

Nežádoucí účinky léčiv

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

Přehodnocení bezpečnostního profilu tolperisonu

- Indikace pro podání tolperisonu (Mydocalm) byla omezena pouze na léčbu spasticity po cévní mozkové příhodě.
- V ostatních indikacích převažují rizika nad přínosy podání, při další běžné návštěvě by mělo být podání v těchto indikacích ukončeno.
- Lékař by měl pacienta informovat o tom, že při prvních příznacích hypersenzitivní reakce musí být užívání přípravku přerušeno.

Tolperison je centrálně působící myorelaxans, má vysokou afinitu k nervové tkáni, nejvyšších koncentrací dosahuje v mozgovém kmeni, ve spinální míše a v periferním nervstvu. Nejvýraznějším účinkem je jeho inhibiční působení na úrovni reflexu míšních drah. Tento účinek společně s inhibičním ovlivněním sestupných drah může být hlavním léčebným přínosem. Chemická struktura molekuly je velmi blízká struktuře lidokainu. Tolperison podobně jako lidokain stabilizuje buněčné membrány a snižuje elektrickou dráždivost motorických neuronů a primárních aferentů. V závislosti na koncentraci snižuje influx natria membránou nervové buňky a tak snižuje amplitudu i frekvenci akčních potenciálů. Mimoto bylo zjištěno i inhibiční působení na napětově řízené kalciové kanály, což naznačuje, že by navíc ke stabilizaci membrány mohl i snižovat uvolňování transmi-

terů. Tolperison má také slabé alfa-antagonistické a antimuskarinové vlastnosti¹.

Tolperison se po perorálním podání dobře vstřebává z tenkého střeva. Maximální plazmatické koncentrace se objevují do 0,5–1 hodiny po požití. Důsledkem výrazného metabolizování při prvním průchodu je biologická dostupnost přípravku přibližně 20%. Ve značné míře se metabolizuje v játrech a ledvinách. Téměř kompletně se vylučuje ledvinami (více než 99 %) ve formě metabolitů. Farmakologická účinnost metabolitů není známa. Eliminační poločas je po intravenózním podání přibližně 1,5 hodiny, po perorálním asi 2,5 hodiny.

V současné době je v České republice registrován jediný přípravek obsahující tolperison, Mydocalm 150 mg, potahované tablety a to v následujících indikacích:

- Akutní nebo chronická léčba patologicky zvýšeného tonu kosterního svalstva u organických neurologických poruch (zranění míchy, roztroušená skleróza, po cerebrovaskulární příhodě, myelopatie, encefalomyelitida, atd.).
- Léčba svalové hypertonie a spazmů, spojených s onemocněním pohybového systému (například spondylóza, spondylartróza, syndromy v oblasti krční a bederní páteře, artróza velkých kloubů).
- Rehabilitace po ortopedických a traumatologických operacích.

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Přehodnocení bezpečnostního profilu tolperisonu

► strana 1

Trimetazidin – omezení indikace u pacientů se stabilní anginou pectoris na léčbu druhé volby

► strana 2

Informace o nežádoucích účincích léčivých přípravků z celoevropské databáze

► strana 3

Domperidon a prodloužení QT intervalu

► strana 5

Metoklopramid a nová doporučení pro použití u dětí

► strana 5

SSRI a zvýšené riziko mužské neplodnosti

► strana 6

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Jana Mladá

 **SÚKL**

Tolperison je kontraindikován v případě, že se po jeho užití objeví hypersenzitivní reakce, dále při myastenii gravis a během kojení. Relativní kontraindikací je těhotenství a použití u dětí a mladistvých.

Poté, co bylo hlášeno větší množství hypersenzitivních reakcí a v některých indikacích nebyla dostatečně prokázána účinnost, Evropská léková agentura (EMA) zahájila přezkoumání bezpečnosti a účinnosti tolperisonu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) uzavřel toto hodnocení se závěrem, že přínosy léčivých přípravků obsahujících tolperison podávaných perorálně nadále převažují nad riziky pouze u dospělých pacientů se spasticitou po cévní mozkové příhodě. CHMP dále doporučil zrušení registrace pro léčivé přípravky obsahující tolperison podávané parenterálně v celé Evropské unii. V České republice nejsou parenterální přípravky registrované.

Dostupná data podporující užívání tolperisonu u onemocnění pohybového aparátu a vaskulárních

onemocněních a při rehabilitaci po chirurgických zákrocích, která vycházejí především ze studií prováděných v 60. a 70. letech dvacátého století, jsou omezená a nejsou přesvědčivá. Studie měly akceptovatelnou kvalitu pouze u indikace spasticity způsobené neurologickými onemocněními, bylo prokázáno zlepšení spasticity o 32 % ve srovnání s placebem. Ve studii však byli zahrnuti pouze dospělí pacienti se spasticitou po cévní mozkové příhodě. Pokud jde o možná rizika tolperisonu, CHMP konstatoval, že ve více než polovině spontánních hlášení šlo o hypersenzitivní reakce, zatímco během klinických studií v průběhu registrace byl pozorován pouze malý počet těchto reakcí. CHMP proto doporučil aktualizaci textů provázející léčivý přípravek, aby odrážely toto riziko.

Aktualizovaná doporučení pro předepisující lékaře:

Indikace pro perorální tolperison byla omezena na léčbu spasticity po cévní mozkové příhodě u dospělých pacientů. Lékaři by měli ukončit předepi-

sování tolperisonu v jiných indikacích při příští běžné návštěvě.

Pacienti by měli být informováni o možnosti hypersenzitivních reakcí v průběhu léčby tolperisonem. V případě, že se vyskytnou příznaky jako zarudnutí, vyrážka, silné svědění kůže, sípání, obtížné dýchání, potíže s polykáním, rychlý tep, nízký krevní tlak nebo jeho rychlý pokles, měli by ihned ukončit léčbu a kontaktovat lékaře.

Léčivé přípravky obsahující tolperison jsou v současné době registrované v následujících zemích Evropské unie: Rakousko, Bulharsko, Česká republika, Kypr, Německo, Maďarsko, Lotyšsko, Litva, Polsko, Rumunsko a Slovenská republika.

1. Souhrn údajů o přípravku Mydo-calm
2. Originální tisková zpráva EMA http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/06/news_detail_001540.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Trimetazidin – omezení indikace u pacientů se stabilní anginou pectoris na léčbu druhé volby

Indikace pro podání trimetazidinu byla omezena na léčbu druhé volby.

Léčbu není nutné měnit náhle, lékaři by ji však měli přehodnotit na příští běžné návštěvě.

Trimetazidin by neměl být podáván pacientům s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými příznaky, třesem, syndromem neklidných nohou nebo jinými příznaky poruch hybnosti ani pacientům se závažným renálním selháním.

Evropská léková agentura doporučila omezení indikací pro léčivé přípravky obsahující trimetazidin. U pacientů

s anginou pectoris (AP) by měl být trimetazidin používán pouze jako pomocná léčba druhé volby. V ostatních indikacích nejsou přínosy léčby dostatečně prokázány a nepřevyšují možná rizika léčby.

Trimetazidin snižuje β -oxidaci mastných kyselin částečnou selektivní inhibicí mitochondriální 3-keto-acyl CoA thiolázy. β -oxidace mastných kyselin je nevýhodná z pohledu spotřeby kyslíku, její inhibicí se přesunuje tvorba adenosintrifosfátu (ATP) na anaerobní glykolýzu, čímž se při stejné spotřebě kyslíku v ischemickém myokardu zvýší nabídka makroergních fosfátů a zabrání se akumulaci kyseliny mléčné. Zdá se, že tento mecha-

nismus by mohl vysvětlovat antianginózní účinky trimetazidinu^{1,2}.

U nemocných s AP má trimetazidin antiischemický účinek aditivní k účinku bradykardizujících i vasodilatačních antianginózních léků. Trimetazidin nemá žádné hemodynamické účinky, neovlivňuje srdeční frekvenci, krevní tlak ani kontraktilitu myokardu. V ČR je doporučován především pro kombináční léčbu u nemocných, u kterých nejsou potíže uspokojivě kontrolovány stávající antianginózní léčbou¹. Registrován je však v indikaci dlouhodobá profylaktická léčba anginy pectoris u dospělých v monoterapii nebo v kombinaci s jinými přípravky.

V indikacích, ve kterých převažují rizika nad přínosy, nejsou léčivé přípravky v ČR registrovány. Jedná se o podání při léčbě pacientů s tinnitem, vertigem a poškozením vizu. Pokud lékaři používají u svých pacientů přípravky v těchto indikacích off label, měli by na základě nového přehodnocení poměru přínosů a rizik přehodnotit další léčbu svých pacientů.

Léčbu není nutné měnit náhle, lékaři by ji však měli přehodnotit na příští běžné návštěvě.

Lékaři mohou používat trimetazidin k léčbě pacientů s anginou pectoris, ale pouze jako pomocnou symptomatickou léčbu druhé volby u pacientů se stabilní anginou pectoris, kteří netolerují antianginózní léčbu první volby, nebo když léčba první volby není dostačující.

Přehodnocení poměru přínosů a rizik bylo zahájeno především kvůli

obavám z nedostatečně prokázané účinnosti trimetazidinu. V úvahu byla vzata i hlášení výskytu poruch hybnosti jako jsou parkinsonské příznaky, syndrom neklidných nohou, tremor a nestabilní chůze v souvislosti s podáním trimetazidinu. Přestože nežádoucí účinky obvykle zcela vymizely do čtyř měsíců po ukončení léčby, byly doporučeny nové kontraindikace a doporučení, jak snížit riziko.

Léčivé přípravky s obsahem trimetazidinu by neměly být předepisovány pacientům s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými příznaky, třesem, syndromem neklidných nohou nebo jinými příznaky poruch hybnosti ani pacientům se závažným renálním selháním. U pacientů s mírným renálním poškozením a u starších pacientů by měl být trimetazidin předepisován s opatrností a mělo by být zváženo snížení dávky.

Trimetazidin by měl být vysazen, pokud se objeví poruchy hybnosti.

U těchto pacientů by neměl trimetazidin být znovu nasazen. Pokud parkinsonské příznaky přetrvávají déle než 4 měsíce po vysazení přípravku s obsahem trimetazidinu, je třeba to konzultovat s neurologem.

V České republice jsou obchodovány tyto přípravky s obsahem trimetazidinu: Productal MR, Portora 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním a Protevasc 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním.

1. Hradec J, Bultas J, Želízko M; Stabilní angina pectoris, Doporučený diagnostický a léčebný postup České kardiologické společnosti; http://www.kardio-cz.cz/resources/upload/data/358_543-561.pdf
2. SPC léčivého přípravku Productal, <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>

Informace o nežádoucích účincích léčivých přípravků z celoevropské databáze

Každý členský stát Evropského hospodářského prostoru (EHS) stejně jako Česká republika sbírá údaje o hlášených podezřeních na nežádoucí účinky léčiv, které byly zjištěny na jeho území. Hlášení posílají lékaři, jiní zdravotničtí pracovníci nebo pacienti buď národní lékové autoritě (v ČR je to Státní ústav pro kontrolu léčiv) nebo farmaceutické firmě, která je držitelem registračního rozhodnutí dotčeného léčivého přípravku. Tyto informace jsou shromažďovány v národních databázích nežádoucích účinků, současně jsou však také odesílány do celoevropské databáze EudraVigilance. V této databázi jsou navíc shromažďována i všechna podezření na závažné nežádoucí účinky, o nichž byly informovány farmaceutické firmy z ostatních zemí světa mimo EHS. Tak jsou na jednom místě soustředěny veškeré údaje o nežádoucích účincích z celého EHS a závažných nežádoucích účincích ze zbytku světa

a v prostředí mnoha statisíců hlášení je pak snáze možné zjistit, jaké bezpečnostní problémy a jak často jsou pozorovány ve vztahu k jednotlivým léčivým přípravkům, resp. léčivým látkám. Např. za rok 2011 bylo v databázi EudraVigilance shromážděno celkem 385 732 hlášení, z toho 142 204 pocházelo ze zemí EHS (závažná i nezávažná hlášení) a 243 528 bylo závažných hlášení z ostatních zemí světa mimo EHS. Česká republika přispěla v tomto roce 2 387 hlášeními.

V Evropské lékové agentuře je stanoven tým osob, které pravidelně hodnotí údaje z databáze a vyhledávají tzv. farmakovigilanční signály, tj. podezření na nově se objevující bezpečnostní problémy související s podáváním jednotlivých léčiv. Každý nový farmakovigilanční signál je potom předáván dalším odborníkům, kteří ověřují, zda se skutečně jedná o nové bezpečnostní riziko. K údajům

z hlášených nežádoucích účinků doplňují veškeré další dostupné údaje, tj. mechanistické a animální studie, údaje z klinických hodnocení a epidemiologických studií. Z komplexního zhodnocení potom vznikne závěr, zda nahlášené nežádoucí účinky mají pravděpodobný vztah k podávanému přípravku a jak je zjištěné riziko klinicky významné. Při průkazu rizika je potom tato bezpečnostní informace doplněna do Souhrnu informací o přípravku (SPC) a Příbalové informace (PIL), podle klinické závažnosti je také komunikována zdravotníkům i pacientům různými dalšími cestami, event. může vést k jiným změnám v registraci dotčeného přípravku.

Evropská léková agentura průběžně zvyšuje transparentnost, tj. stále zvyšuje rozsah zveřejňovaných informací o léčivých přípravcích včetně informací o jejich bezpečnosti, které jsou zpřístupňovány veřejnosti. Do tohoto

programu také spadá EudraVigilance Access Policy, což je postupné zveřejňování údajů z databáze EudraVigilance o hlášených nežádoucích účincích. První veřejný přístup do údajů o hlášených nežádoucích účincích byl zprovozněn 31. 5. 2012 na webové stránce www.adrreports.eu.

První zatím veřejně dostupné údaje se týkají asi 650 léčivých přípravků a účinných látek registrovaných evropskou centralizovanou procedurou, tj. zaregistrovaných současně ve všech zemích EU. Informace jsou dostupné ve všech oficiálních jazycích EU, tedy i v češtině. Postupně budou dostupné údaje zveřejňovány i pro všechny ostatní léčivé přípravky než jen ty s centralizovanou registrací.

Nežádoucí účinek je nepříznivá a nezamýšlená reakce způsobená užitím léčivého přípravku, ať už v souladu s podmínkami registrace nebo mimo ně, včetně předávkování, nesprávného použití, zneužití nebo medikační chyby. Hlášené případy, které jsou soustředěny v databázi EudraVigilance, jsou však pouze podezření na nežádoucí účinky, nemusí znamenat, že pozorovaná reakce skutečně souvisí s užívaným lékem. Proto zveřejněné údaje o počtu nahlášených reakcí určitého typu nelze použít k určení pravděpodobnosti výskytu nežádoucích účinků nebo k označení škodlivosti léčivého přípravku.

Jak chápat hlášené nežádoucí účinky

Každý lék může mít různé nežádoucí účinky. Neexistuje látka, která by měla léčivé účinky a přitom byla zcela bezpečná. U každé látky, používané k léčení pacientů, je však důležité, aby léčebné přínosy převažovaly nad možnými riziky. Proto po zahájení užívání každého nového léčivého přípravku v klinické praxi probíhá kontinuální sledování jeho bezpečnosti a neustálé porovnávání léčivých přínosů se zjištěnými riziky. Na trhu zůstávají pouze takové léčivé přípravky,

jejichž přínosy převažují nad riziky, včetně postupně se objevujících nových dosud neznámých rizik. Na druhé straně však doložené nežádoucí účinky se nikdy netýkají všech léčených osob, naopak většina léčených pacientů zpravidla nežádoucí účinky nepocítí.

Pokud lékař, farmaceut nebo jiný zdravotnický pracovník či sám pacient pozorují možný nežádoucí účinek nějakého léčivého přípravku, mají takovou skutečnost nahlásit národní lékové autoritě (v ČR Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv) nebo farmaceutické firmě, která je zodpovědná za daný přípravek. Čím více přijde podobných hlášení, tím lépe lze posoudit jejich skutečný vztah k léčivému přípravku. Samotné hlášení je jen kamínkem v mozaice celkové bezpečnosti daného přípravku, je nezbytnou součástí hodnocení bezpečnosti, ale samo o sobě nemusí znamenat skutečný bezpečnostní problém. Může jít o reakci vyvolanou nikoli léčivým přípravkem, ale chorobou, pro kterou je přípravek podáván, nebo i vyvolanou něčím, co s léčbou vůbec nespojuje. Teprve hodnocení mnoha podobných hlášení spolu s dalšími údaji (z preklinických, klinických a epidemiologických studií a z literatury) může prokázat nové bezpečnostní riziko. Při posuzování samotných hlášení proto nelze dělat závěry o bezpečnosti léčivého přípravku, ani větší počet podobných hlášení ještě nevypovídá o riziku. Pokud je například po jednom přípravku hlášeno mnohem více nežádoucích účinků než po jiném, nemusí to vůbec znamenat, že první je méně bezpečný. Důvodem může být třeba mnohem vyšší spotřeba jednoho z přípravků, jiný způsob používání jednoho z přípravků nebo zvýšená motivace pro častější hlášení určitého typu reakce.

Jak prohlížet stránky www.adrreports.eu

Na vstupní stránce po volbě jazyka (cs) klikněte na odkaz vpravo **Hledat**

hlášení. Nejprve je třeba přečíst a odsouhlasit **Prohlášení**, které obsahuje základní informace o tom, jak interpretovat zjištěné údaje. Poté se objeví nabídka **Vyhledání podle názvu léčivého přípravku nebo léčivé látky**. Po zvolení počátečního písmene názvu se otevře seznam všech léčivých přípravků/látek začínající tímto písmenem (v současné době pouze těch, registrovaných evropskou centralizovanou procedurou). Po kliknutí na název se otevře stránka týkající se zvoleného přípravku/látky. Další údaje jsou už pouze v angličtině. Z horní lišty lze vybrat: **Number of individual cases** (celkový počet všech hlášení, dělení podle věku, pohlaví, zda je nebo není hlášeno z EU), **Number of individual cases by reaction groups** (grafické rozdělení nežádoucích účinků podle počtu určitých typů reakcí, resp. skupin reakcí – např. poruchy krevního a lymfatického systému, srdeční poruchy apod., opět lze zvolit rozdělení podle věku, pohlaví, původce hlášení a zda je nebo není hlášeno z EU), **Number of individual cases for a selected reaction group** (rozdělení počtu reakcí do grafů podle jednotlivých typů reakcí a dále podle věku, pohlaví, původce hlášení a zda je nebo není hlášeno z EU), poslední možnost je **Number of individual cases for a selected reaction** (počty reakcí konkrétního typu, opět rozdělené podle věku, pohlaví, původce hlášení a navíc podle výsledku reakce – fatální, neuzdravena, neurčeno, uzdravena, uzdravena s následky, neznámo). Vlevo nahoře lze zvolit na liště **„Reaction groups“** jednu ze širších skupin reakcí (např. poruchy krevního a lymfatického systému), poté níže je lišta jednotlivých konkrétních reakcí v rámci dané skupiny (např. agranulocytóza, anémie atd.)

Některé grafy jsou na první pohled matoucí, protože na ose x musí být vždy několik dílků. Proto tam, kde je málo reakcí, např. jen jedna, je dělení na ose x např. 0-0-1-1-1.

Současné zpřístupnění některých údajů z databáze EudraVigilance je jen orientačním nahlédnutím mezi

hlášené případy. Lze je použít například k ověření, zda podezřelá reakce zjištěná u pacienta byla po daném léčivém přípravku už někdy pozorována, zda jen výjimečně či opakovaně.

Čím více údajů bude v databázi podezření na nežádoucí účinky

shromážděno, tím lépe bude možno ze shromážděných údajů hodnotit, které nežádoucí účinky mají skutečně vztah k podání léčivého přípravku a jakým způsobem je vhodné nově popsané riziko co nejvíce omezit. Hodnocení údajů z celoevropské databáze EudraVigilance pravidelně

probíhá, podle potřeby je doplňováno dalšími údaji o bezpečnosti a díky tomuto systému bylo už zjištěno mnoho nových bezpečnostních rizik, která vedla k bezpečnostním opatřením, chránícím léčené pacienty.

Domperidon a prodloužení QT intervalu

Některé epidemiologické studie ukázaly, že domperidon může být spojován se zvýšeným rizikem závažných ventrikulárních arytmií nebo s náhlou srdeční smrtí.

Riziko může být vyšší u pacientů starších než 60 let nebo při užívání denních dávek vyšších než 30 mg.

Domperidon je nutné u dospělých i dětí užívat v co nejnižší účinné dávce.

Domperidon je antagonist dopaminu s antiemetickým a prokinetickým účinkem. Je indikován k léčbě různých dyspeptických obtíží spojených s opožděným vyprazdňováním žaludku, gastroezofageálním refluxem a zánětem jícnu, jako je pocit plnosti v epigastriu, pocit časně nasycenosti, abdominální distenze, bolesti v epigastriu, říhání, eruktace, flatulence, nauzea, zvracení, pálení žáhy s nebo bez regurgitace. Další indikací je nauzea a zvracení funkčního, organického, infekčního či dietetického původu nebo způsobeného radioterapií či léky,

a dále nauzea a zvracení navozené agonisty dopaminu, které jsou užívány při Parkinsonově chorobě (levodopa a bromokryptin). Dospělým pacientům a dětem nad 12 let a nad 35 kg se doporučuje dávka 1–2 tablety 3–4× denně, s denním maximem 8 tbl. V ČR je s obsahem domperidonu na trhu léčivý přípravek Motilium, který je dostupný jednak jako volně prodejný (balení 10x10 mg) anebo je jeho výdej vázán na recept (balení 30x10 mg).

Léčivé přípravky obsahující účinnou látku domperidon jsou na trhu přes 30 let. Souvislost s prodloužením QT intervalu je známá od 80. let minulého století. Intravenózní forma, byla kvůli riziku prodloužení QT intervalu v roce 1985 stažena z trhu. V roce 2002 byla maximální denní dávka stanovena na 80 mg. V roce 2006 bylo opět diskutováno kardiovaskulární riziko a do textů doprovázejících přípravek přidána informace o možném prodloužení QT intervalu.

V říjnu 2010 v Belgii vyšel v populárně naučném časopise článek o 400 úmr-

tích souvisejících s užíváním domperidonu, který vyvolal velký zájem odborné i laické veřejnosti. Nepodařilo se uspokojivě vyjasnit, z jakého zdroje pocházely použité informace o počtu úmrtí.

V odborné literatuře byly v roce 2010 publikovány dvě nové epidemiologické studie, týkající se rizika ventrikulárních arytmií nebo náhlé srdeční smrti a jejich pravděpodobné spojitosti s domperidone. Zvýšené riziko bylo popsáno v souvislosti s vyššími užitými dávkami domperidonu (nad 30 mg denně) či u pacientů starších než 60 let.

Domperidon by se měl užívat s opatrností v kombinaci s dalšími léky, které prodlužují QT interval, především u pacientů se stávajícím prodlouženým srdečním vedením (hlavně u prodlouženého QT intervalu) a u pacientů s významnou poruchou elektrolytů anebo se základním srdečním onemocněním, jako je např. městnavé srdeční selhání.

Metoklopramid a nová doporučení pro použití u dětí

Metoklopramid je kontraindikován u dětí mladších než 1 rok kvůli zvýšenému riziku rozvoje extrapyramidových poruch.

Perorální formy léčivých přípravků obsahujících metoklopramid nejsou doporučeny dětem a mladistvým.

Parenterální forma metoklopramidu je u dětí starších než jeden rok indikována pouze k léčbě pooperační nausey a zvracení. Použití v ostatních indikacích se u dětí a mladistvých nedoporučuje.

Metoklopramid patří mezi antiemetika stimulující motilitu trávicího ústrojí. Má cholinomimetické i dopaminergní účinky. Působí jako centrální antagonist dopaminových receptorů a má také periferní cholinergní účinky na svalovinu žaludku a střeva, kde stimuluje kontraktilitu. Metoklopramid je určen k léčbě poruch motility horních částí zažívacího traktu.

Rovněž se používá k usnadnění některých diagnostických vyšetření.

V průběhu evropského hodnocení poměru přínosů a rizik při použití u dětí, byla přehodnocena především rizika extrapyramidových poruch. Farmakokinetická data u novorozenců ukázala, že clearance metoklopramidu je u novorozenců snižena. Z pore-

gistračních údajů vyplynulo, že riziko rozvoje extrapyramidových poruch je vyšší u dětí mladších než 1 rok v porovnání se staršími dětmi a adolescenty do 18 let. Proto bylo použití pro děti mladší než 1 rok kontraindikováno.

Poměr přínosů a rizik perorálních forem metoklopramidu není pro populaci do 18 let pozitivní a proto bylo

podání perorálních forem také kontraindikováno.

Pro parenterální formu v indikaci pooperační nauzey a zvracení zůstává poměr přínosů a rizik pozitivní.

SSRI a zvýšené riziko mužské neplodnosti

Ze studií publikovaných v literatuře vzešel signál, který v roce 2010 vedl k přehodnocení vlivu paroxetinu na kvalitu spermií a následně na mužskou fertilitu.

Následně bylo rozhodnuto o nutnosti přezkoumání ostatních selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu (SSRI) s cílem zjistit, zda se jedná o účinek celé skupiny. Přehodnocení vzalo v úvahu všechny dostupné klinické, neklinické a postmarketingové údaje (včetně informací o hodnocení kvality spermií a neplodnosti) pro fluvoxamin, citalopram, escitalopram, fluoxetin a sertralin.

Z toxikologického hlediska jsou data, poskytnutá držiteli rozhodnutí o registraci týkající se zvířat v rámci třídy SSRI více konzistentní, než bylo pozorováno v publikacích. U všech SSRI kromě sertralinu byla pozorována reprodukční toxicita.

U fluvoxaminu byly pozorovány nežádoucí účinky při trojnásobných plazmatických hladinách, než kterých je dosaženo u lidí v klinické praxi, což

nevylučuje klinický význam, stejně jako individuální variabilitu. Klinická data o dopadu na plodnost nebyla sledována.

U citalopramu byla sledována reprodukční toxicita při vyšší expozici, než jaké je dosaženo v praxi u lidí. Klinická data nepotvrzují reprodukční toxicitu pro escitalopram u lidí a pro citalopram nebyla zkoumána.

Data pro fluoxetin získaná ze studií na zvířatech naznačují, že by fluoxetin mohl mít vliv na kvalitu spermií, ale vliv na plodnost byl sledován pouze v případě překročení maximální dávky. Tyto nálezy nejsou potvrzeny klinickými daty. Na základě dat získaných od zvířat bylo uzavřeno, že sertralin nemá žádný vliv na plodnost.

Data získaná od zvířat jsou sice rozdílná, ale přesto lze celkově konstatovat, že SSRI mohou ovlivňovat kvalitu spermií. Většina SSRI je spojena s účinky na reprodukci při vyšších hladinách, než byly dosaženy u lidí. Spontánní hlášení u některých SSRI

prokázala, že je účinek na kvalitu spermií reverzibilní. Přesto získaná data nepodporují signál účinku SSRI na mužskou plodnost, vliv na lidskou plodnost zatím nebyl pozorován. Pouze u sertralinu údaje týkající se zvířat neprokázaly vliv na parametry plodnosti.

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) uzavřela hodnocení s doporučením, aby výše uvedené informace o účinku SSRI na kvalitu spermií a mužskou plodnost byly zahrnuty do informace o přípravku.

PhVWP Monthly report of safety concerns, guidelines and general matters, March-2012- Issue number: 1203 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf

Agreed wording in SmPC and PIL http://www.hma.eu/fileadmin/dati/en/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/PhVWP_Recommendations/SSRIs_and_possible_increased_risk_of_male_infertility/CMDhPhVWP0502012.pdf

Děkujeme všem lékařům, kteří hlásí nežádoucí účinky, s nimiž se setkali u svých pacientů.