

Nežádoucí účinky léčiv

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

Evropská léková agentura EMA zahájila přehodnocení bezpečnosti třetí a čtvrté generace kombinovaných hormonálních kontraceptiv

Přehodnocení EMA by mělo určit, zda je nezbytné doporučit změnu v používání těchto přípravků.

Evropská léková agentura (EMA) byla v lednu 2013 požádána Francií, aby zahájila přehodnocení třetí a čtvrté generace kombinovaných hormonálních kontraceptiv a zjistila, zda je nutné omezit užívání těchto léčivých přípravků pouze na skupinu žen, které nemohou používat jiná kombinovaná hormonální kontraceptiva. Do přehodnocení jsou zahrnuty antikoncepční tablety, antikoncepční náplasti a vaginální kroužky, které obsahují některý z následujících progestagenů: **desogestrel, gestoden, etonogestrel, norgestimát, norelgestromin, drospirenon, dienogest, nomegestrol a chlormadinon**.

Francie vznesla tento požadavek v souvislosti s nedávnou iniciativou směřující ke snížení používání třetí a čtvrté generace perorálních kontraceptiv francouzskými ženami ve prospěch používání druhé generace perorálních kontraceptiv.

Užívání kombinovaných perorálních kontraceptiv je ve vzácných případech spojeno se závažnými nežádoucími účinky. Nejdiskutovanějším z těchto rizik a aktuálním přehodnocením znovu otevřen je riziko venózní tromboembolie (VTE – trombóza hlubokých žil a/nebo plicní embolie), která může mít v 1-2 % případů smrtelné následky. Již poměrně dlouhou dobu je známo, že u žen užívajících kombinovaná

hormonální kontraceptiva je výskyt tohoto onemocnění častější než u žen, které tuto metodu antikoncepce neuvžívají. Velikost rizika souvisí s dávkou estrogenů složky¹ (bezpečnější jsou nížce dávkované přípravky, kterým je v dnešní době dávana přednost) a také s typem progestagenu. Nejbezpečnější s ohledem na riziko VTE jsou progestageny obsažené v přípravcích druhé generace kombinovaných perorálních kontraceptiv (především levonorgestrel)². U uživatelů těchto přípravků je výskyt VTE odhadován na 20 případů na 100 000 žen a rok. Pro srovnání u žen, které kombinovanou perorální kontracepci neuvžívají, je výskyt VTE asi 5-10 případů na 100 000 žen a rok. U uživatelů kontraceptiv třetí a čtvrté generace je riziko oproti uživatelkám přípravků druhé generace mírně zvýšeno, až na 40 případů na 100 000 žen a rok. Vůbec nejčastější je však výskyt VTE u těhotných žen, kde činí až 60 případů na 100 000 těhotenství. Tyto údaje pocházejí z přehodnocení několika farmakoepidemiologických studií zabývajících se právě rizikem výskytu VTE v souvislosti s užíváním hormonální antikoncepce. V současnosti nejsou k dispozici žádné nové údaje, ale je zřejmé, že v řadě evropských států, včetně České republiky, má užívání přípravků třetí a čtvrté generace přednost před přípravky druhé generace. Přitom třetí a čtvrtá generace hormonálních kontraceptiv nemá výhodu nad druhou generací v účinnosti a je o něco méně bezpečná s ohledem na VTE. Probíhající evropské přehodnocení kombinované hormonální antikoncepce by mělo potvrdit,

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Evropská léková agentura EMA zahájila přehodnocení bezpečnosti třetí a čtvrté generace kombinovaných hormonálních kontraceptiv

► [strana 1](#)

Evropská léková agentura zahájila celoevropské přehodnocení přípravku Diane-35 a dalších přípravků s obsahem stejných látek k léčbě akné

► [strana 2](#)

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2012

► [strana 3](#)

Postinor-2 a Escapelle – výsledky neintervenciální poregistrační studie bezpečnosti zaměřené na důsledky změny výdeje léčivých přípravků

► [strana 4](#)

EMA zahájila přehodnocení přípravků obsahujících tetrazepam

► [strana 5](#)

Kyselina nikotinová s laropipranterem – pozastavení registrace

► [strana 5](#)

Eletriptan – připomenutí kontraindikací pro podání

► [strana 6](#)

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Jana Mladá



zda rozdíl mezi jednotlivými generacemi mají být důvodem pro změnu v doporučeních o jejich používání.

Přehodnocení se bude navíc vedle již zmíněného rizika VTE věnovat také riziku arteriálních tromboembolií, které mohou působit infarkt myokardu a cévní mozkové příhody. Riziko těchto příhod je u uživatelů hormonálních kontraceptiv také nepatrně zvýšeno. V porovnání s rizikem žilních tromboembolií se však arteriální tromboembolie vyskytují u uživatelů hormonálních kontraceptiv mnohem méně často a zatím nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly, že některé z progestagenů jsou s ohledem na tento nežádoucí účinek rizikovější než jiné³.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské lékové agentury (PRAC) přehodnocuje třetí a čtvrtou generaci kombinovaných hormonálních kontraceptiv a v závěru vydá stanovisko, zda aktuálně dostupné informace o těchto přípravcích představují dostatečný zdroj informací pro lékaře a pacientky, potřebné ke správnému rozhodnutí o poskytnuté péči. Také by měl rozhodnout, zda je opodstatněný důvod, aby kombinovaná kontraceptiva třetí a čtvrté generace byla vyčleněna pro používání

ní jako druhá volba pouze u žen, pro které nejsou vhodná kombinovaná kontraceptiva druhé generace.

Informace o riziku VTE jsou uvedeny v informacích pro lékaře (SPC) i v příbalovém letáku jednotlivých antikoncepčních přípravků a tyto údaje jsou pravidelně aktualizovány. Na riziko VTE je správné myslet již před nasazením kombinované hormonální antikoncepce. Je nutné pátrat po dalších rizikových faktorech VTE v osobní i rodinné anamnéze žadatelky, v některých případech je vhodné provést genetické vyšetření vrozených trombofilních stavů, popřípadě konzultovat s odborníkem (klinickým hematologem). U některých žen je nezbytné hledat jiné možnosti antikoncepce. Tato rozvaha a diskuse s pacientkou bývá bohužel v řadě případů omezena na minimum nebo zcela vynechána, což může vést ke zbytečným a často závažným zdravotním obtížím u mladých a jinak zdravých žen.

Kombinovaná hormonální kontraceptiva jsou stále pravidelně monitorována prostřednictvím národních farmakovigilančních systémů. V současné době není důvod, aby ženy, které kontraceptiva užívají, jejich užívání náhle ukončily. Jakmile farmakovigilanční výbor PRAC

dokončí podrobné hodnocení kombinovaných hormonálních kontraceptiv, předá své závěry ke schválení hlavnímu evropskému výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Pokud výbor CHMP tyto závěry potvrdí a schválí je i Evropská komise, bude jejich přijetí závazné pro všechny členské státy EU. Výbor CHMP by se měl vyjádřit k závěrům přehodnocení farmakovigilančního výboru PRAC v červenci 2013.

V Evropské lékové agentuře bylo zahájeno přehodnocení rizika třetí a čtvrté generace hormonálních kontraceptiv, především s ohledem na riziko žilních tromboembolií, které je mírně vyšší než u druhé generace. Toto přehodnocení by mělo zjistit, zda je vhodné omezit kontraceptiva třetí a čtvrté generace pouze pro používání u žen, které nemohou užívat kontraceptiva druhé generace, tedy jako druhou volbu.

1. Battiger LE et al. Oral contraceptives and thromboembolic disease: effects of lowering estrogen content. *Lancet* 1: 1097, 1980.
2. Lidegaard et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009; 339: b2890.
3. Lidegaard et al. Thrombotic Stroke and Myocardial Infarction with Hormonal Contraception: *N Engl J Med* 2012; 366: 2257-66.

Evropská léková agentura zahájila celoevropské přehodnocení přípravku Diane-35 a dalších přípravků s obsahem stejných látek k léčbě akné

Francouzská léková agentura oznámila, že plánuje ve Francii pozastavit během 3 měsíců registraci přípravku Diane-35 (cyproteron acetát 2 mg, ethinylestradiol 35 mcg) a ostatních generických přípravků (s obsahem stejných látek) k léčbě akné a jiných androgen dependentních stavů.

Tyto léčivé přípravky jsou velmi často používány v celé Evropě. V České republice jsou registrovány a obchodovány tyto léčivé přípravky obsahující výše zmíněnou kombinaci, které jsou určeny pro léčbu závažnějších projevů akné a jiných androgen dependentních stavů jako jsou androgenní alopecie a hirsutismus: **Diane-35, Chloe, Minerva a Vreya**.

Francouzská léková agentura rozhodla dostupné údaje o používání ve Francii. Dle tohoto hodnocení je účinnost kombinace cyproteron acetát 2 mg a ethinylestradiol 35 mcg v léčbě akné jen mírná a je dostupná jiná alternativní léčba. U přípravku Diane 35 (a dalších generických přípravků) je dlouhodobě známo mírně zvýšené riziko tromboembolií jako u přípravků hormonální antikoncepce. Tyto přípravky se také často používají jako antikoncepce, což není jejich schválená indikace, protože není dostatečně doložena studiemi. Dle francouzských údajů pochází pouze 3 % preskripce těchto přípravků od kožních lékařů, naprostá většina předepisujících lékařů jsou praktičtí lékaři nebo gy-

nekologové, kteří tyto přípravky předepisují převážně jako antikoncepci (tedy mimo schválenou indikaci). Je pravděpodobné, že jsou takto často používány i v ČR.

V ČR bylo od roku 2008 SÚKL nahlášeno 15 případů tromboembolické nemoci u žen a dívek užívajících přípravky s obsahem cyproteron acetátu a ethinylestradiolu. Nahlášený výskyt je na našem území nižší (velmi zhruba 5-10x) než očekávaný výskyt, který se odhaduje až na 40 případů na 100 000 žen užívajících tyto přípravky během roku. Je doloženo, že nejvyšší výskyt tromboembolií je na začátku, resp. během prvního roku užívání.

Podle evropské legislativy znamená pozastavení registrace léčivého přípravku v jednom členském státu koordinovaný celoevropský postup. Francie požádala Evropskou lékovou agenturu o zahájení celoevropského přehodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Diane 35 a ostatních generických přípravků. Cílem tohoto hodnocení by mělo být zjištění, zda existuje skupina pacientek, které z léčby těmito přípravky profitují i přes známé riziko tromboembolií.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizika léčivých přípravků (PRAC) Evropské lékové agentury zahájil hodnocení všech dostupných údajů o přínosech a rizicích této léčby a po jeho ukončení vydá doporučení, zda má být registrace uvedených léčivých přípravků ve všech státech EU změněna, pozastavena nebo zrušena.

Dokud nebude přehodnocení ukončeno, nemají ženy užívající tyto léčivé přípravky svou léčbu

samovolně ukončovat. Lékaři by měli zvažovat konkrétní přínosy této léčby a její možná rizika pro individuální pacientky.

Evropské přehodnocení přípravků s obsahem cyproteron acetát 2 mg a ethinylestradiol 35 mcg má zjistit, zda přínosy těchto přípravků v léčbě akné a jiných androgen dependentních stavů převažují nad možnými riziky, zejména rizikem VTE.

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2012

Státní ústav pro kontrolu léčiv přijal v r. 2012 celkem 2 033 hlášení o podezření na nežádoucí účinky léčiv z území České republiky. Celkový počet přes 2 000 hlášení za rok sice není malý, je to však méně, než bylo hlášeno v r. 2011 – tehdy to bylo 2387 hlášení (viz obr.1). Pro nízký počet hlášení se SÚKL v r. 2009 zaměřil na informační kampaň na podporu hlášení nežádoucích účinků, v jejímž rámci proběhly různé mediální akce a semináře pro lékaře. Zdá se, že tato kampaň měla pozitivní účinek, protože v letech 2010 a 2011 se počet hlášení zvyšoval. Nyní je zjevné, že bude opět vhodné uspořádat akce, které by lékařům a dalším pracovníkům ve zdravotnictví připomněly význam hlášení nežádoucích účinků léčiv. Hlásit mohou i sami pacienti, u těchto hlášení se však vždy pokoušíme kontaktovat lékaře, který by mohl nežádoucí účinek potvrdit, event. doplnit další důležité údaje.

Z 2033 hlášení bylo 1009 hlášeno přímo SÚKL (od lékařů, jiných zdravotníků nebo pacientů), 1024 bylo od držitelů rozhodnutí o registraci (farmaceutických firem). Jak ukazuje obrázek č. 1, je to poprvé od r. 2007, kdy během roku přišlo na SÚKL více hlášení od firem než přímo od zdravotníků. Mezi hlášeními od firem je 375 hlášení nežádoucích účinků, které byly pozorovány v poregistračních studiích bezpečnosti.

V loňském roce použila většina hlásitelů, kteří hlásili přímo na SÚKL, elek-

tronický formulář na webové stránce SÚKL (dostupný na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>). Tímto způsobem hlásilo 634 z 1009 zdravotníků, což je 62,8 %. Ostatní (375, tj. 37,2 %) vyplnili většinou papírový formulář, méně často hlášení podali e-mailem nebo telefonicky. V 99 případech bylo potřeba hlásitele kontaktovat a požádat o některé důležité doplňující údaje.

V roce 2012 hlásilo nežádoucí účinek 71 pacientů z celkového počtu 2033 hlášení, tj. 3,5 %. Přímo na SÚKL své hlášení zaslalo 37 pacientů.

Zákon o léčivech stanovuje lékařům a ostatním zdravotníkům povinnost hlásit závažné nežádoucí účinky, což jsou takové, které mají za následek smrt, ohroží život, vyžadují hospitalizaci nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projeví jako vrozená anomálie či vrozená vada u potomků (§3 odst. 4 písm. a) V loňském roce bylo nahlášeno 1777 závažných případů z celkového počtu 2033 hlášení, tj. 87,4 %. Nezávažných hlášení bylo 256, což je 12,6 %. V 89 nahlášených případech bylo nežádoucím účinkem úmrtí pacienta, v 596 byl nežádoucí účinek důvodem k hospitalizaci.

Hlášení, která přijal SÚKL od zdravotníků, pocházela nejčastěji od lékařů (876 hlášení). 48 hlášení bylo od farmaceutů a 85 od jiných zdravotníků,

nejčastěji kalmetizačních sester. Tabulka č. 1 uvádí počet hlášení, která přišla na SÚKL od lékařů jednotlivých odborností. Nejčastěji hlásili pediatri – celkem 287 hlášení, na druhém místě praktičtí lékaři – 133 hlášení, kožní lékaři nahlásili 94 případů. Mezi odbornostmi, které hlásily nejméně, patří oční lékaři, chirurgové, gerontologové, stomatologové a urologové.

Z celkového počtu hlášení se 504 týkalo vakcín, ostatních léčivých přípravků 1529.

Tabulka č. 2 uvádí rozdělení hlášení podle krajů, odkud přišly. Nejvíce hlášení pocházelo z Prahy, Jihomoravského a Moravskoslezského kraje, nejméně ze Zlínského, Pardubického a Karlovarského kraje.

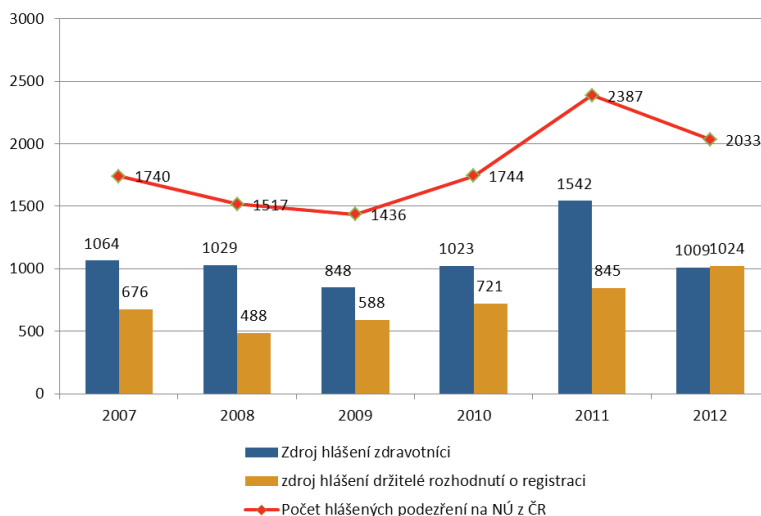
Někteří hlásitelé nahlásili během roku 2012 více nežádoucích účinků, nejvíce to bylo 19 hlášení od jednoho hlásitele. Celkem v loňském roce hlásilo 483 jednotlivých hlásitelů.

Hlášení nežádoucích účinků pomáhá poznání a upřesnění bezpečnostního profilu léčivých přípravků. Děkujeme všem, kteří v loňském roce do systému hlášení přispěli svým pozorováním a informacemi. Přispěli tak k možnosti bezpečnějšího užívání léčiv všemi pacienty.

Tabulka č. 1 – Počet hlášení, která přišla na SÚKL od lékařů jednotlivých odborností

Hlášení podle odbornosti lékaře	Počet hlášení	Pořadí
ARO	5	
Chirurgie	2	
Diabetologie	5	
Gerontologie a LDN	2	
Gynekologie a porodnictví	8	
Hematologie a krevní transfuze	12	
Hygienická stanice	3	
Imunologie	10	
Infekční oddělení	29	
Interní oddělení	41	4.
Kardiologie	5	
Kožní	94	3.
Neklinický lékař	4	
Neurologie	9	
Oční	1	
Onkologie	23	
Pediatric	287	1.
Plicní	30	5.
Praktický lékař	133	2.
Psychiatrie	10	
Revmatologie	55	
RTG metody	28	
Stomatologie	2	
Urologie	3	
Nenastaveno	129	?

Obr. č. 1 – Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky z České republiky a zdroj jejich hlášení



Tabulka č. 2 – Rozdělení hlášení podle krajů, odkud přišla

Hlášení podle krajů	Počet hlášení	Pořadí
Hl. město Praha	204	1.
Jihočeský kraj	31	9.-10.
Jihomoravský kraj	199	2.
Karlovarský kraj	11	14.
Kraj Vysočina	28	11.
Královéhradecký kraj	39	7.
Liberecký kraj	31	9.-10.

Moravskoslezský	179	3.
Olomoucký kraj	36	8.
Pardubický kraj	26	13.
Plzeňský kraj	48	6.
Středočeský kraj	65	4.
Zlínský kraj	27	12.
Ústecký kraj	56	5.
Jiné – neuvedeno	40	

Postinor-2 a Escapelle – výsledky neintervennční peregistrační studie bezpečnosti zaměřené na důsledky změny výdeje léčivých přípravků

Přípravky Postinor-2 a Escapelle jsou pohotovostní kontraceptiva obsahující levonorgestrel a jsou určena k zabránění vzniku těhotenství při užití do 72 hodin od nechráněného pohlavního styku. Od 28. 11. 2011 jsou v České republice tyto léčivé přípravky pro většinu uživatelů dostupné bez lékařského předpisu. Výjimku tvoří dívky mladší 16 let, ženy s precitlivělostí na levonorgestrel, ženy užívající interagující léčiva, ženy, které mají v anamnéze malabsorbní syndrom, poruchu funkce jater, mimoděložní těhotenství nebo zánět vejcovodů a ženy, které mají podezření, že by již mohly být těhotné - u těchto skupin není výdej bez lékařského předpisu umožněn. V souvislosti se změnou způsobu výdeje těchto léčivých přípravků byla držitel

rozhodnutí o registraci uložena povinnost spočívající v provedení neintervennční peregistrační studie zaměřené na způsob používání těchto přípravků, na změny chování uživatelů a na výskyt nežádoucích účinků.

Studie byla prováděna formou dotazníkového šetření mezi uživatelnkami a mezi vybranými gynekology, které ženy navštívily v souvislosti s užitím těchto nouzových kontraceptiv. Studie probíhala v období od listopadu 2011 do října 2012 a celkem se podařilo nasbírat informace od 326 pacientek, které po užití přípravků Postinor-2 nebo Escapelle vyhledaly z různých důvodů péči gynekologa (nejčastěji pro ujištění, že je vše v pořádku a nejsou těhotné) a od 12 629 žen, které si

jeden z přípravků zakoupily v lékárně bez lékařského předpisu.

Z výsledků šetření je zřejmé, že většina žen (86,5 %) byla o způsobu použití těchto přípravků informována lékařem. Naprostá většina žen (99,7 %) užíla přípravek dle doporučení, tedy v době do 72 hodin po nechráněném pohlavním styku. Je ale zřejmé, že některé ženy mají zkušenost i s opakovaným podáním těchto přípravků. Z 326 žen, které navštívily lékaře, má s opakovaným podáním zkušenost 38 % žen. Ve většině z těchto případů (v 78,2 %) se jednalo o výjimečné situace, např. selhání jiné antikoncepční metody, ovšem v nezanedbatelném procentu případů (v 21,8 %) se jednalo o účelové opakované použití u žen, které žádnou

pravidelnou metodu antikoncepce ne užívají. Z výsledků šetření je dokonce zřejmé, že některé ženy (20 z 326 žen, tedy 6,1 % žen, které po užití navštívily lékaře) užívají tyto přípravky i opakovaně (dvakrát) v průběhu jednoho menstruačního cyklu. Z 12 629 žen, které si zakoupily tyto přípravky v lékárně bez lékařského předpisu, jich v průběhu jednoho roku trvání této studie jeden z přípravků užilo opakovaně 7,6 %, některé z žen přípravky užily i třikrát a vícekrát. **Opakované užívání, zvláště opakované použití v průběhu jednoho menstruačního cyklu, není vhodné vzhledem k nižšímu účinku v porovnání s jinými dostupnými metodami antikoncepce a vzhledem k možným poruchám menstruačního cyklu a s tím spojenými potížemi.**

Naprostá většina žen (93,5 %) v dotazníku také uvedla, že chodí na preventivní gynekologické prohlídky. Také 88 % z dotázaných lékařů uvedlo, že nepozoruje pokles v počtu preventivních gynekologických prohlídek u žen, které užily nebo užívají přípravky Postinor-2 a Escapelle bez předpi-

su. Naproti tomu desetina lékařů se domnívá, že takový pokles patrný je.

Nežádoucí účinky se vyskytly u 36 z 326 žen, které navštívily lékaře, tedy u 11 % a u 14 z 963 žen (tedy u 1,5 %), které při zakoupení některého z jmenovaných přípravků vyplnily dotazník v lékárně a měly již zkušenost s jejich předchozím použitím a potažmo tedy s nežádoucími účinky. Jednalo se především o poruchy menstruačního cyklu – nejčastěji šlo o krvácení a špinění, méně často bylo zaznamenáno slabé krvácení, nepravidelný cyklus a amenorea. Dále byla zaznamenána nauzea, bolest podbřišku nebo břicha a bolest hlavy. Ve všech případech se jednalo o nezávažné nežádoucí účinky, které jsou známy, a jejich výskyt byl nižší, než je možné předpokládat dle údajů uvedených v SPC. To je ale pochopitelné vzhledem k intenzivnějšímu sledování a dotazování se pacientek v rámci klinických hodnocení, na základě jejichž výsledků jsou údaje o frekvenci výskytu nežádoucích účinků v SPC uvedeny. Ve dvou případech z 326 žen, které navštívily gynekologa (tedy v 0,6 %), došlo k selhání pohotovostní

antikoncepce a ke vzniku nechtěného těhotenství. Přestože došlo k výraznému nárůstu spotřeb těchto léčivých přípravků, počet hlášení nežádoucích účinků zůstává srovnatelný s obdobím, kdy byly tyto přípravky dostupné pouze na lékařský předpis.

Závěrem lze konstatovat, že studie neobjevila žádná nová, dosud nerozpoznaná rizika související s užíváním těchto přípravků, ale poukázala na fakt, že tyto přípravky jsou některými ženami užívány nesprávně, tedy záměrně opakovaně namísto jiných dostupných metod antikoncepce. To naznačuje potřebu i nadále o plánovaném rodičovství s ženami diskutovat a edukovat je o dostupných vhodných metodách antikoncepce.

Studie neobjevila žádná nová, dosud nerozpoznaná rizika související s užíváním přípravků Postinor-2 a Escapelle, ale odhalila, že některé ženy tyto přípravky užívají nesprávně, tedy záměrně opakovaně, namísto jiných dostupných metod antikoncepce.

EMA zahájila přehodnocení přípravků obsahujících tetrazepam

Evropská léková agentura (EMA) zahájila v lednu přehodnocení přípravků obsahujících tetrazepam. Důvodem pro přehodnocení jsou závažné kožní reakce, které se objevují v průběhu léčby.

Tetrazepam patří mezi benzodiazepiny, je používán jako centrálně působící myorelaxans. V České republice je registrován jediný přípravek s obsahem tetrazepamu – Myolastan. Je indikován k léčbě stavů se zvýšeným svalovým napětím, bolestivých a omezujících pohyblivost, např. spastické stavy a kontraktury kosterního svalstva různého původu a k usnadnění pohybové rehabilitace.

Poté, co bylo ve Francii nahlášeno několik závažných kožních reakcí, provedla francouzská léková agentura zhodnocení všech nahlášených nežádoucích účinků, zejména kožních reakcí, z francouzské národní farmakovigilanční databáze. Z tohoto přezkoumání vyplynulo, že se kožní nežádoucí účinky vyskytují při použití tetrazepamu častěji než u ostatních benzodiazepinů. Mezi hlášenými nežádoucími účinky byly i velmi závažné kožní reakce jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, erythema multiforme a DRESS syndrom (poléková kožní vyrážka s eo-

sinofilii a celkovými příznaky), některé tyto reakce končily úmrtím.

Cílem celoevropského přehodnocení má být zjištění, zda má být registrace léčivých přípravků s obsahem tetrazepamu ve všech státech EU změněna, pozastavena nebo zrušena.

V Evropské lékové agentuře probíhá přehodnocení bezpečnosti přípravků s obsahem tetrazepamu (v ČR je jediný přípravek Myolastan). Cílem přehodnocení je zjistit, zda přínosy léčby nadále převyšují rizika, zejména závažných kožních reakcí.

Kyselina nikotinová s laropiprantem – pozastavení registrace

Evropská léková agentura zahájila v prosinci 2012 přehodnocení přípravků s obsahem kyseliny nikotinové v kombinaci s laropiprantem (léčivé přípravky Tredap-

tive, Pelzont a Trevaclyn). Přehodnocení ukázalo, že poměr přínosů a rizik podání těchto přípravků je negativní a proto byly jejich registrace pozastaveny.

Přípravky byly v EU schváleny k léčbě dyslipidémie v kombinaci se statiny, když je léčba samotnými statiny nedostatečná, a v monoterapii pouze,

pokud je léčba statiny špatně tolerována. **V ČR byl na trhu dostupný pouze přípravek Tredaptive.**

Přípravek Tredaptive obsahuje 1000 mg kyseliny nikotinové a 20 mg laropiprantu. Kyselina nikotinová je přirozeně se vyskytující látka a v nízkých dávkách se používá jako vitamin (B3, niacin). Ve vysokých dávkách snižuje hladinu tuků v krvi zatím neobjasněným mechanismem. Poprvé se tato účinná látka začala používat k ovlivnění hladiny tuků v krvi v polovině padesátých let, léčbu však limitovaly nežádoucí účinky (především zčervenání kůže). Laropiprant nemá žádný vliv na hladinu cholesterolu v krvi, ale významně se uplatňuje při blokádě receptorů pro prostaglandiny D2 uvolněné po dávce niacinu a odpovědné za dilataci cév v kůži a zčervenání kůže.

Přehodnocení bylo zahájeno v souvislosti s pochybnostmi o účinnosti na základě nových informací z rozsáhlé dlouhodobé studie HPS2-THRIVE.

Studie zahrnovala 25 673 pacientů s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod s okluzivním cévním onemocněním v anamnéze. 14 741 pacientů bylo z Evropy a 10 932 pacientů bylo z Číny. Pacienti byli sledováni průměrně 3,9 roku.

Primárním cílem studie bylo zjistit účinek přidání niacinu/laropiprantu k léčbě statiny na výskyt závažných cévních příhod (kombinace koronární smrti, nefatálního infarktu myokardu, mrtvice a revaskularizace). Pacienti byli nejdříve léčeni simvastatinem 40 mg nebo kombinací simvastatin 40 mg a ezetimib 10 mg ke snížení hladiny celkového cholesterolu v krvi pod 3,5 mmol/l a poté randomizováni do skupiny s niacinem/laropiprantem nebo s placebem.

Předběžné výsledky této studie prokázaly, že přidání kombinace niacin/laropiprant ke statinům nepřineslo očekávané snížení výskytu závažných cévních příhod ve srovnání s léčbou statiny

samotnými. Navíc byl u pacientů léčebných kombinací uvedených přípravků se statiny pozorován zvýšený výskyt nefatálních, ale závažných nežádoucích účinků (intrakraniální a gastrointestinální krvácení, myopatie, svalová slabost, infekce, nově vzniklý diabetes) ve srovnání s pacienty léčenými pouze statiny.

Na lednovém jednání Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) byl u těchto přípravků poměr přínosů a rizik vyhodnocen jako negativní a bylo doporučeno pozastavení registrace těchto přípravků. Od ledna 2013 není léčivý přípravek Tredaptive v ČR dostupný.

V lednu 2013 byla v EU pozastavena registrace přípravků obsahujících niacin/laropiprant. V ČR se to týká jediného přípravku – Tredaptive. Důvodem pro pozastavení registrace je zhodnocení negativního poměru přínosů a rizik na základě předběžných výsledků studie HPS2-THRIVE.

Eletriptan – připomenutí kontraindikací pro podání

Během periodického hodnocení bezpečnosti eletriptanu bylo Státním ústavem pro kontrolu léčiv zjištěno, že eletriptan bývá opakovaně podáván v kontraindikovaných případech a jeho podávání za těchto situací může vést k závažným nežádoucím účinkům, které byly v některých případech i smrtelné.

Eletriptan patří mezi selektivní agonisty serotoninu na 5HT₁ receptorech. Je selektivním agonistou cévních 5-HT_{1B} receptorů a neuronálních 5-HT_{1D} receptorů. Mimo to vykazuje i vysokou afinitu vůči receptoru pro 5-HT_{1F}. Je indikován k akutní léčbě bolestí hlavy při záchvatech migrény, s auroou nebo bez aury.

Eletriptan je nutné užít co nejdříve po nástupu migrenózní bolesti hlavy. Je však účinný, i pokud se použije později během záchvatu migrény. Pokud se použije během aury, není účinný. Doporučená počáteční dávka je 40 mg. Pokud do 24 hodin dojde k recidivě migrenózních bolestí hlavy, je možné užít

druhou dávku 40 mg. Pokud po dávce 40 mg nedojde k uspokojivé odpovědi, lze při následujícím záchvatu migrény použít dávku 80 mg. Maximální denní dávka je 80 mg. Bezpečnost a účinnost u dětí, dospívajících a starších pacientů nebyla systematicky hodnocena a proto se v těchto věkových skupinách jeho užívání nedoporučuje.

Mezi kontraindikace použití eletriptanu patří: přecitlivělost na jakoukoliv složku přípravku, těžká porucha funkce jater nebo ledvin, středně těžká nebo těžká hypertenze nebo neléčená mírná hypertenze, prokázaná ischemická choroba srdeční, subjektivní nebo objektivní symptomy ischemické choroby srdeční nebo Prinzmetalovy anginy pectoris, významné arytmie nebo srdeční selhání, ischemická choroba periferních cév, anamnéza cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické příhody, podání ergotaminu, derivátů ergotaminu nebo jiných agonistů 5-HT₁ re-

ceptorů s eletriptanem 24 hodin před nebo po podání eletriptanu.

Kumulativně bylo u pacientů léčebných eletriptanem nahlášeno 41 případů ischemické choroby srdeční. Ve 23 případech pacienti měli anamnézu kardiovaskulárního onemocnění nebo kardiovaskulárních rizikových faktorů.

V roce 2012 byly pacienty nahlášený dva případy infarktu myokardu, z nichž byl jeden případ smrtelný.

Vzhledem k uvedeným závažným nežádoucím účinkům bychom chtěli lékaře upozornit, aby se vyvarovali podávání eletriptanu v případech, kdy je jeho podání kontraindikované.

SÚKL upozorňuje na kontraindikace pro používání eletriptanu k léčbě migrény, zejména kontraindikace u pacientů s těžší hypertenzí, ICHS a dalšími závažnými kardiovaskulárními potížemi.