

# nežádoucí účinky léčiv

3/2010 ROČNÍK 3

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

## ■ BUFEXAMAK – ZRUŠENÍ REGISTRACE

**Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (EMA) na svém dubnovém jednání doporučil zrušení registrace všech léčivých přípravků obsahujících bufexamak.**

Důvodem pro zrušení je nepříznivý poměr mezi přínosy léčby, které nejsou dostatečně doloženy, a vysokým rizikem vzniku kontaktních alergických reakcí. K alergickým kožním reakcím dochází častěji u pacientů s existujícími kožními problémy, což jsou právě stavy, při nichž má být bufexamak paradoxně používán.

Bufexamak je nesteroidní antirevmatikum, používané v EU k topické léčbě kožních chorob (ekzémů a dermatitid) a proktologických potíží. V České republice nebyl registrován žádný přípravek s obsahem bufexamaku pro kožní léčbu, pouze přípravky Mastu S rektální masť a Mastu S Forte rektální čípky, určené k léčbě hemoroidů, akutních řitních trhlin, akutního a chronického svědění v oblasti řiti a zánětlivých procesů v oblasti řiti a konečníku. V České republice byly dosud hlášeny nežádoucí účinky spojené s těmito přípravky čtyřikrát, pokaždé se jednalo o kožní, pravděpodobně alergickou reakci.

Zatím je doporučeno pozastavení registrace všech přípravků s obsahem bufexamaku, pro úplné zrušení registrace je třeba ještě vyčkat na schválení Evropskou komisí. V České republice se to týká přípravků Mastu S a Mastu S Forte.

- **Lékárny nemají nadále vydávat přípravky Mastu S a Mastu S Forte.**
- **Lékaři nemají tyto přípravky doporučovat pro léčbu pacientů.**
- **Pacienti, kteří mají doma přípravek Mastu S nebo Mastu S Forte, jej nemají nadále používat pro možné riziko nežádoucích kožních reakcí. Při potřebě léčby potíží v oblasti řiti a konečníku se mají pacienti obrátit na lékaře nebo lékárníky, kteří jim doporučí jinou alternativní léčbu.**

(Pokračování na str. 2)

## obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Bufexamak – zrušení registrace .....	str. 1-2
Dabigatran a předávkování .....	str. 1-2
Drospirenon a riziko žilního tromboembolismu .....	str. 2-3
Fluoxetin a riziko kardiovaskulárních malformací u novorozenců .....	str. 3
Nežádoucí účinky vakcín hlášené SÚKL v roce 2009 .....	str. 3-5
Pregabalin a riziko možného zneužívání vzniku závislosti .....	str. 4
Klopidoogrel – interakce s inhibitory protonové pumpy .....	str. 5-6
Počet hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL od ledna do června 2010 .....	str. 6

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

## Dabigatran a předávkování

Dabigatran je relativně nové perorálně podávané antikoagulans registrované centralizovanou procedurou v březnu 2008.

První a zatím jediný případ předávkování dabigatranem v České republice byl nahlášen v lednu 2010 a vedl k úmrtí pacientky v únoru 2010.

Jednalo se o pacientku ve věku 78 let, která utrpěla zlomeninu krčku femuru levé nohy a absolvovala cerviko-kapitální náhradu v prosinci 2009. Pacientka dlouhodobě užívala escin, felodipin a při bolestech tramadol.

K profylaxi trombotických komplikací po zákroku byl pacientce aplikován nízkomolekulární heparin po dobu hospitalizace. Hojení po operaci bylo zkomplikováno febrilním stavem neznámé etiologie, kultivací byl potvrzen *Staphylococcus aureus* a nasazena antibiotika – klindamycin a ampicilin na dobu 10 dní. Při propouštění pacientky z nemocnice bylo pokračováno v prevenci trombotických komplikací a nasazeno bylo antikoagulans dabigatran v dávce 150 mg jednou denně po dobu 10 dní. Tento režim byl zvolen s cílem zvýšit compliance pacientky při užívání pouze jedné denní dávky a nepotřebnosti monitoringu srážecích parametrů.

Patnáct dní po propuštění z nemocnice byla pacientka opět hospitalizovaná s reakcí, která ji přímo ohrozila na životě. Objevilo se u ní krvácení do gastrointestinálního traktu (enterorrhagie) s melénou, epistaxe, hypotenze (TK při přijetí 102/70) a výrazná dehydratace. Podle výsledků hematologických vyšetření měla pacientka neměřitelný Quickův test a INR, hodnota aPTT byla zvýšena na 177,9 s (normální rozmezí je 26-40 s). Pacientka také krvácela z vpichu po zavedení kanyly.

(Pokračování na str. 2)

## ■ BUFEXAMAK – ZRUŠENÍ REGISTRACE

(pokračování ze str. 1)

Mastu S i Mastu S Forte jsou kombinované přípravky s obsahem bufexamaku, lidokainu, bismutu a titanu, byly určeny k volnému prodeji v lékárnách. Jako náhradu těchto přípravků lze ve stejných indikacích použít u nás registrované přípravky **Avenoc** rektální mast s obsahem epinefrinu, amyleinu a tinktury ficaria verna a paeonia officinalis, **Dobexil H** rektální mast nebo čípky s obsahem dobesilanu a lidokainu, **Doxiproct** rektální mast s obsahem dobesilanu a lidokainu, **Doxiproct Plus** rektální mast s obsahem dobesilanu, lidokainu a dexamethasonu nebo **Faktu** rektální mast nebo čípky s obsahem polikresolenu a cinchokainu. Pouze v indikaci léčby hemoroidů je u nás registrován **Preparation H** rektální mast nebo čípky s obsahem extraktu z kvasinek a tuku žraločích jater nebo **Procto-glyvenol** rektální krém nebo čípky s obsahem tribenosidu a lidokainu. S výjimkou přípravku Doxiproct Plus, který je vydáván pouze na lékařský předpis, jsou všechny uvedené přípravky volně prodejné v lékárnách.

### Literatura:

Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC; 22 April 2010, EMA/CHMP/239923/2010, EMEA/H/A-107/1260

<http://www.ema.europa.eu/htms/human/referral/article107/Bufexamac.htm>

## ■ DROSPIRENON A RIZIKO ŽILNÍHO TROMBOEMBOLISMU

Drospirenon je relativně nový gestagen užívaný v kombinaci s etinylestradiolem v přípravcích kombinované hormonální antikoncepce. V České republice jsou v současnosti registrována tato perorální kontraceptiva obsahující drospirenon: Yadine, Yasminelle, Belanette, Yaz, Eloine, Drosetil, Ethinylestradiol/Drospirenone León Farma, Maitalon, Jangee, Softinelle a Softine.

Souvislost mezi žilním tromboembolismem (venózní tromboembolismus – VTE, hluboká žilní trombóza a plicní embólie) a užíváním kombinované perorální antikoncepce je lékařské i laické veřejnosti známa již delší dobu a nikoho dnes již nepřekvapuje. Jedná se sice o vzácný, na druhou stranu ale závažný nežádoucí účinek (plicní embólie je v 1-2 % případů smrtelná), na který je nutné při předepisování a užívání kombinované estrogen progestagenové hormonální antikoncepce vždy myslet. Nadále však existují určité nejasnosti ohledně různého rizika jednotlivých gestagenů.

Epidemiologické studie ukazují, že u žen, které neužívají žádnou hormonální antikoncepci, se vyskytuje 5–10 případů VTE na 100 000 žen a rok. Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce je pro výskyt VTE jasným rizikovým faktorem a je zřejmé, že nejrizikovější je především první rok užívání. U žen, které nemají jiné rizikové faktory pro výskyt trombózy (např. sklon k vyšší srážlivosti krve, pozitivní rodinou anamnézu výskytu VTE, imobilizaci), ale užívají kombinovanou hormonální antikoncepci s nízkou dávkou etinylestradiolu (< 50 µg) a levonorgestrelu (gestagen druhé generace) se ročně vyskytuje kolem 20 případů VTE na 100 000 žen. U žen užívajících přípravky kombinované hormonální antikoncepce obsahující nízkou dávkou etinylestradiolu a desogestrel či gestoden (gestageny třetí generace) je roční incidence výskytu VTE kolem 40 případů na 100 000 žen. Ještě vyšším rizikem pro výskyt VTE je období těhotenství, kde epidemiologické studie uvádějí až 60 případů VTE na 100 000 těhotných.

U kombinovaných přípravků hormonální antikoncepce obsahujících drospirenon se výskyt VTE původně odhadoval jako srovnatelný s výskytem u žen užívajících přípravky obsahující levonorgestrel. Tento odhad se opírá o dvě rozsáhlé prospektivní epidemiologické studie provedené držitelem rozhodnutí o registraci – studie EURAS<sup>1</sup>

Okamžitě byla zahájena úprava koagulace pomocí mražené plasmy, transfuze, ale meléna a enterorrhagie pokračovaly. Pacientka absolvovala řadu vyšetření, která prokázala refluxní nemoc jícnu, mozkomozekovou atrofii s drobnými post-ischemickými změnami v pontu a drobnou kalcifikací bazálních ganglií, žlučnickové bláto, korovou cystu ledviny. Navíc ultrazvukové vyšetření břišní dutiny prokázalo ascites a podezření na tumor vzestupné části tlustého střeva a slepého střeva s pravděpodobnými metastázemi do jater. Onkologické markery CEA a CA125 svědčící pro tuto domněnku byly pozitivní<sup>3</sup>. Koagulační parametry se postupně upravily na aPTT 30,7 s a INR 3,38 (3.den hospitalizace). Pacientčin stav se však zhoršoval a 15.den hospitalizace zemřela.

Dabigatran je perorálně užívané antikoagulans – přímý inhibitor trombinu, který inhibuje přeměnu fibrinogenu na fibrin. Dabigatran inhibuje také volný trombin, trombin navázaný na fibrin a trombinem navozenou agregaci krevních destiček<sup>2</sup>. U pacientů nad 75 let je pouze omezená klinická zkušenost s tímto přípravkem, doporučuje se intenzivní monitoring v průběhu užívání dabigatranu a doporučená dávka je 150 mg jednou denně po dobu 28-35 dní při operační náhradě kyčelního kloubu<sup>1,2</sup>. Dabigatran je rychle vstřebáván z gastrointestinálního traktu, vrcholové koncentrace dosahuje po cca 2 hodinách a terminální poločas u pacientů podstupujících velkou ortopedickou operaci je 14-17 hodin<sup>1,2</sup>. V Souhrnu údajů o přípravku je však uvedena i poznámka, že neexistují údaje o podávání dabigatranu u pacientů podstupujících operační řešení zlomenin kyčelního kloubu a z tohoto důvodu se léčba nedoporučuje<sup>1</sup>.

Interakce dabigatranu a klindamycinu resp. ampicilinu a léků užívaných pacientkou dlouhodobě dosud nebyla popsána<sup>1,2</sup>.

### Literatura:

- <sup>1</sup> SPC přípravku Pradaxa
- <sup>2</sup> Micromedex, Martindale databáze – dabigatran
- <sup>3</sup> Masopust J. Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření, část II., Karolinum Praha, 1998

### Fluoxetin a riziko kardiovaskulárních malformací u novorozenců

Riziko zvýšeného výskytu kardiovaskulárních malformací bylo identifikováno před několika lety ve spojení s užíváním paroxetinu především během prvního trimestru těhotenství.

Po zveřejnění výsledku prospektivní multicentrické observační studie v *British Journal of Clinical Pharmacology*<sup>1</sup> byla provedena metaanalýza výsledků všech dostupných epidemiologických dat. Zhodnocení konečných výsledků této metaanalýzy potvrdilo, že existuje možnost rizika zvýšeného výskytu kardiovaskulárních malformací u dětí, jejichž matky v prvním trimestru těhotenství užívaly fluoxetin. Riziko výskytu bylo kvantifikováno na 2/100 ve srovnání s předpokládaným výskytem kardiovaskulárních malformací 1/100 v běžné populaci<sup>2,3</sup>.

#### Literatura:

<sup>1</sup> Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study, *BJCP* 2008 Nov; 66(5): 695-705. Epub 2008 Jul 11.

<sup>2</sup> Monthly Report, Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), March 2010 <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>.

<sup>3</sup> Fluoxetin a riziko vrozených srdečních vad; <http://www.sukl.cz/fluoxetin-a-riziko-vrozenych-srdecnich-vad>

a studie INGENIX<sup>2</sup>. Některé novější epidemiologické studie však naznačují, že riziko žilního tromboembolismu by pro drospirenon mohlo být vyšší, než se původně odhadovalo. Dánská retrospektivní kohortová studie (Lidegaard et al.)<sup>3</sup> a holandská studie případů a kontrol (van Hylckama Vlieg, et al.)<sup>4</sup> shodně uvádějí, že riziko VTE u přípravků obsahujících drospirenon je vyšší než obdobné riziko pro přípravky obsahující levonorgestrel, ale zároveň nižší než riziko VTE u přípravků obsahujících gestageny třetí generace. Dvě naposledy uvedené studie však byly zatíženy některými metodologickými chybami a tak pro definitivní odpověď na otázku, zda je riziko VTE u přípravků s obsahem drospirenonu vyšší než u přípravků s levonorgestrem bude potřeba provést ještě další studie.

#### Literatura:

<sup>1</sup> Dinger JC, et al. The safety of a drospirenone-containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 woman-years of observation. *Contraception* 2007; 75:344-54

<sup>2</sup> Seeger JD, et al. Risk of thromboembolism in women taking ethinylestradiol/drospirenone and other oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2007; 110:587-93

<sup>3</sup> Lidegaard, et al. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: A national follow-up study. *BMJ* 2009; 339: b2890

<sup>4</sup> van Hylckama Vlieg A, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestagen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009; 339: b2921

#### <sup>5</sup> PhVWP Monthly Report –

<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/phvwp/17301110en.pdf>

## ■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY VAKCÍN HLÁŠENÉ SÚKL V ROCE 2009

V roce 2009 bylo v souvislosti s podáním očkovacích látek (kromě BCG vakcíny) hlášeno 300 případů nežádoucích účinků (NÚ). Ve 232 případech se jednalo o závažné nežádoucí účinky. (Závažný nežádoucí účinek je příčinou hospitalizace nebo jejího prodloužení, ohrozí pacienta na životě či způsobí smrt, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená vada u potomků.) Ani v jednom z hlášených případů nedošlo v důsledku nežádoucího účinku souvisejícího s podáním vakcíny k úmrtí.

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

Nejvíce hlášení na podezření na nežádoucí účinky bylo hlášeno po podání očkovacích látek zařazených do povinného očkovacího kalendáře. Počet hlášení souvisí mimo jiné s množstvím podaných vakcín. Vakcíny zařazené do očkovacího kalendáře se používají plošně u zdravé dětské populace a jejich spotřeby jsou tak velmi vysoké (při počtu cca 100 000 novorozenců ročně a čtyřdávkovém očkovacím schématu je možné odhadovat podání cca 400 000 dávek).

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

V roce 2009 bylo hlášeno 38 případů podezření na nežádoucí účinek související s podáním vakcíny Infanrix Hexa, z nich 34 bylo klasifikováno jako závažné.

Nejčastěji byly hlášeny horečky přesahující 38 °C (18 případů). Horečka vyšší než 38 °C je očekávanou reakcí, která se může vyskytnout u více než 10 % očkovaných dětí, přičemž s počtem podaných dávek se procento výskytu horečky zvyšuje. Ještě častěji (u více než 40 % očkovaných) se horečka vyskytuje při současném podání čtvrté dávky vakcíny Infanrix Hexa a vakcíny Prevenar<sup>1</sup>. Další častou očekávanou reakcí je lokální reakce v místě aplikace, která byla hlášena v 17 případech (pět případů zarudnutí bylo provázeno horečkou). Jednalo se o reakce různého rozsahu a charakteru od nezávažných zarudnutí po 5 x 20 cm velký zánětlivý erytém. U 7 dětí byly hlášeny stavy s výskytem křečí. Ve třech případech se jednalo o febrilní křeče (ve 2 případech bylo uvedeno současné podání vakcíny proti pneumokokovým infekcím), ve dvou případech byly popsány generalizované tonicko-klonické křeče bez horečky a ve dvou případech křeče doprovázené ztrátou vědomí. Křečové stavy s horečkou nebo bez horečky patří mezi velmi vzácně se vyskytující reakce (méně než u 1 z 10 000 očkovaných). V 5 hlášeních se u očkovaných dětí objevila hypotonie. Dále byl hlášen 1 případ rozvoje šokového stavu. Ve 2 případech se u očkovaných dětí objevila apnoe s nutností hospitalizace. Ve 3 případech se objevila alergická reakce provázená výsevem exantému po celém těle.

Podle očkovacího kalendáře je hexavakcína podávána ve 4 dávkách, expozice dětí je tedy relativně vysoká, s čímž koresponduje i nejvyšší počet hlášení po podání této vakcíny. Spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům<sup>1</sup>.

### Očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím a očkování proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím

Po podání vakcíny proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím (Trivivac nebo Priorix) bylo v roce 2009 zasláno 18 hlášení nežádoucích účinků (17 závažných a 1 nezávažné). V 9 případech se objevil morbiliformní exantém doprovázený horečkou přesahující 38 °C. Dále byly hlášeny cerebelitis a postvakcinační encefalitis, dva případy febrilních křečí, zvracení a průjem. I u očkování proti spalničkám, zarděnkám a příušnicím spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům<sup>2</sup>.

Po podání vakcíny proti spalničkám, zarděnkám, příušnicím a planým neštovicím (Priorix-Tetra) bylo v roce 2009 hlášeno 12 závažných případů nežádoucích účinků. Obdobně jako po podání MMR byl nejčastěji hlášen rozvoj celotělového morbiliformního exantému doprovázeného horečkou (5 případů). Ve dvou případech se objevilo cereberální poškození a v jednom případě byla popsána Henoch-Schoenleinova purpura. U dvou očkovaných došlo k onemocnění varicellou v důsledku k selhání očkování<sup>3</sup>.

### Očkování proti varicelle

V souvislosti s podáním vakcíny proti varicelle bylo v roce 2009 hlášeno 24 případů průlomové infekce varicellou. Jiné nežádoucí účinky hlášeny nebyly.

### Očkování proti pneumokokovým nákazám

V roce 2009 bylo hlášeno 17 nežádoucích účinků po podání vakcíny proti pneumokokovým nákazám. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patřily lokální reakce v místě podání (v některých případech přesahující 12x12 cm) s nebo bez horečky. Ve 3 případech byly hlášeny febrilní křeče (ve 2 případech bylo uvedeno současné podání hexavakcíny), v dalších případech byly hlášeny křeče bez horečky

### Pregabalin a riziko možného zneužívání a vzniku závislosti

Přípravek LYRICA<sup>®</sup> je registrovaný od roku 2004 a je určen k léčbě periferní a centrální neuropatické bolesti, jako antiepileptikum k přídatné léčbě u parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní a k léčbě generalizované úzkostné poruchy (Generalised Anxiety Disorder, GAD). Jako účinnou látku obsahuje pregabalin, analog kyseliny máslé (GABA). Mechanismus účinku není zcela znám, ale předpokládá se jeho vliv na napěťově řízené kalciové kanály v centrální nervové soustavě, což vede ke snížení aktivity nervových buněk mozku a prodloužené míchy a ke sníženému uvolňování dalších neurotransmiterů podílejících se na vzniku bolesti, epilepsie a úzkosti.

V souvislosti s užíváním přípravku LYRICA<sup>®</sup> poukázaly v nedávné době některé evropské státy, především Švédsko, na možné riziko zneužívání či chybného užívání pregabalínu vedoucího až ke vzniku závislosti. Mezi hlášenými případy ze skandinávských zemí se vyskytly i dva případy zneužívání přípravku LYRICA<sup>®</sup> k rekreačnímu užití a k potenciaci účinku buprenorfinu a alkoholu, jiné případy se týkaly buď chybného užití (vysoké dávky) nebo z nich vyplynulo podezření na vznik závislosti u pacienta. Oproti celkové spotřebě přípravku LYRICA<sup>®</sup> v EU (několik milionů pacientů) se jedná o zhruba 60 případů, které jsou nyní pečlivě analyzovány.

Zdá se, že pregabalin je zneužíván jak pro své stimulační, tak i pro sedativní účinky. Nedávno byly upraveny i texty provázející přípravek LYRICA<sup>®</sup> s tím, že do textů bylo vloženo doporučení pro ošetřující lékaře pečlivě monitorovat pacienty, zda nevykazují známky zneužívání. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům, kteří mají zneužívání léků již v anamnéze. Uváděné nežádoucí účinky v současných textech u přípravku LYRICA<sup>®</sup> zahrnují euforii, sedaci a somnolenci a zmiňují i možnost výskytu abstinčních příznaků při vysazení přípravku.

V České republice nebylo hlášeno žádné podezření na zneužívání či předávkování pregabalinem. SÚKL přesto celou situaci pečlivě sleduje.

**V této souvislosti připomínáme, že na SÚKL je nutné hlásit vedle případů nežádoucích účinků i případy zneužívání léčivých přípravků.**



## Klopidogrel – interakce s inhibitory protonové pumpy

Na základě přehodnocení nových dat týkajících se možné interakce mezi klopidogrelem a inhibitory protonové pumpy (PPIs) doporučila Evropská léková agentura upravit existující varování ohledně společného užívání léčivých přípravků obsahujících klopidogrel a přípravků obsahujících látky ze skupiny inhibitorů protonové pumpy (proton pump inhibitors, PPIs).

Klopidogrel je inhibitor agregace trombocytů užívaný pro prevenci výskytu krevních trombů, např. u infarktu myokardu či cévní mozkové příhody. V organismu je konvertován na aktivní metabolit pomocí enzymu CYP2C19. Inhibitory protonové pumpy jsou léčiva používaná pro prevenci a léčbu pálení žáhy a žaludečních vředů a jsou dostupná i bez lékařského předpisu. Klopidogrel, který je předepisován s kyselinou acetylsalicylovou, může působit iritaci žaludeční sliznice. K prevenci výskytu gastrointestinálních obtíží se proto často současně s klopidogrem podávají PPIs.

Na základě zhodnocení několika publikovaných observačních studií, které naznačovaly, že PPIs mohou snižovat účinnost klopidogrelu snížením jeho konverze na aktivní metabolit, doporučil v květnu 2009 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury doplnit texty doprovázející přípravky s obsahem klopidogrelu o informaci, že pokud to není nezbytné, je vhodné se souběžnému podávání klopidogrelu a všech PPIs vyhnout.

**Od té doby jsou dostupné výsledky několika dalších studií, z nichž některé zpochybňují klinický význam této interakce a to, že se jedná o class efekt (tedy o stejný efekt u celé skupiny PPIs).**

Dvě studie ukončené na konci srpna 2009 však potvrdily, že omeprazol může snižovat plazmatické hladiny aktivního metabolitu klopidogrelu a jeho protidestičkový účinek a podporují tedy závěr, že mezi klopidogrelem, omeprazolem a esomeprazolem (S-izomer omeprazolu) interakce existuje, i když její klinický význam není doposud jasně prokázán.

(Pokračování na str. 6)

a rozvoj hypotonie. V jednom případě byl hlášen celotělový exantém, ve dvou případech vzestup teploty a malátnost. Ve třech případech byla hlášena gastroenteritida. V jednom případě byla popsána neúčinnost vakcíny – došlo k rozvoji pneumokokové pneumonie.

Spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo svým charakterem i frekvencí očekávaným nežádoucím účinkům<sup>4,5</sup>.

### Očkování proti tetanu

Po podání vakcíny proti tetanu bylo na SÚKL zasláno 16 případů nežádoucích účinků. Ve 12 případech se jednalo o závažné reakce. Nejčastěji byly hlášeny lokální reakce v místě podání (13 případů). V jednom případě vznikla v místě podání nekróza. Dále byly popsány 2 alergické reakce (generalizovaný exém a otok obličeje) a paréze n. abducens.

### Očkování proti lidským papilomavirům (karcinomu děložního čípku)

Po podání vakcíny proti lidským papilomavirům bylo hlášeno 9 případů podezření na nežádoucí účinky a všechny byly klasifikovány jako závažné. Ve dvou případech došlo k rozvoji alergické reakce, ve dvou byla hlášena horečka, v jednom případě došlo k obrně lícního nervu, ve dvou případech byla hlášena akutní rinitis, v jednom prekolapsový stav a jednom případě byl nahlášen rozvoj karcinomu čípku.

### Očkování proti chřipce

V průběhu podzimu 2009 probíhalo očkování proti pandemickému viru chřipky vakcínou Pandemrix. Do konce roku 2009 SÚKL obdržel 117 hlášení nežádoucích účinků po podání této vakcíny. Informace o nežádoucích účincích byly popsány v [Informačním zpravodaji č. 1/2010](#). Po očkování proti sezónní chřipce bylo hlášeno 10 nežádoucích účinků. Ve 4 případech byly hlášeny příznaky podobné chřipce, ve třech případech alergická reakce, v jednom případě byla hlášena polyradikulitida, v jednom paréza dolních končetin.

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

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

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

### Literatura:

- 1 Souhrn údajů o přípravku Infanrix Hexa: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/infanrixhexa/infanrixhexa.htm>
- 2 Souhrn údajů o přípravku Priorix: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 3 Souhrn údajů o přípravku Priorix-Tetra: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 4 Souhrn údajů o přípravku Prevenar: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prevenar/prevenar.htm>
- 5 Souhrn údajů o přípravku Synflorix: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/synflorix/synflorix.htm>

## POČET HLÁŠENÍ PODEZŘENÍ NA NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÝCH SÚKL OD LEDNA DO ČERVNA 2010

Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) shromažďuje hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ), které se vyskytnou na území České republiky. Hlášení mohou zaslat jednak zdravotničtí pracovníci přímo na SÚKL (což je i jejich zákonná povinnost) nebo je posílají držitelům rozhodnutí o registraci (farmaceutickým společnostem), které mají povinnost je předat na SÚKL. Od ledna do června 2010 bylo zasláno 712 hlášení podezření na NÚ, z nichž 583 hlášení zaslali zdravotničtí pracovníci a 129 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder). Z 583 hlášení od zdravotnických pracovníků souviselo 350 NÚ s podáním vakcíny, z nich 171 hlášení bylo po BCG vakcinaci.

Zdravotničtí pracovníci zaslali nejvíce hlášení za srovnatelné období od roku 2005. I ve druhém čtvrtletí se udržel trend téměř dvojnásobného počtu hlášení po podání jiných přípravků než BCG vakcíny. Od roku 2005 do roku 2008 hlášení NÚ po podání BCG vakcíny představovala více než polovinu hlášení. V letošním roce hlášení po BCG vakcinaci tvořila méně než třetinu všech hlášení. V předcházejících letech celkové počty hlášení sledovaly počet hlášení po BCG vakcinaci, protože počet hlášení po ostatních přípravcích byl téměř konstantní. V roce 2010 došlo ke strmému nárůstu počtu hlášení na jiné přípravky než BCG vakcínu. Počet hlášení po podání vakcín oproti roku 2009 vzrostl 4x, což může být důsledkem osvětové kampaně, zahájené SÚKL v únoru 2010, zacílené především na pediatrii. Na začátku roku také přicházela hlášení po očkování proti pandemické chřipce. Hlášení po podání jiných přípravků než vakcín přibyla přibližně o 50 %.

Po zhodnocení všech dostupných dat byl vysloven závěr, že **není opodstatněné rozšířit varování o interakci i na ostatní látky ze skupiny PPIs**. Souhrnné varování pro všechna léčiva s obsahem inhibitorů protonové pumpy bylo pozměněno **a nově se nedoporučuje pouze současné podávání klopido-grelu s omeprazolem nebo esomeprazolem**.

### Literatura:

EMA Plavix Public Statement 17. 3. 2010  
<http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Plavix/17494810en.pdf>

**Děkujeme všem lékařům, kteří hlásí nežádoucí účinky, s nimiž se setkali u svých pacientů.**

**Graf:** Počet hlášení za první půlrok v letech 2005-2010

