

nežádoucí účinky léčiv

3/2009 ROČNÍK 2

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

■ PRIMUM NON NOCERE

S rozvojem vědy - pokrokem v lékařské diagnostice a poznáváním patofyziologie nemocí - také s rozvojem technologických možností dochází i k extenzivnímu rozvoji ve výrobě nových léčiv. Nové léčivé látky mají zpravidla úzce cílený léčivý účinek zaměřený na podstatu nemoci nebo na ovlivnění jejích příznaků.

Lékaři už často netrpělivě očekávají registraci nových léčivých přípravků, aby je mohli vyzkoušet ve své lékařské praxi. Nadšení z nových možností léčby však nesmí přebít druhý neméně významný aspekt léčiv – jejich bezpečnost. Z Hippokratova učení vychází moudré hodnocení podstaty léčebných metod: *Primum non nocere*. Sebekauzálnější a sebeselektivnější léčba není vhodná, pokud nebude zároveň dostatečně bezpečná.

Léčivá látka, která přichází nově do lékařské praxe, má za sebou patofyziologické zhodnocení možných nežádoucích účinků, ověření bezpečnosti u zvířat a testování z preregistračních studií u lidí, tj. u pečlivě cíleně vybrané populace. To tedy znamená, že při registraci nové látky víme v podstatě jen relativně málo o její bezpečnosti pro běžnou populaci pacientů. Proto není nikdy namístě přehnaná euforie z nových možností léčby, je třeba ji racionálně korigovat vždy přítomným podezřením na možné nežádoucí účinky. Hodnocení přínosu a rizik se prudce změní, pokud pacient, skvěle zaléčený proti méně závažné chorobě, zemře záhy na polékové akutní selhání jater nebo později na lékem způsobenou kancerogenitu, nebo pokud po očkování proti nemoci, kterou by možná nikdy neonemocněl, zůstane trvale neurologicky postižen.

MUDr. Kovářová výstižně formulovala skepsi při hodnocení bezpečnosti léčiv: „Optimismus ve farmakovigilanci je zpravidla způsoben pouze nedostatkem údajů.“ To pochopitelně neznamená nevstřícnost k novým léčivým látkám, znamená to však velkou opatrnost při jejich používání. Když se na trhu objeví nový léčivý přípravek, je doprovázen informacemi

Insulin glargin nejasné riziko kancerogenity

Na webových stránkách **Diabetologia 26.6.2009** byly zveřejněny čtyři studie, které hodnotily data z pacientských registrů a poukázaly na možný vztah mezi insulinovými analogy, zejména insulinem glargin, a rizikem karcinomů. Výsledky čtyř studií byly shledány jako rozporuplné. Ve dvou studiích (Scottish Diabetes Research Network Epidemiology Group a Jonasson et al.) byla zjištěna souvislost s karcinomem prsu ve skupině pacientů užívajících insulin glargin v monoterapii. Nebyla však prokázána souvislost u další skupiny pacientů užívajících insulin glargin spolu s jinými typy insulinů. Souvislost s jinými typy karcinomů nebyla zjištěna. V těchto dvou studiích nebyl hodnocen vztah k velikosti dávky. Třetí studie (Hemkens et al.) zjistila vztah mezi užíváním insulinu glargin a malignitami v závislosti na dávce. Nejsou však dostupné informace o typech karcinomů nalezených v této studii. Ve čtvrté studii (Currie et al.) nebyl zjištěn vztah mezi karcinomem (karcinom prsu, kolorektální karcinom, karcinom pankreatu nebo prostaty) a užíváním insulinu glargin nebo jakéhokoli jiného insulinu.

Na základě v současné době dostupných údajů a vzhledem k různým metodologickým omezením těchto studií a nejednotnosti jejich závěrů nemůže být vztah mezi insulinem glargin a karcinomy potvrzen ani vyloučen. Vzhledem k nejasnému podezření na možné riziko probíhá v Evropské lékové agentuře společně s držitelem registrace insulinu glargin, společností sanofi-aventis, podrobné hodnocení uvedených studií a ostatních dostupných údajů. Je plánována strategie dalšího výzkumu v této oblasti.

V současné době se nedoporučuje, aby pacienti měnili svou dosavadní léčbu insulinem. Insulin glargin má být nadále používán jako dosud.

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

Primum non nocere.....	str.1
Insulin glargin nejasné riziko kancerogenity	str.1
Sibutramin - bezpečnostní rizika.....	str.2
Antipsychotika a riziko žilní tromboembolie	str.2
Progresivní multifokální leukoencefalopatie jako nežádoucí účinek léčivých přípravků.....	str.4
Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2008.....	str.5
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po podání BCG vakcíny.....	str.7
Jak hlásit nežádoucí účinky léčiva	str.8

■ PRIMUM NON NOCERE - pokračování

od držitele registračního rozhodnutí, ale i od lékařských kapacit z odborných společností. V těchto informacích často převládá chvála účinnosti, ale rizika bývají zmiňována nedostatečně. Pokud informace uvádí, že nový lék je zcela bezpečný (nebo nemá žádné nežádoucí účinky), nemůže to být pravda. Každá léčivá látka má určité nežádoucí účinky, o kterých se v době její registrace ví více nebo méně, ale vždy je třeba na ně pomýšlet. Informace o skutečné bezpečnosti pro běžnou populaci pacientů jsou zjišťovány až postupně po vstupu léčivého přípravku na trh a jeho širokém používání v rutinní lékařské praxi.

SÚKL průběžně informuje o zjištěných problémech s bezpečností léčivých přípravků na svých webových stránkách (<http://www.sukl.cz/nezadouci-ucinky-leciv>). Pro léčivé přípravky registrované centralizovaně (tj. společnou registrační procedurou pro všechny státy EU, což se nyní týká všech nově vyvinutých léčivých látek) lze na webu Evropské lékové agentury (EMA) najít Evropskou veřejnou hodnotící zprávu (EPAR), která je nejen souhrnem informací o účinnosti i rizicích, známých nebo pravděpodobných v době registrace, ale průběžně jsou do ní doplňovány všechny nové zjištěné informace. EPARY jsou dostupné na <http://www.emea.europa.eu/hmts/human/epar/a.htm>, jsou řazené abecedně podle názvů léčivých přípravků.

V neposlední řadě také tento farmakovigilanční bulletin se snaží upozorňovat odbornou veřejnost na problémy z oblasti bezpečnosti léčiv.

■ SIBUTRAMIN - BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA

Sibutramin je léčivá látka indikovaná k léčbě obezity. Mechanismus jejího účinku je založen na selektivní inhibici zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Sibutramin působí zvýšení pocitu sytosti a v důsledku toho vede k úbytku hmotnosti, tento účinek pravděpodobně podporuje i zvýšení termogeneze. V klinických studiích vedla léčba sibutraminem společně s dietními a režimovými opatřeními k úbytku hmotnosti o cca 4-5 kg po roce léčby oproti placebo. Pokles hmotnosti při léčbě sibutraminem je doprovázen i mírným zlepšením lipidového profilu a glykemické kontroly u diabetiků 2. typu. Dosud však nebyl prokázán vliv léčby sibutraminem na snížení výskytu kardiovaskulárních příhod a mortality.

V ČR jsou léčivé přípravky s obsahem sibutraminu registrovány pod obchodními názvy MERIDIA, LINDAXA, SIBUTRAL a SIBUTRAMIN-TEVA. Sibutramin byl poprvé registrován v EU v lednu 1999. Později v roce 1999 bylo zahájeno celoevropské přehodnocení bezpečnosti této látky z důvodu možných kardiovaskulárních rizik (zvýšování krevního tlaku a srdeční frekvence). Evropská komise vydala v roce 2001 závěr tohoto hodnocení, v němž byl poměr přínosů a rizik léčby sibutraminem posouzen jako pozitivní při zpřísnění podmínek pro používání a při zavedení zvýšeného sledování rizik držiteli rozhodnutí o registraci přípravků s obsahem sibutraminu.

Další celoevropské přehodnocení bezpečnosti sibutraminu proběhlo v roce 2002, podnětem pro ně bylo hlášení četných nežádoucích účinků sibutraminu včetně několika úmrtí. Rozhodnutím Evropské komise byl stvrzen nadále pozitivní poměr přínosů a rizik při správném používání dle schválených doporučení. Doporučení o používání sibutraminu v Souhrnu informací o přípravku (SPC) byla v důsledku přehodnocení upravena, bylo přidáno upozornění na možné psychiatrické nežádoucí účinky (deprese, sebevražedné myšlenky a sebevraždy), na riziko

Antipsychotika a riziko žilní tromboembolie

Podezření na zvýšené riziko vzniku žilních tromboembolických příhod po podání antipsychotik bylo poprvé naznačeno už při uvedení fenothiazinů na trh, toto riziko však nikdy nebylo jasně potvrzeno. V roce 2008 proběhlo ve Velké Británii hodnocení jednak údajů pocházejících ze spontánních hlášení (přijatých prostřednictvím tzv. Yellow Card Scheme), jednak z výsledků řady studií, které se výše uvedeným rizikem zabývaly. Při hodnocení spontánních hlášení byl sledován výskyt hluboké žilní trombózy (DVT) a plicní embolie (PE) jako klinických projevů poruchy hemodynamického procesu - žilního tromboembolismu (venous thromboembolism, VTE). Celkem bylo v databázi shromážděno 303 případů DVT a PE v souvislosti s podáním konvenčního či atypického antipsychotika. Do hodnocení byly zahrnuty výsledky 11 studií. Posouzení bylo v řadě případů obtížné pro množství zavádějících či naopak chybějících údajů či jiných omezení daných např. metodikou studií. Ze závěrů hodnocení vyplývá, že:

- riziko VTE ve spojení s léčbou antipsychotiky nemůže být vyloučeno;
- v současné době není možno přesně určit rozdíly v rizikovitosti mezi jednotlivými skupinami antipsychotik či jednotlivými přípravky;
- před či během léčby by měly být identifikovány všechny možné rizikové faktory pro VTE a měla by být uplatněna preventivní opatření.

MHRA Public Assessment Report: The risk of venous thromboembolism associated with antipsychotics - June 2009 (636Kb)



Obrázek je pouze ilustrativní

■ SIBUTRAMIN - BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA - pokračování

zvýšené krvácivosti, zvracení a průjmů, retence moči, poruch sexuální funkce a menstruace, alergických reakcí.

Hlavním rizikem sibutraminu zůstává kardiovaskulární riziko, především ve vztahu ke zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence. Proto musí být riziko kardiovaskulárních reakcí nadále pečlivě sledováno. Koncem roku 2003 byla zahájena studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Study), která je zaměřena na sledování kardiovaskulárního rizika. Předběžné výsledky této studie by měly být dostupné koncem roku 2009, kompletní zpráva ze studie v dubnu 2010.

V r. 2007 bylo na celoevropské úrovni diskutováno riziko „off-label use“ (používání neschváleným způsobem). Publikovaná švédská studie zjistila, že přibližně u poloviny pacientů léčených sibutraminem nebyly respektovány schválené indikace a čtvrtina léčených pacientů měla jednu nebo i několik kontraindikací pro podání.

K zajištění co největší bezpečnosti léčených pacientů je třeba při léčbě dodržovat všechna doporučení uvedená v SPC přípravku. Lékař, který tato doporučení nerespektuje, nese plnou odpovědnost za možné nežádoucí účinky, které při takovém způsobu používání mohou vzniknout. Sibutramin je indikován pouze pro léčbu pacientů s BMI 30 kg/m² a vyšším; při BMI mezi 27 – 30 kg/m² jen v přítomnosti rizikových faktorů jako je diabetes 2. typu nebo dyslipidemie.

Léčbu lze zahájit jen u pacientů, kteří při přiměřeném redukčním režimu nedokázali během tří měsíců snížit hmotnost o více než 5%. **Léčbu by měl vést pouze lékař, který má zkušenost s léčbou obezity. Léčba nemá smysl a je jen zbytečným vystavováním pacientů možným rizikům, pokud pacient není současně schopen změnit svůj životní styl natolik, aby i po vysazení léčby dokázal udržet redukovanou hmotnost.**

Pokud pacient neodpovídá přiměřeně na dávku 15 mg sibutraminu denně (tj. pokud během prvních čtyř týdnů léčby je jeho úbytek hmotnosti menší než 2 kg), je nutno léčbu ukončit, protože hrozí větší riziko nežádoucích účinků. Léčbu je také třeba ukončit, pokud během tří měsíců je úbytek hmotnosti v průměru nižší než 5% původní hmotnosti, nebo pokud po předchozím snížení hmotnosti dojde k novému zvýšení o tři a více kg. Celková doba léčby sibutraminem nemá být delší než jeden rok, vzhledem k tomu, že dosud není doložena účinnost a bezpečnost při dlouhodobějším podávání.

SPC uvádí celou řadu kontraindikací léčby, které je nutno dodržovat. Z nich zdůrazňujeme především: poruchy příjmu potravy v anamnéze (anorexie, bulimie), psychiatrické onemocnění, současná léčba SSRI nebo jinými centrálně působícími léčivy psychiatrických onemocnění, hyperthyreóza, glaukom s úzkým úhlem, anamnéza drogové, lékové nebo alkoholové závislosti,

těhotenství, nedostatečně kontrolovaná hypertenze, ICHS, městnavé srdeční selhání, tachykardie, arytmie, věk pod 18 a nad 65 let.

Nežádoucí účinky léčby sibutraminem se objevují převážně na začátku léčby, během prvních čtyř týdnů. Je však třeba na ně pomyslet kdykoli během léčby.

Mezi hlavní rizika léčby sibutraminem patří:

Kardiovaskulární riziko – sibutramin působí zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, které může být u některých pacientů klinicky významné. Toto zvýšení se nejčastěji projevuje na začátku léčby (během prvních 4 - 12 týdnů). Pokud k němu dojde, je nutné léčbu ukončit. Spatně kontrolovaná hypertenze (tj. krevní tlak nad 145/90 mmHg) a tachykardie jsou kontraindikací pro podávání sibutraminu. U léčených pacientů je třeba pravidelně kontrolovat krevní tlak a srdeční frekvenci během prvních tří měsíců po zahájení léčby každé 2 týdny, během čtvrtého a pátého měsíce léčby jednou měsíčně a dále v intervalech nejdéle tři měsíce. Mezi zjištěné kardiovaskulární nežádoucí účinky během léčby sibutraminem patří tachykardie, palpitace, hypertenze, vasodilatace (návaly), fibrilace síní, paroxysmální supraventrikulární tachykardie.

Psychiatrické poruchy – agitovanost, úzkost, deprese, psychózy, mánie, sebevražedné myšlenky a sebevraždy.

Lékové interakce – vzhledem k tomu, že sibutramin zvyšuje hladinu serotoninu v mozku, nesmí být kombinován s jinými léčivy se stejným účinkem (SSRI, sumatriptan, dihydroergotamin, opioidy). Taková kombinace by mohla způsobit serotoninový syndrom.

Nevhodnou kombinací je společné podávání se sympatomimetiky, efedrinem, pseudoefedrinem, xylometazinem, protože by mohlo dojít k potencování zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence.

Teratogenita – vzhledem k potenciálnímu riziku teratogenity by sibutramin neměly užívat ženy ve fertilním věku, pokud nejsou chráněny účinnou antikoncepcí.

Další zjištěné nežádoucí účinky uvádí SPC přípravků s obsahem sibutraminu.

V databázi nežádoucích účinků hlášených na SÚKL (databáze shromažďuje nežádoucí účinky od r. 2004) jsou mimo jiné i dva hlášené případy úmrtí u pacientů léčených sibutraminem. Oba případy nejsou dostatečně dokumentovány, takže jejich přesné zhodnocení je obtížné. Z dostupných údajů však vyplývá, že nejméně v jednom z těchto případů byl sibutramin podáván v rozporu s SPC, nebyly respektovány kontraindikace. Pacient, který zemřel po měsíční léčbě sibutraminem, měl závažnou kardiovaskulární anamnézu obsahující hypertenzi, infarkt myokardu a ischemickou chorobu srdeční.

■ SIBUTRAMIN - BEZPEČNOSTNÍ RIZIKA - pokračování

Závěr

Vzhledem k tomu, že sibutramin je látka, která může působit závažné nežádoucí účinky, je při léčbě třeba obezřetnosti. Dokud nejsou známy finální výsledky studie SCOUT ani jiné nové údaje, platí aktuální schválené SPC přípravků s obsahem sibutraminu a při léčbě pacientů je nezbytné respektovat všechny údaje zde uvedené. Léčbu může vést pouze lékař, který má zkušenosti s léčbou obezity. Léčbu lze zahájit jen tehdy, když pacient splňuje všechna kritéria pro indikaci a nemá žádné kontraindikace. Před zahájením léčby je nutno zhodnotit vliv pouhého zavedení dietních a režimových opatření během tří měsíců. Po zahájení léčby je nutno pacienta pravidelně kontrolovat (krevní tlak, srdeční frekvence), a to každé dva týdny během prvních tří měsíců. Pokud nejsou dodržovány všechny postupy uvedené v SPC, nese lékař při vzniku nežádoucích účinků osobní zodpovědnost.

Použitá literatura:

- SPC přípravku Meridia je na <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC98751.doc>
- Evidence Report/Technology Assessment Number 103, Pharmacological and Surgical Treatment of Obesity, Prepared by: Southern California-RAND Evidenced-Based Practice Center, Santa Monica, CA, 2004.
- Arterburn DE, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review. Arch Intern Med. 2004; 164(9): 994-1003.
- Dahlin A, Beermann B. Incorrect use of orlistat and sibutramine in clinical practice. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63(2): 205-209.
- Kim SH, Lee YM, Jee SH, Nam CM. Effect of sibutramine on weight loss and blood pressure: a meta-analysis of controlled trials. Obes Res. 2003; 11(9): 1116-1123.
- Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments for obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. Lancet 2007 Jan 6; 369 (9555): 71-7.
- Perrio MJ, Wilton LV, Shakir SA. The safety profiles of orlistat and sibutramine: results of prescription-event monitoring studies in England. Obesity (Silver Spring). 2007; 15(11): 2712-2722.
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. BMJ. 2007; 335(7631): 1194-1199.
- Sharma B, Henderson DC. Sibutramine: current status as an anti-obesity drug and its future perspectives. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(12): 2161-2173.
- Tziomalos K, Krassas GE, Tzotzas T. The use of sibutramine in the management of obesity and related disorders: an update. Vasc Health Risk Manag 2009; 5(1): 441-52.

■ PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE JAKO NEŽÁDOUCÍ ÚČINEK LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je vzácné, často smrtelné onemocnění centrálního nervového systému charakterizované progresivním poškozením bílé hmoty mozku. Jedná se o oportunní infekční onemocnění způsobené nejspíše reaktivací latentního JC viru (John Cuninghame virus, lidský polyomavirus), které je dáváno do souvislosti především s HIV/AIDS. Více než 80% případů PML se vyskytuje právě u pacientů s HIV/AIDS, ale zdá se, že výskyt PML narůstá také u pacientů bez HIV/AIDS¹. V poslední době přibývají také důkazy o tom, že PML se může vyskytovat i jako nežádoucí účinek některých léčiv.

PML je způsobena replikací JC viru v centrálním nervovém systému, kde virus napadá oligodendrocyty a astrocyty a způsobuje multifokální demyelinizaci, která vede k poruše přenosu nervových signálů a k rozvoji různorodé klinické symptomatologie podle lokalizace ložisek demyelinizace. Předpokládá se, že infekce se šíří kapénkově, vstupní cestou jsou tonsily a pravděpodobně také zažívací trakt. Akutní infekce, která proběhne ve většině případů v dětství, však není dosud spojována s žádným onemocněním. JC virus poté zůstává v organismu dlouhodobě v latentní fázi (protilátky proti JC viru jsou nalézány u více než 80% zdravé dospělé populace) a to především v ledvinách a v lymfocytech kostní dřeně². Reaktivace viru a přechod z latentní do lytické fáze, spojené s virovou replikací a rozvojem klinických příznaků, je vzácný a vyskytuje se především u těžce imunokompromitovaných pacientů. Nejčastěji u pacientů s HIV/AIDS, kde se toto onemocnění rozvine u 2-5% nemocných. U pacientů bez HIV/AIDS bylo mezi roky 1957 a 2005 identifikováno 58 případů PML, u kterých byla jako příčina rozvoje PML identifikována lymforetikulární malignita v 55%, systémové onemocnění pojiva (především systémový lupus erythematodes) v 15%, sarkoidóza v 9%, orgánové transplantace spojené s intenzivní medikamentózní imunosupresí v 7%, jiné predisponující faktory vedoucí k oslabení imunitního systému v 7% a v 7% nebyla objevena žádná zjevná imuno-

suprese³. Současné poznatky naznačují, že lymfocyty kostní dřeně nesoucí latentní JC virus se mohou v případě výrazného oslabení imunitního systému aktivovat a přecházet do periferní cirkulace. Napadené cirkulující B lymfocyty pak mohou nejspíše překonávat hematoencefalickou bariéru a přenášet JC virus do CNS². PML je projevem replikace viru v CNS. Jedná se o závažné onemocnění vedoucí často ke smrti a nebo k těžkému postižení. Symptomy podezřelé z PML zahrnují změny chování, zrakový deficit (typicky homonymní hemianopii), hemiparézu (nejčastější příznak, který se v průběhu onemocnění vyskytne až u 75% nemocných) a symptomatologii z postižení mozečku. Běžné jsou také afázie a dysatrie. Multifokální postižení mozku vede u 2/3 k rozvoji kognitivního deficitu. Vzácnější jsou bolesti hlavy a epileptické záchvaty, obojí se častěji vyskytuje u pacientů s AIDS.

Léčiva, která jsou spojována s rozvojem PML, patří především do skupiny imunosupresiv. Největší pozornost je věnována monoklonálním protilátkám. Existují důkazy svědčící pro souvislost mezi PML a léčbou natalizumabem a efalizumabem. Tyto dvě monoklonální protilátky mají podobný mechanismus účinku, který spočívá v ovlivnění integriny zprostředkované adheze lymfocytů k endotelu, čímž poškozují migraci leukocytů přes endotel do zánětlivého ložiska. Zdá se, že natalizumab (léčivý přípravek Tysabri, monoklonální protilátka proti α 4

integrinu určená k terapii některých pacientů s roztroušenou sklerózou) tak díky svému mechanismu účinku poskytuje příhodné prostředí pro reaktivaci či infekci CNS JC virem. Natalizumab narušuje transmigraci leukocytů přes endotel do zánětlivého ložiska, je tedy možné, že zároveň inhibuje také přestup cytotoxických T lymfocytů namířených proti JC viru přes hematoencefalickou bariéru. Cytotoxické lymfocyty proti JC viru hrají pravděpodobně hlavní roli v kontrole JCV infekce a ve svém důsledku tak natalizumab působí snížení imunologického dohledu CNS, což poskytuje vhodné prostředí pro reaktivaci JC viru. Obdobný mechanismus je předpokládán také u efalizumabu. Efalizumab (léčivý přípravek Raptiva) je monoklonální protilátka, která byla registrována pro terapii pacientů se středně těžkými až těžkými formami chronické ložiskové psoriázy, u kterých nebylo možné použít jinou systémovou léčbu. Efalizumab se specificky váže na CD11a a podjednotku LFA-1 a tímto mechanismem inhibuje vazbu LFA-1 na ICAM-1, čímž zasahuje do adheze T lymfocytů na jiné typy buněk.

V únoru 2009 doporučil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury pozastavení registrace léčivého přípravku Raptiva, jelikož účinek v terapii psoriázy byl označen za nedostatečný a léčba byla spojena

s rizikem závažných nežádoucích účinků, včetně výskytu progresivní multifokální leukoencefalopatie. V květnu 2009 držitel oficiálně požádal o zrušení registrace tohoto léčivého přípravku v EU⁴. Nyní by již tento LP neměl být na trhu dostupný.

PML je spojována také s dalšími monoklonálními protilátkami, s **rituximabem** a **alemtuzumabem**. Varování ohledně možného rizika PML je obsaženo také v textech u přípravků s obsahem **mofetil-mykofenolátu**, **kyseliny mykofenolové** a **takrolimu** a také u některých cytostatik, u přípravků s obsahem **fludarabinu** a **nelarabinu**. U některých dalších přípravků se o riziku PML diskutuje, avšak důkazy o jejich kauzálním vztahu k PML jsou zatím nedostatečné.

Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv byl hlášeno podezření na jeden případ vzniku PML po podání rituximabu.

Evidence o souvislosti PML s některými léčivy postupně narůstá. Lékaři by si měli být této souvislosti vědomi a věnovat zvýšenou pozornost rozvoji neurologické symptomatologie u pacientů, kteří jsou léčeni některými ze zmíněných léčiv, **V případě, že se u pacienta vyskytnou symptomy, které mohou naznačovat výskyt PML, je třeba další podávání léčivého přípravku přerušit, dokud se možnost PML nevyloučí. V případě potvrzení diagnózy PML je nutno léčbu přípravkem natrvalo ukončit.**

Poznámky:

- 1) Hartman EA and Huang D, Update on PML: Lessons from the HIV uninfected and new insights in pathogenesis and treatment, Curr HIV/AIDS Rep. 5:112-9 (2008)
- 2) Major EO, Amemiya K, Tornatore CS, Houff SA, Berger JR, Pathogenesis and molecular biology of progressive multifocal leukoencephalopathy, the JC virus-induced demyelinating disease of the human brain, Clin. Microbiol. Rev 5: 49-73 (January 1992)
- 3) Aksamit AJ, Review of progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. Neurologist 12: 293-298 (2006)
- 4) Public statement on Raptiva (efalizumab) Withdrawal of the marketing authorisation in the European union, 3 August 2009

■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VAKCÍN HLÁŠENÉ SÚKL V ROCE 2008

V roce 2008 bylo v souvislosti s podáním očkovacích látek (kromě BCG vakcíny) hlášeno 191 případů nežádoucích účinků (NÚ). Ve 154 případech se jednalo o závažné nežádoucí účinky. (Závažný nežádoucí účinek je příčinou hospitalizace nebo jejího prodloužení, ohroží pacienta na životě či způsobí smrt, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená vada u potomků.) Ani v jednom z hlášených případů nedošlo v důsledku nežádoucího účinku souvisejícího s podáním vakcíny k úmrtí.

Hlášení NÚ, která jsou zasílána na SÚKL, se vztahují k nežádoucí lékařské události, která podle názoru hlásícího může být způsobena podáním vakcíny (jedná se v podstatě o podezření na kauzální souvislost). Může se tedy jednat jak o skutečné nežádoucí účinky, tak o stavy, které sice vznikly v časové souvislosti s podáním vakcíny, ale jsou zapříčiněny jiným současným nebo dosud nediagnostikovaným onemocněním, které by se rozvinulo i bez podání vakcíny. Spontánní hlášení nežádoucích účinků nemůže být interpretováno jako reprezentativní seznam známých nežádoucích účinků vakcín. Tyto údaje také nemohou být použity pro určení frekvence nebo incidence známých NÚ vakcín, protože hlásí jen malá část lékařů. Známé NÚ a jejich frekvence jsou popsány v Souhrnu údajů o přípravku každé vakcíny.

Nejvíce hlášení na 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 velmi vysoké (při počtu cca 100 000 novorozenců ročně a čtyřdávkovém očkovacím schématu je možné odhadovat podání cca 400 000 dávek ročně).

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

V roce 2008 bylo hlášeno 47 případů podezření na nežádoucí účinek související s podáním vakcíny Infanrix Hexa, z nich bylo 34 klasifikováno jako závažné.

Nejčastěji (18 hlášení) byl hlášen výskyt horečky přesahující 38 °C. Horečka vyšší než 38 °C je očekávanou reakcí, která se může vyskytnout u více než deseti dětí ze sta. Další častou očekávanou reakcí je lokální reakce v místě aplikace, která byla hlášena v 17 případech (devět případů zarudnutí bylo provázeno horečkou). Jednalo se o reakce různého rozsahu a charakteru od nezávažných zarudnutí po 20 x 5 cm velký zánětlivý erytém. U šesti dětí byly hlášeny stavy s výskytem křečí. Ve třech případech se jednalo o febrilní křeče,

■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VAKCÍN HLÁŠENÉ SÚKL V ROCE 2008 - pokračování

v jednom případě byly popsány generalizované tonicko-klonické křeče bez horečky. Křečové stavy s nebo bez horečky patří mezi velmi vzácně se vyskytující reakce (méně než u 1 z 10 000 očkovanych). Dále byl hlášen 1 případ rozvoje šokového stavu. Ve 2 případech se u očkovanych dětí objevila apnoe s nutností hospitalizace. V 5 případech se objevila alergická reakce provázená výsevem exantému po celém těle.

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 svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům.

Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím

Po podání vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (Trivivac nebo Priorix), bylo v roce 2008 zasláno 25 hlášení nežádoucích účinků (20 závažných a 5 nezávažných). V 17 případech se objevil morbiliformní exantém doprovázený horečkou přesahující 38 °C. Dále byla hlášena alergická reakce, gonitis, trombocytopenie, křeče či febrilní křeče i postvakcinační encefalopatie po Priorixu. I u očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům.

Očkování proti pneumokokovým nákazám

V roce 2008 bylo hlášeno 12 nežádoucích účinků po podání vakcíny proti pneumokokovým nákazám. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily neurologické reakce (5 hlášení). V jednom případě se jednalo o febrilní křeče, v dalších případech byly hlášeny křeče bez horečky a porucha chůze. Ve třech případech byl hlášen celotělový exantém, ve dvou případech vzestup teploty. Výskyt horečky 38 °C a vyšší je po podání vakcíny proti pneumokokovým nákazám velmi častým (očekávaným) nežádoucím účinkem, při současném podání s hexavalentními vakcínami (DTaP/Hib(PRIP-T)/IPV/HepB) byla pozorována horečka 38 °C a vyšší dokonce až u 28,3–48,3 % kojenců. Vzhledem k vysoké četnosti výskytu není pravděpodobně horečka jako nežádoucí účinek hlášena.

Spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům.

Očkování proti varicelle

V souvislosti s podáním vakcíny proti varicelle bylo v roce 2008 hlášeno 15 případů průlomové infekce

varicellou. Jiné nežádoucí účinky hlášeny nebyly. Jedna průlomová infekce byla hlášena i po podání tetravalentní vakcíny Priorix Tetra. Průlomové infekce varicellou jsou dlouhodobým problémem a při očkování je třeba rodiče upozornit, že i přes podání vakcíny může dojít k infekci i když s mírnějším průběhem onemocnění. O problematice průlomových infekcí po podání přípravku Varilrix SÚKL informoval v roce 2007. (<http://www.sukl.cz/varilrix-a-prulomove-infekce-varicellou-u-ockovanych-deti-v>)

Očkování proti lidským papilomavirům

(karcinomu děložního čípku)

V ČR jsou v současnosti k dispozici 2 vakcíny: Cervarix a Silgard. Po podání Cervarixu bylo hlášeno 6 nežádoucích účinků a všechny byly klasifikovány jako závažné - ve většině případů se jednalo o alergické reakce různého rozsahu. Po podání vakcíny Silgard bylo hlášeno 13 závažných nežádoucích účinků. V 5 případech se jednalo o neurologické nežádoucí účinky různého charakteru, které se objevily 1 - 5 měsíců po očkování. Ve 3 případech byl popsán rozvoj alergické reakce s exantémem či astmatickým záchvatem. V dalších případech byla hlášena horečka, reaktivní synovitis či lokální reakce.

Očkování proti chřipce

V průběhu roku 2008 bylo hlášeno 5 případů nežádoucích účinků po podání vakcíny proti sezónní chřipce - syndrom Guillain-Barré, aseptická meningoencefalitis, alergická reakce s generalizovaným výsevem exantému či příznaky připomínající chřipku.

Očkování proti klíšť'ové encefalitidě

Po podání vakcíny proti klíšť'ové encefalitidě bylo hlášeno 11 případů nežádoucích účinků. V 6 případech se jednalo o neurologické nežádoucí účinky, v jednom případě došlo k rozvoji celotělového exantému a v jednom případě k selhání očkování po podání tří dávek základního očkování. V ostatních případech došlo k rozvoji infekce před podáním úplného očkování.

U ostatních vakcín byly hlášeny jednotlivé případy nejčastěji s projevy horečky či lokálních reakcí.

Na bezpečnost vakcín jsou obecně kladeny vysoké nároky, především proto, že se používají u zdravé populace, často u zdravých dětí. V podmínkách systému očkování v ČR je některým vakcínám vystavena prakticky celá dětská populace. Přínosy vakcinace u používaných vakcín převyšují rizika spojená s jejich podáním. Přesto se u některých jedinců mohou nežádoucí účinky vyskytnout, a to i takové, které jsou velmi vzácné.

**Prosíme, myslíte na hlášení nežádoucích účinků po podání vakcín.
Velmi důležité je hlásit nežádoucí účinky u nově používaných vakcín.**

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO PODÁNÍ BCG VAKCÍNY

V roce 2008 bylo nahlášeno 540 nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny, což představuje 34% procent ze všech hlášení nežádoucích účinků zaslaných SÚKL v minulém roce. Z tohoto počtu se v 503 případech (93%) jednalo o závažný nežádoucí účinek.

Hranice mezi „fyziologickou reakcí“ a nežádoucím účinkem nejsou u BCG vakcíny z biologického hlediska zcela ostré. Za nežádoucí účinky se považují ulcerace nebo absces v místě očkování velikosti 10 mm a více u novorozenců, 20 mm a více u školních dětí, kolikvace nebo zvětšení lymfatických uzlin (více než 10 mm), vznik keloidní jizvy.

Po podání primovakcinace vzniklo 504 nežádoucích účinků v prvním roce života a 36 hlášení souviselo s přeočkováním ve 12 roku života.

Nežádoucí účinky po primovakcinaci BCG vakcínou

Nežádoucí účinky (NÚ) po primovakcinaci je možné rozdělit na primární a sekundární. Primární jsou ty, které vzniknou pouze po podání BCG vakcíny. Sekundární nežádoucí účinky vznikají v místě klinicky zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání jedné nebo více dávek haxavalentní vakcíny (očkování proti tetanu, pertusi, diftérii, invazivním hemofilovým infekcím, hepatitidě B a poliomyelitidě). Ze 493 hlášení NÚ po primovakcinaci se v 374 případech (74% z hlášení po primovakcinaci) jednalo o primární

a v 130 případech (26% z hlášení po primovakcinaci) o sekundární nežádoucí účinky. Typ, velikost a počty reakcí jsou uvedeny v tabulce č.1. Počty reakcí se mohou lišit od počtu hlášení, protože jedno hlášení může obsahovat více než jednu reakci. Charakter reakcí byl u primárních a sekundárních nežádoucích účinků odlišný. Dvě třetiny primárních nežádoucích účinků tvořily reakce v místě podání vakcíny (nejčastěji se jedná o absces s či bez perforace) a třetinu reakce v lymfatických uzlinách (zvětšení, kolikvace, perforace kolikvovaných uzlin). Jen v necelých 5% případů došlo po primovakcinaci ke vzniku keloidní jizvy. U sekundárních nežádoucích účinků narozdíl od primárních nežádoucích účinků představovaly reakce postihující lymfatické uzliny dvě třetiny reakcí a reakce v místě aplikace třetinu. Keloidní jizva se rozvinula pouze v ojedinělých případech. Byl hlášen jeden případ BCG ostitidy vřetenní kosti.

Primární nežádoucí účinky souvisí s imunogenními vlastnostmi vakcíny a do značné míry jsou závislé na dodržování dávkování a doporučeného způsobu aplikace. Sekundární nežádoucí účinky se začaly objevovat až po zavedení penta až hexa kombinací očkovacích látek do očkovacího kalendáře v prvním roce života. Zdá se, že rozvoji cca čtvrtiny nežádoucích účinků souvisejících s podáním BCG vakcíny by bylo možné předejít přesunem BCG vakcinace do druhé poloviny prvního roku života.

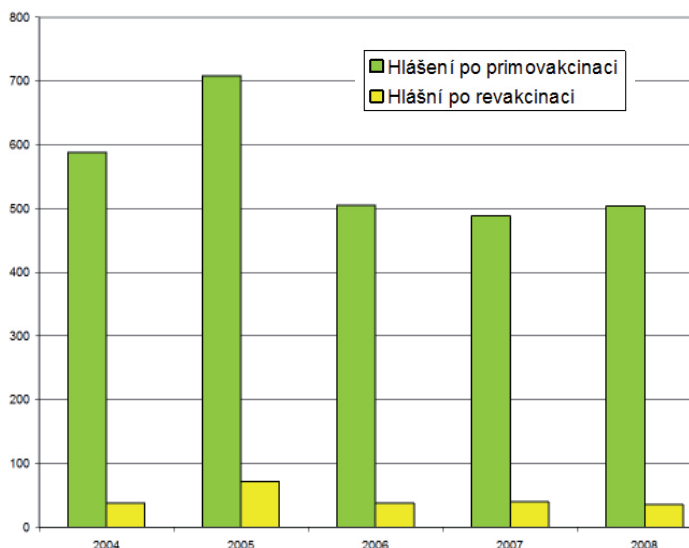
Tabulka č.1. Počty hlášení NÚ po primovakcinaci BCG vakcínou

Typ/Velikost reakce	Primární NÚ			Sekundární NÚ
	<10	≥ 10	neuvezena	
Reakce v místě podání	17	254	28	56
Reakce v lymfatických uzlinách	12	114	15	94
Keloidní jizva			21	4

Tabulka č.2 Počty hlášení NÚ po revakcinaci BCG vakcínou

Typ/Velikost reakce	<20	≥ 20	neuvezena
Reakce v místě podání	1	11	6
Reakce v lymfatických uzlinách	4	5	0
Keloidní jizva			20

Graf: Počty hlášení po primovakcinaci a revakcinaci BCG vakcínou



Nežádoucí účinky po přeočkování v 11 letech

Po přeočkování BCG vakcínou v 11 letech bylo hlášeno 36 NÚ. Ve více než polovině případů došlo k rozvoji keloidní jizvy po očkování. U zbývajících případů převládaly reakce v místě podání vakcíny.

Hlášení na nežádoucí účinky po revakcinaci BCG vakcínou v 11 letech dlouhodobě představovaly jen malou část z počtu hlášení po BCG vakcinaci (viz graf - Počty hlášení po primovakcinaci a revakcinaci BCG vakcínou) a v naprosté většině převládala hlášení vzniku keloidní jizvy.

HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO PODÁNÍ BCG VAKCÍNY - pokračování

Tabulka č.3 Počty hlášení NÚ po BCG vakcinaci dle krajů

Kraj	počet
Hlavní město Praha	173
Ústecký kraj	138
Jihočeský kraj	49
Moravskoslezský kraj	46
Plzeňský kraj	27
Středočeský kraj	27
Zlínský kraj	23
Olomoucký kraj	18
Liberecký kraj	7
Kraj Vysočina	5
Jihomoravský kraj	3
Pardubický kraj	3
Královéhradecký kraj	1
Neuvedeno	20
Celkem	540

V tabulce č.3 jsou uvedeny počty hlášení po BCG vakcinaci dle jednotlivých krajů ČR. Nejvíce hlášení bylo zasláno z Prahy a Ústeckého kraje, nejméně pak z kraje Královéhradeckého a Pardubického. Nelze však říci, že v některých krajích se vyskytuje méně nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny, rozdílné počty hlášení souvisí spíše s rozdílným počtem zdravotnických pracovníků ochotných hlásit nežádoucí účinky.

Děkujeme každému, kdo si v roce 2008 našel čas zaslat na oddělení farmakovigilance hlášení na nežádoucí účinek po podání BCG vakcíny a přispěl tak k přípravě tohoto textu.

JAK HLÁSIT NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVA?

Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží formulář

Tento formulář je ke stažení na www.sukl.cz, sekce Rychlé odkazy, Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku, **Formulář.pdf** (odkaz na formulář se otevře i po klepnutí myši na obrázek formuláře na této stránce)

Prosíme o co nejúplnější vyplnění formuláře. Pokud na formuláři není dostatek místa, neváhejte připojit další listy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevní protokol atd. Formulář zašlete i tehdy, pokud nejsou známy všechny údaje.

Co hlásit?

Ze zákona o léčivech vyplývá povinnost lékaře hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Hlaste prosím i zneužití nebo zneužívání, předávkování, nebo máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.

Vyplněné formuláře

„Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku“

zasílejte prosím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, 100 41 Praha 10, Šrobárova 48

fax: 271 732 377, 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz