

Nežádoucí účinky léčiv

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

NAHLÁSILI JSTE NÁM

I v novém čísle dalšího ročníku pokračujeme v rubrice Nahlásili jste nám. Uvádíme případy podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, které jste nám zaslali a které uchováváme v databázi nežádoucích účinků z ČR. Některé případy jsou zajímavé, jiné běžné, ale mohou sloužit k připomenutí známého rizika, na které se občas zapomíná. Možná si

někdo po přečtení některé z uvedených kazuistik vzpomene, že podobný případ také viděl. Uvítáme nahlášení závažných nebo neočekávaných nežádoucích účinků, i když to bude poněkud se zpožděním. Děkujeme nejen autorům uveřejněných kazuistik, ale všem, kteří s námi spolupracují a hlásí svá podezření na nežádoucí účinky léčiv. ■

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Nahlásili jste nám...

▶ strana 1

Atorvastatin a myopatie

▶ strana 1

HPV vakcína a neúčinnost

▶ strana 2

Natalizumab (Tysabri) a progresivní multifokální leukoencefalopatie

▶ strana 2

Diklofenak topicky a kožní reakce

▶ strana 3

Antipsychotika a akutní nekróza jícnu po intoxikaci

▶ strana 4

Antikoncepce a riziko tromboembolií

▶ strana 4

Námelové alkaloidy dihydroergotoxin, dihydroergokristin a nicergolin a významné omezení používání

▶ strana 6

Biologické léky a biosimilars z pohledu farmakovigilance

▶ strana 7

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2013

▶ strana 7

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

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

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Atorvastatin a myopatie

Hlášený případ popisuje 75letého muže, kterému byl předepsán atorvastatin v dávce 20 mg jednou denně pro smíšenou dyslipidémii. Pacient byl pro tento stav léčen od té doby, co prodělal infarkt spodní stěny myokardu (NSTEMI) v roce 2001. Nicméně až do roku 2008 byl léčen fenofibrátem, který mu byl poté změněn na atorvastatin.

V anamnéze pacienta byla taktéž uvedena hypertenze, ICHS, plastika pupeční kýly, sutura svalů po traumatu, myozitida, koxartróza, svalová slabost, syndrom vertebrogení bolesti, vředová choroba, diabetes mellitus typu 2. Pacient je silný kuřák kouřící 40 cigaret za den. V souvislosti s touto bohatou osobní anamnézou je bohatá i jeho anamnéza farmakologická – chronická medikace obsahovala nejen zmíněný atorvastatin, ale i metformin, perindopril, kyselinu acetylsalicylovou, omeprazol, pregabalín, tramadol a metoprolol. Pacient byl odeslán svým praktikem k hospitalizaci pro svalovou slabost, která v posledním roce a půl progredovala. Nejistou chůzi, pády a obtíže při chůzi do schodů následovaly obtíže se zvládnutím základní hygieny. Během hospitalizace byla

vyloučena infekční, neurologická či autoimunitní příčina těchto obtíží. Patologické laboratorní hodnoty zahrnovaly padesátinásobné zvýšení kreatin kinázy a významně zvýšený sérový myoglobin. Bylo provedeno vyšetření obou dolních končetin magnetickou rezonancí, které odhalilo poškozenou svalovou strukturu. Byla započata kortikoterapie a to jak v perorální, tak parenterální formě. Statinová terapie byla ukončena a případ byl uzavřen jako statinem indukovaná myopatie.

Léky ze skupiny statinů se předepisují pro léčbu zvýšeného celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, apolipoproteinu B a hladiny triglyceridů a to v rámci jak primárních, tak smíšených forem hyperlipidemií. Poruchy svalů jsou známým nežádoucím účinkem všech statinů. V klinických studiích atorvastatinu byl pozorován vzestup sérové kreatin fosfokinázy (CK) na více než trojnásobek normy u 2,5 % pacientů. Hodnoty vyšší než desetinásobek normy se vyskytly u 0,4 % pacientů. Mírnější projevy poruchy svalů, myalgie, se vyskytují u léčených atorvastatinem často, tj. u více než 1 % pacientů. Závažnější projevy jako myo-

patie, myozitida a rabdomyolýza se vyskytují vzácně, tj. u 1/1000 – 1/10 000 léčených pacientů. Riziko poškození svalů se zvětšuje úměrně velikosti užívané dávky statinu.

Připomínáme tedy, že **atovarstatin, stejně jako ostatní zástupci inhibitorů HMG-CoA reduktázy, může mít negativní vliv na kosterní svalstvo a působit myalgie, myozitidy a myopatie, které mohou progredovat až do rabdomyolýzy.** To je potenciálně život ohrožující stav, charakterizovaný výrazně zvýšenými hladinami CK (> desetinásobek horní hranice normálních hodnot), myoglobinémií a myoglobinurií, která může vyústit v renální selhání.

Přínosy léčby statiny je třeba zvláště pečlivě zvažovat u pacientů, kteří mají rizikové faktory

pro rabdomyolýzu. Týká se to pacientů s poruchou funkce ledvin, hypotyreózou, dědičným svalovým onemocněním v anamnéze, poruchou funkce jater, předchozími projevy svalové toxicity po statinech nebo fibrátech. U starších pacientů je riziko zvýšené zejména proto, že tito pacienti mívají často bohatou farmakologickou anamnézu, z čehož vyplývá zvýšené riziko lékových interakcí. Riziko rabdomyolýzy je zvýšeno zejména při současném užívání silných inhibitorů CYP3A4 nebo inhibitorů transportních proteinů (např. cyklosporin, klarithromycin, azolová antimykotika, inhibitory HIV proteázy). Riziko myopatie může být zvýšeno i současným užíváním fibrátů, ezetimibu nebo niacinu.

U pacientů se zvýšeným rizikem by měla být před zahájením léčby statiny změřena hladina

CK, při jejím významném zvýšení nemá být léčba zahájena.

Všichni léčení pacienti by měli být informováni o tom, že musí okamžitě hlásit lékařovi bolesti svalů, křeče nebo svalovou slabost. V takovém případě je třeba změřit hladinu CK a při nálezů zvýšení na více než 5ti násobek normy, nebo při nižší hladině, ale vážných klinických obtížích, by měla být léčba přerušena. Je-li předpokládána rabdomyolýza nebo zjištěno významné zvýšení hladiny CK (nad 10ti násobek normy), je nutné léčbu statiny ihned ukončit.

U starších pacientů je třeba pamatovat na to, že subjektivní pocity svalové slabosti mohou být připisovány věku a pacient může být vyšetřen pozdě.

HPV vakcína a neúčinnost

SÚKL obdržel v minulém měsíci hlášení podezření na nežádoucí účinek – neúčinnost očkování proti rakovině děložního čípku. Žena byla očkována ve svých 20 letech správně dle očkovacího schématu třemi dávkami vakcíny. Po očkování přestala na několik let docházet na pravidelné gynekologické prohlídky. Po 5 letech byla provedena gynekologická prohlídka a výsledky ukázaly pozitivní testy na HPV* – včetně typů, proti kterým měla vakcína chránit. Případ by tedy mohl být vyhodnocen jako neúčinnost očkování.

Přesto je nutno upozornit na důležité informace, které je třeba mít na paměti při očkování

proti rakovině děložního čípku, a které jsou také obsaženy v SPC příslušných vakcín. **Vakcíny jsou určeny pouze k profylaktickému podání a nemají žádný efekt na již existující HPV infekci nebo klinicky přítomné onemocnění. Neprokázalo se, že by vakcíny měly terapeutický efekt.** Žena ve zmíněném případě byla očkována ve svých 20 letech a infekce HPV tedy u ní mohla být již přítomna. Dále je v SPC těchto vakcín uvedeno, že **očkování nenahrazuje pravidelný cervikální screening, vakcíny neposkytují ochranu proti všem typům HPV ani proti již existujícím infekcím**

HPV – pravidelný cervikální screening zůstává trvale kriticky důležitý. Proto zdůrazňujeme, že i po očkování proti rakovině děložního čípku je nutné, aby ženy nepřestaly docházet na pravidelné gynekologické prohlídky, očkování tyto prohlídky v žádném případě nenahrazuje.

O individuálním očkování ženy by mělo být rozhodnuto na základě rizika expozice HPV a možného přínosu očkování pro danou ženu.

*HPV = Human papillomavirus

Natalizumab (Tysabri) a progresivní multifokální leukoencefalopatie

Kazuistika (údaje jsou uvedeny tak, jak nám byly nahlášeny)

45letá pacientka s roztroušenou sklerózou léčena Tysabri již 2 roky, od zahájení terapie byl její klinický stav stabilizovaný, bez atak, bez progresse

EDSS* (v té době 5). Předchozí terapie zahrnovala azathioprin a methylprednisolon. Pacientka měla pozitivní anti-JCV protilátky. V době vzniku podezření na progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) pacientka dostala již 27 infuzí Tysabri (Tysabri je podáváno intravenózní infuzí jednou

za 4 týdny), poslední infuze podána 14. 3. 2013. 17. 3. 2013 byla pacientka vyšetřena pro zhoršující se únavu, 20. 3. 2013 byla provedena MRI s nálezem typickým pro PML, rozsáhlé ložisko v pravém temporálním laloku se známkami rozpadu. Terapie Tysabri byla okamžitě ukončena.

Byla provedena lumbální punkce a likvor odeslán k vyšetření PCR k případné detekci JCV–DNA, výsledek vyšetření byl pozitivní. Pacientka zahájila léčbu plazmaferézou, její klinický stav byl po dobu léčby stabilní bez obtíží, bez záchvatů, pouze subjektivně zvýšená únava. Po provedení 5 plazmaferéz byla pacientka v dobrém klinickém stavu 29. 3. 2013 propuštěna.

Začátkem května byla ovšem pacientka znovu hospitalizována pro zhoršování stavu a progresi patrnou na MRI. Klinický stav během hospitalizace – poruchy krátkodobé paměti, levostranná centrální hemiparéza s centrální parézou levého n.VII, paraparéza DK, významně snížené psychomotorické tempo, progresí EDSS (schopna chodit pouze po pokoji s pomocí druhé osoby). Hlášitel označil tento stav jako IRIS – imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom.

V prezentované kauzistice byla PML diagnostována velmi časně, významné zhoršení stavu následovalo až v důsledku IRIS. Ten je důsledkem obnovení imunitního dohledu v CNS po odstranění natalizumabu plazmaferézou, obvykle se objevuje jako bouřlivá imunitní reakce po 1–4 týdnech (ale i za 1–2 měsíce) po náhlém přerušení léčby.

Natalizumab je používán v léčbě pacientů s vysoce aktivní relaps-remitentní roztroušenou sklerózou, u nichž může být velmi účinný v redukci počtu relapsů i redukci počtu lézí na MRI. Jde o humanizovanou rekombinantní protilátku proti alfa4beta intergrinu, který je přítomen na povrchu většiny leukocytů (mimo neutrofilů). Vazbou na tento integrin zabraňuje natalizumab vstupu aktivovaných lymfocytů do CNS a tak tlumí zánět v CNS.

Jedním z nejzávažnějších rizik terapie natalizumabem je možnost rozvoje PML, riziko je zhruba 3, 36 případů na 1000 léčených. PML je vzácná oportunní infekce mozku, vyvolaná mutovanou variantou JC viru u pacientů se sníženou funkcí imunitního systému. Dle literatury je PML u pacientů léčených natalizumabem fatální ve 23 % případů, u přeživších ale často zanechává těžké následky. Zcela zásadní pro prognózu pacienta je včasná diagnóza. Rizikovými faktory pro rozvoj PML jsou pozitivita anti-JCV protilátek (přibližně polovina populace má JC virus v organismu), předchozí léčba imunosupresivy, délka léčby natalizumabem více než 2 roky.

*EDSS (Expanded Disability Status Scale) – rozšířená stupnice míry postižení – stupeň 5: chodící pacient, schopen ujit bez pomoci a odpočinku asi 200 m.

Diklofenak topicky a kožní reakce

SÚKL obdržel spontánní hlášení případu kožní reakce po aplikaci topického přípravku ze skupiny nesteroidních antirevmatik (NSAIDs).

73 letá pacientka s vymknutým kotníkem si dle doporučení lékárníka aplikovala na bolestivé místo volně prodejný léčivý přípravek s obsahem diklofenaku. Po aplikaci se objevila zvýšená bolestivost v místě aplikace spolu s pocitem brnění. Jelikož reakce ustoupila, pacientka si v intervalu 12ti hodin aplikovala gel opakovaně ještě 2× se stejnou reakcí, která vždy ustoupila, a po čtvrté aplikaci v pořadí následovala generalizovaná kopřivka v rozsahu celého těla. Pacientka v čase čtvrté aplikace snědla rajčata.

Pacientka si v domněnání, že se jednalo o alergickou reakci na rajčata, aplikovala ještě pátou dávku přípravku. Poté se objevila opět generalizovaná kopřivka s výrazným svěděním. Ačkoli pacientka uváděla i přítomnost puchýřů, ošet-

řující lékař popsal stav jako celotělovou kopřivku s palmárním erytémem, reakce nebyla spojená s dušností nebo změnou krevního tlaku. Pacientka dle doporučení lékaře ukončila aplikaci přípravku. Po podání kortikosteroidů intravenózně a antihistaminik se příznaky postupně začaly mírně zlepšovat.

Ošetřující lékař označil jako příčinu této generalizované alergické reakce konzumaci rajčat. Nepodařilo se zjistit, zda byla alergie na rajčata u pacientky objektivně ověřena. Nicméně fakt, že se alergická reakce opět zvýraznila po páté dávce diklofenaku s více než 12h odstupem od konzumace rajčat, svědčí pro možnou kauzální souvislost právě s podáním diklofenaku.

Léčivé přípravky s obsahem diklofenaku k místní (topické) léčbě jsou volně prodejné a používají se k symptomatické úlevě od bolesti při poranění tkání a bolesti zad. Podráždění kůže a vyrážky

mohou způsobit kromě účinné látky i pomocné látky (např. propylenglykol a butylhydroxytoluen). SPC těchto léčivých přípravků obsahují informaci o častém výskytu vyrážky, erytému a svědění (tj. u více než 1 % léčených pacientů) a o vzácném výskytu hypersenzitivní reakce s projevem kopřivky, dušnosti a angioedemu (tj. u 1/1000 – 1/10 000 pacientů). V případě, že se vyskytne hypersenzitivní reakce na některou složku přípravku, je jeho další použití u pacienta kontraindikováno. Dále SPC upozorňuje na to, že léčba musí být ukončena, jestliže se po aplikaci přípravku objeví kožní vyrážka.

Jelikož výskyt hypersenzitivní reakce nelze po podání jakéhokoli přípravku nikdy vyloučit, lékař – a u volně prodejných léků lékárník – by měl pacientovi zdůraznit, že při hypersenzitivních projevech je nezbytné léčbu okamžitě přerušit a poradit se s lékařem.

Antipsychotika a akutní nekróza jícnu po intoxikaci

SÚKL přijal hlášení z literatury na nežádoucí účinek akutní ezofageální nekrózy (black oesophagus) po fatální intoxikaci antipsychotiky.

Hlášení se týkalo 53leté pacientky s psychózou. Při pitvě bylo odhaleno černé zbarvení po celém obvodu mukózy jícnu, které postihovalo jícnen po celé délce a končilo náhle v kardii. Při histologickém vyšetření byla popsána kompletní nekróza mukózy včetně bazální membrány. Nekrotická tkáň byla hustě infiltrována leukocyty s převahou neutrofilních granulocytů a makrofágů. Toxikologická analýza odhalila letální hladiny antipsychotik v krvi, jednalo se o haloperidol a chlorprothixen. Dále se v krvi našel zotepin v hladině, která odpovídala hornímu limitu terapeutického rozmezí.

Akutní ezofageální nekróza (v případech, kdy nejde o následek poranění) je hlášena výjimečně. Je charakterizována difúzní tmavou pigmentací jícnu, histologicky je nacházena nekróza mukózy. Epidemiologie není zcela známa, prevalence je velmi nízká mezi 1,0125–2 %. Mechanismus vzniku není zcela vysvětlen, ale zdá se, že se na něm podílí ischemie, která vede k nekróze mukózy, submukózy a někdy i k transmuralní nekróze s perforací. Akutní nekróza jícnu se nejčastěji vyskytuje u polymorbidních pacientů se sepsí, šokem, renální insuficiencí, fulminantní hepatitidou, peritonitidou nebo srdeční insuficiencí. Byla také pozorována u pacientů s hypotermií, těžkým krvácením, po chirurgických zákrocích, u pacientů s antikardiolipinovým syndromem, u starších pacientů s neoplazmaty, při diabetické keto-

acidóze nebo při laktátové ketoacidóze vyvolané alkoholem a jako následek poranění nasogastričnou sondou. Klinicky se akutní nekróza jícnu projevuje opakující se hematemézou. V časně fázi je častá odynofagie (asi u třetiny případů), při hojení může dojít k fibrotickým strikturám s následnou dysfagií a nutností dilatace jícnu. Je zajímavé, že hojení nejspíš probíhá od kardiie směrem vzhůru a od horního konce nekrotického jícnu směrem dolů.

Jde o dosud první popsanou souvislost mezi akutní ezofageální nekrózou a fatální intoxikací antipsychotiky. Příčinná souvislost nebyla zcela vyloučena. Již před 20 lety byl popsán vztah mezi SSRI a horním gastrointestinálním krvácením. Ve studiích s chlorprothixenem byla pozorována porucha agregace trombocytů.

Antikoncepce a riziko tromboembolií

Riziko venózního tromboembolismu (VTE) spojené s užíváním kombinované hormonální antikoncepce (combined hormonal contraceptives – CHC) je známo již od doby uvedení prvních přípravků na trh v šedesátých letech minulého století. Hluboká žilná trombóza včetně její závažné komplikace, plicní embolie, jsou závažné nežádoucí účinky, které byly hlášeny při užívání všech CHC. VTE je multifaktoriální onemocnění a užívání CHC bylo identifikováno jako jedno z rizik přispívajících k jeho vzniku. Dalšími rizikovými faktory jsou například věk nad 35 let, kouření, obezita, hyperlipidémie, hypertenze, diabetes mellitus a výskyt vrozených koagulačních poruch či VTE v rodině.

Riziko VTE je nejvyšší během prvního roku užívání hormonální antikoncepce nebo pokud žena přestane hormonální antikoncepci užívat a znovu s užíváním začne po intervalu delším než 1 měsíc. Při dlouhodobém užívání CHC delším než 1 rok se riziko VTE snižuje a dále je již konstantní – u jednotlivých CHC se liší dle typu progesteronové (gestagenní) složky. **U žen, které přípravky CHC dlouhodobě bez**

problémů užívají, není důvod, aby nyní s jejich užíváním přestávaly.

Dne 16.1.2014 bylo rozhodnutím Evropské komise ukončeno celoevropské přehodnocení přípravků CHC, které obsahují ethinylestradiol v kombinaci s některým z gestagenů uvedených v tabulce 1 na str. 5. Riziko těchto přípravků bylo porovnáváno s rizikem přípravků obsahujících levonorgestrel, látku, jejíž riziko VTE je dlouhodobě doloženo a patří mezi nejnižší ze všech gestagenů. V rámci přehodnocení byly posuzovány všechny formy kombinované hormonální antikoncepce – nejen perorální antikoncepce, ale i formy náplastí nebo nitroděložních tělísek. Další informace o tomto přehodnocení lze nalézt zde:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Combined_hormonal_contraceptives/human_referral_prac_000016.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Dle epidemiologických studií je výskyt VTE v po-

pulaci žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, kolem 2 případů na 10 000 žen v průběhu 1 roku. Užívání CHC toto základní riziko zvyšuje zhruba 2–6 krát. Riziko VTE u uživatelky různých typů CHC hodnotila řada studií. Na základě všech dostupných údajů byl přijat závěr, že riziko VTE se mezi jednotlivými přípravky liší – kromě velikosti dávky estrogenu (která je v dnes používaných CHC již dostatečně nízká) záleží na druhu gestagenu. Mezi přípravky s nižším rizikem patří přípravky obsahující gestageny levonorgestrel, norethisteron a norgestimát. U některých přípravků není v současné době dostatek údajů umožňujících srovnání jejich rizika s přípravky s nižším rizikem (viz tabulka 1). U těchto přípravků probíhají nebo jsou plánovány další studie zaměřené na získání dostatečného množství údajů k odhadu rizika u těchto přípravků.

Přehled nejnovějších odhadů rizika VTE u přípravků s kombinací ethinylestradiol/gestagen v porovnání s rizikem u přípravků obsahujících levonorgestrel uvádí tabulka 1. Při porovnání s těhotenstvím a poporodním obdobím je rizi-

ko VTE spojené s užíváním CHC nižší. V 1–2 % případů je VTE smrtelná z důvodu vzniklé plicní embolie.

Během roku 2013 bylo SÚKL nahlášeno 5 případů VTE souvisejících s užíváním hormonální antikoncepce. Ve 2 případech se jednalo o rozvoj hluboké žilní trombózy, v dalších 3 případech i o její komplikaci – plicní embolii. Jeden případ skončil úmrtím. Při přepočtu údajů z epidemiologických studií o VTE na českou populaci žen užívajících CHC (která zhruba čítá 660 000 žen ročně) je v České republice ročně očekávaný (možný) výskyt 330–792 případů VTE v důsledku užívání CHC. Počet nahlášených případů je tedy mnohonásobně nižší než možný výskyt, nicméně je nutno počítat s tím, že zdaleka ne všechny případy jsou na SÚKL hlášeny. Podle velmi hrubých odhadů je SÚKL hlášeno pouze 1 % případů závažných nežádoucích účinků léčivých přípravků z těch, které se skutečně vyskytly.

Užívání CHC přináší i zvýšené riziko arteriální tromboembolie (ATE), toto riziko je však nižší než riziko VTE – u uživatelek hormonální antikoncepce je zvýšeno nejvýše dvakrát v porovnání s že-

nami, které CHC neužívají. Toto riziko roste s vyšší dávkou estrogenu, ale na rozdíl od žilního tromboembolismu není příliš ovlivněno gestagenní složkou. Nejzávažnějšími projevy ATE jsou srdeční infarkt a cévní mozková příhoda. Během roku 2013 byl až dosud nahlášen SÚKL pouze 1 případ ATE u ženy, která užívala CHC.

Při předpisu a užívání antikoncepce je vždy nutné zvažovat její přínosy (prevence nechtěného těhotenství, úprava intenzity krvácení a bolestivosti menstruace, zlepšení kvality pleti aj.) a na druhé straně rizika, která jsou s jejím užíváním spojena. Důraz musí být kladen především na individuální vyhodnocení rizik každé ženy. Pro ženy, pro které kombinovaná hormonální antikoncepce není vhodná, může být východiskem jiný typ hormonální antikoncepce (jednosložková gestagenní antikoncepce). Pro některé ženy však nejsou vhodné ani ostatní typy hormonální antikoncepce a tyto ženy by raději měly volit nehormonální metody ochrany před nechtěným početím. Důležité je, aby lékař před nasazením CHC pečlivě probíral osobní a rodinnou anamnézu ženy se zaměřením na rizikové faktory VTE. Pouze na základě informované diskuse lékaře a ženy o CHC může dojít k volbě nejhodnější antikoncepční metody

a tím k prevenci vzniku závažných onemocnění včetně jejich možných fatálních důsledků.

Nyní, po uzavření celoevropského přehodnocení CHC, bude SÚKL ve spolupráci s držiteli rozhodnutí o registraci dotčených přípravků o jeho závěrech informovat nejen odbornou, ale i laickou veřejnost. Je rozepisován informační dopis pro lékaře-gynekology, praktické lékaře a lékárníky. Lékaři-gynekologové dále obdrží edukační materiály, které by měli předat každé ženě (zejména prvouživatelkám) při předepisování přípravku CHC spolu s edukací a individuálním poradenstvím o rizicích VTE.

SÚKL dále plánuje mediální informační kampaň, zaměřenou na ženy a jejich partnery, která by měla obrátit jejich pozornost na možná závažná rizika CHC. Žadatelky CHC by si měly být těchto rizik dobře vědomy, zvažovat skutečnou potřebu užívání CHC a probrat s lékařem všechny důležité anamnestické údaje týkající se rizika VTE. Je potřeba, aby všechny ženy užívající CHC byly informovány o projevech VTE a v případě, že se tyto příznaky objeví, byly schopné je včas rozpoznat a ihned navštívit lékaře. ■

Tabulka 1: Riziko VTE u kombinované hormonální antikoncepce

Gestagen v CHC (v kombinaci s ethinylestradiolem, není-li uvedeno jinak)	Relativní riziko vs. levonorgestrel	Odhadovaná incidence (na 10 000 žen a rok užívání)
Žena, která neužívá CHC ani není těhotná	–	2
Levonorgestrel	ref.	5–7
Norgestimát / Norethisteron	1,0	5–7
Gestoden / Desogestrel / Drospirenon	1,5–2,0	9–12
Etonogestrel / Norelgestromin	1,0–2,0	6–12
Chlormadinon / Dienogest/ Nomegestrol acetát (E2)	Není známo ¹	Není známo ¹
E2 – estradiol		

¹ Probíhají nebo jsou plánovány další studie, aby bylo získáno dostatečné množství údajů k odhadu rizika u těchto přípravků.

Námelové alkaloidy dihydroergotoxin, dihydroergokristin a nicergolin a významné omezení používání

V lednu 2012 zahájila Francie celoevropské přehodnocení léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Důvodem bylo francouzské národní hodnocení údajů ze spontánních hlášení, při kterém byly u některých z těchto přípravků zjištěny závažné případy fibrózy a ergotismu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) byl proto požádán o stanovisko, zda mají být zachována, pozměněna, pozastavena či zrušena rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující námelové deriváty.

Držitelé rozhodnutí o registraci předložili veškeré dostupné údaje o účinnosti z klinických studií a observačních studií včetně údajů, které byly dostupné od udělení rozhodnutí o registraci. Držitelé rozhodnutí o registraci předložili také své vlastní přehledy a kritické souhrny všech spontánních hlášení o fibrotických reakcích (srdečních fibrózách s plicní arteriální hypertenzí či bez ní, plicních, pleurálních, peritoneálních, retroperitoneálních fibrózách) a ergotismu u svých léčivých přípravků obsahujících námelové deriváty. Tam, kde to bylo možné, bylo provedeno přezkoumání veškerých dalších dostupných údajů (tj. údajů z literatury, předklinických údajů a dalších klinických údajů včetně epidemiologických studií), které byly významné pro hodnocení rizika fibrózy.

Výbor CHMP doporučil na základě svého hodnocení **omezit použití léčivých přípravků, které obsahují námelové alkaloidy**. Tyto přípravky by se již neměly používat k léčbě některých onemocnění, jako jsou problémy s krevní cirkulací nebo problémy s pamětí nebo čítím, dále by se neměly užívat k prevenci migrény. V uvedených indikacích rizika převažují léčebné přínosy léčby. Závěr je založen na přehodnocení dat, která ukazují na zvýšení **rizika fibrózy** (nadměrná tvorba pojivové tkáně, která může vést k poškození orgánů a tělesných struktur) a **ergotismu** (příznaky otravy námelovými alkaloidy jako jsou spazmy nebo obstrukce krevní cirkulace) při použití těchto přípravků.

Lékaři by měli ukončit předepisování léků obsahujících dihydroergokristin, dihydroergotoxin nebo nicergolin v indikacích:

- Symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších

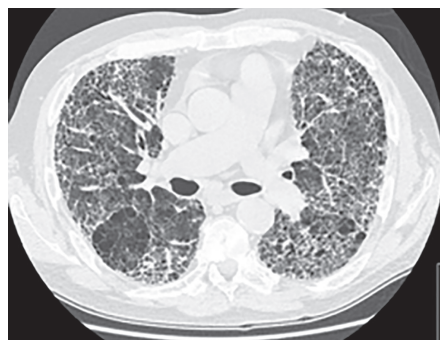
- lidí (s výjimkou Alzheimerovy nemoci a dalších typů demence)
- Pomocná léčba intermitentní klaudikace u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadium II)
- Pomocná léčba u Raynaudova syndromu
- Pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu
- Akutní retinopatie vaskulárního původu
- Profylaxe migrény
- Ortostatická hypotenze
- Symptomatická léčba venolymfatické nedostatečnosti

U pacientů užívajících tyto látky ve kterémkoliv z výše uvedených indikací by měl lékař na příští plánované návštěvě posoudit vhodnou alternativní léčbu.

Registrace přípravků obsahujících námelové alkaloidy, které mají indikace pouze pro uvedená onemocnění, budou pozastaveny v celé Evropské unii. V některých členských státech Evropské unie jsou námelové alkaloidy registrovány i pro další indikace jako je léčba demence včetně Alzheimerovy choroby a léčba (nikoliv prevence) akutní migrény. Pro tyto indikace zůstává registrace přípravků platná.

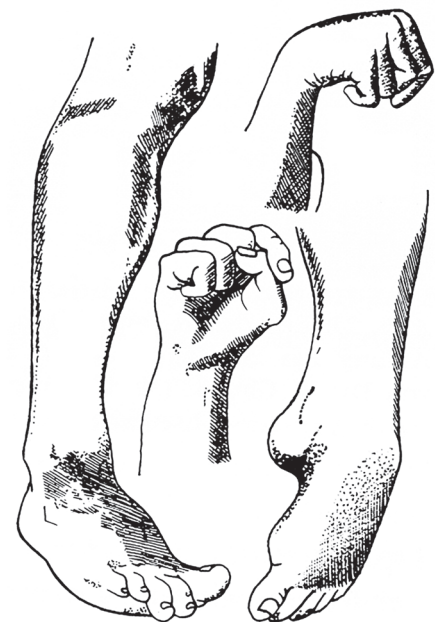
Přípravky s obsahem námelových alkaloidů registrované v České republice:

- Přípravek **Ersilan** (dihydroergokristin a etofylin) registrován v indikaci „Poruchy způsobené nedostatečným prokrvením mozku, zejména u starších osob (cerebrovaskulární insuficience, organický psychosyndrom v involuci, adjuvans při poruchách mozkového metabolismu v geriatricii)“ – **registrace přípravku zánikla (nebyla prodloužena)**



Obr. 1. HRCT plicní fibrózy (zdroj: wikipedia)

- Přípravek **Sermion** (nicergolin) – registrován v indikaci „U senilních i pre-senilních syndromů charakterizovaných deteriorací kognitivních funkcí, cévního či degenerativního původu, které jsou provázeny snížením intelektu, afektivními, behaviorálními a somatickými poruchami, jako jsou například ztráta paměti, snížení vigility a schopnosti soustředění, změny nálady, závratě a únavnost, vestibulární a kochleární poruchy (tinitus, vertigo, poruchy sluchu), poruchy periferního prokrvení“ – **registrace přípravku pozastavena**
- Přípravek **Secatoxin forte** (dihydroergotoxin) – registrován v indikaci „Psychoorganický syndrom lehčího stupně ve stáří: zmatenost, tranzitorní dezorientace, nesociální chování, deprese, ztráta sebekontroly; funkční poruchy periferního prokrvení: Raynaudův syndrom, akrocyanóza, erythrocyanóza, omrzliny, periferní cévní spazmy neurogenní, např. při hemiparézách, diskopatiích; Sudekův syndrom; organické poruchy periferního prokrvení: tromboangiitis obliterans (Bürgerova nemoc), arteriosclerosis obliterans, diabetická angiopatie, tepenné spazmy při chorobách žilního původu, např. u trombózy a tromboflebitid, varikózní syndrom; poruchy prokrvení mozku: migréna a jiné vazomotorické bolesti hlavy u hyper-



Obr. 2. Konvulzivní příznaky ergotismu (zdroj: wikipedia)

toniků, arterioskleróza mozkových cév s projevy cerebrovaskulární insuficience akutní i chronické (pokud není spojena s ischemickou chorobou srdeční); u hypertoniiků: v počátečním stádiu ke snížení zvýšeného tonu sympatiků a ke zmírnění symptomatických potíží (hlavně bolesti

hlavy a závratě), v pozdějších stádiích ke zlepšení mozkové cirkulace; oční nemoci: některé poruchy prokrvení sítnice a cévnatky; ORL nemoci: Meniérův syndrom, tinnitus“ – **výrazné omezení indikací, jediná nadále platná indikace je léčba akutní migrény.**

Více o postupu přehodnocení a závěru Výboru CHMP zde: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20131218126538/anx_126538_cs.pdf ■

Biologické léky a biosimilars z pohledu farmakovigilance

V posledních letech se do klinického použití ve stále vyšší míře dostávají tzv. biosimilars, tj. léky podobné biologickým lékům. Tato léčiva není možné vnímat jako klasická generika, protože jsou originální molekule pouze podobná. Důvodem je to, že **biologické látky jsou hůře charakterizovatelné než látky chemické. Standardní přístup užívaný pro generické přípravky, které mají chemickou povahu, tj. prokázání bioekvivalence s referenčním přípravkem prostřednictvím odpovídající studie biologické dostupnosti, není použitelný pro prokázání podobnosti u přípravků biologické povahy.** Během procesu registrace biosimilars musí být však prokázáno, že přípravek je podobný s referenčním přípravkem a že neexistují žádné významné rozdíly v kvalitativních vlastnostech, biologické aktivitě, účinnosti a bezpečnosti (což zahrnuje mj. i provedení studií k průkazu výše uvedeného).

Na farmakovigilančním oddělení SÚKL především v posledním roce zaznamenáváme narůstající obavy odborné veřejnosti z provádění adekvátní farmakovigilance u těch-

to látek, zejména s ohledem na stejné INN u originální látky a biosimilárního přípravku.

Proto považujeme za vhodné znovu zdůraznit, že při hlášení podezření na nežádoucí účinek jakéhokoliv biologického léku (tj. originálního i biosimilars) je nezbytné uvádět **přesný obchodní název léčivého přípravku a rovněž číslo šarže.**

Toto je ošetřeno i v novele Zákona o léčivech:

„Ústav činí opatření za účelem jednoznačné identifikace každého biologického léčivého přípravku. Jde především o název a číslo šarže biologického léčivého přípravku předepisovaného nebo vydávaného na území České republiky, který je předmětem hlášení podezření na nežádoucí účinek, prostřednictvím sběru a vyhodnocování informací včetně možnosti následného dotazování u toho, kdo hlášení podezření na nežádoucí účinek podal“ (hlava V, paragraf 93c).

Upozorňujeme lékaře, že by měli vždy do zdravotní dokumentace pacienta přesně

zaznamenat tyto nezbytné údaje o použitém biologickém léčivém přípravku, aby jej v případě výskytu podezření na nežádoucí účinek a jeho nahlášení bylo možné přesně identifikovat. Jedině takto je možné provádnout adekvátní farmakovigilanci pro každý biologický léčivý přípravek zvlášť. Pokud budou chybět důležité údaje v hlášení podezření na nežádoucí účinek u biologického léčivého přípravku, bude farmakovigilanční oddělení SÚKL zpětně kontaktovat hlásitele a vyvíjet maximální úsilí k jejich získání. Rovněž webový formulář pro hlášení podezření na nežádoucí účinek bude v dohledné době upraven pro tyto účely.

Podobná pravidla pro provádění farmakovigilance u biologických léčivých přípravků jsou postupně nastavována ve všech členských státech Evropské unie.

Biologických léčivých přípravků i biosimilars je v současné době používána v ČR celá řada, v případě biosimilars jde např. o lidské růstové hormony, faktory stimulující kolonie granulocytů (filgrastim), erytropoetiny a některé monoklonální protilátky (infiximab). ■

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2013

Během roku 2013 obdržel SÚKL celkem 2048 hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Z toho 988 hlášení bylo zasláno přímo na SÚKL (převážně od lékařů, ale v menší míře i od lékárníků, jiných pracovníků ve zdravotnictví a od pacientů), 1060 hlášení přišlo od držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutických firem). Spontánních hlášení bylo 1685, 363 hlášení bylo zasláno firmami z poregistračních studií bezpečnosti. 522 hlášení se týkalo vakcín, ostatních léčivých přípravků se týkalo celkem 1526 hlášení.

Podle obrázku 1 je vidět, že počet hlášení byl v r. 2013 podobný jako v předchozím roce. Celkový počet je v r. 2013 nepatrně

vyšší, počet hlášení, která byla zaslána přímo na SÚKL, je však naopak nižší.

Podle velmi hrubého odhadu předpokládáme, že je na SÚKL hlášeno pouhé 1 % závažných nežádoucích účinků léčiv, které lékaři pozorují. Pro některé přípravky, které jsou právě více sledovány, to může být i více, pro jiné zase méně. SÚKL potřebuje znát co nejvíce informací o bezpečnosti léčivých přípravků, aby ji mohl vhodným způsobem zajišťovat. Každé jednotlivé hlášení je kamínkem v mozaice bezpečnosti, čím více je takových kamínků, tím dává mozaika přesnější obraz. Počet kolem 2000 hlášení z České republiky za rok je malý, když se rozdělí mezi mnoho

jednotlivých léčivých přípravků, neposkytuje dostatečný obraz skutečné bezpečnosti. Proto apelujeme na všechny lékaře i ostatní pracovníky ve zdravotnictví, aby si pozorování možných nežádoucích účinků a svá podezření na ně nenechávali pro sebe, ale poslali hlášení SÚKL. Přispívají tím k lepšímu poznání bezpečnosti léčiv při používání v běžné klinické praxi a mohou napomoci vzniku opatření, která zlepšují bezpečnost pro všechny pacienty. Připomínáme, že za nežádoucí účinek je považována jakákoli nepříznivá a nezamýšlená odezva na podání léčivého přípravku, a to při jakémkoli způsobu podání (tedy i při předávkování, nesprávném užití nebo užití off label – jinak, než podle schváleného

doporučení). Český zákon o léčivech ukládá povinnost lékařům i ostatním pracovníkům ve zdravotnictví, aby hlásili na SÚKL všechna podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčivých přípravků, které zaznamenali. Za závažný nežádoucí účinek považujeme takový, který způsobí smrt nebo ohrožení na životě, vede k hospitalizaci nebo prodloužení hospitalizace, způsobí trvalé či významné poškození zdraví nebo vrozenou vadu u potomků. Neočekávaný nežádoucí účinek je takový, který dosud nebyl pozorován, není popsán v souhrnu informací o přípravku (SPC). Většina hlášení, která SÚKL obdržel v r. 2013, se týkala závažných nežádoucích účinků (celkem 1855 hlášení, což je 90,6 % ze všech), nežádoucích hlášení bylo jen 191 (9,4 %). Nežádoucích účinků, které byly příčinou hospitalizace, bylo nahlášeno 579, v 99 případech vedl nežádoucí účinek k úmrtí. Většina těchto hlášení se však týká těžce nemocných onkologických pacientů, kde sama prognóza byla infaustní.

Pokud jde o způsob hlášení, nadpoloviční většina hlásících v r. 2013 použila webový formulář (tj. přímé vyplnění a odeslání hlášení na webu SÚKL – na <http://www.sukl.cz/modules/undesired/>). Takto hlásilo 528 hlásících (54 %), zatímco zbylých 460 (46 %) použilo většinou tištěný formulář, pouze v několika případech bylo hlášeno telefonem či e-mailem.

V roce 2013 bylo nahlášeno celkem 187 hlášení přímo pacienty, z nich jen 67 hlásilo na SÚKL (ostatní farmaceutickým firmám). U všech těchto hlášení se snažíme o ověření lékařem, většina je skutečně lékařsky potvrzena.

Tabulka 1 uvádí rozdělení hlášení, která byla zaslána přímo na SÚKL, podle hlásitele. Celkový součet neodpovídá počtu hlášení, zasláných na SÚKL v r. 2013, protože některá patientská a lékařská hlášení se překrývají. Standardně hlásí nejčastěji lékaři, v loňském roce se mírně zvýšil počet hlášení od jiných zdravotníků, což jsou nejčastěji kalmetizační sestry, rentgenoví laboranti nebo ojedinele i jiné zdravotní sestry.

Tabulka 2 uvádí, jak hlásí lékaři podle jednotlivých odborností. Jako i v předešlých letech, nejvíce hlásí pediatři (především se jedná o hlášení nežádoucích účinků po vakcinaci). Na druhém místě jsou praktičtí lékaři, na třetím dermatologové.

Tabulka 1: Hlášení SÚKL v r. 2013 podle hlásitele

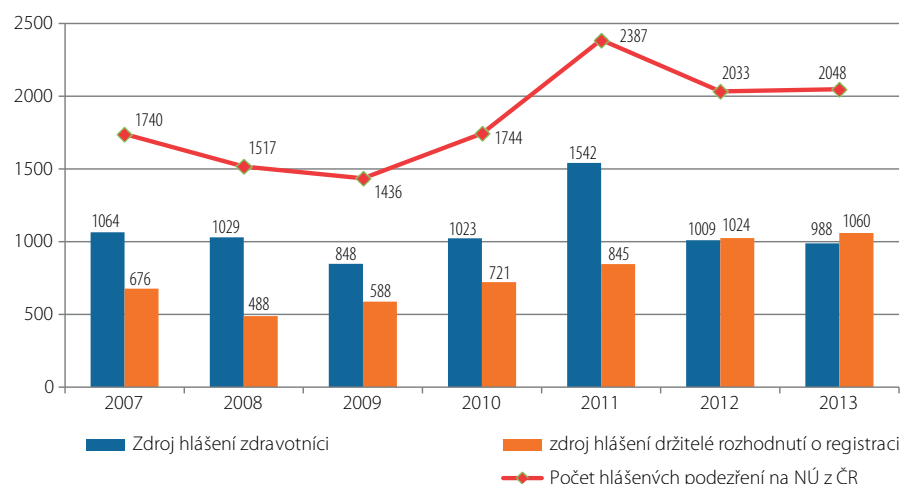
lékař	813
lékárník	83
jiný zdravotník	62
pacient	67

V loňském roce hlásilo SÚKL 451 jednotlivých hlásitelů z řad zdravotníků, někteří nahlásili více nežádoucích účinků, nejvíce to bylo 32 hlášení od jedné lékařky.

Děkujeme všem, kteří se s námi podílí na sledování bezpečnosti léčiv a poskytli nám svá pozorování. Připomínáme, že

se hlásí pouhá podezření na nežádoucí účinky, hlásitel není zodpovědný za to, zda lék skutečně souvisí s pozorovanou reakcí. Toto posuzování už patří do našeho hodnocení. Podrobnější informace o konkrétních nežádoucích účincích, které jsou hlášeny častěji, přineseme v příštím čísle zpravodaje. ■

Obr. 1: Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky z České republiky a zdroj jejich hlášení



Tabulka 2: Hlášení SÚKL v r. 2013 podle odbornosti lékaře

Odbornosti lékaře	Počet hlášení	Pořadí	
ARO	7		
Chirurgie	5		
Diabetologie	9		
Gerontologie a LDN	2		
Gynekologie a porodnictví	3		
Hematologie a krevní transfuze	13		
Hygienická stanice	2		
Imunologie	8		
Infekční oddělení	20		
Interní oddělení	36	5.	vloni 4.
Kardiochirurgie	3		
Kožní	76	3.	vloni 3.
Neklinický lékař	6		
Neurochirurgie	1		
Neurologie	10		
Oční	8		
Onkologie	23		
ORL	2		
Ortopedie	1		
Pediatric	303	1.	vloni 1.
Plicní	39	4.	vloni 5.
Praktický lékař	96	2.	vloni 2.
Psychiatrie	8		
Revmatologie	7		
Rehabilitace, fyzioterapie	2		
RTG metody	35		
Urgentní příjem	1		
Stomatologie	4		
Urologie	4		
Nenastaveno	86		