

# nežádoucí účinky léčiv

1/2011 ROČNÍK 4

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2010

Státní ústav pro kontrolu léčiv shromažďuje hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ), které se vyskytnou na území České republiky. Hlášení mohou zaslat jednak zdravotničtí pracovníci přímo na SÚKL (což je i jejich zákonná povinnost), nebo je posílají držitelům rozhodnutí o registraci (farmaceutickým společnostem), kteří pak získané informace zasílají také na SÚKL. V roce 2010 bylo zasláno 1744 hlášení NÚ, z nich 1023 zaslali zdravotničtí pracovníci a 721 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder). **Zdravotničtí pracovníci zaslali o 175 hlášení více než v roce 2009.**

Ze 1744 zpracovaných hlášení se u 1507 hlášení jednalo o závažné a v 237 případech o nezávažné nežádoucí účinky. Závažný nežádoucí účinek je takový, který ohroží život, způsobí smrt, vyžaduje hospitalizaci nebo ji prodlouží, významně omezí schopnosti, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená anomálie u potomků.

Ze 1744 hlášení NÚ souviselo 599 s podáním vakcíny, z nich 321 hlášení bylo po BCG vakcinaci (tabulka č. 1).

Tabulka č. 1. Počty hlášení NÚ z ČR v roce 2010

	Zdravotničtí pracovníci	MAH	Celkem
Léčivé přípravky (kromě vakcín)	454	691	1145
BCG vakcína	321	0	321
Ostatní vakcíny	248	30	278
Celkem	1023	721	1744

## obsah

### NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2010.....	str. 1-2
Rosuvastatin a riziko vzniku diabetes mellitus .....	str. 1
Kortikosteroidy pro inhalační či intranazální podání a riziko psychiatrických reakcí, poruch chování a ostatních systémových nežádoucích účinků .....	str. 2-3
Boostrix Polio – očkování proti tetanu, diftérii, pertusi a dětské obrně a nežádoucí účinky .....	str. 3
Kontrastní látky s obsahem gadolinia a nefrogenní systémová fibróza .....	str. 3-5
Bisfosfonáty pro perorální užívání a možné riziko karcinomu jícnu .....	str. 4-5
Fluorochinolony a riziko prodloužení QT intervalu .....	str. 5-6
Isotretinoin a závažné kožní reakce .....	str. 6

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

## Rosuvastatin a riziko vzniku diabetes mellitus

Pracovní skupina pro farmakovigilanci při Evropské lékové agentuře (PhVWP EMA) hodnotila riziko vzniku diabetes mellitus při užívání léčivých přípravků obsahujících rosuvastatin. Hlavním podkladem k tomuto hodnocení byly výsledky studie JUPITER (Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. [Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein.](#) *N Engl J Med.* 2008; 359: 2195-2207).

Studie JUPITER byla placebem kontrolovaná studie sledující 17 802 pacientů s LDL pod 3,4 mmol/l a CRP nad 2 mg/l. Za 1,9 roku byla studie ukončena, protože u rosuvastatinu (v dávce 20 mg denně) byl prokázán statisticky významný ochranný vliv na výskyt infarktu myokardu, iktu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, arteriální revaskularizace nebo úmrtí z kardiovaskulárních příčin (oproti placebo). Při hodnocení nežádoucích účinků však byl zjištěn statisticky významně zvýšený výskyt nově diagnostikovaného diabetes mellitus u pacientů léčených rosuvastatinem ve srovnání se skupinou, která dostávala placebo (3,0 % oproti 2,4 %, p=0,01). Rovněž bylo zjištěno mírné, avšak významné zvýšení hladiny glykovaného hemoglobinu po 24 měsících léčby (5,9 % oproti 5,8 %, p=0,001).

Možné zvýšené riziko diabetes mellitus u pacientů léčených rosuvastatinem naznačovala i menší studie CORONA.

Nový výskyt diabetes mellitus byl zjištěn především u osob s pre-diabetem (s lačnou glykemií 5,6 – 6,9 mmol/l). Diabetogenní riziko rosuvastatinu u osob s normální lačnou glykemií není podle současných údajů jasné a je třeba, aby bylo nadále sledováno.

PhVWP uzavřela své hodnocení s tím, že přínosy léčby rosuvastatinem převyšují možné riziko nového vzniku diabetes mellitus. Lékaři by však měli při zvažování léčby rosuvastatinem toto riziko vzít do úvahy.

Podle kvalifikace hlásícího je možné vyhodnotit pouze hlášení zaslaná na SÚKL přímo zdravotnickými pracovníky (tj. 1023 hlášení), protože u hlášení od MAH není kvalifikace hlásícího lékaře uvedena. Hlášení po podání BCG vakcíny jsou zasílána nejčastěji kalmetizačními zařízeními (v tabulce č. 2 uvedenými pod plicními odděleními). Hlášení po podání ostatních vakcín zasílají především pediatři. Od pediatrů přišlo o 69 hlášení více než v roce 2009, což představuje téměř 60% nárůst. K nárůstu počtu hlášení došlo také u praktických lékařů. V roce 2010 přišlo 41 hlášení podezření na nežádoucí účinek od lékárníků, což je 3,7x více než v roce 2009, kdy od lékárníků přišlo 11 hlášení. Především na pediatry, praktické lékaře a lékárníky byla v první polovině roku 2010 nejvíce zaměřena osvětová kampaň SÚKL v oblasti hlášení nežádoucích účinků léčivých přípravků.

**Oddělení farmakovigilance děkuje všem zdravotnickým pracovníkům, kteří v roce 2010 nahlásili podezření na nežádoucí účinek.**

**Tabulka č. 2. Počty hlášení nežádoucích účinků podle kvalifikace hlásícího**

Kvalifikace	Odbornost	Počet hlášení
Lékař	Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	4
	Chirurgie	1
	Diabetologie	3
	Gerontologie a LDN	1
	Gynekologie a porodnictví	12
	Hematologie a krevní transfuze	14
	Hygienická stanice	6
	Imunologie	10
	Infekční odd.	20
	Interní odd.	43
	Kardiologie, cévní chirurgie	1
	Kožní	80
	Neurochirurgie	1
	Neurologie	11
	Oční	3
	Onkologie	22
	ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	2
	Ortopedie	5
	Pediatric (lékař pro děti a dorost)	182
	Plicní (TRN)	264
	Praktický lékař	152
	Psychiatrie	7
	Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	39
	Revmatologie	5
Urgentní příjem, neodkladná péče	1	
Urologie	4	
Neuvedeno	76	
Jiný zdravotník	Kožní	1
	Neuvedeno	5
	Radiologie, rtg, CT, sono, zobrazovací metody	7
Lékařník		41
<b>Součet</b>		<b>1023</b>

### Kortikosteroidy pro inhalační či intranazální podání a riziko psychiatrických reakcí, poruch chování a ostatních systémových nežádoucích účinků

**Při podávání inhalačních i intranazálních kortikoidů se mohou vyskytnout systémové nežádoucí účinky včetně psychiatrických nežádoucích účinků a poruch chování. U dětí užívajících inhalační nebo intranazální kortikoidy by měl být sledován růst<sup>1</sup>.**

Je všeobecně známo, že používání kortikosteroidů pro celkové podání je ojedinele spojeno s psychiatrickými nežádoucími účinky nebo s poruchami chování. Je proto pravděpodobné, že stejný účinek vyvolají i kortikoidy, u kterých je možné systémové vsřebávání jako jsou inhalační či intranazální kortikoidy. Samozřejmě mnohem méně často než kortikoidy systémové. Informace o systémových nežádoucích účincích je obvykle uvedena v textech doprovázejících inhalační kortikoidy, nikoli však v textech kortikoidů intranazálních. Proto bylo provedeno hodnocení, které se týkalo následujících látek určených pro inhalační či intranazální použití: beklometasonu, betametasonu, budesonidu, ciklesonidu, dexamethasonu, flunisolidu, flutikasonu, mometasonu, prednisolonu, tixokortolu a triamcinolonu.

Inhalační kortikosteroidy jsou vázány na recept a jsou indikovány k profylaxi perzistujícího astmatu. Intranazální kortikoidy jsou buď na recept nebo jsou volně prodejné a mají různé indikace: profylaxe a léčba sezónní alergické rinitidy, léčba nosních polypů či léčba neinfekčních zánětlivých procesů v nose.

Publikované zdroje naznačují, že psychiatrická onemocnění a poruchy chování jsou častější u pacientů s astmatem nebo alergií. V této skupině pacientů jsou také častěji užívány inhalační nebo intranazální kortikoidy stejně jako léčba dalšími látkami, u nichž je známá souvislost s poruchami chování nebo spánku, například sympatomimetika.

Přehodnocované údaje zahrnovaly podezření na psychiatrické nežádoucí účinky a poruchy chování jako jsou psychomotorická hyperaktivita, poruchy spánku, úzkost, deprese či agresivita hlášené v souvislosti s podáním inhalačních a intranazálních kortikoidů v členských státech EU, publikované epidemiologické studie<sup>2-7</sup>, informace o systémovém podání a farmakokinetické údaje.

Bylo zaznamenáno mnoho spontánně hlášených psychiatrických nežádoucích účinků a poruch chování po podání intranazálních a inhalačních kortikosteroidů. Některá hlášení měla limitovanou hodnotu a nebylo možné vyslovit závěr o kauzální

souvislosti, kvůli početné konkomitantní terapii léky, u nichž jsou známy psychiatrické nežádoucí účinky nebo poruchy chování. I přesto zůstalo mnoho případů, u nichž nebylo pro psychiatrické poruchy nebo poruchy chování alternativní vysvětlení. Je k dispozici jen málo důkazů o závažnějších psychiatrických poruchách jako jsou psychózy nebo sebevražedné tendence. Neúměrný počet hlášení psychiatrických poruch souvisel s podáním u dětí v porovnání s dospělými.

Z EU bylo spontánně hlášeno i mnoho nepsychiatrických nežádoucích účinků souvisejících s intranazálními kortikoidy. Především šlo o systémové nežádoucí účinky známé u inhalačních kortikoidů jako je adrenální suprese, růstová retardace u dětí nebo oční nežádoucí účinky. V porovnání s rozsáhlým používáním intranazálních kortikoidů je počet hlášených případů malý, ale zahrnují i případy, kde souvislost nemohla být vyloučena žádnou jinou příčinou. Nežádoucí účinky se vyskytovaly především při podávání vysokých dávek nebo při dlouhodobém podávání.

Z dostupných údajů je však zřejmé, že riziko systémových nežádoucích účinků je u intranazálních kortikosteroidů nižší než u inhalačních v důsledku nižších doporučených dávek, krátkodobého nebo sezónního podání a nižší systémové absorpce a distribuce.

#### Literatura:

1. Monthly report; Pharmacovigilance Working Party (PhVWP); November 2010 plenary meeting; Issue 1011; [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/11/WC500099367.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/11/WC500099367.pdf)
2. Hederes CA. Neuropsychologic changes and inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114: 451–452.
3. Pokladnikova J, Meyboom RH, Vlcek J, Edwards RI. Intranasally administered corticosteroids and neuropsychiatric disturbances: a review of the international pharmacovigilance programme of the World Health Organization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 101: 67–73.
4. Stuart FA, Segal TY, Keady S. Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2005; 90: 500–506.
5. Tavassoli N, Montastruc-Fournier J, Montastruc JL, French Association of Regional Pharmacovigilance Centres. Psychiatric adverse drug reactions to glucocorticoids in children and adolescents: a much higher risk with elevated doses. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 66: 4; 566–567.
6. de Vries TW, de Langen-Wouterse JJ, van Puijenbroek E, Duiverman EJ, de Jong-Van den Berg LT. Reported adverse drug reactions during the use of inhaled steroids in children with asthma in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006; 62: 343–346.
7. de Vries TW, van Roon EN, Duiverman EJ. Inhaled corticosteroids do not affect behaviour. *Acta Paediatr.* 2008; 97:786-789.

## ■ BOOSTRIX POLIO – OČKOVÁNÍ PROTI TETANU, DIFTÉRII, PERTUSI A DĚTSKÉ OBRŇĚ A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Do očkovacího kalendáře v ČR bylo doplněno očkování kombinovanou vakcínou Boostrix Polio proti tetanu, diftérii, pertusi a dětské obrně v deseti letech. Po podání této vakcíny bylo v roce 2010 zasláno 24 hlášení nežádoucích účinků. Ve 14 případech šlo o závažné reakce a v 10 o nezávažné (obvykle lokální reakce v místě podání s/bez přítomnosti zvýšené teploty). Mezi závažnými nežádoucími účinky také převažovaly lokální reakce různého rozsahu a charakteru (11 případů). Ve třech případech byla hlášena flegmóna, v jednom případě lividní otok o velikosti 10x20 cm, u ostatních lokálních reakcí nebyl rozsah uveden, hlásící udávali otoky, bolestivost a omezení pohybu. V jednom případě byla popsána celková slabost s úporným zvracením, v jednom případě horečka nad 38 °C a v jednom kolaps.

Nahlášené nežádoucí účinky odpovídají svým charakterem i hlášenou frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům. Dle informace hlásících lékařů jsou však především lokální nežádoucí účinky pozorovány častěji ve srovnání s podáním ostatních vakcín a jsou svým rozsahem a charakterem závažnější. Zvýšená frekvence a závažnost lokálních reakcí může souviset s hladinou protilátek u očkovacích dětí. Pravděpodobnost vzniku lokální reakce roste u osob s vyššími hladinami protilátek. Předpokládá se, že lokální i celkové nežádoucí reakce jsou způsobeny hypersenzitivní reakcí typu III. Podstatou reakce III. typu je vazba specifické protilátky (antitoxinu) na antigen (anatoxin) za vzniku imunokomplexů. Imunokomplexy jsou v tkáních rozpoznávány, fagocytovány a degradovány neutrofily a makrofágy. Tento mechanismus je možné považovat za příčinu lokálního poškození.

K vytvoření závěru o nežádoucích účincích vakcíny Boostrix Polio nemá SÚKL v současné době dostatek údajů. Informace však mají zdravotničtí pracovníci, kteří vakcínu podávají.

**Prosíme proto o nahlášení všech nežádoucích účinků, které se vyskytnou v souvislosti s podáním vakcíny Boostrix Polio (<http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).**

## ■ KONTRASTNÍ LÁTKY S OBSAHEM GADOLINIA A NEFROGENNÍ SYSTÉMOVÁ FIBRÓZA

Možná souvislost mezi nefrogenní systémovou fibrózou (NSF) a kontrastními látkami s obsahem gadolinia (GdCAs) byla poprvé popsána v lednu 2006<sup>1</sup>, kdy došlo k rozvoji NSF u pěti pacientů s konečným stadiem poškození ledvin za dva až čtyři týdny po aplikaci GdCA. Od té doby případů NSF přibývá, podezření na možnou souvislost s GdCAs bylo potvrzeno a bylo přijato několik opatření s cílem snížit riziko vzniku tohoto vzácného, ale závažného onemocnění.

Nefrogenní systémová fibróza, dříve známa také jako nefrogenní fibrotizující dermopatie (NFD), je závažné, v některých případech i život ohrožující onemocnění, charakterizované formováním pojivové tkáně v kůži a podkoží. NSF typicky probíhá ve třech fázích. První, zánětlivá fáze nastupuje 14-60 dní po podání GdCA, druhá fáze probíhá 60 – 180 dní po expozici a třetí, fibrotická fáze se objevuje za 180 dní po expozici GdCA<sup>2</sup>. V první, zánětlivé fázi se u 90 % pacientů vyvine erytematózní exantém a 80 % z nich má v místě exantému zároveň bolestivý ohraničený non-pitting edém. Většina pacientů pociťuje intenzivní svědění postižených míst, bolest, hyperalgesii a dysestezii. Nejčastější je distální symetrické postižení dolních končetin, ale postižení se může rozšířit také na stehna, dolní část trupu i horní končetiny. Doprovodné symptomy mohou zahrnovat transientní difúzní ztrátu vlasů, křeče v břiše, zvracení, průjem, konjunktivitidu, bilaterální plicní infiltráty a dušnost, známky systémového zánětu, včetně horečky, zvýšené hladiny CRP a ferritinu, anémii, trombocytopenii nebo trombocytózu. První zánětlivá fáze postupně přechází v pozdní chronickou

fibrotickou fází, která je charakterizována ztluštěním a zdrsňením kůže a podkožní tkáně v místech, kde bylo lokalizováno původní postižení. Objevit se může také hyperpigmentace postižených oblastí. U více než 50 % pacientů dochází ke vzniku kontraktur v kotnících a kolenou a u 30 % pacientů také v loktech. Dalšími pozdními příznaky může být ochabnutí kůže v důsledku elastolýzy a podkožní atrofie, senzorytická a motorická axonální neuropatie, respirační insuficience v důsledku rozvoje plicní fibrózy a svalová atrofie končetin. V nejtěžších případech se přidává malnutrice, která výrazně zhoršuje morbiditu pacienta. Účinná léčba tohoto onemocnění zatím bohužel není známa, o to větší význam má prevence.

Předpokládá se, že NSF je zapříčiněna toxickým působením gadolinia v organismu. Volné ionty gadolinia ( $Gd^{3+}$ ) jsou vysoce toxické, LD50 spadá do rozmezí terapeutické dávky GdCAs<sup>3</sup>. Za normálních okolností je kontrastní látka obsahující gadolinium z těla rychle po podání vyloučena ledvinami a k uvolňování gadolinia do organismu nedochází. U pacientů s poškozenou funkcí ledvin však může kontrastní látka v organismu zůstat delší dobu a to může vést mechanismem tzv. transmetalace (výměna  $Gd^{3+}$  za endogenní ionty  $Zn^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$  a  $Ca^{2+}$ ) k uvolňování iontů gadolinia. Gadolinium se v organismu ukládá do tkání, především do kůže, kde může stimulovat procesy vedoucí k rozvoji NSF. Depozita gadolinia byla detekována i v lidských kostech, ale zatím se neví, zda toto může vyvolávat nějaké škodlivé účinky. U zvířat byla depozita gadolinia objevena také v játrech, ledvinách, slezině, varlatech a svalech. V GdCAs je gadolinium vázáno ve formě chelátů. Síla, jakou je  $Gd^{3+}$  v molekule GdCA vázáno a pravděpodobnost, s jakou by mohlo v organismu dojít k transmetalaci, závisí na fyzikálně-chemických vlastnostech jednotlivých GdCAs. Již dříve bylo pozorováno, že cyklické molekuly jsou stabilnější než lineární a ionické jsou stabilnější než neionické. Na základě těchto vlastností a počtu případů NSF nahlášených po podání jednotlivých GdCAs byly kontrastní látky obsahující gadolinium rozděleny do tří skupin:

#### Vysoce rizikové

- a) lineární neionické cheláty: gadodiamid (Omniscan), gadoversetamid (OptiMARK)
- b) lineární ionické cheláty: dimeglumin-gadopentetát (Magnevist a generické přípravky)

#### Středně rizikové – ostatní lineární ionické cheláty:

kyselina gadobenová (MultiHance), dinatrium-gadoxetát (Primovist), trisodná sůl gadofosvesetu (Vasovist)

#### Nízce rizikové – makrocyclické cheláty:

gadobutrol (Gadovist), gadoteridol (ProHance), kyselina gadoterová (Dotarem)

Do února 2009 bylo do evropské databáze nežádoucích účinků EudraVigilance nahlášeno více než 500 případů NSF po podání jednoho z GdCAs. Dodnes byly případy NSF popsány pouze u pacientů s poškozenými funkcemi ledvin. Z České republiky zatím nebyl nahlášen žádný případ NSF. Nejvíce případů (438) bylo nahlášeno po podání gadodiamidu (Omniscan). Pokud porovnáme počet případů nahlášených po podání jednotlivých GdCAs a riziko u Omniscanu stanovíme jako 100%, pak relativní riziko pro ostatní GdCAs je 94 % pro OptiMARK, 10 % pro Magnevist a méně než 1 % shodně pro ProHance a Dotarem. Pro MultiHance, Primovist, Vasovist a Gadovist nebylo možno relativní riziko stanovit kvůli jejich méně častému používání. Ačkoliv riziko NSF po podání přípravku Magnevist je v porovnání s přípravky Omniscan a OptiMARK desetkrát nižší, v porovnání s ostatními GdCAs je stále relativně vysoké a vzhledem k tomu, že přípravek Magnevist byl druhý v počtu nahlášených případů NSF, byl zařazen do první nejrizikovější skupiny.

V roce 2007 poukázal vědecký poradní sbor pro diagnostiku (Scientific Advisory Group for Diagnostics, SAG-D) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) na značné rozdíly v používání jednotlivých GdCAs v souvislosti s tím, že byla přijata různá opatření s cílem snížit riziko vzniku NSF. V roce 2008 požádalo Dánsko o přehodnocení používání GdCAs Evropskou lékovou agenturu<sup>4</sup>.

### Bisfosfonáty pro perorální užívání a možné riziko karcinomu jícnu

**Nedávno publikovaná studie naznačila mírně zvýšené riziko vzniku karcinomu jícnu při užívání perorálních bisfosfonátů. Dosud dostupné informace neposkytují dostatečné množství důkazů pro vyslovení definitivního závěru o kauzálním vztahu mezi podáním bisfosfonátů a karcinomem jícnu. Přesto je, kvůli známé schopnosti bisfosfonátů iritovat sliznici jícnu, doporučena zvýšená opatrnost při podávání pacientům s Barrettovým jícnem<sup>1</sup>.**

Bisfosfonáty se používají k léčbě osteoporózy, k léčbě a prevenci kostních onemocnění včetně hyperkalcémie, prevenci kostních problémů u pacientů s nádory a léčbě Pagetovy choroby. Mezi bisfosfonáty určené k perorálnímu podání patří alendronát, risendronát, etidronát, klodronát, ibandronát, risendronát a tiludronát.

Nedávno publikovaná studie<sup>2</sup> naznačila existenci mírného ale signifikantního zvýšení rizika karcinomu jícnu (nikoli však karcinomu žaludku či kolorektálního karcinomu) u pacientů, kterým byly předepsány perorální bisfosfonáty v porovnání s těmi, kterým předepsány nebyly. Pětiletá incidence karcinomu jícnu u lidí ve věku 60–79 let se obvykle udává 0,5 na 1000 žen a 1,5 na 1000 mužů. Incidence zaznamenaná ve studii po pětiletém užívání bisfosfonátů byla u žen 1 na 1000 a u mužů 3 na 1000. Přestože studie byla provedena na velkém vzorku populace s dlouhým následným sledováním, byla limitována nedostatečným množstvím informací o některých skutečnostech ovlivňujících rozvoj karcinomu jícnu, dostupných v použité databázi. Například bisfosfonáty jsou obvykle předepisovány ženám s vyšším rizikem fraktur, které může souviset s kouřením a sociální deprivací, jež jsou známé rizikové faktory karcinomu jícnu. Tyto informace a ani informace o dalších známých rizikových faktorech jako je konzumace alkoholu či předcházející onemocnění jícnu nebyly v databázi dostupné. Pacienti, kteří užívají bisfosfonáty, jsou také více sledováni ohledně onemocnění jícnu než ti, kteří bisfosfonáty neužívají.

Další nedávno publikovaná studie naopak neukázala žádný vztah mezi užíváním perorálních bisfosfonátů a možným rizikem karcinomu jícnu<sup>3</sup>. I tato studie byla limitována některými nedostatky jako výše uvedená publikace – nekompletní informace o pacientech a možná zvýšená detekce karcinomu jícnu u pacientů užívajících bisfosfonáty.

Možný kauzální vztah mezi karcinomem jícnu a podáním bisfosfonátů nepodpořily ani další dvě publikované studie<sup>4,5</sup>.

Limitace uvedené studie a nedostatek podpůrných důkazů v ostatních publikovaných pracích vedou k závěru, že v současné době jsou důkazy pro kauzální vztah mezi podáním bisfosfonátů a vznikem karcinomu jícnu nedostatečné. Přesto pro přípravky obsahující alendronát byly texty doprovázející přípravky doplněny o upozornění na opatrnost při používání alendronátu u pacientů s Barrettovým jícnem.

#### Literatura:

- 1 Monthly report Pharmacovigilance Working Party; October 2010 plenary meeting; Issue number 1010 [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/10/WC500098462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/10/WC500098462.pdf)
- 2 Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L, Beral V. Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort. *Br Med J.* 2010; 341: c4444.
- 3 Cardwell CR, Abnet CC, Cantwell MM, Murray LJ. Exposure to oral bisphosphonates and risk of esophageal cancer. *J Am Med Assoc.* 2010; 304: 657-663
- 4 Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Eng J Med.* 2009; 360: 1789.
- 5 Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Eng J Med.* 2009; 360: 1789-1790.

Evropská komise přijala na základě doporučení CHMP následující opatření s cílem snížit riziko rozvoje NSF po aplikaci GdCAs:

- Před podáním vysoce rizikových GdCAs musí všichni pacienti podstoupit **skreeningové laboratorní vyšetření zaměřené na poruchy funkce ledvin**. Skreening by měl být proveden především u pacientů starších 65 let. Před podáním středně a níže rizikových GdCAs je laboratorní vyšetření funkce ledvin doporučeno.
- Používání vysoce rizikových GdCAs je kontraindikováno **u pacientů s těžkým poškozením ledvin** (glomerulární filtrace, GFR < 30ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), **u pacientů podstupujících transplantaci jater** a **u novorozenců**. **U pacientů se středně těžkým poškozením ledvin** (GFR 30-59ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a **u dětí do jednoho roku věku** by měla být použita co nejnižší jednotlivá dávka a podání GdCA by nemělo být opakováno dříve než za minimálně 7 dní. Pro středně a níže rizikové GdCAs je u pacientů s těžkým poškozením ledvin, u pacientů podstupujících transplantaci jater, u novorozenců a dětí do jednoho roku věku doporučeno, pokud se podání nelze vyhnout nebo je nezbytné, podat co nejnižší jednorázovou dávku a podání GdCA neopakovat dříve než za minimálně 7 dní.
- Po podání vysoce rizikových GdCAs by mělo být minimálně na 24 hodin **přerušeno kojení**. Po podání ostatních GdCAs je rozhodnutí o přerušování či pokračování kojení ponecháno na lékaři a kojící matce.
- Použití všech GdCAs **u těhotných žen** se nedoporučuje, pokud si to klinický stav těhotné nevyžádá.
- Neexistují žádné důkazy, které by podporovaly **zahájení hemodialýzy** s cílem prevence či léčby NSF u pacientů, kteří hemodialýzu zatím nepodstupují.
- Na lahvičce/stříkačce/lahvi je **štítek s oddělitelnou částí**, která by měla být vlepena do dokumentace pacienta, aby byl přesně zaznamenán název použitého kontrastního přípravku. Zároveň by měla být zaznamenána použitá dávka.

Držitelé rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících GdCAs mají dále povinnost provést studii dlouhodobé akumulace gadolinia v kostech a studovat mimo jiné i faktory, jako například plazmatickou hladinu vápníku a fosfátů v době podání GdCAs, které mohou přispívat k uvolňování gadolinia v organismu, díky podpoře procesu transmetalace.

#### Literatura:

- 1 Grobner T. Gadolinium – a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant.* 2006 Apr; 21 (4):1104-8. Erratum 2006 Jun; 21(6):1745.
- 2 Marckmann P, Skov L. Nephrogenic systemic fibrosis: clinical picture and treatment. *Radiol clin N Am* 2009; 47: 833-840.
- 3 Cacheris WP, Quay SC, Rocklage SM. The relationship between thermodynamics and the toxicity of gadolinium complexes. *Magn Reson Imaging* 1990; 8: 467-481.
- 4 Přehodnocení bylo vykonáno v rámci arbitráže dle článku 20 Nařízení Evropské komise 726/2004 pro centralizovaně registrované GdCAs a dle článku 31 Směrnice 2001/83/EK pro ostatní GdCAs.

## ■ FLUOROCHINOLONY A RIZIKO PRODLOUŽENÍ QT INTERVALU

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury přehodnotila riziko prodloužení QT intervalu u některých fluorochinolonových antibiotik a doporučila sjednotit údaje v textech doprovázejících jednotlivé přípravky<sup>1</sup>.

Přehodnoceny byly údaje z preklinických studií (včetně elektrofyziologických in vitro studií), klinických hodnocení, peregistrační studie a informace ze systému spontánního hlášení nežádoucích účinků u enoxacinu, gemifloxacinu, levofloxacinu, moxifloxacinu, norfloxacinu, ofloxacinu, pefloxacinu, prulifloxacinu a rufloxacinu. Ostatní fluorochinolony (ciprofloxacin, lomefloxacin, sparfloxacin a grapafloxacin) nebyly

do přehodnocení zapojeny, ale na základě dosavadních znalostí byly zařazeny do jedné ze tří nově vytvořených skupin s ohledem na riziko prodloužení QT intervalu.

skupina I – fluorochinolony s potenciálem prodlužovat QT interval:  
**moxifloxacin, gemifloxacin, sparfloxacin, grepafloxacin**

skupina II – fluorochinolony s nízkým potenciálem prodlužovat QT interval:  
**levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, ciprofloxacin**

skupina III – fluorochinolony s velmi nízkým potenciálem prodlužovat QT interval nebo ty, u kterých není dostatek informací k posouzení tohoto rizika:  
**enoxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, lomefloxacin**

Některé fluorochinolony, především ty ze skupiny I, mají potenciál vyvolávat život ohrožující arytmie typu torsades de pointes a většinou za podmínek, které přispívají k prodloužení QT intervalu, jako jsou hypokalémie, hypomagnezémie, bradykardie a vrozené nebo získané prodloužení QT intervalu.

V České republice jsou v současnosti registrovány léčivé přípravky obsahující látky ze všech tří skupin: ze skupiny I moxifloxacin, ze skupiny II levofloxacin, norfloxacin, ofloxacin a ciprofloxacin a ze skupiny III prulifloxacin. Ostatní fluorochinolony u nás nejsou v současnosti obsaženy v žádném registrovaném léčivém přípravku.

### Doporučení ke snížení rizika vzniku závažných arytmií při léčbě fluorochinolonovými antibiotiky

Používání fluorochinolonů z **první skupiny (I)** je kontraindikováno u pacientů s přítomností známých rizikových faktorů prodloužení QT intervalu, jako např. vrozené či získané prodloužení QT intervalu, elektrolytové dysbalance, především nekorigovaná hypokalémie, klinicky závažná bradykardie, klinicky závažné srdeční selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory a anamnéza symptomatických arytmií. Fluorochinolony z první skupiny zároveň nesmí být podávány současně s jinými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval, např. antiarytmika IA třídy (chinidin, hydrochinidin, disopyramid) a III třídy (amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), antipsychotika (fenothiaziny, pimozid, sertindol, haloperidol, sultoprid), tricyklická antidepresiva, některá antiinfektiva (sparfloxacin, erythromycin i.v., pentamidin), antimalarika (především halofantrin) a antihistaminika (terfenadin, astemizol, mizolastin) a jiné (cisaprid, vinkamin i.v., bepridil, difemanil). Opatrnost při jejich podávání je nutná u žen a starších pacientů, což jsou skupiny pacientů obecně citlivější k léčivům prodlužujícím QT interval a také u pacientů užívajících přípravky, které mohou snižovat hladinu draslíku nebo vyvolávat klinicky relevantní bradykardii. Opatrnost je dále zapotřebí u pacientů se současně přítomnými proarytmogenními faktory, jako např. akutní ischemií myokardu. Vzhledem k tomu, že riziko prodloužení QT intervalu souvisí s dávkou, neměla by být překračována doporučená dávka a pro intravenózní přípravky by měla být dodržována doporučená délka aplikace. V případě výskytu arytmií by měla být léčba přerušena a mělo by být provedeno EKG. Monitorace EKG je nově doporučena také v případě, že dojde k předávkování.

Pro látky z **druhé skupiny (II)** je doporučena opatrnost při podávání u pacientů s přítomností známých rizikových faktorů pro prodloužení QT intervalu a při současném podávání přípravků, u kterých je známo, že mohou prodlužovat QT interval. V případě předávkování těmito přípravky je také doporučeno monitorování EKG, z důvodu možného výskytu prodloužení QT intervalu.

Pro látky ze **třetí skupiny (III)** je doporučeno přidat do SPC a příbalového letáku informaci o tom, že některé jiné látky ze skupiny fluorochinolonů jsou dávány do souvislosti s prodloužením QT intervalu a že pacient by měl lékaře upozornit, pokud má nebo měl problémy se srdečním rytmem. Pro ty fluorochinolony, u kterých není dostatek údajů ke stanovení míry rizika prodloužení QT intervalu, PhVWP držitelům doporučila provést další potřebné studie.

### Literatura:

<sup>1</sup> PhVWP Monthly report prosinec 2010: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500100459.pdf)

### Isotretinoin a závažné kožní reakce

Isotretinoin k celkovému podání je retinoid indikovaný k léčbě těžkých forem akné (jako je acne nodulocystica/conglobata nebo forma akné s rizikem trvalého zjizvení) rezistentních k standardní terapii systémovými antibiotiky a zevní terapii. V ČR jsou s obsahem isotretinoinu ve formě kapslí registrovány přípravky Roaccutane, Aknenormin a Curacné.

Za uplynulých 25 let, kdy je isotretinoin na trhu, byl předepsán přibližně 16 milionům pacientů na celém světě. Na základě revize globální databáze nežádoucích účinků společnosti Roche uskutečněné v dubnu 2010 bylo v souvislosti s isotretinoinem celosvětově hlášeno 66 případů závažných kožních reakcí: 44 případů erythema multiforme (EM), 15 případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), 5 případů toxické epidermální nekrolýzy (TEN). Ve 4 případech EM došlo k opětovným projevům erythema multiforme poté, co byla léčba isotretinoinem znovu zahájena. I když existují vysvětlení a zavádějící faktory pro většinu hlášených případů, příčinná souvislost mezi isotretinoinem a uvedenými závažnými kožními reakcemi nemůže být vyloučena.

Přestože zjištěný výskyt uvedených kožních reakcí je velmi vzácný, je na ně potřeba během léčby pamatovat a při objevení příznaků ihned léčbu isotretinoinem přerušit. Pro zvládnutí SJS a TEN jsou důležitými faktory časná diagnóza a okamžité vysazení podezřelého přípravku. Léčba by měla být v souladu s příslušnými doporučenými léčebnými postupy. Tyto nežádoucí účinky jsou spojeny s vysokým stupněm úmrtnosti; úmrtnost SJS je 1-5 %, TEN 25-30 %. Prognóza je závislá na rychlosti vysazení příslušného léku.

EM by měl být řešen v souladu s doporučenými léčebnými postupy, které mohou zahrnovat léčbu antibiotiky nebo kortikosteroidy.

V ČR byly dosud hlášeny 2 kožní reakce po celkovém podání isotretinoinu – erytematopapulózní projevy na pažích a hrudi a hypertrichóza obličeje.