

Obsah

Kalcitonin – omezení indikací v souvislosti s rizikem výskytu maligních onemocnění	1
Trimetazidin – omezení indikace a nové kontraindikace	2
Dabigatran: přehled nahlášených nežádoucích účinků a připomenutí některých zásad bezpečného používání	3
Infanrix a rozsáhlé lokální reakce	4

KALCITONIN – OMEZENÍ INDIKACÍ V SOUVISLOSTI S RIZIKEM VÝSKYTU MALIGNÍCH ONEMOCNĚNÍ

Kalcitonin jako hypokalcemizující substance a peptid produkovaný štítnou žlázou byl objeven téměř před padesáti lety a pro léčebné použití v klinické praxi byl v Evropě schválen v roce 1973 (injekční forma) a v roce 1987 (nasální sprej). Od té doby byl kalcitonin po mnoho let používán pro různá onemocnění kostí a stavy související s hyperkalcémií. Terapeuticky je používán synteticky vyráběný lososí kalcitonin, který je na rozdíl od lidského kalcitoninu podstatně účinnější a je pomaleji eliminován z organismu. Léčba kalcitoninem byla vždy považována za relativně bezpečnou. Z nežádoucích účinků se vyskytují hlavně nauzea, nepříjemný pocit v ústech, zvracení, návaly (flush), bolesti hlavy a břicha, průjem a nežádoucí účinky v místě podání (nosní obtíže po intranasálním podání a reakce v místě aplikace injekce). Závažné alergické reakce se vyskytují jen velmi vzácně. Dlouhodobé používání může být spojeno s tvorbou protilátek, klinické důsledky tohoto fenoménu však zatím nejsou známy. Nezdá se, že by jejich tvorba souvisela s výskytem alergických reakcí, ani se snížením klinické odpovědi na léčbu^{1/}.

Od roku 2004 se začaly objevovat první zprávy ukazující na možnou souvislost mezi kalcitoninem a progresí karcinomu prostaty a postupně bylo publikováno několik studií věnujících se tomuto tématu. V roce 2009 se publikovanými studiemi zabývala pracovní skupina pro farmakovigilanci Evropské lékové agentury, která došla k závěru, že toto riziko není možné vyloučit, ale vzhledem k nedostatku informací nebylo možné přijmout žádné doporučení měnící způsob používání kalcitoninu v klinické praxi. Ve všech případech se jednalo o in vitro studie nebo o studie na zvířecích pomocných modelech, ve kterých byl používán lidský a nikoli lososí kalcitonin, který je používán v klinické praxi a liší se asi polovinou aminokyselin obsažených v primární struktuře molekuly a také sekundární strukturou. Navíc v těchto studiích byly používány dávky vysoce překračující dávky používané v klinické praxi. Kvůli uvedeným limitacím nebylo možné výsledky těchto studií extrapolovat na použití lososího kalcitoninu v humánní medicíně. Bylo ale doporučeno riziko intenzivně dále sledovat a hodnotit veškeré nové informace, které budou k dispozici.

Další informace o riziku karcinomu prostaty u pacientů léčených kalcitoninem přinesly v roce 2010 předběžné výsledky dvou klinických hodnocení nové, zatím neregistrované perorální formy kalcitoninu, která byla zkoušena u pacientů s osteoartrózou. Perorální kalcitonin, který je připravován metodou rekombinantní technologie DNA, má stejnou strukturu jako klinicky používaný lososí kalcitonin. Jeho molekula je navíc doplněna nosičem, který umožňuje vstřebání z trávicího traktu. Předběžné výsledky jedné ze studií odhalily častější výskyt nádorových onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem v porovnání se skupinou pacientů užívajících placebo. Nejčastěji se vyskytovala rakovina prostaty. Případy karcinomu prostaty byly objeveny i ve druhé studii s perorálním kalcitoninem. Toto zjištění již vedlo ke značným obavám ohledně bezpečnosti kalcitoninu používaného v klinické praxi a Evropská léková agentura proto v lednu 2011 zahájila přehodnocení přínosů a rizik registrovaných léčivých přípravků obsahujících kalcitonin. Držitelé registrovaných přípravků byli vyzváni k předložení údajů prokazujících účinnost kalcitoninu a údajů souvisejících s rizikem nádorových onemocnění u léčených pacientů.

Údaje o účinnosti kalcitoninu jsou z dnešního pohledu neúplné, pro některé indikace zcela chybí údaje ze zaslepených, randomizovaných klinických hodnocení, které jsou v dnešní době považovány za standard. To je částečně vyváжено dlouhodobou zkušeností s používáním kalcitoninu v klinické praxi. Z důvodu nedostatečně doložené účinnosti a z důvodu různých schválených indikací pro použití kalcitoninu v jednotlivých zemích EU proběhlo přehodnocení používání kalcitoninu v klinické praxi již dříve v minulosti. V roce 2003 bylo v rámci tohoto přehodnocení uve-

deno, že kalcitonin má prokázanou účinnost pouze v indikacích prevence vertebrálních zlomenin u pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou (platí pro intranasální kalcitonin a pouze pro zlomeniny obratlů, snížení rizika jiných zlomenin prokázáno nebylo). Pro injekční kalcitonin byla účinnost prokázána v indikaci prevence akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů, u Pagetovy choroby a u hyperkalcémie způsobené nádorovým onemocněním.

Údaje o bezpečnosti získané z dostupných klinických hodnocení souhrnně ukazují na častější výskyt nádorových onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Výskyt nádorových onemocnění byl sice obecně nízký, ale v porovnání s placebem se vyskytovaly o 0,7 % častěji ve studiích s perorálním kalcitoninem a o 2,4 % častěji ve studiích s kalcitoninem podávaným intranasálně. Je pravděpodobné, že toto riziko se týká také subkutánně, intramuskulárně nebo intravenózně podávaného kalcitoninu a týká se především dlouhodobé léčby. Příčina častějšího výskytu malignit u pacientů léčených kalcitoninem není zatím známa, je ovšem možné, že kalcitonin urychluje promoci a/nebo progresi nádorových onemocnění. Většina provedených studií měla jen krátké trvání (do dvou let) a přesto v nich byl patrný vyšší výskyt nádorových onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem. To naznačuje spíše urychlení růstu nádoru, než ovlivnění jeho vzniku. Mutagenní potenciál nebyl u kalcitoninu prokázán. Nejčastěji se vyskytující nádory byly karcinomy kůže, karcinom prsu a karcinom prostaty. Nejvíce informací je k dispozici ohledně možné souvislosti mezi kalcitoninem a karcinomem prostaty. Zajímavý je fakt, že prostata obsahuje neuroendokrinní buňky schopné mimo jiné peptidy produkovat i kalcitonin a jeho produkce je vyšší u maligních prostatických buněk^{2-3/}. V plazmatické membráně lidských prostatických buněk i v některých nádorových prostatických buněčných liniích byla demonstrována přítomnost vazebných míst s vysokou afinitou k lososímu kalcitoninu a kalcitonin navozaoval na dávce závislé zvýšení nitrobuňkové koncentrace cAMP, iontů vápníku a inkorporace značeného thymidinu. Tato pozorování naznačují, že lokálně produkovaný kalcitonin indukuje mitogenní odpověď buněk karcinomu prostaty^{4/}. V souvislosti s karcinomem prostaty je podezřívána i možná role kalcitoninu v angiogenezi, v jiné publikované studii byla u lidských endotelálních buněk prokázána exprese funkčních kalcitoninových receptorů^{5/}. Autoři této studie uvádějí, že kalcitonin produkovaný nádorovou tkání prostaty může hrát důležitou roli v růstu karcinomu prostaty díky ovlivnění novotvorby cév v nádoru. Receptory kalcitoninu byly objeveny také v centrálním nervovém systému, varlatech, kosterním svalstvu, lymfocytech a v placentě. Kalcitonin se tak v organismu zřejmě účastní i jiných dějů než jen regulace hladiny vápníku a ovlivnění kostního metabolismu^{6/}. Kalcitonin má také analgetický efekt, který je zřejmě zprostředkován zvýšením aktivity endogenního opioidního systému a inhibicí syntézy prostaglandinů^{7/}. Analgetického efektu kalcitoninu je využíváno v léčbě Sudeckova algodystrofického syndromu, účinek v této indikaci však nebyl potvrzen žádnou randomizovanou klinickou studií a jedná se o použití mimo schválené indikace.

Výsledkem aktuálního přehodnocení přínosů a rizik kalcitoninu je závěr Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který konstatoval, že vzhledem k častějšímu výskytu nádorových onemocnění u pacientů dlouhodobě léčených kalcitoninem a vzhledem k omezené účinnosti kalcitoninu v prevenci zlomenin u pacientek s postmenopauzální osteoporózou je poměr přínosů a rizik kalcitoninu v této indikaci považován za negativní. Protože přípravky obsahující kalcitonin pro intranasální podání jsou v Evropské unii schváleny pouze v této jedné indikaci, Výbor CHMP doporučil jejich stažení z trhu^{8/}. Další doporučení Výboru CHMP se týká

injekčního kalcitoninu, ten by měl být nadále používán jen pro léčbu Pagetovy choroby, pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů a pro léčbu hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním. V těchto indikacích by měla být používána co nejnižší účinná dávka a léčba by měla být co nejkratší. Pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty je doporučená délka léčby dva týdny, maximální délka léčby by neměla přesáhnout čtyři týdny. U Pagetovy choroby by měl být kalcitonin podáván pouze u pacientů, kteří neodpovídají nebo netolerují alternativní léčbu a léčba kalcitoninem by měla být omezena na tři měsíce (ve výjimečných případech, ve kterých převažují očekávané přínosy rizika léčby kalcitoninem, může být léčba prodloužena na 6 měsíců nebo opakována po předchozím vysazení).

V České republice jsou v současnosti registrovány přípravky Miacalcin nasal 200 a Tonocalcin 200 IU nosní sprej určené pro intranasální podání u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Tyto přípravky budou po přijetí rozhodnutí Evropské komise, které se zatím očekává, staženy z trhu. Dalším registrovaným přípravkem dostupným v České republice je přípravek Miacalcin injekce 50 a 100 IU. Držitel rozhodnutí o registraci tohoto přípravku společnost Novartis s.r.o. oznámila ukončení dodávek obou lékových forem přípravku Miacalcin (nosní sprej i injekce). Jiný přípravek obsahující kalcitonin pro injekční podání není v České republice v současnosti dostupný. Zajištění dostupnosti injekčního kalcitoninu řeší Ministerstvo zdravotnictví ČR ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Další informace k dostupnosti budou uvedeny na webových stránkách SÚKL.

TRIMETAZIDIN – OMEZENÍ INDIKACE A NOVÉ KONTRAINDIKACE

Trimetazidin je metabolická látka působící jako ochrana před ischemií, a to zvýšením metabolismu glukózy v poměru k metabolismu mastných kyselin. Mechanismus působení je částečně důsledkem jeho účinku na buněčný metabolismus. Snížením oxidace mastných kyselin na úrovni 3-ketoacyl koenzym A thiolázy napomáhá trimetazidin oxidaci glukózy, čímž v případě ischemie zlepšuje využití energetických zásob buněk. Na krevní tlak ani na tepovou frekvenci trimetazidin hemodynamicky nepůsobí.

Léčivé přípravky obsahující trimetazidin jsou indikovány v rámci profylaktické léčby krize při angině pectoris, jako podpůrná symptomatická léčba vertiga a tinnitu a podpůrná léčba poklesu zrakové ostrosti a poruch zrakového pole z cévních příčin. V České republice je trimetazidin registrován pouze v indikaci profylaktické léčby krize při angině pectoris.

Dne 22. dubna 2011 požádala Francie výbor CHMP, aby vydal stanovisko podle článku 31 směrnice 2001/83/ES ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující trimetazidin zachována nebo by měla být s ohledem na zvýšený počet hlášení Parkinsonovy choroby pozměněna, pozastavena nebo stažena^{1,2,3/}.

Angina pectoris

Výbor CHMP vzal v úvahu všechny studie, jež byly v této indikaci předloženy. Studie TRIMPOL-II (2001), studie Sellier (2003) a revidovaná data ze studie VASCO (2011) však poskytují doklady na podporu indikace trimetazidinu jako doplňkového léčiva ke stávající terapii u symptomatických pacientů s anginou pectoris. Tyto údaje potvrzují účinnost trimetazidinu jako léčiva přidaného ke stávající terapii betablokátorů. Také dvě studie, které provedli Manchanda a kol. (1997 a 2003), a čtyři menší studie se považují za podpůrné při prokazování účinnosti trimetazidinu jako doplňkového léčiva při stávající terapii pomocí blokátorů vápníkových kanálů.

Účinnost trimetazidinu byla dále shrnuta v rámci nové sítové metaanalýzy zahrnující 358 klinických studií a 27 058 pacientů. Účinek prokázaný u trimetazidinu byl velmi podobný účinku antianginózních léčiv, která nesnižují tepovou frekvenci – nikorandilu, ranolazinu, dlouhodobě působících nitrátů a dihydropyridinů, u kterých byly rozdíly v ergometrických parametrech testů tolerance zátěže menší než několik sekund. Tam, kde je při léčbě symptomatických pacientů s anginou pectoris, u nichž není dosaženo adekvátní kontroly antianginózními přípravky první linie nebo kteří jsou vůči nim intolerantní, trimetazidin používán jako přídatná léčba ke stávající terapii v krátkodobém až střednědobém měřítku (týdny/měsíce), je jeho účinnost dostatečně prokázána.

Výbor CHMP má za to, že revidovaná indikace je v souladu s vědeckými doklady, jež jsou v současnosti o trimetazidinu jako o léčivu přidávanému ke stávající terapii dostupné, a že ji podporují jak studie, které jsou k dispozici v době po prvotní registraci a jež jsou považovány za dostatečně metodicky kvalitní, tak metaanalýzy, které dospěly k podobným závěrům. Z nedávných průzkumů u pacientů s onemocněním koronárních tepen vyplývá, že většina pacientů s anginou pectoris nedostává kvůli hemody-

Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku Miacalcin nasal 200, dostupný v Databázi léků na www.sukl.cz
2. di Sant' Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer (Suppl 1)*. 1992; 70: 254-268.
3. Shah GV, Noble MJ, Austenfeld M, Weigel J, Deftos LJ, Mebust WK. Presence of calcitonin-like immunoreactivity (iCT) in human prostate gland: evidence for iCT secretion by cultured prostate cells. *Prostate*. 1992; 21(2): 87-97.
4. Shah GV, Rayford W, Noble MJ, Austenfeld M, Weigel J, Vamos S, Mebust WK. Calcitonin stimulates growth of human prostate cancer cells through receptor-mediated increase in cyclic adenosine 3',5'-monophosphates and cytoplasmic Ca²⁺ transients. *Endocrinology*. 1994 Feb; 134(2): 596-602.
5. Chigurupati S, Kulkarni T, Thomas S, Shah G. Calcitonin stimulates multiple stages of angiogenesis by directly action on endothelial cells. *Cancer Res*. 2005 Sep 15; 65(18): 8519-29.
6. Purdue BW, Tilakaratne, Sexton PM. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor. *Receptors Channels* 2002; 8, 243-255.
7. Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. První vydání. Praha: Galén, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.
8. Tisková zpráva Evropské lékové agentury dostupná na: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

namické intoleranci nebo chronotropní inkompetenci odpovídající antianginózní léčbu. Trimetazidin jako přídatná léčba proto může zejména u pacientů, u kterých nelze dosáhnout optimální kontroly příznaků dalšími antianginózními léčivy v monoterapii z důvodu hemodynamické intolerance nebo chronotropní inkompetence, představovat možný přídatný lék pro použití ve spojení s antianginózními léčivy první linie^{2,3/}.

ORL a oftalmologické indikace

Výbor CHMP dospěl k závěru, že omezené množství údajů získaných v rámci předložených klinických studií v ORL indikaci neprokazuje v dostatečné míře významný klinický přínos trimetazidinu pro pacienty trpící tinnitem, vertigem nebo ztrátou sluchu a že ani ORL indikaci, jež je v současnosti registrována, ani indikace, v případě kterých byly podané nové žádosti o registraci, nelze podpořit.

Na základě dat předložených v oftalmologických indikacích dospěl výbor CHMP k závěru, že doklady nespĺňují požadavky a kritéria pro hodnocení účinnosti, jež jsou v současnosti u těchto patologií požadovány. Předložené údaje porovnávající trimetazidin s placebem nebo s jinými referenčními přípravky nebo založené na kohortách bez srovnávacího léčiva neprokazují dostatečně klinicky významný přínos trimetazidinu v rámci podpůrné léčby poklesu zrakové ostrosti a poruch zrakového pole z cévních příčin. Výbor CHMP dospěl po zhodnocení všech těchto studií k závěru, že účinnost trimetazidinu v oftalmologické indikaci není prokázána^{2,3/}.

V České republice trimetazidin v těchto indikacích nebyl nikdy registrován.

Bezpečnost přípravku a nově zjištěné informace

V rámci jedné preskripční studie ve Francii bylo zjištěno, že z celkového počtu případů, kdy byl trimetazidin předepisován, jich 45,3 % připadalo na kardiovaskulární indikace, 30 % na ORL indikace a 0,4 % na oftalmologické indikace. U 24,3 % byla indikace neznámá. Pacienti s kardiovaskulárním profilem byli významně starší (průměrný věk 74,8 let) než pacienti s oftalmologickým (70,3 let) nebo ORL profilem (63,5 let).

Hlavním zjištěným nežádoucím účinkem přípravku byl Parkinsonův syndrom a související syndromy. Toto riziko bylo zjištěno v době po uvedení přípravku na trh a z literatury na základě pozitivního ústupu příznaků Parkinsonovy choroby po vysazení pouze trimetazidinu, pozitivního vyvolání příznaků po opětovném nasazení léčiva, významně vyššího současného předepisování léků proti parkinsonismu ve skupině s trimetazidem oproti kontrolní skupině (studie IMS) a významně vyššího počtu pacientů, kteří začínají užívat léky proti parkinsonismu po zahájení terapie trimetazidem, oproti kontrolní skupině (studie IMS).

Nejexponovanější populaci představují podle údajů z výdeje pacienti starší 75 let, kteří lék dostávají po velmi dlouhou dobu zejména v kardiologických indikacích.

Četnost hlášení Parkinsonova syndromu věrohodně souvisejících s trimetazidinem je posledních osm let stálá, a to i přes vzestup počtu spontánních hlášení Parkinsonova syndromu a souvisejících příznaků od roku 2007.

Je známo, že extrapyramidové příznaky hlášené u pacientů, kteří dostávali trimetazidin, mají nízkou prevalenci (incidence 0,36/100 000 pacientů-roků) a obecně bývají po vysazení trimetazidinu reverzibilní. U některých pacientů jsou však příznaky po vysazení trimetazidinu reverzibilní pouze částečně a v některých případech ireverzibilních příznaků nelze spojitost s trimetazidinem vyloučit.

Po zvážení všech údajů, které jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že u pacientů s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými syndromy, třesem, syndromem neklidných nohou a dalšími souvisejícími pohybovými poruchami by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány.

U starších pacientů může být expozice trimetazidinu kvůli věkem podmíněnému poklesu funkce ledvin vyšší. Z populačních farmakokinetických údajů vyplývá, že závažné nežádoucí příhody jsou častější u léčených starších pacientů s vysokými plazmatickými koncentracemi trimetazidinu. Farmakokinetická studie Emeriau prokázala vysoké plazmatické koncentrace trimetazidinu u starších pacientů, kteří dostávali obvyklou dávku 35 mg dvakrát denně. Podle toho byl souhrn údajů o přípravku upraven tak, že obsahuje informace o dávkách u starších pacientů a pacientů se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min). Dále byla s držitelem rozhodnutí o registraci dohodnuta farmakokinetická studie pro zkoumání vlivu poškození ledvin a věku na bezpečnostní profil trimetazidinu.

Po zvážení všech údajů, jež jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány.

Během postupu přezkoumání se objevily některé nové možné, velmi vzácné a reverzibilní nežádoucí účinky, jako je trombocytopenie, agranulocytóza a jaterní dysfunkce, které byly zařazeny do plánu řízení rizik a zohledněny v příslušných bodech souhrnu údajů o přípravku^{2,3/}.

Závěr

Po posouzení nově dostupných údajů dospěl výbor CHMP k celkovému závěru, že u pacientů s anginou pectoris sice přínosy i nadále převažují nad riziky, ale že by léčivý přípravek měl být používán **pouze jako doplněk stávající léčby u pacientů, u nichž nebylo dosaženo adekvátní kontroly jinými léčivými přípravky na anginu pectoris nebo kteří jsou vůči**

těmto přípravkům intolerantní. Nově navržené znění u indikace angina pectoris je v souladu s dostupnými hodnoceními údaji o účinnosti a bezpečnosti.

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

U zbývajících dvou indikací, kterými jsou symptomatická léčba tinnitu a vertiga a poruch zrakového pole, dospěl výbor CHMP k závěru, že vzhledem k nově dostupným údajům týkajícím se bezpečnosti a velmi omezené účinnosti již přínosy za normálních podmínek použití nad riziky nepřevažují, a proto by tyto terapeutické indikace měly být odstraněny. V České republice trimetazidin v těchto indikacích nebyl nikdy registrován.

Souhrn údajů o přípravku byl doplněn o doporučenou dávku pro pacienty se středně závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu 30–60 ml/min). U starších pacientů může být expozice trimetazidinu vyšší kvůli věkem podmíněnému poklesu funkce ledvin. Titrace dávky by měla být u starších pacientů prováděna opatrně. Po zvážení všech údajů, které jsou v současnosti k dispozici, dospěl výbor CHMP k závěru, že **u pacientů s Parkinsonovou chorobou, parkinsonskými syndromy, třesem, syndromem neklidných nohou a dalšími souvisejícími pohybovými poruchami a dále u pacientů se závažným poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) by měly být léčivé přípravky obsahující trimetazidin kontraindikovány**^{1,2,3/}.

Souhrn údajů o přípravku (SPC) bude aktualizován v souladu s novými informacemi po schválení na národní úrovni.

V České republice jsou obchodovány tyto přípravky s obsahem trimetazidinu: Productal MR, Portora 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Protevasc 35 mg tablety s prodlouženým uvolňováním, Trimetazidin Actavis 35 mg, Trimetazidin Sandoz 35 mg, Trimetazidin Teva retard 35 mg.

Literatura

1. Informační zpravodaj Nežádoucí účinky léčiv 3/2012
2. PROVÁDĚCÍ ROZHODNUTÍ EVROPSKÉ KOMISE ze dne 3.9.2012 o registraci humánních léčivých přípravků, které obsahují účinnou látku „trimetazidin“, v rámci článku 31 směrnice Evropského parlamentu a Rady 2001/83/ES – příloha II
3. Q&A CHMP - European Medicines Agency recommends restricting use of trimetazidine-containing medicines - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/06/human_pha_detail_000063.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

DABIGATRAN: PŘEHLED NAHLÁŠENÝCH NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ A PŘIPOMENUTÍ NĚKTERÝCH ZÁSAD BEZPEČNĚHO POUŽÍVÁNÍ

Převzato z bulletinu Informační zpravodaj nežádoucí účinky léčiv, 2/2012, www.sukl.cz

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

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

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

je doporučeno před nasazením léčby u každého pacienta zhodnotit funkci ledvin výpočtem clearance kreatininu. Funkce ledvin by měla být v případě dlouhodobého podávání opakovaně zhodnocena pokaždé, když je podezření na možné zhoršení (např. u souběžné dehydratace nebo léčby nefrotoxickými látkami). U pacientů starších 75 let by měla být funkce ledvin dále zhodnocena nejméně jednou ročně nebo v případě potřeby i častěji. Vyšší expozice dabigatranu a tedy vyšší riziko krvácivých komplikací se očekává vedle skupiny pacientů starších 75 let a vedle pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin také u pacientů s nízkou tělesnou hmotností (< 50 kg) a u pacientů současně užívajících inhibitory glykoproteinu P (např. amiodaron).

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

Rozvaha o úpravě dávkování musí být komplexní, je nezbytné zvážit výše zmíněné stavy vedoucí ke zvýšené expozici dabigatranu, stejně jako ostatní rizikové faktory, které mohou riziko krvácení zvyšovat, tj. především expozice dalším látkám ovlivňujícím hemostázu, vrozené a získané poruchy hemostázy, stavy predisponující ke krvácení, jako jsou esofagitida, gastritida, vředová choroba, nedávné krvácení v anamnéze nebo nedávný invazivní lékařský zákrok nebo závažnější zranění. Individualizace dávkování, tak jako je tomu v případě warfarinu, zatím u dabigatranu není možná. Výhoda spočívající v tom, že efekt léčby není nutno monitorovat a dávku upravovat v závislosti na výsledku, je výhodou pouze v jistém slova smyslu. Je nutné

si uvědomit, že nemožnost individualizace dávkování může vést u některých pacientů k nadměrné expozici a s ní spojeným rizikům krvácivých komplikací. K dispozici jsou zatím pouze omezené možnosti, jak antikoagulační účinek dabigatranu měřit. Orientační informaci může poskytnout běžně dostupný aktivovaný parciální tromboplastinový test (aPTT). Jeho limitace ale spočívají v omezené citlivosti a to především při vysokých plazmatických koncentracích dabigatranu. Přesnější test hodnotící antikoagulační účinek dabigatranu, tzv. dilutovaný trombinový čas (dTT), díky němuž je možné stanovit koncentraci dabigatranu v testované plazmě, může poskytnout informaci, zda je u pacienta možné očekávat zvýšené riziko krvácení a může pomoci v rozvaze o snížení podávané dávky.

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

Literatura

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

INFANRIX A ROZSÁHLÉ LOKÁLNÍ REAKCE

V roce 2012 SÚKL obdržel větší počet hlášení o případech rozsáhlých lokálních reakcí po podání vakcíny Infanrix než v předcházejících letech. Nárůst počtu reakcí pravděpodobně souvisí se změnou očkovacího kalendáře v roce 2007. Všechny děti narozené od 1.1.2007 jsou očkovány vakcínou Infanrix Hexa s obsahem acelulární pertusové složky. U dětí očkováných v průběhu základní imunizace vakcínou s obsahem acelulární pertuse je výskyt rozsáhlých lokálních reakcí přesahujících 50 mm a difuzního otoku častý až velmi častý, tj. vyskytuje se u více než 10 % očkováných.

Vakcína Infanrix je určena k očkování proti tetanu, pertusi a difterii. Nejčastěji je používána v rámci povinného očkovacího kalendáře k přeočkování proti těmto nemocem u dětí od pěti let. Od 1. 1. 2012 do 10. 10. 2012 bylo SÚKL nahlášeno 84 případů podezření na nežádoucí účinky (NÚ). Za stejné období v roce 2011 bylo nahlášeno 33 případů, v roce 2010 pak případů 19. V letošním roce jsme tedy zaznamenali více než 4násobný nárůst počtu hlášených případů podezření na NÚ oproti roku 2010. V 57 z 84 případů se jednalo o závažné NÚ. Nejčastěji byly hlášeny lokální reakce s průměrem 4–25 cm (60 případů). Hlášeno bylo i 8 případů s otokem celé paže. Ve dvou případech byla hlášena flegmóna v místě podání. V 11 případech byly hlášeny lokální reakce provázené horečkou,

ve dvou případech byly hlášeny febrilní křeče. Ostatní NÚ byly hlášeny v jednotlivých případech. Závada v jakosti byla vyloučena.

K základnímu očkování proti pertusi je u dětí v České republice od 1. 1. 2007 používána acelulární vakcína (jako součást hexavalentní vakcíny Infanrix Hexa). Od začátku roku 2012 jsou tedy v 5 letech přeočkovávány vakcínou s obsahem acelulární pertusové složky děti, u kterých již byla vakcína s acelulární pertusovou složkou podána k základní imunizaci. U dětí očkováných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je po přeočkování pravděpodobnější výskyt lokálních otoků ve srovnání s dětmi, které byly při základním očkování očkovány celobuněčnými vakcínami. Lokální otok přesahující 50 mm a difuzní otoky se vyskytují více než u 10 % očkováných dětí. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny (Souhrn údajů o přípravku Infanrix).

Lokální reakce po podání páté dávky vakcíny se objevují velmi často, je proto třeba upozornit rodiče na možnost vzniku otoku, zarudnutí případně bolestivosti v místě aplikace v průběhu jednoho až dvou dní, které nejčastěji odezní do 4 dnů. Lokální reakce může být i většího rozsahu tj. přesahovat 50 mm v průměru, dosahovat k nejbližšímu kloubu či postihovat celou paži.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin vydavatelství Ambit Media.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; RNDr. J. Kramlová, lékárna VFN; MUDr. J. Lyer, Sante; Doc. MUDr. Jitka Patočková, PhD., Ústav farmakologie 3. LF UK; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hýnek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12.000 výtisků ISSN 1211 - 0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

