

# nežádoucí účinky léčiv

1/2010 ROČNÍK 3

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

## ■ PANDEMRIX – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY Z ČESKÉ REPUBLIKY

**Vakcína Pandemrix je určena k očkování proti pandemickému chřipkovému viru H1N1.**

Očkování vybraných osob v České republice bylo zahájeno 23.11.2009. Do ledna 2010 bylo aplikováno 57 074 dávek vakcíny. Do konce ledna 2010 Státní ústav pro kontrolu léčiv obdržel 153 hlášení podezření na nežádoucí účinky související s podáním vakcíny Pandemrix, z toho 46 závažných případů a 107 nezávažných. V souvislosti s podáním vakcíny nebylo z území České republiky hlášeno žádné úmrtí.

Nejčastěji se vyskytujícím nežádoucím účinkem (59 nahlášených případů/12 z nich závažných) byl syndrom připomínající chřipku. Vzhledem k tomu, že očkování probíhalo v období chřipkové epidemie, nebylo v některých případech možné podle klinického průběhu rozhodnout, jestli se jednalo o nežádoucí účinek po podání vakcíny nebo o současné virové onemocnění chřipkou.

V 50 případech byly hlášeny lokální reakce v místě podání vakcíny. V naprosté většině šlo o nezávažné reakce. Z 50 nahlášených reakcí se pouze ve dvou případech jednalo o závažnou reakci – flegmónu paže po subkutánním podání 2. polo-  
viční dávky vakcíny u pacienta léčeného warfarinem a dlouhodobě (více než 19 dní) přetrvávající bolest v rameni a podpažní jamce s bolestivou hybností v rameni.

V 11 případech byla hlášena alergická reakce, z nich 5 případů bylo klasifikováno jako závažné.

V 12 případech byla hlášena dušnost (nejčastěji u pacientů s chronickým plicním onemocněním) nebo zhoršení astmatu. V 6 případech byly dechové obtíže důvodem hospitalizace.

(Pokračování na str. 2)

## obsah

### NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Pandemrix – nežádoucí účinky z České republiky.....	str. 1-2
Kazuistika – vakcína proti viru chřipky H1N1 a syndrom Guillain-Barré .....	str. 1-2
Ketoprofen k lokální aplikaci – od spontánního hlášení nežádoucích účinků k vyšší bezpečnosti pacientů .....	str. 2-3
Sibutramin – pozastavení registrace pro zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod .....	str. 3
Natalizumab – nová doporučení k riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů léčených přípravkem Tysabri .....	str. 4
Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2009 .....	str. 4-5
Vigabatrin a riziko výskytu abnormálních nálezů u vyšetření mozku magnetickou rezonancí .....	str. 5
Sitagliptin a riziko pankreatitidy .....	str. 5-6
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po podání BCG vakcíny .....	str. 6-7
Jak hlásit nežádoucí účinky léčiva .....	str. 8

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

### Kazuistika

#### - vakcína proti viru chřipky H1N1 a syndrom Guillain-Barré

Státní ústav pro kontrolu léčiv obdržel v lednu 2010 v rámci systému spontánního hlášení podezření na nežádoucí účinky hlášení o případu vzniku syndromu Guillain-Barré v časové souvislosti s podáním vakcíny proti chřipce H1N1.

Syndrom Guillain-Barré je akutní zánětlivá demyelinizační polyneuropatie (AIDP), autoimunitní onemocnění postihující periferní nervovou soustavu obvykle vyvolané akutním infekčním procesem nebo očkováním. Jde o vzácné onemocnění s roční incidencí, která kolísá od 0,4 do 4 lidí na 100 tisíc obyvatel a rok, stoupá ve starším věku (maximum výskytu bývá mezi 50–70 lety) a lehce převažuje postižení mužů v poměru 1,5:1. Mezi základní obecnou charakteristiku patří akutní začátek s rychlou progresí nejčastěji během 1–2 týdnů, proteinocytologická disociace v likvoru a spontánní úprava u většiny nemocných.<sup>1</sup>

V případě hlášeném Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv šlo o 34letou pacientku s diagnózou astmatu bez léčby a s rozvojem hnisavé vyrážky po těle (impetigo) od listopadu 2009, která nebyla léčená. U pacientky se 3 dny po podání vakcíny proti viru chřipky H1N1 rozvíjela parestézie horních končetin, dále slabost dolních končetin, která progredovala. Týden po očkování byla přijata na neurologickou kliniku. Diagnóza AIDP (sy Guillain-Barré) byla stanovena na základě klinického obrazu a provedených vyšetření (neurologické vyšetření, laboratoř, lumbální punkce, EMG). Kožní konziliář stanovil diagnózu ecchyma contagiosum corporis, byla nasazena celková antibiotika (Augmentin i.v., kulturační nález Staphylococcus aureus), dále lokální léčba eflorescencí.

Komplikací byl další rozvoj těžké motorické, autonomní i senzitivní neuropatie (těžká kvadruparéza, oběhová nestabilita, bulbární postižení, výrazné neuropatické bolesti, rozvoj respirační insuficience s nutností intubace a zahájení umělé plicní ventilace sedmáct dní od očkování) a rozvoj zánětlivé plicní infiltrace dle RTG. Pacientka byla léčena 150 g imunoglobulinu i.v. (5x30 g).

(Pokračování na str. 2)

## ■ PANDEMRIX – NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY Z ČESKÉ REPUBLIKY (pokračování ze str. 1)

Z neurologických poruch byly hlášeny nezávažné nežádoucí účinky jako bolest hlavy, závrať, poruchy čítil v paži, třes končetin. Ze závažných neurologických nežádoucích účinků byly hlášeny 2 případy syndromu Guillain-Barré (kazuistika jednoho z případů viz dále) či ztráta sluchu. V jednom případě měl očkovaný s anamnézou několika transienčních ischemických atak, za 4 h po očkování zimnici, došlo u něj k výraznému vzestupu krevního tlaku a rozvoji cévní mozkové příhody. S odstupem více než 4 týdny od očkování stále přetrvávaly následky cévní mozkové příhody (porucha zraku, řeči a ochrnutí levé poloviny těla). Vznik cévní mozkové příhody po podání vakcíny proti viru chřipky H1N1 nebyl dosud popsán, příčinnou souvislost mezi podáním vakcíny a rozvojem cévní mozkové příhody není možné potvrdit ani vyloučit.

I další nežádoucí účinky jsou po podání vakcíny Pandemrix neočekávané (nejsou uvedeny v textech doprovázejících přípravků). Jednalo se o ojedinělé případy a ani jejich příčinnou souvislost s podáním vakcíny není možné potvrdit či vyloučit. V jednom případě byl pacient s chronickým onemocněním ledvin a kompenzovanou hypertenzí hospitalizován pro dekompenzaci hypertenze, která se rozvinula do 24 hodin po podání vakcíny, následný nefrotický syndrom a renální selhání. Jeden pacient byl hospitalizován kvůli rozvoji sněží šourku. Jednalo se o pacienta s cukrovkou. Je možné, že v tomto případě byla sněží šourka komplikací cukrovky.

Další podrobné informace o nežádoucích účincích po podání vakcín proti chřipce v České republice i Evropské unii jsou dostupné na webové stránce SÚKL:

<http://www.sukl.cz/pandemie-chripky>

### Závěr

Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv byl hlášen jeden případ nežádoucího účinku po podání vakcíny Pandemrix na 373 podaných vakcín. Hlášené účinky ve většině případů odpovídají očekávanému spektru nežádoucích účinků po podání chřipkové vakcíny. Byly zaznamenány i ojedinělé dosud nepopsané reakce jako ztráta sluchu či sněží šourka, u kterých zatím není možné rozhodnout, zda souvisí s podáním vakcíny či nikoli. Děkujeme lékařům, že si v náročných podmínkách probíhajícího očkování a chřipkové epidemie našli čas a nahlásili nežádoucí účinek po podání vakcíny.

## ■ KETOPROFEN K LOKÁLNÍ APLIKACI – OD SPONTÁNNÍHO HLÁŠENÍ NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ K VYŠŠÍ BEZPEČNOSTI PACIENTŮ

### Shrnutí

Topický ketoprofen je nesteroidní antirevmatikum určené k lokální léčbě bolestivých stavů. Od uvedení přípravků s ketoprofenem určeným k lokálnímu použití Státní ústav pro kontrolu léčiv zaznamenal ze spontánních hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků z České republiky signál o možné souvislosti mezi těmito přípravky a rozvojem závažných kožních reakcí. V roce 2004 bylo provedeno regulační opatření zaměřené na změnu textů doprovázejících přípravky a byla zahájena pravidelná informační kampaň. Od roku 2004 do konce roku 2009 došlo k poklesu počtu hlášených kožních reakcí po podání přípravků s ketoprofenem pro lokální použití. Protože závažné kožní reakce jsou hlášeny i v jiných zemích Evropské unie zahájila Evropská léková agentura v prosinci 2009 přehodnocení bezpečnosti používání ketoprofenu pro lokální použití.

Ketoprofen patří mezi nesteroidní antirevmatika, což jsou léčivé látky, které mají protizánětlivé účinky. Může se používat k lokální léčbě, kdy se nanáší na postižené místo ve formě gelu, krému, spreje nebo jako náplast. V ČR jsou registrované tyto přípravky s obsahem ketoprofenu určené k místnímu podávání: Fastum gel, Ketonal 5% krém, Profenid gel, Prontoflex 10% drm.spr.sol. a Prontoket spray.

Pro rozvoj komplikací byla pacientka přeložena na oddělení ARO.

Nyní je pacientka při vědomí, dýchá spontánně tracheostomií, lehce se zlepšuje motorika, dosud má jen minimální hybnost dolních končetin.

Rozvoj syndromu Guillain-Barré po podání vakcíny Pandemrix je očekávaným velmi vzácným (incidence 1 případ na více než 10 000 očkovaných) nežádoucím účinkem. Při rozvoji neurologické symptomatologie v souvislosti s očkováním přípravkem Pandemrix je nutné vždy zvažovat možnost další progresu a vzniku syndromu Guillain-Barré.

1) Guillain-Barré Syndrome and Fisher Syndrome: Case Definitions and Guidelines for Collection, Analysis, and Presentation of Immunization Safety Data, The Brighton Collaboration Guillain-Barré Syndrome Working Group,

[http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition\\_guidelines/document\\_download.html](http://www.brightoncollaboration.org/internet/en/index/definition_guidelines/document_download.html)



Obrázek je pouze ilustrativní

### Sibutramin

#### - pozastavení registrace pro zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod

V minulém čísle jsme informovali o známých rizicích léčby obezity sibutraminem. V tu dobu končila studie SCOUT, ale ještě nebyly známy její výsledky. Proto jsme doporučovali, aby lékaři používali přípravky s obsahem sibutraminu s opatrností a důsledně v souladu s informacemi v platném souhrnu informací o přípravku (SPC). SPC totiž obsahuje celou řadu kontraindikací léčby a poměrně složitá doporučení, jak léčbu zahájit a jak sledovat léčeného pacienta.

V říjnu 2009 dostala Evropská léková agentura (EMA) předběžné výsledky studie SCOUT, které ukazovaly na vyšší riziko kardiovaskulárních příhod při léčbě sibutraminem oproti placebo. Na základě těchto údajů bylo zahájeno v EMA celoevropské přehodnocení sibutraminu. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) na svém lednovém zasedání rozhodl, že poměr přínosů a rizik léčby sibutraminem již nadále není výhodný a registrace všech přípravků s obsahem sibutraminu má být pozastavena v celé EU.

Studie SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome study) byla randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrovaná studie, ve které byli pacienti sledováni po dobu až šesti let. Celkem bylo zařazeno 9 800 obézních pacientů, z nichž většina měla zvýšené kardiovaskulární riziko. Tato studie byla peregistračním závazkem a měla zhodnotit kardiovaskulární bezpečnost léčby a možný benefit dlouhodobé léčby u rizikových pacientů. Závěry studie však ukázaly, že pacienti léčení sibutraminem měli o 16 % vyšší riziko výskytu nefatálních infarktů myokardu a iktů oproti pacientům, kteří dostávali placebo.

I když převážná většina pacientů zařazených ve studii SCOUT neodpovídala doporučením podle SPC (závažná kardiovaskulární onemocnění jsou kontraindikací léčby), přesto výbor CHMP posoudil, že výsledky této studie jsou významné pro běžnou klinickou praxi, protože všichni obézní pacienti mají vyšší pravděpodobnost kardiovaskulárních příhod.

Výbor CHMP dále konstatoval, že dosažené údaje o léčbě sibutraminem ukazují, že redukce hmotnosti podmíněná touto léčbou je jen velmi mírná (pacienti léčení sibutraminem redukuje hmotnost oproti pacientům dostávajícím placebo v průměru více jen o 2–4 kg). Navíc po ukončení léčby nebývá redukována hmotnost déle zachována.

**Přípravky Meridia, Sibutramin Sandoz, Sibutramin Teva a Lindaxa byly v České republice 4. 2. 2010 staženy z úrovně zdravotnických zařízení.**

Lokální léčba ketoprofenem je indikována jako symptomatická léčba bolesti svalů a kloubů revmatického nebo traumatického původu, event. i k léčbě jiných bolestivých stavů jako např. zánětu žil.

Při místní léčbě se ketoprofen jen pomalu vsřebává kůži a nedochází k významnému hromadění v organismu. Vzhledem k malému systémovému vsřebávání jsou celkové nežádoucí účinky velmi vzácné, převážně se objevují lokální kožní reakce. Ketoprofen je však látka, o níž je známo, že může vyvolávat i zvláštní formu kožních reakcí - fotosenzitivitu. Po nanesení ketoprofenu na kůži za působení světla vhodné vlnové délky (UV A, UV B, viditelné světlo) může docházet k poškození kůže, tzv. fotodermatóze. Může se jednat o fototoxickou reakci, kdy ketoprofen za působení UV záření působí přímé poškození buněčných membrán a DNA. Častěji spíše dochází k fotoalergii, což je imunoalergická reakce na antigen, vytvořený v kůži po ozáření. Tato reakce nastává za delší dobu po nanesení ketoprofenu na kůži a následném ozáření (za více než 24 h) a progresivně se zhoršuje. Kožní projevy bývají polymorfní (od makulopapulózního přes vesikulární až bulózní exantém), mají charakter akutního ekzému se svěděním. Reakce se může šířit i na větší plochu, než kam byl přípravek aplikován, někdy dochází ke generalizaci i na značnou část tělesného povrchu. Léčba bývá velmi obtížná, odpověď na podávání kortikoidů lokálně i celkově jen slabá. Někdy bývá nutná hospitalizace pacienta. Hojení probíhá dlouhodobě, trvá týdny nebo měsíce, někdy dokonce až několik let. Takto postižený pacient už nesmí ketoprofen nikdy používat, protože by došlo znovu k obdobné reakci, zpravidla s horším průběhem. Navíc je trvale ohrožen možností zkřížené fotoalergické reakce, kdy podobnou reakci mohou později vyvolat i jiné příbuzné látky, např. fenofibrát, kyselina tiaprofenová nebo látky, které se používají jako UV filtry v běžných kosmetických výrobcích. Výskyt fotoalergických reakcí v populaci je obecně uváděn jako velmi vzácný.

Po uvedení ketoprofenu k místní léčbě na trh v České republice začal SÚKL evidovat hlášení podezření na jeho nežádoucí účinky - za období 1998 až 2003 jsme obdrželi 120 hlášení kožních reakcí v souvislosti s lokální léčbou ketoprofenem. U více než pětiny z těchto hlášených reakcí (25) se jednalo o závažné generalizované reakce, které vyžadovaly celkovou léčbu kortikoidy při hospitalizaci pacienta. V dalších 11,8 % případů došlo ke generalizaci příznaků s nutností terapie kortikoidy, ale v hlášení nebylo uvedeno, zda byl pacient hospitalizován. Patnáct z těchto hlášených reakcí bylo přímo hlášeno jako fotosenzitivní reakce. U většiny ostatních reakcí je dle popisu rovněž velmi pravděpodobná fotoalergie, navíc naprostá většina všech hlášených reakcí (100 hlášení - 83,3 %) nastala v období mezi začátkem května a koncem září, tedy v období zvýšeného slunečního svitu.

Vzniku fotosenzitivní reakce lze potenciálně zabránit, pokud bude pacient důsledně chránit plochu ošetřenou přípravkem s obsahem ketoprofenu před slunečním zářením. Léčený pacient tedy nesmí chodit na slunce, aniž by měl ošetřenou plochu dobře zakrytou oděvem, a to ještě i další 2 týdny po ukončení aplikace ketoprofenu. Chránit je třeba nejen ošetřenou plochu, ale i ruce, které přišly s ketoprofenem do styku, a to důkladným omýváním po aplikaci.

Na základě rizika, na něž upozornila hlášení lékařů, přijal SÚKL opatření k jeho zmírnění. Během roku 2004 vyzval SÚKL držitele všech registrovaných přípravků s obsahem ketoprofenu k lokální aplikaci, aby doplnili upozornění na možné riziko fototosenzitivních reakcí do SPC a PIL přípravků a varování před rizikem oslnění při léčbě umístili i na vnější obaly těchto přípravků. SÚKL dále zahájil každoroční informační kampaň na začátku jarní slunečné sezóny, kdy na svých webových stránkách a v některých médiích upozorňoval na riziko fotosenzitivity po ketoprofenu a na správný způsob používání ketoprofenu, který může vzniku fotosenzitivity zabránit. Vzhledem k tomu, že všechny přípravky s obsahem ketoprofenu pro místní užití jsou v České republice volně prodejné, rozesílá SÚKL opakovaně informaci do lékáren, jak mají lékárníci při výdeji instruovat pacienty o správném používání těchto přípravků.

Další vývoj hlášených kožních reakcí od zavedení opatření v roce 2004 byl následující:

Rok	2005	2006	2007	2008	2009
Počet reakcí	52	36	30	23	9

Z uvedených dat lze usuzovat, že počet hlášených kožních (převážně fotosenzibilních) reakcí se postupně snižuje, mohlo by to být způsobeno opatřeními, přijímanými od r. 2004. Tyto údaje však nelze přeceňovat vzhledem ke známé velmi nízké hlásivosti v ČR. Každoročně může docházet k desítkám dalších obdobných reakcí, o kterých se však SÚKL nedozví.

Vzhledem k tomu, že kožní fotosenzitivní reakce jsou často opakovaně hlášeny i v dalších evropských zemích, zahájila Evropská léková agentura (EMA) z tohoto důvodu v prosinci 2009 celoevropské přehodnocení bezpečnosti ketoprofenu k lokálnímu používání. V rámci tohoto přehodnocení chce výbor CHMP posoudit poměr přínosů léčby a jejích rizik a doporučit, zda má být registrace přípravků s obsahem ketoprofenu k lokálnímu používání v EU nadále zachována, pozměněna, pozastavena nebo dokonce zrušena.

## NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2009

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 zákonná povinnost), nebo je posílají držitelům rozhodnutí o registraci (farmaceutickým společnostem), které informace zasílají také na SÚKL. V roce 2009 bylo zasláno 1 436 hlášení NÚ, z nich 848 zaslali zdravotničtí pracovníci a 588 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder). *Zdravotničtí pracovníci zaslali o 181 hlášení méně než v roce 2008. Pokles počtu hlášení od zdravotnických pracovníků souvisí se snížením počtu hlášení po podání BCG vakcíny. V roce 2009 hlásilo podezření na nežádoucí účinky 366 zdravotnických pracovníků, především lékařů.*

Ze 1 436 zpracovaných hlášení se u 1 303 hlášení jednalo o závažné a v 133 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.

Z 1 436 hlášení NÚ souviselo 600 s podáním vakcíny, z nich 298 hlášení bylo po BCG vakcinaci a 133 po podání vakcíny Pandemrix proti chřipce H1N1 (tabulka 1).

Tabulka 1. Počty hlášení NÚ z ČR v roce 2009

	Zdravotničtí pracovníci	MAH	Celkem
Léčivé přípravky (kromě vakcín)	323	513	836
BCG vakcína	298	0	298
Ostatní vakcíny	227	75	302
Celkem	848	588	1 436

Podle kvalifikace hlásícího je možné vyhodnotit pouze hlášení zaslána na SÚKL přímo zdravotnickými pracovníky (tj. 848 hlášení), protože u hlášení od MAH není kvalifikace hlásícího lékaře uvedena. Hlášení po podání BCG vakcíny jsou zasílána nejčastěji kalmetizačními zařízeními (v tabulce 2 uvedenými pod plicními odděleními). Hlášení po podání ostatních vakcín zasílají především pediatři. Mezi dalšími odbornostmi, které častěji hlásí nežádoucí účinky, jsou praktičtí lékaři, internisté, kožní lékaři a radiologové. V roce 2009 přišlo 11 hlášení podezření na nežádoucí účinek od lékárníků.

## Natalizumab – nová doporučení k riziku progresivní multifokální leukoencefalopatie u pacientů léčených přípravkem Tysabri

K 20. 1. 2010 bylo celosvětově zaznamenáno 31 potvrzených případů leukoencefalopatie (PML) u pacientů léčených přípravkem Tysabri, přičemž ve 23 případech se jednalo o pacienty užívající tento léčivý přípravek déle než dva roky. Tato čísla zhruba odpovídají výskytu jednoho případu PML na 1000 pacientů léčených přípravkem Tysabri více než dva roky. Ze závěrů **přehodnocení všech dostupných údajů** vyplývá, že u pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou **přínosy** léčby Tysabri **i nadále převažují její rizika.**

Tysabri je léčivý přípravek obsahující účinnou látku natalizumab, což je monoklonální protilátka zaměřená proti  $\alpha 4$ -integrinu. Tysabri se používá k léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy, u pacientů s vysokou aktivitou onemocnění navzdory léčbě interferonem beta nebo u těžkých případech, kde choroba rychle progreduje.

Riziko PML u pacientů užívajících Tysabri pravděpodobně souvisí s délkou trvání léčby. Zdá se, že po dvou letech užívání Tysabri se riziko rozvoje PML zvyšuje. V tomto smyslu budou aktualizovány texty doprovázející přípravky (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace), bezpečnostní karta pro pacienta a doplněn bude informovaný souhlas, který by měl pacient podepsat před zahájením léčby a znovu v případě, že bude v léčbě Tysabri pokračovat déle než dva roky. **Informovaný souhlas** by měl sloužit k tomu, aby pacienti v plné míře pochopili riziko spojené s užíváním léčivého přípravku i to, že po dvou letech užívání Tysabri se riziko rozvoje PML zvyšuje. V žádném případě **by však neměl sloužit k přenosu zodpovědnosti nad rozhodnutím o pokračování léčby na pacienta.** Texty doprovázející přípravky budou aktualizovány i o informace na riziko výskytu tzv. syndromu IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome), který se může vyskytnout u pacientů s PML po vysazení Tysabri, především pokud byly použity metody urychlující odstranění natalizumabu z těla (např. výměna plasmy nebo imunoabsorpce). Při IRIS dochází k obnově imunitního systému, což může vést ke spuštění projevů infekce, které byly až doposud léčbou potlačeny. Průběh onemocnění může být velmi závažný a obvykle vyžaduje hospitalizaci (dostupné by měly být pomůcky pro intenzivní péči).

Jako další opatření bylo doporučeno důsledné monitorování pacienta před, během a po léčbě léčivým přípravkem Tysabri, včetně provádění pravidelných vyšetření magnetickou resonancí.

### Vigabatrin a riziko výskytu abnormálních nálezů u vyšetření mozku magnetickou rezonancí

Vigabatrin (v ČR obsažen v přípravku SABRIL) je antiepileptikum určené v kombinaci s dalšími antiepileptiky pro léčbu rezistentní parciální epilepsie s i bez sekundární generalizace, kterou nelze uspokojivě zvládnout jinými antiepileptiky nebo pokud nejsou jiné kombinace antiepileptik tolerovány. U kojenců a malých dětí se vigabatrin používá v monoterapii infantilních spasmů (Westův syndrom).

V nedávné době proběhlo celoevropské přehodnocení vigabatrinu s ohledem na možný výskyt cytotoxického edému mozku u malých dětí. Již v roce 2005 zaznamenali ve Finsku tři případy dystonie a abnormálních nálezů při vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MRI) u dětí užívajících vigabatrin. Po vysazení vigabatrinu příznaky vymizely. Ve studii z roku 2007<sup>1</sup> byla retrospektivně zkoumána MRI data u 205 pacientů, z nichž vyplynulo vyšší relativní riziko rozvoje MRI abnormalit v souvislosti s vigabatrinem než s jinými antiepileptiky. U většiny pacientů byly změny reverzibilní. Další studie<sup>2</sup> zaměřená na hodnocení hyperintenzí v MRI obraze bazálních ganglií, thalamu a corpi callosi u dětí léčených vigabatrinem pro infantilní spasmus ukázala, že abnormality MRI výsledků se nově vyskytly u 7 z 22 pacientů (32 %) a byly rovněž reverzibilní. Navíc se ukázalo, že rizikovými faktory mohou být nižší věk a vyšší dávka. Otázkou zůstává klinický význam tohoto fenoménu.

V souvislosti s užíváním vigabatrinu byly hlášeny i poruchy hybnosti zahrnující dystonii, dyskinezi a hypertonii, proto bylo doporučeno vložit upozornění na riziko výskytu MRI abnormalit a poruch hybnosti do všech textů doprovázejících léčivý přípravek SABRIL (vigabatrin).<sup>3</sup>

#### Literatura:

- Wheless et al. Magnetic resonance imaging abnormalities associated with vigabatrin in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2009; 50(2).
- Pearl et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*, 2009; 50(2).
- [http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h/Product\\_Information/PhVWP\\_Recommendations/Vigabatrin/CMDh-PhVWP-009-2009\\_Rev0.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h/Product_Information/PhVWP_Recommendations/Vigabatrin/CMDh-PhVWP-009-2009_Rev0.pdf)

Tabulka 2. Počty hlášení nežádoucích účinků podle kvalifikace hlásícího

Kvalifikace	Odbornost	Počet hlášení
Lékař	Anesteziologicko - resuscitační odd. (ARO)	7
	Chirurgie	3
	Diabetologie	2
	Gerontologie a LDN	1
	Gynekologie a porodnictví	7
	Hematologie a krevní transfuze	11
	Hygienická stanice	12
	Imunologie	16
	Infekční odd.	23
	Interní odd.	46
	Kardiochirurgie, cévní chirurgie	3
	Kožní	82
	Neurologie	11
	Oční	10
	Onkologie	20
	ORL (ušní, nosní, krční), otorinolaryngologie	2
	Ortopedie	2
	Pediatric (lékař pro děti a dorost)	116
	Plicní (TRN)	267
	Praktický lékař	117
	Psychiatrie	3
	Radiologie	21
	Rehabilitace	1
Revmatologie	1	
Urologie	3	
Neuveдено	37	
Jiný zdravotník	Neuveдено	6
	Plicní (TRN)	6
Lékárník		11
Pacient		1
Součet		848

Oddělení farmakovigilance děkuje všem zdravotnickým pracovníkům, kteří v roce 2009 nahlásili podezření na nežádoucí účinek.

## SITAGLIPTIN A RIZIKO PANKREATITIDY

Nové látky k léčbě diabetu mellitu 2. typu – gliptiny, vstupovaly na trh přibližně v době, kdy se v EMA začínalo řešit kardiovaskulární riziko thiazolidindionů (rosiglitazon, pioglitazon), které není až dosud jasně uzavřené. V současné době jsou ze skupiny gliptinů v EU registrované léčivé přípravky s obsahem sitagliptinu a vildagliptinu. Sitagliptin je v EU registrován pod obchodními názvy Januvia, Xeluvia a Tesavel, v kombinaci s metforminem pod názvy Janumet, Velmetia a Efficib. V ČR se od roku 2008 začal obchodovat monokomponentní přípravek Januvia a od r. 2009 kombinovaný přípravek Janumet.

Sitagliptin je indikován pro monoterapii diabetu mellitu 2. typu pouze jako lék druhé volby tam, kde nelze použít metformin. V dvojkombinaci jej lze používat společně s metforminem, pokud samotný metformin není dostatečný při kompenzaci diabetu. U pacientů, u kterých nemůže být používán metformin, lze sitagliptin kombinovat se sulfonylureou nebo thiazolidindionem. Sitagliptin lze používat i v trojkombinaci se sulfonylureou a metforminem nebo s thiazolidindionem a metforminem, eventálně s insulinem (s metforminem nebo bez něj).<sup>1</sup>

Sitagliptin působí jako inhibitor dipeptidylpeptidázy 4, což je enzym, který katabolizuje inkretiny, intestinální hormony, stimulační postprandiální sekreci insulinu. Inhibicí tohoto enzymu dochází k zesílení a prodloužení účinku aktivních forem inkretinů (GLP-1 a GIP) a tím ke zvýšení glukózou stimulované sekrece insulinu. V předregistračních studiích byl sitagliptin signifikantně účinnější na snížení hladiny glykovaného hemoglobinu než placebo, avšak účinek byl pouze mírný. Zatím však nejsou dlouhodobé zkušenosti s léčbou a nebyl zjištěn vliv sitagliptinu na morbiditu a mortalitu.

Mezi nežádoucí účinky sitagliptinu zjištěné v krátkodobých studiích patří především gastrointestinální poruchy (průjem, nauzea, flatulence, zácpa, zvracení, bolesti v nadbříšku), bolest hlavy a periferní edém. Dále byly pozorovány infekce horních cest dýchacích a nazofaryngitidy. Po uvedení přípravků na trh byly hlášeny závažné reakce přecitlivělosti, jako anafylaxe, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevens-Johnsonova syndromu a dále pankreatitidy.<sup>1</sup> Vzhledem k mechanismu účinku sitagliptinu je nutno pomýšlet i na další možná, dosud nejasná rizika. Enzym DPP-4 v organismu nereguluje pouze glukózovou homeostázu, ale má celou řadu dalších funkcí včetně modulace imunitních funkcí, růstu a diferenciací buněk a apoptózy. Inhibice tohoto enzymu by mohla působit zvýšené riziko infekcí a možná i některých nádorů.<sup>2</sup> Tato možná závažná rizika je třeba nadále zkoumat.

V září 2009 zveřejnila FDA informaci o zvýšeném počtu hlášených pankreatitid u pacientů léčených přípravky Januvia nebo Janumet. Od uvedení těchto přípravků na trh v USA v říjnu 2006 do února 2009 zde bylo hlášeno u léčených pacientů 88 případů **akutní pankreatitidy** včetně 2 případů hemoragické a nekrotizující pankreatitidy. Na základě těchto informací bylo v USA doplněno upozornění na riziko pankreatitidy a doporučení pro lékaře, aby po zahájení léčby sledovali možné příznaky pankreatitidy a aby léčba byla zvláště pečlivě zvažována u pacientů s anamnézou předchozí pankreatitidy.<sup>3</sup>

V EU byla informace o riziku pankreatitidy již přidána do souhrnu údajů o přípravku (SPC) (bod 4.8 – Nežádoucí účinky) v r. 2009 na základě zde hlášených případů. Podle dosud dostupných údajů nelze vyloučit příčinnou souvislost mezi léčbou sitagliptinem a vznikem akutní pankreatitidy. V experimentu bylo prokázáno, že sitagliptin působí duktální proliferaci a metaplazii v pankreatu<sup>4</sup>, což může být u člověka faktorem, vyvolávajícím pankreatitidu. Na druhé straně diabetes mellitus 2. typu je sám o sobě faktorem zvyšujícím riziko pankreatitidy.

Držitelé registrace přípravků se sitagliptinem budou nadále společně s EMA sledovat riziko pankreatitid a hodnotit veškeré údaje, které by k tomuto riziku mohly mít vztah. Pokud budou zjištěny další údaje, budeme o tomto riziku dále informovat.

#### Citace:

- 1 SPC přípravku Januvia dostupné na: [www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm](http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/januvia/januvia.htm)
- 2 Perušičová J, Česka R a spol.: Jaký je fyziologický rozdíl mezi inkretinovými analogy a inhibitory DPP-4; Kardiabetes, Facta Medica, Brno 2009, s.209-210.
- 3 [www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm](http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm)
- 4 Matveyenko AV et al. Diabetes 58: 1604-1615, 2009.

### ■ HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PO PODÁNÍ BCG VAKCÍNY

V roce 2009 bylo nahlášeno 298 nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny, což představuje pětinu ze všech hlášených nežádoucích účinků zaslaných SÚKL v minulém roce. 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 primovakcinaci vzniklo 264 nežádoucích účinků v prvním roce života, 14 případů bylo hlášeno u dětí mezi 4-8 rokem života a 20 hlášení souviselo s přeočkováním ve 12. roku života.

#### Nežádoucí účinky po přeočkování ve 12 letech

Po přeočkování BCG vakcínou ve 12 letech bylo hlášeno 20 případů NÚ. Ve dvou třetinách se jednalo o reakce v místě podání vakcíny, jen ve třetině došlo k rozvoji keloidní jizvy. V předcházejících letech keloidní jizvy tvořily více než polovinu nežádoucích účinků po revakcinaci.

Tabulka 1. Počty hlášení NÚ po revakcinaci BCG vakcínou

Typ/Velikost reakce	<20	≥20
Reakce v místě podání	2	17
Reakce v lymfatických uzlinách	1	0
Keloidní jizva	6	3

Hlášení na nežádoucí účinky po revakcinaci BCG vakcínou ve 12 letech dlouhodobě představují jen malou část z počtu hlášení po BCG vakcinaci.

#### 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 již klinicky zhojené reakce po BCG vakcinaci po podání jedné nebo více dávek hexavalentní vakcíny (očkování proti tetanu, pertusi, diftérii, invazivním hemofilovým infekcím, hepatitidě B a poliomyelitidě). U sekundárních reaktivací se o nežádoucí účinek jedná vždy

bez ohledu na velikost reakce. Ze 264 hlášení NÚ po primovakcinaci se v 207 případech (78 % z hlášení po primovakcinaci) jednalo o primární a v 57 případech (22 % z hlášení po primovakcinaci) o sekundární nežádoucí účinky. Typ, velikost a počty reakcí jsou uvedeny v tabulce 2. Počty reakcí se liší od počtu hlášení, protože jedno hlášení může obsahovat více než jednu reakci.

**Tabulka 2.** Počty hlášení NÚ po primovakcinaci BCG vakcínou

Typ/Velikost reakce	Primární NÚ			Sekundární NÚ
	<10	≥10	velikost neuvedena	
Reakce v místě podání	9	142	33	49
Reakce v lymfatických uzlinách	5	77	22	31
Keloidní jizva	11	5	0	6
<b>Celkem reakcí</b>	<b>25</b>	<b>224</b>	<b>55</b>	<b>86</b>

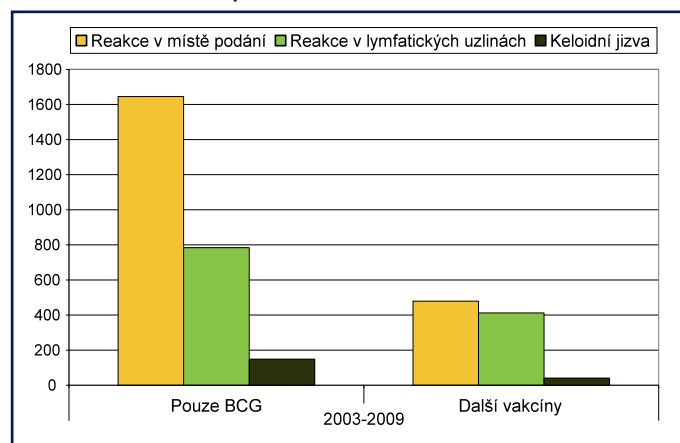
Charakter reakcí byl u primárních a sekundárních nežádoucích účinků odlišný. Dvě třetiny primárních nežádoucích účinků tvořily reakce v místě podání vakcíny (nejčastěji se jedná o absces s či bez perforace) a třetinu reakce v lymfatických uzlinách (zvětšení, kolikvace, perforace kolikvovaných uzlin). Jen v necelých 5 % případů došlo po primovakcinaci ke vzniku keloidní jizvy. U sekundárních nežádoucích účinků, na rozdíl 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.

Obdobný trend v poměru počtu hlášení a typu reakcí jako v minulém roce je po podání BCG zaznamenáván od roku 2003 (v polovině roku 2001 došlo ke změně povinného očkovacího kalendáře). Počty hlášení jsou v tabulce 3 a v grafu 1 jsou počty jednotlivých typů reakcí. Od roku 2003 více než čtvrtinu hlášení nežádoucích účinků po BCG primovakcinaci představují sekundární nežádoucí účinky, které se rozvinou po podání dalších očkování v oblasti klinicky již zhojené reakce. Na rozdíl od primárních nežádoucích účinků, u nichž výrazně převažují reakce v místě podání vakcíny, tvoří téměř polovinu sekundárních nežádoucích účinků reakce v lymfatických uzlinách. Lymfadenitidy jsou hůře terapeuticky ovlivnitelné a jejich léčba trvá déle.

**Tabulka 3.** Počty hlášení nežádoucích účinků po primovakcinaci BCG vakcínou v letech 2003-2009

	Pouze BCG	BCG a další vakcíny	Celkem
2003	225	83	308
2004	409	146	555
2005	562	159	721
2006	357	112	469
2007	252	133	385
2008	247	132	379
2009	207	57	264
<b>Celkem</b>	<b>2 259</b>	<b>822</b>	<b>3 081</b>

**Graf 1.** Počty reakcí po primovakcinaci BCG vakcínou podle typu a souvislosti s podáním dalšího očkování



Podle údajů Národní databáze primárních imunodeficiencí od roku 1995, 12 ze 14 dětí s později potvrzenou diagnózou s těžkými kombinovanými imunodeficiencemi bylo očkováno po narození BCG vakcínou. U 9 z nich se projevil diseminované a generalizované BCG infekce. Pět dětí s těžkými kombinovanými imunodeficiencemi následkem zemřelo.<sup>1</sup>

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.

**Rozvoj diseminované BCG infekce u dětí s nediagnostikovanou těžkou kombinovanou imunodeficiencí a vznik sekundárních nežádoucích účinků po podání BCG vakcíny patří mezi nejvýznamnější rizika související s očkováním proti TBC. U dětí z TBC nerizikových skupin by bylo možné předejít oběma těmito rizikům přesunem BCG vakcinace do druhé poloviny prvního roku života.**


**Děkujeme každému, kdo si v roce 2009 našel čas zaslat na oddělení farmakovigilance hlášení na nežádoucí účinek po podání BCG vakcíny.**

<sup>1</sup> Thon V. Vrozené imunodeficiency a imunitní aspekty BCG vakcinace. V Hradecké vakcinologické dny 1.-3.10.2009; Abstrakta-přednášky.

## Jak hlásit nežádoucí účinky léčiva?


### Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží elektronický či listinný formulář

Formulář v elektronické i v listinné podobě je Vám k dispozici na adrese [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)



**farmakovigilance**  
BEZPEČNÁ LÉČIVA

**HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ  
na nežádoucí účinek léčiva**



**SÚKL**  
Státní ústav pro kontrolu léčiv

**1. Informace o hlásícím**

Jméno a adresa osoby podávající hlášení  
(důvěrná informace - SÚKL nedsdílje jiným subjektům) \_\_\_\_\_

Datum tohoto hlášení: den \_\_\_\_\_ měsíc \_\_\_\_\_ rok **20** Hlášeno také držitelem  ANO  NE  
Zdravotnický pracovník  ANO  NE

**2. Informace o pacientovi a nežádoucím účinku**

**INFORMACE O PACIENTOVI**

Iniciály pacienta \_\_\_\_\_ Pohlaví  muž  žena

Datum narození: den \_\_\_\_\_ měsíc \_\_\_\_\_ rok \_\_\_\_\_ Věk \_\_\_\_\_

Nástup reakce: den \_\_\_\_\_ měsíc \_\_\_\_\_ rok **20**

**VYZNAČTE VŠE, CO ODPOVÍDÁ ZACHYCNÉ REAKCI**

Pacient zemřel den \_\_\_\_\_ měsíc \_\_\_\_\_ rok **20**

Došlo k ohrožení života

Nežádoucí účinek byl důvodem hospitalizace nebo jejího prodloužení

Vznikly trvalé následky

Vrozená vada / perinatální poškození

Jiná lékařsky významná událost

Popis nežádoucího/cích účinku/ů \_\_\_\_\_

Výsledky souvisejících vyšetření (včetně dat provedení) \_\_\_\_\_

Další podstatné anamnestické údaje \_\_\_\_\_

**3. Informace o léčivu / léčivech**

Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku										Číslo šarže:	
Obchodní název	síla	dávkování	podávání od / do							způsob/y podávání	indikace pro podání
			den	měsíc	rok	/	den	měsíc	rok		

Souběžná léčiva (včetně léků podávaných až 3 měsíce před výskytem účinku) \_\_\_\_\_

Léčba nežádoucího účinku \_\_\_\_\_

Odezněla reakce po vysazení léčiva?

ANO  NE  neaplikovatelné

Objevila se reakce znovu po opětovném nasazení léčiva?

ANO  NE  neaplikovatelné

VEŠKERÉ ÚDAJE LZE ROZVŠT NA DALŠÍCH STRANÁCH ANEBŮ LZE PŘIPOJIT DALŠÍ RELEVANTNÍ DOKUMENTY (NAPŘ. VÝLEDKY VYŠETŘENÍ, LÉKAŘSKÉ ZPRÁVY)

**Vyplněné hlášení (i neúplné údaje) zašlete, na adresu:**  
SÚKL, Farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, fax: 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz

Prosíme o co nejúplnější vyplnění formuláře. Pokud na formuláři není dostatek místa, neváhejte připojit další listy či přílohy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevní protokol atd. Formulář odešlete 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 v listinné podobě

## „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