Oftalmičke nuspojave lijekova

Galović, Lea

Professional thesis / Završni specijalistički

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:811481

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Lea Galović

OFTALMIČKE NUSPOJAVE LIJEKOVA

Specijalistički rad

Zagreb, 2017

PSS studij: Klinička farmacija

Mentor rada: Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 15. rujna 2017. godine na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, Domagojeva 2, Zagreb, pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr. sc. Vesna Bačić Vrca,

   Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

2. doc. dr. sc. Ivan Pepić,

   Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet

3. dr. sc. Marijana Erceg, znanstvena suradnica,

   PLIVA

Rad ima 111 listova.

PREDGOVOR

Specijalistički rad na poslijediplomskom specijalističkom studiju Klinička farmacija prijavljen je na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu pod stručnim vodstvom doc. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem svojem mentoru doc. dr. sc. Ivanu Pepiću na korisnim savjetima i stručnom vodstvu tijekom pripreme i pisanja ovog rada.

Veliko hvala mojim roditeljima i sestri na podršci, ljubavi i razumijevanju koje mi svakodnevno pružaju.

Sažetak

Oko je složen i osjetljiv organ u kojem minimalna oštećenja mogu rezultirati znatnim promjenama u funkciji vida. Oftalmičke nuspojave mogu se javiti kada se određeni lijek primjenjuje lokalno ili sistemski. Oftalmičke nuspojave obično nisu kontinuirano prepoznavane, iako mogu biti učestale ili specifično povezane s lijekom ili skupinom lijekova. Takve nuspojave često se ne prepoznaju tijekom kliničkih ispitivanja i opažaju se tek nakon primjene lijeka u većoj skupini pacijenata. O tome koliko prikupljanje i analiza prijava sumnji na nuspojave pridonosi znanju o lijekovima i povećanju sigurnosti primjene lijekova, pokazuje stalno i kontinuirano revidiranje i dopunjavanje Sažetaka opisa svojstava lijekova i Uputa o lijekovima koji su važan i aktualan izvor informacija o rizicima primjene određenog lijeka za zdravstvene djelatnike i bolesnike.

Cilj i hipoteze istraživanja: Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno analizirati oftalmičke nuspojave lijekova i klasificirati nuspojave unutar definiranih granica učestalosti, a vezano za farmaceutski oblik i način primjene lijeka.

Hipoteza 1: Korištenjem takvog pristupa analize nuspojava moguće je identificirati lijekove koji uzrokuju učestale i ozbiljne oftalmičke nuspojave.

Hipoteza 2: Većina lijekova u čijem je Sažetku opisa svojstava lijeka navedena oftalmička nuspojava izdaje se uz liječnički recept, dok je manji broj takvih lijekova u bezreceptnom statusu.

Materijali i metode: Napravljen je pregled objavljene znanstvene literature uz pomoć baza podataka PubMed i Cochrane s ciljem identifikacije, preglednog prikaza i analize lijekova koji uzrokuju specifične oftalmičke nuspojave te identifikacije područja posebnih oftalmičkih nuspojava. Dodatno su oftalmičke nuspojave lijekova analizirane korištenjem pregleda

Sažetaka opisa svojstava lijekova objavljenih u bazi lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED).

Rezultati: Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da 371 djelatna tvar (ili kombinacija djelatnih tvari) u lijekovima koji se izdaju na recept stavljenim u promet u Republici Hrvatskoj izaziva jednu ili više oftalmičkih nuspojava. Od 29 djelatnih tvari u lijekovima koji se izdaju na recept, a koji vrlo često izazivaju oftalmičke nuspojave, sljedećih 6 sistemskih lijekova izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave: acitretin (upala mukoznih membrana (kseroftalmija)), amiodaron (mikrodepoziti u rožnici), kobimetinib (serozna retinopatija), lakozamid (diplopija), tretinoin (upale očne spojnice), i zonisamid (diplopija). Lijekovi koji se primjenjuju u prednji segment oka ne izazivaju ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću prema dostupnim literaturnim podacima i temeljem rezultata pretrage HALMED baze lijekova. Pronađeno je da je ranibizumab jedini lijek na tržištu u Republici Hrvatskoj koji se invazivno primjenjuje u stražnji segment oka i koji izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću (vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice). Većina lijekova u čijem je Sažetku opisa svojstava lijeka navedena oftalmička nuspojava izdaje se na liječnički recept (371 djelatna tvar (ili kombinacija djelatnih tvari)), dok je manji broj takvih lijekova u bezreceptnom statusu (23 djelatne tvari (ili kombinacije djelatnih tvari)).

Zaključak: Oftalmološke komplikacije lijekova najčešće su rijetke, prolazne i blagog do umjerenog intenziteta. Spontano prijavljivanje nuspojava važan je dio praćenja sigurnosti primjene lijekova; dok su neprijavljivanje nuspojave kao i nepotpuni podaci o bolesniku, terapiji i okolnostima razvoja određene oftalmičke nuspojave njegova glavna ograničenja. Neke oftalmičke nuspojave sistemskih lijekova mogu biti česte i zahtijevaju oftalmološki pregled. Neophodne su edukacije liječnika i ljekarnika, te razvoj multidisciplinarnih protokola za suradnju s drugim specijalistima u svakom slučaju propisivanja visoko rizičnih lijekova.

Summary

The eye is a complex and sensitive organ in which minimal impairment can produce a substantial change in eye function. Ophthalmic adverse drug reactions might occur when a particular drug is administered locally or systemically. Ophthalmic adverse drug reactions are usually not continuously detected, although they might be either frequent or specific of a drug or drug group. These adverse events are frequently not recognized during the clinical trial phases and may not appear until the drug is marketed and used by larger numbers of patients. The collection and analysis of reports of suspected adverse reactions contributes to knowledge about drugs and increases the safety of medicinal products. These efforts are further reflected in constant and continuous review and updates of the Summary of Product Characteristics (SmPC) and Package leaflet (PL) that represent important and timely source of information about the risks of cetrain drug administration for healthcare professionals and patients.

Objectives and hypotheses: The aim of this reviw was to systematically analyze the ophthalmic adverse drug reactions and classify them within the defined boundaries of the frequency with respect to the pharmaceutical form and method of drug administration.

Hypothesis 1: Using this approach of adverse reaction analysis, it is possible to identify drugs that cause common and serious ophthalmic adverse reactions.

Hypothesis 2: Most of the drugs which have listed ophthalmic adverse reaction(s) in the SmPC have prescription-only status, while a smaller number of such drugs have „over-the-counter“ status.

Materials and methods: A review of published scientific literature was performed using the PubMed and Cochrane databases, in order to identify, review and analyse drugs causing specific ophthalmic adverse reactions as well as to identify fields of specific ophthalmic

adverse drug reactions. In addition, the ophthalmic adverse drug reactions were analyzed searching the SmPCs published in the medicinal products database of Agency for Medicinal Products and Medical Devices of Croatia (HALMED).

Results: Analysis of SmPCs available in the medicinal products database of HALMED showed that 371 active substance (or combination of active substances) in drugs with prescription-only status marketed in the Republic of Croatia, causes one or more ophthalmic adverse reactions. Out of 29 active substances in drugs with prescription-only status, which very often cause ophthalmic adverse reactions, the following 7 systemic drugs cause serious ophthalmic adverse reactions: acitretin (inflammation of the mucous membranes (xerophthalmia)), amiodarone (corneal microdeposits), kobimetinib (serous retinopathy), lacosamide (diplopia), tretinoin (conjunctivitis, keratitis), and zonisamide (diplopia). Most of the drugs for which ophthalmic adverse reaction is listed in the SmPC have a prescription-only status (371 active substance (or combination of active substances)), while a smaller number of such drugs have „over-the-counter“ status (23 active substance (or combination of active substances)). Medicinal products that are administered in anterior segment of the eye do not cause serious ophthalmic adverse reactions with very often frequency. It was found that ranibizumab is the only marketed medicinal product in Republic of Croatia that is administered invasively in the posterior segment of the eye and very often causes serious ophthalmic adverse reactions (vitritis, ablation of vitreous body, retinal hemorrhage).

Conclusion: Ophthalmologic drug complications are usually rare, transient and mild to moderate intensity. The spontaneous reporting of adverse reactions is an important part of monitoring the safety of medicinal products; while failure to report adverse reactions and incomplete data about the patient, the treatment and conditions of developing a particular ophthalmic adverse reactions are its main limitations. Some ophthalmic adverse reactions of systemic drugs can be frequent and require ophthalmologic examination. Euducation of

physicians and pharmacists is essential, as well as the development of multidisciplinary protocols for cooperation with other specialists for each prescription of the high-risk medicinal products.

Sadržaj

1. Uvod i pregled područja istraživanja 1

1.1 Nuspojave lijekova i farmakovigilancija 1

1.2 Prijavljivanje i analiza nuspojava iz perspektive farmaceutske industrije 5

1.3 Pregled dosadašnjih istraživanja vezanih uz oftalmičke nuspojave lijekova 11

1.3.1 Nefototoksične oftalmičke nuspojave prednjeg i stražnjeg segmenta oka 11

1.3.2 Fototoksične oftalmičke nuspojave prednjeg i stražnjeg segmenta oka 12

1.4 Složenost i znanstveni izazovi sustavnog pregleda oftalmičkih nuspojava 13

2. Cilj istraživanja 16

3. Materijali i metode 17

3.1 Istraživanje učestalosti oftalmičkih nuspojava 17

3.2 Pregled objavljene literature na temu istraživanja 18

4. Rezultati 19

4.1 Učestalost oftalmičkih nuspojava lijekova na recept stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj 19

4.2 Učestalost oftalmičkih nuspojava bezreceptnih lijekova stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj 74

4.3 Pregled oftalmičkih nuspojava lijekova identificiranih u relevantnim člancima 75

4.3.1 Bisfosfonati 76

4.3.2 Cetirizin 78

4.3.3 Retinoidi 79

4.3.4 Topiramat 80

4.3.5 Sildenafil 85

4.3.6 Amiodaron 86

4.3.7 Citostatici 87

5. Rasprava 92

6. Zaključak 95

7. Literatura 97

8. Životopis 101

1. Uvod i pregled područja istraživanja

1.1 Nuspojave lijekova i farmakovigilancija

Jedan od osnovnih uvjeta racionalne farmakoterapije jest poznavanje nuspojava, odnosno štetnih događaja pri primjeni lijekova. Svaki lijek može izazvati nuspojavu, ali omjer koristi i rizika mora biti prihvatljiv. Kad se radi o neprihvatljivom omjeru koristi i rizika, lijek ne može dobiti odobrenje za stavljanje u promet. Ponekad u trenutku stavljanja lijeka u promet nisu još poznate sve (ili neke) ozbiljne nuspojave čija je učestalost vrlo rijetka ili se pojavljuju u interakciji s nekim drugim lijekovima ili bolestima (Francetić i sur., 2010).

Nuspojava je svaka štetna, neželjena reakcija na lijek koji se koristi u uobičajenoj dozi za profilaktičke, dijagnostičke ili terapijske svrhe ili za modifikaciju fiziološke funkcije, uz uvjet da postoji uzročno-posljedična veza ili ona ne može biti isključena. Prema težini, nuspojave mogu varirati od blagih smetnji do ozbiljnih nuspojava kao što su: smrt osobe, za život opasno stanje, potrebu za bolničkim liječenjem ili produljenje već postojećega bolničkog liječenja, trajni ili teški invaliditet ili nesposobnost, prirođenu anomaliju/ manu od rođenja i ostala medicinski značajna stanja (Zakon o lijekovima. NN 76/13, 90/14). U prepoznavanju tih ostalih medicinski značajnih stanja pomaže Lista ozbiljnih nuspojava koju HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama. Nuspojave koje ne ispunjavaju niti jedan od gore navedenih kriterija ne smatraju se ozbiljnima.

Učestalost i težina nuspojava ovise o osobinama bolesnika (npr. dob, spol, etnička pripadnost, prateće bolesti, genetski i zemljopisni čimbenici), kao i o značajkama lijeka (npr. terapijski razred, put primjene, doziranje, trajanje liječenja, opseg u kojem aktivni oblik lijeka ili metabolita ulazi u sistemni krvotok). Incidencija kao i težina nuspojava vjerojatno rastu s dobi, iako starost po sebi tu ne mora biti presudna. Nije poznato koliko učestalosti nuspojava

pridonose medikacijske pogreške (na primjer, greške u propisivanju i u nepoštivanju liječničkih uputa). Simptomi se mogu javiti već nakon prve doze ili tek nakon dugotrajne primjene. Ponekad su nuspojave očita posljedica uzimanja lijeka, a drugi put se i ne pomisli da bi uzrok tegoba mogao biti lijek (Francetić i sur, 2010).

Nuspojave lijekova smanjuju kvalitetu života bolesnika i povećavaju mortalitet i morbiditet, te istodobno uzrokuju značajan financijski teret za zdravstvene sustave. Približno 5,3% pacijenta je hospitalizirano zbog nuspojava lijekova. Viša stopa hospitalizacija je utvrđena kod starijih bolesnika (Kongkaew i sur., 2008). Stopa incidencije nuspojava kao razlog hospitalizacija kod djece je u rasponu od 0,4% do 10,3% (Smyth i sur., 2012).

Procjenjuje se da nuspojave lijekova prouzrokuju u Europskoj Uniji (EU) 197000 smrti godišnje, te posljedično 79 milijardi eura troškova (MEMO/08/782). Čak do 20% proračuna zdravstvenih sustava može biti utrošeno na saniranje nuspojava lijekova (Drug Safety, WHO, 2001). Kod samih pacijenata nuspojave mogu uzrokovati gubitak povjerenja te traženje dodatnih mogućnosti samoliječenja, što posljedično može dovesti do novih nuspojava.

Farmakovigilancija (od pharmakon (grč.) = lijek i vigilare (lat.) = budno paziti) je naziv za skup aktivnosti vezanih uz otkrivanje, procjenu, razumijevanje, prevenciju i postupanje u slučaju nuspojava lijekova kao i novih saznanja o škodljivosti primjene lijekova. Svjetska Zdravstvena Organizacija (engl. *World Health Organization*, WHO) definira glavne ciljeve farmakovigilancijskih aktivnosti kao unaprijeđenije skrbi za pacijenta i javnog zdravlja kontinuiranom procjenom rizika i koristi primjene lijekova, te promicanjem sigurne i racionalne uporabe lijekova. Farmakovigilancija se zasniva na uskoj suradnji između nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet/ proizvođača lijekova, sponzora/ naručitelja kliničkih ispitivanja, agencija za lijekove, zdravstvenih djelatnika i pacijenata. Zadaća farmakovigilancije je omogućiti prijavljivanje nuspojava od strane pacijenata i zdravstvenih

djelatnika, te prikupljati nuspojave tijekom kliničkih ispitivanja i primjene lijeka nakon stavljanja u promet, od strane nositelja odobrenja i agencija za lijekove, kako bi se uočile ranije neprepoznate nuspojave te novi aspekti ranije prepoznatih nuspojava.

U periodu kliničkih ispitivanja prije stavljanja lijeka u promet, osobito ako terapijska doza još nije ustanovljena, nuspojava se definira kao svaki štetni neželjeni znak, simptom ili bolest povezan s bilo kojom dozom korištenog lijeka. Između primjene lijeka u kliničkim ispitivanjima i primjene lijeka nakon stavljanja u promet postoje mnogobrojne razlike. Jedna od najvažnijih je ograničeni broj bolesnika u kliničkim ispitivanjima koji rijetko prelazi 5000. Klinička ispitivanja provode se na odabranoj populaciji, ograničena su trajanja, te su uvjeti bitno drugačiji od uobičajene kliničke prakse. Primjena lijeka nakon stavljanja u promet izgleda drukčije, poglavito kada je riječ o prisutnosti drugih bolesti i uporabi drugih lijekova. Iz tih razloga, podaci o rijetkim nuspojavama, dugotrajnoj uporabi lijeka, uporabi lijeka u posebnim skupinama bolesnika (poput djece, trudnica, starijih osoba, bubrežnih ili jetrenih bolesnika) ili o međusobnim interakcijama lijekova su nepotpuni ili nisu uopće dostupni nakon pred-marketinške faze razvoja lijeka. Na primjer, najmanje 15000 pacijenata mora uzeti lijek da bismo bili sigurni da nismo propustili uočiti nuspojavu koja se događa s učestalošću od 1 na 5000.

Oftalmičke nuspojave obično nisu kontinuirano prepoznavane, iako mogu biti učestale ili specifično povezane s lijekom ili skupinom lijekova. Oftalmičke nuspojave često se ne prepoznaju tijekom kliničkih ispitivanja i opažaju se tek nakon primjene lijeka u većoj skupini bolesnika. Stoga je važno pratiti sigurnost i djelotvornost lijekova u stvarnim uvjetima, tijekom cijelog života lijeka na tržištu.

Britanska Regulatorna agencija za lijekove i medicinske proizvode (engl. *The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, MHRA) razvrstava nuspojave prema farmakološkoj klasifikaciji u pet tipova:

- Tip A: rezultat pojačanog farmakološkog djelovanja; predvidive, često ovisne o dozi, obično nisu ozbiljne, većina ih se otkrije prije stavljanja lijeka u promet, imaju nizak mortalitet (na primjer, suha usta kod primjene tricikličkih antidepresiva);

- Tip B: neobične; rezultat preosjetljivosti ili idiosinkrazije, često ne ovise o dozi, rijetke su, uglavnom ozbiljne, većina ih se otkrije nakon stavljanja lijeka u promet, imaju relativno visok mortalitet (na primjer, osip kod upotrebe antibiotika);

- Tip C: kronične; adaptivne promjene, *rebound* fenomen i druga kronična djelovanja (na primjer osteonekroza donje čeljusti povezana sa upotrebom bisfosfonata);

- Tip D: odgođene reakcije koje postaju očite neko vrijeme nakon korištenja lijeka. Zbog vremenske odgode otežana je detekcija takvih nuspojava (na primjer, leukopenija se može pojaviti do 6 tjedana nakon doze kemoterapeutika lomustina);

- Tip E: reakcije povezane sa prestankom uzimanja lijeka (na primjer, nesanica i anksioznost nakon prestanka uzimanja benzodiazepina).

Nuspojavama tipa A pripada 80% nuspojava koje se događaju u bolnicama ili su razlog hospitalizacije (Schatz i sur., 2015).

Nuspojave također možemo podijeliti na očekivane i neočekivane. Očekivane nuspojave su one koje su opisane u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of product characteristics,* SmPC) ili Uputi za ispitivača (engl. *Investigator's brochure*, IB) za lijekove koji su u kliničkim ispitivanjima. Za razliku od očekivanih nuspojava, neočekivana nuspojava

je svaka nuspojava koja nije navedena ili čija priroda, težina ili ishod nisu u skladu s informacijama navedenim u predmetnim dokumentima. Zdravstveni djelatnik na području Europske unije je dužan prijaviti i očekivane i neočekivane nuspojave (Ivetić Tkalčević i sur., 2017).

1.2 Prijavljivanje i analiza nuspojava iz perspektive farmaceutske industrije

Postoji više izvora preko kojih prijavljena nuspojava može doći do farmaceutske kompanije i/ ili agencija za lijekove. Podaci o mogućim nuspojavama mogu se prikupljati na različite načine, koji se dijele u dvije osnovne kategorije: spontano prijavljivanje (od strane pacijenata/ korisnika/ njegovatelja i sl., ili zdravstvenih radnika) te poticano prijavljivanje (aktivno praćenje određene skupine pacijenata i prikupljanje nuspojava tijekom kliničkih ispitivanja, putem organiziranih programa podrške za pacijente, putem registara za određene bolesti ili pacijente izložene određenim lijekovima itd.).

Sumnja na moguću uzročno-posljedičnu povezanost između primjene lijeka i nuspojave dovoljan je razlog za prijavljivanje. U Republici Hrvatskoj prijavljivanje nuspojava jest zakonska obveza svih zdravstvenih radnika, proizvođača lijekova, nositelja odobrenja, uvoznika te veleprodaje (regulirano Zakonom o lijekovima i Pravilnikom o farmakovigilanciji). Od 2009. godine u Republici Hrvatskoj bolesnici, korisnici lijekova, odnosno njihovi roditelji, zakonski zastupnici ili skrbnici mogu izravno prijaviti sumnju na nuspojavu Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED-u) putem posebnog obrasca koji je namijenjen pacijentima. Ovo je dodatni izvor za sigurnosnu procjenu lijekova

kojim bolesnici mogu opisati simptome koje su iskusili uzimajući neki lijek, što je posebno značajno za lijekove koji se primjenjuju u samoliječenju (Francetić i sur., 2010).

Farmaceutska industrija i agencije za lijekove (regulatorna tijela) imaju isti cilj u pogledu farmakovigilancije, te stoga razmjenjuju informacije i zajedno rade na poboljšanju standarda sigurnosti lijekova. Pojedinačne prijave nuspojava nositelji odobrenja unose u vlastite elektroničke baze podataka, te prosljeđuju agencijama za lijekove u zakonski definiranim rokovima. Osim pojedinačnih prijava nuspojava od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata, i Europska agencija za lijekove i svi nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet dužni su redovito pratiti stručnu medicinsku literaturu, te u svojim bazama zabilježiti ondje opisane nuspojave. Farmaceutske kompanije obavezne su provoditi sustavnu pretragu literature (npr. Medline, Excerpta Medica ili EMBASE) uključujući znanstvene i stručne radove o nuspojavama i sigurnoj primjeni djelatnih tvari koje sadrže lijekovi za koje kompanija ima odobrenje za stavljanje u promet. Cilj pretrage znanstvenih članaka iz cijelog svijeta nije ograničen samo na prikupljanje nuspojava već se pokušavaju otkriti i sve nove informacije o sigurnosnom profilu lijeka (npr. upotreba lijeka kod trudnica, pedijatrijske populacije, starijih, adiktivni potencijal lijeka, itd.). U literaturi se mogu naći i rezultati epidemioloških i drugih kliničkih ispitivanja koji mogu utjecati na omjer koristi i rizika primjene lijeka.

Prvu procjenu povezanosti i ozbiljnosti štetne, neželjene reakcije na lijek radi sam prijavitelj nuspojave, a onda se prijava obrađuje na razini nositelja odobrenja i nacionalnih regulatornih tijela (HALMED u Republici Hravatskoj). S ciljem standardizacije i lakše i točnije razmjene regulatornih i farmakovigilancijskih informacija, uveden je sustav za imenovanje („kodiranje“) nuspojava: Medicinski rječnik za regulatorne poslove (engl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; MedDRA). To je rječnik s hijerarhijski organiziranom, sistematičnom, medicinski valjanom terminologijom koja omogućava dosljedan unos

podataka o nuspojavama, pretraživanje, analizu i prikaz rezultata pretrage. Zaprimljene se nuspojave potom za svaki lijek periodički kvalitativno i kvantitativno obrađuju u smislu njihove povezanosti s lijekom, detekcije novih signala, karakterizacije poznatih rizika, te se pišu periodička izvješća. Jedan od glavnih mehanizama otkrivanja novih informacija o sigurnosnom profilu lijekova u farmaceutskim kompanijama jest praćenje sigurnosnih signala. Pojam sigurnosnog signala u farmakovigilanciji odnosi se na informaciju o novom štetnom događaju (nuspojavi) ili novom aspektu otprije poznate nuspojave koja je potencijalno povezana s lijekom, i o čemu se pokreće dodatna istraga. Samo otkrivanje sigurnosnog signala ne potvrđuje povezanost nuspojave s lijekom, jer ona može biti posljedica uzimanja drugih lijekova ili simptom osnovne bolesti. Stoga je potrebna temeljita istraga signala kako bi se uzročno-posljedična povezanost nuspojave s lijekom ili znanstveno potvrdila ili odbacila. Detekcija signala provodi se na informacijama prikupljenim iz spontanih prijava nuspojava, nuspojava prikupljenih u elektroničkim bazama nuspojava ili objavljenoj znanstvenoj literaturi, te kliničkim i neintervencijskim ispitivanjima. U konačnici se kritički osvrt na sve prikupljene podatke, te zaključci i mjere koje kompanija na temelju njih predlaže ili poduzima, prezentiraju regulatornim agencijama u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijekova ili u planovima upravljanja rizicima. Aktivnu detekciju signala provode farmaceutske kompanije, ali i regulatorna tijela koja nadziru sigurnost lijekova (Onakpoya i sur., 2016). Evaluacija signala podrazumijeva detaljnu analizu svih raspoloživih materijala, u cilju utvrđivanja postojanja ili odsutnosti dokaza o povezanosti nuspojave s lijekom. Pomni pregled dotad objavljene stručne literature, temeljita analiza prijavljenih slučajeva, analize pojavljivanja te nuspojave s drugim lijekovima iz iste klase, pregledavanje obrađenih signala iz iste klase od strane regulatornih tijela i analiza mehanizma nastanka nuspojave te farmakokinetičkog i farmakodinamičkog profila lijeka, omogućuju cjelovito shvaćanje prirode signala i donošenje odluke o njegovom prihvaćanju. Na primjer, ukoliko postoje

uvjerljive hipoteze o mehanizmu nastanka određene nuspojave te se one uklapaju u farmakokinetički i farmakodinamički profil lijeka, to značajno pridonosi utvrđivanju uzročno-posljedične veze. Kod analize signala posbno su važni takozvani *dechallenge* i *rechallenge* podaci. Smatramo da se dogodio *positive dechallenge* ako se nakon smanjenja doze ili prestanka primjene lijeka nuspojava smanji ili se u potpunosti povuče. Ukoliko se nakon (nužnog ili slučajnog) ponovnog uvođenja lijeka nuspojava ponovno pojavi, znači da se dogodio *positive rechallenge*. Ustanovi li se da prikupljena dokumentacija sadrži i druge čvrste dokaze o uzročno-posljedičnoj vezi između lijeka i nuspojave, signal se „zatvara“ i proglašava rizikom, te se informacija o novootkrivenom riziku predlaže za unos u Sažetak opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku. No, postoje i slučajevi kada se uzročno-posljedična veza ne može dokazati, bilo zbog razloga što ona doista ne postoji, ili zbog toga što je kvaliteta prikupljenih podataka nedovoljna da bi se povezanost između nuspojave i primjene lijeka dokazala. U oba slučaja takav se signal zatvara i odbacuje, s mogućnošću da se nakon zaprimanja dodatnih informacija takav signal ponovno „otvara“ i ponovno procjenjuje u budućnosti, a zaključci korigiraju u skladu s novim informacijama/ dokazima. Zbog toga što se u farmakovigilanciji često ne barata čvrstim dokazima, u konačnosti odluke ovise o mišljenju stručnjaka. S obzirom da je u svaku od tih analiza uključeno više stručnjaka iz farmaceutske kompanije, ali i iz regulatornih agencija, zna se dogoditi da se njihovi konačni zaključci razlikuju. Da bi se smanjile razlike u procjenama agencija za lijekove unutar Europske unije, pri Europskoj agenciji za lijekove osnovano je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (engl. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,* PRAC) koje je odgovorno za procjenu sigurnosti lijekova, a čije se preporuke onda primjenjuju na sve zemlje u Europskoj uniji (Ivetić Tkalčević i sur., 2017).

Ukoliko je utvrđena uzročno-posljedična veza između lijeka i nuspojave, prikupljene informacije prosljeđuju se zdravstvenim djelatnicima putem izravnih pisama zdravstvenim djelatnicima ili ažuriranih Sažetaka opisa svojstava lijeka, odnosno pacijentima preko ažurirane Upute o lijeku, da bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijekova.

Osnovna važnost poznavanja nuspojava i njihova mehanizma nastanka za pojedini lijek jest da ih pravilnim doziranjem, postupnim povećanjem ili snižavanjem doze, izbjegavanjem davanja lijekova skupinama bolesnika koji imaju veći rizik nastanka nuspojava, odnosno gdje je rizik davanja lijeka veći od njegove koristi zapravo lijek primjenjujemo na najsigurniji način. Poznavanje mogućih nuspojava koje mogu nastati tijekom kronične terapije i aktivno praćenje tako da ih se na vrijeme može otkriti također je važan korak u sigurnoj primjeni lijeka. Praćenje nuspojava je vrlo dinamično područje i važno je pratiti sve novosti koje mogu dovesti do novih preporuka u doziranju, indikacijama i kontraindikacijama za sigurnu primjenu lijeka praćenjem Sažetaka opisa svojstava lijeka u kojima se mogu pronaći vrlo vrijedni podaci. Sigurnu primjenu lijeka od strane zdravstvenih djelatnika i pacijenata omogućavaju rutinske mjere minimizacije rizika (prenošenje informacije o lijeku putem Sažetka ili Upute), te dodatne mjere (poput edukacijskih materijala ili pisma zdravstvenim djelatnicima). Kao primjer dodatne mjere za minimizaciju rizika pismo je zdravstvenim radnicima o povezanosti lijekova Urorec 4 mg tvrde kapsule i Urorec 8 mg tvrde kapsule (silodozin) s intraoperacijskim sindromom meke šarenice (engl. *Intraoperative Floppy Iris Syndrome,* IFIS) objavljeno u lipnju 2013. Silodozin je selektivni antagonist α1A adrenergičkih receptora za liječenje znakova i simptoma benigne hiperplazije prostate. Silodozin pripada istoj farmakološkoj skupini kao i tamsulozin, alfuzozin, doksazozin i terazozin. IFIS je stanje koje se može javiti tijekom operacije katarakte u bolesnika koji su u trenutku kirurškog zahvata ili prije njega bili liječeni tamsulozinom te u rijetkim slučajevima

u bolesnika liječenih drugim antagonistima α1 adrenergičkih receptora, poput alfuzozina i doksazozina. Jedan slučaj IFlS-a zabilježen je tijekom programa kliničkog razvoja silodozina, a nakon stavljanja lijeka u promet u Japanu je od 2006. do 2013. prijavljeno ukupno dvanaest slučajeva, što je upućivalo na to da je i silodozin povezan s pojavom IFIS-a. Preporuke liječnicima iznesene u pismu bile su sljedeće:

- Tijekom predoperacijske procjene očni kirurzi i oftalmološki timovi moraju utvrditi jesu li se bolesnici u kojih se planira operacija katarakte liječili ili se liječe silodozinom, kako bi mogli poduzeti sve potrebne mjere za zbrinjavanje IFIS-a tijekom zahvata.

- Kirurzi koji provode operaciju katarakte moraju prije zahvata pitati bolesnika o prethodnoj ili trenutnoj primjeni antagonista α1 adrenergičkih receptora.

- Ne preporučuje se započinjati liječenje silodozinom u bolesnika u kojih se planira operacija katarakte.

- Preporučuje se obustaviti liječenje antagonistima α1 adrenergičkih receptora 2 tjedna prije operacije katarakte, no korist i trajanje prekida liječenja prije operacije katarakte još nisu utvrđeni.

Daljnjim praćenjem učinkovitosti svih poduzetih mjera i postupaka procjenjuje se jesu li mjere osigurale sigurnu i učinkovitu primjenu lijekova. Lijek je na tržištu dokle god su mjere učinkovite, odnosno dok je dobrobit za pacijente veća od rizika njegove primjene. U slučaju da mjere i postupci nisu doveli do sigurne primjene, ili se predviđa da nema mjera kojima se ona može osigurati, pokreće se postupak povlačenja lijeka sa tržišta.

1.3 Pregled dosadašnjih istraživanja vezanih uz oftalmičke nuspojave lijekova

Oko je složen i osjetljiv organ u kojem minimalna oštećenja mogu rezultirati znatnim poremećajem u funkciji vida. Oftalmičke nuspojave mogu se pojaviti kada se određeni lijek primjenjuje lokalno ili sistemski. Oftalmičke nuspojave obično nisu kontinuirano prepoznavane, iako mogu biti učestale ili specifično povezane s lijekom ili skupinom lijekova. Takve nuspojave često se ne prepoznaju tijekom kliničkih ispitivanja i opažaju se tek nakon primjene lijeka u većoj skupini pacijenata. U ovom radu su sustavnom pretragom identificirani lijekovi koji uzrokuju specifične oftalmičke nuspojave i identificirana su područja posebnih oftalmičkih nuspojava. Jedan od načina razlikovanja oftalmičikih nuspojava je podjela na nefototoksične i fototoksične oftalmičke nuspojave prednjeg i stražnjeg segmenta oka.

1.3.1 Nefototoksične oftalmičke nuspojave prednjeg i stražnjeg segmenta oka

Lijekovi koji najčešće negativno utječu na oko su kortikosteroidi primijenjeni oralno i parenteralo, a najčešća nuspojava je povišeni intraokularni tlak koji može uzrokovati ireverzibilno oštećenje očnog živca i gubitak vida. Također može nastupiti zamućenje leće. Vrlo česta nuspojava oralne i parenteralne primjene amiodarona su mikrodepoziti u rožnici građeni od kompleksnih masnih naslaga koji nastaju nakon prekida liječenja. Katarakta i retinopatija česte su nuspojave primjene tamoksifena. Česte nuspojave primjene sildenafila su vizualni poremećaj percepcije boja, poremećaji vida, zamagljeni vid, dok su manje česte nuspojave poremećaji suznog aparata oka (suho oko, suzni poremećaji i pojačano suzenje), bol u oku, fotofobija, fotopsija, kromatopsija, hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjuktivitis. Sindrom suhog oka može nastati korištenjem beta-blokatora, antialergika,

antidepresiva i oralnih kontraceptiva. Mnogi lijekovi koji se koriste za liječenje oboljenja oka izazivaju oftalmičke nuspojave. Primjerice, invazivnom primjenom lijeka u stražnji segment oka opažene su brojne ozbiljne oftalmičke nuspojave: vrlo česte (bol u oku, povišen intraokularni tlak, plutajuće čestice u staklovini i zamućenje staklovine) i česte (neuobičajen osjet u oku, katarakta, oticanje oka, degeneracija makule, nelagoda u oku, očna hipertenzija, periorbitalni hematom, fotofobija, fotopsija, krvarenja mrežnice, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, smetnje vida, odvajanje staklovine i poremećaj staklovine). Primjena oftalmika u prednji segment oka također je povezana s čestim nuspojavama (iritacija oka, zamagljen vid, okularna alergijska reakcija), a dosta često su nuspojave u prednjem segmentu oka povezane s konzervansima (najčešće benzalkonijev klorid) u kapima za oko (iritacije oka) (Miguel i sur., 2014).

1.3.2 Fototoksične oftalmičke nuspojave prednjeg i stražnjeg segmenta oka

Ljudsko je oko izloženo sunčevoj svjetlosti kao i umjetnim izvorima svjetla. Što je kraća valna duljina to je veća energija zračenja, a time je i veći potencijal biološkog oštećenja od toga zračenja. Zračenje većih valnih duljina ima sposobnost dubljeg prodiranja u oko. Zračenje kraćih valnih duljina od 295 nm zaustavlja se na ljudskoj rožnici. Većina UV-zračenja iznad 295 nm se apsorbira u leću, ali točno područje valnih duljina ovisi o životnoj dobi. U odraslih ljudi leća apsorbira preostalo UV-B i sve UV-A zračenje, pa samo vidljiv dio spektra doseže područje mrežnice. Propuštanje svjetla kroz strukture oka ima osnovnu ulogu u njegovoj jedinstvenoj biološkoj funkciji vida, ali je isto tako poznato da kronično izlaganje intenzivnom umjetnom i sunčevom zračenju može uzrokovati te ubrzati procese starenja okularnog tkiva. Oko je najosjetljiviji organ na oštećenja indicirana sunčevim zračenjem. Brojni su čimbenici o kojima će ovisiti mogućnost oštećenja tkiva oka. Tako dovoljno intenzivno zračenje može izazvati akutna oštećenja, dok su kumulativna oštećenja povezana

sa zračenjem manjeg intenziteta, ali dužim vremenskim periodom izlaganja i starijom životnom dobi. Svaki dio oka ima vrlo učinkovit obrambeni sustav, u kojem sudjeluju antioksidativni enzimi (npr. katalaza), antioksidansi (lutein, zeaksantin, likopen, glutation, vitamini E i C) i zaštitni pigmenti (endogeni kromofori: melanin i kinurenin), koji štite strukture oka od oksidativnih i foto-induciranih oštećenja. Nažalost, razina ovih enzima i pigmenata počinje se smanjivati oko 40. godine života (Pepić, 2003). Primjena određenih lijekova uz istodobnu izloženost takvom zračenju može rezultirati oftalmičkim nuspojavama, što ovisi o kemijskoj strukturi, apsorpcijskom spektru molekule, mogućnosti prolaza krvno-okularnih barijera i vezanju lijeka za tkiva oka. Primjena lijeka bez izloženosti ultraljubičastom/ vidljivom zračenju nije dovoljna za razvoj fototoksičnih oftalmičkih nuspojava. Svaka tvar koja u svojoj strukturi ima triciklički, heterociklički ili porfirinski prsten potencijalni je okularni kromofor. Ako takva tvar apsorbira UV-zračenje, može oštetiti leću, a ako apsorbira vidljivi dio spektra može oštetiti mrežnicu. Amfifilni i lipofilni lijekovi imaju veći potencijal prolaza krvno-okularnih barijera (Roberts i sur., 2001). Obim fotoosjetljivosti varira među pojedincima. Različiti čimbenici utječu na značajke oftalmičkih nuspojava. Primjerice, doza i način primjene lijeka; količina, spektar i prodiranje zračenja u oko; pigmentacija i status imunog sustava bolesnika. Oftalmičke nuspojave mogu varirati od blagih do kroničnih ovisno o osjetljivosti pojedinca (Gamulin i sur., 1998; Moore i sur., 1998).

1.4 Složenost i znanstveni izazovi sustavnog pregleda oftalmičkih nuspojava

Oftalmologija je vjerojatno jedna od medicinskih specijalnosti s najmanje procijenjenih nuspojava lijekova, predstavljajući time određeni izazov u farmakovigilanciji. Mnoge su oftalmičke nuspojave utvrđene isključivo zahvaljujući spontanim prijavama.

Učestalost nuspojava otkrivenih kroz spontano prijavljivanje nakon stavljanja lijeka u promet može se izračunati jedino na temelju štetnih događaja prijavljenih u kliničkim ispitivanjima faze I-IV i neintervencijskim ispitivanjima. Zbog toga većina nuspojava otkrivenih nakon stavljanja lijeka u promet ima nepoznatu učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nadalje, prema Fraunfelder i Fraunfelder (2007) prijave iz stručnih medicinskih časopisa mogu se s vremenom pokazati netočnima. Ne radi se o tome da istraživači pokušavaju zavarati znanstvene zajednice, već je problem u tome što i dobro dizajnirane studije s minimalnom pristranošću istražitelja ponekad donesu netočne zaključke. Netočni zaključci mogu se izvući iz studija s malim brojem uzoraka, manjkavim dizajnom studije, netočnom statističkom analizom i pristranošću istražitelja. U post-marketinškom praćenju lijekova ovi su izazovi naglašeni iz razloga što se malo istinski znanstvenih podataka koristi za klasifikaciju nuspojava. Za oftalmičke nuspojave uzrokovane lijekovima postoji nakon stavljanja lijeka na tržište malo znanstvenih podataka, tako da se netočni zaključci mogu pojavljivati u visokom postotku. Kliničari trebaju s oprezom razmatrati prijave oftalmičkih nuspojava objavljene u znanstvenim časopisima. Nuspojave lijekova mogu se prijaviti i biti prikupljene uz pomoć nekoliko elektronskih baza za nuspojave koje vode Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration,* FDA) - Medwatch (www.fda.gov/medwatch/index.html), WHO - Spontaneous reporting database (www.who-umc.org), Europska agencija za lijekove (engl. *European Medicines Agency*, EMA) - EudraVigilance (https://eudravigilance.ema.europa.eu), i farmaceutske tvrtke. Ipak, čak i

ovim dobrovoljno prijavljenim podacima često nedostaju informacije o dozama primijenjenog lijeka, trajanju terapije, spolu i dobnoj starosti bolesnika, te detalji o nuspojavama (*dechallenge* i *rechallenge* podaci) (Fraunfelder i Fraunfelder, 2007).

2. Cilj istraživanja

Cilj ovog specijalističkog rada je sustavno analizirati oftalmičke nuspojave lijekove i klasificirati nuspojave unutar definiranih granica učestalosti, a vezano za farmaceutski oblik i način primjene lijeka.

Hipoteza 1: Korištenjem ovog pristupa analize nuspojava moguće je identificirati lijekove koji uzrokuju učestale i ozbiljne oftalmičke nuspojave.

Hipoteza 2: Većina lijekova u čijem je Sažetku opisa svojstava lijeka navedena oftalmička nuspojava izdaje se uz liječnički recept, dok je manji broj takvih lijekova u bezreceptnom statusu.

3. Materijali i metode

3.1 Istraživanje učestalosti oftalmičkih nuspojava

Oftalmičke nuspojave lijekova su analizirane korištenjem raspoloživih baza lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) i Europske agencije za lijekove (EMA). Rezultati istraživanja lijekova koji uzrokuju oftalmičke nuspojave su razvrstani u skupine ovisno o učestalosti uzrokovanja oftalmičkih nuspojava kako slijedi: vrlo česte (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika), česte (javljaju se u manje od 1 na 10 bolesnika, ali u više od 1 na 100 bolesnika), manje česte (javljaju se u manje od 1 na 100 bolesnika, ali u više od 1 na 1000 bolesnika), rijetke (javljaju se u manje od 1 na 1000 bolesnika, ali u više od 1 na 10 000 bolesnika), vrlo rijetke (javljaju se u manje od 1 na 10 000 bolesnika), nepoznate učestalosti (učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Pojavnost i učestalost oftalmičkih nuspojava lijekova koji imaju odobrenje za stavljanje u promet u Republici Hrvatskoj analizirane su na temelju Sažetaka opisa svojstava lijekova dostupnih u bazi lijekova Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u periodu od prosinca 2016. do veljače 2017. godine.

Baza lijekova HALMED-a pretražena je prema 2 kriterija – uz uvjet da je lijek stavljen u promet u Republici Hrvatskoj lijekovi su u pretrazi podijeljeni na lijekove koji se izdaju na recept i bezreceptne lijekove.

Namjera specijalističkog rada nije bila utvrditi sve oftalmičke nuspojave lijekova, već sistematizirati najvažnije i najčešće nuspojave prema rezultatima pretrage. Poglavlje 4.8 Nuspojave u Sažetku opisa svojstava lijeka je pretraživano s ciljem utvrđivanja izaziva li lijek

oftalmičke nuspojave i ukoliko izaziva, zabilježena je učestalost oftalmičke nuspojeve. Ukoliko za određeni farmaceutski oblik djelatne tvari postoji nekoliko različitih nositelja odobrenja odnosno nekoliko različitih Sažetaka opisa svojstava lijeka, pretražen je bio samo jedan Sažetak s pretpostavkom da su podaci u poglavlju 4.8 Nuspojave usklađeni u svim Sažecima istovrsnog lijeka.

3.2 Pregled objavljene literature na temu istraživanja

Literatura je pretraživana korištenjem PubMed i Cochrane baza podataka prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu (korišteni kriteriji za pretragu: „eye OR ocular OR ophthalmic adverse drug reactions“). Pretraživana je od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada.

Relevantni članci proučavani su na analitički i kritički način s obzirom na definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, te su prikazani ovim specijalističkim radom. Na temelju proučavanih članaka izvedena su vlastita razmatranja proučavane problematike koja su sastavni dio rasprave ovog specijalističkog rada.

4. Rezultati

4.1 Učestalost oftalmičkih nuspojava lijekova na recept stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj

Učestalost oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima koji se izdaju na recept i koji su stavljeni u promet u Republici Hrvatskoj pregledno je prikazana u Tablicama 1 – 6.

Tablica 1. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **vrlo česte** učestalosti (javljaju se u više od 1 na 10 bolesnika).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Acitretin	Lijekovi za liječenje psorijaze	Neotigason (*po.*)	Suhoća i upala mukoznih membrana (npr. konjunktivitis, kseroftalmija)
Amiodaron	Antiaritmici	Amiodaron Belupo (*po.*), Amiokordin (*po.*), Cordarone (*po.*)	Mikrodepoziti u rožnici
Betaksolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Blokatori adrenergičkog sustava	Betoptic (*kapi za oko*)	Nelagoda u oku
Bevacizumab	Citostatici	Avastin (*iv.*)	Poremećaj oka, pojačano suzenje
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Ptoza vjeđa
Brimonidin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Miotici	Alphagan (*kapi za oko*), Brimot (*kapi za oko*), Luxfen (*kapi za oko*)	Iritacija oka (hiperemija, peckanje i bockanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivalni folikuli), zamagljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, okularna alergijska reakcija i folikularni konjunktivitis
Brimonidin/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Combigan (*kapi za oko*)	Hiperemija konjunktive, osjećaj pečenja
Citarabin	Citostatici	Cytosar (*iv.*)	Poremećaj rožnice
Dorzolamid	Pripravci za liječenje bolesti oka – inhibitori karboanhidraze	Dorzol (*kapi za oko*), Oftidor (*kapi za oko*), Trusopt (*kapi za oko*), Ulom (*kapi za oko*)	Peckanje i žarenje
Dorzolamid/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Cosopt (*kapi za oko*), Glaumax (*kapi za oko*), Oftidorix (*kapi za oko*), Ulom Plus (*kapi za oko*)	Peckanje i bockanje
Enalapril	ACE inhibitori	Enap (*po.*)	Nejasan (zamagljen) vid
Ivabradin	Ostali lijekovi s djelovanjem na srce	Corlentor (*po.*)	Svjetlosni fenomeni (fosfeni)
Izotretinoin	Lijekovi za liječenje akni	Roaccutane (*po.*)	Blefaritis, konjunktivitis, suhoća oka, nadraženost oka

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Kobimetinib	Citostatici	Cotellic (*po.*)	Serozna retinopatija, zamagljen vid
Krizotinib	Citostatici	Xalkori (*po.*)	Poremećaj vida
Lakozamid	Antiepileptici	Vimpat (*po.*)	Diplopija
Latanoprost	Pripravci za liječenje glaukoma	Latanox (*kapi za oko*), Latapres (*kapi za oko*), Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	Pojačana pigmentacija šarenice, blaga do umjerena konjunktivalna hiperemija s iritacijom oka (pečenje, osjećaj pijeska u oku, svrbež, bockanje, te osjećaj stranog tijela u oku), promjene trepavica i velus dlačica (postaju tamnije, deblje, duže i brojnije) (većinom u Japanskoj populaciji)
Latanoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Timlatan (*kapi za oko*), Xalacom (*kapi za oko*)	Pojačana pigmentacija šarenice
Lodoksamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - dekongestivi i antialergici	Alomide (*kapi za oko*)	Nelagoda u oku
Maprotilin	Psihoanaleptici	Ladiomil (*po.*)	Zamućen vid
Panitumumab	Citostatici	Vectibix (*iv.*)	Konjunktivitis
Ranibizumab	Lijekovi za vaskularne poremećaje	Lucentis *(isključivo za intravitrealnu primjenu)*	Vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice, poremećaj vida, bol u oku, plutajući opaciteti u staklovini, krvarenje konjunktive, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, blefaritis, suho oko, hiperemija oka, svrbež oka
Tafluprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Saflutan (*kapi za oko*)	Konjunktivalna/ okularna hiperemija
Trastuzumab	Citostatici	Herceptin (*sc*., *iv*.), Kadcyla (*sc*., *iv*.)	Konjunktivitis, pojačano suzenje
Travoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Travatan (*kapi za oko*)	Okularna hiperemija
Travoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori	DuoTrav (*kapi za oko*)	Hiperemija oka

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	adrenergičkog sustava		
Tretinoin	Citostatski diferencijacijski lijek	Vesanoid (*po*.)	Smetnje vida, upale očne spojnice
Vorikonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Vfend (*po*.), Voramol (*po*., *iv*.), Vorikonazol PharmaS (*iv*.), Vorikonazol Pliva (*po*., *iv*.), Vorikonazol Sandoz (*iv*.), Vornal (*po*.)	Oštećenje vida
Zonisamid	Antiepileptici	Zonegran (*po*.), Zonisamid Makpharm (*po*.)	Diplopija

(*iv*.= intravenski, *po*.= peroralno, *sc*.= subkutano)

Tablica 2. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **česte** učestalosti (javljaju se u manje od 1 na 10 bolesnika, ali u više od 1 na 100 bolesnika).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Adalimumab	Imunosupresivi	Humira (*iv.*)	Oštećenje vida, konjunktivitis, blefaritis, oticanje očiju
Afatinib	Citostatici	Giotrif (*po.*)	Konjunktivitis, sindrom suhog oka
Agalzidaze alfa	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam	Replagal (*iv.*)	Oslabljeni kornealni refleks, pojačano suzenje
Agalzidaze beta	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam	Fabrazyme (*iv.*)	Pojačano suzenje
Alemtuzumab	Selektivni imunosupresivi	Lemtrada (*iv.*)	Zamagljen vid
Apiksaban	Antitrombotici	Eliquis (*po.*)	Krvarenje u oku (uključujući krvarenje u konjunktive)
Aripiprazol	Antipsihotici	Abilify Maintena (*po.*), Aripirazol Pliva (*po.*), Aripirazol Stada (*po.*), Arisppa (*po.*), Azolar (*po.*)	Zamagljen vid
Betaksolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Betoptic (*kapi za oko*)	Zamućenje vida, pojačano suzenje
Bortezomib	Citostatici	Bortezomib Alpha-Medical (*iv.*), Bortezomib Pharma S (*iv.*), Velcade (*iv.*), Vortemyel (*iv.*)	Oticanje oka, abnormalan vid, konjunktivitis
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Točkasti keratitis, lagoftalmos, suhe oči, fotofobija, iritacija oka, pojačano suzenje očiju
Brimonidin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Miotici	Alphagan (*kapi za oko*), Brimot (*kapi za oko*), Luxfen (*kapi za oko*)	Lokalna iritacija (hiperemija i edem vjeđa, blefaritis, edem i sekrecija konjunktive, bol i suzenje oka), fotofobija, kornealna erozija i obojenost, suhoća oka, bljedilo konjunktive, abnormalan vid, konjunktivitis
Brimonidin/	Lijekovi za liječenje bolesti oka	Combigan (*kapi za*	Osjećaj bockanja i svrbež oka, alergijski konjunktivitis, erozija

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
timolol	- blokatori adrenergičkog sustava	*oko*)	rožnice,površinski točkasti keratitis, svrbež oka, folikuloza konjunktive, smetnje vida, blefaritis, epifora,suhoća oka, iscjedak iz oka, bol oka, iritacija oka, osjećaj stranog tijela u oku
Brinzolamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Inhibitori karboanhidraze	Azopt (*kapi za oko*)	Zamagljen vid, iritacija oka, bol u oku, osjećaj stranog tijela u oku, hiperemija oka
Brinzolamid/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Azarga (*kapi za oko*)	Zamućen vid, bol u oku, nadražaj oka
Buprenorfin	Lijekovi za liječenje ovisnosti o opioidima	Buprenorfin Alkaloid (*po.*), Buprenorfin Sandoz (*po.*), Laribon (*td.*), Nimedol (*po.*), Subutex (*po.*), Transtec (*td.*)	Poremećaj suzenja očiju, midrijaza
Bupropion	Antidepresivi	Wellbutrin (*po.*)	Smetnje vida
Ceritinib	Citostatici	Zykadia (*po.*)	Poremećaj vida
Cetuksimab	Citostatici	Erbitux (*iv.*)	Konjunktivitis
Ciprofloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka – kinolonski antimikrobici	Ciloxan (*kapi za oko i uho*)	Depoziti na rožnici, nelagoda u oku, okularna hiperemija
Dapoksetin	Ostali urologici	Priligy (*po.*)	Zamagljen vid
Darifenacin	Urinarni spazmolitici	Emselex (*po.*)	Suhoća očiju
Dasatinib	Citostatici	Sprycel (*po.*)	Poremećaji vida (uključujući smetnje vida, zamagljen vid i smanjena oštrina vida), suhoća oka
Deksametazon	Lijekovi za liječenje bolesti oka - glukokortikoidi	Maxidex (*kapi za oko*)	Nelagoda u oku
Denosumab	Lijekovi za liječenje bolesti kosti	Prolia (*iv.*), Xgeva (*iv.*)	Katarakte
Digoksin	Kardiotonici	Lanicor (*po.*)	Poremećaji vida (zamagljeni vid, obojeni rubovi svjetlosti oko predmeta koji se gledaju)

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Docetaksel	Citostatici	Docetaksel Actavis (*iv.*), Docetaksel Belupo (*iv.*), Docetaksel Pliva (*iv.*), Docetaksel Hospira (*iv.*), Docetaksel Kabi (*iv.*), Taxotere (*iv.*), Tolnexa (*iv.*)	Pojačano suzenje (u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom za terapiju karcinoma glave i vrata)
Dorzolamid	Pripravci za liječenje bolesti oka – inhibitori karboanhidraze	Dorzol (*kapi za oko*), Oftidor (*kapi za oko*), Trusopt (*kapi za oko*), Ulom (*kapi za oko*)	Površinski točkasti keratitis, suzenje, konjunktivitis, upala očnog kapka, svrbež oka, nadraženost očnog kapka, zamućen vid
Dorzolamid/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenErgičkog sustava	Cosopt (*kapi za oko*), Glaumax (*kapi za oko*), Oftidorix (*kapi za oko*), Ulom Plus (*kapi za oko*)	Konjunktivalna infekcija, zamagljen vid, erozija rožnice, svrbež oka, suzenje oka
Duloksetin	Antidepresivi	Cymbalta (*po.*), Duloksetin Pliva (*po.*), Duloksetin Stada (*po.*), Duloxetine Mylan (*po.*), Dulsevia (*po.*)	Zamućen vid
Etinilestradiol/ desogestrel	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Novynette (*po.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća
Etinilestradiol/ klormadionon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Belara (*po.*), Estal (*po.*)	Poremećaji vida
Everolimus	Citostatici	Afinitor (*po.*), Certican (*po.*), Votubia (*po.*)	Edem očnog kapka
Fingolimod	Imunosupresivi	Gilenya (*po.*)	Zamućen vid
Fludarabin	Citostatici	Fludarabin Pliva (*iv.*), Sindarabin (*iv.*)	Poremećaji vida
Fluoksetin	Antidepresivi	Portal (*po.*)	Zamagljen vid
Fosinopril	ACE inhibitori	Monopril (*po.*)	Poremećaj oka, smetnje vida
Gabapentin	Antiepileptici	Katena (*po.*), Neurontin (*po.*)	Smetnje vida kao što su ambliopija i diplopija
Ganciklovir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Cymevene (*iv.*)	Makularni edem, odvajanje mrežnice, plutajuće mutnine staklovine, bol u oku
Glatiramer	Imunomodulatori	Copaxone (*sc.*), Remurel (*sc.*)	Diplopija, poremećaj oka

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Haloperidol	Antipsihotoci	Haldol (*im., po.*)	Poremećaj vida, okulogirna kriza
Imatinib	Citostatici	Astrea (*po.*), Glivec (*po.*), Imakrebin (*po.*), Imatinib Genera (*po.*), Nibix (*po.*)	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
Infliksimab	Imunosupresivi	Inflectra (*iv.*), Remicade (*iv.*), Remsima (*iv.*)	Konjunktivitis
Ivabradin	Ostali lijekovi s djelovanjem na srce	Corlentor (*po.*)	Zamućen vid
Jopromid	Kontrastna sredstva	Ultravist (*iv.*)	Zamagljen vid / poremećaj vida
Kabazitaksel	Citostatici	Jevtana (*iv.*)	Konjuktivitis, pojačano suzenje
Kapecitabin	Citostatici	Cansata (*po.*), Capecitabine Teva (*po.*), Kapecitabin Sandoz (*po.*), Kapetral (*po.*), Xalvobin(*po.*), Xelcip (*po.*), Xeloda (*po.*)	Pojačano suzenje, konjunktivitis, nadražajočiju
Karboplatin	Citostatici	Carboplatin Pfizer (*iv.*), Carboplatin Pliva (*iv.*)	Smetnje vida (s rijetkimslučajevima gubitka vida)
Karvedilol	Blokatori alfa i beta adrenergičkih receptora	Cadil (*po.*), Carvelol (*po.*), Carvetrend (*po.*), Coryol (*po.*), Dilatrend (*po.*)	Oštećenje vida, smanjeno stvaranje suza (suho oko), iritacija oka
Klonazepam	Antiepileptici	Rivotril (*po.*)	Nistagmus
Kobimetinib	Citostatici	Cotellic (*po.*)	Poremećaj vida
Kvetiapin	Antipsihotici	Kventiax (*po.*), Kventiax SR (*po.*), Kvetiapin Genera (*po.*), Kvetiapin PharmaS (*po.*), Kvetiapin XR PharmaS (*po.*), Loquen (*po.*), Loquen XR (*po.*), Q-Pin (*po.*), Q-Pin SR (*po.*), Quetiapin (*po.*), Seroquel (*po.*), Seroquel XR (*po.*), Volquer (*po.*)	Zamućen vid
Lakozamid	Antiepileptici	Vimpat (*po.*)	Zamućen vid
Latanoprost	Lijekovi za	Latanox (*kapi za oko*),	Prolazna točkasta erozija epitela,

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	liječenje bolesti oka - Pripravci za liječenje glaukoma	Latapres (*kapi za oko*), Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	uglavnom bez kliničkih simptoma, blefaritis, bol u oku
Latanoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Timlatan (*kapi za oko*), Xalacom (*kapi za oko*)	Iritacija oka (uključujući pečenje, svrbež i peckanje), bol u oku
Levodopa / karbidopa / entakapone	Antiparkinsonici	Stalevo (*po*.)	Zamagljen vid
Lodoksamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - dekongestivi i antialergici	Alomide (*kapi za oko*)	Zamagljen vid, suho oko, svrbež oka, pojačano suzenje, crvenilo oka
Mesna	Antagonisti citostatika	Uromitexan (*iv*.)	Konjunktivitis, fotofobija zamagljen vid
Metilfenidat	Psihoanaleptici	Concerta (*po*.)	Poremećaj akomodacije oka
Moksifloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Moksacin (*kapi za oko*)	Bol i nelagoda u oku, suhoća oka, svrbež, hiperemija spojnice oka, crvenilo
Naltrekson	Lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu	Adepend (*po.)*	Povećano suzenje
Naltrekson	Lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu	Adepend (*po.)*	Povećano suzenje
Naproksen	Nesteroidni antireumatici-derivati octene kiseline	Nalgesin forte (*po.),* Nalgesin S (*po.)*	Poremećaji vida
Nitizinon	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	Orfadin (*po.)*	Konjunktivitis, zamućenje rožnice, keratitis, fotofobija, bol u oku
Nitrazepam	Hipnotici i sedativi	Cerson (*po.)*	Diplopija
Nivolumab	Citostatici	Opdivo *(iv.)*	Suho oko
Oksaliplatin	Citostatici	Eloxatin *(iv.),* Oxaliplatin Kabi *(iv.),* Oxaliplatin Pliva *(iv.),* Sinoxal *(iv.)*	Konjunktivitis, poremećaji vida
Oksibutinin	Urinarni spazmolitici	Driptane (*po.)*	Suhoća očiju

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Paklitaksel	Citostatici	Paclitaxel Cipla (*iv.*), Paclitaxel Ebewe (*iv.*), Paclitaxel Kabi (*iv.*), Paclitaxel PharmaSwiss (*iv.*), Paclitaxel Pliva (*iv.*), Sindaxel (*iv.*)	Pojačano suzenje, zamućeni vid, suho oko, keratokonjunktivitis sicca, madaroza
Pamidronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Pamitor *(iv.)*	Konjunktivitis
Panitumumab	Citostatici	Vectibix (*iv.*)	Blefaritis, rast trepavica, pojačana lakrimacija, Hiperemija oka, suhoća oka, svrbež oka iritacija oka
Paroksetin	Psihoanaleptici (SSRI)	Deprozel (*po.*), Paroksetin (*po.*), PharmaS (*po.*), Seroxat (*po.*)	Zamagljen vid
Pazopanib	Citostatici	Votrient (*po.*)	Zamućenje vida
Peginterferon alfa-2a	Imunostimulatori	PegIntron (*sc.*)	Nejasan vid, bol u oku, upala oka, kseroftalmija
Pegvisomant	Hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi	Somavert (*sc.*)	Bol u oku
Pembrolizumab	Citostatici	Keytruda *(iv.)*	Suho oko
Pemetreksed	Citostatici	Pemetreksed Alpha-Medical *(iv.)* Pemetreksed Alvogen *(iv.)* Pemetreksed PharmaS *(iv.)* Pemetreksed Pliva *(iv.)*	Konjunktivitis
Perindopril	ACE inhibitori	Articel (*po.*), Perineva (*po.*), Prexanil A (*po.*)	Poremećaj vida
Pioglitazon	Pripravci za liječenje šećerne bolesti	Pioglitazon Pliva (*po.*)	Poremećaj vida
Pioglitazon/ metformin	Pripravci za liječenje šećerne bolesti	Competact (*po.*)	Poremećaj vida
Pramipeksol	Antiparkensonici	Mirapexin (*po.*), Oprymea (*po.*), Pramipeksol PharmaS	Poremećaji vida uključujući diplopiju, zamućeni vid i smanjenje oštrine vida

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		(*po.*), Pramipeksol Pliva (*po.*)	
Pregabalin	Antiepileptici	Egzysta (*po.*), Lyrica (*po.*), Pragiola (*po.*), Pregabalin Genericon (*po.*), Pregabalin Sandoz (*po.*)	Zamućen vid, diplopija
Propafen	Antiaritmici	Propafenon Alkaloid (*po.*), Rytmonorm (*iv.*, *po.*)	Zamagljen vid
Propiverin	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav	Detrunorm (*po.*)	Poremećaji akomodacije, poteškoće akomodacije, poremećaji vida
Ranibizumab	Lijekovi za vaskularne poremećaje	Lucentis *(isključivo za intravitrealnu primjenu)*	Degeneracija mrežnice, poremećaj mrežnice, ablacija mrežnice, razderotina mrežnice, ablacija pigmentnog epitela mrežnice, razderotina pigmentnog epitela mrežnice, smanjenje vidne oštrine, vitrealno krvarenje, poremećaj staklovine, uveitis, iritis, iridociklitis, katarakta, subkapsularna katarakta, opacifikacija stražnje kapsule, punktiformni keratitis, abrazija rožnice, zamućenje u prednjoj očnoj sobici, zamućen vid, krvarenje na mjestu injekcije, krvarenje oka, konjunktivitis, alergijski konjunktivitis, iscjedak iz oka, fotopsija, fotofobija, osjećaj neugode u oku, edem očnog kapka, bol u očnom kapku, hiperemija konjunktive
Razagilin	Lijekovi za liječenje Parkinsonove bolesti	Azipron (*po.*), Razagilin Makpharm (*po.*), Sagilia (*po.*)	Konjunktivitis
Reboksetin	Antidepresivi	Edronax (*po.*)	Poremećaj akomodacije
Ribavirin	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Rebetol (*po.*)	Zamagljen vid, bol u oku, upala oka, suhoća očiju
Risperidon	Antipsihotici	Prospera (*po.*), Risdonal (*po.*), Risnia (*po.*), Rispen (*po.*), Risperidon Genera (*po.*), Rispolept (*po.*), Rispolept Consta (*im.*),	Zamagljen vid, konjunktivitis

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		Rispolux (*po.*), Risset (*po.*), Torendo (*po.*)	
Ritonavir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Norvir (*po.*)	Zamagljen vid
Rituksimab	Citostatici (ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija)	MabThera (*iv.*)	Poremećaj u izlučivanju suza, konjunktivitis
Rivaroksaban	Direktni inhibitori faktora Xa	Xarelto (*po.*)	Krvarenje u oko (uključujući krvarenje u konjunktive)
Rufinamid	Antiepileptici	Inovelon (*po.*)	Diplopija, zamagljen vid
Sertralin	Antidepresivi	Asentra (*po.*), Halea (*po.*), Luxeta (*po.*), Sertralin Genera (*po.*), Sonalia (*po.*), Zoloft (*po.*)	Poremećaj vida
Sildenafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Dinamico (*po.*), Revatio (*po.*), Tornetis (*po.*), Viagra (*po.*), Viner (*po.*)	Vizualni poremećaj percepcije boja, poremećajivida, zamagljen vid
Solifenacin	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav	Soline (*po.*), SoliPhar (*po.*), Urotrim (*po.*), Vesicare (*po.*)	Zamagljen vid
Sotalol	Blokatori betaadrenergičkih receptora	Darbob mite (*po.*)	Smetnje vida
Sulfasalazin	Lijekovi za suzbijanje proljeva, lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava i lijekovi s antiinfektivnim djelovanjem u probavnom sustavu	Salazopyrin EN (*po.*), Sulfasalazin Krka EN (*po.*)	Crvenilo u očima (konjunktivalna i skleralna injekcija)
Sunitinib	Citostatici	Sutent (*po.*)	Periorbitalni edem, edem vjeđa, pojačano suzenje
Tafluprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Saflutan (*kapi za oko*)	Svrbež oka, nadraženost oka, bol u oku, promjene na trepavicama (povećana dužina, debljina i broj trepavica), suho oko, promjena boje trepavica, osjećaj stranog tijela u oku, eritem kapka, zamagljeni vid,

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
			pojačano suzenje, pojačana pigmentacija kapaka, iscjedak iz oka, smanjena oštrina vida, fotofobija, edem kapaka i pojačana pigmentacija šarenice
Takrolimus	Imunosupresivi	Advagraf (*po.*), Envarsus (*po.*), Prograf (*po.*), Protopic (*po.*), Tacni (*po.*), Tacrocel (*po.*), Takrolimus Genera (*po.*)	Poremećaji oka, zamagljen vid, fotofobija
Tamoksifen	Citostatici	Nolvadex (*po.*)	Katarakte, retinopatija
Tegafur/ gimeracil/ oteracil	Citostatici	Teysuno (*po.*)	Poremećaj vida, poremećaj suzenja, konjunktivitis, poremećaj rožnice
Temozolomid	Citostatici	Blastomat (*po.*), Temazol (*po.*), Temodal (*po.*)	Zamućen vid (u kombinaciji s radioterapijom), ispadi u vidnom polju, zamućen vid, diplopija (monoterapija)
Tobramicin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Tobrex (*mast za oko, kapi za oko*)	Nelagoda u oku, okularna hiperemija, alergija oka
Tocilizumab	Imunosupresivi	RoActemra (*iv.*)	Konjunktivitis
Topiramat	Antiepileptici	Epiramat (*po.*), Tiramat (*po.*), Topamax (*po.*)	Zamućen vid, diplopija, poremećaj vida
Trametinib	Citostatici	Mekinist (*po.*)	Zamagljen vid, periorbitalni edem, oštećenje vida
Trastuzumab	Citostatici	Herceptin (*sc., iv.*), Kadcyla (*sc., iv.*)	Suhoća oka
Travoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Travatan (*kapi za oko*)	Hiperpigmentacija irisa, bol u oku, nelagoda u oku, suho oko, svrbež oka, iritacija oka
Travoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	DuoTrav (*kapi za oko*)	Točkasti keratitis, bol u oku, poremećaji vida, zamućenje vida, suho oko, svrbež oka, nelagoda u oku, iritacija oka
Trospij	Pripravci koji djeluju na mokraćni sustav, urinarni spazmolitici	Spasmex (*iv.*), Spasmex forte (*po.*)	Poremećaji akomodacije vida

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Valganciclovir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Alvanocyt (*po*.), Valcyte (*po*.), Valganciclovir Pliva (*po*.), Valganciclovir Stada (*po*.)	Makularni edem, odignuće mrežnice, skotomi zbog opaciteta staklastog tijela, bol u oku
Vemurafenib	Citostatici	Zelboraf (*po*.)	Uveitis
Venlafaksin	Antidepresivi	Alventa (*po*.), Faxiven (*po*.), Velafax (*po*.)	Poremećaj vida, uključujući zamućen vid, midrijaza, poremećaj akomodacije
Vorikonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Vfend (*po*.), Voramol (*po*., *iv*.), Vorikonazol PharmaS (*iv*.), Vorikonazol Pliva (*po*., *iv*.), Vorikonazol Sandoz (*iv*.), Vornal (*po*.)	Krvarenje u retini
Ziprasidon	Psiholeptici	Zeldox (*im*., *po*.)	Zamagljen vid
Zoledronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Zoledronic Acid Hospira (*iv*.), Zoledronic acid Teva (*iv*.), Zolenat (*iv*.), Zometa (*iv*.)	Hiperemija oka
Zuklopentiksol	Antipsihotici	Clopixol (*po*.), Clopixol Depot (*im*.), Clopixol-Acuphase (*im*.)	Poremećaj akomodacije, poremećajvida

(*im*.= intramuskularno, *iv*.= intravenski, *po*.= peroralno, *sc*.= subkutano, *td*.= transdermalno)

Tablica 3. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **manje česte** učestalosti (javljaju se u manje od 1 na 100 bolesnika, ali u više od 1 na 1000 bolesnika).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Acemetacin	Nesteroidni antireumatici-derivati octene kiseline	Rantudil (*po.*)	Tijekom dugotrajnog liječenja indometacinom, glavnim metabolitom acemetacina, zabilježene su degeneracija retinalnog pigmenta i opacifikacije rožnice. Karakterističan simptom može biti zamagljeni vid i dvoslike
Acitretin	Lijekovi za liječenje psorijaze	Neotigason (*po.*)	Zamućen vid
Adalimumab	Imunosupresivi	Humira (*iv.*)	Diplopija
Afatinib	Citostatici	Giotrif (*po.*)	Keratitis
Agalzidaze beta	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam	Fabrazyme (*iv.*)	Pruritus oka, hiperemija oka
Aklidinij	Antikolinergici	Bretaris Genuair (*inhal.)*	Zamagljen vid
Alemtuzumab	Selektivni imunosupresivi	Lemtrada (*iv.*)	Konjunktivitis
Alendronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Aldron (*po.*), Aledox (*po.*), Alendor (*po.*), Fosamax T (*po.*), Forosa (*po.*), Valora (*po.*)	Upala oka (uveitis, skleritis, episkleritis)
Alprazolam	Anksiolitici	Helex (*po.*), Helex SR (*po.*), Misar (*po.*), Xanax (*po.*), Xanax SR (*po.*)	Zamagljen vid
Amlodipin	Blokatori kalcijevih kanala	Almirin (*po.*), Amlodipin Cipla (*po.*), Amlodipin Genera (*po.*), Amlodipin Genericon (*po.*), Amlodipin PharmaS (*po.*), Amlopin (*po.*), Amonex (*po.*), Caprez (*po.*), Doremis (*po.*), Lopin (*po.*), Norvasc (*po.*), Tenox (*po.*), Vilpin (*po.*)	Poremećaji vida (uključujući diplopiju)

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Aprepitant	Lijekovi za suzbijanje mučnine i nagona na povraćanje	Emend (*po.*)	Mioza, smanjena oštrina vida
Aripiprazol	Antipsihotoci	Abilify Maintena (*po.*), Aripirazol Pliva (*po.*), Aripirazol Stada (*po.*), Arisppa (*po.*), Azolar (*po.*)	Diplopija
Atorvastatin	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	Artas (*po.*), Atoris (*po.*), Atorvastatin Genera (*po.*), Atorvastatin Pharma S (*po.*), Atorvox (*po.*), Calipra (*po.*), Liptin (*po.*), Sortis (*po.*), Torvas (*po.*), Tulip (*po.*)	Zamućen vid
Avanafil	Pripravci koji se primjenjuju kod erekcijske disfunkcije	Spedra (*po.*)	Zamućen vid
Azitromicin	Sustavni antiinfektivi	Azibiot (*po.*), Azimed (*po.*), Azitrim (*po.*), Azitromicin Belupo (*po.*), Azitromicin Farmal (*po.*), Azitromicin Genera (*po.*), Azitromicin PharmaS (*po.*), Azitromicin Sandoz (*po.*), Makromicin (*po.*), Sumamed (*iv.*, *po.*), Thoraxx (*po.*), Zithromax (*po.*)	Oštećenje vida
Betaksolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Betoptic (*kapi za oko*)	Keratitis punktata, keratitis, konjunktivitis, blefaritis, oštećenje vida, fotofobija, bol u oku, suho oko, astenopija, blefarospazam, svrbež oka, iscjedak iz oka, krustanje na rubovima vjeđa, upala oka, iritacija oka, poremećaj konjunktive, edem konjunktive, hiperemija oka
Betametazon	Kortikosteroidi	Flosteron (*iv.*)	Zamagljen vid, diplopija(što baca sumnju na pseudotumor cerebri), katarakta, povišen očnitlak
Bortezomib	Citostatici	Bortezomib Alpha-	Krvarenje u oku, infekcija kapka,

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		Medical (*iv.*), Bortezomib Pharma S (*iv.*), Velcade (*iv.*), Vortemyel (*iv.*)	upala oka,diplopija, suho oko, iritacija oka, bolno oko, pojačano suzenje,iscjedak iz oka
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Keratitis, ektropija, diplopija, entropija, smetnje i zamućenje vida
Brimonidin	Dermatici	Mirvasco (*d.*)	Edem kapka
Brimonidin/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Combigan (*kapi za oko*)	Pogoršanje oštrine vida, edem konjunktive, folikularni konjunktivitis, alergijski blefaritis, konjunktivitis, plutajuće čestice u staklovini, astenopija, fotofobija, hipertrofija papile, bolnost kapaka, ljuštenje konjunktive, edem rožnice, infiltrati na rožnici, odvajanje staklastog tijela
Brinzolamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Inhibitori karboanhidraze	Azopt (*kapi za oko*)	Erozija rožnice, keratitis, punktiformni keratitis, keratopatija, depoziti u oku, obojenje rožnice, defekt epitela rožnice, poremećaj epitela rožnice, blefaritis, svrbež oka, konjunktivitis, oticanje oka, meibomianitisa, blještavilo pred očima, fotofobija, suho oko, alergijski konjunktivitis, pterigij, skleralna pigmentacija, astenopija, nelagodan osjećaj u oku, neuobičajen osjećaj u oku, keratokonjunktivitis sicca, subkonjunktivalna cista, konjunktivalna hiperemija, svrbež vjeđa, iscjedak iz oka, krustanje rubova vjeđa, pojačano suzenje
Brinzolamid/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Azarga (*kapi za oko*)	Erozija rožnice, točkasti keratitis, fotofobija, suho oko, iscjedak iz oka, svrbež oka, osjećaj stranog tijela u očima, hiperemija oka, hiperemija bjeloočnice, pojačano suzenje, upalna reakcija u prednjoj očnoj sobici, hiperemija konjunktive, eritem vjeđa
Bromfenak	Lijekovi za liječenje bolesti oka – nesteroidni	Yellox (*kapi za oko*)	Smanjena oštrina vida, hemoragijska retinopatija, defekt epitela rožnice, erozija rožnice (blaga ili umjerena), poremećaj epitela rožnice, edem rožnice, retinalni eksudat, bol u oku, krvarenje očnog kapka, zamagljeni vid, fotofobija, edem očnog kapka, očni iscjedak, svrbež oka, iritacija

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
			oka, crvenilo oka, konjuktivalna hiperemija, abnormalan osjet u oku, osjećaj neugode u oku
Celekoksib	Protuupalni i antireumatski lijekovi	Aclexa (*po.*), Celixib (*po.*)	Zamućeni vid
Certolizumab	Imunosupresivi	Cimzia (*iv.*)	Poremećaji vida (uključujući slabljenje vida), upala oka i očnog kapka, poremećaji suzenja
Cetuksimab	Citostatici	Erbitux (*iv.*)	Blefaritis, keratitis
Ciprofloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka – kinolonski antimikrobici	Ciloxan (*kapi za oko i uho*)	Keratopatija, točkasti keratitis, rožnični, infiltrati, fotofobija, smanjena oštrina vida, edem vjeđa, zamućenje vida, bol u oku, suho oko, oteklina oka, svrbež oka, pojačano suzenje, iscjedak iz oka, krustanje na rubovima vjeđa, eksfolijacija vjeđa, edem konjunktive, eritem vjeđa
Citalopram	Antidepresivi	Citalon (*po.*), Starcitin (*po.*)	Midrijaza (koja može dovesti do glaukoma zatvorenog kuta)
Dabrafenib	Citostatici	Tafinlar (*po.*)	Uveitis
Dapoksetin	Ostali urologici	Priligy (*po.*)	Midrijaza, bol u oku, Poremećaj vida
Darifenacin	Urinarni spazmolitici	Emselex (*po.*)	Poremećaj vida, uključujući zamućen vid
Darunavir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Prezista(*po.*)	Konjunktivalna hiperemija, suho oko
Dasatinib	Citostatici	Sprycel (*po.*)	Smetnje vida, konjunktivitis, fotofobija, pojačano suzenje
Deksametazon	Lijekovi za liječenje bolesti oka - glukokortikoidi	Maxidex (*kapi za oko*)	Keratitis, konjunktivitis, keratokonjunktivitis sicca, stanjenjerožnice, fotofobija, zamagljen vid, svrbež oka, osjećaj stranog tijela u očima, pojačano suzenje, abnormalan osjećaj u oku, krustanje na rubovima vjeđa, nadražaj oka, hiperemija oka
Deksametazon / neomicin/ polimiksin b	Lijekovi za liječenje bolesti oka - glukokortikoidi i kombinacije	Maxitrol (*kapi za oko*)	Keratitis, punktiformni keratitis, povišeni očni tlak, zamućenje vida, fotofobija, midrijaza, ptoza vjeđe, bol u oku, oticanje oka, svrbež oka, nelagoda u oku, osjećaj stranog tijela u oku, nadražaj oka, hiperemija oka,

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
			pojačano suzenje, eritem, svrbež vjeđa, edem
Dipiridamol/ acetilsalicilatna kiselina	Inhibitori agregacije trombocita	Aggrenox (*po.*)	Krvarenje u oku (intraokularno krvarenje)
Docetaksel	Citostatici	Docetaksel Actavis (*iv.*), Docetaksel Belupo (*iv.*), Docetaksel Pliva (*iv.*), Docetaksel Hospira (*iv.*), Docetaksel Kabi (*iv.*), Taxotere (*iv.*), Tolnexa (*iv.*)	Konjunktivitis (u kombinaciji s cisplatinom i 5-fluorouracilom za terapiju karcinoma glave i vrata)
Dorzolamid	Pripravci za liječenje bolesti oka – inhibitori karboanhidraze	Dorzol (*kapi za oko*), Oftidor (*kapi za oko*), Trusopt (*kapi za oko*), Ulom (*kapi za oko*)	Iridociklitis
Duloksetin	Antidepresivi	Cymbalta (*po.*), Duloksetin Pliva (*po.*), Duloksetin Stada (*po.*), Duloxetine Mylan (*po.*), Dulsevia (*po.*)	Midrijaza, poremećaj vida
Efavirenz	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Efavirenz Teva (*po.*), Stocrin (*po.*)	Zamagljen vid
Ekulizumab	Imunosupresivi	Soliris (*iv.*)	Zamagljen vid, nadraženost očne spojnice
Escitalopram	Antidepresivi	Cipralex (*po.*), Citram (*po.*), Elicea (*po.*), Elicea Q-Tab (*po.*), Escital (*po.*), Escitalon (*po.*), Escitalopram Genera (*po.*), Escitalopram Pharna S (*po.*), Serpentil (*po.*), Zepira (*po.*)	Midrijaza, poremećaji vida
Esmolol	Blokatori beta-receptora	Esmocard (*iv.*)	Oštećenje vida
Estradiol	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Estrofem (*po.*)	Poremećaji vida
Etanercept	Imunosupresivi	Enbrel (*sc.*)	Uveitis, skleritis
Estradiol/ Drospirenon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s	Angeliq (*po.*)	Poremećaj oka, smetnje vida

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	djelovanjem na spolni sustav		
Etinilestradiol/ Drospirenon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Rosannelle (*po.*), Rosanne (*po.*), Softine (*po.*), Softinelle (*po.*), Yasmin (*po.*), Yaz (*po.*)	Poremećaj oka, smetnje vida
Etorikoksib	Nesteroidni antireumatici-derivati octene kiseline	Arcoxia (*po.*)	Zamagljen vid, konjunktivitis
Everolimus	Citostatici	Afinitor (*po.*), Certican (*po.*), Votubia (*po.*)	Konjunktivitis
Felodipin/ Ramipiril	ACE-inhibitori-kombinacije	Triapin (*po.*)	Poremećaji vida, uključujući zamagljen vid
Fentanil	Opijatni analgetici	Abstral (*subl.*)	Zamagljen vid
Fentanil	Opijatni analgetici	Durogesic (*td.*), Fentagesic (*td.*), Matrifen (*td.*)	Zamagljen vid
Fingolimod	Imunosupresivi	Gilenya (*po.*)	Makularni edem
Fluoksetin	Antidepresivi	Portal (*po.*)	Midrijaza
Fluorouracil	Citostatici	Fluorouracil Pliva (*iv.*), Fluorouracil Sandoz (*iv.*)	Prekomjerno suzenje, stenoza suznog kanala, smetnje vida i fotofobija
Flutikazon/ salmeterol	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	AirFlusal Forspiro (*inhal.*), Duohal (*inhal.*), Saldisk (*inhal.*), Seretide Diskus (*inhal.*), Seretide Inhaler (*inhal.*)	Katarakta
Furosemid	Diuretici	Edemid (*iv.*), Edemid forte (*po.*), Fursemid (*iv., po.*), Lasix (*po.*)	Smetnje vida
Ganciklovir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Cymevene (*iv.*)	Poremećaj vida, konjunktivitis
Glatiramer	Imunomodulatori	Copaxone (*sc.*), Remurel (*sc.*)	Katarakta, lezije rožnice, suho oko, krvarenje u oku, ptoza kapka, midrijaza, optička atrofija
Glikvidon	Oralni antidijabetici	Glurenorm (*po.*)	Poremećaji akomodacije

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Golimumab	Imunosupresivi	Simponi (*sc.*)	Poremećaji vida (npr. Zamagljen vid i smanjena oštrina vida), konjunktivitis, alergija oka (npr. Pruritus i iritacija)
Haloperidol	Antipsihotoci	Haldol (*im., po.*)	Zamagljen vid
Ibuprofen	Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem	Brufen (*po.*), Brufen SR (*po.*), Dalsy (*po.*), Dalsy Forte (*po.*), Ibuprofen (*po.*), Ibuprofen Belupo (*po.*), Ibuprofen Farmal (*po.*), Ibuprofen Pliva (*po.*), Pedea (*po.*)	Smanjenje funkcije vida
Imatinib	Citostatici	Astrea (*po.*), Glivec (*po.*), Imakrebin (*po.*), Imatinib Genera (*po.*), Nibix (*po.*)	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
Imikvimod	Antibiotici i kemoterapeutici za primjenu u liječenju kožnih bolesti	Aldara (*d.*)	Konjuktivalna iritacija, edem očnog kapka
Indakaterol/ glikopiron	Antiastmatici	Ultibro Breezhaler (*inhal.*)	Glaukom
Infliksimab	Imunosupresivi	Inflectra (*iv.*), Remicade (*iv.*), Remsima (*iv.*)	Keratitis, periorbitalni edem, hordeolum
Interferon alfa-2a	Imunostimulatori	Roferon-A (*sc.*)	Poremećaji vida, konjunktivitis
Interferon beta-1a	Imunostimulatori	Avonex (*sc.*), Rebif (*sc.*)	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukcija arterije ili vene mrežnice)
Inzulin aspart	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inzulini i analozi za injiciranje	NovoMix (*sc.*), NovoRapid (*sc.*)	Poremećaji refrakcije, dijabetička retinopatija
Inzulin humani	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inzulini i analozi za injiciranje	Insuman (*sc.*)	Dijabetička retinopatija

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Ipratropij	Antiastmatici	Atrovent (*inhal*.), Atrovent N (*inhal*.)	Zamućeni vid, midrijaza, povišeni intraokularni tlak, glaukom, bol u očima, vidni kolobari, hiperemija spojnice, edem epitela rožnice
Ivabradin	Ostali lijekovi s djelovanjem na srce	Corlentor (*po.*)	Oštećenje vida, diplopija
Kapecitabin	Citostatici	Cansata (*po.*), Capecitabine Teva (*po.*), Kapecitabin Sandoz (*po.*), Kapetral (*po.*), Xalvobin(*po.*), Xelcip (*po.*), Xeloda (*po.*)	Smanjena oštrina vida, diplopija
Karboprost	Uterostiptici i prostaglandini	Prostin (*iv*.)	Zamagljen vid, bol u oku
Kaspofungin	Antimikotici za sistemsku primjenu	Cancidas (*iv*.)	Očni ikterus, zamagljen vid,edem vjeđa, pojačano suzenje
Kladribin	Antimetaboliti	Litak (*iv*.)	Konjuktivitis
Klopidogrel	Inhibitori agregacije trombocita	Angiclod (*po.*), Klopidex (*po.*), Klopidogel Genera (*po.*), Klopidogrel PharmaS (*po.*), Kogrel (*po.*), Pigrel (*po.*)	Krvarenje u oku (spojnica, oko, mrežnica)
Klopidogrel/ acetilsalicilatn a kiselina	Inhibitori agregacije trombocita	DuoPlavin (*po.*)	Krvarenje u oku (spojnica,unutrašnjost oka, mrežnica)
Kodein	Antitusici opijatski	Kodeinfosfat Alkaloid (*po.*)	Mioza, zamućenje vida
Kolagenaza *clostridium histolyticum*	Lijekovi za poremećaje mišićno-koštanog sustava – enzimi	Xiapex (*intralezijski*)	Edem vjeđa
Ksilometazoli n/ ipratropij	Pripravci za liječenje bolesti nosa; simpatomimetici	Nasoryl M (*sprej za nos*)	Nadraženost oka, suho oko
Lamotrigin	Antiepileptici	Arvind (*po.*), Lamal (*po.*), Lameptil (*po.*), Lamictal (*po.*), Lamotrigin Genericon (*po.*), Lamox (*po.*)	Diplopija, zamućen vid
Latanoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka	Latanox (*kapi za oko*), Latapres (*kapi za oko*),	Edem vjeđa, suhoća oka, keratitis, zamućenje vida, konjunktivitis

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	- Pripravci za liječenje glaukoma	Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	
Latanoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Timlatan (*kapi za oko*), Xalacom (*kapi za oko*)	Hiperemija oka, konjunktivitis, zamagljen vid, pojačano suzenje, blefaritis, poremećaji rožnice
Letrozol	Anti-estrogeni	Avomit (*po.*), Femara (*po.*), Lametta (*po.*), Letrilan (*po.*), Letrofar (*po.*), Letrozol Genera (*po.*), Letrozol JGL (*po.*), Letrozol Sandoz (*po.*), Lortanda (*po.*), Siletris (*po.*)	Katarakta, iritacija oka, zamagljen vid
Levodopa/ karbidopa	Antiparkinsonici	DuoDopa (*intestinal gel*)	Blefarospazam, diplopija,optička, ishemijska neuropatija, zamagljen vid
Linezolid	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	Linezolid (*iv.*), Lynz (*iv.*), Pneumolid (*iv.*), Zyvoxid (*iv.*)	Zamućen vid
Lodoksamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - dekongestivi i antialergici	Alomide (*kapi za oko*)	Bol u oku, edem oka, astenopija, depoziti na rožnici, iscjedak iz oka, iritacija oka
Lopinavir/ ritonavir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Kaletra (*po.*)	Poremećaj vida
Metilfenidat	Psihoanaleptici	Concerta (*po.*)	Zamućen vid, suho oko
Metronidazol	Antimikrobici za sustavnu primjenu	Efloran (*iv.*), Medazol (*po.*), Metronidazol B. Braun (*iv.*), Metronidazol Fresenius (*iv.*)	Zamagljen vid
Mikofenolatna kiselina	Imunosupresivi	Myfortic (*po.*), Trixin (*po.*)	Konjunktivitis, zamućen vid
Moklobemid	Antidepresivi	Aurorix (*po.*)	Poremećaji vida
Moksifloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Avelox (*po., iv.*), Mofinacin (*po.*), Moksacin (*po.*), Moksifloksacin Alvogen (*iv.*), Moksifloksacin PharmaS (*iv.*), Moloxin (*po.*),	Poremećaji vida, uključujući dvoslike i zamućenje vida

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		Moxifloxacin Kabi (*iv.*), Plivamox (*po.*)	
Moksifloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Moksacin (*kapi za oko*)	Epitelni defekt rožnice, točkasti keratitis, obojana rožnica, krvarenje u spojnicu oka, konjunktivitis, edem oka, nelagoda u oku, zamagljen vid, smanjena oštrina vida, poremećaji kapka, crvenilo kapaka, neuobičajene senzacije u oku
Morfinsulfat	Narkotički lijekovi	MST Continus (*po.*), Sevredol (*po.*)	Smetnje vida
Naltrekson	Lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu	Adepend (*po.)*	Zamagljen vid, iritacija oka, fotofobija, oticanje oka, bol u oku ili astenofija
Naltrekson	Lijekovi za liječenje ovisnosti o alkoholu	Adepend (*po.)*	Zamagljen vid, iritacija oka, fotofobija, oticanje oka, bol u oku ili astenofija
Nebivolol	Blokatori betaadrenergičkih receptora	Nebilet (*po.),* Nebivolol Pliva (*po.),* Nebyol (*po.),* Nibel (*po.)*	Oslabljeni vid
Nifedipin	Inhibitori kalcija	Cordipin retard (*po.),* Cordipin XL (*po.)*	Poremećaj vida
Nitizinon	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari	Orfadin (*po.)*	Blefaritis
Nivolumab	Citostatici	Opdivo *(iv.)*	Uveitis, zamagljen vid
Nonakog alfa	Opći hemostiptici	BeneFIX *(iv.)*	Oštećenje vida
Oktokog alfa	Opći hemostiptici	Advate *(iv.),* Kogenate Bayer *(iv.),* Recombinate *(iv.)*	Upala oka
Oksikodon	Opijatni analgetici	OxyContin (*po.)*	Oštećenje vida, mioza
Oksikodon / nalokson	Opijatni analgetici	Targinact (*po.)*	Oštećenje vida
Paklitaksel	Citostatici	Paclitaxel Cipla (*iv.*), Paclitaxel Ebewe (*iv.*), Paclitaxel Kabi (*iv.*), Paclitaxel PharmaSwiss (*iv.*), Paclitaxel Pliva (*iv.*), Sindaxel (*iv.*)	Iritacija oka, bol u oku, abnormalni vid, smanjena vidna oštrina, konjunktivitis, poremećaji vida, svrbež oka, keratitis
Paliperidon	Antipsihotoci	Xeplion *(iv.)*	Zamagljen vid, konjunktivitis, suho

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
			oko
Palonozetron	Antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine	Palonozetron Pliva *(iv.)*	Nadraženost očiju, ambliopija
Pamidronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Pamitor *(iv.)*	Uveitis (iritis, iridociklitis)
Panitumumab	Citostatici	Vectibix (*iv.*)	Iritacija očnog kapka, keratitis
Parikalcitol	Antiparatireoidni lijekovi	Zemplar (*iv.*, *po.*),	Glaukom, konjunktivitis
Paroksetin	Antidepresivi	Deprozel (*po.*), Paroksetin (*po.*), PharmaS (*po.*), Seroxat (*po.*)	Midrijaza
Pazopanib	Citostatici	Votrient (*po.*)	Razdor mrežnice, promjena boje trepavica
Peginterferon alfa-2a	Imunostimulatori	PegIntron (*sc.*)	Retinalno krvarenje
Pegvisomant	Hormoni prednjeg režnja hipofize i analozi	Somavert (*sc.*)	Astenopija
Pembrolizumab	Citostatici	Keytruda *(iv.)*	Uveitis
Pentoksifilin	Periferni vazodilatatori	Pentilin *(iv.,ia.)*	Poremećaj vida, konjunktivitis
Posakonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Noxafil (*po.*)	Zamagljen vid, fotofobija, smanjena oštrina vida
Pregabalin	Antiepileptici	Egzysta (*po.*), Lyrica (*po.*), Pragiola (*po.*), Pregabalin Genericon (*po.*), Pregabalin Sandoz (*po.*)	Gubitak perifernog vida,poremećaj vida, oticanje oka,defekt vidnog polja, smanjena oštrina vida, bol u oku, astenopija, fotopsija, suho oko, pojačano suzenje, iritacija oka
Propranolol	Blokatori betaadrenergičkih receptora	Propranolol Sandoz (*po.*)	Konjunktivitis, smanjeno suzenje
Raltegravir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Isentress (*po.*)	Oštećenje vida
Ramipril	Blokatori konvertaze (ACE-inhibitori)	Ampril (*po.*), Blocar (*po.*), Piramil (*po.*), Ramed (*po.*), Ramipril Farmal (*po.*), Ramipril Genericon (*po.*),	Smetnje vida, uključujući zamućen vid

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		Tritace (*po.*)	
Ramipril/ hidroklorotiazid	Blokatori konvertaze (ACE-inhibitori)	Ampril HD (*po.*), Ampril HL (*po.*), Blocar Plus (*po.*), Piramil H (*po.*), Piramil HL (*po.*), Prilen Plus(*po.*), Ramicomp Genericon (*po.*), Ramipril H Farmal (*po.*), Ramzid (*po.*)	Smetnje vida uključujući zamućen vid, konjunktivitis
Ranibizumab	Lijekovi za vaskularne poremećaje	Lucentis *(isključivo za intravitrealnu primjenu)*	Sljepoća, endoftalmitis, hipopion, hifema, keratopatija, adhezija šarenice, depoziti rožnice, edem rožnice, strije rožnice, bol na mjestu injekcije, iritacija na mjestu injekcije, neuobičajen osjet u oku, nadražaj očnog kapka
Ranolazin	Ostali lijekovi s djelovanjem na srce	Ranexa (*po.*)	Zamagljen vid, poremećaji vida, diplopija
Reboksetin	Antidepresivi	Edronax (*po.*)	Midrijaza
Ribavirin	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Rebetol (*po.*)	Krvarenje u mrežnicu
Risedronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Actonel (*po.*), Bonna (*po.*), Risbon (*po.*), Risedronat PharmaS (*po.*)	Iritis
Risperidon	Antipsihotoci	Prospera (*po.*), Risdonal (*po.*), Risnia (*po.*), Rispen (*po.*), Risperidon Genera (*po.*), Rispolept (*po.*), Rispolept Consta (*im.*), Rispolux (*po.*), Risset (*po.*), Torendo (*po.*)	Fotofobija, suho oko, pojačana lakrimacija, okularna hiperemija
Rizatriptan	Antimigrenici	Maxalt RPD (*po.*)	Zamućenje vida
Romiplostim	Lijekovi koji pospješuju mehanizam zgrušavanja krvi	Nplate (*sc.*)	Konjunktivalna hemoragija, poremećaji akomodacije, sljepoća , poremećaji oka, svrbež oka, povećana lakrimacija, edem papile, vidni poremećaji
Sekukinumab	Imunosupresivi	Cosentyx (*sc.*)	Konjunktivitis
Sildenafil	Lijekovi s djelovanjem na	Dinamico (*po.*), Revatio (*po.*), Tornetis	Poremećaji suzenja, bol u oku, fotofobija, fotopsija, kromatopsija,

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	mokraćni sustav - urologici	(*po.*), Viagra (*po.*), Viner (*po.*)	hiperemija oka, osjećaj svjetline pri gledanju, konjunktivitis
Solifenacin	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav	Soline (*po.*), SoliPhar (*po.*), Urotrim (*po.*), Vesicare (*po.*)	Suhoća očiju
Sotalol	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	Darbob mite (*po.*)	Konjuktivitis
Stiripentol	Antiepileptici	Diacomit (*po.*)	Diplopija (kad se primjenjuje u kombinaciji s karbamazepinom)
Tadalafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Cialis (*po.*)	Zamagljen vid, osjeti opisani kao bol u oku
Tafluprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Saflutan (*kapi za oko*)	Površinski točkasti keratitis, astenopija, edem spojnice, blefaritis, neugodan osjećaj u oku, crvenilo prednje komore, konjunktivalni folikuli, alergijski konjunktivitis, stanice u prednjoj sobici, pigmentacija spojnice i neprirodan osjećaj u oku
Takrolimus	Imunosupresivi	Advagraf (*po.*), Envarsus (*po.*), Prograf (*po.*), Protopic (*po.*), Tacni (*po.*), Tacrocel (*po.*), Takrolimus Genera (*po.*)	Katarakta
Tamoksifen	Citostatici	Nolvadex (*po.*)	Smetnje vida
Tapentadol	Narkotički lijekovi	Palexia retard (*po.*)	Vizualne smetnje
Tedizolid	Pripravci za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu	Sivextro (*po.*)	Zamagljen vid, opaciteti u staklovini
Tegafur/ gimeracil /oteracil	Citostatici	Teysuno (*po.*)	Očna alergija, ptoza očnog kapka, eritem očnog kapka
Temozolomid	Citostatici	Blastomat (*po.*), Temazol (*po.*), Temodal (*po.*)	Hemianopija, smanjena oštrina vida, poremećaj vida, ispad u vidnompolju, bol u oku (u kombinaciji s radioterapijom), smanjena oštrina vida, bol u oku, suho oko (monoterapija)

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Tikagrelol	Inhibitori agregacije trombocita isključujući heparin	Brilique (*po.*)	Krvarenje oka
Tiotropijev bromid	Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva	Spiriva 18 mikrograma (*inhal*.), Spiriva Respimat 2,5 mikrograma po potisku (*inhal*.)	Zamućen vid
Tobramicin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Tobrex (*mast za oko, kapi za oko*)	Keratitis, abrazija rožnice, pogoršanje vida, eritem vjeđe, konjunktivalni edem, edem vjeđe, bol u oku, suho oko, iscjedak iz oka, svrbež oka, pojačano suzenje
Tobramicin/ deksametazon	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Tobradex (*mast za oko, kapi za oko*)	Povišeni intraokularni tlak, bol u oku, svrbež oka, nelagoda u oku, iritacija oka
Topiramat	Antiepileptici	Epiramat (*po*.), Tiramat (*po*.), Topamax (*po*.)	Smanjena oštrina vida, skotome, miopija, nenormalan osjet u oku, suhoća oka, fotofobija, blefarospazam, pojačano suzenje oka, fotopsija, midrijaza, prezbiopija
Tramadol/ deksketoprofen	Narkotički lijekovi	Skudexa (*po*.)	Periorbitalni edem
Trametinib	Citostatici	Mekinist (*po*.)	Korioretinopatija, papiloedem, odvajanje mrežnice, okluzija mrežnične vene
Travoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Travatan (*kapi za oko*)	Erozija rožnice, uveitis, iritis, upala prednje očne sobice, keratitis, punktiformni keratitis, fotofobija, iscjedak iz oka, blefaritis, eritem vjeđa, periorbitalni edem, svrbež vjeđa, smanjenje oštrine vida, zamagljen vid, pojačano suzenje, konjunktivitis, ektropion, katarakta, stvaranje krusti na rubu vjeđe, rast trepavica, diskoloracija trepavica, astenopija
Travoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	DuoTrav (*kapi za oko*)	Keratitis, iritis, konjunktivitis, upala prednje očne sobice, blefaritis, fotofobija, smanjena vidna oštrina, astenopija, oticanje oka, pojačano suzenje, eritem vjeđa, rast trepavica, alergija oka, konjunktivalni edem, edem vjeđa

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Triamcinolon	Sustavni kortikosteroidi, glukokortikoidi	Kenalog (*ia., im.)*	Sljepoća, katarakta, glaukom, ekzoftalmoza, perforacija rožnice, papiloedem
Valganciclovir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Alvanocyt (*po*.), Valcyte (*po*.), Valganciclovir Pliva (*po*.), Valganciclovir Stada (*po*.)	Poremećaj vida, konjunktivitis
Valsartan/ hidroklorotiazid	Antagonisti angiotenzina II	Co-Diovan (*po*.), Val Plus (*po*.), Valnorm H (*po*.), Valsacombi (*po*.)	Zamagljen vid
Vardenafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Levitra (*po*.)	Smetnje vida,očna hiperemija, izobličena percepcija boja, bol u očima i nelagoda u očima, fotofobija
Vareniklin	Lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu	Champix (*po*.)	Konjuktivitis, bol u oku
Vemurafenib	Citostatici	Zelboraf (*po*.)	Okluzija retinalne vene
Vorikonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Vfend (*po*.), Voramol (*po*., *iv*.), Vorikonazol PharmaS (*iv*.), Vorikonazol Pliva (*po*., *iv*.), Vorikonazol Sandoz (*iv*.), Vornal (*po*.)	Poremećaj vidnog živca, papiloedem, okulogirična kriza, diplopija, skleritis, blefaritis
Ziprasidon	Psiholeptici	Zeldox (*im*., *po*.)	Fotofobija
Zoledronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Zoledronic Acid Hospira (*iv*.), Zoledronic acid Teva (*iv*.), Zolenat (*iv*.), Zometa (*iv*.)	Konjunktivitis, bol u oku
Zolpidem	Hipnotici i sedativi	Lunata (*po*.), Sanval (*po*.), Zolsana (*po*.)	Diplopija, zamagljen vid
Zuklopentiksol	Antipsihotici	Clopixol (*po*.), Clopixol Depot (*im*.), Clopixol-Acuphase (*im*.)	Okulogiracija, midrijaza

(*d*.=dermalno, *im*.= intramuskularno, *inhal*.= inhalacijski, *iv*.= intravenski, *po*.= peroralno, *r*.= rektalno, *subl*.= sublingualno, *sc*.= subkutano, td.= transdermalno)

Tablica 4. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **rijetke** učestalosti (javljaju se u manje od 1 na 1000 bolesnika, ali u više od 1 na 10 000 bolesnika).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Amantadin	Antiparkinsonici	PK-Merz (*po.*)	Zamućen vid
Artikain/ adrenalin	Lokalni anestetici	Septanes (*iv.*), Septanes Forte (*iv.*), Ubistesin (*iv.*), Ubistesin forte (*iv.*)	Hornerov sindrom (ptoza očnog kapka, enoftalmus, mioza), diplopija (paraliza okulomotornih mišića), poremećaj vida (privremeno sljepilo), ptoza , mioza, enoftalmos
Atenolol	Blokatori beta-adrenergičkih receptora	Atenolol Pliva (*po.*), Ormidol (*po.*)	Suhoća očiju, poremećaji vida
Atorvastatin	Lijekovi koji umanjuju razinu masnoća u krvi	Artas (*po.*), Atoris (*po.*), Atorvastatin Genera (*po.*), Atorvastatin PharmaS (*po.*), Atorvox (*po.*), Calipra (*po.*), Liptin (*po.*), Sortis (*po.*), Torvas (*po.*), Tulip (*po.*)	Smetnje vida
Baklofen	Mišićni relaksansi	Lioresal (*po.*)	Zamagljen vid, nistagmus, strabizam, mioza
Betaksolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Betoptic (*kapi za oko*)	Katarakta
Bisoprolol	Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni	Biprol (*po.*), Bisobel (*po.*), Byol (*po.*), Byol Cor (*po.*), Concor (*po.*), Concor COR (*po.*), Kordobis (*po.*), Lybrol (*po.*), Sobycor (*po.*), Tyrez (*po.*)	Smanjeno izlučivanje suza (uzeti u obzir ako bolesnik nosi leće)
Bortezomib	Citostatici	Bortezomib Alpha-Medical (*iv.*), Bortezomib Pharma S (*iv.*), Velcade (*iv.*), Vortemyel (*iv.*)	Kornealne lezije, egzoftalmus, retinitis, skotom, nespecificirani poremećaj oka (uključujući kapak), stečeni dakrioadenitis, fotofobija, fotopsija, optička neuropatija, različiti stupnjevi oštećenja vida (do sljepoće)
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Edem vjeđa
Brinzolamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Inhibitori	Azopt (*kapi za oko*)	Edem rožnice, diplopija, smanjena oštrina vida, fotopsija, hipoestezija oka, periorbitalni edem, povišeni

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	karboanhidraze		intraokularni tlak, povećanje omjera jamice/diska glave vidnog živca.
Bromfenak	Lijekovi za liječenje bolesti oka – nesteroidni protuupalni lijekovi	Yellox (*kapi za oko*)	Perforacija rožnice, ulkus rožnice, erozija rožnice, ozbiljna skleromalacija, infiltrati rožnice, poremećaj rožnice, ožiljak rožnice
Bromokriptin	Antiparkinsonici, agonisti dopamina	Bromergon (*po.*)	Oštećenje vida, zamagljeni vid
Cefepim	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	Cefepime Kabi (*iv.*)	Poremećaji vida
Ciklofosfamid	Citostatici	Endoxan (*po., iv.*)	Zamućen vid
Ciprofloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Ciflox (*iv.*), Ciflox (*po.*), Ciprinol (*iv.*), Ciprinol (*po.*), Ciprobay (*po.*), Ciprofloksacin Sandoz (*iv.*), Ciprofloksacin Sandoz (*po.*), Ciprofloksacin Kabi (*iv.*), Ciprol (*po.*), Cipromed (*po.*), Citeral (*iv.*), Citeral (*po.*)	Smetnje vida
Ciprofloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka – kinolonski antimikrobici	Ciloxan (*kapi za oko i uho*)	Očna toksičnost, keratitis, konjunktivitis, defekt rožničnog epitela, diplopija, hipoestezija oka, astenopija, hordeolum, iritacija oka, upala oka
Darunavir	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Prezista (*po.*)	Poremećaj vida
Doksorubicin	Citostatici	Doksorubicin Sandoz (*iv.*), Doksorubicin Pliva (*iv.*), Sindroxocin (*iv.*)	Konjunktivitis
Dornaza alfa	Sekretolitici I sekretomotorici mukolitici	Pulmozyme (*inhal.*)	Konjunktivitis
Dorzolamid	Pripravci za liječenje bolesti oka – inhibitori karboanhidraze	Dorzol (*kapi za oko*), Oftidor (*kapi za oko*), Trusopt (*kapi za oko*), Ulom (*kapi za oko*)	Nadraženost uz crvenilo, bol, kruste očnog kapka, prolazna kratkovidnost (koja nestaje prekidom liječenja), edem rožnice, sniženi očni tlak, odignuće žilnice nakon filtracijske operacije
Duloksetin	Antidepresivi	Cymbalta (*po.*), Duloksetin Pliva (*po.*),	Glaukom

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		Duloksetin Stada (*po.*), Duloxetine Mylan (*po.*), Dulsevia (*po.*)	
Ertapenem	Drugi beta laktamski antimikrobici	Invanz (*iv.*)	Poremećaj bjeloočnice
Esomeprazol	Antacidi i antiulkusici	Emanera (*po.*), Esomeprazole Sandoz (*iv.*), Esprol (*po.*), Nexium (*po., iv.*), Seval (*po.*)	Zamućenje vida
Estradiol/ didrogesteron	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Femoston (*po.*)	Povećanje zakrivljenosti rožnice, nepodnošljivost kontaktnih leća
Estradiol/ drospirenon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Angeliq (*po.*)	Konjunktivitis, suhoća oka , poremećaji oka
Etinilestradiol/ drospirenon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Rosannelle (*po.*), Rosanne (*po.*), Softine (*po.*), Softinelle (*po.*), Yasmin (*po.*), Yaz (*po.*)	Konjunktivitis, suhoća oka, poremećaji oka
Etinilestradiol/ ciproteron	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Axira (*po.*), Bellune (*po.*), Diane-35 (*po.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća
Estradiol/ dienogest	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Qlaira (*po.*)	Suho oko, iritacija oka, oscilopsija, oštećenje vida
Etinilestradiol/ dienogest	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Claxi (*po.*)	Suho oko, iritacija oka, oscilopsija, oštećenje vida
Etinilestradiol/ gestoden	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Lindynette (*po.*), Logest (*po.*), Naelia (*po.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća
Etinilestradiol/ klormadionon	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Belara (*po.*), Estal (*po.*)	Konjunktivitis, intolerancija kontaktnih leća
Etinilestradiol/ levonorgestrel	Spolni hormoni i ostali lijekovi s	Adexa (*po.*), Seasonique (*po.*), Triquilar (*po.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	djelovanjem na spolni sustav		
Etinilestradiol/ norelgestromin	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Evra (*td.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća
Febuksostat	Lijekovi za liječenje (gihta) uloga	Adenuric (*po.*)	Zamagljen vid
Felodipin/ Ramipiril	ACE-inhibitori-kombinacije	Triapin (*po.*)	Konjuktivitis
Fentanil	Opijatni analgetici	Durogesic (*td.*), Fentagesic (*td.*), Matrifen (*td.*)	Mioza
Fludarabin	Citostatici	Fludarabin Pliva (*iv.*), Sindarabin (*iv.*)	Sljepoća, optički neuritis, optička neuropatija
Flurazepam	Hipnotici i sedativi	Fluzepam (*po.*)	Poremećaji vida, otežano fokusiranje
Flutamid	Anti-androgeni	Prostandril (*po.*)	Zamagljen vid
Flutikazon/ salmeterol	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	AirFlusal Forspiro (*inhal.*), Duohal (*inhal.*), Saldisk (*inhal.*), Seretide Diskus (*inhal.*), Seretide Inhaler (*inhal.*)	Glaukom
Gadolinij	Kontrastna sredstva	Magnevist (*iv.*)	Bol u oku, poremećen vid, suzenje
Gado-versetamid	Kontrastna sredstva	Optimark (*iv.*)	Eritem vjeđa, bol u oku, zamućenje vida, konjunktivitis, očna hiperemija
Gemfibrozil	Hipolipemici	Elmogan (*po.*)	Zamagljen vid
Ibandronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Bonnedra (*po.*), Bonosta (*po.*), Ibadron (*po.*), Ibandronat PharmaS (*po.*), Ibandronat Sandoz (*po.*), Ibat (*po.*), Ostea (*po.*)	Upala oka
Ibuprofen	Pripravci s protuupalnim i antireumatskim djelovanjem	Brufen (*po.*), Brufen SR (*po.*), Dalsy (*po.*), Dalsy Forte (*po.*), Ibuprofen (*po.*), Ibuprofen Belupo (*po.*), Ibuprofen Farmal (*po.*), Ibuprofen Pliva (*po.*), Pedea (*po.*)	Toksična optička neuropatija
Ifosfamid	Citostatici	Holoxan (*iv.*)	Zamagljen vid

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Imatinib	Citostatici	Astrea (*po.*), Glivec (*po.*), Imakrebin (*po.*), Imatinib Genera (*po.*), Nibix (*po.*)	Katarakta, glaukom, papiloedem
Infliksimab	Imunosupresivi	Inflectra (*iv.*), Remicade (*iv.*), Remsima (*iv.*)	Endoftalmitis
Interferon alfa-2a	Imunostimulatori	Roferon-A (*sc.*)	Ishemijska retinopatija
Inzulin glargin	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inzulini i analozi za injiciranje	Abasaglar (*sc.*), Lantus (*sc.*), Toujeo (*sc.*)	Poremećaj vida, retinopatija
Ipratropij	Antiastmatici	Atrovent (*inhal.*), Atrovent N (*inhal.*)	Poremećaj akomodacije
Ipratropij/ salbutamol	Antiastmatici	Ipratropijev bromid/ salbutamol Cipla (*inhal.*)	Poremećaji prilagodbe, glaukom zatvorenog kuta, povišeni tlak u oku, bol u oku, midrijaza, edem rožnice,zamućen vid, hiperemija spojnice, halo vid
Itrakonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Itrac (*po.*), Itrakonazol PharmaS (*po.*), Itrakonazol Pliva (*po.*)	Smetnje vida (uključujući diplopiju i zamagljen vid)
Joheksol	Kontrastna sredstva	Omnipaque (*iv.*)	Oštećenje vida
Joversol	Kontrastna sredstva	Optitray (*iv.*)	Zamagljen vid
Ketoprofen	Nesteroidni antireumatici - derivati propionske kiseline	Kedolon (*po.*), Ketonal (*po.*), Ketonal Duo, (*po.*). Ketonal forte (*po.*), Ketonal retard (*po.*), Knavon (*po.*), Knavon forte (*po.*), Knavon retard (*po.*)	Poremećaji vida, poput zamagljenog vida
Ketoprofen	Nesteroidni antireumatici - derivati propionske kiseline	Kedolon (*iv.*), Ketonal (*r.*), Ketonal (*iv.*), Knavon (*r.*)	Zamućenje vida
Kisik, medicinski plin	Medicinski plinovi	Medicinski kisik UTP	Retrolentalna fibroplazija u novorođenčadi koja je bila izložena visokim koncentracijama kisika
Lamotrigin	Antiepileptici	Arvind (*po.*), Lamal (*po.*), Lameptil (*po.*), Lamictal (*po.*), Lamotrigin Genericon (*po.*), Lamox (*po.*)	Konjunktivitis

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Lanzoprazol	Antacidi i antiulkusici	Lanzul (*po.*), Lanzul S, (*po.*), Larona (*po.*)	Poremećaji vida
Latanoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Pripravci za liječenje glaukoma	Latanox (*kapi za oko*), Latapres (*kapi za oko*), Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	Iritis/uveitis (većina slučajeva zabilježena u bolesnika s istodobnim predisponirajućim čimbenicima); makularni edem, simptomatski edem i erozije rožnice, periorbitalni edem, nepravilan rast trepavica koji može dovesti do iritacije oka, dodatni red cilijarnih dlačica na otvoru meibomovih žlijezda (distihijaza), fotofobija
Levetiracetam	Antiepileptici	Keppra (*po.*), Levetiracetam Belupo (*po.*), Lyvam (*po.*), Nirval (*po.*)	Diplopija, zamagljen vid
Levodopa/ karbidopa	Antiparkinsonici	Nakom (*po.*)	Hornerov sindrom, midrijaza, okulogirijska kriza
Levofloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Flexid (*po.*), Levalox (*po.*)	Poremećaji vida kao zamagljenje vida
Linezolid	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	Linezolid (*iv.*), Lynz (*iv.*), Pneumolid (*iv.*), Zyvoxid (*iv.*)	Poremećaji vidnog polja
Lodoksamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - dekongestivi i antialergici	Alomide (*kapi za oko*)	Erozija rožnice, ožiljak na rožnici, abrazija, rožnice, stanice u prednjoj očnoj sobici, defektrožničnog epitela, keratitis, blefaritis, poremećaj vida
Loperamid	Lijekovi za suzbijanje proljeva	Seldiar (*po.*)	Mioza
Manitol	Nadomjesci za plazmu i lijekovi za nadomještanje tekućina	Manit 20% HZTM (*iv.*)	Mutan vid
Maprotilin	Psihoanaleptici	Ladiomil (*po.*)	Poremećaji vizualne akomodacije
Melatonin	Psiholeptici	Circadin (*po.*)	Smanjena oštrina vida, zamagljen vid, pojačano suzenje
Meloksikam	Nesteroidni antireumatici - Oksikami	Meliam (*po.*), Movalis (*po.*)	Smetnje vida, uključujući zamagljen vid, konjunktivitis
Metilfenidat	Psihoanaleptici	Concerta (*po.*)	Poteškoće uvidnoj akomodaciji, oštećenje vida, diplopija

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Metoprolol	Blokatori beta-receptora, selektivni	Betaloc ZOK (*po*.), Bloxan (*po*.)	Poremećaji vida, suhe i /ili iritirane oči
Metotreksat	Citostatici	Ebetrexat (*iv*., *sc.*, *im*.), Metoject (*iv*., *sc.*, *im*.), Metotreksat Pliva (*iv*., *sc.*, *im*.), Metotreksat Cipla (*po*.), Metotreksat Sandoz (*po*.)	Poremećaji vida
Mirabegron	Urinarni spazmolitici	Betmiga (*po*.)	Edem kapaka
Nitrazepam	Hipnotici i sedativi	Cerson (*po.)*	Poremećaji vida
Oksaliplatin	Citostatici	Eloxatin *(iv.)* , Oxaliplatin Kabi *(iv.)*, Oxaliplatin Pliva *(iv.)*, Sinoxal *(iv.)*	Prolazno smanjenje oštrine vida, poremećaji vidnog polja, optički neuritis, prolazni gubitak vida, reverzibilan nakon prekida liječenja
Omeprazol	Antacidi i antiulkusici	Omezol (*po.)*, Ortalox (*po.)*, Ortanol (*po.)*, Target Plus (*po.)*, Ultop (*po.)*, Ulzol (*po.)*	Zamućen vid
Ondanzetron	Antiemetici i pripravci za suzbijanje mučnine	Ondantor (*po.)*, Ondanzetron (*po.)*, Kabi Setronon (*po.)*, Zofran (*po.)*	Prolazni poremećaji vida (npr. Zamućenje vida) pretežno tijekom intravenske primjene
Paklitaksel	Citostatici	Paclitaxel Cipla (*iv*.), Paclitaxel Ebewe (*iv*.), Paclitaxel Kabi (*iv*.), Paclitaxel PharmaSwiss (*iv*.), Paclitaxel Pliva (*iv*.), Sindaxel (*iv*.)	Cistoidni makularni edem
Paliperidon	Antipsihotoci	Xeplion *(iv.)*	Glaukom, poremećaj kretanja očiju, prevrtanje očiju, fotofobija, pojačana lakrimacija, hiperemija oka
Panitumumab	Citostatici	Vectibix (*iv*.)	Ulcerozni keratitis
Pantoprazol	Antacidi i antiulkusici	Acipan (*iv*., *po*.), Controloc (*po*.), Controloc (*po*.), Nolpaza (*po*.), Pantoprazol Alkaloid (*po*.), Pantoprazol Farmal (*po*.), Pantoprazol Genera (*po*.), Pantoprazol	Smetnje vida/ zamućen vid

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		PharmaS (*po.*), Peptix (*po.*), Zipantola (*po.*), Zoltex (*po.*), Zoprax (*po.*)	
Peginterferon alfa-2a	Imunostimulatori	PegIntron (*sc.*)	Optička neuropatija, edem papile vidnog živca, poremećaj krvnih žila mrežnice, retinopatija, ulkus rožnice
Posakonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Noxafil (*po.*)	Dvoslike, skotomi
Pregabalin	Antiepileptici	Egzysta (*po.*), Lyrica (*po.*), Pragiola (*po.*), Pregabalin Genericon (*po.*), Pregabalin Sandoz (*po.*)	Gubitak vida, keratitis,oscilopsija, promjena percepcije dubine, midrijaza, strabizam,osjećaj svjetline pri gledanju
Propranolol	Blokatori betaadrenergičkih receptora	Propranolol Sandoz (*po.*)	Smetnje vida, keratokonjunktivitis
Rabeprazol	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti	Ares (*po.*)	Poremećaji vida
Ramipril	Blokatori konvertaze (ACE-inhibitori)	Ampril (*po.*), Blocar (*po.*), Piramil (*po.*), Ramed (*po.*), Ramipril Farmal (*po.*), Ramipril Genericon (*po.*), Tritace (*po.*)	Konjunktivitis
Reboksetin	Antidepresivi	Edronax (*po.*)	Glaukom
Ribavirin	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Rebetol (*po.*)	Optička neuropatija, edem papile vidnog živca, poremećaj krvnih žila mrežnice, retinopatija, vrijed rožnice
Risperidon	Antipsihotici	Prospera (*po.*), Risdonal (*po.*), Risnia (*po.*), Rispen (*po.*), Risperidon Genera (*po.*), Rispolept (*po.*), Rispolept Consta (*im.*), Rispolux (*po.*), Risset (*po.*), Torendo (*po.*)	Glaukom, poremećaj kretanja očiju, preokretanje očima, kraste na rubu vjeđa, intraoperacijski sindrom meke šarenice (engl. *Intraoperative floppy iris syndrome*, IFIS)
Sertralin	Antidepresivi	Asentra (*po.*), Halea (*po.*), Luxeta (*po.*), Sertralin Genera (*po.*), Sonalia (*po.*), Zoloft	Glaukom, lakrimalni poremećaj, skotoma, diplopija, fotofobija, hifema, midrijaza

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		(*po.*)	
Sildenafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Dinamico (*po.*), Revatio (*po.*), Tornetis (*po.*), Viagra (*po.*), Viner (*po.*)	Nearteritična anteriorna ishemijska optička neuropatija (NAION), retinalna vaskularna okluzija, retinalno krvarenje, arteriosklerotska retinopatija, poremećaj mrežnice, glaukom, defekt vidnog polja, diplopija, smanjena oštrina vida, miopija, astenopija, flotirajuće mutnine staklastog tijela, poremećaj šarenice, midrijaza, svjetlosne aureole, edem oka, oticanje oka, poremećaj oka, konjunktivalna hiperemija, iritacija oka, neuobičajeni osjeti u oku, edem kapka, diskoloracija bjeloočnice
Sumporov heksafluorid	Ultrazvučna kontrastna sredstva	SonoVue (*iv.*)	Zamagljen vid
Tadalafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Cialis (*po.*)	Poremećaj vidnog polja, oticanje vjeđa, hiperemija konjunktive, nearterijska prednja ishemijska optička neuropatija (NAION), okluzija krvnih žila mrežnice
Takrolimus	Imunosupresivi	Advagraf (*po.*), Envarsus (*po.*), Prograf (*po.*), Protopic (*po.*), Tacni (*po.*), Tacrocel (*po.*), Takrolimus Genera (*po.*)	Sljepoća
Tamoksifen	Citostatici	Nolvadex (*po.*)	Promjene na rožnici, optička neuropatija
Telmisartan	Pripravci za renin-angiotenzinski sustav	Micardis (*po.*), Osan (*po.*)	Poremećaji vida
Telmisartan/ hidroklorotiazid	Pripravci za renin-angiotenzinski sustav	Osan Plus (*po.*), Tolucombi (*po.*)	Poremećaji vida, zamućeni vid
Terbinafin	Antimikotici	Atere (*d.*), Lamisil (*d., po.*), Lamisil DermGel (*d.*), Terbinafin JGL (*po.*), Terbinax (*po.*)	Iritacija oka
Tietilperazin	Antihistaminici za sustavnu primjenu	Torecan (*r., im., iv.*)	Zamućenje leće i zamagljen vid (nakon dugotrajnijeg uzimanja)
Tiotropij	Lijekovi za opstruktivne bolesti	Spiriva 18 mikrograma (*inhal.*), Spiriva	Glaukom, povišeni intraokularni

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	dišnih puteva	Respimat 2,5 mikrograma po potisku (*inhal*.)	tlak
Tiotropij/ olodaterol	Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva	Spiolto Respimat (*inhal*.)	Zamućeni vid
Tobramicin/ deksametazon	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-infektivi	Tobradex (*mast za oko, kapi za oko*)	Keratitis, alergija oka, zamućenje vida, suho oko, hiperemija oka
Topiramat	Antiepileptici	Epiramat (*po*.), Tiramat (*po*.), Topamax (*po*.)	Jednostrana sljepoća, prolazna sljepoća, glaukom, poremećaj akomodacije oka, promjenjena percepcija vidne dubine, scintilirajuća skotoma, edem vjeđa, noćno sljepilo, ambliopija
Tramadol	Analgetici; ostali opioidi	Lumidol (*po*.), Lumidol retard (*po*.), Toram (*po*.), Tramadol Farmal (*po*., *iv*., *im*.), Tramadolor retard (*po*.), Tramagit (*iv*., *im*.), Tramal (*po*., *iv*., *im*.), Tramundin retard (*po*.)	Zamagljen vid
Tramadol/ paracetamol	Narkotički lijekovi	Doreta (*po*.), Tramadox (*po*.), Trapar (*po*.), Zaldiar (*po*.), Zaracet (*po*.), Zotramid (*po*.)	Zamagljen vid
Trandolapril	ACE-inhibitori	Gopten (*po*.), Trandolapril PharmaS (*po*.)	Blefaritis, edem konjunktive, oštećenje funkcije vida, poremećaj oka
Travoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Travatan (*kapi za oko*)	Iridociklitis, upala oka, fotopsija, ekcem vjeđa, konjunktivalni edem, pojava obojenih ili svjetlećih krugova oko izvora svjetlosti, konjunkitvalni folikuli, hipoestezija oka, meibomianitis, pigmentacija prednje očne sobice, midrijaza, zadebljanje trepavica
Travoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	DuoTrav (*kapi za oko*)	Erozija rožnice, meibomianitis, konjunktivalna hemoragija, krustanje na rubovima vjeđa, trihijaza, distihijaza
Vardenafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav -	Levitra (*po*.)	Povećan intraokularni tlak, pojačana lakrimacija

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	urologici		
Vareniklin	Lijekovi za liječenje ovisnosti o nikotinu	Champix (*po*.)	Skotom, promjena boje bjeloočnice, midrijaza, fotofobija, miopija, pojačano suzenje
Virus bjesnoće (inaktivirani, soj flury lep)	Cjepiva (vakcine)	Rabipur (*im.*)	Poremećaji vida
Virus krpeljnog encefalitisa (soj neudörfl)	Cjepiva (vakcine)	FSME-IMMUN 0,25 ml Junior (*im.*)	Oštećenje vida, fotofobija, bol u oku
Vorikonazol	Lijekovi za liječenje sustavnih gljivičnih infekcija	Vfend (*po*.), Voramol (*po*., *iv*.), Vorikonazol PharmaS (*iv*.), Vorikonazol Pliva (*po*., *iv*.), Vorikonazol Sandoz (*iv*.), Vornal (*po*.)	Atrofija vidnog živca, zamućenje rožnice
Ziprasidon	Psiholeptici	Zeldox (*im*., *po*.)	Ambliopija, poremećaj vida, svrbež oka, suho oko
Zofenopril	ACE inhibitori	Zofecard (*po*.)	Zamagljen vid
Zoledronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Zoledronic Acid Hospira (*iv*.), Zoledronic acid Teva (*iv*.), Zolenat (*iv*.), Zometa (*iv*.)	Uveitis, episkleritis, iritis

(*d*.=dermalno, *ia*. = intraartikularno *im*.= intramuskularno, *inhal*.= inhalacijski, *iv*.= intravenski, *po*.= peroralno, *r*.= rektalno, *subl*.= sublingualno, *sc*.= subkutano, *td*.= transdermalno)

Tablica 5. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **vrlo rijetke** učestalosti (javljaju se u manje od 1 na 10 000 bolesnika).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Acitretin	Lijekovi za liječenje psorijaze	Neotigason (*po.*)	Noćna sljepoća, ulcerativni keratitis
Alopurinol	Lijekovi za liječenje (gihta) uloga	Alopurinol Belupo (*po.*), Alopurinol Sandoz (*po.*), Alopurinol Pharma S (*po.*)	Katarakta, poremećaji vida, promjene makule
Alprazolam	Anksiolitici	Helex (*po.*), Helex SR (*po.*), Misar (*po.*), Xanax (*po.*), Xanax SR (*po.*)	Povišen intraokularni tlak
Amantadin	Antiparkinsonici	PK-Merz (*po.*)	Privremeni gubitak vida, povećana fotoosjetljivost
Amiodaron	Antiaritmici	Amiodaron Belupo (*po.*), Amiokordin (*po.*), Cordarone (*po.*)	Optička neuropatija (optički neuritis) sa zamagljenim vidom, oslabljeni vid i papilarni edem u fundusu oka, uz moguću progresiju do jačeg ili slabijeg smanjenja oštrine vida
Azelastin/ flutikazon	Dekongestivi i drugi nazalni lijekovi za lokalnu primjenu	Dymista (*sprej za nos*), Synaze (*sprej za nos)*	Glaukom, povišeni intraokularni tlak, katarakta
Beklometazon	Antiastmatici	Qvar Autohaler (*inhal.*)	Katarakta, glaukom
Beklometazon / formoterol	Antiastmatici	Foster (*inhal.*)	Glaukom, katarakta
Bisoprolol	Blokatori beta-adrenergičkih receptora, selektivni	Biprol (*po.*), Bisobel (*po.*), Byol (*po.*), Byol Cor (*po.*), Concor (*po.*), Concor COR (*po.*), Kordobis (*po.*), Lybrol (*po.*), Sobycor (*po.*), Tyrez (*po.*)	Konjunktivitis
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Ulcerozni keratitis, oštećenje rožničnog epitela, perforacija rožnice
Brimonidin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Miotici	Alphagan (*kapi za oko*), Brimot (*kapi za oko*), Luxfen (*kapi za oko*)	Iritis, mioza
Budezonid	Lijekovi za liječenje bolesti	Budelin Novolizer (*inhal.*), Budosan	Katarakta, glaukom

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	nosa, Lijekovi za liječenje upalnih stanja probavnog sustava, glukokortikoidi	(*po.*), Pulmicort Respules (*inhal.*), Rhinocort Aqua (*sprej za nos*), Tafen nasal (*sprej za nos*)	
Budezonid/ formoterol	Lijekovi za liječenje bolesti nosa, glukokortikoidi	DuoResp Spiromax (*inhal.*), Symbicort (*inhal.*), Symbicort Turbohaler (*inhal.*)	Katarakta, glaukom
Cetirizin	Antihistaminici za sustavnu primjenu	Letizen (*po.*)	Poremećaj akomodacije, zamućen vid, okulogirne krize
Ciklofosfamid	Citostatici	Endoxan (*po., iv.*)	Poremećaj vida, konjunktivitis, edem oka
Ciprofloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Ciflox (*iv.*), Ciflox (*po.*), Ciprinol (*iv.*), Ciprinol (*po.*), Ciprobay (*po.*), Ciprofloksacin Sandoz (*iv.*), Ciprofloksacin Sandoz (*po.*), Ciprofloksacin Kabi (*iv.*), Ciprol (*po.*), Cipromed (*po.*), Citeral (*iv.*), Citeral (*po.*)	Kromatopsija
Deksketoprofen	Nesteroidni antireumatici-derivati propionske kiseline	Dexomen (*po., iv.*)	Zamagljen vid
Diklofenak	Nesteroidni antireumatici - derivati octene kiseline	Diclac (*iv.*), Diclac DUO (*po.*), Diclorapid (*po.*), Diklofenak Farmal (*po.*), Naklofen (*po., iv.*), Voltaren (*po., r.*)	Poremećaji vida, zamagljen vid, diplopija
Diklofenak	Lijekovi za liječenje bolesti oka – nesteroidni protuupalni lijekovi	Naclof (*kapi za oko*)	Poremećaji vida, zamagljen vid, dvoslike
Doksazosin	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	Doxa (*po.*), Doxazin (*po.*), Kamiren (*po.*), Kamiren XL (*po.*), Tonocardin (*po.*)	Zamagljen vid
Estradiol	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na	Estradot (*td.*)	Nepodnošenje kontaktnih leća

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	spolni sustav		
Estradiol/ dienogest	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Qlaira (*po.*)	Intolerancija kontaktnih leća
Etinilestradiol/ dienogest	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Claxi (*po.*)	Intolerancija kontaktnih leća
Etinilestradiol/ gestoden	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Lindynette (*po.*), Logest (*po.*), Naelia (*po.*)	Optički neuritis, retinalna vaskularna tromboza
Famotidin	Antacidi i antiulkusici	Famosan (*po.*), Ulfamid (*po.*)	Konjunktivalna injekcija
Flutikazon	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	Avamys (sprej za nos), Flixonase (sprej za nos), Rinoco (sprej za nos), Flixonase (kapi za nos)	Glaukom, povišen intraokularni tlak, katarakta
Flutikazon/ azelastin	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	Dymista (sprej za nos), Synaze (sprej za nos)	Glaukom, povišeni intraokularni tlak, katarakta
Gadoteratna kiselina	Kontrastna sredstva	Dotarem (*iv.*)	Konjuktivitis, okularna hiperemija, zamagljen vid, pojačano suzenje,edem očnog kapka
Gentamicin	Aminoglikozidi	Garamycin (*iv.*), Gentamicin B. Braun (*iv.*)	Poremećaji vida
Glibenklamid	Oralni antidijabetici	Glibenclamid Genericon (*po.*)	Promjene u razini glukoze u krvi, posebice na početku liječenja, mogu uzrokovati prolazne smetnje vida i akomodacije
Ifosfamid	Citostatici	Holoxan (*iv.*)	Oštećenje vida
Interferon alfa-2a	Imunostimulatori	Roferon-A (*sc.*)	Tromboza arterija mrežnice, optička neuropatija, krvarenje u mrežnicu, tromboza vena mrežnice, eksudat mrežnice, retinopatija, edem papile vidnog živca
Inzulin humani	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inzulini i analozi za injiciranje	Insuman (*sc.*)	Poremećaji refrakcije

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Izotretinoin	Lijekovi za liječenje akni	Roaccutane (*po.*)	Edem papile očnog živca (kao znak benigne intrakranijalne hipertenzije), katarakta, sljepoća za boje (smanjena sposobnost raspoznavanja boja), nepodnošenje kontaktnih leća, smanjenje prozirnosti rožnice, oslabljen noćni vid, keratitis, fotofobija, poremećaji vida, zamagljen vid
Jodiksanol	Kontrastna sredstva	Visispaque (*iv.*)	Prolazna kortikalna sljepoća, poremećaji vida
Joversol	Kontrastna sredstva	Optitray (*iv.*)	Alergijski konjunktivitis (uključujući nadraženost oka, hiperemiju oka, suzne oči, oticanje spojnica itd.)
Kladribin	Antimetaboliti	Litak (*iv.*)	Blefaritis
Latanoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Pripravci za liječenje glaukoma	Latanox (*kapi za oko*), Latapres (*kapi za oko*), Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	Promjene periorbitalne regije i vjeđa koje mogu dovesti do produbljenja sulkusa vjeđa
Metotreksat	Citostatici	Ebetrexat (*iv., sc., im.*), Metoject (*iv., sc., im.*), Metotreksat Pliva (*iv., sc., im.*), Metotreksat Cipla (*po.*), Metotreksat Sandoz (*po.*)	Konjunktivitis, retinopatija
Metronidazol	Antimikrobici za sustavnu primjenu	Efloran (*iv.*), Medazol (*po.*), Metronidazol B. Braun (*iv.*), Metronidazol Fresenius (*iv.*)	Poremećaji vida kao što su diplopija i miopija koji su u većini slučajeva prolazni
Moksifloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Avelox (*po., iv.*), Mofinacin (*po.*), Moksacin (*po.*), Moksifloksacin Alvogen (*iv.*), Moksifloksacin PharmaS (*iv.*), Moloxin (*po.*), Moxifloxacin Kabi (*iv.*), Plivamox (*po.*)	Prolazni gubitak vida
Norfloksacin	Kinolonski antimikrobici	Noflox (*po.)*, Nolicin (*po.)*, Trizolin URO (*po.)*	Smetnje vida, epifora
Ondanzetron	Antiemetici i pripravci za	Ondantor (*po.)*, Ondanzetron (*po.)*,	Prolazna sljepoća, pretežno tijekom intravenske primjene

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
	suzbijanje mučnine	Kabi Setronon (*po.),* Zofran (*po.)*	
Pamidronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Pamitor *(iv.)*	Skleritis, episkleritis, ksantopsija
Paroksetin	Antidepresivi	Deprozel (*po.*), Paroksetin (*po.*), PharmaS (*po.*), Seroxat (*po.*)	Akutni glaukom
Peginterferon alfa-2a	Imunostimulatori	PegIntron (*sc.*)	Gubitak vida
Pentoksifilin	Periferni vazodilatatori	Pentilin *(iv.,ia.)*	Krvarenje mrežnice, odvajanje mrežnice
Ranitidin	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti	Peptoran (*po.*), Ranital (*po.*), Ranix (*po.*), Rantin (*po.*)	Reverzibilno zamućenje vida
Repaglinid	Oralni antidijabetici	NovoNorm (*po.*)	Poremećaji refrakcije
Ribavirin	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Rebetol (*po.*)	Gubitak vida
Rituksimab	Citostatici (ne-Hodgkinov limfom i kronična limfocitna leukemija)	MabThera (*iv.*)	Težak gubitak vida (znak i simptom kranijalne neuropatije)
Sotalol	Blokatori betaadrenergičkih receptora	Darbob mite (*po.*)	Keratokonjuktivitis, smanjeno suzenje očiju (paziti pri nošenju kontaktnih leća!)
Sulfa-metoksazol/ trimetoprim	Sustavni antiinfektivi	Sinersul (*po.*), Sulotrim (*po.*), Sulotrim forte (*po.*)	Uveitis
Tioktatna kiselina	Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam	Berlithion (*po.*), Thioctacid (*po.*)	Poremećaj vida
Verapamil/ trandolapril	Inhibitori kalcija	Tarka (*po.*)	Oštećenje vida, zamućeni vid
Zolpidem	Hipnotici i sedativi	Lunata (*po.*), Sanval (*po.*), Zolsana (*po.*)	Pogoršanje vida
Zonisamid	Antiepileptici	Zonegran (*po.*), Zonisamid Makpharm (*po.*)	Glaukom zatvorenog kuta, bol u oku, miopija, zamagljen vid, smanjena oštrina vida

(*d.*=dermalno., *ia*. = intraartikularno, *im.*= intramuskularno, *inhal.*= inhalacijski, *iv.*= intravenski, *po.*= peroralno, *r.*= rektalno, *subl.*= sublingualno, *sc.*= subkutano, *td.*= transdermalno)

Tablica 6. Prikaz lijekova koji se izdaju na recept s oftalmičkim nuspojavama **nepoznate** učestalosti (učestalost nije moguće procijeniti iz dostupnih podataka).

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Acetazolamid	Inhibitori karboanhidraze	Diamox (*po.*)	Prolazna miopija
Adapalen	Retinoidi za lokalnu primjenu kod akni	Sona (*d.*)	Iritacija očnih kapaka, eritem očnih kapaka, svrbež očnih kapaka, otekline očnih kapaka
Alglukozidaza alfa	Ostali lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i metabolizam	Myozyme (*iv.*)	Konjunktivitis
Alfakalcidol	Vitamini	Alpha D (*po.*)	Heterotopna kalcifikacija (rožnica i krvne žile)
Amantadin	Antiparkinsonici	PK-Merz (*po.*)	Kornealni edem, reverzibilan nakon prekida liječenja
Amitriptilin	Antidepresivi	Amyzol (*po.*)	Smetnje vida (zamagljen vid, poremećaj akomodacije), midrijaza
Azelastin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - vazokonstriktori	Allergodil (*kapi za oko*)	Iritacija oka
Betaksolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Betoptic (*kapi za oko*)	Eritem vjeđa
Biperiden	Antiparkinsonici	Akineton (*iv., po.*), Mendilex (*po.*)	Poremećaj akomodacije midrijaza, fotofobija (*iv.*), glaukom zatvorenog kuta (*iv.*)
Bosentan	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	Stayveer (*po.*)	Zamagljen vid
Botulinski toksin tip A	Mišićni relaksansi	Botox (*iv.*), Vistabel (*iv.*), Xeomin (*iv.*)	Glaukom zatvorenog kuta (u liječenju blefarospazma), strabizam, zamućen vid, poremećaj vida
Brimonidin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Miotici	Alphagan (*kapi za oko*), Brimot (*kapi za oko*), Luxfen (*kapi za oko*)	Iridociklitis (anteriorni uveitis), svrbež vjeđa
Brimonidin/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog	Combigan (*kapi za oko*)	Poremećaji vida

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	sustava		
Brinzolamid	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Inhibitori karboanhidraze	Azopt (*kapi za oko*)	Poremećaj rožnice, smetnje vida, alergija oka, madaroza, poremećaj vjeđa, eritem vjeđa
Brinzolamid/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	Azarga (*kapi za oko*)	Povećan omjer promjera ekskavacije i papile vidnog živca, odvajanje žilnice nakon filtracijske operacije, keratitis, keratopatija, defekt rožničnog epitela, poremećaji rožničnog epitela, povišeni očni tlak, depozit u oku, obojenje rožnice, edem rožnice, smanjena osjetljivost rožnice, konjunktivitis, upala meibomovih žlijezda, diplopija, zaslijepljenost pri jakom svjetlu, fotopsija, smanjena oštrina vida, oštećenje vida, pterigij, osjećaj nelagode u oku, keratokonjunktivitis sicca, hipoestezija oka, pigmentacija bjeloočnice, subkonjunktivna cista, poremećaj vida, oticanje oka, alergija oka, madaroza, poremećaj vjeđe, edem vjeđe, ptoza
Bromazepam	Anksiolitici	Lekotam (*po.*), Lexaurin (*po.*), Lexillium (*po.*)	Diplopija
Busulfan	Citostatici	Busulfan Fresenius Kabi (*iv.*)	Katarakta, stanjivanje rožnice, poremećaji leće
Celekoksib	Protuupalni i antireumatski lijekovi	Aclexa (*po.*), Celixib (*po.*)	Konjunktivitis, okularna hemoragija, okluzija retinalne arterije ili vene
Ciklofosfamid	Citostatici	Endoxan (*po., iv.*)	Pojačano lučenje suza
Cisplatin	Citostatici	Cisplatin Pfizer (*iv.*), Cisplatin Pliva (*iv.*)	Retinalna toksičnost (zamagljen vid te izmijenjeno opažanje boja), optički neuritis, edem papile i kortikalna sljepoća.
Citalopram	Antidepresivi	Citalon (*po.*), Starcitin (*po.*)	Poremećaji vida
Citarabin	Citostatici	Cytosar (*iv.*)	Konjunktivitis
Deksametazon	Kortikosteroidi za sustavnu primjenu	Deksametazon Sandoz (*iv.*), Deksametazon Krka (*iv., po.*), Deksametazon Krka	Povećan očni tlak, glaukom, katarakta ili egzoftalmus

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		(*po.*)	
Deksametazon	Lijekovi za liječenje bolesti oka - glukokortikoidi	Maxidex (*kapi za oko*)	Povišeni intraokularni tlak, smanjena oštrina vida, erozija rožnice, ptoza vjeđe, bol u oku, midrijaza
Diazepam	Anksiolitici	Apaurin (*im., iv., po.*), Diazepam Alkaloid (*im., iv., po.*), Diazepam Desitin (*r.*), Diazepam Jadran (*po.*), Normabel (*im., iv., po.*)	Diplopija, zamagljen vid
Diklofenak	Nesteroidni antireumatici - derivati octene kiseline	Diclac (*iv.*), Diclac DUO (*po.*), Diclorapid (*po.*), Diklofenak Farmal (*po.*), Naklofen (*po., iv.*), Voltaren (*po., r.*)	Optički neuritis
Doksazosin	Lijekovi s djelovanjem na povišeni krvni tlak	Doxa (*po.*), Doxazin (*po.*), Kamiren (*po.*), Kamiren XL (*po.*), Tonocardin (*po.*)	Intraoperacijski sindrom meke šarenice
Doksorubicin	Citostatici	Doksorubicin Sandoz (*iv.*), Doksorubicin Pliva (*iv.*), Sindroxocin (*iv.*)	Pojačana lakrimacija
Epirubicin	Citostatici	Epirubicin Sandoz (*iv.*), Episindan (*iv.*), Farmorubicin (*iv.*)	Konjunktivitis, keratitis
Epoetin zeta	Drugi antianemici, eritropoetin	Retacrit (*iv., sc.*)	Retinalna tromboza
Estradiol/ noretisteron	Spolni hormoni i ostali lijekovi s djelovanjem na spolni sustav	Activelle (*po.*), Novofem (*po.*), Sequidot (*po.*), Trisequens (*po.*)	Smetnje vida
Etopozid	Citostatici	Etoposide Pfizer (*iv.*), Etoposide Sandoz (*iv.*), Vepesid (*po.*)	Privremena kortikalna sljepoća
Fluorouracil	Citostatici	Fluorouracil Pliva (*iv.*), Fluorouracil Sandoz (*iv.*)	Sistemska primjena fluorouracila povezana je s pojavom toksičnosti na očima
Flutikazon	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	Avamys (*sprej za nos*), Flixonase (*sprej za nos*), Rinoco (*sprej za nos*), Flixonase (*kapi*	Prolazne očne promjene

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		za nos)	
Fluvoksamin	Antidepresivi	Fevarin (*po.*)	Midrijaza
Fosfomicin	Antibiotici	Urifos (*po.*)	Poremećaji vida
Gliklazid	Oralni antidijabetici	Diaprel (*po.*), Diglical (*po.*), Diglical MR (*po.*), Gliclada (*po.*), Gliclazid Genericon (*po.*)	Prolazne smetnje vida mogu se javiti osobito na početku liječenja zbog promjenerazine glukoze u krvi
Glimepirid	Oralni antidijabetici	Amaryl (*po.*), Betaglid (*po.*), Diapirid (*po.*), Dibiglim (*po.*), Glimepirid PharmaS (*po.*), Meglimid (*po.*), Melpamid (*po.*)	Zbog promjena razina glukoze u krvi, posebice na početku liječenja, mogu nastati prolazni poremećaji vida
Hidrokortizon	Kortikosteroidi za sustavnu primjenu	Solu-Cortef (*im., iv.*), Cortef (*po.*)	Stražnja subkapsularna katarakta, povećanje intraokularnog tlaka, glaukom,egzoftalmus i oštećenje retine zbog centralne serozne horoidopatije
Hidroksokobalamin	protuotrovi	Cyanokit (*iv.*)	Oticanje, iritacija, crvenilo
Ifosfamid	Citostatici	Holoxan (*iv.*)	Konjunktivitis, iritacija oka
Imatinib	Citostatici	Astrea (*po.*), Glivec (*po.*), Imakrebin (*po.*), Imatinib Genera (*po.*), Nibix (*po.*)	Krvarenje u staklasto tijelo
Indapamid	Diuretici, sulfonamidi	Dipam (*po.*), Indapamid SR (*po.*), Indapamid SR Pliva (*po.*), Rawel SR (*po.*), Tertensif SR (*po.*), Tond SR (*po.*)	Miopija,zamagljen vid, oštećenje vida
Indometacin	Nesteroidni antireumatici - derivati octene kiseline	Indometacin Belupo (*po.*)	Zamagljen vid, optički neuritis, diplopija, orbitalna i periorbitalna bol. U bolesnika s reumatoidnom artritisom (koji su dulje vrijeme uzimali indometacin) opisani suslučajevi s pojavom naslaga u rožnici te promjene na mrežnici ili makuli.
Infliksimab	Imunosupresivi	Inflectra (*iv.*), Remicade (*iv.*), Remsima (*iv.*)	Prolazan gubitak vida koji se javlja tijekom ili do 2 sata nakon infuzije
Inzulin	Lijekovi za liječenje šećerne bolesti,	Tresiba (*sc.*)	Intenziviranje inzulinske terapije s naglim poboljšanjem regulacije

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
degludek	inzulini i analozi za injiciranje		glikemije može biti povezano s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, dok dugoročno poboljšanje regulacije glikemije smanjuje rizik napredovanja dijabetičke retinopatije
Joheksol	Kontrastna sredstva	Omnipaque (*iv*.)	Prolazna kortikalna sljepoća
Joksitalam	Kontrastna sredstva	Telebrix (*iv*.)	Edem očnog kapka
Jomeprol	Kontrastna sredstva	Iomeron (*iv*.)	Intravaskularna primjena: prolazna sljepoća, poremećaj vida, konjunktivitis, pojačano suzenje očiju, fotopsija
Joversol	Kontrastna sredstva	Optitray (*iv*.)	Prolazna sljepoća
Ketokonazol	Antimikotici za sistemsku primjenu	Ketoconazole HRA (*po.*)	Fotofobija
Ketoprofen	Nesteroidni antireumatici - derivati propionske kiseline	Kedolon (*po.*), Ketonal (*po.*), Ketonal Duo, (*po.*). Ketonal forte (*po.*), Ketonal retard (*po.*), Knavon (*po.*), Knavon forte (*po.*), Knavon retard (*po.*)	Optički neuritis
Klodronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Bonefos (*po.*)	Uveitis
Klonazepam	Antiepileptici	Rivotril (*po.*)	Reverzibilni poremećaji vida (diplopija)
Kloropiramin	Antihistaminici za sustavnu primjenu	Synopen (*iv., im.*)	Zamućen vid
Ksilometazolin/ ipratropij	Pripravci za liječenje bolesti nosa; simpatomimetici	Nasoryl M (*sprej za nos*)	Poremećaj akomodacije, pogoršanje glaukoma zatvorenog kuta, bol u oku, fotopsija, povišenje intraokularnog tlaka, zamagljen vid, midrijaza, halo vid
Latanoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka - Pripravci za liječenje glaukoma	Latanox (*kapi za oko*), Latapres (*kapi za oko*), Unilat (*kapi za oko*), Xalatan (*kapi za oko*)	Cista na šarenici
Levobupivakain	Lokalni anestetici	Chirocaine (*iv*.), Levobupivakain Kabi (*iv*.)	Zamagljen vid, ptoza, mioza, enoftalmoza
Levocetirizin	Antihistaminici za sustavnu primjenu	Xyzal (*po.*)	Poremećaji vida, zamućen vid

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
Levofloksacin	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija - kinoloni	Flexid (*po.*), Levalox (*po.*)	Prolazni gubitak vida
Levomepromazin	Antipsihotoci	Nozinan (*po.*)	Poremećaji akomodacije oka, depoziti u oku
Linezolid	Lijekovi za liječenje sustavnih infekcija	Linezolid (*iv.*), Lynz (*iv.*), Pneumolid (*iv.*), Zyvoxid (*iv.*)	Optička neuropatija, optički neuritis, gubitak vida, promjena oštrine vida, promjene u raspoznavanju boja
Litijev karbonat	Antipsihotici	Litijev karbonat Jadran (*po.*)	Skotomi i zamagljen vid
Loksapin	Antipsihotici	Adasuve (*inhal.*)	Antikolinergijski učinci (npr. suhe oči, zamućeni vid)
Menotropin	Spolni hormoni	Menopur (*sc., im.*)	Poremećaji vida
Mesna	Antagonisti citostatika	Uromitexan (*iv.*)	Periorbitalni edem
Metadon	Ostali lijekovi s djelovanjem na živčani sustav	Heptanon (*po.*), Metadon Alkaloid (*po.*), Metadon Molteni (*po.*)	Mioza, suhoća oka
Metildigoksin	Kardiotonici	Lanitop (*po.*)	Vizualne smetnje (zamagljen vid, promijenjena percepcija boja)
Metilfenidat	Psihoanaleptici	Concerta (*po.*)	Midrijaza
Metilprednizolon	Kortikosteroidi za sustavnu primjenu	Medrol (*po.*), Depo-Medrol, Solu-Medrol (*im., ia., intralezijski, ithec, intraburzalno, periartikularno ili u ovojnicu tetive*)	Glaukom, edem papile, katarakte s mogućim oštećenjem očnog živca, stanjivanje rožnice ili bjeloočnice, egzoftalmus, rijetki slučajevi sljepoće povezani s intralezijskom terapijom na licu i glavi
Metoprolol	Blokatori beta-receptora, selektivni	Betaloc ZOK (*po.*), Bloxan (*po.*)	Simptomi slični konjunktivitisu
Metronidazol	Antimikrobici za sustavnu primjenu	Efloran (*iv.*), Medazol (*po.*), Metronidazol B. Braun (*iv.*), Metronidazol Fresenius (*iv.*)	Optička neuropatija/ neuritis
Midazolam	Psiholeptici	Dormicum (*po.*)	Diplopija
Mitotan	Citostatici	Lysodren (*po.*)	Makulopatija, retinalna toksičnost, diplopija, zamućenje leće, poremećaj vida, zamućenje vida,
Moksifloksacin	Lijekovi za liječenje bolesti oka - anti-	Moksacin (*kapi za oko*)	Endoftalmitis, ulcerativni keratitis, erozija rožnice, abrazija rožnice, porast očnog tlaka, gubitak

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
	infektivi		prozirnosti rožnice, infiltrati ili depoziti u rožnici, alergijska reakcija, upala rožnice, edem rožnice, fotofobija, poremećaji rožnice, upala očnog kapka, edem kapka, pojačano suzenja oka, iscjedak iz oka, osjećaj stranog tijela u oku
Mometazon	Lijekovi za liječenje bolesti nosa	Mometazonfuroat Cipla (*sprej za nos*), Nasonex (*sprej za nos*)	Glaukom, povišeni intraokularni tlak, katarakte
Morfinklorid	Narkotički lijekovi	Morfinklorid Alkaloid (*im., sc*.)	Mioza, zamućenje vida, diplopija
Morfinsulfat	Narkotički lijekovi	MST Continus (*po*.), Sevredol (*po*.)	Mioza
Naproksen	Nesteroidni antireumatici-derivati octene kiseline	Nalgesin forte (*po.),* Nalgesin S (*po.)*	Optički neuritis, papiloedem
Oksazepam	Anksiolitici	Oksazepam Belupo (*po.),* Praxiten (*po.)*	Zamućena slika, diplopija, može doći do pogoršanja glaukoma
Oksibutinin	Urinarni spazmolitici	Driptane (*po.)*	Glaukom uskog kuta, zamućenje vida, povišeni očni tlak, midrijaza
Paliperidon	Antipsihotoci	Xeplion *(iv.)*	Sindrom meke šarenice (intraoperacijski)
Pamidronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Pamitor *(iv.)*	Upala orbite
Peginterferon alfa-2a	Imunostimulatori	PegIntron (*sc.*)	Serozna odvajanja retine
Pioglitazon	Pripravci za liječenje šećerne bolesti	Pioglitazon Pliva (*po.*)	Makularni edem
Pioglitazon/ metformin	Pripravci za liječenje šećerne bolesti	Competact (*po.*)	Makularni edem
Piroksikam	Nesteroidni antireumatici-oksikami	Lubor (*po.,r.)*	Zamagljeni vid, otok vjeđa i iritacija očiju
Prednizon	Kortikosteroidi	Decortin (*po.*)	Katarakta, osobito sa zamućenjem na stražnjoj kapsuli, glaukom, izbijanje simptoma ulkusa rožnice,napredovanje virusnih, gljivičnih i bakterijskih infekcija oka
Promazin	Antipsihotoci	Liorin (*po.*), Prazine(*po.*), Promazin	Zamagljen vid, sklonost nastanku glaukoma, zatamnjenja na rožnici i

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
		Belupo (*po.*)	leći, purpurne pigmentacije kože, rožnice, spojnice i mrežnice
Ramipril/ hidroklorotiazid	Pripravci za renin-angiotenzinski sustav	Ampril HD (*po.*), Ampril HL (*po.*), Blocar Plus (*po.*), Piramil H (*po.*), Piramil HL (*po.*), Prilen Plus(*po.*), Ramicomp Genericon (*po.*), Ramipril H Farmal (*po.*), Ramzid (*po.*)	Ksantopsija, smanjeno suzenje uzrokovano hidroklorotiazidom
Ranitidin	Antacidi, lijekovi za liječenje ulkusne bolesti	Peptoran (*po.*), Ranital (*po.*), Ranix (*po.*), Rantin (*po.*)	Opisani su slučajevi zamućenoga vida, što upućuje na promjene u akomodaciji
Reboksetin	Antidepresivi	Edronax (*po.*)	Povišeni očni tlak
Ribavirin	Lijekovi za liječenje sustavnih virusnih infekcija	Rebetol (*po.*)	Serozno odvajanje mrežnice
Risedronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Actonel (*po.*), Bonna (*po.*), Risbon (*po.*), Risedronat PharmaS (*po.*)	Iritis, uveitis
Rotigotin	Antiparkinsonici	Neupro (*td.*)	Zamagljen vid, oštećenje vida, fotopsija
Sertralin	Antidepresivi	Asentra (*po.*), Halea (*po.*), Luxeta (*po.*), Sertralin Genera (*po.*), Sonalia (*po.*), Zoloft (*po.*)	Abnormalni vid
Silodosin	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav	Urorec (*po.*)	Intraoperacijski sindrom meke šarenice
Solifenacin	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav	Soline (*po.*), SoliPhar (*po.*), Urotrim (*po.*), Vesicare (*po.*)	Glaukom
Sumatriptan	Antimigrenici	Imigran (*po.*, *sprej za nos*), Sumigra (*po.*)	Svjetlucanje, diplopija, oslabljeni vid. Gubitak vida, uključujući izvješća o trajnim defektima. Međutim, poremećaji vida se mogu javiti i tijekom napadaja migrene
Tamsulozin	Blokatori alfa1 receptora	Bazetham (*po.*), Flosin (*po.*), Omnic (*po.*), Tamosin (*po.*), Tamsu Genericon retard (*po.*),	Zamagljen vid, oštećenje vida

Generički naziv lijeka	**Glavna terapijska skupina**	**Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)**	**Opis nuspojave**
		Tamisch (*po.*), Tamsulozin PharmaS (*po.*), Tanyz (*po.*), Tanyz ERAS (*po.*), Urimax (*po.*)	
Tiotropij/ Olodaterol	Lijekovi za opstruktivne bolesti dišnih puteva	Spiolto Respimat (*inhal.*)	Glaukom, povišeni intraokularni tlak
Tizanidin	Mišićni relaksansi	Tizanidin Altamedics (*po.*)	Poremećaj prilagodbe oka
Topiramat	Antiepileptici	Epiramat (*po.*), Tiramat (*po.*), Topamax (*po.*)	Glaukom uskog kuta, makulopatija, poremećaj pokretanja oka, edem konjunktive
Torasemid	Diuretici	Diuver (*po.*), Tomid (*po.*)	Oštećenje vida
Tramadol	Analgetici; ostali opioidi	Lumidol (*po.*), Lumidol retard (*po.*), Toram (*po.*), Tramadol Farmal (*po.*, *iv.*, *im.*), Tramadolor retard (*po.*), Tramagit (*iv.*, *im.*), Tramal (*po.*, *iv.*, *im.*), Tramundin retard (*po.*)	Midrijaza
Trandolapril	ACE-inhibitori	Gopten (*po.*), Trandolapril PharmaS (*po.*)	Zamućen vid
Trastuzumab	Citostatici	Herceptin (*sc.*, *iv.*), Kadcyla (*sc.*, *iv.*)	Edem papile vidnog živca, krvarenje mrežnice
Travoprost	Lijekovi za liječenje bolesti oka – pripravci za liječenje glaukoma	Travatan (*kapi za oko*)	Makularni edem, utonule oči
Travoprost/ timolol	Lijekovi za liječenje bolesti oka - blokatori adrenergičkog sustava	DuoTrav (*kapi za oko*)	Edem makule, ptoza vjeđe, poremećaj rožnice
Triptorelin	Endokrina terapija; Analozi gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti)	Decapeptyl (*sc.*), Decapeptyl CR (*sc.*)	Oštećenje vida, zamućen vid
Trospijev	Pripravci koji djeluju	Spasmex (*iv.*),	Zamagljen vid, midrijaza

Generički naziv lijeka	Glavna terapijska skupina	Zaštićeni naziv lijeka (put primjene)	Opis nuspojave
klorid	na mokraćni sustav, urinarni spazmolitici	Spasmex forte (*po*.)	
Umeklidinij	Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antikolinergici	Incruse (*inhal*.)	Glaukom, zamagljen vid
Umeklidinij/ vilanterol	Lijekovi za liječenje opstruktivnih bolesti dišnih putova, antikolinergici	Anoro (*inhal*.)	Glaukom
Vardenafil	Lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav - urologici	Levitra (*po*.)	Nearteritička prednja ishemijska optička neuropatija, oslabljen vid
Venlafaksin	Antidepresivi	Alventa (*po*.), Faxiven (*po*.), Velafax (*po*.)	Glaukom zatvorenog kuta
Verapamil/ trandolapril	Inhibitori kalcija	Tarka (*po*.)	Blefaritis, edem konjuktive, poremećaji oka
Zoledronatna kiselina	Liječenje bolesti kostiju, bisfosfonati	Zoledronic Acid Hospira (*iv*.), Zoledronic acid Teva (*iv*.), Zolenat (*iv*.), Zometa (*iv*.)	Skleritis i upala očne šupljine

(*d*.=dermalno, *ia*. = intraartikularno, *im*.= intramuskularno, *inhal*.= inhalacijski, *ithec*.= intratekalno, *iv*.= intravenski, *po*.= peroralno, *r*.= rektalno, *subl*.= sublingualno, *sc*.= subkutano, *td*.= transdermalno)

Prema Listi ozbiljnih nuspojava koje HALMED objavljuje na svojim internetskim stranicama (MedDRA verzija 19.1), definirano je ukupno 266 ozbiljnih oftalmičkih nuspojava određenih MedDRA klasifikacijom nuspojava.

Prema podacima u HALMED-ovoj bazi podataka, u veljači 2017. bilo je 2724 lijekova koji se izdaju na recept stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj.

Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da 371 djelatna tvar (ili kombinacija djelatnih tvari) u lijekovima na recept stavljenim u promet u Republici Hrvatskoj izaziva jednu ili više oftalmičkih nuspojava. Pronađeno je da 29 djelatnih

tvari izaziva oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću, dok 119 djelatnih tvari iz lijekova koji se izdaju na recept često izaziva oftalmičke nuspojave.

Od 29 djelatnih tvari u lijekovima koji se izdaju na recept koje vrlo često izazivaju oftalmičke nuspojave, sljedećih 6 sistemskih lijekova izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave (prema Listi ozbiljnih nuspojava, MedDRA verzija 19.1): acitretin (upala mukoznih membrana (kseroftalmija)), amiodaron (mikrodepoziti u rožnici), kobimetinib (serozna retinopatija), lakozamid (diplopija), tretinoin (upale očne spojnice) i zonisamid (diplopija). Od 11 lijekova koji se izdaju na recept u obliku kapi za oko za koje je pronađeno da vrlo često izazivaju oftalmičke nuspojave, niti jedna od oftalmičkih nuspojava nije označena kao ozbiljna. Pronađeno je da je ranibizumab jedini lijek na tržištu u Republici Hrvatskoj koji se invazivno primjenjuje u stražnji segment oka i koji izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću (vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice). Među oftalmičkim nuspojavama pronađenim u Sažecima i prikazanim u Tablicama 1 – 6, nisu prepoznate životno ugrožavajuće oftalmičke nuspojave niti one sa smrtnim ishodom.

4.2 Učestalost oftalmičkih nuspojava bezreceptnih lijekova stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj

Prema podacima u HALMED-ovoj bazi podataka, u veljači 2017. bilo je 350 bezreceptnih lijekova stavljenih u promet u Republici Hrvatskoj. Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da 23 djelatne tvari (ili kombinacije djelatnih tvari) u bezreceptnim lijekovima stavljenim u promet u Republici Hrvatskoj izaziva jednu ili više oftalmičkih nuspojava. Nijedan sistemski bezreceptni lijek ne izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s učestalošću vrlo često. Samo jedan sistemski lijek često izaziva oftalmičke nuspojave (dimenhidrin (Aviomarin, Pliva) izaziva poremećaj vida i povišeni

intraokularni tlak). Pronađeno je da 3 bezreceptna lijeka u obliku kapi za oko uzrokuju oftalmičke nuspojave od kojih nijedna nije označena kao ozbiljna. Umjetne suze koje sadrže kombinaciju dekstrana i hipromeloze (Tears Naturale, Alcon) vrlo često izazivaju zamućenje vida, a često suho oko, poremećaj vjeđa, neobičan osjećaj u oku, osjećaj stranog tijela u oku, i neugodan osjećaj u oku. Za umjetne suze koje sadrže hipromelozu (Ispto Tears, Alcon) u Sažetku stoji da izazivaju zamagljen vid, bol u oku, osjećaj stranoga tijela u očima, iritaciju oka, hiperemiju oka, i alergiju oka s nepoznatom učestalošću. Dekongestiv tetrizolin (Visine Classic, Johnson&Johnson) često izaziva pojačano oticanje sluznice oka (reaktivna hiperemija), žarenje sluznice oka, suhoću sluznice oka, iritaciju spojnice oka (konjunktive), nadraženost spojnice oka i zamućen vid.

4.3 Pregled oftalmičkih nuspojava lijekova identificiranih u relevantnim člancima

U ovom poglavlju su predstavljeni rezultati pretrage literature korištenjem PubMed i Cochrane baza podataka na temu oftalmičkih nuspojava. Autori odabranih članaka uglavnom su koristili dobrovoljne registre oftalmičkih nuspojava lijekova i prikaze slučajeva iz nesustavnih kliničkih opažanja kao izvore prijava sumnji na oftalmičke nuspojave.

Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci. Rezultati su prikazani po izdvojenim lijekovima ili skupinama lijekova, te su dodatno potkrijepljeni sa podacima o specifičnim oftalmičkim nuspojavama opisanim u Sažecima lijekova i dostupnim u HALMED bazi podataka.

4.3.1 Bisfosfonati

Bisfosfonati se koriste u svrhu sprječavanja resorpcije kosti kod žena u postmenopauzi, za liječenje hiperkalcemije kod osteolitičkog karcinoma kostiju te za liječenje metastaza kod karcinoma dojke, multiplog mijeloma i Pagetove bolesti kostiju. Većina očnih nuspojava uzrokovanih terapijom bisfosfonatima, koje su Fraunfelder i sur. (2004a) identificirali u Nacionalnom registru oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima (engl. *National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects*), bila je upalnog karaktera (tj. konjunktivitis, uveitis i episkleritis), a preostali često prijavljivani simptomi su bol u oku i fotofobija. Nedavno se pokazalo da posebice skleritis ima uzročno-posljedičnu vezu s terapijom bisfosfonatima. Skleritis je nuspojava koja predstavlja veliku opasnost za vid i pripisuje se ovoj grupi lijekova. Vremenski period nastupa skleritisa je različit za svaki lijek iz ove grupe. Mehanizam koji stoji iza razvitka upale oka u nekih pacijenata koji uzimaju bisfosfonate je nepoznat. Pamidronat stimulira produkciju posebne podgrupe T stanica s ciljem inhibiranja resorpcije kosti. Kao analozi pirofosfata, bisfosfonati pokazuju nekoliko sličnosti sa nepeptidnim (γ,Δ) ligandima T stanica koji aktiviraju antigenski receptor (γ,Δ) T stanica, čija aktivacija otpušta citokine. Moguće je da ovi citokini pridonose imunološkoj ili toksičnoj reakciji u pacijenata kod kojih se razvio uveitis i/ili skleritis. Ako postoji trajno pogoršanje vida ili ako se pojavi bol u oku, potreban je pregled od strane oftalmologa. Autori smatraju da nespecifični konjunktivitis rijetko zahtijeva liječenje, ali u rijetkim slučajevima mogu biti potrebne nesteroidne kapi za oko s protuupalnim djelovanjem. Moguće je istovremeno pojavljivanje više od jedne oftalmičke nuspojave (npr. episkleritis sa uveitisom). Rijetko se mogu pojaviti obostrani prednji uveitis ili jednostrani stražnji uveitis, sa znatnim razlikama u težini kliničke slike. Mnogi slučajevi oftalmičkih nuspojava zahtijevali su intenzivnu topikalnu očnu ili sistemsku terapiju. U nekim je slučajevima bilo potrebno prekinuti

uzimanje lijeka da bi se uveitis povukao. Episkleritis je zahtijevao topikalnu očnu terapiju, iako se prema analiziranim podacima uzimanje bisfosfonata moglo nastaviti (Fraunfelder i sur., 2004a).

Dodatno su Fraunfelder i sur. (2003) istražili spontano prijavljene slučajeve skleritisa i drugih oftalmičkih nuspojava povezanih s pamidronatnom kiselinom prikupljene od strane Nacionalnog registra oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima, FDA, WHO te one objavljene u relevantnoj literaturi. Autori su koristili priručnik o procjeni učestalosti izdan od organizacije WHO (engl. *The World Health Organization's Causality Assesment Guide*) za kategorizaciju pojedinačnih nuspojava. Otkrili su 17 slučajeva jednostranog skleritisa i jedan slučaj obostranog skleritisa koji su se javili u vremenskom intervalu od 6 sati do 2 dana nakon intravenske primjene pamidronatne kiseline. U šest pacijenata je došlo do relapsa nuspojava nakon ponovnog uzimanja lijeka (tzv. pozitivan *rechallenge* test). U 16 slučajeva radilo se o prednjem skleritisu, a u jednom o stražnjem. Šest osoba je bilo muškog spola, 10 ženskog i u jednom slučaju spol nije poznat. Raspon intravenske doze pamidronata se kretao od 30 mg do 90 mg. Dijagnoza skleritisa postavljena je u 14 slučajeva unutar 48 sati. U 10 od 17 slučajeva nije bilo podataka o tome jesu li pacijenti uzimali i neke druge lijekove, međutim, u ostalih sedam slučajeva tri pacijenta nisu uzimala druge lijekove, a u ostala 4 slučaja lijekovi su bili sljedeći: slučaj 9 je primio acetilsalicilatnu kiselinu, furosemid, gliklazid i kvinapril; slučaj 10 je primio tramadol i fenofibrat; slučaj 15 je primio lizinopril i salbutamol, a slučaj 16 je primio glibenklamid. U šest od 17 slučajeva jednostranog skleritisa bio je prisutan i prednji uveitis. U slučaju 5, episkleritis se pojavio prilikom prvog izlaganja lijeku, a skleritis se pojavio na istom oku godinu dana kasnije tokom prvog *rechallenge*-a. Ukupno je bilo 9 slučajeva episkleritisa, a od toga 2 slučaja sa pozitivnim *rechallenge* podacima. Jedini slučaj obostranog skleritisa pojavio se kod pacijenta koji je uzimao 90 mg pamidronata intravenski.

U ovog pacijenta razvili su se težak obostrani skleritis i uveitis u manje od 24 sata i pacijent je preminuo od progresivnog mijeloma dva dana kasnije, prije nego je prekinuto uzimanje lijeka. Najčešće prijavljivana nuspojava uzrokovana pamidronatom bio je nespecifični konjunktivitis. On se obično manifestirao kao obostrana konjunktivalna hiperemija, sa ili bez epifore, s lučenjem sluzi ili zamagljenim vidom. Početak je nastupio unutar prvih 48 sati od intravenske primjene, a povlačenje simptoma je nastupilo unutar nekoliko dana. U većini je slučajeva ova reakcija bila minimalna i progresivno manje ozbiljna ili odsutna nakon višestrukog izlaganja. Terapija u pravilu nije bila potrebna. Najčešća očna nuspojava sa ozbiljnim kliničkim značajem povezana s pamidronatom bio je prednji uveitis, uglavnom obostran, pojavljujući se unutar prvih 48 sati od izlaganja lijeku. U nekim slučajevima uveitisa niskog stupnja, upala je bila prisutna nekoliko tjedana prije nego što ju je oftalmolog zamijetio. Težina reakcije je djelomično bila proporcionalna ranom prepoznavanju i brzom liječenju. U pojedinim je slučajevima moralo biti prekinuto uzimanje lijeka u svrhu kontroliranja upale. Dodatno, u nekoliko je pacijenata bila potrebna hospitalizacija te su imali za vid ugrožavajuće zaostale posljedice. Određene oftalmičke nuspojave, kao posljedice uzimanja pamidronata, uključivale su zamagljen vid, nespecifični konjunktivitis, epiforu, bol u oku, fotofobiju, optički neuritis, periokularni edem, edem vjeđe i/ili orbitalni edem. Edem vjeđe je mogući uzrok ptoze. Neke se od takvih nuspojava mogu objasniti teorijom da se lijek izlučuje u suzama, ali to još nije istraženo niti dokazano (Fraunfelder i sur., 2003).

4.3.2 Cetirizin

Cetirizin je selektivni inhibitor perifernih H1 receptora inidiciran u terapiji sezonskog alergijskog rinitisa, cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa i kronične urtikarije. Oftalmičke nuspojave iz ove grupe lijekova uključuju promjene zjenice, zamagljen vid i suhi keratokonjunktivitis. Okulogirna kriza je stanje koje se pojavljuje obostrano i kod kojega su

oči i kapci podignuti uslijed toničnih kontrakcija, te je vrat hiperekstendiran; obično bez smetnji vida. Okulogirna kriza je najčešće povezana s toksičnim djelovanjem fenotiazina te se također može pojaviti nakon postencefalitičnog parkinsonizma. Fraunfelder i sur. (2004a) su pronašli 72 lijeka za koje se sumnja da mogu uzrokovati okulogirnu krizu. Nacionalnom registru oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima prijavljeno je 9 slučajeva okulogirne krize uzrokovane terapijom cetirizinom, a od toga se njih 8 pojavilo u pedijatrijskoj dobnoj skupini. Dva pacijenta iz ove serije su uzimala druge antihistaminike koji su mogli uzrokovati aditivni učinak. Doze cetirizina su iznosile od 5 mg do 10 mg oralno, a vremenski period u kojem su se pojavili simptomi bio je od 3 do 184 dana. Šest je slučajeva okulogirne krize imalo pozitivne *rechallenge* podatke. U osam je slučajeva izvršena potpuna neurološka obrada, uključujući radiografske studije. Mehanizam kojim cetirizin uzrokuje okulogirnu krizu još uvijek je predmet rasprave. Ovaj antihistaminik ima slabi antikolinergični učinak, što može voditi ka okulogirnoj krizi. Kao i kod toksičnog učinka fenotiazina, kod kojega je prepoznato da nuspojava u obliku distonije nastaje kao posljedica akutne neravnoteže između dopaminergičnih i kolinergičnih blokada, tako i toksični učinak cetirizina može uzrokovati isto stanje. Kod normalnih neuroloških rezultata pretrage, daljnje su pretrage, uključujući metode oslikavanja mozga (*neuroimaging*), vjerojatno nepotrebne stoga što je većina slučajeva povezana sa upotrebom lijekova (Fraunfelder i sur., 2004a).

4.3.3 Retinoidi

Retionidi se koriste u liječenju teškog oblika rezistentnih nodularnih akni, acne vulgaris i teške rezistentne psorijaze te za induciranje remisije leukemije. Prema Fraunfelder i sur. (2004a) Nacionalni registar oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima (engl. *National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects*) je zaprimio 327 prikaza slučajeva oftalmičkih nuspojava povezanih sa retinoidima, te su isti bili klasificirani u prijašnjim publikacijama za

izotretinoin, tvar iz grupe retinoida. Prema najnovijim podacima, u rijetkim se slučajevima, svi retionidi mogu dovesti u vezu s intrakranijalnom hipertenzijom te mogu vrlo vjerojatno istu uzrokovati kada se koriste u propisanim terapijskim dozama. Simptomi (zamagljen vid, glavobolja) su nastupili u prosjeku 2 do 3 mjeseca nakon što su pacijenti započeli terapiju (raspon: 5 dana – 2 godine). Iz dostupnih informacija autori su primijetili da se samo u 3 slučaja nuspojave nisu povukle unutar nekoliko mjeseci nakon prekida uzimanja retionida. U 6 su prijava pacijenti uzimali tetraciklin, lijek koji se povezuje sa intrakranijalnom hipertenzijom. Moguće je da kombinacija retionida s tetraciklinom može dovesti do povećane incidencije intrakranijalne hipertenzije. Autori smatraju kako bi se terapija retinoidima trebala obustaviti u pacijenata kod kojih se pojavljuju na drugi način neobjašnjive glavobolje ili zamagljen vid, te da bi bilo poželjno učiniti dodatne pretrage kod sumnje na intrakranijalnu hipertenziju. Nadalje, treba izbjegavati istovremenu upotrebu tertraciklina, retionoida i drugih lijekova koji uzrokuju intrakranijalnu hipertenziju, stoga što postoji mnogo prijavljenih slučajeva pojavljivanja intrakranijalne hipertenzije kod istodobne primjene određenih grupa lijekova. Pacijenti koji uzimaju retionide bi trebali izbjegavati vitamin A, za kojeg je poznato da pridonosi nastanku intrakranijalne hipertenzije, zbog mogućnosti aditivnog toksičnog učinka. Kliničari bi trebali prepoznati moguću povezanost između retinoida i intrakranijalne hipertenzije te prekinuti tretman u indiciranim slučajevima, jer se ova nuspojava povlači u najvećem broju slučajeva kada se prekine uzimanje ove grupe lijekova (Fraunfelder i sur., 2004a).

4.3.4 Topiramat

Topiramat, monosaharid supstituiran sulfamatom, strukturno ne stoji u vezi niti s jednom drugom antiepileptičkom aktivnom tvari. Ovaj se lijek koristi u liječenju bolesnika s parcijalnim napadajima sa ili bez sekundarno generaliziranim napadajima te kod primarno

generaliziranih toničko-kloničkih napadaja. Topiramat je indiciran kod odraslih bolesnika u prevenciji migrenskih glavobolja nakon pažljive procjene mogućih drugih načina liječenja. Banta i sur. (2001) su prijavili slučaj uvealne efuzije i sekundarnog glaukoma zatvorenog kuta povezanih s upotrebom topiramata. U rujnu 2001., kompanija Ortho-McNeil Pharmaceuticals poslala je pismo medicinskom osoblju u Sjedinjenim Američkim Državama naslovljeno sa „Dear Healthcare Professional“, navodeći da je 21 slučaj akutnog glaukoma zatvorenog kuta bio prijavljen njihovoj jedinici za sigurnost te da bi liječnici trebali biti svjesni ove nuspojave (Banta i sur., 2001). Rhee i sur. (2001) su u jednom prikazu slučaja opisali 43-godišnjeg pacijenta s glaukomom povezanim sa topiramatom, koji je uključivao dokaze o oticanju cilijarnog nastavka i pomaku šarenice prema naprijed dobivene pretragom visokofrekventnim ultrazvukom (Rhee i sur., 2001).

Fraunfelder i sur., 2004b su preispitali obrazac pojavljivanja akutnog, sekundarnog glaukoma zatvorenog kuta povezanog sa topiramatom. Autori su pronašli da je 115 spontanih prijava mogućih očnih nuspojava povezanih s topiramatom poslano ustanovama *Ortho McNeil Pharmaceuticals, Inc.*, *Food and Drug Administration* (FDA), WHO ili u Nacionalni registar oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima prije listopada 2002. Neke su prijave imale nepotpune podatke u vezi starosti, spola, doze, trajanja terapije, popratnih lijekova te *dechallenge* ili *rechallenge* podataka. Fraunfelder i sur. (2004a) pretražili su Nacionalni registar oftalmičkih nuspojava izazvanih lijekovima i otkrili 86 slučajeva glaukoma s akutnim nastupom (83 obostrana i 3 jednostrana), 17 slučajeva akutne obostrane miopije (do 8.75 dioptrija), 9 slučajeva suprakorioidnih efuzija, 3 slučaja periorbitalnog edema i 4 slučaja skleritisa kao posljedica terapije topiramatom. U WHO kategoriji „sigurno“, sljedeća stanja su označena kao uzrokovana terapijom topiramatom: abnormalni vid, akutni sekundarni glaukom zatvorenog kuta, akutna miopija i suprakorioidne efuzije. Svi nalazi bili su reverzibilni, ako se

prepoznaju rano i ako se prekine uzimanje lijeka. Prvi simptom koji se javljao kod mnogih pacijenata s akutnim sekundarnim glaukomom zatvorenog kuta bio je zamagljen vid (Fraunfelder i sur., 2004a). Autori su dalje istražili prijave 83 slučaja obostranog i 3 slučaja jednostranog akutnog, sekundarnog glaukoma zatvorenog kuta. Starost bolesnika je varirala od 3 godine do 70 godina, s prosjekom od 34 godine. Doze su varirale od 50 mg topiramata ili manje (47%), 50 mg do 75 mg (33%), 100 mg (13%) do 100 mg ili više (7%). U pet slučajeva su nuspojave nastupile unutar nekoliko sati nakon udvostručenja doze. Početak je imao akutni tijek i iznosio između 1 i 49 dana, sa prosjekom od 7 dana od početka terapije. Osamdeset i pet posto slučajeva pojavilo se unutar prva dva tjedna od početka terapije topiramatom. Približno 40% pacijenata je uzimalo samo topiramat, dok su ostali prvenstveno uzimali različite druge antiepileptike. Nalazi povezani sa akutnim glaukomom zatvorenog kuta (tj. konjunktivalna hiperemija, edem rožnice, plitka prednja očna sobica, katarakte, promjene zjenice, intraokularni tlak > 70 mmHg, defekti vidnog polja i sljepoća) bili su prijavljeni sa ovim sindromom. U slučajevima s prijavljenom terapijom, 12 pacijenata je bilo podvrgnuto farmakoterapiji te je došlo do potpunog oporavka. Farmakoterapija bila je prekinuta kod 23 pacijenta te je kod njih došlo do potpunog oporavka (pozitivni *dechallenge*). Bila su prijavljena 3 slučaja sa pozitivnim *rechallenge*-om. U 21 slučaju je bila provedena laserska ili kirurška iridektomija. Simptom koji je prevladavao (u 38 pacijenata) bio je zamagljen vid. Ireverzibilni gubitak vida zabilježen je kod sedam pacijenata. Bilo je 17 prijava akutne obostrane miopije do 8.75 dioptrija. Jednom kada je bilo prekinuto uzimanje lijeka, vid se vratio u normalu unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana. Devet slučajeva je imalo suprakorioidne efuzije zabilježene visokofrekventnim ultrazvukom. Prijavljen je jedan slučaj edema cilijarnog tijela. Bila su prijavljena dva slučaja blefarospazma, uključujući 1 s pozitivnim *rechallenge*-om. Miokimija je bila prijavljena u jednom slučaju sa pozitivnim *rechallenge*-om. Bila su prijavljena dva su slučaja sa okulogirnom krizom, uključujući 1 sa

pozitivnim *rechallenge*-om. Evidentirane su i povremene prijave obostranog periokularnog edema, paresteza i periokularne boli. Pregled literature (Langtry i sur., 1997) je pokazao pojavu nistagmusa, u kontroliranom kliničkom ispitivanju, u 15% pacijenata i diplopiju u 14% kod visokih doza topiramata od najmanje 200 mg do 400 mg na dan. Bila su prijavljena četiri slučaja skleritisa, od toga jedan obostrani i jedan stražnji. U slučaju obostranog skleritisa, na CT-u (kompjuterizirana tomografija) je bilo vidljivo zadebljanje bjeloočnice. Sindrom akutnog obostranog sekundarnog porasta tlaka nakon upotrebe topiramata otkriven tek u post-marketinškoj fazi. Fraunfelder i sur. (2004b) su pretpostavili da postoji mogućnost zamjene takvog entiteta s akutnim glaukomom zatvorenog kuta s pupilarnim blokom, kod kojeg je indicirana periferna iridektomija. Akutni se porast tlaka obično pojavio unutar prva 2 tjedna od početka terapije topiramatom te u 5 slučajeva unutar nekoliko sati nakon udvostručenja doze. U samo je 3 slučaja ovaj sindrom bio jednostran (unilaterlan). Svi su nalazi akutnog glaukoma poput boli u oku, glavobolje, mučnine i povraćanja, promjene zjenice, hiperemije, edema rožnice, katarakti, retinalnih vaskularnih okluzija, defekata vidnog polja i sljepoće bili prijavljeni. Ukoliko se ne prepozna kao nuspojava povezana s lijekom, može doći do ozbiljnih posljedica (tj. prijavljeno je 7 slučajeva trajnog gubitka vida). Međutim, ova serija slučajeva ukazuje na to da ako se prekine uzimanje lijeka i započne s farmakoterapijom, tlak se može vratiti u normalu u periodu od nekoliko sati do nekoliko dana. Akutna se miopija do 8.75 dioptrija može pojaviti nakon samo nekoliko sati od početka uzimanja topiramata, ali nekoliko tjedana može biti potrebno da bi se potpuno povukla sa ili bez medikacije. Četiri su slučaja skleritisa bila prijavljena te je moguće da su bila povezana sa prijavama suprakorioidnih efuzija. Oko s akutnom injekcijom može prikriti skleritis te, u budućim slučajevima, treba ciljano tražiti prednji ili stražnji skleritis kod ovog sindroma. Moguće je, međutim, da zapaženo zadebljanje bjeloočnice predstavlja nisko ležeću korioidnu difuziju kao posljedicu terapije topiramatom te je moguće da su prijave skleritisa zamijenjene

sa crvenim okom koje se pojavljuje kod glaukoma zatvorenog kuta. Supracilijarne efuzije koje nisu zamijećene ultrazvučnim A-prikazom ili B-prikazom, mogu jednostavno biti prikazane visokofrekventnim ultrazvukom, koji bi mogao potvrditi rotaciju cilijarnih nastavaka prema naprijed i zatvaranje kuta. Pomak šarenice prema naprijed vjerojatno pridonosi miopskom pomaku prisutnom u ovih pacijenata. Supracilijare efuzije mogu također biti izazvane uveitisom i okluzijama centralne retinalne vene. Iako nije sasvim jasan točan mehanizam akutnog porasta tlaka izazvanog topiramatom, dodatni bi slučajevi s nalazima visokofrekventnog ultrazvuka mogli biti od velikog značaja. Poznato je da lijekovi koji sadrže sulfonamide, poput topiramata, mogu uzrokovati privremenu miopiju. Mehanizam takve pojave bi mogao uključivati oticanje leće, rotaciju šarenice prema naprijed, oticanje cilijarnog tijela uzrokujući povećanu zakrivljenost površine leće te akomodativni spazam. Hook i sur. (1986) predlagali su da zadebljanje leće nastaje kao posljedica edema cilijarnog tijela. U ovoj je studiji otkriveno da je miopija uzrokovana terapijom sulfonamidom bila u 87% slučajeva povezana sa zadebljanjem leće, te u 13% slučajeva sa pomakom leće prema naprijed. Edem cilijarnog tijela rezultira pretjeranim opuštanjem zonula s posljedičnim zadebljanjem leće te pomakom cijele leće prema naprijed. Tretman akutnog porasta tlaka uzrokovanog topiramatom zahtijevao je prestanak uzimanja lijeka u dogovoru sa liječnikom koji ga je prepisao. Topikalne cikloplegične djelatne tvari vjerojatno snižavaju intraokularni tlak povlačenjem cilijarnih nastavaka, zajedno sa topikalnim β-blokatorima i aktivnim tvarima za smanjivanje tlaka za oralnu primjenu. Iako podaci iz spontanih prijava nisu sasvim sigurni i mogu biti nepotpuni, ovaj se rijedak, jasni sindrom pojavljuje sa mogućom vremenskom povezanosti, ima standardni obrazac pojavljivanja, te se povlači s prekidom uzimanja topiramata (Fraunfelder i sur., 2004b).

4.3.5 Sildenafil

Sildenafil je lijek koji se koristi za liječenje erektilne disfunkcije. Najznačajnija oftalmička nuspojava za koju se vjeruje da uzrokuje jest nearterijska prednja ishemička optička neuropatija (engl. *nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION). Međutim, pacijenti koji uzimaju ovaj lijek često boluju od vaskulopatije. Hipertenzija, šećerna bolest i povišen kolesterol faktori su rizika za NAION. U Sažetku opisa svojstava lijeka za sildenafil (Dinamico, Pliva) piše upozorenje da su slučajevi nearteritične anteriorne ishemijske optičke neuropatije, rijetkog stanja, prijavljeni spontano i u opservacijskom ispitivanju vezano uz uzimanje sildenafila i drugih PDE5 inhibitora. Prema Fraunfelder i Fraunfelder (2007) postoji otprilike 25 objavljenih i neobjavljenih prikaza slučajeva NAION-a eventualno povezanog sa upotrebom sildenafila (podaci iz Nacionalnog registra očnih nuspojava izazvanih lijekovima), ali u većini se ovih slučajeva nuspojava nije pojavila unutar vremena polueliminacije sildenafila u plazmi koji iznosi četiri sata. Postoji malo dokaza koji pokazuju da promjenjive doze sildenafila imaju utjecaj na razvoj NAION-a. *Dechallenge* podaci ukazuju na oporavak, kao što bi se očekivalo sa NAION-om koji se spontano pojavljuje. Postoji samo jedan, dobro zabilježen, prikaz slučaja sa pozitivnim *rechallenge* podacima. Do danas nije dokazan niti jedan mehanizam koji bi objasnio ovu reakcije, iako su Hayreh (2005) i Morgan (2011) opisali mogućnosti koje se temelje na fiziološkim svojstvima lijekova za tretman erektilne disfunkcije. Liječnici bi trebali savjetovati pacijentima prekid uzimanja svih inhibitora fosfodiesteraze [PDE] tipa 5, uključujući sildenafil, te da potraže medicinsku pomoć u slučaju naglog gubitka vida na jednom ili oba oka. Ovakvo stanje može biti znak NAION-a, uzročnika oslabljenog vida kao i trajnog gubitka vida, koje je rijetko bilo prijavljeno u post-marketinškoj fazi, vremenski povezano sa upotrebom svih PDE-5 inhibitora ili s drugim faktorima. Liječnici bi također trebali raspraviti s pacijentima o povećanom riziku od NAION-a u pojedinaca koji su već doživjeli NAION na jednom oku, te razmisliti bi li kod tih

pojedinaca moglo doći do pojave nuspojave korištenjem vazodilatatora poput PDE-5 inhibitora (Fraunfelder i Fraunfelder, 2007).

4.3.6 Amiodaron

Amiodaron se koristi u liječenju srčanih aritmija, te je prijavljeno da uzrokuje optičku neuropatiju povezanu s amiodaronom (AON). Prema amiodoran Sažetku opisa svojstava lijeka (Amiokordin, Krka-Farma), u slučaju poremećaja vida ili oslabljenog vida, odmah treba obaviti potpuni oftalmološki pregled, uključujući pregled očne pozadine. Pojava neuropatije i/ili neuritisa optičkog živca zahtijeva prekid liječenja amiodaronom zbog mogućeg rizika od progresije do sljepoće. Ako nema zamućenog i oslabljenog vida, preporučuje se napraviti oftalmološki pregled jednom godišnje.

Mansour i sur. (1988) proveli su jedin histopatološku studiju na jednom oku i otkrili selektivno nakupljanje intracitoplazmatskih lamelarnih inkluzija u velikim aksonima optičkog živca, što pokazuje da je moguće nakupljanje lijeka u optičkom živcu uslijed čega dolazi do blokade aksoplazmatskog protoka, što vodi prema optičkoj neuropatiji (Mansour i sur., 1988). Ovi nalazi nisu bili reproducirani. Fraunfelder i sur. (2004a) tvrde da je vrijeme nastupa optičke neuropatije nakon davanja amiodarona različito. Često ne postoji povezanost s dozom lijeka. Kod nekih se pacijenata stanje poboljša nakon prestanka uzimanja lijeka, ipak, kod mnogih se to ne dogodi i nema prikaza slučajeva razvoja AON-a nakon ponovne primjene lijeka. Mehanizam nastanka AON-a nije dokazan, te može doći do poboljšanja vida u nekih pacijenata unatoč daljnjoj upotrebi amiodarona. Prema WHO sustavu, postojanje AON-a koji bi se mogao pripisati amiodaronu je moguće. U kliničkoj praksi je uglavnom prihvaćena uzročna veza i kliničar treba sa oprezom tretirati pacijente kao da je povezanost vjerojatna. Amiodaron je lijek koji spašava život i dokazi koji podupiru njegov korisni učinak su snažni u usporedbi sa dokazima o pojavi AON-a. Oftalmolozi imaju ulogu savjetnika i trebaju

educirati kardiologe o uzročnoj vezi između amiodarona i AON-a. Amiodaron se ne preporučuje kod pacijenata s prethodnim epizodama NAION-a, ali autori savjetuju da takvi pacijenti kod prvih znakova poremećaja vida posjete oftalmologa. Praćenje pacijenata s mogućim AON-om potrebno je učiniti u suradnji oftalmologa s pacijentovim kardiologom, te bi za svaki slučaj trebalo napraviti individualnu procjenu rizika i koristi terapije (Fraunfelder i sur., 2004a).

4.3.7 Citostatici

Oftalmička toksičnost citostatika često je zanemarena zbog usmjerenosti onkologa na češće nuspojave kao što su proljev, povraćanje, periferna neuropatija i životno ugrožavajuće nuspojave (mijelosupresija, infekcije, kardiovaskularni, bubrežni i jetreni poremećaji). Oftalmološke komplikacije citotoksičnih kemoterapeutika najčešće su rijetke, prolazne i blagog do umjerenog intenziteta, ali mogu izazvati i akutne ireverzibilne promjene. Najbolji način da se spriječi potencijalna ireverzibilna oftalmološka komplikacija je svijest onkologa o potencijalu citostatika da izazovu očnu toksičnost, jer smanjenje doze citostatika ili rano povlačenje terapije može spriječiti ozbiljne očne komplikacije u većini slučajeva. Kod terapije citostaticima za koje je poznato da izazivaju oftalmičke nuspojave (cisplatin, karboplatin, pemetreksed, gemcitabin, docetaksel, paklitaksel, afatinib, gefitinb, erlotinib, krizotinib, kobimetinib) preporuča se bazični oftalmološki pregled prije početka liječenja (tonometrija, fundoskopija, vizija boje testa, automatska perimetrija) kao i tijekom sljedećih ciklusa terapije (Agustoni i sur., 2013).

Tijekom liječenja lijekom paklitaksel prijavljeni su rijetki slučajevi smanjene oštrine vida zbog cistoidnog makularnog edema. Kada se postavi dijagnoza cistoidnog makularnog edema, primjenu paklitaksela treba obustaviti (paklitaksel Sažetak (Abraxane, Celgene)).

Vrlo su rijetko zabilježeni prolazni poremećaji vida (bljeskovi, svjetlucanja, skotomi) koji se obično pojavljuju tijekom infuzije docetaksela udruženi s reakcijama preosjetljivosti. Ti su poremećaji bili reverzibilni nakon prekida infuzije. Rijetko je zabilježena pojava suzenja s/bez konjunktivitisa, poput slučajeva opstrukcije suznog kanala što rezultira prekomjernim suzenjem. U bolesnika liječenih docetakselom zabilježeni su slučajevi cistoidnog makularnog edema (docetaksel Sažetak (Docetaksel Pliva)).

Kod liječenja trametinibom primijećeni su poremećaji povezani s vidnim smetnjama, uključujući RPED (engl. *retinal pigment epithelial detachment*) i okluziju mrežničnih vena. U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštrine vida i drugih vidnih smetnji. Kod liječenja trametinibom kao monoterapijom i u kombinaciji s dabrafenibom mogu se pojaviti poremećaji povezani s vidnim smetnjama, uključujući RPED i RVO (engl. *retinal vein occlusion*). U kliničkim ispitivanjima trametiniba prijavljeni su simptomi poput zamagljena vida, smanjene oštrine vida i drugih vidnih fenomena. U kliničkim ispitivanjima zabilježeni su i uveitis i iridociklitis u bolesnika liječenih trametinibom u kombinaciji s dabrafenibom. Trametinib se ne preporučuje u bolesnika s okluzijom mrežničnih vena u anamnezi. Nije ustanovljena sigurnost trametiniba u ispitanika s predisponirajućim faktorima za RVO, uključujući nekontrolirani glaukom ili očnu hipertenziju, nekontroliranu hipertenziju, nekontroliranu šećernu bolest ili sindrom hiperviskoznosti ili hiperkoagulabilnosti u anamnezi. Ako bolesnici u bilo kojem trenutku tijekom liječenja trametinibom prijave novonastale vidne smetnje poput slabljenja centralnoga vida, zamagljena vida ili gubitka vida, preporučuje se odmah napraviti oftalmološki pregled. U bolesnika kojima se dijagnosticira okluzija mrežnične vene, liječenje trametinibom se mora trajno obustaviti. Nije potrebna prilagodba doze dabrafeniba kada se uzima u kombinaciji s trametinibom nakon dijagnosticiranja RVO-a ili RPED-a. Nije potrebna prilagodba doze

trametiniba kada se uzima u kombinaciji s dabrafenibom nakon dijagnosticiranja uveitisa (trametinib Sažetak (Mekinist, Novartis)).

U bolesnika liječenih MEK inhibitorima, uključujući kobimetinib, primijećena je serozna retinopatija (nakupljanje tekućine unutar slojeva mrežnice). Većina događaja prijavljena je kao korioretinopatija ili odvajanje mrežnice. Medijan vremena do prvog nastupa događaja serozne retinopatije iznosio je 1 mjesec (raspon: 0 - 9 mjeseci). Većina događaja primijećenih u kliničkim ispitivanjima povukla se ili poboljšala do asimptomatskog 1. stupnja nakon privremenog prekida primjene ili smanjenja doze. Bolesnike je potrebno pregledati pri svakom posjetu kako bi se utvrdili mogući simptomi novih ili pogoršanje postojećih poremećaja vida. Ako se utvrde simptomi novih ili pogoršanje postojećih poremećaja vida, preporučuje se oftalmološki pregled. Ako se dijagnosticira serozna retinopatija, liječenje lijekom kobimetinib treba odgoditi dok se vidni simptomi ne poboljšaju do ≤ 1. stupnja. Serozna retinopatija može se zbrinuti privremenim prekidom primjene, smanjenjem doze ili trajnom obustavom liječenja (kobimetinib Sažetak (Cotellic, Roche)).

U kliničkim ispitivanjima s krizotinibom u bolesnika bilo s ALK-pozitivnim ili ROS1-pozitivnim uznapredovalim NSCLC-om (N=1722). Ispad vidnog polja stupnja 4 s gubitkom vida prijavljen je kod 4 (0,2 %) bolesnika. Optička atrofija i poremećaj vidnog živca prijavljeni su kao mogući uzroci gubitka vida. Poremećaji vida svih uzroka i svih stupnjeva težine, najčešće oštećenje vida, fotopsija, zamagljen vid, i leteće mutnine u vidnom polju, javili su se kod 1084 (63 %) od 1722 bolesnika liječenih krizotinibom. Od 1084 bolesnika koji su imali poremećaj vida, njih 95% imalo je nuspojave koje su bile umjereno teške. U sedam (0,4%) bolesnika liječenje je privremeno prekinuto, a u 2 (0,1%) bolesnika došlo je do smanjenja doze povezanog s poremećajem vida. Nije došlo do trajnog prekida liječenja povezanog s poremećajem vida niti kod jednog od 1722 bolesnika liječenih krizotinibom. Na

temelju upitnika Visual Symptom Assessment Questionnaire (VSAQ-ALK), bolesnici liječeni krizotinibom u Ispitivanju 1007 i Ispitivanju 1014 prijavili su višu incidenciju poremećaja vida u usporedbi s bolesnicima liječenima kemoterapijom. Poremećaj vida općenito je nastupio u prvom tjednu primjene lijeka. Većina bolesnika (>50%) u skupini koja je primala krizotinib u randomiziranim ispitivanjima faze 3, prijavila je poremećaje vida; oni su se javljali učestalošću od 4 do 7 dana svakog tjedna, trajali su do 1 minute i imali su blagi utjecaj, ili nisu imali utjecaj (bodovi 0 do 3 od najviše 10 bodova) na dnevne aktivnosti kako je zabilježeno u upitniku VSAQ-ALK. Oftalmološko podispitivanje u kojem su korištene određene oftalmološke procjene u određenim vremenskim točkama provedeno je na 54 bolesnika s NSCLC-om, koji su primali krizotinib od 250 mg dvaput dnevno. Trideset i osam (70,4%) od 54 bolesnika doživjelo je štetan događaj svih uzroka nastao tijekom liječenja iz skupine poremećaja oka prema klasifikaciji organskih sustava, od čega je 30 bolesnika pristupilo oftalmološkim pregledima. Od tih 30 bolesnika, oftalmološki poremećaj bilo kojeg oblika prijavljen je u 14 (36,8%) bolesnika, a u 16 (42,1%) bolesnika nije bilo nalaza oftalmološkog poremećaja. Najčešći nalazi odnosili su se na biomikroskopski pregled slit lampom (21,1%), fundoskopiju (15,8%) i vidnu oštrinu (13,2%). Prethodno postojeći oftalmološki poremećaji i istodobno postojeća zdravstvena stanja koja bi mogla pridonijeti oftalmološkim nalazima zabilježena su kod mnogo bolesnika, te se nije mogla uspostaviti uvjerljiva uzročno-posljedična veza s krizotinibom. Nisu zabilježeni nalazi povezani s brojem stanica u očnoj vodici i procjenom opalesciranja očne vodice u prednjoj očnoj sobici pri prosvjetljavanju. Čini se da nijedna smetnja vida povezana s krizotinibom nije bila povezana s promjenama u najboljoj korigiranoj vidnoj oštrini, staklovini, mrežnici ili optičkom živcu. Kod bolesnika s novim nastupom gubitka vida stupnja 4, potrebno je prekinuti liječenje krizotinibom i napraviti oftalmološki pregled. Preporučuje se napraviti oftalmološki pregled ako poremećaj vida ne prolazi ili se pogoršava (krizotinib Sažetak (Xalkori, Pfizer)).

Huillard i sur. (2014) pripremili su sustavni pregled oftalmičkih nuspojava uzrokovanih pametnim lijekovima usmjerenim na za tumor specifične molekule (engl. *molecularly targeted agents*, MTA) u terapiji solidnih tumora. Pretražili su Sažetke pametnih lijekova dostupne na stranicama FDA i EMA, te dodatno pretražili bazu PubMed. Autori su pronašli značajne razlike u učestalosti i ozbiljnosti oftalmičkih nuspojava zabilježenih u kliničkim ispitivanjima nasuprot onima dostupnim u Sažecima. Vjerojatni razlozi potječu iz neprijavljivanja nuspojava od strane ispitivača u kliničkim ispitivanjima, propust u uočavanju oftalmičkih nuspojava u ograničenom broju ispitanika u relativno kratkom periodu trajanja studije. Na temelju rezultata pretrage autori naglašavaju važnost i aktualnost informacije o rijetkim i neuobičajenim oftalmičkim nuspojavama prezentiranim u Sažecima lijekova i dostupnim na stranicama regulatornih agencija (Huillard i sur., 2014).

5. Rasprava

U području oftalmologije rijetko postoje znanstveni podaci i dokazi o povezanosti neke oftalmičke nuspojave s primjenom određenog lijeka. Znatan dio kliničke oftalmičke toksikologije oslanja se na dobrovoljne registre oftalmičkih nuspojava lijekova nakon njihovog stavljanja u promet i prikaze slučajeva iz nesustavnih kliničkih opažanja. Oni mogu, međutim, pružiti informacije o vremenskoj povezanosti, obrascu pojavljivanja, *dechallenge* podacima te, najvažnije, o *rechallenge* podacima. Zdravstveni djelatnici, uključujući doktore koji propisuju lijekove, oftalmologe i ljekarnike, trebaju s oprezom donositi zaključke na temelju serija slučajeva malog opsega. Višestruki slučajevi, prijavljeni u serijama slučajeva od različitih institucija znatno su uvjerljiviji od izoliranih prikaza slučajeva koji potječu od jedne jedine institucije ili autora. Još višu razinu dokaza predstavljaju pojedinačna opažajna istraživanja (kohortna studija, istraživanje parova, presječno istraživanje) i sustavni pregledi opažajnih istraživanja.

Prijave sumnji na oftalmičke nuspojave iz dobrovoljnih registara i spontanih slučajeva/ serija slučajeva dobivaju na važnosti nakon što ih farmaceutske kompanije i regulatorne agencije unesu u elektroničke baze nuspojava korištenjem sustavne MedDRA klasifikacije nuspojava. Farmaceutske kompanije u suradnji s regulatornim agencijama poduzimaju iscrpne i detaljne analize prikupljenih sumnji na nuspojave. Ukoliko prikupljena dokumentacija sadrži čvrste dokaze o uzročno-posljedičnoj vezi između lijeka i nuspojave, signal se „zatvara“ i proglašava rizikom. Informacija o novootkrivenom riziku, o mjerama opreza, doziranju, indikacijama i kontraindikacijama, ili o preporuci da se lijek ne smije koristiti u pojedinim skupinama bolesnika za koje se pokazao rizičnim, odnosno u kojih je omjer koristi i rizika primjene lijeka postao negativan, unosi se u Sažetke opisa svojstava lijeka i Upute o lijeku. Stoga informacije i upozorenja dostupna u Sažecima predstavljaju važan, nedvojben i točan izvor

informacija o lijeku koji bi zdarvstveni djelatnici trebali koristiti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da 371 djelatna tvar (ili kombinacija djelatnih tvari) u lijekovima koji se izdaju na recept stavljenim u promet u Republici Hrvatskoj izaziva jednu ili više oftalmičkih nuspojava. Pronađeno je da 29 djelatnih tvari izaziva oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću, dok 119 djelatnih tvari često izaziva oftalmičke nuspojave. Od 29 djelatnih tvari lijekova koji se izdaju na recept, a koji vrlo često izazivaju oftalmičke nuspojave, sljedećih 6 sistemskih lijekova izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave (prema Listi ozbiljnih nuspojava, MedDRA verzija 19.1): acitretin (upala mukoznih membrana (kseroftalmija)), amiodaron (mikrodepoziti u rožnici), kobimetinib (serozna retinopatija), lakozamid (diplopija), tretinoin (upale očne spojnice), i zonisamid (diplopija). Lijekovi koji se primjenjuju u prednji segment oka ne izazivaju ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću prema dostupnim literaturnim podacima i temeljem rezultata pretrage HALMED baze lijekova. Pronađeno je da je ranibizumab jedini lijek na tržištu u Republici Hrvatskoj koji se invazivno primjenjuje u stražnji segment oka i koji izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću (vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice).

Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da 23 djelatne tvari (ili kombinacije djelatnih tvari) u bezreceptnim lijekovima stavljenim u promet u Republici Hrvatskoj izaziva jednu ili više oftalmičkih nuspojava. Niti jedan sistemski bezreceptni lijek ne izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću.

Većina lijekova u čijem je Sažetku opisa svojstava lijeka navedena oftalmička nuspojava izdaje se uz liječnički recept (371 djelatna tvar (ili kombinacija djelatnih tvari)), dok je manji

broj takvih lijekova u bezreceptnom statusu (23 djelatne tvari (ili kombinacije djelatnih tvari)).

S ciljem povećanja broja dokaza o oftalmičkim nuspojavama, potrebno je izvesti specifične sustavne preglede, uz strogu primjenu WHO definicije nuspojava lijekova, te uz primjenu MedDRA klasifikacije nuspojava i WHO procjene uzročnosti nuspojava. Neophodna je edukacija oftalmologa i ljekarnika (u svrhu boljeg prepoznavanja oftalmičkih nuspojava) i razmjena protokola o suradnji između oftalmologa i drugih zdravstvenih djelatnika u svakom slučaju propisivanja visoko rizičnih lijekova (poput sildenafila, bisfosfonata, amiodarona, psihofarmaka, tamoksifena, hidroksiklorokina, citostatika).

6. Zaključak

Nuspojave lijekova su važan javnozdravstveni problem u smislu smrtnosti, oboljenja, te udjela u strukturi troškova zdravstvenog sustava. Oftalmološke komplikacije lijekova najčešće su rijetke, prolazne i blagog do umjerenog intenziteta.

Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da sljedeći lijekovi koji se primjenjuju u prednji segmet oka izazivaju oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću: betaksolol (nelagoda u oku), brimonidin (iritacija oka (hiperemija, peckanje i bockanje, svrbež, osjećaj stranog tijela u oku, konjunktivalni folikuli), zamagljen vid, alergijski blefaritis, alergijski blefarokonjunktivitis, alergijski konjunktivitis, okularna alergijska reakcija i folikularni konjunktivitis), brimonidin/ timolol (hiperemija konjunktive, osjećaj pečenja), dorzolamid (peckanje i žarenje), dorzolamid/ timolol (peckanje i bockanje), latanoprost (pojačana pigmentacija šarenice, blaga do umjerena konjunktivalna hiperemija s iritacijom oka (pečenje, osjećaj pijeska u oku, svrbež, bockanje, te osjećaj stranog tijela u oku), promjene trepavica i velus dlačica (postaju tamnije, deblje, duže i brojnije) (većinom u Japanskoj populaciji)), latanoprost/ timolol (pojačana pigmentacija šarenice), lodoksamid (nelagoda u oku), tafluprost (konjunktivalna/okularna hiperemija), travoprost (okularna hiperemija), travoprost/ timolol (hiperemija oka). Lijekovi koji se primjenjuju u prednji segment oka ne izazivaju ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću prema dostupnim literaturnim podacima i temeljem rezultata pretrage HALMED baze lijekova.

Pronađeno je da je ranibizumab jedini lijek na tržištu u Republici Hrvatskoj koji se invazivno primjenjuje u stražnji segment oka i koji izaziva ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću (vitritis, ablacija staklovine, krvarenje mrežnice).

Pretraga Sažetaka opisa svojstava lijeka dostupnih u bazi lijekova HALMED-a pokazala je da sljedeći lijekovi koji se primjenjuju različitim putevima od oftalmičke primjene izazivaju ozbiljne oftalmičke nuspojave s vrlo čestom učestalošću: acitretin (upala mukoznih membrana (kseroftalmija)), amiodaron (mikrodepoziti u rožnici), kobimetinib (serozna retinopatija), lakozamid (diplopija), tretinoin (upale očne spojnice) i zonisamid (diplopija).

7. Literatura

Agustoni, F., Platania, M., Vitali, M., Zilembo, N., Haspinger, E., Sinno, V., Gallucci, R., de Braud, F., Garassino, M.C., 2014. Emerging toxicities in the treatment of non-small cell lung cancer: ocular disorders. Cancer Treat Rev 40, 197-203.

Banta JT, Hoffman K, Budenz EL, et al. Presumed topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. Am J Ophthalmol 2001;132:112–4.

Drug Safety – A Guide to detecting and reporting adverse drug reactions: Geneva, WHO, 2001.

Francetić I. Farmakoterapijski priručnik - 6. Izdanje. Medicinska naklada. 2010.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, 2004a. Adverse ocular drug reactions recently identified by the National Registry of Drug-Induced Ocular Side Effects. Ophthalmology 111, 1275-1279.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, 2007. Scientific challenges in postmarketing surveillance of ocular adverse drug reactions. Am J Ophthalmol 143, 145-149.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Jensvold B., 2003. Scleritis and other ocular side effects associated with pamidronate disodium. Am J Ophthalmol 135, 219-222.

Fraunfelder FW, Fraunfelder FT, Keates EU, 2004b. Topiramate-associated acute, bilateral, secondary angle-closure glaucoma. Ophthalmology 111, 109-111.

Gamulin S, Marušić M i suradnici, Patofiziologija, Medicinska Naklada, Zagreb, 1998.

HALMED - Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Baza lijekova. Zagreb, prosinac 2016 - veljača 2017. Dostupno na: http://www.almp.hr/.

Hayreh SS. Erectile dysfunction drugs and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: is there a cause and effect relationship? J Neuroophthalmol 2005; 25: 295–298.

Hook SR, Holladay JT, Prager TC, Goosey JD. Transient myopia induced by sulfonamides. Am J Ophthalmol 1986; 101: 495–6.

Huillard, O., Bakalian, S., Levy, C., Desjardins, L., Lumbroso-Le Rouic, L., Pop, S., Sablin, M.P., Le Tourneau, C., 2014. Ocular adverse events of molecularly targeted agents approved in solid tumours: a systematic review. Eur J Cancer 50, 638-648.

Ivetić Tkalčević V, Letinić Klier G, Lazarić Bošnjak P, Marijanović-Barać K, Novak I, Grizelj M, Cesarec M, Rehorović Z, Pogačić M, Žanetić J, Babić A, Raguž M, Perko S, Omerović A, Tabak M, Babić T, Ilijanić Samošćanec M. Farmakovigilancija za ljekarnike. Zagreb, 2017. Dostupno na: http://www.plivamed.net/farmacija. Datum pristupa: 26.02.2017.

Kongkaew C, Noyce PR, Ashcroft DM. Hospital admissions associated with adverse drug reactions: a systematic review of prospective observational studies. Ann Pharmacother. 2008 Jul;42(7):1017-25. doi: 10.1345/aph.1L037. Epub 2008 Jul 1.

Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. Drugs 1997;54: 752–73.

Lazarou J, Pomeranz BH, MD, Corey PM. Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized PatientsA Meta-analysis of Prospective Studies JAMA. 1998;279(15):1200-1205. doi:10.1001/jama.279.15.1200.

Mansour AM, Puklin JE, O'Grady R. Optic nerve ultrastructure following amiodarone therapy. J Clin Neuroophthalmol 1988;8:231–237.

Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Guidance on adverse drug reactions. Dostupno na:

https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/403098/Guidance_on_adverse_drug_reactions.pdf. Datum pristupa: 17.11.2016.

MEMO/08/782. European commission. Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines. Dostupno na: http://europa.eu/rapid/press-release_MEMO-08-782_en.htm?locale=en)

Miguel A., Henriques, F., Azevedo, L.F., Pereira, A.C.,. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014; 23, 221-233.

Moore DE, Mechanisms of photosensitization by phototoxic drugs, Mutat Res.-Fund. Mol. M., 422, 165–173, 1998.

Morgan JC, Alhatou M, Oberlves J, et al. Transient ischemic attack and stroke associated with sildenafil use. Neurology 2001; 57: 1730 –1731.

Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature. BMC Med 2016;14:10.

Pepić I. Štetni učinci sunčevog ultraljubičastog zračenja. Farmaceutski Glasnik. 2003. 59; 6/2003.

Pravilnik o farmakovigilanciji, 2013, Zagreb, Narodne novine, br. 83/13.

Rhee DJ, Goldberg MJ, Parrish RK. Bilateral angle-closure glaucoma and ciliary body swelling from topiramate. Arch Ophthalmol 2001; 119: 1721–3.

Roberts JE. J. Photochem. Photobiol. B: Biol., 64, 136–143, 2001.

Schatz, SN, Weber RJ. Adverse Drug Reactions. PSAP 2015. CNS/Pharmacy Practice. Smyth RM, Gargon E, Kirkham J, i sur. Adverse drug reactions in children--a systematic review. PLoS One. 2012;7(3):e24061. doi: 10.1371/journal.pone.0024061. Epub 2012 Mar.

Zakon o lijekovima. Narodne novine, br. 76/13.

Zakon o izmjeni Zakona o lijekovima. Narodne novine, br. 90/14.

Zakon o ljekarništvu pročišćeni tekst. NN 121/03,35/08,117/08