámci kombinované HAK se čtyři analýzy zabývaly výskytem tromboembolických NÚ, jedna zkoumala vztah k rozvoji deprese a poruch nálady. Všechny NÚ byly zkoumány pouze v analýze LP Mirena a postkoitálního levonorgestrelu. Zajímavostí je, že z toho tři analýzy byly primárně provedeny díky medializaci NÚ u konkrétních typů HAK. [169-172] Co se týká HRT, nebyla nalezena žádná podobná analýza.

Hormonální antikoncepce

Počty přijatých hlášení v jednotlivých letech týkajících se HAK nekorelují s celkově se zvyšujícím trendem přijatých hlášení na SÚKL pro všechny LP. Celkový počet hlášení v ČR je stále velmi nízký v porovnání s tím, kolik závažných NÚ je v klinické praxi ve spojitosti s NÚ skutečně pozorováno. [182]

V počtu hlášení NÚ dominují roky 2011, 2013 a 2016. V roce 2011 bylo celkem přijato 90 hlášení s celkem 170 NÚ. Z toho 80 hlášení se týkalo kombinované HAK (všechny lékové formy), u kterých téměř polovina NÚ byla řazena do cévních poruch. Lékařem bylo evidováno celkem 86 hlášení a žádné hlášení nebylo přijato od pacienta. Zvýšený počet přijatých hlášení lze vysvětlit v daném roce probíhajícím dotazníkovým šetřením, pořádaným Českou pediatrikou společností ve spolupráci s oddělením klinické hematologie, nazvaným „*Kontraseptiva a trombotické/tromboembolické příhody u dorostenek po kontraseptivech*“. Dotazníkové šetření vzniklo na základě množství se případů hospitalizace dospívajících dívek v souvislosti s užíváním HAK. Celkem se jednalo o 57 vyžádaných hlášení, která byla sesbírána za blíže nespecifikované časové období v rámci dotazníkové akce. Všechna hlášení se týkala tromboembolických NÚ. [183, 184] Průměrný věk žen v databázi CDNÚ za rok 2011 byl 20,7 let. Zároveň byl v tomto roce zaznamenán i případ u nejmladší uživatelky ze všech obdržných dat (13 let). V uvedeném roce byl zaevidován případ u 15leté dívky, dva případy u 17letých dívek a 12 případů u 18letých dívek. Nízký věk žen v hlášení a vůbec nejnižší věkový průměr oproti jiným rokům byl evidován právě díky dotazníkovému šetření u dospívajících dívek. Oproti jiným rokům byla u řady uživatelek v hlášení navíc uvedena

diagnóza trombofilní predispozice (nejčastěji Leidenská mutace) a další rizikové faktory, které mohly přispět k rozvoji trombózy (např. úraz, kouření cigaret, obezita). Co se týká specializace lékařů, kteří hlášení evidovali, 60 hlášení bylo evidováno hematologem, což vypovídá o spolupráci oddělení klinické hematologie při dotazníkovém šetření.

Zároveň ke zvýšenému počtu přijatých hlášení mohla přispět i aktualizace doprovodných textů LP kombinované p.o. HAK obsahující drospirenon a publikace nových studií, potvrzující rizikovost vzniku VTE právě u zmíněných LP. [185, 186] Na druhou stranu tyto aktualizace nebyly nejspíše lékaři dostatečně prezentovány uživatelkám, což by naznačovalo i nezaznamenání jediného hlášení evidovaného pacientem v tomto roce.

Všechna obdržená hlášení týkající se adolescentek byla evidována v tomto roce 2011 (16 hlášení). Z medicínského hlediska není užívání HAK limitováno spodní hranicí věku, ale s ohledem na skutečnost, že pohlavní styk s dítětem mladším 15 let je trestným činem (§ 187 Trestního zákoníku – č. 40/2009 Sb.), neměla by být HAK předepisována dívkám mladším 15 let. Užívání HAK (drospirenon + EE) u 13leté dívky si lze vysvětlit jinou indikací. HAK mohla být indikována např. k léčbě akné, hirsutismu, dysmenorey nebo úpravě menstruačního cyklu. [187, 188]

V roce 2013 bylo přijato nejvíce hlášení za celé sledované období, a to 117 hlášení s celkem 383 NÚ. Z toho 102 hlášení se týkalo nitroděložního tělíska s progestinem. Jedna třetina NÚ spadala do systému poruchy reprodukčního systému a prsu. Lékařem bylo v daném roce zaevidováno 109 hlášení a pacientem 8 hlášení. Nitroděložní tělísko s progestinem (Mirena) je na českém trhu dostupné již od roku 1998, držitelem rozhodnutí o registraci je firma Bayer. Společnost Bayer se v roce 2013 rozhodla v rámci ochrany uživatelek i lékařů zavést Program péče o uživatelky nitroděložního systému Mirena (dále jen „Program“). Účelem Programu bylo pečlivě posoudit a vyhodnotit případy případných komplikací i neúspěšných aplikací a v opodstatněných případech umožnit uživatelce výměnu/náhradu tělíska. Odborná veřejnost byla o Programu informována již v květnu 2013 a oficiální zahájení začalo od října roku 2013. [189] I díky zavedení Programu došlo k razantnímu nárůstu počtu hlášení u LP Mirena.

V roce 2016 bylo celkem přijato 81 hlášení se 195 NÚ. Největší množství NÚ bylo řazeno opět do poruch reprodukčního systému a prsu a problémů přípravku, přičemž nejvíce hlášení se opět týkalo nitroděložního tělíska s progestinem. Lékařem bylo evidováno 42 hlášení a pacientem 18 hlášení. Pro nadále pokračující Program společnosti Bayer, který neustále sleduje podrobněji okolnosti, za kterých jsou nitroděložní tělíska užívána,

dolšo opět k největší evidenci hlášení u LP Mirena. U jiných léčiv HAK k takto podrobnému sledování nedochází, a proto jsou na SÚKL zasílána pouze spontánní hlášení, kterých je podstatně méně. [190]

Podobný trend stran hlášení NÚ u nitroděložního tělíska s progestinem lze pozorovat až do června roku 2017. Dle informačního zpravodaje NÚ bylo v roce 2017 přijato celkem 224 hlášení podezření na NÚ v souvislosti s použitím nitroděložního tělíska. K vyššímu počtu hlášení i nadále přispěl probíhající Program společnosti Bayer. Takto vysoký počet přijatých hlášení neznámá, že by nitroděložní tělíska měla výrazně více NÚ než jiné typy HAK, ale že jsou zde NÚ velmi pečlivě zaznamenávány na rozdíl od ostatních LP, u kterých je vysoká podhlásivost. [191] Díky drobnohledu společnosti Bayer lze očekávat vysoké počty hlášení NÚ u nitroděložních tělísek i v dalších letech. Dle zjištění Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR dochází od roku 2007 k poklesu počtu žen užívajících HAK a naopak stoupá počet žen s nitroděložním tělískem. [192, 193] Tento faktor může rovněž odůvodňovat množství přijatých hlášení.

Co se týká osob podávajících hlášení, nejčastěji hlášení podávali lékaři, dále pacienti, ostatní zdravotníci a nejméně lékárníci. Všichni zdravotničtí pracovníci jsou ze zákona povinni hlásit podezření na výskyt závažného nebo neočekávaného NÚ, což je s největší pravděpodobností důvod dominantního postavení lékařů mezi hlásiteli, oproti pacientům. [10] Pacienti své případné potíže přednostně hlásí lékařům, ať už z důvodu pravidelných kontrolních prohlídek u lékařů, tak z důvodu důvěry vůči svému lékaři. Lékárníky bylo nahlášeno pouze 7 hlášení. Jednak v lékárně není tolik prostoru a času na konkrétního pacienta, lékárník nemá dostatečné informace o pacientovi, může jít také o neznalost možných NÚ u daného léčiva nebo samotnou nevědomost o způsobu podávání hlášení. Nelze snad ani vyloučit nedůslednost lékárníků v pátrání po možných rizicích léčby. K získání více informací o pacientovi může pomoci lékový záznam pacienta.

SÚKL ve svém Zpravodaji o NÚ léčiv uvádí zvyšující se trend patientských hlášení, který lze pozorovat i v našem souboru dat. [194] Hlášení podaná pacienty s sebou nesou i určitá rizika. Může dojít ke špatně popsanému NÚ, nesprávnému vyhodnocení jeho závažnosti nebo nevyplnění všech informací (např. konkomitantní léčba). Z toho důvodu se SÚKL snaží hlášení od pacientů ověřovat u zdravotnických pracovníků. Hodnoty analýzy hlásící osoby přesahují 100 % díky možnosti podat stejné hlášení více hlásitel, např. lékařem a zároveň pacientem, nelze je tedy brát absolutně.

Téměř většina hlášení zahrnovala podezření na závažný NÚ. Za nejvýznamnější kritérium závažnosti je považováno úmrtí pacienta. Celkem u pěti hlášení se vyskytlo „úmrtí následkem NÚ“. Všechny případy úmrtí byly zachyceny u kombinované HAK, z toho ve čtyřech případech u p.o. lékové formy a v jednom případě u vaginálního kroužku. Ve čtyřech případech byla příčinou úmrtí plicní embolie, v jednom případě došlo k akutnímu respiračnímu a srdečnímu selhání. Zvýšené riziko vzniku plicní embolie u p.o. kombinované HAK je všeobecně známé, ale publikací týkajících se vaginálního kroužku ve spojitosti s rozvojem plicní embolie je podstatně méně. Přesto existují studie ukazující srovnatelné riziko vzniku VTE (včetně plicní embolie) u vaginálního kroužku, jako u p.o. kombinované HAK. [195-197] Přestože ve všech pěti hlášeních byly HAK uvedeny jako suspektní, tedy podezřelé z vyvolání NÚ, nelze s jistotou říci, zda právě LP byly příčinou úmrtí. Pro porovnání výsledků lze poukázat na rešerši autorů Karin Hedenmalm a kolektiv, ve kterém posuzovali incidenci fatálních případů VTE ve vztahu k typu kombinované HAK. [164] Ačkoliv jejich výsledky nebyly statisticky významné, naznačily vyšší riziko fatálního VTE u HAK s obsahem účinných látek desogestrel + EE, oproti HAK s obsahem účinných látek levonorgestrel + EE. V naší analýze se nevyskytl ani jeden případ úmrtí u LP tvořených účinnými látkami levonorgestrel + EE. U druhého článku stejného autorského kolektivu zabývajícího se výskytem plicní embolie v souvislosti s užíváním kombinované HAK, autoři zaznamenali celkem 41 fatálních případů plicní embolie ve spojitosti s užíváním HAK. Incidence hlášení plicní embolie byla významně vyšší u kombinovaných LP s obsahem účinných látek norgestimát, drospirenon, cyproteron a desogestrel, oproti kombinovaným LP s obsahem účinných látek norethisteron a nízkodávkový levonorgestrel. [165] V naší analýze byly dva fatální případy evidovány u LP s obsahem účinných látek drospirenon + EE.

Dalším významným kritériem pro hodnocení závažnosti NÚ je hospitalizace nebo její prodloužení vlivem NÚ, které se vyskytly v pětině hlášení. Nejčastěji se jednalo o plicní embolie a trombózy. Mezi „závažné NÚ“ se také řadí vznik závažných kongenitálních anomálií. Celkem byly evidovány dva případy vzniku kongenitálních anomálií. V prvním případě bylo u LP Jeanine (dienogest + EE) nahlášeno neplánované těhotenství. Další informace v hlášení nebyly uvedeny, pravděpodobně mohlo dojít ke vzniku kongenitální anomálie u novorozence. Druhý případ se týkal muže (jediný muž v hlášení), u kterého

byly hlášeny syndrom kaudální regrese a expozice léčivu in utero. Dalším suspektně označeným léčivem v hlášení byl trimethoprim. Syndrom kaudální regrese je vzácná malformace plodu, nejčastěji se vyskytující u diabetických matek se špatnou metabolickou kompenzací. [198] Kombinovaná HAK není kontraindikována u diabetiček s nekomplikovaným průběhem onemocnění, dokonce je spíše u diabetiček nutná kompenzace diabetu před otěhotněním, jinak se zvyšuje riziko vzniku vrozených vývojových vad (včetně syndromu kaudální regrese). [28] Nebyl nalezen žádný odborný článek ani kazuistika, která by odkazovala na spojitost HAK s rozvojem syndromu kaudální regrese. Byla však nalezena jedna kazuistika, ve které došlo k rozvoji syndromu kaudální regrese u dítěte, jehož matka sice nebyla diabetička, ale zároveň v prvním trimestru těhotenství užívala trimethoprim-sulfamethoxazol, tedy stejnou účinnou látku, která byla v našem hlášení rovněž označena za podezřelou. [199] Rozvoj kongenitální malformace ve vztahu k užívání HAK také nezmiňoval žádný z nalezených článků rešerše.

V hlášeních, která neobsahovala závažný NÚ, bylo zaznamenáno např. neplánované těhotenství, vaginální špinění, akné, vypuzení IUD, vypadávání vlasů. Jedná se o NÚ, které v daném případě hlásitel považoval za nezávažné, ovšem v jiných hlášeních byly stejné NÚ označeny jako závažné. Hodnocení závažnosti je tedy ovlivněno pohledem hlásitele a individualitou pacienta, u kterého se daný NÚ může projevit s různou intenzitou. Z toho důvodu celkový počet „závažných NÚ“ nelze brát vždy za relevantní ukazatel. Zároveň u hodnocení „závažný NÚ“ se hodnotí celé hlášení, které většinou obsahuje více nahlášených NÚ, proto nelze ani určit, který konkrétní NÚ je brán jako závažný.

Přibližně u poloviny hlášení reakce vymizela, u 16 hlášení vymizela s následky. V 10 % reakce neustoupila a v 5 případech skončila fatálně. Téměř ve 40 % hlášení není důsledek reakce znám. Výpočty zde přesahují 100 % z důvodu uvedení více možností u jednoho hlášení (např. v důsledku aktualizace úvodního hlášení nebo hlášení více osobami). I z toho faktu vyplývá, že reálný poměr důsledků jednotlivých hlášení může být zcela odlišný.

Jak již bylo zmíněno, v literatuře se nejčastěji zmiňuje spojitost kombinované HAK s TE, což se projevilo i v našem souboru dat, kde dominovaly právě cévní poruchy (převážně výskyt hluboké žilní trombózy a trombózy). Dle dostupné literatury je vyšší riziko VTE

zjištěno u kombinovaných LP s obsahem účinných látek desogestrel, gestoden, drospirenon a cyproteron. [31, 36, 37] To odpovídá i výsledkům naší studie, kdy nejvíce takových poruch bylo hlášeno právě u kombinovaných LP s obsahem účinných látek v pořadí gestoden, cyproteron, desogestrel a drospirenon. Na první pohled se může zdát, že naše výsledky se neshodují s literaturou u LP s obsahem účinných látek levonorgestrel + EE, který v našich výsledcích měl téměř shodný počet případů TE jako cyproteron. Vysvětlení může být takové, že v naší studii byla téměř většina tromboembolických NÚ evidována u sekvenčních LP, které obsahují celkově vyšší dávky EE, než je tomu u fixní kombinace. Rovněž některá literatura upozorňuje na možný vyšší výskyt TE u vyšších dávek EE u sekvenčních kombinací levonorgestrelu. [36] Právě zjištění, že s rostoucí dávkou EE se zvyšuje i riziko TE, vedlo k vývoji nízkodávkových LP. [31, 32]

Plicní embolie jsou řazeny také mezi respirační poruchy MedDRA klasifikace. Největší výskyt byl evidován u kombinovaných HAK s obsahem gestodenu, dále cyproteronu, desogestrelu a drospirenonu. Naše výsledky opět korelují se zjištěním zvýšeného výskytu VTE u zmíněných kombinací.

U kombinované HAK se objevily případy trombóz kavernózního splavu, přestože se jedná o trombózu, MedDRA klasifikace tento NÚ řadí do systému „Infekce a infestace“. Pravděpodobným důvodem je, že trombóza právě ve zmíněné oblasti často vzniká na podkladě infekce.

Z dalších nejčastějších hlášených NÚ, výskyt těhotenství byl u více než poloviny případů evidován právě u kombinované HAK. Při srovnání lékových forem došlo k nejvyšší evidenci těhotenství u uživatelky tablet. Na selhání antikoncepční metody má významný vliv adherence uživatelky, dále např. lékové interakce či nevyločení těhotenství před zahájením užívání antikoncepční metody. Na našich výsledcích lze pozorovat vyšší míru těhotenství právě u tablet, jejichž spolehlivost je ovlivněna hlavně přístupem ženy k terapii a jejímu způsobu užívání dle doporučených postupů. Dalších čtrnáct případů těhotenství bylo evidováno u LP obsahující norelgestromin + EE ve formě transdermální náplasti. Dle studie Bodner a kolektiv dodržují ženy nad 19 let více doporučené postupy při aplikaci transdermální náplasti oproti mladším uživatelkám. Závěry autoři vysvětlují, že dospívající ženy neaplikují náplast dostatečně pečlivě dle doporučení. [200] Námi získaná data tuto teorii nepodpořila. Bylo zjištěno, že průměrný věk uživatelky, u nichž se vyskytlo těhotenství při užívání transdermální náplasti, byl 32 let (v některých

případech věk uživatelky nebyl uveden). Studie Bodner a kolektiv dále uvádí vysokou spolehlivost transdermální náplasti (nezaznamenala žádný případ těhotenství), rovněž byly ženy spokojeny s aplikací pouze 1x týdně. [200] Riziko selhání účinku může být spojeno s nepostupováním uživatelky v rámci doporučení, částečným nebo úplným odlepením náplasti, zapomenutím nalepení nové náplasti. Dále se uvádí, že účinnost transdermální náplasti se snižuje u žen nad 90 kg. [30] Celkově literatura hodnotí transdermální aplikaci jako velmi spolehlivou metodu s nižším výskytem NÚ a hlavně zvýšenou adherencí uživatelky k terapii. [201]

Co se týká spolehlivosti vaginálních kroužků, literatura uvádí stejnou nebo vyšší spolehlivost jako u p.o. kombinované HAK. Trend s vyšší spolehlivostí souvisí s lepší adherencí uživatelky, jelikož mechanismus účinku je v obou typech HAK stejný. [202] Přesto bylo v naší studii evidováno šest těhotenství.

Také mezi „Poranění, otravy a procedurální komplikace“ byla nejvíce hlášeným NÚ expozice léčiva během těhotenství. Klasifikace MedDRA tento NÚ přednostně řadí do zmíněného systému, než do „Stavů spojených s těhotenstvím“. Expozice léčiva během těhotenství se v největší míře objevila u transdermální náplasti, dle doporučení z SmPC musí být před začátkem užívání jakékoliv HAK vyloučeno již probíhající těhotenství. [23, 203]

Mezi „Poruchy nervového systému“ MedDRA klasifikace řadí i trombózy mozkových žil (např. sinus transversus a sagittalis), které byly jako NÚ nejčastěji klasifikovány právě ve zmíněných cévních poruchách. Dále byly hlášeny např. bolesti hlavy a migréna. Bolest hlavy je i u žen bez HAK běžnou událostí. Souvislost mezi užíváním HAK a vznikem bolesti hlavy či migrény je omezena nedostatkem kvalitních studií. [110]

Obecně byl výskyt reprodukčních a gastrointestinálních problémů zaznamenán podobně v naší studii jako v dostupné literatuře. [2] V našich datech bylo obsaženo celkem 21 NÚ, které se dle MedDRA klasifikace řadí do „Poruch reprodukčního systému a prsu“ u kombinovaných LP s obsahem EE. Z toho 19 NÚ se týkalo nějaké změny menstruačního cyklu. Literatura uvádí, že u LP s obsahem EE 20 µg je vyšší pravděpodobnost výskytu menstruačních nepravidelností než u LP s obsahem EE 30 µg. [60] Naše výsledky tuto teorii nepotvrdily, neboť u LP s obsahem EE ≤ 20 µg bylo evidováno 6 NÚ a u LP s obsahem EE ≥ 30 µg bylo zaznamenáno 13 NÚ. Literatura dále uvádí lepší kontroly cyklu u žen užívajících vaginální kroužek, tedy menší

pravděpodobnost krvácení a špinění mimo menstruaci, což pravděpodobně souvisí s konstantními hladinami hormonů v plazmě a významné inhibici ovulace vaginálním kroužkem.[202] Uvádí se i nižší výskyt gastrointestinálních problémů u uživatelk vaginálních kroužků, který je dán obcházením žaludku hormony v případě vaginálního kroužku. Což potvrzuje i naše studie, která nezaznamenala žádný případ gastrointestinálních poruch. [202] V naší studii se u vaginálního kroužku rovněž vyskytly případy tromboembolických NÚ, plicní embolie a maligní nádorové onemocnění prsu. I když ve značně menší míře, než tomu bylo u p.o. lékové kombinované formy, přesto je třeba na tato rizika stále myslet, jelikož se jedná o kombinovanou HAK. Z lokálních NÚ se vyskytly endometritida a vaginální infekce, dle SmPC jsou vaginální infekce častým NÚ. [203]

Co se týká poruch nálady a deprese, dostupná literatura a studie nejsou v závěrech jednotné. V naší studii bylo evidováno pouze 10 NÚ, které se řadily do „Psychiatrických poruch“. Jednalo se např. o výkyvy nálady, snížené libido, úzkost, agresivitu, přičemž nebyl evidován žádný NÚ týkající se deprese u kombinované HAK.

U „Poruch kůže“ byl očekáván největší počet případů u transdermálních náplastí, nicméně ve skutečnosti bylo u náplastí nahlášeno pouze pět NÚ (např. vyrážka, pocení, erytém). Celkově u kombinované HAK nebyl výskyt NÚ spadajících do poruch kůže velký. Nejvíce hlášení bylo evidováno u kombinace účinných látek dienogest + EE s podezřením na NÚ jako např. husí kůže, studený pot, alergický exantém, vypadávání vlasů, kopřivka a vyrážka. Byl hlášen pouze jeden výskyt akné u kombinace látek gestoden + EE. V literatuře se uvádí, že většina HAK zlepšuje akné i hirzutismus, ale progestiny s androgenním účinkem mohou akné vyvolat nebo zhoršit. [204]

V literatuře je značně diskutován i vliv kombinované HAK na zvýšení hmotnosti, avšak s rozdílnými závěry. Naše analýza nepotvrdila možnou spojitost s užíváním kombinované HAK a nárůstem hmotnosti, neboť byl v databázi evidován pouze jeden případ. Na druhou stranu námi získaná data nepotvrdila vztah rozvoje zvýšeného krevního tlaku (evidován pouze jediný případ), což bylo v souladu s literaturou.

Celkově byl v naší studii zaznamenán významný rozdíl v počtu přijatých NÚ mezi fixní kombinací (387 NÚ) a sekvenční kombinací (50 NÚ), který může být dán oblíbeností LP předepisujícího lékaře a celkově odpovídá větší spotřebě fixních kombinací se na území ČR. [205] Také zde může přispívat fakt, že fixní kombinace je historicky starší.

U progestinové HAK bylo evidováno podstatně méně NÚ. Důvodem může být nižší preference předepisujících lékařů, kdy kombinovaná HAK je považována za první volbu, pokud žena nemá kontraindikace k její aplikaci. O tom svědčí i fakt, že progestinové HAK se do ČR dováží podstatně méně než kombinované HAK. [205] Dalším možným důvodem je, že na českém trhu je v porovnání s kombinovanou HAK poměrně malý výběr LP, respektive během našeho sledovaného období došlo ke zrušení registrací některých LP (např. zrušení registrace podkožních implantátů). V současnosti jsou v ČR registrovány LP pro p.o. užití pouze s obsahem účinných látek desogestrel a drospirenon. U LP obsahující drospirenon nebylo evidováno žádné hlášení za sledované období. U desogestrelu byly hlášeny poruchy menstruačního cyklu, které jsou s progestinovou HAK obvykle spojovány. Také bylo hlášeno jedno těhotenství a jedna neúčinnost léčiva. U p.o. progestinové HAK se musí tablety užívat nejlépe ve stejný čas, při rozdílu větším než 12 hod může dojít ke snížení účinnosti. Tato metoda HAK tak vyžaduje vysokou adherenci uživatelky, aby byla zabezpečena její účinnost. Potřeba dostatečné adherence uživatelky k terapii je dalším z možných faktorů menší oblíbenosti tohoto typu HAK oproti kombinované HAK nebo jiným aplikačním formám.

Vedle p.o. progestinové HAK se relativně často vyskytovala hlášení na depotní medroxyprogesteron, u kterého jednoznačně dominovaly „Celkové poruchy a reakce v místě aplikace“. Téměř dvě třetiny hlášených NÚ tvořily reakce v místě aplikace a atrofie v místě aplikace. Zajímavostí je, že všechna hlášení byla evidována u LP Sayana, který se aplikuje subkutánně. Nebylo evidováno žádné hlášení u LP Depo Provera, který se na rozdíl od předchozího LP aplikuje intramuskulárně. Naše výsledky odpovídaly i výsledkům podobné studie z rešerše. [206]

V našem souboru dat se dále vyskytla tři hlášení na subkutánní implantáty, které však již nejsou na českém trhu dostupné. Ve dvou případech došlo k těhotenství a zároveň u nich byla uvedena i komplikace zdravotnického prostředku. I dle výsledků článku z rešerše lze usoudit, že podkožní implantáty nemají úroveň spolehlivosti téměř podobnou sterilizaci, jak se deklarovalo v klinických studiích. Velkým problémem u implantátů je i jejich možná migrace, ke které v našem souboru dat nedošlo, přesto existují studie, zabývající se touto problematikou včetně uvedené publikace z rešerše. [177]

Za zmínku stojí i shoda literatury s naší studií ve vztahu k výskytu tromboembolických NÚ u progestinové HAK. V naší studii nebyl evidovaný žádný NÚ spadající do cévních

poruch u současně registrovaných LP (jeden případ flebotrombózy se vyskytl u norethisteronu, v současné době LP s obsahem této látky nejsou registrovány).

Shoda s literaturou také panuje u postkoitální antikoncepce s obsahem levonorgestrelu. Ve dvou článcích z rešerše byla hlášena těhotenství jako NÚ. Spolehlivost postkoitální antikoncepce se snižuje s prodlužujícím se odstupem od nechráněného pohlavního styku. Tableta musí být užita nejpozději 72 hod po nechráněném styku, zároveň od poslední menstruace nesmí uplynout déle než 4 týdny. Postkoitální antikoncepce neposkytuje ochranu před otěhotněním během zbývajících doby cyklu, proto je třeba se po jejím užití při dalším styku chránit bariérovou antikoncepcí až do konce následující menstruace, pokud žena užívá HAK. [174, 175, 207]

Co se týká nitroděložního tělíska s levonorgestrem, v naší studii téměř jednu třetinu všech evidovaných NÚ tvořily „Poruchy reprodukčního systému a prsu“. Nejčastěji se jednalo o poruchy menstruačního cyklu. Zajímavé je, že se dvojnásobně více vyskytly poruchy se silným krvácením oproti poruchám se slabým krvácením. To může být způsobeno hlášením NÚ v krátké době po zavedení tělíska, které je spojeno právě se silnějším krvácením, které po delší době užívání slábne a může vyústit až v amenoreu, která byla rovněž hlášena. Naše studie se shoduje s frekvencí výskytu poruch menstruačního cyklu s článkem z rešerše. [172] Mezi NÚ u nitroděložního tělíska byly dále často hlášeny „Problémy přípravků“. Tyto problémy jsou všeobecně spojovány s touto antikoncepční metodou a v klinické praxi je třeba především během zavádění tělíska postupovat nanejvýš opatrně s následnou pravidelnou kontrolou tělíska při gynekologických prohlídkách. V našich výsledcích byla nejvíce zastoupena dislokace tělíska, nechyběly ani případy jeho migrace a problémy se zaváděním. Často se v naší studii vyskytly ve spojitosti s nitroděložním tělískem „Gastrointestinální poruchy“, zejména se jednalo o bolesti břicha. Toto zjištění koreluje s výsledky v článku z rešerše, kdy ženy rovněž často uváděly zmíněné problémy. [172] Bolesti břicha se popisují hlavně v období těsně po zavedení tělíska, mohou ale souviset i s dislokací a migrací tělíska, proto by se v klinické praxi neměly tyto symptomy u uživatelůk podceňovat. S nitroděložním tělískem se pojí i méně častá, avšak závažná perforace dělohy. Uvádí se, že výskyt perforace je frekventnější pozorován u kojících žen a také těsně po zavedení tělíska. [130, 131] V naší studii se vyskytly celkem čtyři případy perforace dělohy. Z obdržených dat vyplývá, že ve třech případech ženy už dříve rodily, nicméně

není jisté, zda kojily v době perforace. S možným rizikem perforace dělohy byli v roce 2015 seznámeni zdravotničtí pracovníci pomocí Informačního dopisu. [208]

Článek od Claire Langlade a kolektiv ve svých výsledcích vygeneroval nové signály týkající se depresivních poruch a změn libida. V současné době jsou depresivní poruchy v SmPC vedeny jako časté NÚ, změny libida nejsou uvedeny. [209] V našich výsledcích bylo zaznamenáno celkem 14 NÚ spadajících do „Psychiatrických poruch“, z toho ve čtyřech případech se jednalo o depresivní poruchy, dále byla hlášena např. úzkost či výkyvy nálady. Nebyl evidován žádný případ související se změnou libida. Autoři článku dále upozornili i na zvýšení hmotnosti uživatelů s nitroděložním tělískem, v naší studii bylo evidováno 5 případů zvýšení hmotnosti. Článek rovněž upozorňuje na problémy týkající se prsou, jejich citlivost a bolest je v SmPC uváděna jako častý NÚ. [209] V naší studii se vyskytlo celkem 7 případů spojených s problémy prsou. Hlášení dále obsahovala celkem 26 NÚ řazených do „Infekcí a infestací“. Nejčastěji se vyskytla endometritida, kterou ovšem SmPC řadí do „Poruch reprodukčního systému a prsu“, MedDRA klasifikace do soustavy „Infekce a infestace“, zároveň NÚ metritida a zánět dělohy už MedDRA klasifikuje jako „Poruchy reprodukčního systému a prsu“. Zmíněné poukazuje na limitaci MedDRA klasifikace, jelikož pojmy „endometritida“ a „zánět dělohy“ odkazují na stejný problém, klasifikace ovšem řadí každý pojem do jiné skupiny dělení. Infekce jsou dle SmPC časté až méně časté NÚ spojené s nitroděložním tělískem. [209] Před zavedením nitroděložního tělíska je také potřeba vyloučit již probíhající infekční onemocnění. Dále se v naší studii vyskytlo celkem 22 NÚ týkajících se poruch kůže. Nejčastěji byla hlášena alopecie (6 NÚ) a akné (5 NÚ). Přestože studií týkajících se alopecie ve spojitosti s nitroděložním tělískem je minimum, jedna nalezená studie se tímto problémem zabývala a do svých výsledků zahrnula i data ze spontánního hlášení z databáze WHO, týkající se vzniku alopecie. Z databáze získali celkem 68 NÚ alopecie. [210] Námi získaná data tuto teorii podpořila. Přestože samotná progestinová HAK není spojována s tromboembolickými NÚ ani v případě nitroděložního tělíska, který zajišťuje nižší hladiny progestinu v plazmě, než je tomu u p.o. lékové formy, bylo v naší studii zaevidováno pár případů týkajících se TE. Ve třech případech se jednalo o trombózu, v jednom hlášení byla ischemická CMP a v jednom případě tranzitorní ischemická ataka. Za zmínku stojí tři případy výskytu anémie, u všech případů bylo zároveň v hlášení uvedeno i vaginální krvácení nebo menometroragie. Hemoragická anémie vzniká díky vysokým krevním ztrátám, u našich uživatelů pravděpodobně došlo k rozvoji anémie

právě z nadměrného krvácení. Zaznamenali jsme také jeden případ vzniku maligního nádorového onemocnění prsu a děložní myom. Literatura většinou neuvádí spojitost vzniku nádorového onemocnění prsu a progestinů. [211]

Co se týká LP s obsahem účinných látek cyproteron + EE, naše výsledky se shodují s výsledky článku z rešerše ohledně tromboembolických NÚ. V našich výsledcích bylo za sledované období nahlášeno celkem 22 trombóz a 6 plicních embolií. V článku z rešerše se autoři hlavně zabývali vlivem Diane-ové aféry na zvýšení frekvence hlášení NÚ. Zjistili, že po mediální aféře v roce 2013 došlo ke zvýšenému nárůstu hlášení, týkajících se NÚ Diane a jeho generik. [169] V naší databázi byly v roce 2013 evidovány pouze dvě hlášení, zatímco nejvíce jich bylo v roce 2011, a to 14 hlášení. LP s obsahem cyproteronu by se v samotné indikaci jako HAK neměly používat, využívají se na léčbu středně těžkého až těžkého akné, hirsutismu a díky jeho antikoncepčnímu účinku se nemají užívat spolu s další HAK. Někteří lékaři jej jako antikoncepci stále předepisují, což potvrdil i článek z naší rešerše, který uvedl, že ve 40 % hlášeních byly LP předepsány v primární indikaci antikoncepce. Rovněž v roce 2013 obdrželi čeští zdravotničtí pracovníci informační dopis o přehodnocení rizik LP s cyproteron acetátem. [212]

Hormonální substituční terapie

V rámci HRT bylo evidováno pouze 13 hlášení se 32 NÚ. Jedná se o velmi nízký počet evidovaných hlášení za tak rozsáhlé analyzované období. Nízký počet hlášení může být příkládán řadě důvodům již zmíněným u HAK. Dle dodávek LP do lékáren publikovaných na webových stránkách SÚKLu vyplývá pokles dodávaných LP užívaných jako HRT. Ve srovnávaném období od 2011 do 2020 se dodávky LP s estradiolem, resp. kombinace estrogen a progestin snížily téměř o 20 % a dodávky tibolonu poklesly téměř o polovinu. [205] Pokles v užívání HRT evidovala i francouzská studie zaměřená na počty předepsaných receptů HRT v jednom z regionů Francie. Za období 2004 až 2008 zaznamenali pokles předpisů o 3 %. [213] S nízkým předepisováním, v našem případě i s nízkým počtem hlášení NÚ, může souviset i fakt, že řada studií upozorňuje na množství rizik spojených s užíváním HRT, a to především u žen nad 60 let. Pro zjištění kauzální spojitosti mezi NÚ a použitým LP je nutno získat daleko větší množství dat, přesto výskyt některých evidovaných NÚ potvrzuje již známá tvrzení z literatury.

Kombinovaná HRT se oproti čistě estrogenní terapii pojí primárně s rozvojem karcinomu prsu. V našich datech bylo obsaženo jedno hlášení, ve kterém se u ženy rozvinulo maligní nádorové onemocnění prsu. Dále z našeho malého počtu hlášení došlo v jednom případě k trombóze a v jednom případě k plicní embolii u uživatelek kombinované terapie. Literatura udává u kombinované terapie 2 až 4násobně vyšší riziko vzniku VTE a jeho komplikací. U kombinovaného LP bylo nahlášeno i těhotenství. Možný vznik těhotenství je znám z pár kazuistik, které zdůrazňují vzácnou, ale možnou spontánní remisi ovulace po léčbě HRT. [215] Výskyt těhotenství u žen s amenoreou je však poměrně raritní. Během terapie HRT se hladiny gonadotropinu mohou vrátit do normálních hladin, předpokládá se, že se tím obnoví receptory luteinizačního hormonu a folikuly stimulujícího hormonu, které mohly být předtím downregulované.

Analýza hlášení z databáze SÚKL měla řadu limitů, hlavním byla především nekompletnost dat. Chyběly kompletní informace o pacientovi (jako věk, další diagnózy, další užívaná léčiva). Často také nebyl uveden konečný výsledek NÚ. Další z limitací byla duplicitní hlášení. Databáze přijme i částečně vyplněné formuláře, po jejich odeslání už do nich však nelze vkládat další informace. Pokud chce např. hlásitel něco doplnit, nebo změnit výsledek NÚ, musí vyplnit nový formulář. Vznikají tak duplicitní hlášení, taktéž jako při stejném hlášení více osobami. Duplicitní hlášení musí být před analýzou sjednocena, jinak by docházelo k umělému navýšení NÚ. Zároveň s tímto sjednocením přesáhnou některé výsledky analýzy 100 % (např. počet hlásitelů). I přes sjednocení duplicitních hlášení můžou v databázi zůstat hlášení, která ačkoliv jsou identifikována každá pod jiným ID, mohou ve skutečnosti popisovat totožná hlášení u stejné osoby. Při podezření na tuto situaci v souboru dat by měl být kontaktován SÚKL, který by měl detailně prozkoumat, zda šlo o stejná hlášení nebo jiná.

Limitací ATC klasifikace byl fakt, že LP s účinnou látkou benzalkonium chlorid byl řazen do skupiny HAK, ačkoliv se jedná o spermicidní látku, nikoliv látku hormonální povahy. Další limitace spočívala v SmPC klasifikaci NÚ. Některé NÚ řadila do jiných orgánových skupin, než je tomu v MedDRA klasifikaci, přestože SmPC má NÚ řadit do orgánových skupin právě dle klasifikace MedDRA. Např. plicní embolie je dle MedDRA prioritně klasifikována jako respirační porucha, v SmPC je však vedena jako cévní porucha. V neposlední řadě je nutné počítat i s obecnou podhlásivostí spontánních hlášení.

ZÁVĚR

Spontánní hlášení NÚ jsou důležitým zdrojem informací pro farmakovigilanci. Generují signály o potencionálním riziku spojeném s farmakoterapií. Námi provedená analýza je první podobnou analýzou HAK a HRT s použitím dat získaných z databáze SÚKL a v případě HRT i pravděpodobně jednou z prvních celosvětově provedených analýz ze spontánního hlášení.

Analýza spontánních hlášení NÚ u HAK nám přibližuje informace o celkovém počtu hlášení, o způsobu jejich podávání, informuje o nejčastěji vyskytujících se NÚ a jejich závažnosti. Téměř ve většině případů se jednalo o závažné NÚ, což zesiluje i fakt, že se vyskytlo pět fatálních hlášení a ve čtvrtině případů došlo následkem NÚ k hospitalizaci nebo jejímu prodloužení. Nejčastěji se jednalo o tromboembolické NÚ. Analýza spontánních hlášení NÚ u HRT zahrnovala pouze 13 hlášení. U většiny případů se jednalo o závažné NÚ, které obvykle vymizely bez následků. Pro zjištění kauzalit mezi NÚ a užitým LP je však potřeba získat větší soubor dat a dalších informací k relevantnímu zhodnocení celého kontextu jednotlivých případů.

Do budoucna by bylo vhodné analýzu doplnit nejen o údaje týkající se spotřeby HAK a HRT, ale také se zaměřit na neočekávatelnost NÚ u HAK. Mohla by být rovněž provedena analýza se zaměřením na sílu asociací mezi daným NÚ a užitým LP. Pro podobnou analýzu by rovněž bylo vhodné, aby se všeobecně zvýšila hlásivost NÚ a aby úplnost informací v hlášení byla kompletní. Mělo by se podpořit podávání hlášení jak zdravotnickými pracovníky, tak samotnými pacienty. Určitě by mohla pomoci osvětová kampaň cílená především na pacienty, která by zvýšila povědomí o farmakologickém systému a významu podávání hlášení. Pro zvýšení hlásivosti by mohlo pomoci i důslednější upozorňování na rizika terapie při samotné dispenzaci LP.

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ACEi	Inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ADR	Adverse drug reaction
ATC	Anatomicko-terapeuticko-chemická klasifikace léčiv
CDNÚ	Centrální databáze nežádoucích účinků
CMP	Cévní mozková příhoda
ČR	Česká republika
DMDP	Depotní medroxyprogesteron
EE	Ethinylestradiol
EMA	European Medicine Agency
ES	Estrogen
FAERS	The Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System
GIT	Gastrointestinální trakt
HAK	Hormonální antikoncepce
HC	Hormonal contraception
HDL-C	High density lipoproteins-cholesterol
HLGT	Skupinový termín vysoké úrovně; High Level Group Term
HLT	Termín vysoké úrovně; High Level Term
HRT	Hormonální substituční terapie; Hormone replacement therapy
i.m.	Intramuskulární
ID	Identifikační číslo
ICHS	Ischemická choroba srdeční
IM	Infarkt myokardu
INN	International nonproprietary name; Mezinárodní nechráněný název
IUD	Intrauterine device
IUS	Intrauterine system
LDL-C	Low density lipoproteins-cholesterol
LLT	Termín nejnižší úrovně; Lowest Level Term
LP	Léčivý přípravek
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MeSH	Medical Subject Headings
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

NT	Nitroděložní tělísko
NÚ	Nežádoucí účinek
p.o.	Perorální
PT	Preferovaný termín; Preferred Term
RAAS	Renin-angiotenzin-aldosteronový systém
s.c.	Subkutánní
SmPC	Souhrn údajů o přípravku
SMQ	Standardized MedDRA Queries
SOC	Třída orgánového systému; System Organ Class
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TAG	Triacylglyceroly
TE	Tromboembolismus
TEN	Tromboembolická nemoc
VTE	Venózní tromboembolie
WHO	World Health Organization; Světová zdravotnická organizace
YCT	The Yellow Card Scheme
ZP	Zdravotnický prostředek

SEZNAM GRAFŮ

Graf 1: Důvody duplicit	48
Graf 2: Počet hlášení nežádoucích účinků hormonální antikoncepce v jednotlivých letech	49
Graf 3: Důsledky nežádoucích účinků hormonální antikoncepce v hlášení	51
Graf 4: Účinné látky, u kterých nežádoucí účinek neustoupil	51
Graf 5: Zastoupení jednotlivých účinných látek v hlášení	52
Graf 6: Dělení nahlášených nežádoucích účinků do jednotlivých orgánových soustav dle klasifikace MedDRA	53
Graf 7: Výskyt nežádoucích účinků u konkrétních látek kombinované HAK spadajících dle MedDRA klasifikace do cévních poruch	57
Graf 8: Výskyt "těhotenství" jako nežádoucí účinek ve vztahu k typu HAK	59
Graf 9: Závislost lékové formy na výskytu "těhotenství" jako nežádoucího účinku	59
Graf 10: Výskyt plicní embolie	63
Graf 11: Rozdíly mezi fixní a sekvenční kombinovanou hormonální antikoncepcí a jejich ovlivnění orgánových soustav	68
Graf 12: Nežádoucí účinky u transdermální náplasti	70
Graf 13: Progestiny – dělení nahlášených nežádoucích účinků do jednotlivých orgánových soustav dle klasifikace MedDRA	72
Graf 14: Zastoupení NÚ u nitroděložních tělísek s progestinem dle orgánových soustav MedDRA klasifikace	74
Graf 15: Zastoupení nežádoucích účinků u kombinace účinných látek cyproteron acetát + EE dle MedDRA klasifikace	77
Graf 16: Počet hlášení nežádoucích účinků hormonální substituční terapie v jednotlivých letech	78

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Strukturální hierarchie terminologie MedDRA	14
--	----

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Příklad úplné ATC klasifikace kombinace látek gestoden a ethinylestradiol	10
Tabulka 2: Dělení hormonální antikoncepce dle ATC klasifikace.....	11
Tabulka 3: Dělení hormonální substituční terapie dle ATC klasifikace.....	11
Tabulka 4: Typy nežádoucích účinků.....	12
Tabulka 5: Klasifikace nežádoucích účinků dle četnosti.....	12
Tabulka 6: Charakteristiky publikací řazených do rešerše	35
Tabulka 7: Dělení nežádoucích účinků u postkoitální antikoncepce s levonorgestrem	41
Tabulka 8: Počty nežádoucích účinků u dětí a adolescentů.....	43
Tabulka 9: Seznam odstraněných léčivých přípravků z hlášení typu "Ze studie"	47
Tabulka 10: Nežádoucí účinky dle typu hormonální antikoncepce.....	54
Tabulka 11: Výskyt NÚ „poruchy reprodukčního systému a prsu“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	55
Tabulka 12: Zastoupení NÚ spadající dle MedDRA klasifikace do poruch reprodukčního systému a prsu u HAK.....	56
Tabulka 13: Výskyt NÚ „cévní poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	57
Tabulka 14: Výskyt NÚ „celkové poruchy a reakce v místě aplikace“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	58
Tabulka 15: Výskyt NÚ „stavy spojené s těhotenstvím“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení.....	58
Tabulka 16: Výskyt NÚ „gastrointestinální poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení.....	60
Tabulka 17: Výskyt NÚ „poruchy nervového systému“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení.....	60
Tabulka 18: Výskyt NÚ „poranění, otravy a procedurální komplikace“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	61
Tabulka 19: Výskyt NÚ „poruchy kůže a podkožní tkáně“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení.....	62
Tabulka 20: Výskyt NÚ „respirační poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	62

Tabulka 21: Výskyt NÚ „infekce“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	63
Tabulka 22: Výskyt NÚ „psychiatrické poruchy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	64
Tabulka 23: Výskyt NÚ „poruchy svalové a kosterní soustavy“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení	64
Tabulka 24: Výskyt NÚ „vyšetření“ v závislosti na typu HAK uvedených v hlášení ...	65
Tabulka 25: Kombinace účinných látek, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější	69
Tabulka 26: Kombinace látek, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější	71
Tabulka 27: Látky, jejichž výskyt nežádoucích účinků byl v dané orgánové soustavě nejčastější	72
Tabulka 28: Rozdělení NÚ „poruchy reprodukčního systému a prsu“ dle MedDRA klasifikace	75
Tabulka 29: Zastoupení „problémů přípravků“ u nitroděložního tělíska s progestinem	76
Tabulka 30: Nežádoucí účinky dělené dle typu hormonální substituční terapie	79
Tabulka 31: Detaily hlášení u léčivého přípravku Divina	80
Tabulka 32: Detaily hlášení u léčivého přípravku Trisequens	80
Tabulka 33: Detaily hlášení u léčivého přípravku Klimonorm	81
Tabulka 34: Detaily hlášení u léčivého přípravku Activelle	81
Tabulka 35: Detaily hlášení u léčivého přípravku Estrimax	82
Tabulka 36: Detaily hlášení u léčivého přípravku Riselle	82
Tabulka 37: Detaily hlášení u léčivého přípravku Lenzetto	83

SEZNAM ZDROJŮ

- [1] Hrachovec P., Belejová M., Kilián T., et al. Hormonální kontracepce. *Klinická Farmakologie a Farmacie*. 2005, **19**(4), 221-224.
- [2] Ládová K., Malý J., Hendrychová T. Doporučený postup: hormonální antikoncepce. Doporučené postupy České lékařnické komory II pro konzultační činnost v lékárnách: 2014. Praha: Pro Českou lékařnickou komoru vydal Solen, s.r.o., 2014, s. 243. ISBN 978-80-7471-062-9.
- [3] Trávník P. Current trends in the hormone replacement therapy. *Praktické lékárenství*. 2019, **15**(2), 82-84.
- [4] Fait T. Klimakterium a hormonální substituční terapie: Moderní babictví. *Levret*. 2004, (3), s. 4-5.
- [5] Co je farmakovigilance: *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2021-1-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/co-je-farmakovigilance>
- [6] Good pharmacovigilance practices. *European Medicines Agency* [online]. [cit. 2021-1-1]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
- [7] Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>
- [8] Structure and principles. *World Health Organisation* [online]. [cit. 2020-12-10]. Dostupné z: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
- [9] ATC skupiny. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2020-12-10]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/atc_tree.php?current=
- [10] Zákon č. 378/2007 Sb. *Zákony pro lidi* [online]. [cit. 2020-12-21]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2007-378>
- [11] Vlček J. a Dalecká R. Základy farmakoepidemiologie, farmakoekonomiky a farmakoinformatiky 2. přeprac. a rozš. vyd. Praha: *Remedia*, 2005, s. 8. ISBN 80-903555-0-1.
- [12] Patton K. a Borshoff D. C. Adverse drug reactions. *Anaesthesia*. 2018, **73**, 76-84.
- [13] Van den Bemt, P. a Egberts T. Drug-related problems. *Patient safety* [online]. 2007 [cit. 2020-12-22]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/46671362_Drug-related_problems_Definitions_and_classification

- [14] Mladá J. Nežádoucí účinky léčivých přípravků – proč se jimi zabývat? *Urologie pro praxi*. 2010, **11**(2), 108-109.
- [15] Welcome to the ICH MedDRA website: *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/english/welcome>
- [16] Vyhláška č. 228/2008 Sb. *Zákony pro lidi* [online]. [cit. 2020-12-29]. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-228>
- [17] Introductory Guide MedDRA Version 23.1: *Medical Dictionary for Regulatory Activities* [online]. [cit. 2020-12-30]. Dostupné z: https://admin.new.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_%2023_1_English.pdf
- [18] Koblihová H., Vytřísalová M., Vlček J. Role farmakoepidemiologie ve výzkumu léčiv – Summer Course Pharmacoepidemiology and Drug Safety. *Remedia* 2006; 16, 450-452.
- [19] Součková, L., Kostková H., Demlová R. Jak se vyvíjí nový lék. *Praktické lékařství*. 2015, **11**(4), 144-147.
- [20] Pharmacovigilance: Overview. *European Medicines Agency* [online]. [cit. 2021-1-1]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/human/regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>
- [21] Steurbaut, S. a Hanssens Y. Pharmacovigilance: empowering healthcare professionals and patients. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2014, **36**(5), 859-862.
- [22] Čepický, P. Hormonální antikoncepce. *Remedia*. 2004, **14**(3), 259–266.
- [23] Souhrn údajů o přípravku: Zoely. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-1-9]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [24] Souhrn údajů o přípravku: Qlaira. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-1-9]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [25] Jensen J. T. Evaluation of a new estradiol oral contraceptive: estradiol valerate and dienogest. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2010, **11**(7), 1147-1157.
- [26] Christin-Maitre S., Laroche E., Bricaire L. A New Contraceptive Pill Containing 17 β -Estradiol and Nomegestrol Acetate: estradiol valerate and dienogest. *Women's Health*. 2013, **9**(1), 13-23.

- [27] Dinger J., Do Minh T., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives: estradiol valerate and dienogest. *Contraception*. 2016, **94**(4), 328-339.
- [28] Čepický P. Úvod do antikoncepce pro lékaře negynekology. Praha: *Levret*, 2002, s. 40-84. ISBN 80-903183-0-4.
- [29] Brynhildsen, J. Combined hormonal contraceptives: prescribing patterns, compliance, and benefits versus risks. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2021, **5**(5), 201-213.
- [30] Fendrich Z., Štaud F., Pávek P. Transdermální náplasti – nová metoda kombinované hormonální kontracepce. *Remedia*. 2003, **13**(5), 341-344.
- [31] Solymoss S. Risk of venous thromboembolism with oral contraceptives. *Canadian Medical Association Journal*. 2011, **183**(18), E1278-E1279.
- [32] Lidegaard O., Lokkegaard E., Svendsen A. L., et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism. *BMJ*. 2009, **339**, b2890-b2890.
- [33] Van Vlijmen E. F. W., Veeger Nic J. G. M., Middeldorp S., et al. Thrombotic risk during oral contraceptive use and pregnancy in women with factor V Leiden or prothrombin mutation: a rational approach to contraception. *Blood*. 2011, **118**(8), 2055-2061.
- [34] Dulicek P., Ivanova E., Kostal M., et al. Analysis of Risk Factors of Stroke and Venous Thromboembolism in Females With Oral Contraceptives Use. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018, **24**(5), 797-802.
- [35] Pfeifer S., Butts S., Dumesic D., et al. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism. *Fertility and Sterility*. 2017, **107**(1), 43-51.
- [36] Lidegaard O., Nielsen L. H., Skovlund C. W., et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ*. 2011, **343**, d6423-d6423.
- [37] Dragoman M. V., Tepper N. K., FU R., et al. A systematic review and meta-analysis of venous thrombosis risk among users of combined oral contraception. 2001-9. *BMJ*. 2018, **141**(3), 287-294.
- [38] Vinogradova Y., Coupland C., Hippisley-Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism. *BMJ*. 2015, **350**, h2135-h2135.

- [39] Unzeitig V., Čepický P., Dvořák V., et al. Doporučení k předpisu kombinované hormonální antikoncepce. *Česká gynekologie*. 2012, **77**(6), 597-601.
- [40] Roach R. E. J., Helmerhorst F. M., Lijfwring W. M., et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, (8):CD011054.
- [41] Tepper N. K., Whiteman M. K., Zapata L. B., et al. Safety of hormonal contraceptives among women with migraine. *Contraception*. 2016, **94**(6), 630-640.
- [42] Xu Z., Li Y., Tang S., et al. Current use of oral contraceptives and the risk of first-ever ischemic stroke. *Thrombosis Research*. 2015, **136**(1), 52-60.
- [43] MacClellan L. R., Giles W., Cole J., et al. Probable Migraine With Visual Aura and Risk of Ischemic Stroke. *Stroke*. 2007, **38**(9), 2438-2445.
- [44] Amiri M., Ramezani Tehrani F., Nahidi F., et al. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2017, **73**, 22-35.
- [45] Godsland I. F., Crook D., Simpson R., et al. The Effects of Different Formulations of Oral Contraceptive Agents on Lipid and Carbohydrate Metabolism. *New England Journal of Medicine*. 1990, **323**(20), 1375-1381.
- [46] Cheang K. I., Essah P. A., Sharma S., et al. Divergent effects of a combined hormonal oral contraceptive on insulin sensitivity in lean versus obese women. *Fertility and Sterility*. 2011, **96**(2), 353-359.e1.
- [47] Wang Q., Würtz P., Auro K., et al. Effects of hormonal contraception on systemic metabolism. *International Journal of Epidemiology*. 2016, **45**(5), 1445-1457.
- [48] Chasan-Taber L., Willett W. C., Manson J. E., et al. Prospective Study of Oral Contraceptives and Hypertension Among Women in the United States. *Circulation*. 1996, **94**(3), 483-489.
- [49] Oelkers W. Drospirenone, a progestogen with antiminerlocorticoid properties. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004, **217**(1-2), 255-261.
- [50] Marchbanks P. A., McDonald J. A., Wilson H. G., et al. Oral Contraceptives and the Risk of Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2002, **346**(26), 2025-2032.
- [51] Vessey M. a Yeates D. Oral contraceptive use and cancer. *Contraception*. 2013, **88**(6), 678-683.

- [52] Hannaford P. C., Selvaraj S., Elliott A. M., et al. Cancer risk among users of oral contraceptives. *BMJ*. 2007, **335**(7621).
- [53] Gaffield M. E., Culwell K. R., Ravi A., et al. Oral contraceptives and family history of breast cancer. *Contraception*. 2009, **80**(4), 372-380.
- [54] Chovanec J. a Nálezinská M. Přehled diagnostiky a léčby karcinomu děložního hrdla. *Onkologie*. 2014, **8**(6), 269-274.
- [55] Iversen L., Selvaraj S., Lee A. J., et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017, **216**(6), 580.e1-580.e9.
- [56] Summary Chart of U. S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use.: Reproductive Health. *Centers for Disease Control and Prevention* [online]. [cit. 2021-1-30]. Dostupné z: https://www.cdc.gov/reproductivehealth/contraception/pdf/summary-chart-us-medical-eligibility-criteria_508tagged.pdf
- [57] Rosenberg M. J., Waugh M. S., Meehan T. E. Use and misuse of oral contraceptives. *Contraception*. 1995, **51**(5), 283-288.
- [58] Westhoff C. L., Heartwell S., Edwards S., et al. Oral contraceptive discontinuation: do side effects matter? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007, **196**(4), 412.e1-412.e7.
- [59] Rosenberg M. J., Meyers A., Roy V., et al. Efficacy, cycle control, and side effects of low – and lower-dose oral contraceptives. *Contraception*. 1999, **60**(6), 321-329.
- [60] Akerlund M., Rodez A., Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 µg desogestrel and either 30 µg or 20 µg ethinyl oestradiol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1993, **100**(9), 832-838.
- [61] Rosenberg M. J., Waugh M. S., Stevens C. M. Smoking and cycle control among oral contraceptive users. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1996, **174**(2), 628-632.
- [62] Westhoff C., Morroni Ch., Kerns J., et al. Bleeding patterns after immediate vs. conventional oral contraceptive initiation. *Fertility and Sterility*. 2003, **79**(2), 322-329.

- [63] Venning G. R. Secondary amenorrhoea following oral contraceptiion--causal or coincidental? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1973, **66**(6), 569-570.
- [64] Ortizo R., Lee S. Y., Nguyen E. T., et al. Exposure to oral contraceptives increases the risk for development of inflammatory bowel disease. 2017, **29**(9), 1064-1070.
- [65] Loder E. W., Buse D. C., Golub J. R. Headache and Combination Estrogen-Progestin Oral Contraceptives. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2005, **45**(3), 224-231.
- [66] Martin V. T. a Behbehani M. Ovarian Hormones and Migraine Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2006, **46**(3), 365-386.
- [67] Herzberg B. N., Johnson A. L., Brown S. Depressive Symptoms and Oral Contraceptives. *BMJ*. 1970, **4**(5728), 142-145.
- [68] Oinonen K. A. a Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *Journal of Affective Disorders*. 2002, **70**(3), 229-240.
- [69] Lundin C., Danielsson K. G., Bixo M., et al. Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo controlled randomized trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2017, **76**, 135-143.
- [70] Wiebe E. R., Brotto L. A., Mackay J. Characteristics of Women Who Experience Mood and Sexual Side Effects With Use of Hormonal Contraception. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011, **33**(12), 1234-1240.
- [71] Shakerinejad G., Hidarnia A., Motlagh M. E. Factors predicting mood changes in oral contraceptive pill users. *Reproductive Health*. 2013, **10**(1), 1234-1240.
- [72] Bengtsson H., Lundin C., Danielsson K. G., et al. Ongoing or previous mental disorders predispose to adverse mood reporting during combined oral contraceptive use. 2018, **23**(1), 45-51.
- [73] Pagano H. P., Zapata L. B., Berry-Bibee E. N., et al. Safety of hormonal contraception and intrauterine devices among women with depressive and bipolar disorders. *Contraception*. 2016, **94**(6), 641-649.
- [74] Skovlund CH. W., Mørch L. S., Kessing L. V., et al. Association of Hormonal Contraception With Depression. *JAMA Psychiatry*. 2016, **73**(11).
- [75] Berenson A. B., Odom S. D., Breitkopf C. R., et al. Physiologic and psychologic symptoms associated with use of injectable contraception and 20 µg oral

- contraceptive pills. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008, **199**(4), 351.e1-351.e12.
- [76] Wiréhn AB., Foldemo A., Josefsson A., et al. Use of hormonal contraceptives in relation to antidepressant therapy. 2010, **15**(1), 41-47.
- [77] Lindberg M., Foldemo A., Josefsson A., et al. Differences in prescription rates and odds ratios of antidepressant drugs in relation to individual hormonal contraceptives. 2012, **17**(2), 106-118.
- [78] Duke J. M., Sibbritt D. W., Young A. F. Is there an association between the use of oral contraception and depressive symptoms in young Australian women? *Contraception*. 2007, **75**(1), 27-31.
- [79] Toffol, E., Heikinheimo O., Koponen P., et al. Hormonal contraception and mental health. *Human Reproduction*. 2011, **26**(11), 3085-3093.
- [80] Toffol, E., Heikinheimo O., Koponen P., et al. Further evidence for lack of negative associations between hormonal contraception and mental health. *Contraception*. 2012, **86**(5), 470-480.
- [81] Keyes K. M., Cheslack-Postava K., Westhoff C., et al. Association of Hormonal Contraceptive Use With Reduced Levels of Depressive Symptoms. *American Journal of Epidemiology*. 2013, **178**(9), 1378-1388.
- [82] Lopez L. M., Grimes D. A., Gallo M. F., et al. Skin patch and vaginal ring versus combined oral contraceptives for contraception. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010, (3):CD003552.
- [83] Gallo M. F., Lopez L. M., Grimes D. A., et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014, (1):CD003987.
- [84] Wagner MS a Black A. Combined Contraceptive Vaginal Ring. *Current Obstetrics and Gynecology Reports*. 2016, **5**(1), 1-12.
- [85] Pastor Z., Holla K., Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, **18**(1), 27-43.
- [86] Mark K. P., Leistner Ch. E., Garcia J. R. Impact of Contraceptive Type on Sexual Desire of Women and of Men Partnered to Contraceptive Users. *The Journal of Sexual Medicine*. 2016, **13**(9), 1359-1368.
- [87] Malmborg A., Persson E., Brynhildsen J., Hammar M. Hormonal contraception and sexual desire. *The Journal of Sexual Medicine*. 2015, **21**(2), 158-167.

- [88] Mohllajee A. P., Curtis K. M., Martins S. L., et al. Hormonal contraceptive use and risk of sexually transmitted infections. *Contraception*. 2006, **73**(2), 154-165.
- [89] Morrison Ch. S., Turner A. N., Jones LS. B., et al. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. 2009, **23**(2), 263-284.
- [90] Rezek M., Sayyed T., Masood A., et al. Risk of bacterial vaginosis, *Trichomonas vaginalis* and *Candida albicans* infection among new users of combined hormonal contraception vs LNG-IUS. 2017, **22**(5), 344-348.
- [91] Vodstrcil L. A., Hocking J. S., Law M., et al. Hormonal Contraception Is Associated with a Reduced Risk of Bacterial Vaginosis. *PLoS ONE*. 2013, **8**(9), e73055.
- [92] Burkman R. T. Transdermal hormonal contraception: benefits and risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007, **197**(2), 134.e1-134.e6.
- [93] Abrams L. S., Skee D., Natarajan J., et al. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra™/Evra™: benefits and risks. *Fertility and Sterility*. 2002, **77**, 3-12.
- [94] Audet M. C. Evaluation of Contraceptive Efficacy and Cycle Control of a Transdermal Contraceptive Patch vs an Oral Contraceptive. *JAMA*. 2001, **285**(18).
- [95] Galzote R., Rafie S., Teal R., et al. Transdermal delivery of combined hormonal contraception. *International Journal of Women's Health*. 2017, **9**, 315-321.
- [96] Veres S., Miller L., Burington B. A Comparison Between the Vaginal Ring and Oral Contraceptives. *Obstetrics and gynecology*. 2004, **104**(3), 555-563.
- [97] Roumen F. J. M. E., Apter D., Mulders T. M. T., et al. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reproduction*. 2001, **16**(3), 469-475.
- [98] Milsom I. Effects on cycle control and bodyweight of the combined contraceptive ring, NuvaRing, versus an oral contraceptive containing 30 µg ethinyl estradiol and 3 mg drospirenone. *Human Reproduction*. 2006, **21**(9), 2304-2311.
- [99] Schafer J. E., Osborne L. M., David A. R., et a. Acceptability and satisfaction using Quick Start with the contraceptive vaginal ring versus an oral contraceptive. *Contraception*. 2006, **73**(5), 488-492.

- [100] Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception*. 2006, **74**(3), 220-223.
- [101] Bjarnadóttir R. I., Tuppurainen M., Killick S. R. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel/ethinyl estradiol. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002, **186**(3), 389-395.
- [102] Elkind-Hirsch K. E., Darensbourg C., Ogden B., et al. Contraceptive vaginal ring use for women has less adverse metabolic effects than an oral contraceptive. *Contraception*. 2007, **76**(5), 348-356.
- [103] Guazzelli C. A. F., Barreiros F. A., Barbosa R., et al. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring versus hormonal oral contraceptives: effects on lipid metabolism. *Contraception*. 2012, **85**(4), 389-393.
- [104] Nižňanská Z. Súčasné možnosti antikoncepcie. *Via practica*. 2005, **2**(7-8), 290–293.
- [105] Čepický P. a Líbalová Z. Gestagenní antikoncepce: Moderní babičtví. *Levret*. 2008, (15), s. 1.
- [106] ATC skupina G03AC09 – desogestrel. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2021 [cit. 2021-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [107] ATC skupina G03AC10 – drospirenon. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2021 [cit. 2021-02-14]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [108] Souhrn údajů o přípravku: Sayana. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-2-9]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [109] Souhrn údajů o přípravku: Depo-Provera. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online] [cit. 2021-2-9]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [110] ATC – G02BA03 - nitroděložní telísko s progestinem. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-02-25]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>
- [111] Martiníková S. Ukončení dovozu Implanonu [online]. *Gynstart*. [cit. 2021-02-10]. Dostupné z: https://www.gynstart.cz/messages.php?sid=561&confirm_rules=1.
- [112] Burke A. E. The state of hormonal contraception today: benefits and risks of hormonal contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011, **205**(4), S14-S17.
- [113] Furlong LA. Ectopic pregnancy risk when contraception fails: A review. *Journal of reproductive medicine*. 2002, 47(11):881-5.

- [114] Macgregor E. A. Contraception and Headache. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2013, **53**(2), 247-276.
- [115] Tayob Y., Adams J., Jacobs H. S., et al. Ultrasound demonstration of increased frequency of functional ovarian cysts in women using progestogen-only oral contraception. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1985, **92**(10), 1003-1009.
- [116] Hubacher D., Lopez L., Steiner M. J., et al. Menstrual pattern changes from levonorgestrel subdermal implants and DMPA. *Contraception*. 2009, **80**(2), 113-118.
- [117] Bonny A. E., Secic M., Cromer B. A. A Longitudinal Comparison of Body Composition Changes in Adolescent Girls Receiving Hormonal Contraception. *Journal of Adolescent Health*. 2009, **45**(4), 423-425.
- [118] Yadav B. K., Gupta R. K., Gyawali P., et al. Effects of Long-term Use of Depo-medroxyprogesterone Acetate on Lipid Metabolism in Nepalese Women. *Annals of Laboratory Medicine*. 2011, **31**(2), 95-97.
- [119] Xiang A. H., Kawakubo M., Kjos S. L., et al. Long-Acting Injectable Progestin Contraception and Risk of Type 2 Diabetes in Latino Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2006, **29**(3), 613-617.
- [120] Dianat S., Fox E., Ahrens K. A., et al. Side Effects and Health Benefits of Depot Medroxyprogesterone Acetate. *Contraception*. 2019, **133**(2), 332-341.
- [121] Mansour D., Korver T., Maruntcheva-Petrovova, et al. The effects of Implanon® on menstrual bleeding patterns. 2009, **13**(sup1), 13-28. ISSN
- [122] Brache V., Faundes A., Alvarez F. Risk-benefit effects of implantable contraceptives in women. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2005, **2**(3), 321-332.
- [123] Darney P., Patel A., Rosen K., et al. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon). *Fertility and Sterility*. 2009, **91**(5), 1646-1653.
- [124] Treussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011, **83**(5), 397-404.
- [125] Thonneau P., Almont T., De La Rochebrochard E., et al. Risk factors for IUD failure. *Human Reproduction*. 2006, **21**(10), 2612-2616.
- [126] Sivisaari J. a Lähteenmäki P. Detailed analysis of menstrual bleeding patterns after postmenstrual and postabortal insertion of a copper IUD or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Contraception*. 1996, **54**(4), 201-208.

- [127] Hidalgo M., Bahamondes L., Perrotti M., et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years. *Contraception*. 2002, **65**(2), 129-132.
- [128] Kim S. K., Romero R., Kusanovic J. P., et al. The prognosis of pregnancy conceived despite the presence of an intrauterine device (IUD). *Journal of Perinatal Medicine*. 2010, **38**(1).
- [129] Koetsawang S., Rachawat D., Piya-Anant M. Outcome of Pregnancy in the Presence of Intrauterine Device. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1977, **56**(5), 479-482.
- [130] Heinemann K., Reed S., Moehner S., et al. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015, **91**(4), 274-279.
- [131] Berry-Bibee E. N., Tepper N. K., Jatlaoui T. C., et al. The safety of intrauterine devices in breastfeeding women. *Contraception*. 2016, **94**(6), 725-738.
- [132] Madden T., McNicholas C., Zhao Q., et al. Association of Age and Parity With Intrauterine Device Expulsion. *Contraception*. 2014, **124**(4), 718-726.
- [133] Simonatto P., Bahamondes M. V., Fernandes A., et al. Comparison of two cohorts of women who expelled either a copper-intrauterine device or a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2016, **42**(5), 554-559.
- [134] Wilson S., Tan G., Baylson M., et al. Controversies in family planning: how to manage a fractured IUD. *Contraception*. 2013, **88**(5), 599-603.
- [135] Braaten K. P., Benson C. B., Maurer R., et al. Malpositioned Intrauterine Contraceptive Devices. 2011, **118**(5), 1014-1020.
- [136] Aoun J., Dines V. A., Stovall D. W., et al. Effects of Age, Parity, and Device Type on Complications and Discontinuation of Intrauterine Devices. 2014, **123**(3), 585-592.
- [137] Křepelka P. Postkoitální antikoncepce v roce 2014. *Remedia*. 2014, **24**(2), 117-119.
- [138] ATC skupina G03AD01 – levonorgestrel. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. 2021 [cit. 2021-02-25]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/>

- [139] Cleland C., Raymond E. G., Westley E., et al. Emergency contraception review: evidence-based recommendations for clinicians. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2014, **57**(4), 741-750.
- [140] Grossman D. C., Curry S. J., Owens D. K., et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2017, **318**(22).
- [141] Raz P. a Stamm W. E. A Controlled Trial of Intravaginal Estriol in Postmenopausal Women with Recurrent Urinary Tract Infections. *New England Journal of Medicine*. 1993, **329**(11), 753-756.
- [142] Cardozo L., Lose G., Mcclish D., et al. A Systematic Review of Estrogens for Recurrent Urinary Tract Infections. *International Urogynecology Journal and Pelvic Floor Dysfunction*. 2001, **12**(1), 15-20.
- [143] Manson JA. E., Chlebowski R. T., Stefanick M. L., et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2013, **310**(13), 15-20.
- [144] Santen R. J., Allred D. C., Ardoin S. P., et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *JAMA*. 2010, **95**(7 supplement 1), s1-s66.
- [145] Kongnyuy E. J., Norman R. J., Flight I. HK., et al. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2000, (2):CD001018.
- [146] Gleason C. E., Dowling N. M., Wharton W., et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women. *PLOS Medicine*. 2015, **12**(6).
- [147] Salpeter S. R., Walsh J. M. E., Greyber E., et al. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. *Journal of General Internal Medicine*. 2006, **21**(4), 363-366.
- [148] Harman S. M., Black D. M., Naftolin F., et al. Arterial Imaging Outcomes and Cardiovascular Risk Factors in Recently Menopausal Women. *Annals of Internal Medicine*. 2014, **161**(4), 363-366.

- [149] Schierbeck L. L., Rejnmark L., Tofteng C. L., et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women. *BMJ*. 2012, **345**(oct09 2), e6409-e6409.
- [150] Boardman H. MP., Hartley L., Eisinga A., et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, (3):CD002229.
- [151] Wassertheil-Smoller S., Hendrix S., Limacher M., et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003, **289**(20).
- [152] Rossouw J. E., Prentice R. L., Manson JA. E., et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Cardiovascular Disease by Age and Years Since Menopause. *JAMA*. 2007, **297**(13).
- [153] Cushman M. Estrogen Plus Progestin and Risk of Venous Thrombosis. *JAMA*. 2004, **292**(13).
- [154] Chlebowski T., Hendrix S. L., Langer R. D., et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA*. 2003, **289**(24).
- [155] Strom B. L., Schinnar R., Weber A. L., et al. Case-Control Study of Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and Endometrial Cancer. *American Journal of Epidemiology*. 2006, **164**(8), 775-786.
- [156] Lacey J. V., Leitzmann M. F., Chang SCh., et al. Endometrial cancer and menopausal hormone therapy in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer*. 2007, **109**(7), 1303-1311.
- [157] Johnson S. R., Ettinger B., Macer J. L., et al. Uterine and Vaginal Effects of Unopposed Ultralow-Dose Transdermal Estradiol. *Obstet Gynecol*. 2005, **105**(4), 779-787.
- [158] Cirillo D. J. Effect of Estrogen Therapy on Gallbladder Disease. *JAMA*. 2005, **293**(3).
- [159] Simon J. A., Hunninghake D. B., Agarwal S. K., et al. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary Tract Surgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease. *Annals of Internal Medicine*. 2001, **135**(7).
- [160] Waetjen L. E., Brown J. S., Vittinghoff E., et al. The Effect of Ultralow-Dose Transdermal Estradiol on Urinary Incontinence in Postmenopausal Women. *Annals of Internal Medicine*. 2005, **106**(5, Part 1), 946-952.

- [161] Troisi R. J., Speizer F. E., Willett W. C., et al. Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995, **152**(4), 1183-1188.
- [162] Lieberman D., Kopernik G., Porath A., et al. Sub-clinical worsening of bronchial asthma during estrogen replacement therapy in asthmatic post-menopausal women. *Maturitas*. 1995, **21**(2), 153-157.
- [163] Sanchez-Guerrero J. Postmenopausal Estrogen Therapy and the Risk for Developing Systemic Lupus Erythematosus. *Annals of Internal Medicine*. 1995, **122**(6).
- [164] Hedenmalm K. a Samuelsson E. Fatal Venous Thromboembolism Associated with Different Combined Oral Contraceptives. *Drug Safety*. 2005, **28**(10), 907-916.
- [165] Hedenmalm K., Samuelsson E., Spigset O. Pulmonary embolism associated with combined oral contraceptives. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2004, **83**(6), 576-585.
- [166] Hasegawa S., Matsui T., Hane Y., et al. Thromboembolic adverse event study of combined estrogen-progestin preparations using Japanese Adverse Drug Event Report database. *PLOS ONE*. 2017, **12**(7).
- [167] France confirms Diane-35 drug deaths. *The Guardian* [online]. 2013 [cit. 2021-4-21]. Dostupné z: <https://www.theguardian.com/world/2013/jan/27/france-diane-acne-drug-deaths>
- [168] European Medicines Agency update on Diane 35 and generics used in the treatment of acne. *European Medicines Agency* [online]. 2013 [cit. 2021-4-21]. Dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/european-medicines-agency-update-diane-35-generics-used-treatment-acne>
- [169] Kant A. E., Van Puijenboek F., Van Hunsel F. Reflections after the Diane affair. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014, **12**(9), 1385-1387.
- [170] Postma L. G. M. a Donyai P. The cooccurrence of heightened media attention and adverse drug reaction reports for hormonal contraception in the United Kingdom between 2014 and 2017. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2021, **87**(4), 1768-1777.
- [171] Watson S. a Linda Härmark. Desogestrel and panic attacks – a new suspected adverse drug reaction reported by patients and health care professionals on

- spontaneous reports. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018, **84**(8), 1858-1859.
- [172] Langlade C., Gouverneur A., Bosco-Lévy P., et al. Adverse events reported for Mirena levonorgestrel-releasing intrauterine device in France and impact of media coverage. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2019, **85**(9), 2126-2133.
- [173] Jödicke A., Dahmke H., Damke B., et al. Severe injection site reactions after subcutaneous administration of Sayana[®]. *Swiss Medical Weekly*. 2017, **147**(1920).
- [174] Carvajal A., Sáinz M., Velasco V., et al. Emergency contraceptive pill safety profile. Comparison of the results of a follow-up study to those coming from spontaneous reporting. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2015, **24**(1), 93-97.
- [175] Kurian A., Kaushik K., Subeesh V., et al. Safety Profile of Levonorgestrel: A Disproportionality Analysis of Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System (Faers) Database. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2018, **19**(3), 152-156.
- [176] Rowlands S., Cornforth E., Harrison-Woolrych M. Pregnancies associated with etonogestrel implants in the UK: comparison of two 5-year reporting periods. *BMJ*. 2020, **46**(1), 26-31.
- [177] Kang S., Niak A., Gada N., et al. Etonogestrel implant migration to the vasculature, chest wall, and distant body sites: cases from a pharmacovigilance database. *Contraception*. 2017, **96**(6), 439-445.
- [178] Aronson J. K. a Ferner R. E. Analysis of reports of unintended pregnancies associated with the combined use of non-enzyme-inducing antibiotics and hormonal contraceptives. *BMJ*. 2017, **96**(6), ebmed;bmjebm-2020-111363v1.
- [179] Henderson L., Yue Q. Y., Bergquist C., et al. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2002, **54**(4), 349-356.
- [180] Lee WJ., Lee T. A., Pickard A. S., et al. Drugs Associated with Adverse Events in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2014, **34**(9), 918-926.

- [181] Mihál V., Zatloukalová L., Stašková L., et al. Recurrent urinary tract infections as a result of caudal regression syndrome. *Pediatric pro praxi*. 2016, **17**(3), 186-188.
- [182] Nežádoucí účinky léčiv hlášené SÚKL v roce 2018 – vybrané lékové skupiny. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Farmakoterapeutické účinky léčiv* [online]. 2019, 10 [cit. 2021-5-12]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/2019>
- [183] Kontraceptiva a trombotické/tromboembolické příhody u dorostenek po kontraceptivech. *Česká pediatrická společnost: Doporučené postupy (guidelines)* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.pediatrics.cz/pro-odborniky/doporucene-postupy-guidelines/>
- [184] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-2-2012>
- [185] Jick S. S. a Hernandez R. K. Risk of non-fatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives containing drospirenone compared with women using oral contraceptives containing levonorgestrel. *BMJ*. 2011, **342**(2), d2151-d2151.
- [186] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-2011>
- [187] Koliba P. Antikoncepce u mladistvých – aktuální pohled, rizika a právní aspekty. *Pediatric pro praxi*. 2014, **15**(6), 348–351.
- [188] Rosenfield R. L. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *PEDIATRICS*. 2015, **136**(6), 1154-1165.
- [189] Alexander D. a Průšová H. Program péče o uživatelky nitroděložního systému MIRENA®. *Praktická gynekologie*. 2013, **17**(3), 255-257.
- [190] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-2017>
- [191] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-3-4-2018>
- [192] Činnost oboru gynekologie a péče o ženy v roce 2013. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. [cit. 2021-5-2]. Dostupné z:

<https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--gynekologie-porodnictvi>

- [193] Stručný přehled činnosti oboru gynekologie a porodnictví za období 2007–2019. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. [cit. 2021-5-2]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=vystupy--statistika-vybranych-oboru-lekarske-pece--gynekologie-porodnictvi>
- [194] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-1]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/nezadouci-ucinky-leciv-informacni-zpravodaj>
- [195] Tepper N. K., Dragoman M. V., Gaffield M. E., et al. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism. *Contraception*. 2017, **95**(2), 130-139.
- [196] Krivokuca I. a Lammers J-WJ. Pulmonary embolism due to a contraceptive vaginal ring (NuvaRing®). *Vascular*. 2015, **23**(6), 639-640.
- [197] Kolacki Ch. a Rocco V. The Combined Vaginal Contraceptive Ring, NuvaRing, and Cerebral Venous Sinus Thrombosis. *The Journal of Emergency Medicine*. 2012, **42**(4), 413-416.
- [198] Kokrdová Z. a Pavlíčková J. Syndrom kaudální regrese – dvě kazuistiky. *Česká gynekologie*. 2008, **73**(1), 58-62.
- [199] Rojansky N., Fasouliotis S. J., Ariel I., et al. Extreme caudal agenesis. Possible drug-related etiology? *Journal of Reproductive Medicine*. 2002; 47(3):241-5.
- [200] Bodner K., Bodner-Adler B., Grünberger W. Evaluation of the contraceptive efficacy, compliance, and satisfaction with the transdermal contraceptive patch system Evra: a comparison between adolescent and adult users. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011, 283(3), 525-530.
- [201] Logsdon S., Richards J., Omar H. A. Long-Term Evaluation of the Use of the Transdermal Contraceptive Patch in Adolescents. *The Scientific World Journal*. 2004, **4**, 512-516.
- [202] López-Picado A., Lapuente O., Lete I. Efficacy and side-effects profile of the ethinylestradiol and etonogestrel contraceptive vaginal ring. *European journal of contraception & reproductive health care*. 2017, **22**(2), 131-146.
- [203] Souhrn údajů o přípravku: Nuvaring. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-5-12]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

- [204] Requena C. a Llombart B. Anticonceptivos orales en dermatología. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2020, **111**(5), 351-356.
- [205] Dodávky léčiv – se zaměřením na léčivé látky: Rok 2011, Rok 2020. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [cit. 2021-5-10]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/dodavky-leciv-se-zamerenim-na-lecive-latky>
- [206] Nežádoucí účinky léčiv. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační zpravodaj* [online]. [cit. 2021-5-3]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2012?highlightWords=sayana>
- [207] Souhrn údajů o přípravku: Postinor. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-5-12]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [208] Informační dopis – Nitroděložní kontraceptiva. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům* [online]. 2015 [cit. 2021-5-3]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-nitrodelozni-kontraceptiva>
- [209] Souhrn údajů o přípravku: Mirena. *Státní ústav pro kontrolu léčiv*. [online]. [cit. 2021-5-12]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [210] Paterson H., Clifton J., Miller D., et al. Hair loss with use of the levonorgestrel intrauterine device. *Contraception*. 2007, **76**(4), 306-309.
- [211] Samson M., Porter N., Orekoya O., et al. Progestin and breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2016, **155**(1), 3-12.
- [212] Informační dopis – Chloe, Vreya. *Státní ústav pro kontrolu léčiv: Informační dopisy zdravotnickým pracovníkům* [online]. 2015 [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/leciva/informacni-dopis-chloe-vreya>
- [213] Gass-Jégu F., Damase-Michel Ch., Hurault-Delarue C., et al. Analyse des prescriptions associées au traitement hormonal de la ménopause en Midi-Pyrénées. *Therapies*. 2012, **67**(2), 121-128.
- [214] Lamil T., Huber J. C., Albrecht A. E., et al. Unexpected pregnancy during hormone-replacement therapy in a woman with elevated follicle-stimulating hormone levels and amenorrhea. *Gynecological Endocrinology*. 2009, **13**(2), 89-92.

SEZNAM PŘÍLOH

Příloha 1: Nežádoucí účinky fixní kombinované HAK

Gestoden + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do systému cévních poruch (42 NÚ) a celkových poruch a reakcí v místě aplikace (14 NÚ). V systému cévní poruchy se u poloviny hlášených NÚ vyskytovala hluboká žilní trombóza (21). Dále byly nahlášeny trombózy (11) např. v podkolenních žilách, v podkličkových žilách a v oblasti pánve, flebitida (2), May-Thurnerův syndrom (2), krvácení (2), žilní nedostatečnost, návaly horka, žilní stenóza a komprese žíly. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byl nahlášen – edém (4 případy), nedostatečný účinek léčiva (3), reakce v místě aplikace (3), citlivost, únava, selhání léčby, cysta. Mezi respirační poruchy byla nahlášena – plicní embolie (9), dyspnoe, otok orofaryngu, pleurální výpotek. Mezi poruchy nervového systému byly nahlášeny NÚ – nitrolební trombóza žilních splavů (2), bolest hlavy (2), závrať, trombóza sinus transversus, trombóza sinus sagittalis superior, špatný spánek, defekty vizuálního pole. Mezi stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím bylo nahlášeno těhotenství (7). Mezi poruchy oka bylo nahlášeno – ztlustění sítnice, edém sítnice, onemocnění sítnice, tranzientní okluze retinální arterie, retinální atrofie, spasmus retinální arterie, snížený zrak – všechny uvedené NÚ byly zaznamenány u jediné uživatelky. Mezi poruchy kůže a podkožní tkáň byla nahlášena – vyrážka (2), teplá kůže, akné, svědění kůže, erytém. Mezi gastrointestinální poruchy byly nahlášeny NÚ – dysfagie, průjem, zvracení, bolest břicha, hypogastrická bolest. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nahlášena expozice léčiva během těhotenství (3). Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu bylo nahlášeno – menstruační špinění, vyrážka na genitálu, prodloužená menstruace. Mezi poruchy svalové s kosterní soustavy byly hlášeny NÚ – bolest zad a nohy, diskomfort paže. Mezi psychiatrické poruchy bylo hlášeno psychické narušení a úzkostný stav. Mezi vyšetření byl nahlášen – zvýšený krevní tlak a abnormální odraz světla od makuly. Mezi srdeční poruchy bylo nahlášeno bušení srdce, mezi infekce byla nahlášena pleuropneumonie. Mezi poruchy jater a žlučových cest byl nahlášen Budd-Chiariho syndrom.

Dienogest + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do systému nervových poruch (14 NÚ), dále do systémů gastrointestinálních poruch (7 NÚ) a poruch reprodukčního systému a prsu (6 NÚ). Mezi poruchy nervového systému byly nahlášeny NÚ – bolest hlavy (4 případy), ischemická mozková příhoda (2), nitrolební trombóza žilních splavů, parestezie ruky, závratě, slabost levé nebo pravé strany, bolest hlavy způsobená vysazením léčiva, změna čichu, omezené pohyby, migréna. Mezi poruchy gastrointestinálního systému byla nahlášena – nevolnost (3), průjem (2), bolest břicha, pocit na zvracení. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byla nahlášena – abnormální menstruace (2), špinění mezi menses (2), krvácení z průniku, nepřítomnost menstruace. Mezi stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím bylo nahlášeno těhotenství (5). Mezi poruchy kůže byly nahlášeny – NÚ husí kůže, kopřivkové pupeny, studený pot, kožní vyrážka, alergický exantém. Mezi cévní poruchy bylo nahlášeno – krvácení (2), hluboká žilní trombóza. Mezi respirační poruchy byla nahlášena plicní embolie (3). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byla nahlášena léková interakce a únava. Mezi psychiatrické poruchy byly nahlášeny – výkyvy nálady, snížené libido. Mezi problémy přípravku byl nhlášen – problém kvality LP a vnějšího balení LP. Mezi poruchy metabolismu a výživy byla nahlášena nechut' k jídlu (2). Mezi poruchy ucha a labyrintu bylo nahlášeno točení hlavy a hyperakuze. Mezi poruchy oka byla nahlášena citlivost oka na světlo.

Drospirenon + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do systému cévních poruch (9 NÚ). Mezi cévní poruchy byly nahlášeny NÚ – hluboká žilní trombóza (7 případů), trombóza (2). Mezi stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním vývojem bylo nahlášeno těhotenství (6) a spontánní potrat. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byly nahlášeny NÚ – nedostatečný účinek léčiva a neúčinnost léčiva (5), selhání léčby, otok nohy. Mezi respirační poruchy byla nahlášena – plicní embolie (5), akutní respirační selhání, dyspnoe. Mezi poruchy nervového systému byl nhlášen – mozkový edém, kóma, migréna, bolest hlavy, trombóza žilních splavů. Mezi psychiatrické poruchy byly nahlášeny – výkyvy nálad, ztráta libida, agresivita, všechny u jedné užívatelky. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byly nahlášeny NÚ – intermenstruační krvácení, zkrácený menstruační cyklus, silné menstruační krvácení. Mezi srdeční poruchy bylo

nahlášeno – akutní selhání pravé komory, kardiogenní šok, akutní cor pulmonale, všechny NÚ byly hlášeny u jediné uživatelky. Mezi novotvary byly nahlášeny NÚ – hepatická nodulární hyperplazie, jaterní benigní novotvar, oba případy NÚ u jedné uživatelky. Mezi infekce byla nahlášena vaginální kandidóza. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nahlášena expozice léčiva během těhotenství. Mezi poruchy kůže bylo nahlášeno vypadávání vlasů. Mezi poruchy oka byla nahlášena embolie do retinální arterie. Mezi problémy přípravku byl nhlášen problém kvality LP.

Desogestrel + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do systému cévních poruch (14 NÚ) a poruch nervového systému (11 NÚ). Mezi cévní poruchy byly nahlášeny NÚ – hluboká žilní trombóza (8 případů), trombóza (4), nemocná pleť, krvácení. Mezi poruchy nervového systému byly nahlášeny NÚ – intrakraniální trombóza žilních splavů (5), dále u jedné uživatelky byly zaznamenány následující NÚ – epileptický záchvat, bolest hlavy, trombóza sinus transversus, ischemie mozková, trombóza sinus sagittalis superior, hemipareza (pravostranná). Mezi stavy spojené s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím bylo nhlášen těhotenství (7) a mimoděložní těhotenství. Mezi respirační poruchy byla nhlášena – plicní embolie (5), dušnost, kašel. Mezi poruchy kůže bylo nhlášeno – vypadávání vlasů, jiné blíže neurčené nemoci vlasů a vlasových folikulů. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byla nhlášena – opožděná menstruace, nepravidelný menstruační cyklus. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace bylo nhlášeno selhání léčby. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace bylo nhlášeno vynechání dávky léčiva. Mezi infekce byla nhlášena akutní tonzilitida.

Norelgestromin + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do stavů spojených s těhotenstvím, šestineděním a perinatálním obdobím (14 případů). Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nhlášeno těhotenství (13 případů) a zamlklý potrat. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nhlášena expozice léčiva během těhotenství (11). Mezi cévní poruchy byla nhlášena – hluboká žilní trombóza (2), trombóza (2), hypertenzní krize. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byl nhlášen nedostatečný účinek léčiva (3) a zarudnutí v místě aplikace. Mezi gastrointestinální poruchy byly nhlášeny NÚ – nevolnost, zhoršení zvracení, bolest žaludku. Mezi respirační poruchy byla

nahlášena plicní embolie (2). Mezi poruchy kůže byl nahlášen erytém a pocení. Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena bolest hlavy. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu bylo nahlášeno menstruační špinění. Mezi srdeční poruchy byla nahlášena palpitace.

Levonorgestrel + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ patřilo do cévních poruch (4 NÚ) a stavů spojených s těhotenstvím (4 NÚ). Mezi cévní poruchy byla nahlášena hluboká žilní trombóza (3 případy) a trombóza. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (4). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byly nahlášeny u jediné uživatelky NÚ – otoky prsů, kotníků a obličeje. Mezi poruchy nervového systému byly nahlášeny u jediné uživatelky NÚ – intrakraniální krvácení, nitrolební trombóza žilních splavů. Mezi respirační poruchy byla nahlášena plicní embolie (2). Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace bylo nahlášeno poranění kolene. Mezi poruchy kůže byla nahlášena kopřivka. Mezi gastrointestinální poruchy byl nahlášen otok rtů. Mezi poruchy svalové a kosterní soustavy byla nahlášena bolest v patě.

Chlormadinon + EE

Největší počet zaevidovaných NÚ patřilo do respiračních poruch (4 NÚ) a poruch nervového systému (4 NÚ). Mezi respirační poruchy byla nahlášena – plicní embolie (2 případy), dušnost, dráždivý kašel. Mezi poruchy nervového systému byly u jedné uživatelky nahlášeny NÚ – expresivní afázie, tranzitorní ischemická ataka, parestezie, embolie mozkové tepny. Mezi celkové poruchy byl nahlášen nedostatečný účinek léčiva (2) a bolest na hrudi. Mezi cévní poruchy byla nahlášena trombóza (2). Mezi poruchy kůže byla nahlášena vyrážka a kožní výsev. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nahlášena expozice léčiva během těhotenství. Mezi poruchy jater byla nahlášena hepatopatie.

Norgestimát + EE

Nejvíce NÚ bylo nahlášeno v systému cévních poruch (5 NÚ) a stavů spojených s těhotenstvím (5 NÚ). Všechna hlášení se týkala LP Cilest, který již není v ČR registrován. Mezi cévní poruchy byla nahlášena trombóza (4 případy) a hluboká žilní trombóza. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (5). Mezi

poruchy nervového systému byly nahlášeny NÚ – trombóza arteria cerebri media, intrakraniální trombóza splavů. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace bylo nahlášeno selhání léčby. Mezi srdeční poruchy byla nahlášena sinusová tachykardie. Mezi infekce byla nahlášena trombóza kavernózního splavu. Mezi chirurgické a léčebné postupy byla nahlášena operace hrudní apertury.

Příloha 2: Nežádoucí účinky sekvenční kombinované HAK

Levonorgestrel + EE

Největší počet zaevidovaných NÚ patřil do cévních poruch (16 NÚ). Mezi cévní poruchy byly nahlášeny NÚ – hluboká žilní trombóza (8 případů), trombóza (5), posttrombotický syndrom, venostáza, křečové žíly. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (4). Mezi poruchy svalové a kosterní soustavy byla nahlášena – bolest dolních končetin, pocit tíže v rukách a nohách. Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena trombóza sinus sagittalis. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu bylo nahlášeno vaginální špinění. Mezi respirační poruchy byla nahlášena plicní embolie. Mezi poruchy kůže byla nahlášena mramorová kůže. Mezi vyšetření byly nahlášeny zvýšené jaterní enzymy.

Norgestimát + EE

Největší množství zaznamenaných NÚ spadalo do systémů cévních poruch (4 NÚ) a stavů spojených s těhotenstvím (4 NÚ). Všechna hlášení byla evidována u LP Pramino, který již v ČR není registrován. Mezi cévní poruchy byla nahlášena trombóza (3 případy) a hluboká žilní trombóza. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (4). Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena migréna (2) a částečné bezvědomí. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byla nahlášena neúčinnost léčiva (2) a otok nohy. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace bylo nahlášeno vynechání dávky léčiva a expozice léčiva během těhotenství. Mezi respirační poruchy byla nahlášena plicní embolie. Mezi gastrointestinální poruchy byla nahlášena hypogastrická bolest. Mezi poruchy oka bylo nahlášeno blíže neurčené onemocnění oka. Mezi infekce byla nahlášena retinitida.

Dienogest + Estradiol

Největší počet nahlášených NÚ patřil do stavů spojených s těhotenstvím (6 NÚ). Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (6 případů). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byla nahlášena neúčinnost léčiva (2). Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byl nahlášen indukovaný nekompletní potrat.

Desogestrel + EE

Nejčastěji hlášené NÚ byly zařazeny do poruch reprodukčního systému a prsu (3 NÚ). Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byly nahlášeny NÚ – špinění mezi menses, zvětšení prsu, intermenstruační krvácení (všechny se objevily u jediné uživatelky). Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (2 případy). Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena nitrolební trombóza žilních splavů. Mezi poruchy metabolismu a výživy byl nahlášen abnormální přírůstek hmotnosti.

Norethisteron + EE

U kombinace těchto účinných látek bylo celkově zaevidováno 5 NÚ, všechny se vyskytly u jediné uživatelky. NÚ patřily do psychiatrických poruch – panická porucha, derealizace, zmatenost. Dále do poruch nervového systému – cefalgie a tranzitorní amnézie.

Gestoden+EE

Celkově byly u této kombinace účinných látek zaznamenány 2 NÚ, oba u jediné uživatelky. Vyskytla se plicní embolie a tromboflebitida.

Příloha 3: Nežádoucí účinky progestinové HAK

Medroxyprogesteron

Nejvíce NÚ patřilo do celkových poruch a reakcí v místě aplikace (37 NÚ). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byly nahlášeny NÚ – reakce v místě injekce (31), atrofie v místě injekce (4), indurace, nekróza. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nahlášena – špatná technika injekce, nevhodný časový rozvrh podání léčiva a LP podaný na nesprávné místo. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byl nhlášen otok prsu a porucha menstruace. Mezi poruchy kůže a podkožní tkáně bylo nhlášeno zhoršené akné a atrofie kůže. Mezi gastrointestinální poruchy byla nhlášena bolest břicha.

Desogestrel

Nejvíce NÚ patřilo do systémů celkových poruch a reakcí v místě aplikace (3 NÚ), gastrointestinálních poruch (3 NÚ), reprodukčních poruch (3 NÚ) a poruch kůže (3 NÚ). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byly nhlášeny NÚ – únava, bolest, nedostatečný účinek léčiva. Mezi gastrointestinální poruchy byla nhlášena – bolest břicha, pocit nevolnosti a světle zbarvená stolice. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byly nhlášeny NÚ – vaginální krvácení, častá menstruace a nepravidelná menstruace. Mezi poruchy kůže bylo nhlášeno – vypadávání vlasů, makulopapulózní exantém a generalizovaný exantém. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nhlášena expozice léčiva během těhotenství. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nhlášeno těhotenství. Mezi poruchy nervového systému byla nhlášena mozečková ischemie. Mezi poruchy svalové a kosterní soustavy byla nhlášena bolest v kříži. Mezi vyšetření byla nhlášena zvýšená tělesná teplota.

Norethisteron

Celkem bylo evidováno 8 NÚ, mezi psychiatrické poruchy byly nhlášeny tyto NÚ – deprese, podrážděnost, narušený spánek a snížené libido. Všechny zmíněné NÚ byly zaevidovány u jedné uživatelky. Mezi gastrointestinální poruchy byla nhlášena bolest břicha a nevolnost. Mezi cévní poruchy byla nhlášena flebotrombóza, uživatelka měla současně zavedeno i nitroděložní tělísko s progestinem.

Etonogestrel

Celkem bylo evidováno 7 NÚ, mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (2 případy). Mezi chirurgické a léčebné postupy byl nhlášen indukovaný potrat (ve 2 případech). Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byla nhlášena komplikace zdravotnického prostředku (2). Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byla nhlášena nepravidelná menstruace.

Levonorgestrel

Tablety s obsahem samotné účinné látky levonorgestrel se užívají jako postkoitální antikoncepce. Celkem bylo zaznamenáno 23 NÚ, největší zastoupení NÚ spadalo do stavů spojených s těhotenstvím (6 případů). Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nhlášeno těhotenství (6). Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byla nhlášena expozice léčiva během těhotenství (3) a nevhodný časový rozvrh podání léčiva. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byla nhlášena neúčinnost/nedostatečný účinek léčiva (3). Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byla nhlášena nepravidelná menstruace a ovariální cista. Mezi poruchy kůže a podkožní tkáně byl nhlášen angioedém a kopřivka. Mezi poruchy nervového systému byla nhlášena bolest hlavy a závrať. Mezi cévní poruchy bylo nhlášeno krvácení (2). Mezi vrozené, familiární a genetické vady byl nhlášen syndrom kaudální regrese. Mezi poruchy ledvin a močových cest bylo nhlášeno bolestivé močení.

Příloha 4: Nežádoucí účinky lokálních kontraceptiv

Nitroděložní tělísko s progestinem

Mezi gastrointestinální poruchy byly nahlášeny NÚ – bolesti dolní poloviny břicha (51 případů), bolesti břicha (11), křeče dolní poloviny břicha (5), břišní diskomfort (2), hemoperitoneum (2), nevolnost (2), bolest v žaludku, dyspepsie, pálení žáhy a zvracení. Mezi poranění, otravy a procedurální komplikace byly nahlášeny NÚ – použití léčiva v neschválené indikaci (15), krvácení po výkonu (7), bolest po výkonu (5), perforace dělohy (4), krvácení při výkonu (3), použití léčiva off label (2), expozice léčiva během těhotenství (2), chyba v medikaci, vícečetné použití přípravku na jedno použití, trauma, chyba v užití zařízení a podání kontraindikovaného přípravku. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byl nhlášen nedostatečný účinek léčiva (22), bolest (3), edém (3), cysta (2), komplikace při zavádění/odstraňování NT (2), únava, utahanost, tlak na hrudi, tíseň na hrudi, febrilní reakce a mírná horečka. Mezi stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělním a perinatálním obdobím bylo nahlášeno – těhotenství (28), z toho 15 případů bylo nahlášeno jako ektopické těhotenství, krvácení v těhotenství (5) a spontánní potrat (3). Mezi infekce a infestace byla nahlášena – endometritida (7), vaginální mykóza (4), vaginální infekce (2), infekce močových cest (2), cystitida, folikulitida, pyometra, infekční cervicitida, endomyometritida, zánět hltnu, kolpitida, vaginitida, myometritida, vulvovaginitida a infekce po zákroku. Mezi poruchy kůže a podkožní tkáň byly nahlášeny NÚ – alopecie (6), akné (5), porucha kůže (2), exantém (2), hirsutismus, abnormální pocení, svědění kůže, změny barvy vlasů, chloasma, změna tělesného pachu a dermatitida. Mezi psychiatrické poruchy byla nahlášena – deprese (3), úzkost (2), duševní porucha (2), pokles nálady, výkyvy nálady, dále u jedné uživatelky byly zaznamenány tyto NÚ – podrážděnost, apatie, psychologická porucha, depresivní nálada a fobie z řízení dopravních prostředků. Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena – bolest hlavy (4), migréna (2), hemiparéza, ischemická mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, ztráta koncentrace, závrať, trombotická mozková příhoda a senzitivní poškození. Mezi cévní poruchy bylo nahlášeno – krvácení (4), hluboká žilní trombóza, zrudnutí, flebotrombóza a trombóza. Mezi poruchy svalové a kosterní soustavy byla nahlášena bolest zad (4), bolest dolní poloviny zad, bederní bolest. Mezi vyšetření bylo nahlášeno zvýšení/přírůstek hmotnosti (5). Mezi poruchy krve a lymfatického systému byla nahlášena anémie (3). Mezi novotvary byl nahlášen děložní myom a maligní nádorové onemocnění prsu. Mezi poruchy ucha a labyrintu bylo nahlášeno točení hlavy

a tinnitus. Mezi poruchy ledvin a močových cest bylo nahlášeno časté močení a abnormální zápach moči. Mezi srdeční poruchy byla nahlášena palpitace. Mezi poruchy metabolismu a výživy byla nahlášena touha po jídle. Mezi chirurgické a léčebné postupy byl nhlášen léčebný potrat.

Intravaginální kontraceptiva

U vaginálního kroužku nejvíce NÚ připadlo do stavů spojených s těhotenstvím – těhotenství (6 případů). Do systému cévních poruch byl zaznamenán tromboembolismus a venózní tromboembolie, do infekce – endometritida a vaginální infekce, do poruch reprodukčního systému a prsu – cervikální dysplazie a do poruch kůže dekubit. Mezi novotvary bylo nahlášeno maligní nádorové onemocnění prsu, mezi respirační poruchy plicní embolie, mezi chirurgické a léčebné postupy byl nhlášen indukovaný potrat a mezi poranění, otravy a procedurální komplikace bylo nhlášeno nesprávné trvání podávání léčiva.

Příloha 5: Nežádoucí účinky antiadrogenů

Cyproteron + EE

Mezi cévní poruchy byly nahlášeny NÚ – trombóza (11), hluboká žilní trombóza (7), flebotrombóza (2), hypotenze, hypertenze, tromboflebitida a komprese žíly. Mezi poruchy nervového systému byla nahlášena – bolest hlavy (2), porucha řeči, křeče, intracerebrální hematom, subarachnoidální krvácení, trombóza sinus sagittalis, trombóza transversus. Zbylých 12 NÚ bylo evidováno u jediné užívatelky – dysarterie, pseudobulbární obrna, ischemická mozková příhoda, ataxie, faciální pokles, dysestezie, hemiparéza, hyperreflexie, ortostatický kolaps, tremor končetin, parestezie dolní končetiny a týlní bolest hlavy. V tomto případě bylo u užívatelky nahlášeno celkem 23 NÚ. Mezi respirační poruchy byla nahlášena – plicní embolie (6), dušnost (2), plicní infarkt, dyspnoe, hemoptýza, kašel a pleurální bolest. Mezi poruchy kůže bylo nahlášeno – vypadávání vlasů (3), akné (2), kožní skvrny. Mezi psychiatrické poruchy byly u jedné užívatelky nahlášeny – výkyvy nálady, stres, podrážděnost, vznětlivost a nervozita. Mezi poruchy oka byl u jedné užívatelky nahlášen – edém papily, snížená zraková ostrost, retinální pretrombóza, hemoragie optického disku a zkroucení žíly sítnice. Mezi celkové poruchy a reakce v místě aplikace byl nahlášen – otok nohy, bolest na hrudi, utahanost a reakce z vysazení. Mezi poruchy svalové a kosterní soustavy byly nahlášeny NÚ – bolest třísla (2), záškuby svalových svazečků, svalová slabost. Mezi srdeční poruchy byla nahlášena – mitrální insuficience, trikuspidální insuficience, srdeční arytmie a bradykardie. Mezi gastrointestinální poruchy bylo nahlášeno – zvracení, orální hypestezie a obtížné polykání. Mezi stavy spojené s těhotenstvím bylo nahlášeno těhotenství (3). Mezi vyšetření bylo nahlášeno – CRP zvýšené, zvýšená tělesná teplota a pozitivní nález bakterií v moči. Mezi poruchy reprodukčního systému a prsu byla nahlášena nepravidelná menses a amenorea. Mezi chirurgické a léčebné postupy bylo nahlášeno ukončení těhotenství. Mezi poruchy metabolismu a výživy byla nahlášena hypokalemie. Mezi poruchy ucha byla nahlášena jednostranná nedoslýchavost. Mezi poruchy krve byla nahlášena hypochromní mikrocytová anémie.