farmakovigilance
BEZPEČNÁ LÉČIVA

5. ročník 2/2012

Nežádoucí účinky léčiv

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

Dabigatran (Pradaxa) a přehled nahlášených nežádoucích účinků a připomenutí některých zásad bezpečného používání

Od začátku roku 2012 bylo SÚKL nahlášeno sedm podezření na závažné nežádoucí účinky spojené s užíváním léčivého přípravku Pradaxa, v pěti případech se jednalo o krvácivé komplikace různého rozsahu, v jednom případě šlo o selhání účinnosti a v jednom případě o gastrointestinální intoleranci (bolest v epigastriu). Z pěti nahlášených případů krvácivých komplikací byly dva fatální. Celkem bylo od uvedení přípravku na trh v České republice (tedy od září 2008) nahlášeno 12 případů nežádoucích účinků, u kterých bylo vysloveno podezření na souvislost s léčbou dabigatranem. O krvácivé komplikace se jednalo v osmi případech, ve čtyřech z nich došlo k úmrtí. Nutné je ale poznamenat, že ne ve všech případech je kauzální souvislost s podáváním Pradaxy zřejmá a v jiných případech byl vedle podávání Pradaxy identifikován další rizikový faktor, který k rozvoji krvácení přispěl. Některé případy nebyly popsány dostatečně podrobně, jiné jsou zkreslené např. předchozím ovlivněním koagulace warfarinem (v tomto ohledu připomínáme potřebu nasazovat Pradaxu až poté, co hodnota INR poklesne pod 2) nebo souběžným užíváním dronedaronu (antiarytmikum obsažené v léčivém přípravku Multaq). Souběžné užívání dabigatranu a dronedaronu může vést ke zvýšení plazmatických hladin dabigatranu[1] a tedy k vyššímu riziku krvácení. Jiný závažný případ krvácení byl nahlášen u pacienta, u kterého byla později diagnostikována cévní malformace v oblasti céka, u jiného pacienta byl diagnostikován tumor střeva.

Více než polovina všech nahlášených podezření na nežádoucí účinky byla hlášena za poslední tři měsíce a v pěti z těchto sedmi případů se jednalo o použití Pradaxy v indikaci prevence cévní mozkové příhody a systémové embolizace u pacientů s nevalvulární fibrilací síní. V této indikaci byla Pradaxa v dávce 110 a 150 mg v České republice uvedena na trh v září 2011. Uvedení dabigatranu na trh v této indikaci bylo doprovázeno značným očekáváním. Ve srovnání se standardní léčbou, kterou pro tyto pacienty představuje warfarin, je použití dabigatranu na první pohled pohodlnější. Zásadní výhoda, kterou dabigatran oproti warfarinu poskytuje, je fakt, že léčba nemusí být provázena opakovaným sledováním parametrů koagulace a případnými úpravami dávkování jako u warfarinu. Další výhodou oproti warfarinu je nezávislost účinku na dietě a menší množství známých lékových interakcí. Stejně jako u warfarinu je však nejzávažnějším rizikem doprovázejícím léčbu dabigatranem riziko krvácení, včetně závažného krvácení, které může mít fatální následky. Zkušenosti po uvedení přípravku na trh ukázaly, že řada případů závažného krvácení u pacientů užívajících Pradaxu se vyskytla u starších pacientů a u pacientů s poškozenou funkcí ledvin. Byly hlášeny i případy u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, u kterých je léčba dabigatranem kontraindikována. Při porušených renálních funkcích se zvyšují plazmatické hladiny dabigatranu a tím riziko krvácení. Starší věk a poškození renálních funkcí jdou často ruku v ruce, s ohledem na riziko krvácení po dabigatranu jsou ale nezávislými rizikovými faktory. Riziko krvácení je vyšší u pacientů starších 75 let, i pokud jsou jejich renální funkce v pořádku. S ohledem na indikaci pro podávání Pradaxy a s ohledem na přítomnost dalších rizikových faktorů se u starších pacientů a u pacientů se středně těžkým poškozením funkce ledvin (CrCL 30–50 ml/min, tj. 0,5 – 0,83 ml/s) doporučuje snížení dávky. Pro bližší podrobnosti odkazujeme na Souhrn údajů o přípravku[2]. Snížení renálních funkcí může být dlouhou dobu klinicky asymptomatické, proto je doporučeno před nasazením léčby u každého pacienta zhodnotit funkce ledvin výpočtem clearance kreatininu. Funkce ledvin by měla být v případě dlouhodobého podávání opakovaně zhodnocena pokaždé, když je podezření na možné zhoršení (např. u souběžné dehydratace nebo léčby nefrotoxickými látkami). U pacientů starších 75 let by měla být funkce ledvin dále zhodnocena nejméně jednou ročně nebo v případě potřeby i častěji. Vyšší expozice dabigatranu a tedy vyšší riziko krvácivých komplikací se očekává vedle skupiny pacientů starších 75 let a vedle pacientů se středně těžkou poruchou funk-

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Dabigatran (Pradaxa) a přehled nahlášených nežádoucích účinků a připomenutí některých zásad bezpečného používání
▸ **strana 1**

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených v roce 2011
▸ **strana 2**

Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2011
▸ **strana 2**

Paracetamol i.v. a možné riziko předávkování u dětí a osob s nízkou hmotností
▸ **strana 3**

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza jako nežádoucí účinek – připomenutí nejrizikovějších látek
▸ **strana 4**

Stroncium ranelát a nové kontraindikace a závažné kožní reakce
▸ **strana 5**

Inhibitory protonové pumpy – riziko kostních fraktur
▸ **strana 5**

Topický ketoprofen – připomenutí rizika fotosenzibility
▸ **strana 6**

Antiepileptika a kostní poruchy
▸ **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

ce ledvin také u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) a u pacientů současně užívajících inhibitory glykoproteinu P (např. amiodaron).

Připomínáme, že biologická dostupnost dabigatranu a tím riziko krvácení se také významně zvyšuje při podání bez obalu tobolky (užívání jejího obsahu rozmíchaného v potravě nebo tekutině). Je nutné se takovému způsobu podávání vyhnout.

Rozvaha o úpravě dávkování musí být komplexní, je nezbytné zvážit výše zmíněné stavy vedoucí ke zvýšené expozici dabigatranu, stejně jako ostatní rizikové faktory, které mohou riziko krvácení zvyšovat, tj. především expozice dalším látkám ovlivňujícím hemostázu, vrozené a získané poruchy hemostázy, stavy predisponující ke krvácení, jako jsou esofagitida, gastritida, vředová choroba, nedávné krvácení v anamnéze nebo nedávný invazivní lékařský zákrok nebo závažnější zranění. Individualizace dávkování, tak jako je tomu v případě warfarinu, zatím u dabigatranu není možná. Výhoda spočívající v tom, že efekt léčby není nutno monitorovat a dávku upravovat v závislosti na výsledku, je výhodou pouze v jistém slova smyslu. Je nutné si uvědomit, že nemožnost individualizace dávkování může vést u některých pacientů k nadměrné expozici a s ní spojeným rizikům krvácivých komplikací. K dispozici jsou zatím pouze omezené možnosti, jak antikoagulační účinek dabigatranu měřit. Orientační informaci může poskytnout běžně dostupný aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT). Jeho limitace ale spočívají v omezené citlivosti a to především při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Přesnější test hodnotící antikoagulační účinek dabigatranu, tzv. dilutovaný trombinový čas (dTT), díky němuž je možné stanovit koncentraci dabigatranu v testované plazmě, může poskytnout informaci, zda je u pacienta možné očekávat zvýšené riziko krvácení a může pomoci v rozvaze o snížení podávané dávky.

Toto připomenutí není míněno jako vyčerpávající shrnutí bezpečnostního profilu dabigatranu, ale mělo by vést k zamyšlení nad tím, že každý léčivý přípravek má své přínosy, ale na druhé straně také rizika, která nelze opomíjet, i když se jim často nevěnuje taková pozornost jako očekávaným benefitům. K novým léčivým přípravkům je nutno přistupovat s opatrností o to větší, že jejich používání ještě není dostatečně zažito. Některá rizika zatím nemusí být známa a o jiných můžeme mít pouze omezené vědomosti.

Literatura:

1. SPC léčivého přípravku Multaq: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf
2. SPC léčivého přípravku Pradaxa: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf

Nejzávažnějším rizikem léčby dabigatranem jsou závažné krvácivé komplikace. Celosvětově bylo od uvedení přípravku na trh nahlášeno již více než 250 smrtelných krvácivých komplikací v průběhu této léčby. V řadě případů k těmto závažným nežádoucím účinkům přispěl fakt, že dabigatran nebyl používán v souladu s doporučeními uvedenými v SPC.

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených v roce 2011

Státní ústav pro kontrolu léčiv shromažďuje hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ), které se vyskytnou na území České republiky. Hlášení by zdravotničtí pracovníci měli zaslat přímo na SÚKL (http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek) nebo mohou využít možnosti nahlásit je prostřednictvím držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutické společnosti), kteří pak získané informace zasílají také na SÚKL. V roce 2011 bylo zasláno celkem 2387 hlášení NÚ, z nich 1542 zaslali zdravotničtí pracovníci a 845 držitelé rozhodnutí o registraci.

Zdravotničtí pracovníci zaslali o 519 hlášení více než v roce 2010.

Oddělení farmakovigilance děkuje všem zdravotnickým pracovníkům, kteří v roce 2011 nahlásili podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku.

Z 2387 zpracovaných hlášení bylo 1745 závažných a 614 nezávažných případů nežádoucích účinků. Závažný nežádoucí účinek je takový, který ohrozí život, způsobí smrt, vyžaduje hospitalizaci nebo ji prodlouží, významně omezí schopnosti, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená anomálie u potomků.

Z celkového počtu hlášení NÚ souviselo 817 s podáním vakcíny, z nich 391 hlášení bylo po BCG vakcinaci.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků, která zasílají zdravotničtí pracovníci, jsou jedinečným zdrojem informací o používání léčivých přípravků v klinické praxi. Za přispění zdravotnických pracovníků je tak možné zjistit dosud nepopsaná rizika související s podáním léčivých přípravků, prostudovat je a informovat zdravotníky i pacienty o možnostech prevence nově identifikovaných rizik.

Systém spontánního hlášení má však své limitace. Nejvýznamnější z nich je podhlásivost, což znamená, že ne všechny nežádoucí účinky, které by měly být nahlášeny, nahlášeny jsou. Při přenesení údajů o výskytu nežádoucích účinků v epidemiologických studiích na počet lékařů v České republice vychází, že u nás hlásí přibližně jen 1 % z lékařů, přičemž ve skutečnosti se každý lékař setká za rok s několika nežádoucími účinky. Tím, že zdravotník nenahlásí nežádoucí účinek, se kterým se setkal u svého pacienta, mohou **uniknout informace** důležité pro zdraví ostatních pacientů užívajících přípravek.

V hlášeních, která SÚKL dostává z území ČR, je možné každoročně sledovat obdobné trendy. Třetinu až polovinu hlášení tvoří hlášení po vakcinaci a z těchto hlášení velkou část tvoří hlášení po podání BCG. BCG vakcína již není podávána plošně, je tak možné očekávat, že hlášení nežádoucích účinků po jejím podání bude ubývat. O nežádoucích účincích hlášených v souvislosti s podáním vakcín pojednává samostatný článek níže. Hlášení po podání jiných léčivých přípravků než vakcín se nejčastěji objevují izolovaně, po jednom případu na každý léčivý přípravek. Hlášení se mnohdy začnou objevovat poté, co je zveřejněna informace o novém nežádoucím účinku. Příkladem je hlášení osteonekrózy čelisti po léčbě bisfosfonáty. Dokud nebyla souvislost popsána, nezaznamenali jsme z území České republiky žádný případ, po zveřejnění informace (odbornými médii a komunikací SÚKL) se hlášení začala objevovat. Nezměnila se však frekvence jejich výskytu, pouze frekvence jejich hlášení.

V následujícím textu se budeme podrobněji věnovat léčivým přípravkům nebo skupinám přípravků, po kterých byly v roce 2011 nejčastěji hlášeny nežádoucí účinky z České republiky. Pouze z frekvence hlášení nežádoucích účinků není možné odvodit bezpečnostní profil látek, protože frekvence hlášení může být zkreslena mnoha různými faktory. Především je nutno brát do úvahy výše uvedenou podhlásivost, což znamená, že je nutno počítat s tím, že hlášený počet případů může být jen malým zlomkem skutečného výskytu. Dalším velmi významným faktorem je spotřeba léčivého přípravku a s ní související počet exponovaných pacientů, dále skutečná incidence výskytu nežádoucích účinků po podání jednotlivých látek, možný specifický zájem určité skupiny odborníků na zdůraznění nějakého rizika a rozdílná ochota zdravotnických pracovníků jednotlivých odborností hlásit nežádoucí účinky. Zaznamenávána jsou pouhá podezření na nežádoucí účinky, kauzální vztah v některých případech nemusí existovat.

Mezi účinné látky, které se v loňském roce nejčastěji objevovaly v hlášení nežádoucích účinků, patří antiinfektiva (amoxicilin s/bez kyseliny klavulanové, kotrimoxazol, klari-

thromycin), kontraceptiva, kontrastní látky, statiny, nesteroidní antirevmatika či ACE inhibitory. V následujícím textu jsou účinné látky nebo jejich skupiny řazeny podle počtu obdržených hlášení.

Hormonální kontracepce

Po podání perorálních hormonálních kontraceptiv určených k prevenci nechtěného otěhotnění bývají podezření na nežádoucí účinky hlášena v porovnání s ostatními léčivými přípravky častěji. Souvisí to s jejich relativně vysokými spotřebami i s vysokými nároky kladenými na bezpečnost jejich používání. V roce 2011 bylo po podání perorálních hormonálních kontraceptiv nahlášeno 70 podezření na nežádoucí účinky. V 57 případech šlo o vyžádaná hlášení, která byla sesbírána za blíže nespecifikované časové období v rámci dotazníkové akce pořádané Českou pediatrickou společností ve spolupráci s oddělením klinické hematologie, nazvané Kontraceptiva a trombotické/tromboembolické příhody u dorostenek po kontraceptivech. Ve všech těchto případech šlo o různé podoby tromboembolické nemoci u dospívajících dívek, které užívaly perorální hormonální kontraceptiva. V dalších třech případech byla tromboembolická nemoc v rámci této dotazníkové akce zaznamenána při používání antikoncepčních náplastí (přípravek Evra). Tromboembolická nemoc měla různé projevy od lýtkové trombózy, přes stehenní a pánevní trombózu, včetně několika nejzávažnějších případů trombózy mozkových žilních splavů a včetně případů plicní embolie. V jednom případě byla vedle trombózy mozkového žilního splavu hlášena také ischemická cévní mozková příhoda, v jiném případě bylo vedle trombózy mozkového žilního splavu hlášeno také subarachnoidální krvácení. U řady pacientek, nikoli však u všech, byla prokázána trombofilní dispozice (nejčastěji Leidenská mutace) a další rizikové faktory, které mohly k rozvoji trombózy přispět (např. úraz, fixace končetin, cestování nebo anatomické odchylky cévního řečiště vedoucí k útlaku žil). Mimo tato vyžádaná hlášení SÚKL obdržel dalších 13 podezření na nežádoucí účinky perorálních kontraceptiv, z nichž v dalších šesti případech byla nahlášena tromboembolická nemoc, včetně jednoho případu chlopenní insuficience doprovázející masivní plicní embolii a jednoho smrtelného případu plicní embolizace. V sedmi případech bylo hlášeno selhání kontracepčního účinku a vznik nechtěné gravidity. Vůbec nejčastěji byla hlášena podezření na nežádoucí účinky kombinovaných perorálních kontraceptiv obsahujících cyproteron acetát, dále gestoden, norgestimát a desogestrel. Osm případů podezření na nežádoucí účinky bylo nahlášeno po podání depotní injekční antikoncepce (přípravek Sayana). Ve všech těchto případech se jednalo o reakce v místě podání a blíže je o nich pojednáno v minulém čísle tohoto zpravodaje (Informační zpravodaj nežádoucí účinky 1/2012).

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahujících amoxicilin

Přípravky s obsahem amoxicilinu byly v roce 2011 nejčastěji uváděné mezi přípravky podezřelými z vyvolání nežádoucího účinku (celkem 61 hlášení s různým počtem reakcí). Jednalo se o amoxicilin samostatný či v kombinaci s kyselinou klavulanovou (inhibitor betalaktamázy), ve formách pro perorální podávání i pro intravenózní aplikaci. Nejčastěji nahlášeným nežádoucím účinkem byly kožní projevy (49 případů). Jednalo se o toxoalergický exantém, kopřivku, generalizovaný exantém, svědění. Tyto reakce jsou očekávané a mají doloženou frekvenci výskytu 1 případ na 100-1000 léčených pacientů. Byl nahlášen také 1 případ erythema multiforme, který se vyskytuje vzácně (méně než u 1 z 1000 pacientů). Další skupinou hlášených reakcí byly gastrointestinální obtíže (5 případů), nejčastěji průjem, nauzea, zvracení, gastroenteritida, i tyto nežádoucí účinky jsou očekávané. Edémy v obličeji byly hlášeny ve 2 případech, což je očekávaný nežádoucí účinek s neznámou četností výskytu. U dvou pacientů byla hlášena dušnost, kterou však lze vysvětlit anamnézou pacienta a onemocněním, pro které byla antibiotická léčba nasazena.

Pro úplnost uvádíme také informace o hlášení podezření na nežádoucí účinky u **ostatních látek ze skupiny betalaktamových antibiotik** - hlášeny byly zejména kožní potíže (11 případů), většinou generalizované s nutností hospitalizace. Po podání benzylpenicilinu a oxacilinu byly nahlášeny také dvě akutní hypersenzitivní reakce anafylaktického charakteru, které po léčbě odezněly. U oxacilinu se objevil případ febrilní neutropenie a agranulocytózy po i.v. podání, tyto reakce jsou uvedeny v SPC s neznámou frekvencí výskytu.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahující kotrimoxazol (kombinace sulfamethoxazolu a trimetoprimu)

Nežádoucí účinky po perorálním podávání této kombinace (celkem 41 hlášení) se týkaly především kožních projevů (39 případů) různého charakteru: toxoalergický exantém, většinou generalizovaný (v 10ti případech), vyrážka, kopřivka, makulopapulózní exantém, svědění a pálení kůže. Kožní reakce jsou dle SPC očekávané, s doloženou frekvencí výskytu u více než 1 % léčených. Očekávané byly i tyto ostatní nahlášené reakce: 1 edém obličeje (vyskytuje se u méně než 1 léčeného z 10 000), 2 lékové horečky (výskyt u 0,1–1 % léčených)) a 2krát abdominální bolesti (výskyt u více než 1 % léčených). Neočekávaná nahlášená reakce byla opakované krvácení z nosu, které postupně vymizelo, ale pro nedostatek dalších informací nelze souvislost s podáním kotrimoxazolu potvrdit ani vyloučit.

Jodované rentgen kontrastní látky

Jodované rentgen kontrastní látky se stejně jako v minulosti drží na předních příčkách v počtu nahlášených podezření na nežádoucí účinky. V roce 2011 bylo nahlášeno celkem 34 hlášení podezření na nežádoucí účinky jodovaných rentgen kontrastních látek. Vůbec nejčastěji bylo hlášeno podezření na nežádoucí účinky jomeprolu (přípravek Iomeron, celkem 14 případů) a jopromidu (přípravek Ultravist, celkem 12 případů). Shodně tři případy nežádoucích účinků byly nahlášeny po podání přípravků Omnipaque a Visipaque a dva po podání přípravku Xenetix. Ve 23 případech se jednalo o závažné nežádoucí účinky (v sedmi z nich bylo nahlášeno ohrožení života pacienta), v žádném případě nedošlo k úmrtí pacienta. Ve zbylých 11 případech šlo o nezávažné nežádoucí účinky. Ve všech případech se jednalo o známé nežádoucí účinky charakteru reakce po podání, nejčastěji šlo o projevy hypersenzitivity. Hlášeny byly především tyto reakce a jejich různé kombinace: erytém, exantém (včetně generalizovaného), urtika, otok (nejčastěji otok očních víček), nauzea, zvracení a dušnost. Ve dvou případech byl hlášen anafylaktický šok, v obou případech po podání jomeprolu.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahující inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI, antihypertenziva)

Celkový počet hlášení podezření na nežádoucí účinek látek ze skupiny ACEI je 33, přičemž nejčastěji byly v hlášení uvedeny látky ramipril (17) a perindopril (12). Spektrum nahlášených nežádoucích účinků je u obou látek podobné a očekávané – otoky končetin (5), angioedémy (5) až Quinckeho edém (2 případy), suchý kašel, gastrointestinální obtíže u 3 pacientů (nauzea, zvracení, bolesti břicha) a kožní projevy (zčervenání a svědění kůže, vyrážka). Vyskytly se také nežádoucí účinky spojené s prudkou změnou krevního tlaku – tachykardie, dušnost, bolest hlavy, hypotenze (pouze jednotlivě). Byla nahlášena také psoriatiformní dermatitida, která se vyskytuje vzácně. Neočekávanou reakcí byla fotosenzitivní reakce po užívání perindoprilu, která se ale vyskytuje u jiných látek ze skupiny ACEI. Zajímavým hlášením bylo hlášení na přechodnou impotenci pacienta, které se vztahovala pouze ke konkrétnímu generickému přípravku a po změně léku na původní originální přípravek reakce vymizela. Souvislost s podáním generika však není možné potvrdit ani vyvrátit.

Nesteroidní antirevmatika (NSA) podávaná celkově

V r. 2011 byla mezi NSA nejčastěji hlášena podezření na nežádoucí účinky po podání léčivých přípravků s obsahem ibuprofenu – celkem 15 případů. Nejčastěji byly hlášeny alergické reakce (10×). Jednalo se o urtiky, toxoalergické exantémy (ve 3 případech generalizované), vaskulitidy nebo pálení sliznice konečníku, 2× bylo hlášeno krvácení z GIT (hemateméza a rektální hemoragie), 1× byly hlášeny GIT potíže (nauzea, zvracení, zácpa). Ve zbylých případech se jednalo jednou o lékovou intoxikaci a jednou o peroperační krvácení při chybě v medikaci.

Dále bylo hlášeno 8 případů nežádoucích účinků po podání diklofenaku, opět se nejčastěji jednalo o alergické reakce (6×) – kožní exantémy, vaskulitida, 1× byly hlášeny otoky v obličeji s horečkou, 1× ospalost.

Na ostatní NSA byly hlášeny pouze jednotlivé případy nežádoucích účinků, avšak někdy velmi závažné (toxická epidermální nekrolýza po nimesulidu, anafylaktická reakce po meloxikamu).

Nejčastěji hlášenými reakcemi po NSA v r. 2011 byly hypersenzitivní reakce. Tyto reakce jsou u některých NSA dokumentovány

s frekvencí výskytu 0,1-1 %, velmi závažné reakce s frekvencí výskytu méně než 1 případ na 10 000 pacientů.

Statiny

V průběhu r. 2011 SÚKL obdržel 17 hlášení, z toho 7 u přípravků obsahujících atorvastatin a 10 u přípravků obsahujících rosuvastatin. Mezi nejčastějšími hlášenými byly nežádoucí účinky týkající se svalových poruch (11), jaterních poruch (2), hyperglykémie (2) a bolesti kloubů (2).

Spektrum ***svalových nežádoucích účinků*** bylo od bolestí svalů (5), izolovaného a reverzibilního zvýšení plazmatické CK (2) až po rhabdomyolýzu (4), ve 3 případech i s renálním selháním. U hlášení s rhabdomyolýzou se jednalo ve 3 případech o kombinovanou hypolipidemickou léčbu (atorvastatin + fenofibrát, rosuvastatin + fenofibrát, atorvastatin + fenofibrát + ezetimib). Renální selhání se vyskytlo 2× v akutní a reverzibilní formě (atorvastatin, rosuvastatin + fenofibrát), v případě kombinace atorvastatin + fenofibrát + ezetimib bylo renální selhání přetrvávající, s tubulárním poškozením a s nejasnou prognózou, v době nahlášení pacient zatím nepotřeboval dialýzu.

Případy ***jaterních nežádoucích účinků*** zahrnovaly zvýšení jaterních testů + ikterus po podání atorvastatinu (1) a jaterní poškození při současném podávání atorvastatinu a nimesulidu.

Případy ***hyperglykémie*** byly spojeny s podáváním rosuvastatinu: nově vzniklá hyperglykémie, která vyústila do hyperglykemické krize a vyžádala si hospitalizaci (1) a případ dekompenzace diabetu při změně léčby ze simvastatinu na rosuvastatin (1).

Byly nahlášeny také 2 případy ***bolesti kloubů*** spojené s podáváním rosuvastatinu.

Nahlášené nežádoucí účinky patří mezi očekávané. Riziko závažných případů rhabdomyolýzy je zvýšené u kombinované hypolipidemické léčby (s ezetimibem, s fibráty). Riziko jaterního poškození se může zvýšit při současném podávání statinu a nimesulidu, vyskytly se i případy jaterního poškození při současném podávání statinů a klopidogrelu.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahující klarithromycin

V roce 2011 bylo přijato 15 hlášení s podezřením na nežádoucí účinky klarithromycinu, ve kterých bylo popsáno 23 reakcí. Hlášení se týkala perorálních i intravenózních forem tohoto makrolidu. Jako lokální reakce na aplikaci i.v. formy byly nahlášeny dvě tromboflebitidy, které byly nezávažné a očekávané. Častěji hlášenou reakcí byly poruchy jater a žlučových cest (4 případy, které uváděly abnormální jaterní testy a aniktérickou cholestázu), tyto poruchy jsou známé a očekávané. Gastrointestinální poruchy jako průjem, nauzea, bolesti břicha a zvracení, které se v hlášeních vyskytly u tří pacientů, jsou u klarithromycinu časté. Šest pacientů mělo kožní alergické projevy po perorálním podání klarithromycinu, jednalo se o svědění kůže, kopřivku a erytém spojený také se stomatitidou a otokem očního víčka, který odezněl. Byl nahlášen také 1 případ závažného Stevens-Johnsonova syndromu při současném podávání klarithromycinu, antipsychotika quetiapinu a antiepileptika lamotriginu. Společné podávání klarithromycinu s quetiapinem vede díky interakci na cytochromu P450 (klarithromycin je inhibitor CYP3A4) ke zvýšení plazmatických koncentrací quetiapinu a tím k vyšší pravděpodobnosti vzniku a závažnosti nežádoucích účinků. Stevens-Johnsonův syndrom se po podání lamotriginu vyskytuje vzácně, po podání klarithromycinu a quetiapinu velmi vzácně.

Dronedaron

Dronedaron (léčivý přípravek Multaq) je indikován k udržení sinusového rytmu po úspěšné kardioverzi u dospělých klinicky stabilních pacientů s paroxysmální nebo perzistentní fibrilací síní (AF). Vzhledem k bezpečnostnímu profilu smí být předepsán pouze po uvážení alternativních možností léčby.

Za rok 2011 bylo hlášeno 12 případů výskytu nežádoucích účinků v souvislosti s užíváním dronedaronu, které se týkaly především těchto orgánových systémů: poruchy jater a žlučových cest (elevace jaterních testů, bilirubinu, hepatocelulární poškození), gastrointestinální poruchy (epigastrická bolest, GIT dyskomfort, nauzea), srdeční poruchy (městnavé srdeční selhání, dušnost, otoky DK, bradykardie), poruchy ledvin (zvýšený kreatinin, poruchy ledvin, snížená funkce ledvin), poruchy kůže a podkožní tkáně (pruritus, ekzantém, fotosenzitivní reakce, alergická dermatitida). Jednou byla popsána interakce s warfarinem a prodloužení INR. Po jednom byly také hlášeny tyto neočekávané nežádoucí účinky: bolest na hrudi (ovšem společně s městnavým srdečním selháním a dušností), hypertenze, rekurentní fibrilace síní a tachykardie.

Nežádoucí účinky po přípravcích obsahující amlodipin (antihypertenzivum, blokátor kalciových kanálů)

Bylo nahlášeno 11 podezření na nežádoucí účinek po podávání přípravků s amlodipinem. Jednalo se hlavně o generalizované kožní projevy (exantémy) a otoky končetin. Jsou to očekávané nežádoucí účinky s frekvencí méně častou (výskyt u 0,1–1% pacientů). Z očekávaných nežádoucích účinků, které se vyskytují u více než 1 % pacientů, byl nahlášen 1 případ tinnitu a návaly. Také byl nahlášen 1 případ nezávažného otoku očního víčka, který odezněl. Neočekávaným nežádoucím účinkem bylo i nahlášené rektální krvácení, původně pacientské hlášení potvrzené ošetřujícím lékařem. Krvácení odeznělo po vysazení léku, mohlo však jít i o jiné příčiny, které s užíváním amlodipinu nesouvisely.

Terbinafin

V průběhu roku 2011 bylo zaznamenáno 9 hlášení. Mezi nejčastějšími hlášeními byly nežádoucí účinky týkající se hypersenzitivních reakcí (4), gastrointestinálních poruch (3), bolestí kloubů (1) a bolestí hlavy (1).

Hypersenzitivní reakce zahrnovaly především kožní formy: generalizovaný exantém (4), z toho v 1 případě i s obtížným dýcháním. Kožní alergické reakce patří mezi časté nežádoucí reakce, anafylaktoidní formy jsou vzácné.

Gastrointestinální nežádoucí účinky (3) zahrnovaly bolesti a křeče břicha, bolest žaludku, bolest v podbřišku a průjem. Jedná se o časté nežádoucí účinky.

Bolest hlavy (1) patří rovněž mezi časté nežádoucí účinky a bolest kloubů (1) mezi vzácné nežádoucí účinky. Všechny nahlášené nežádoucí účinky terbinafinu patří mezi očekávané.

Shrnutí

Při analýze hlášených nežádoucích účinků z České republiky za rok 2012 nebyl zjištěn žádný významný nový signál o lékové bezpečnosti. Česká farmakovigilance je tak odkázána na údaje z celé Evropy, kdy z obrovského počtu hlášení nežádoucích účinků v celoevropské databázi Eudravigilance je možný záchyt nových neočekávaných nežádoucích účinků nebo zjištění vyšší frekvence výskytu známých nežádoucích účinků. Tyto údaje jsou hodnoceny na celoevropské úrovni v Evropské lékové agentuře (EMA) a závěry hodnocení jsou sdělovány ve všech členských státech EU. V České republice jsou všechny tyto informace dostupné prostřednictvím sdělení SÚKL (informace na webu SÚKL www.sukl.cz, doplněné informace v údajích o přípravku – SPC, příbalová informace, tento informační zpravodaj, v závažných případech komunikace veřejnými médii apod.) anebo prostřednictvím sdělení držitelů rozhodnutí o registraci dotčených přípravků (dopisy zdravotnickým pracovníkům o bezpečnostních informacích, edukační materiály o přípravku apod.). Pokud se nám bude dařit přesvědčovat stále více zdravotníků o významu nahlášení každého podezření na závažný nežádoucí účinek, budeme moci shromažďovat více informací, ze kterých mohou vyplynout důležitá možná opatření pro zlepšení bezpečnosti léčiv. Taková opatření mohou následně pomáhat lékařům v zajištění lepší bezpečnosti léčby jejich pacientů.

Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2011

V souvislosti s podáním očkovacích látek bylo nahlášeno 817 případů nežádoucích účinků (NÚ). Ve 491 případech se jednalo o závažné nežádoucí účinky. Počty hlášení po podání jednotlivých vakcín jsou uvedeny v následující tabulce (poznámka: tabulka nepředstavuje úplný výčet, obsahuje především přípravky zařazené do povinného očkovacího kalendáře, u ostatních vakcín se počet

hlášení pohyboval v jednotkách 1–5 hlášení).

Počet hlášení nežádoucích účinků z ČR po vakcínách v roce 2010

Název vakcíny/ očkování	Počet hlášených NÚ
BCG vakcína	391
Infanrix Hexa	32
Očkování proti pneumokokům*	25
Priorix	29
Priorix Tetra	5
Infanrix	38
DTP a polio (Adacel Polio, Boostrix Polio)	151
Tetavax	50
Očkování proti žloutence A/B/A+B	8
Sezónní chřipka	29
Očkování proti karcinomu děložního čípku	13

**používá se více přípravků*

Nejvíce podezření na nežádoucí účinky bylo hlášeno po podání očkovacích látek zařazených do povinného očkovacího kalendáře. Počet hlášení souvisí mimo jiné s množstvím podaných vakcín. Vakcíny zařazené do očkovacího kalendáře se používají plošně u zdravé dětské populace a jejich spotřeby jsou tak velmi vysoké (při počtu cca 100 000 novorozenců ročně a čtyřdávkovém očkovacím schématu je možné odhadovat podání cca 400 000 dávek). Níže jsou podrobně rozebrána především hlášení související s podáním vakcín užívaných v rámci povinného očkovacího kalendáře. V jednom hlášení může být uvedeno více reakcí, proto počet reakcí neodpovídá počtu hlášení.

Očkování hexavakcínou proti pertusi, difterii, tetanu, hemofilu B, hepatitidě B a dětské obrně

Bylo nahlášeno 32 případů podezření na nežádoucí účinky po podání vakcíny Infanrix Hexa. V 16 případech byla jako současně podezřelý přípravek uvedena vakcína proti pneumokokovým infekcím.

Po samostatném podání vakcíny Infanrix Hexa byly nejčastěji hlášeny reakce v místě aplikace – zarudnutí, otok či bolestivost (7 případů). Ve dvou případech došlo po očkování ke vzniku abscesu s kultivačně pozitivním Staphylococcus aureus v jednom a Streptococcus pyogenes v druhém případě. V 5 případech byl hlášen exantém různého rozsahu (trup, končetiny). Ve třech případech byla hlášena horečka. V 5 případech byly hlášeny infekční obtíže typu zahlenění a pokašlávání. Ve 13 případech byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky. Křeče se objevily ve 4 případech, v jednom dalším případě šlo o křeče febrilní. Ve třech případech byl popsán neutišitelný pláč, ve třech byla matkami popsána změna v broukání kojenců, v jednom případě se objevila apnoe a v jednom lehká hypotonie. Ve třech případech byly popsány zvětšené uzliny v třísle. Ve třech případech byly popsány gastrointestinální nežádoucí účinky, z toho jednou salmonelová sepse (souvislost s podáním vakcíny nebyla prokázána).
Po společném podání Infanrixu Hexa a pneumokokové vakcíny bylo hlášeno 16 podezření na nežádoucí účinky. Nejčastěji byly hlášeny neurologické nežádoucí účinky (9×). Ve 3 případech byly hlášeny křeče bez horečky, ve dvou neztišitelný pláč. Po jednom případu byla hlášena neuritida n.tibialis, třes horních končetin, spánková apnoe a stočení bulbů vzhůru. Ve třech případech byly hlášeny horečky, ve dvou alergická reakce s exantémem. V jednom případě byla hlášena lokální reakce a zvětšení spádových lymfatických uzlin. Horečka vyšší než 38 °C je očekávanou reakcí, která se může vyskytnout u více než 10 % očkovaných dětí, přičemž s počtem podaných dávek jednomu dítěti se procento výskytu horečky zvyšuje. Ještě častěji (u více než 40 % očkovaných) se horečka vyskytuje při současném podání čtvrté dávky vakcíny Infanrix Hexa a vakcíny Prevenar[1].
Podle očkovacího kalendáře je hexavakcína podávána ve 4 dávkách, expozice dětí je tedy relativně vysoká, s čímž koresponduje i nejvyšší počet hlášení po podání této vakcíny. Spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo převážně svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům[1].

Očkování proti pneumokokovým infekcím

Po podání vakcín proti pneumokokovým infekcím bylo v roce 2011 zasláno 25 hlášení. Z těchto hlášení byla u 16 případů vakcína proti pneumokokovým infekcím podána společně s přípravkem Infanrix Hexa (viz výše). Dále byla dvakrát hlášena horečka přesahující 39 °C a jednou subfebrilie. V jednom případě byl hlášen neutišitelný pláč, hemoragická kolitida a v jednom případě byla hlášena celková únava s bolestí zad, kloubů a svalů po podání ve 12 letech. Ve dvou případech byla hlášena otitis media kvalifikovaná jako selhání očkování a v jednom opakované bronchitidy.
Spektrum hlášených nežádoucích účinků převážně odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům[2,3].

Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (případně v kombinaci s očkování proti planým neštovicím)

V roce 2011 bylo nahlášeno 29 případů podezření na nežádoucí účinky v souvislosti s podáním vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím.
Nejčastěji byla hlášena horečka (20 případů). V 7 případech doprovázená exantémem a v 6 případech došlo k rozvoji febrilních křečí. V 7 případech byly hlášeny různé neurologické nežádoucí účinky (cerebelární příznaky, poruchy rovnováhy, oboustranná paréza lícního nervu, opakované křeče, hypertonus, vertigo). Ve 4 případech byly hlášeny gastrointestinální obtíže (zvracení, průjem). Ve dvou případech byla hlášena trombocytopenie (jednou doprovázena agranulocytózou). Dva případy doprovázely zvětšené uzliny.
Po podání vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a varicely bylo hlášeno 5 případů. Ve dvou případech byla hlášena teplota doprovázená exantémem, v 1 postvakcinační cerebelitis, v 1 febrilní křeče a v 1 Kawasakiho syndrom.

Očkování proti varicelle

V souvislosti s podáním vakcíny proti varicelle bylo v roce 2011 hlášeno 5 případů průlomové infekce varicellou. Jiné nežádoucí účinky hlášeny nebyly.

Očkování proti pertusi, difterii, tetanu (Infanrix)

Po podání booster dávky vakcíny DTP bylo hlášeno 38 případů nežádoucích účinků. Ve většině případů šlo o lokální reakce různé závažnosti od zarudnutí bez uvedení rozsahu, přes rozsáhlejší reakce s rozsahem přesahujícím 10x10 cm až po otok, zarudnutí a bolest části nebo celé končetiny. Ve dvou případech byla hlášena horečka, po jednom případu myopatie, zvracení a celotělový exantém. Hlášená frekvence lokálních reakcí nepřesáhla očekávaný výskyt nežádoucích účinků[4].

Očkování proti pertusi, difterii, tetanu a dětské obrně

Ze 151 nahlášených případů nežádoucích účinků souviselo 139 (69 závažných a 70 nezávažných případů) s podáním vakcíny Adacel Polio, která byla používána v první polovině roku 2011 v rámci specifického léčebného program, protože nebyla dostupná registrovaná vakcína s vhodným obsahem antigenů[5]. Nejčastěji byly hlášeny lokální rekce velkého rozsahu až otok, zarudnutí, bolestivost celé horní končetiny s omezením hybnosti. Některé z nich byly doprovázeny teplotou. V jednom případě došlo k rozvoji flegmóny. Další častou reakcí byly vysoké horečky přesahující 38,5 °C. Horečky obvykle ustupovaly do 3 dnů, otoky trvaly 4–6 dnů. V některých případech byly hlášeny gastrointestinální obtíže (bolesti břicha, průjem) a zvětšní lymfatických uzlin. Horečky i lokální reakce patří k očekávaným reakcím. Po podání vakcín určených k očkování proti tetanu, difterii, pertusi se lokální reakce vyskytují velmi často tj. ve více než 10 %. Frekvence hlášení lokálních nežádoucích účinků nepřesáhla frekvenci nežádoucích účinků očekávanou po podání vakcíny. V ČR byly použity dvě šarže vakcíny Adacel Polio, u obou byla vyloučena možnost závady v jakosti.
Vyšší počet hlášení po podání vakcíny Adacel Polio souvisí s vyšší hlásivostí při používání přípravku při specifickém léčebném program spíše než s vyšší frekvencí výskytu nežádoucích účinků.

Tetanus

Po podání vakcíny proti tetanu bylo hlášeno 50 případů nežádoucích účinků. Nejčastěji byly hlášeny lokální reakce v místě podání, v některých případech se jednalo i o rozsáhlé otoky, které znemožňovaly pohyb paže. Ve dvou případech byla hlášena flegmóna v místě podání a v jednom absces.

Očkování proti karcinomu děložního čípku
V roce 2011 bylo hlášeno 13 případů nežádoucích účinků po podání vakcín proti karcinomu děložního čípku. Nejčastěji byly hlášeny alergické reakce (4×) a neurologické obtíže (2x parestézie a 2× poruchy chůze). Ve dvou případech došlo k rozvoji kolapsového stavu. V jednom případě byly popisovány bolestivé otoky kloubů, po jednom případu byly hlášeny i spasmus, lokální reakce a zvracení.

Očkování proti sezonní chřipce
V roce 2011 bylo hlášeno 29 případů nežádoucích účinků v souvislosti s podáním některé z vakcín proti sezónní chřipce.

Nejvíce hlášení (16 případů) přišlo po podání vakcíny Preflucel. Nejčastěji byly hlášeny příznaky podobné chřipce (7 hlášení, ve dvou hlášeních byla popsána hyperpyretická reakce) a horečky (5 případů). Dále byly hlášeny alergické reakce (3 případy) s exantémem, laryngospasmem, otokem obličeje. Ve dvou případech byly hlášeny hypotenze a po jednom případě byla zaznamenána astmatická ataka, neuropatie, průjem a bolest břicha. Vakcína Preflucel byla v říjnu 2011 stažena z úrovně zdravotnických zařízení, kvůli zvýšenému počtu hlášení nežádoucích účinků, které společnost Baxter obdržela v souvislosti se šarží VNV5L010B.

Literatura:
1. Souhrn údajů o přípravku Infanrix Hexa: http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/infanrixhexa/infanrixhexa.htm
2. Souhrn údajů o přípravku Prevanar: http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm
3. Souhrn údajů o přípravku Synflorix: http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm
4. Souhrn údajů o přípravku Infanrix
5. Informační zpravodaj nežádoucí účinky 2/2011

Paracetamol i.v. a možné riziko předávkování u dětí a osob s nízkou hmotností

Paracetamol ve formě infuzního roztoku (10 mg paracetamolu v 1 ml roztoku) je indikován ke krátkodobé léčbě středně silných bolestí, zvláště po chirurgických výkonech, a ke krátkodobé léčbě horečnatých stavů v případech, kdy je zapotřebí intravenózní podání.

Evropská léková agentura se již od r. 2010 zabývá možným rizikem předávkování intravenózně podávaného paracetamolu u malých dětí na základě informací o hlášených případech předávkování u dětí do 1 roku věku včetně jednoho případu úmrtí novorozence. Podstata těchto předávkování spočívala v záměně dávky v miligramech (mg) za mililitry (ml), docházelo tedy k podání desetinásobně vyšší dávky (1 ml roztoku obsahuje 10 mg paracetamolu). Později byly hlášeny i případy neúmyslného předávkování u dospělých s nízkou tělesnou hmotností (do 50 kg).

Přestože **v ČR nebyl dosud hlášen žádný případ** předávkování i.v. podávaným paracetamolem, ani žádné jiné nežádoucí účinky u dětí, upozorňujeme lékaře:

- Přípravky s paracetamolem k i.v. podání obsahují 10 mg paracetamolu v 1 ml roztoku. Aby se předešlo chybám v dávkování, doporučujeme předepisovat určenou dávku k podání vždy v mililitrech.
- Doporučené dávkování pro donošené novorozence a děti o hmotnosti do 10 kg (přibližně do 1 roku věku) je 7,5 mg paracetamolu na 1 kg hmotnosti v jedné dávce (tj. 0,75 ml roztoku/kg). Celkem lze podat maximálně 4 denní dávky s odstupem nejméně 4 hodiny. Maximální denní dávka nesmí překročit 30 mg (tj. 3 ml roztoku) na 1 kg hmotnosti.
- Je třeba pamatovat, že dětem se podávají dávky s velmi malým objemem, dětem do 10 kg hmotnosti jednotlivé dávky řádově v mililitrech roztoku, starším dětem řádově desítky mililitrů.
- Nejen dětem, ale i dospělým s hmotností do 50 kg se dávka určuje podle hmotnosti.
- Dávka pro děti, dospívající nebo dospělé s hmotností mezi 10 kg a 50 kg je 15 mg/kg hmotnosti.

V České republice jsou na trhu dostupné tyto přípravky s obsahem paracetamolu pro i.v. podání: **Perfalagan a Paracetamol Kabi**.

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza jako nežádoucí účinek – připomenutí nejrizikovějších látek

Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) jsou vzácně se vyskytující, život ohrožující kožní reakce, jejichž rozvoj může kromě infekčních onemocnění způsobit také užívání některých léčivých přípravků. Pomocí evropského registru závažných kožních nežádoucích reakcí (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions, RegiSCAR) bylo identifikováno 14 léčivých látek, o nichž je známo, že mohou tyto závažné kožní nežádoucí účinky způsobovat. Jedná se o **alopurinol,** antiepileptika **karbamazepin, lamotrigin, fenobarbital a fenytoin,** analgetika **meloxikam, piroxikam a tenoxikam,** antivirotikum **nevirapin a** sulfonamidová léčiva **sulfasalazin, sulfamethoxazol, sulfadiazin, sulfafurazol a sulfadoxin**[1].

SJS/TEN se projevuje rozvojem červených terčovitých skvrn nebo kruhovitých fleků na kůži trupu, obličeje i končetin, často s puchýřkem ve středu. Vyrážka může přejít v rozsáhlé puchýře nebo olupování kůže připomínající popáleniny druhého stupně. Dalšími příznaky mohou být vředy v ústech, v krku, v nose, na genitáliích a zánět spojivek. Kožní a slizniční příznaky jsou často doprovázeny také celkovými, chřipce podobnými příznaky, které mohou být v některých případech i prvním projevem SJS/TEN. Pro zvládnutí závažných kožních nežádoucích účinků je nejdůležitější co nejrychlejší stanovení diagnózy a okamžité vysazení podezřelých léčivých přípravků.

Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv bylo z území České republiky nahlášeno celkem 15 případů SJS a 8 případů TEN souvisejících s podáním léčivých přípravků. Více než jedenkrát byl výskyt těchto závažných kožních reakcí hlášen po použití lamotriginu (6 případů) a kombinace sulfamethoxazol/trimethoprim (2 případy). Ostatní léčiva byla jako příčina SJS/TEN hlášena pouze v jednotlivých případech. Častěji (celkem v 5 případech) se jednalo o léčiva ze skupiny antibiotik, konkrétně o penicilin, klarithromycin, amoxicilin potencovaný kyselinou klavulanovou, doxycyklin, a cefepim. SJS a TEN se mohou vyskytnout i v souvislosti s používáním jiných léčivých látek. Skupina výše zmíněných 14 látek byla identifikována jako nejrizikovější na základě zkušeností z evropského projektu RegiSCAR, který momentálně eviduje 512 případů podezření na SJS/TEN.

Prvními příznaky Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy mohou být terčovité skvrny či kruhovité fleky na kůži často s puchýřkem ve středu nebo i chřipce podobné příznaky. Při podezření na rozvoj SJS/TEN je nutné ukončit podávání podezřelého přípravku.

Literatura:
1. Doporučení PhVWP/Zpráva o činnosti PhVWP – září 2011
2. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/09/WC500115279.pdf

Stroncium ranelát a nové kontraindikace a závažné kožní reakce

Stroncium ranelát (léčivý přípravek Protelos) se podle nového přehodnocení nesmí předepisovat pacientům se současnou nebo anamnestickou venózní tromboembolií (VTE) a pacientům dočasně nebo trvale imobilizovaným. Nově bylo popsáno možné riziko rozvoje DRESS (léková vyrážka s eosinofilií a systémovými příznaky), SJS (Steven-Johnsonův syndrom) a TEN (toxická epidermální nekrolýza).

Přípravky s obsahem stroncium ranelátu jsou určeny k léčbě osteoporózy u žen po menopauze ke snížení rizika zlomenin kyčlí a páteře. Nově zavedené kontraindikace vyplývají z přehodnocení, které bylo zahájeno v souvislosti s publikací francouzské studie[1]. Ve studii bylo popsáno 199 případů závažných nežádoucích účinků souvisejících s užíváním stroncium ranelátu za období od ledna 2006 do března 2009. Zhruba polovinu těchto případů tvořily případy venózního tromboembolizmu (VTE) a asi jednu čtvrtinu kožní reakce. Riziko VTE bylo zjištěno již v klinických hodnoceních a údaje z poregistračního sledování jej potvrdily. Možné riziko výskytu závažných kožních reakcí, jako jsou např. DRESS, SJS a TEN se objevilo v poregistračním období.

Závěry přehodnocení možného rizika VTE a kožních reakcí po podání léčivých přípravků s obsahem stroncium ranelátu jsou následující:

- tyto léčivé přípravky zůstávají nadále důležitou volbou pro léčbu osteoporózy u žen
- riziko VTE je vyšší u pacientů:
  - s VTE v anamnéze
  - dočasně nebo trvale imobilizovaných
  - u starších pacientů
- frekvence výskytu závažných kožních reakcí (DRESS, SJS a TEN) je nízká a doposud není zjištěn možný mechanismus vzniku.

Doporučení pro lékaře

- Lékaři nyní nově nesmí předepisovat léčivé přípravky s obsahem stroncium ranelátu pacientům, kteří mají v současnosti nebo v anamnéze VTE a pacientům dočasně nebo trvale imobilizovaným.
- Lékaři by měli pacientům poskytnout základní informace o možných příznacích závažných kožních reakcí (DRESS, SJS, TEN):
  - Příznaky SJS nebo TEN zahrnují progresivní kožní vyrážku, často s puchýři nebo slizniční lézí. K symptomům DRESS patří vyrážka, horečka, eozinofilie a systémové příznaky (např. adenopatie, hepatitida, intersticiální nefropatie, intersticiální plicní onemocnění).
  - Nejvyšší riziko výskytu **SJS a TEN** je **v prvním týdnu** léčby a rozvoje **DRESS** do **3–6 týdnů**.
- Lékaři musí okamžitě ukončit léčbu přípravkem Protelos u pacientů s příznaky DRESS, TEN a SJS a léčba již nikdy nesmí být opakována.
- Lékaři musí přehodnotit pokračování v léčbě přípravkem Protelos u pacientů starších 80 let a pacientů s rizikem VTE.

Na trhu v České republice je v současnosti s obsahem stroncium ranelátu pouze léčivý přípravek Protelos.

Přípravky obsahující stroncium ranelát nesmí být nově předepisovány pacientům s VTE (současnou či anamnestickou).
U pacientů, kteří již přípravky užívají je doporučeno zvážit další pokračování v léčbě.
Nejvyšší riziko rozvoje SJS/TEN je v prvním týdnu užívání, DRESS se rozvíjí po 3-6 týdnech

Literatura:

1. Ranélate de strontium (Protelos): effets indésirables rapportés en France; Presse Med. 2011; 40(10): e453-e462.

Inhibitory protonové pumpy – riziko kostních fraktur

V minulém čísle zpravodaje jsme upozorňovali na možné riziko závažné hypomagnezémie při dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy[1]. Evropská léková agentura ukončila nedávno hodnocení dalšího velmi vzácného rizika dlouhodobé léčby těmito látkami – rizika kostních fraktur.

I když mají inhibitory protonové pumpy všeobecně dobrý bezpečnostní profil, může zejména dlouhodobá léčba představovat některá rizika. Pacienti dlouhodobě léčení by měli být o těchto rizicích informováni, aby bylo možné jim předcházet a/nebo včas rozpoznávat první příznaky.

Riziko kostních fraktur ve vztahu k léčbě inhibitory protonové pumpy bylo popsáno v mnoha epidemiologických studiích a jejich metaanalýzách. Podle těchto údajů je doloženo mírně zvýšené riziko fraktur obecně (o 10-40 %), nejvyšší riziko se týká fraktur páteře (zvýšení rizika o 30-80 %) a fraktur pánve (o 10-50 %). Riziko se zvyšuje s délkou léčby (delší než 1 rok) a s velikostí dávek.

Zvýšený výskyt kostních fraktur může být způsoben různými mechanismy. Inhibitory protonové pumpy ovlivňují hladiny kalcia, magnézia, vitaminu D a parathormonu, význam může mít i vliv inhibice vakuolární H+ ATPázy na kostní metabolismus. Jednoznačné farmakologické vysvětlení není v současné době známo.

Většina farmakoepidemiologických studií prokázala mírné zvýšení rizika zlomenin pánve, zápěstí nebo páteře. Významné zvýšení rizika fraktur pánve bylo prokázáno ve studiích s léčbou trvající nejméně 1 rok, 2 a 7 let. V metaanalýze[2] bylo zjištěno OR pro jakékoli zlomeniny 1,20, pro zlomeniny pánve 1,23 a pro zlomeniny páteře 1,50. V jiné metaanalýze[3] bylo publikováno OR pro jakékoli zlomeniny 1,29, pro zlomeniny pánve 1,31 a pro zlomeniny páteře 1,56. Studie[4], ze které byli vyřazeni pacienti s možnými rizikovými faktory pro fraktury, nenašla vztah mezi léčbou inhibitory protonové pumpy a zvýšeným výskytem zlomenin. V žádné ze studií nebyli sledováni pacienti, kteří se léčí inhibitory protonové pumpy zakoupenými bez lékařského předpisu.

Podle další studie[5] byl výskyt zlomenin pánve u osob neléčených inhibitory protonové pumpy 2,14 na 1000 osob sledovaných 1 rok. U pacientů, kteří užívali inhibitory protonové pumpy déle než 1 rok, byl výskyt zlomenin pánve 3,24 na 1000 osob sledovaných 1 rok.

I když je zjištěné zvýšení rizika kostních fraktur jen mírné, je třeba na ně pamatovat u pacientů dlouhodobě užívajících inhibitory protonové pumpy. Pacienti s rizikem osteoporózy by měli být adekvátně léčeni a měli by mít zajištěn dostatečný příjem vitaminu D a kalcia.

Informace o riziku kostních fraktur bude přidána do SPC přípravků s obsahem esomeprazolu, lansoprazolu, omeprazolu, pantoprazolu a rabeprazolu.

Literatura:

1. Informační zpravodaj nežádoucí účinky 1/2012
2. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta-analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. Bone. 2011; 48: 768-776.
3. Eom CS, Park SM, Myung SK, Yun JM, Ahn JS. Use of acid-suppressive drugs and risk of fracture: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med. 2011; 9: 257-267.
4. Kaye JA, Jick H. Proton pump inhibitor use and risk of hip fractures in patients without major risk factors. Pharmacotherapy. 2008; 28: 951-959.
5. Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. Gastroenterology. 2010; 139: 93-101

Topický ketoprofen – připomenutí rizika fotosenzibility

S příchodem jara a zvýšeného slunečního svitu opět připomínáme možné riziko fotosenzitivity ketoprofenu při topické (kožní) léčbě.

Evropská léková agentura hodnotila toto riziko v r. 2010 na podnět hlášení mnoha často závažných kožních reakcí v některých evropských státech. Hodnocení bylo uzavřeno se závěrem, že přínosy léčby topicky podávaného ketoprofenu převyšují její rizika, avšak pouze za předpokladu, že budou dodržována opatření pro omezení rizika fotosenzitivních reakcí.

Kožní reakce způsobené fotosenzitizací UV zářením v místech topické aplikace ketoprofenu jsou vzácným, ale významným a často velmi závažným nežádoucím účinkem. Při fotosenzitizaci dochází ke kožní reakci se vznikem svědivého zarudnutí, papul nebo i puchýřů a reakce se může šířit i mimo místa aplikace ketoprofenu, někdy i na velkou plochu povrchu těla. Tato velmi nepříjemná reakce může být příčinou hospitalizace, protože zpravidla špatně reaguje na místní i celkovou léčbu. Hojení může trvat několik měsíců, někdy až několik let.

Fotosenzitivním reakcím však lze předcházet správným způsobem používání topického ketoprofenu. Správnou indikaci k léčbě má posoudit lékař, který by měl také informovat pacienta při předepisování přípravku o tom, jak jej má správně používat, aby nedocházelo ke kožním fotosenzitivním reakcím.

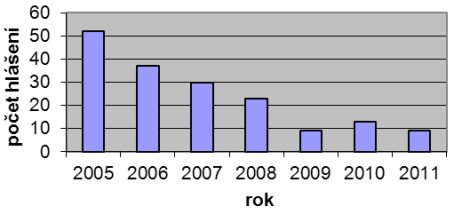
Souhrn pokynů pro omezení rizika fotosenzitivity při léčbě topickým ketoprofenem:

- Po každé aplikaci přípravku je třeba si důkladně umýt ruce.
- V průběhu léčby a 2 týdny po ní se nesmí léčená místa vystavovat slunečnímu záření ani UV záření solária.
- V průběhu léčby a 2 týdny po ní je třeba chránit léčené oblasti volným oděvem (i v případě oblačného počasí), aby se zabránilo riziku fotosenzibilizace.
- Ošetřené místo nesmí být překryto těsným (neprodyšným) obvazem.
- Pokud se objeví jakákoliv kožní reakce po aplikaci přípravku, je třeba léčbu ihned ukončit.

V České republice byl změněn způsob výdeje všech přípravků s obsahem ketoprofenu k topické léčbě od 1. 5. 2011. Výdej dříve volně prodejných přípravků je nadále vázán pouze na lékařský předpis. Při výdeji přípravků s ketoprofenem k topické léčbě v lékárně má také lékárník informovat pacienty o riziku fotosenzitivity a vydat jim Kartičku pacienta, která obsahuje pokyny, jak fotosenzibilizaci předcházet.

V České republice bylo od roku 2005 do roku 2011 hlášeno 182 případů kožních reakcí po aplikaci topického ketoprofenu (trend v počtu hlášení v jednotlivých letech ukazuje graf).

Hlášené kožní reakce po podání topického ketoprofenu



Mnoho z těchto reakcí bylo přímo hlášeno jako fotoalergie nebo fototoxicita. Ostatní byly hlášeny jako kontaktní dermatitidy nebo kožní alergické reakce, fotosenzitivitu u nich nelze vyloučit.

V r. 2004 byla u nás zavedena některá opatření – na obaly přípravků s topickým ketoprofenem byla uvedena informace o nutnosti chránit se před UV světlem, byly doplněny informace o přípravcích (SPC, Příbalová informace) a proběhla informační kampaň zaměřená na lékárny a na pacienty. Poté byla tato kampaň každoročně opakována na začátku jara. Podle údajů z grafu se zdá, že tato opatření mohla mít pozitivní účinek, protože počet hlášených reakcí od r. 2005 kontinuálně klesal (s malým nárůstem v r. 2010).

Obtížně hodnotitelný je údaj o počtu hlášení z r. 2011. V tomto roce došlo ke změně výdeje přípravků s topickým ketoprofenem (z volného prodeje na výdej pouze na lékařský předpis). Toto opatření se odrazilo ve spotřebách topického ketoprofenu. Zatímco v letech 2009 a 2010 byly celkové spotřeby všech přípravků s topickým ketoprofenem přibližně stejné, v r. 2011 byl do lékáren distribuován jen asi poloviční počet balení. Nízký počet hlášených reakcí (9 případů) by tedy měl být vnímán jako dvojnásobný vzhledem k dvojnásobně nižší expozici pacientů. Současně je však třeba pamatovat na známý fenomén, že po upozornění na riziko dojde v následující době k většímu počtu hlášených nežádoucích účinků spjatých s tímto rizikem. Proto by do dalšího přehodnocení měly být nasbírány údaje ze 3 slunečních sezón, po pouhé jedné sezóně nelze dělat správné závěry.

Vzhledem k plánovanému dalšímu celoevropskému přehodnocení rizika fotosenzitivity ketoprofenu, které má za cíl zjistit, zda zavedení opatření vede ke snížení rizika, je potřeba mít co nejvíce údajů. **Prosíme proto o nahlášení všech podezření na fotosenzitivitu po léčbě lokálním ketoprofenem, včetně nezávažných reakcí.**

V České republice jsou registrovány a používány tyto přípravky s obsahem ketoprofenu k topické aplikaci: **Fastum gel, Keplat, Ketonal 5% krém, Prontoflex 10%.**

Antiepileptika a kostní poruchy

Dlouhodobé užívání karbamazepinu, fenobarbitalu, fenytoinu, primidonu, oxkarbazepinu, lamotriginu a natrium-valproátu může být spojeno s poklesem minerální kostní denzity a vést k osteopenii, osteoporóze a frakturám.

Souvislost mezi osteomalácií a užíváním antiepileptik karbamazepin, fenytoin, primidon a fenobarbital je dobře známa. Avšak spojitost mezi antiepileptiky a kostními poruchami jako je pokles minerální kostní denzity, osteopenie a osteoporóza vedoucími k frakturám nebyla jasná. Proto byla přezkoumána celá skupina antiepileptik. Přezkoumání se týkalo publikovaných studií na zvířatech, publikovaných epidemiologických dat, článků v literatuře a spontánních hlášení z Evropské unie.

Osteoporóza postihuje více než 50 milionů lidí po celém světě. Více než 80 % fraktur u lidí starších 60 let souvisí s osteoporózou. Fakt, že antiepileptika souvisí se zvýšeným rizikem osteoporózy, nabývá na významu v souvislosti s tím, že u starších lidí, rizikové populace pro osteoporózu, má epilepsie vysokou prevalenci. Mimoto se antiepileptika používají v dalších indikacích, např. při léčbě bolesti a při léčbě psychiatrických poruch.

Velké množství spontánních případů kostních poruch bylo nahlášeno pro karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, oxkarbazepin, lamotrigin a natrium-valproát. Některé spontánně nahlášené případy byly limitovány polyterapií jinými antiepileptiky, současným užíváním léků, o kterých je známo, že způsobují kostní poruchy a dalšími rizikovými faktory jako je těžká epilepsie, která může přispět ke vzniku zlomenin. Avšak v některých případech nemohla být příčinná souvislost vyloučena a to zejména v případech, kdy se antiepileptika používají dlouhodobě.

V mnoha publikovaných studiích byla prokázána spojitost mezi kostními poruchami a karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem, oxkarbazepinem, lamotriginem a natrium-valproátem. Některé studie byly limitovány špatným designem, malou studijní populací, nedostatkem úprav pro potenciálně zkreslující jevy jako je kouření, fyzická aktivita, užívání alkoholu, příjem vápníku. Na druhou stranu mnoho studií dostatečně prokázalo spojitost mezi některými antiepileptiky (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon, oxkarbazepin, lamotrigin nebo natrium-valproát) a kostními poruchami.