

Nežádoucí účinky léčiv

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

NAHLÁSILI JSTE NÁM

První číslo Zpravodaje Nežádoucí účinky léčiv pro letošní rok přináší jako obvykle celkovou bilanci toho, co bylo nahlášeno v uplynulém roce, tedy v roce 2014. V celkové bilanci přinášíme výčet, kolik hlášení jsme obdrželi za celý rok a z jakých zdrojů pocházela, kolik z nich se týkalo závažných nežádoucích účinků a o jaké typy závažnosti se jednalo, kdo nám hlásil, včetně počtu hlášení od jednotlivých odborností lékařů. Zajímavější část roční bilance hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv – tedy na jaké léčivé přípravky přišlo nejvíce hlášení a o jaké konkrétní reakce se jednalo – si ponecháme do příštího čísla.

Pro toto číslo jsme vybrali opět několik zajímavých kazuistik z nahlášených nežádou-

cích účinků. V poslední době jsme se několikrát setkali s tím, že lékař či lékárník měl dobrý úmysl nahlásit nám své podezření na nežádoucí účinek prostřednictvím webového formuláře na www.sukl.cz, ale z různých důvodů se mu vyplnění formuláře nedařilo. Proto přinášíme návod postupu a několik zásad pro správné vyplnění našeho webového formuláře.

Kromě informací o změně v používání léčiv, které s ohledem na zvýšení bezpečnosti používání doporučila nedávno Evropská agentura pro léčivé přípravky, přinášíme v tomto čísle také informaci o tom, co znamená symbol černého trojúhelníku v dokumentu léčivého přípravku. ■

Obsah

Nahlásili jste nám...

► strana 1

Co-trimoxazol a závažné kožní reakce

► strana 1

Diklofenak – rozvoj nekrózy po intramuskulární aplikaci

► strana 2

Hormonální antikoncepce a nežádoucí účinky po vysazení

► strana 3

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2014

► strana 3

Valproát – rizika užívání v těhotenství a mitochondriální toxicita

► strana 5

Statiny a imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

► strana 6

Duální blokáda systému RAAS – závěry přehodnocení

► strana 6

Hlášení podezření na nežádoucí účinky – jak pracovat s webovým formulářem

► strana 6

Symbol černého trojúhelníku – další sledování léčivých přípravků

► strana 8

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Co-trimoxazol a závažné kožní reakce

Baktericidní antibiotická kombinace sulfamethoxazolu s trimetoprimem známá jako co-trimoxazol je mezi odbornou i laickou veřejností také známa některými projevy nežádoucích účinků, především kožními alergickými reakcemi. Mezi vzácné, ale velmi závažné patří i generalizované kožní projevy, zejména Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN nebo také Lyellův syndrom). Tyto závažné kožní poruchy se projevují vznikem puchýřů a olupování kůže, které se postupně rozvíjí, puchýřky se mění v buly, praskají a vznikají eroze a kůže se olupuje ve velkých čárech. Jsou postiženy i sliznice (ústní dutina, spojivky, genitálie) a další systémy – gastrointestinální systém, ledviny, játra, plíce (glomerulonefritida, hepatitida, pneumonie). Podle rozsahu zasaženého povrchu těla mluvíme o SJS (0–10 % povrchu těla), překryv SJS/TEN (10–30 %) a TEN (nad 30 % povrchu těla). Obě tyto jednotky začínají prodromálním stádi-

em horečky, bolesti v krku a pálení očí po dobu zhruba 1–3 dny, následované kožními projevy. Diagnostika se zaměřuje na tyto tři znaky: bolest kůže, Nikolského fenomén (odloučení zdánlivě normální epidermis při tření nebo tlaku prstu) a epidermolýza (odlupování zevní vrstvy epidermis s tvorbou rozsáhlých puchýřů). Mortalita při SJS je přibližně 5 %, u TEN je to 30–50 %.

V poslední době nám byly nahlášeny 2 případy těchto velmi závažných kožních nežádoucích účinků po užití co-trimoxazolu. První případ se týká 60letého pacienta, který v den nasazení co-trimoxazolu pozoroval generalizovaný exantém a celkový pocit nemoci. Pacient užíval antihistaminikum a exantém se mírně zlepšil. Co-trimoxazol pacient hned po výsevu (po používání 1 dnu léčby) vysadil a po konzultaci s lékařem nasadil cefuroxim. Poté se dostavil k lékaři a pro zhoršující se stav byl hospitalizován

s diagnózou SJS – erytémová ložiska s tvorbou erozí na dolních končetinách, otok rtů s erozemi a krustami, svědění a pálení sliznic, především glans penis s výrazným otokem a hnisavou sekrecí, otok kolem konečníku a v ústní dutině drobné eroze na bukalní sliznici a dásních. Další ložiska bez erozí měl pacient na zádech, dlaních a ploskách. Na stehně vykazoval pozitivní Nikolského fenomén. Terapie za hospitalizace (zhruba 3 týdny) zahrnovala zejména intravenózní a lokální kortikoidy a perorální antihistaminika, pokračování v terapii cefuroximem. V průběhu hospitalizace byla pacientovi zjištěna mírně zvýšená aktivita jaterních enzymů, diabetes mellitus II. typu a orální kandidóza, která byla залечена. Při propuštění pacienta byl kožní náález na ústupu do barevných změn, rty, dutina ústní a konečník zahojeny a v oblasti žaludu zůstala eroze, která byla doporučena k lokální terapii. Na základě doplňujících informací bylo zjištěno, že i cca půl roku po hospitalizaci pacient stále pociťuje následky tohoto nežádoucího účinku, tvoří se mu hematomy v postižených oblastech, necítí se dobře a je v pracovní neschopnosti.

Tento pacient byl již v minulosti opakovaně léčen co-trimoxazolem, po cíleném dotazu při hospitalizaci si vzpomněl, že ke konci předchozí terapie měl nějaké příznaky na sliznicích (rty, konečník, genitál), které však nedával do souvislosti s co-trimoxazolem. Došlo tím bohužel k další nevhodné expozici co-trimoxazolu (nasazen pro nachlazení, celkovou slabost, bolest kloubů, šlach a zvýšenou teplotu) vedoucí k výše popsaným závažným po-

tížím – Steven-Johnsonovu syndromu. Další užití co-trimoxazolu tímto pacientem je již samozřejmě trvale kontraindikováno.

Druhý případ se týkal polymorbidního 90letého pacienta s permanentně zavedeným močovým katetrem, který byl hospitalizován kvůli hematemii a meléně. Endoskopicky byla zjištěna rozsáhlá vředová léze bulbu duodena s velkým rizikem opětovného krvácení, která byla doporučena k chirurgickému ošetření, čtvrtý den hospitalizace opět krvácí. Od 7. dne je pacient febrilní, pravděpodobně jako důsledek periferní flebitidy v místě intravenózního vstupu, začíná antibiotická terapie, nejdříve makrolidy (klarithromycin) poté penicilin a gentamycin, co-trimoxazol je nasazen 13. den hospitalizace k léčbě přidružené infekce močových cest. Druhý den po nasazení co-trimoxazolu se u pacienta objevuje generalizovaný exantém. Léčba co-trimoxazolem je ukončena po užití pouhých 2 léčebných dávek. Další den se rychle rozvíjí exfoliativní dermatitida, již třetí den po léčbě je u pacienta přítomna rozsáhlá exfoliace kůže na 50 % povrchu těla (TEN). Cérovitě se olupuje epidermis v oblasti celých zad, obou paží, plochy hrudníku, vnitřní strany stehů a genitálu, léčba je lokální pomocí krytí a mastného tylu a také systémově tlumena bolest analgetiky a anodyn. Prognóza pacienta je velmi špatná, exfoliace rychle progreduje, u pacienta se rozvíjí septický šok a pacient 19. den hospitalizace umírá. Bohužel i v tomto případě byla u pacienta předchozí zkušenost s mírnými příznaky exantému při užívání co-trimoxazolu v minulosti, tato informace však

nebyla ošetřujícím lékařům sdělena včas a došlo k opětovné expozici co-trimoxazolu s fatálním nežádoucím účinkem – toxickou epidermální nekrolýzou.

Oba uvedené případy mají společný průběh – v anamnéze najdeme kožní či slizniční projevy po léčbě co-trimoxazolem, které však pacient zapomněl uvést či vůbec nespojoval s léčbou. Při opětovném nasazení co-trimoxazolu pak stačily pouhé 2 dávky a i přes okamžité vysazení léku se dále rozvíjí velmi závažná kožní reakce, která může skončit i úmrtím či dlouhodobými následky. Proto je před nasazením léku velmi důležitá cílená anamnéza, a to zejména u léků, známých svou schopností vyvolat závažné kožní reakce.

Další informace:

1. SPC přípravků s obsahem co-trimoxazolu
2. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1019–1024.
3. Letko GN, Papaliadis DN, Papaliadis GN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. Ann Allergy Asthma Immunol 2005; 94: 419–436.
4. Bircher AJ. Symptoms and dangers signs in drug hypersensitivity. Toxicol 2005; 209: 201–207.

Diklofenak – rozvoj nekrózy po intramuskulární aplikaci

Na sklonku loňského roku obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv hlášení týkající se vzniku lokálního hematomu s nekrotickým rozpadem v místě intramuskulární aplikace léčivého přípravku s obsahem diklofenaku. Hlášený nežádoucí účinek nastal u 61letého pacienta s progredujícím vertebrogenním algickým syndromem, který se rozvinul v návaznosti na komplikované polytrauma z minulosti. Pacient si při bolestech sám aplikoval intramuskulárně diklofenak v nepravidelných intervalech dle potřeby. Po sedmé aplikaci pro-

vedené standardním způsobem se na pravé hýždi rozvinul hematoma a následně nekróza o rozsahu cca 15 x 8 cm. Po dlouhodobém chirurgickém ošetřování tohoto velmi bolestivého stavu došlo ke zhojení defektu s následkem tuhé vtažené jizvy o rozměrech 10 x 4 cm.

Nekróza v místě vpichu je jako možný nežádoucí účinek u léčivých přípravků s obsahem diklofenaku známa. Souhrny informací o přípravku (SPC) jednotlivých přípravků registrovaných

v České republice ji uvádí různě s frekvencí „vzácně“ (1/1000–1/10000) až „velmi vzácně“ (méně než 1/10000) a tuto informaci lze nalézt i v dostupné odborné literatuře^{1/}.

V celoevropské databázi nežádoucích účinků léčivých přípravků EudraVigilance je evidováno celkem 19 případů nekrózy po intramuskulární aplikaci diklofenaku. V české národní databázi nežádoucích účinků je od roku 2004 evidováno jedno obdobné hlášení, kdy po 3. aplikaci diklo-

fenaku intramuskulárně došlo k rozvoji lokální nekrolýzy s abscesem.

Když vztáhneme výše zmíněné údaje ke potřebám všech léčivých přípravků s obsahem diklofenaku určených k intramuskulární aplikaci (v České republice se jedná o několik set tisíc balení ročně) můžeme konstatovat, že počet hlášených nežádoucích účinků nekrotického poškození tkáně odpovídá informacím uvedeným

v SPC a nepoukazuje na novou bezpečnostní informaci.

Benefity, které přináší léčba intramuskulárním diklofenakem u stavů akutní bolesti jsou zjevné a nadále vysoce převažují možné velmi vzácné riziko rozvoje lokální nekrózy i abscesu. Je však třeba brát i tuto možnou komplikaci v úvahu při rozhodování o dalším terapeutickém postupu u každého jednotlivého pacienta. Pokud se po

intramuskulární aplikaci diklofenaku objeví jakákoliv komplikace v místě vpichu, nemělo by to být podceňováno, ale včas pečlivě ošetřeno.

Literatura:

1. Pillans PI. Tissue necrosis and necrotizing fasciitis after intramuscular administration of diclofenac. *Ann Pharmacother.* 1995 Mar; 29(3): 264–6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7606072>

Hormonální antikoncepce a nežádoucí účinky po vysazení

SÚKL eviduje hlášení nežádoucích účinků po vysazení perorální hormonální antikoncepce. Pacientka, která podezření na nežádoucí reakci hlásila, dlouhodobě užívala kombinovanou hormonální antikoncepci (cyproteron acetát s ethinylestradiolem) a během doby užívání se u ní nevyskytly žádné nežádoucí účinky. Měsíc po vysazení antikoncepce se však objevilo vypadávání vlasů, akné a nepravidelná menstruace. Toto ojedinělé hlášení upozorňuje na tělesné změny, ke kterým může docházet při vyrovnávání hormonálních hladin k přirozenému stavu po vysazení externě dodáva-

ných pohlavních hormonů. Změny se týkají především kůže, dochází ke zvýšené tvorbě kožního mazu, výskytu akné, vypadávání vlasů. Může se změnit tělesná hmotnost. V rámci obnovy normálního menstruačního cyklu může dojít k tzv. post-pill amenorrhea. O té se hovoří, pokud se menstruační cyklus sám neobnoví do šesti měsíců po vysazení přípravků hormonální antikoncepce. Pokud žena začala užívat hormonální antikoncepci v situaci, kdy neměla pravidelný menstruační cyklus, je pravděpodobné, že po vysazení přípravku cyklus opět nebude pravidelný.

Lékaři by měli mít na paměti, že u přípravků hormonální antikoncepce se v souvislosti s dodáváním externích pohlavních hormonů do ženského těla mohou vyskytnout nežádoucí reakce jak v průběhu užívání přípravku, tak i po jeho vysazení. V tomto směru je také vhodné edukovat pacientky.

Literatura:

- Rojas-Walsson R, Cardoso R. Diagnosis and management of post-pill amenorrhea. *J Fam Pract* 1981 Aug;165–9.

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášené SÚKL v roce 2014

Zlepšení účinnosti farmakovigilance, tedy lepší sledování rizik léčivých přípravků, je přímo závislé na počtu a kvalitě hlášených podezření na nežádoucí účinky. Proto jsme velmi rádi, když vidíme nárůst hlášených nežádoucích účinků. V roce 2014 obdržel SÚKL nejvíce hlášení od r. 2004 (od doby existence databáze hlášení CDNU) – celkem přišlo 2 471 hlášení (viz Obr. 1). Z toho 1 430 hlášení přišlo přímo na SÚKL, 1 041 primárně farmaceutickým firmám, které pak tato hlášení předávají SÚKL. Obzvláště zvýšení počtu hlášení zaslaných přímo na SÚKL nás těší, protože v loňském a předloňském roce přišlo na SÚKL o něco méně hlášení, než k farmaceutickým firmám. Z celkového počtu 2 471 hlášení bylo 2 083 hlášení spontánních, 388 bylo získáno z poregistračních studií bezpečnosti. Nejvíce hlá-

šení se týká vakcín – 795, což je téměř jedna třetina. Hlášení spojených s jinými léčivými přípravky než vakcínami přišlo v loňském roce 1 676.

Pokud jde o způsob hlášení, poměr mezi použitím webového formuláře nebo jiného způsobu hlášení byl téměř vyrovnán. 716 hlášení přišlo přes webový formulář (50,1 %), jiný způsob, tj. nejčastěji papírový formulář poslaný poštou nebo také nahlášení emailem či telefonem, byl využit v 714 případech, tj. v 49,9 %.

Z celkového počtu 2 471 hlášení bylo 2 193 závažných, tj. 88,7 %, 278 bylo nezávažných, tj. jen 11,3 %. U závažných nežádoucích účinků byla v 707 případech nutná hospitalizace pacienta. V 89 případech došlo v souvislosti s nežádoucím

účinkem k úmrtí, ale ve většině těchto případů se jednalo o primárně infaustně nemocné pacienty.

Tabulka 1 uvádí rozdělení počtu hlášení, zaslaných přímo na SÚKL, podle hlásitele. Nejčastěji hlásili lékaři, celkem 1 078 hlášení. Je to potěšující nárůst, protože v r. 2013 přišlo na SÚKL jen 813 hlášení od lékařů. Druhým nejčastějším hlásitelem jsou lékárníci, od kterých přišlo 143 hlášení. Také je to značné zvýšení oproti r. 2013, kdy od lékárníků přišlo jen 83 hlášení. Od jiných zdravotníků, což jsou především zdravotní sestry, přišlo v loňském roce 72 hlášení. SÚKL umožňuje již několik let hlásit podezření na nežádoucí účinky přímo pacientům. Dosud bylo těchto hlášení jen málo, v r. 2013 jen 67. V loňském roce došlo k více než trojnásobnému nárůstu hlášení od pacientů – celkem

213 hlášení. Z toho více než polovina patientských hlášení (59,2 %) se týkala vakcín.

Tabulka 2 uvádí, jak hlásí lékaři z jednotlivých odborností. Tradičně nejvíce hlásí pediatři, v loňském roce 446 hlášení. Nejčastěji však hlásili nežádoucí účinky po očkování – 411 případů, tj. 92,2 %. Podezření na nežádoucí účinky jiných léčivých přípravků než vakcín nahlásili pediatři pouze 35x. Na druhém místě hlásí nejvíce opět tradičně praktičtí lékaři. Během r. 2014 nahlásili 147 případů, z toho 47 (32 %) se týkalo vakcín, 100 jiných léčivých přípravků. Na třetím místě nejvíce hlásili revmatologové, celkem 73 případů. V r. 2013 byli revmatologové v počtu hlášení až na 15. místě s pouhými 7 hlášenými případy.

Nejvíce hlášení přišlo z Prahy (313), na druhém místě z Moravskoslezského kraje (219) a na třetím místě z Jihočeského kraje (161). Oproti předloňskému roku se výrazněji zvýšil počet hlášení z Královéhradeckého a Olomouckého kraje a naopak poklesl počet hlášení z Ústeckého kraje.

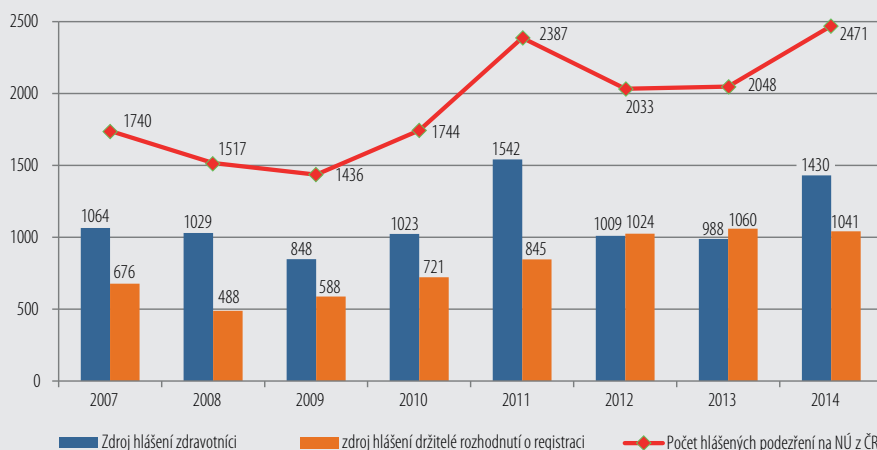
V r. 2014 hlásilo SÚKL 592 jednotlivých hlásitelů z řad zdravotníků, celkem poslali 1 217 hlášení. Někteří tedy hlásí opakovaně. Nejvíce hlášení v loňském roce přišlo z ambulance od 2 lékařek a jejich zdravotní sestry, společně nahlásily celkem 55 případů. Jedna lékařka sama nahlásila 34 nežádoucích účinků, následována lékařem, který nahlásil 28 případů. Těmto „zasloužilým“ hlásitelům patří naše obzvláštní poděkování, protože svou pečlivostí a důkladností se významně podílejí na zjišťování rizik léčivých přípravků.

Děkujeme ale i všem ostatním, kteří se zamýšlejí nad potížemi, které pozorují u svých pacientů, zvažují, zda by potíže mohly mít vztah k užívaným léčivým přípravkům a pokud mají podezření, neváhají je nahlásit na SÚKL. Napomáhají tak vytvářet mozaiku, která skládá obraz rizika jednotlivých léčiv. Pokud bude mozaika konkrétního rizika úplná, můžeme my zavést nová opatření, která mohou zlepšit bezpečnost používání těchto léčivých přípravků. Tak se čas a práce, věnovaná nahlášení nežádoucích účinků, vrátí zpět k pacientům s možností bezpečnější léčby.

Tabulka 2. Hlášení SÚKL v r. 2014 podle odbornosti lékařů

Hlášení podle odbornosti lékaře	Počet hlášení	Pořadí
ARO	6	
Chirurgie	3	
Diabetologie	5	
Gerontologie a LDN	1	
Gynekologie a porodnictví	11	
Hematologie a krevní transfuze	15	
Hygienická stanice	11	
Imunologie	46	
Infekční oddělení	38	
Interní oddělení	48	5.
Klinická biochemie	1	
Kardiologie	0	
Kožní	71	4.
Neklinický lékař	3	
Neurochirurgie	3	
Neurologie	17	
Oční	3	
Onkologie	22	
ORL	4	
Ortopedie	1	
Pediatric	446	1.
Plicní	25	
Praktický lékař	147	2.
Psychiatrie	4	
Revmatologie	73	3.
Rehabilitace, fyzioterapie	1	
RTG metody	31	
Traumatologie	2	
Stomatologie	0	
Urologie	6	
Nenastaveno	437	

Obr.1. Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky z ČR a zdroj jejich hlášení



Tabulka 1. Hlášení SÚKL v r. 2014 podle typu hlásitele

lékař	1078
lékárník	143
jiný zdravotník	72
pacient	213
Celkový počet hlášení sečtený z počtu hlášení od jednotlivých hlásitelů neodpovídá počtu hlášení zaslaných na SÚKL v roce 2014, protože některá hlášení mají více hlásitelů zároveň.	

Valproát – rizika užívání v těhotenství a mitochondriální toxicita

Kyselina valproová a její soli valproáty patří mezi antiepileptika II. generace. Mechanismem účinku je inhibice enzymů, které se podílejí na biodegradaci kyseliny γ -aminomáselné (GABA). Valproát tímto způsobem zvyšuje obsah GABA, která působí jako inhibiční neurotransmitter a snižuje tak excitabilitu neuronu.

Přípravky s obsahem valproátu jsou indikovány při generalizovaných záchvatech a parciálních záchvatech se sekundární generalizací (absence, myoklonické, tonicko-klonické, atonické a smíšené záchvaty), parciálních záchvatech (jednoduché a komplexní) a u specifických syndromů (Westův, Lennox-Gastautův). Další indikací je léčba manické epizody u dospělých pacientů s bipolární afektivní poruchou a profylaxe migrény u dospělých a u dětí starších 12 let.

Užívání léčivých přípravků s obsahem valproátu těhotnými pacientkami má známá rizika pro vyvíjející se plod. Ženám léčeným valproátem v těhotenství se rodí téměř v 11 % dětí s vrozenými vadami (nejčastěji spina bifida a rozštěpy patra, ale i různé orgánové malformace), zatímco v obecné populaci je výskyt vrozených vad 2–3 %.

Navíc studie dětí exponovaných v průběhu intrauterinního vývoje valproátu ukazují, že kromě rizika vrozených malformací existuje i riziko opoždění psychomotorického vývoje (opoždění chůze a řeči, poruchy paměti a vyjadřování či snížení intelektuálních schopností u 30–40 % těchto dětí). Inteligenční kvocient šestiletých dětí, narozených matkám, které užívaly valproát v těhotenství, byl ve studii v průměru o 7–10 bodů nižší, než u dětí, jejichž matky užívaly jiné antiepileptikum. U těchto dětí je přibližně 3× vyšší riziko rozvoje poruch autistického spektra a 5× vyšší riziko rozvoje autismu samotného. Omezené údaje naznačují souvislost mezi expozicí valproátu a rozvojem poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD). *(Studie dokládající vývojové poruchy viz 1–9.)*

Bylo zjištěno, že riziko valproátu pro vyvíjející se plod je závislé na dávce. Při monoterapii valproátem je riziko poškození plodu nižší než při kombinované léčbě více antiepileptiky.

V Evropské agentuře pro léčivé přípravky (EMA) proběhlo v roce 2014 komplexní přehodnocení přínosů a rizik užívání valproátu v těhotenství. Jeho závěry přináší nová doporučení pro léčbu žen. Při prvním předepsání valproátu je důležité pečlivě zvážit rizika a přínosy léčby a dostatečně informovat pacientky o možných rizicích v případě, že žena plánuje těhotenství nebo neplánovaně otěhotní.

Valproát může být použit u žen ve fertilním věku pro léčbu epilepsie a bipolární poruchy pouze v případech, že jiná léčba je neúčinná nebo ji pacientka netoleruje. Ženy, u kterých je valproát jedinou možnou léčbou, musí používat účinnou antikoncepci.

Použití valproátu v prevenci migrény je kontraindikováno u těhotných žen a rovněž u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou formu antikoncepce.

Závěry přehodnocení také stanovily povinnost pro držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků s obsahem valproátu rozeslat jednotný Informační dopis pro zdravotnické pracovníky, připomínající rizika užívání valproátu v souvislosti s těhotenstvím. Byly připraveny i Edukační materiály pro lékaře a pro pacientky užívající valproát. Součástí distribuovaných materiálů je Informovaný souhlas, jehož cílem je zabezpečit předání informací o případných rizicích pacientkám. Informovaný souhlas podepsaný lékařem i pacientkou, který se stane součástí pacientčiny zdravotní dokumentace, má rovněž sloužit jako ochrana lékaře pro případné pozdější stížnosti ze strany pacientek. Balíček s edukačními materiály distribuují reprezentanti jednotlivých firem lékařům s odborností neurologie, psychiatrie, gynekologie a praktické lékařství.

Farmakovigilační výbor PRAC EMA rovněž nedávno přehodnotil podezření na kauzalitu mezi užíváním valproátu a zhoršením průběhu preexistující mitochondriální poruchy.

Ve spolupráci s Pracovní skupinou pro farmakogenomiku byla potvrzena kauzální souvislost mezi užíváním valproátu a možným zhoršením preexistující mitochondriální poruchy, včetně rizika hepatotoxicity, která se objevuje zejména u pacientů s mutací polymerázy gama (POLG).

Valproát je kontraindikován u pacientů se známou mitochondriální poruchou způsobenou mutacemi v jaderných genech, které kódují mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například syndrom Alpers-Huttenlocher. Kontraindikace rovněž platí u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt mitochondriální poruchy typu POLG.

Poruchy související s POLG jsou suspektní u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou, případně u pacientů s projevy, které by mohly ukazovat na poruchu v souvislosti s POLG. Jedná se například o encefalopatii nejasného původu, refrakterní epilepsii (fokální, myoklonická), status epilepticus, vývojové opoždění, regresi psy-

chomotorického vývoje, axonální sensorimotorickou neuropatii, myopatickou cereberální ataxii, oftalmoplegii nebo komplikovanou migrénu s aurou. Testování mutace POLG má být prováděno na základě standardní klinické praxe pro diagnostiku poruch tohoto typu.

V nejbližší době bude provedena aktualizace textů Souhrnu údajů o přípravku (SPC) a Příbalové informace o nově dostupné informaci a doporučení.

Literatura:

1. Meador K, Reynolds MW, Crean S et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008
2. Meador KJ, Penovich P, Baker GA, Pennell PB, Bromfield E, Pack A, Liporace JD, Sam M, Kalayjian LA, Thurman DJ, Moore E, Loring DW. NEAD Study Group: Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009
3. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008
4. Thomas SV, Sukumaran S, Lukose N, George A, Sarma PS. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 2007
5. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 2011
6. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW. NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013
7. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA.* 2013
8. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav.* 2013
9. Cohen MJ et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioral Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav.* 2011 ■

Statiny a imunitně zprostředkovaná nekrotizující myopatie

Statiny, jedny z nejčastěji indikovaných léků k udržení optimálních hodnot LDL-cholesterolu, jsou obvykle dobře snášeny. Nicméně myotoxicita je jejich známým a dobře zdokumentovaným nežádoucím účinkem – ať už se jedná o asymptomatický vzestup sérové kreatinkinázy, myalgie, či závažnější případy rhabdomyolýzy. Léčbou zmíněných stavů je v první řadě vysazení statinů, po kterém postupně dochází k úpravě potíží.

V posledních letech však byly v souvislosti s užíváním statinů publikovány články o výskytu imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie. Jedná se o klinickou jednotku, která se svým průběhem a léčbou od ostatních statinových myopatií odlišuje. Klinicky je také charakterizována proximální svalovou slabos-

tí a zvýšenými hodnotami svalových enzymů v séru. Typický pro ni však je výskyt specifických antiHMGCR autoprotilátek a progresi stavu navzdory vysazení statinů. Svalová biopsie odhalí nekrotizující myopatické poškození.

Odlišení této diagnózy od ostatních myopatií způsobených statiny je důležité zejména z důvodu léčby pacientů. Jak již bylo zmíněno, řešením většiny projevů statinové myotoxicity je vysazení medikace. Naopak u imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie se stav po vysazení statinu nelepší a zpravidla se ještě dále zhoršuje. Nutnou léčbou jsou imunosupresiva, jejichž podávání musí být někdy i dlouhodobé.

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské agentury pro léčivé přípravky posoudil veš-

keré dostupné údaje a odsouhlasil, že do textů SPC a PIL léčivých přípravků s obsahem atorvastatinu, rosuvastatinu, simvastatinu, pravastatinu, fluvastatinu, pitavastatinu a lovastatinu má být přidáno upozornění na možný vznik nežádoucího účinku imunitně zprostředkované nekrotizující myopatie. Jedná se o tzv. „class effect“ statinů – nežádoucí účinek, který způsobují všechna hypolipidemika ze skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy. Dosud byla tato jednotka vedena mezi nežádoucími účinky pouze u léčivých přípravků s obsahem rosuvastatinu a atorvastatinu.

Cílem aktualizace textů je proto zejména osvěta lékařů a tím i zajištění včasné diagnózy a správné léčby. ■

Duální blokáda systému RAAS – závěry přehodnocení

Duální blokáda systému renin-angiotenzin (RAAS) je založena na hypotéze, že kombinované použití ACE inhibitoru, sartanu nebo inhibitoru reninu by mohlo být spojeno s lepší kontrolou krevního tlaku. V posledních letech se ale objevily nové údaje, které zpochybňují racionálnost a účinnost duální blokády a v souvislosti s ní uvádějí bezpečnostní rizika. Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) proto přehodnotil přínosy a rizika této léčby.

Na základě značného množství důkazů z rozsáhlých klinických studií a metaanalýz dospěl výbor PRAC k závěru, že duální blokáda systému RAAS je v porovnání s monoterapií spojena s vyšším rizikem nežádoucích účinků, včetně hypotenze, hyperkalémie a selhání ledvin, zejména u pacientů s diabetickou nefropatií.

Z tohoto důvodu se indikace duální blokády **nedoporučuje**. Pokud je považována za naprosto nezbytnou, má k ní docházet pouze pod dohledem specializovaného lékaře za častého monitoringu funkce ledvin, elektrolytů a krevního tlaku. **Duální blokáda nemá být používána u pacientů s diabetickou nefropatií.** Zvýšená opatrnost je skutečně nutná, protože tito pacienti jsou obzvláště náchylní k rozvoji hyperkalémie. Pokud budou respektována nová doporučení, poměr přínosů a rizik těchto přípravků nadále zůstává příznivý.

Dle závěru výboru PRAC byla provedena revize informací u všech přípravků ovlivňujících RAAS – byl začleněn text, že duální blokáda zvyšuje riziko hypotenze, hyperkalémie a snižuje ledvinnou funkci. Dále byla přidána kontraindikace pro současné užívání ACEI,

sartanů nebo aliskirenu u pacientů s diabetes mellitus nebo s poruchou funkce ledvin ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Také byly upraveny indikace a způsoby dávkování pro srdeční selhání u přípravků obsahujících kandesartan a valsartan. Duální blokáda může být v této indikaci prospěšná pouze pro určitou skupinu pacientů, kteří nemohou podstoupit jinou léčbu srdečního selhání.

I přes tato nová doporučení jsme na podzim roku 2014 obdrželi hlášení podezření na nežádoucí účinek související s duální blokádou. Při užívání perindoprilu a valsartanu spolu s další chronickou medikací došlo u polymorbidní pacientky k nevolnosti a zvracení, pacientka byla hospitalizovaná bez stanovení zjevné příčiny obtíží. Na potížení pacientky se mohla podílet i nevhodná léčba duální blokádou RAAS. ■

Hlášení podezření na nežádoucí účinky – jak pracovat s webovým formulářem

Pro nahlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků je zdravotnickými pracovníky (lékaři, farmaceuty, zdravotními sestrami) stále častěji využíván online formulář na webových stránkách SÚKL. Byli bychom rádi, kdyby byl tento formulář využíván co nejvíce, věříme, že hlásitelům přináší jisté zjednodušení hlášení.

Jsme si vědomi, že pro zdravotnické pracovníky, kteří nemají zkušenost s vyplňováním podobných webových formulářů, to může činit problém, proto jsme se rozhodli do tohoto čísla Zpravodaje uvést několik zásad pro správné a tím snadnější vyplnění formuláře:

Jak se k formuláři dostat?

Na webových stránkách SÚKL (www.sukl.cz) – vlevo v rámečku vybrat – **Hlášení pro SÚKL** – dále vybrat první rámeček – **Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku** – objeví se text vysvětlující, co se má hlásit, kdo hlásí, co se s hlášením děje, ap.

V odstavci s názvem **JAK HLÁSIT?** v oddílu **Zdravotnický pracovník** zvolit odkaz **elektronický Formulář pro nahlášení nežádoucího účinku**.

V okně, které se objeví, jsou dvě možnosti – buď přímo **Vložení hlášení** (po kliknutí na Vložení se objeví přímo elektronický formulář) anebo **Přihlásit se**. Volba **Přihlásit se** umožní registraci hlásitele pro elektronické hlášení nežádoucích účinků. Hlášení samotné se vkládá až po přihlášení.

Výhoda registrovaných hlásitelů spočívá v tom, že po přihlášení jsou v elektronickém formuláři jeho kontaktní údaje automaticky vyplněny a není nutné je proto při každém dalším hlášení vkládat znovu. Jen registrovaný hlásitel může taky využívat evidenci všech svých již odeslaných hlášení (odkaz Odeslaná hlášení).

Jak správně vyplnit webový formulář?

■ **Obecné informace** – položky označené **tučně** jsou povinné a je třeba je vyplnit, jinak nedojde k odeslání formuláře. U všech textových polí je v informačních bublinách dostupná nápověda. Když kliknete do příslušného pole myší, objeví se rámeček vysvětlující, co a jak má být v poli vyplněno. Obsah polí, která mají ve svém pravém okraji šipku (např. Kvalifikace hlásitele, Věková skupina apod.) se vybírá z číselníku – seznamu povolených možností, ten se objeví po kliknutí na tuto šipku. Vybraný termín se vybere kliknutím.

■ **Údaje o osobě podávající hlášení** – registrovaní hlásitelé již nevyplňují údaje o sobě, po přihlášení se údaje automaticky načtou.

Jakmile zadáte část města nebo zdravotnického zařízení, které je v adresáři SÚKL, rozbalí se rolovací menu a najetím na odpovídající řádek můžete vybrat požadovaný údaj. Pokud nechcete vybrat žádnou z nabízených možností, zmáčknete klávesu Esc a menu zmizí. Poté je možno vepsat libovolný text.

PSC zadávejte vždy bez mezery.

■ **Údaje o pacientovi** – iniciály se píšou velkými písmeny bez teček mezi nimi.

Datum narození pacienta můžete vypsat sami nebo vybrat pomocí kalendáře (ikonka vedle pole data narození). Pokud zadáte datum narození, věk se dopočítá sám. Pozor, pokud kliknete na kalendář, bude na něm nastaveno dnešní datum – což pravděpodobně není datum narození pacienta a nemělo by tam zůstat zadáno – je třeba nastavit pomocí kalendáře správné datum narození.

Věk pacienta se dopočítá automaticky, věková skupina pacienta už se automaticky nenastaví.

Váha a výška – udávají se v cm a kg – pokud potřebujete zadat přesnější váhu, například u novorozence v gramech, do těchto polí zadejte pouze celé kilogramy a přesnou váhu napište do pole **Popis podezřelé reakce**.

■ **Závažnost reakce** – v případě fatální reakce se po zaškrtnutí položky Ano u otázky **Pacient zemřel** rozbalí okno pro datum úmrtí.

Hospitalizaci pacienta se rozumí hospitalizace v důsledku daného nežádoucího účinku, nejde tedy o stav, kdy byl pacient hospitalizován například pro plánovanou operaci nebo vyšetření.

■ **Stát, kde došlo k reakci**, je přednastaven na Českou republiku. Na SÚKL se hlásí nežádoucí účinky, které se vyskytly na našem území. Pokud jde o nežádoucí účinek ze zahraničí (nežádoucí reakce proběhla na území jiného státu než ČR), měl by se hlásit na regulační autoritu příslušného státu – v případě potřeby kontaktujte oddělení farmakovigilance SÚKL.

■ Popis podezřelé reakce

Reakce – popis nežádoucího účinku vyberete z nabízené terminologie. Po zadání prvních 3 písmen se zobrazí užší výběr – opět je možno reakci vybrat z nabídky anebo nabídku klávesou Esc zrušit a reakci opsat vlastními slovy. Maximální délka textu v tomto poli je 50 znaků. **Pro podrob-**

nější popis této reakce pak použijte pole Popis reakce. Tam je možno vepsat až 4 000 znaků. Doporučujeme vepsat sem vše, co se jinam nevešlo.

Začátek a konec reakce – **Výsledek reakce** – pokud je znám konec reakce – nesmí být Výsledek reakce nastaven jako Neznámo. Když není jasné, zda reakce vymizela nebo stále trvá v den nahlášení reakce, nevyplňujte datum konce reakce. Pro vyplnění začátku a konce reakce opět můžete použít ikonku kalendáře (viz text pro Údaje o pacientovi).

V případě více reakcí, použijte pro každou další reakci samostatný řádek vyvolaný pomocí tlačítka **Přidat další reakci**.

■ **Lék podezřelý z vyvolání nežádoucího účinku**

– vyberte název podezřelého léčivého přípravku z nabízeného přehledu registrovaných a zároveň obchodovaných léčiv. Pokud znáte pouze název účinné látky, zaškrtněte nejprve volbu **Název substance** a poté vyberte z nabízeného přehledu. Nabízený přehled je opět možné zrušit klávesou Esc a můžete tak do daného pole přímo napsat název přípravku nebo substance.

Pokud vyberete léčivý přípravek z nabízeného seznamu, automaticky se natáhnou údaje o síle, formě a cestě podání. Překontrolujte, zda to odpovídá podání a síle přípravku, který byl ve Vašem případě podán. **Číslo šarže:** u **biologických přípravků** (například vakcíny, inzulinů, monoklonálních protilátek a další) vyplňte prosím, pokud znáte, vždy číslo šarže.

Komentář – sem je možné doplnit přesnější údaje o dávkování – například podávání při bolesti, nebo 2–1 0, podávání v cyklech apod.

V případě, že je podezřelých přípravků několik, pomocí tlačítka **Přidat další lék** přidáte pole pro zapsání dalšího podezřelého přípravku.

Pokud se domníváte, že nežádoucí reakce byla vyvolána interakcí několika přípravků, napište toto do pole Popisu reakce případně do Komentáře k podezřelým přípravkům.

- **Současně podávaná/užívaná léčiva** – pokud byla souběžně podávána další léčiva, která ale nepodezříváte z vyvolání hlášené nežádoucí reakce, zaškrtnete Ano a rozbálí se pole pro souběžné léky, které vyplníte stejně jako pole pro podezřelé léky.
- **Dodatečné informace** – zde je možno dopsat volným textem všechny relevantní údaje o pacientovi, jeho osobní anamnézu, u dětí případně rodinnou anamnézu, předchozí reakce na léčiva, zjištěné alergie, apod. Pokud máte k dispozici výsledky relevantních laboratorních vyšetření, zvolte možnost Ano u otázky – Chcete doplnit důležité

žité výsledky lab. testů? a vyplňte pole pro název, datum, výsledek a jednotky testu. Výsledkem testu nemusí být pouze číselné hodnoty, výsledek může být zadán i slovně (např. normální EKG, zvýšené AST, apod.). Pokud je testů více, přidejte další pole tlačítkem Přidat položku.

Ke hlášení je také možné přiložit dokument, který obsahuje popis vyšetření, výsledky testů, případně grafy. Přiložit můžete i popis případu, pokud jej máte už někde zapsán, abyste ho nemuseli přepisovat znovu. Přikládat můžete soubory ve formátu pdf, doc, docx, xls nebo xlsx.

Pokud někdo během vyplňování formuláře narazí na zásadní nejasnosti, může se na nás přímo obrátit. Telefonní číslo na sekretariát oddělení farmakovigilance je 272 185 322.

Věříme, že tento stručný návod pomůže k častějšímu využívání webového formuláře SÚKL pro hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků. Děkujeme vám za spolupráci při sledování rizik léčivých přípravků – bez informací o tom, co pozorujete ve své klinické praxi, by mnohá rizika zůstala dlouho nepoznána. ■

Symbol černého trojúhelníku – další sledování léčivých přípravků

Léčivý přípravek může být zaregistrován pouze tehdy, když přínosy jeho použití významně převyšují možná rizika spojená s jeho užíváním. Ne všechna rizika je však možné odhalit již v době registrace. I když registraci léčivého přípravku předchází přísná preklinická a klinická hodnocení a posouzení lékovou agenturou, některá rizika se objeví až během „životního cyklu“ přípravku po uvedení do běžné klinické praxe. V tomto období je jeho bezpečnost a účinnost průběžně monitorována a vyhodnocována pomocí standardních farmakovigilančních metod jak lékovými agenturami, tak držiteli rozhodnutí o registraci. Nezastupitelnou roli v tomto procesu mají informace, které nám poskytujete formou hlášení o pozorovaných podezřeních na nežádoucí účinky léků. V zájmu posílení sledování bezpečnosti léčivého přípravku byl farmakovigilační legislativou EU vytvořen koncept dalšího, důkladnějšího sledování, které se týká vybraných přípravků.

Léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování vždy v těchto případech:

- obsahuje novou léčivou látku registrovanou v EU po 1. lednu 2011
- jedná se o biologický léčivý přípravek, například vakcínu nebo léčivý přípravek získaný z plazmy (krve), registrovaný v EU po 1. lednu 2011
- byla mu udělena podmíněná registrace (v takovém případě musí společnost, která léčivý přípravek uvádí na trh, o něm poskytnout další údaje) nebo byl registrován za výjimečných okolností (v takovém případě existují konkrétní důvody, proč společnost nemůže poskytnout úplný soubor údajů)
- po společnosti, která uvádí léčivý přípravek na trh, se požaduje, aby provedla další

studie, například aby poskytla další údaje o dlouhodobém používání tohoto léčivého přípravku nebo o vzácném nežádoucím účinku pozorovaném během klinických studií.

Mezi léčivé přípravky podléhající dalšímu sledování, mohou být zařazeny i další přípravky na základě rozhodnutí Farmakovigilančního výboru pro posouzení rizik (PRAC) Evropské agentury pro léčivé přípravky.

Vzhledem k tomu, že se v celé EU používají stejné metody sledování, lékové agentury získané údaje vzájemně sdílejí a při následných regulačních opatřeních spolupracují.

Vybrané přípravky odpovídající kritériím uvedeným výše jsou v souhrnu údajů o přípravku (SPC) a v příbalové informaci (PIL) od r. 2013 označeny **symbolem černého trojúhelníku** a větou: „Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování“. Jejich seznam je uveden na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) a je pravidelně měsíčně aktualizován: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/04/WC500142453.pdf

Do tohoto seznamu může být přípravek zařazen, je-li nově registrován, nebo kdykoliv během svého životního cyklu. Zvýšené sledování probíhá standardně po dobu pěti let od zařazení do seznamu, nebo dokud výbor PRAC nerozhodne o odebrání přípravku ze seznamu.

Seznam uvádí:

- Obchodní název
- Účinnou látku
- Důvod, proč je léčivý přípravek zde zařazen

- Kdo je držitelem rozhodnutí o registraci
- Odkaz na Evropskou veřejnou hodnotící zprávu léčivého přípravku (EPAR – European public assessment report) – jen pro centrálně registrované přípravky.

Léčivý přípravek zařazený v kategorii zvýšeného sledování musí mít symbol černého trojúhelníku uveden na všech materiálech, které jsou s ním spojeny. Cílem je podpořit hlášení podezření na nežádoucí účinky. Tato hlášení jsou pravidelně vyhodnocována a slouží spolu s dalšími informacemi k posouzení, zda přínosy léčby stále převyšují nad možnými riziky, nebo zda jsou potřebná určitá regulační opatření.

Černý trojúhelník vybízí všechny zdravotnické pracovníky i pacienty k hlášení podezření na nežádoucí účinky léku, nejen známé (jsou uvedeny v SPC a příbalové informaci), ale i dosud neznámé, pokud mohou jakýmkoliv způsobem souviset s podáním léčivého přípravku. Označení černým trojúhelníkem neznamena, že dotčený přípravek není bezpečný. Hlavním důvodem pro toto označení je upozornění na skutečnost, že o daném přípravku nemáme v současné době dostatek informací o bezpečnosti a proto je potřeba jej zvýšeně sledovat.

Prosíme Vás o hlášení **jakéhokoliv podezření** na **závažný** nebo **neočekávaný nežádoucí účinek** léčivého přípravku. Prosíme, hlaste i zneužití nebo nesprávné použití léčivého přípravku, předávkování, nebo máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.

Na webových stránkách SÚKL najdete podrobné informace, jak na to. <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek> ■