

# Nežádoucí účinky léčiv

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ / STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV / [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

## Kalcitonin – omezení používání v klinické praxi v důsledku nových poznatků souvisejících s rizikem výskytu maligních onemocnění

Z důvodu vyššího výskytu maligních onemocnění u pacientů dlouhodobě léčených kalcitoninem a vzhledem k nedostatečně prokázané účinnosti pro prevenci zlomenin u pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou by kalcitonin (nosní sprej) neměl být v této indikaci nadále používán. Injekční kalcitonin může být nadále používán jen pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů, pro léčbu Pagetovy choroby a hyperkalcémie způsobené nádorovým onemocněním. V těchto indikacích by měla být používána co nejnižší účinná dávka a léčba by měla být co nejkratší.

Kalcitonin jako hypokalcemizující substance a peptid produkovaný štítnou žlázou byl objeven téměř před padesáti lety a pro léčebné použití v klinické praxi byl v Evropě schválen v roce 1973 (injekční forma) a v roce 1987 (nasální sprej). Od té doby byl kalcitonin po mnoho let používán pro různá onemocnění kostí a stavy související s hyperkalcémií. Terapeuticky je používán synteticky vyráběný lososí kalcitonin, který je na rozdíl od lidského kalcitoninu podstatně účinnější a je pomaleji eliminován z organismu. Léčba kalcitoninem byla vždy považována za relativně bezpečnou. Z nežádoucích účinků se vyskytují hlavně nauzea, nepříjemný pocit v ústech, zvracení, návaly (flush), bolesti hlavy a břicha, průjem a nežádoucí účinky v místě podání (nosní obtíže po

intranasálním podání a reakce v místě aplikace injekce). Závažné alergické reakce se vyskytují jen velmi vzácně. Dlouhodobé používání může být spojeno s tvorbou protilátek, klinické důsledky tohoto fenoménu však zatím nejsou známy. Nezdá se, že by jejich tvorba souvisela s výskytem alergických reakcí, ani se snížením klinické odpovědi na léčbu<sup>1/</sup>.

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

Další informace o riziku karcinomu prostaty u pacientů léčených kalcitoninem přinesly v roce 2010 předběžné výsledky dvou kli-

## Obsah

### NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Kalcitonin – omezení používání v klinické praxi v důsledku nových poznatků souvisejících s rizikem výskytu maligních onemocnění

► strana 1

Infanrix Hexa a stažení šarže č. A21CB191B z úrovně zdravotnických zařízení

► strana 3

Infanrix a rozsáhlé lokální reakce – připomenutí pro očkující lékaře a rodiče očkovaných dětí

► strana 3

Tramadol a přehodnocení bezpečnosti

► strana 4

Bisfosfonáty a riziko iritace jícnu

► strana 5

Levodopa, agonisté dopaminu a inhibitory COMT – riziko impulzivního chování

► strana 5

Donepezil – riziko neuroleptického maligního syndromu

► strana 6

Ondansetron – omezení dávky pro intravenózní podání

► strana 6

Tolperison a omezení indikací – doplnění informací

► strana 6

vydává:

**Státní ústav pro kontrolu léčiv**

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: [posta@sukl.cz](mailto:posta@sukl.cz)

[www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)

Šéfredaktor: MUDr. Jana Mladá



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

Údaje o účinnosti kalcitoninu jsou z dnešního pohledu neúplné, pro některé indikace zcela chybí údaje ze zalespených, randomizovaných klinických hodnocení, které jsou v dnešní době považovány za standard. To je částečně vyváženo dlouhodobou zkušeností s používáním kalcitoninu v klinické praxi. Z důvodu nedostatečně doložené účinnosti a z důvodu různých schválených indikací pro použití kalcitoninu v jednotlivých zemích EU proběhlo přehodnocení používání kalcitoninu v klinické praxi již dříve v minulosti. V roce 2003 bylo v rámci tohoto přehodnocení uvedeno, že kalcitonin má prokázanou účinnost pouze v indikacích prevence vertebrálních zlomenin u pacientek s prokázanou postmenopauzální osteoporózou (platí pro intranasální kalcitonin a pouze pro zlomeniny obratlů, snížení rizika jiných zlomenin prokázáno nebylo). Pro injekční kalcitonin byla účinnost prokázána v indikaci prevence **akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů, u Pagetovy choroby a u hyperkalcemie způsobené nádorovým onemocněním.**

Údaje o bezpečnosti získané z dostupných klinických hodnocení souhrnně ukazují na častější výskyt nádorových onemocnění u pacientů léčených kalcitoninem v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo.

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

efektu kalcitoninu je využíváno v léčbě Sudeckova algodystrofického syndromu, účinek v této indikaci však nebyl potvrzen žádnou randomizovanou klinickou studií a jedná se o použití mimo schválené indikace.

Výsledkem aktuálního přehodnocení přínosů a rizik kalcitoninu je závěr Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který konstatoval, že vzhledem k častějšímu výskytu nádorových onemocnění u pacientů dlouhodobě léčených kalcitoninem a vzhledem k omezené účinnosti kalcitoninu v prevenci zlomenin u pacientek s postmenopauzální osteoporózou je poměr přínosů a rizik kalcitoninu v této indikaci považován za negativní. Protože přípravky obsahující kalcitonin pro intranasální podání jsou v Evropské unii schváleny pouze v této jedné indikaci, Výbor CHMP doporučil jejich stažení z trhu<sup>8/</sup>. Další doporučení Výboru CHMP se týká injekčního kalcitoninu, ten by měl být nadále používán jen pro léčbu Pagetovy choroby, pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty u imobilizovaných pacientů a pro léčbu hyperkalcemie vyvolané nádorovým onemocněním. V těchto indikacích by měla být používána co nejnížší účinná dávka a léčba by měla být co nejkratší. Pro prevenci akutní ztráty kostní hmoty je doporučená délka léčby dva týdny, maximální délka léčby by neměla přesáhnout čtyři týdny. U Pagetovy choroby by měl být kalcitonin podáván pouze u pacientů, kteří neodpovídají nebo netolerují alternativní léčbu a léčba kalcitoninem by měla být omezena na tři měsíce (ve výjimečných případech, ve kterých převažují očekávané přínosy rizika léčby kalcitoninem, může být léčba prodloužena na 6 měsíců nebo opakována po předchozím vysazení).

V České republice jsou v současnosti registrovány přípravky Miacalcic nasal 200 a Tonocalcin 200 IU nosní sprej určené pro intranasální podání u pacientek s postmenopauzální osteoporózou. Tyto přípravky budou po přijetí rozhodnutí Evropské komise, které se zatím očekává, staženy z trhu. Dalším registrovaným přípravkem dostupným v České republice je přípravek Miacalcic injekce 50 a 100 IU. Držitel rozhodnutí o registraci tohoto přípravku společnost Novartis s.r.o. oznámila ukončení dodávek obou lékových forem přípravku Miacalcic (nosní sprej i injekce). Jiný přípravek obsahující kalcitonin pro injekční podání není v České republice v současnosti dostupný. Zajištění dostup-

nosti injekčního kalcitoninu řeší Ministerstvo zdravotnictví ČR ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv. Další informace k dostupnosti budou uvedeny na webových stránkách SÚKL.

#### Literatura

1. Souhrn údajů o přípravku Miacalcin nasal 200, dostupný v Databázi léků na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
2. di Sant' Agnese PA. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer (Suppl 1)*. 1992; 70: 254-268.
3. Shah GV, Noble MJ, Austenfeld M, Weigel J, Deftos LJ, Mebust WK. Presence of calcitonin-like immunoreactivity (iCT) in human prostate gland: evidence for iCT secretion by cultured prostate cells. *Prostate*. 1992; 21(2): 87-97.
4. Shah GV, Rayford W, Noble MJ, Austenfeld M, Weigel J, Vamos S, Mebust WK. Calcitonin stimulates growth of human prostate cancer cells through receptor-mediated increase in cyclic adenosine 3',5'-monophosphates and cytoplasmic Ca<sup>2+</sup> transients. *Endocrinology*. 1994 Feb; 134(2): 596-602.
5. Chigurupati S, Kulkarni T, Thomas S, Shah G. Calcitonin stimulates multiple stages of angiogenesis by directly acting on endothelial cells. *Cancer Res*. 2005 Sep 15; 65(18): 8519-29.
6. Purdue BW, Tilakaratne, Sexton PM. Molecular pharmacology of the calcitonin receptor. *Receptors Channels* 2002; 8, 243-255.
7. Lincová D, Farghali H, et al. Základní a aplikovaná farmakologie. První vydání. Praha: Galén, 2002. 601 s. ISBN 80-7262-168-8.
8. Tisková zpráva Evropské léčivé agentury dostupná na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2012/07/news\\_detail\\_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2012/07/news_detail_001573.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)

## Infanrix Hexa a stažení šarže č. A21CB191B z úrovně zdravotnických zařízení

Dne 6. 10. 2012 bylo na webových stránkách SÚKL zveřejněno opatření držitele rozhodnutí o registraci léčivého přípravku Infanrix Hexa, o stažení šarže č. A21CB191B tohoto léčivého přípravku<sup>1</sup>. Ke stažení došlo **z preventivních důvodů**, kvůli možné mikrobiální kontaminaci. Mikrobiální kontaminace byla identifikována ve výrobním prostředí. Před uvedením na trh se u všech vakcín vždy provádí nezávislá laboratorní analýza, která znovu ověřuje i kvalitu vakcín. Stejný postup byl aplikován také u vakcín Infanrix Hexa šarže A21CB191B. Testy provedené laboratoří Paul Ehrlich Institut v Německu potvrdily požadovanou kvalitu očkovací látky, a to i v oblasti sterility

přípravku. Daná šarže byla navíc testována i Státním ústavem pro kontrolu léčiv, a to v květnu 2012. **Provedené analýzy na sterilitu opět potvrdily nezávadnost vakcíny.**

V souvislosti s podáním šarže č. A21CB191B byly z České republiky hlášeny 4 případy nežádoucích účinků z 38 hlášených po podání vakcíny Infanrix Hexa v letošním roce. V jednom případě byly hlášeny febrilní křeče, v jednom teplota 37,5 °C s mrzutostí, dvakrát otoky dolních končetin. Hlášené případy četností i charakterem odpovídají reakcím očekávaným po podání vakcíny Infanrix Hexa<sup>2,3</sup>. **Nedošlo ke zvýšení po-**

**čtu hlášených nežádoucích účinků,** nebyly hlášeny ani žádné neočekávané nežádoucí účinky.

#### Literatura:

1. Sdělení SÚKL ze dne 6. 10. 2012; <http://www.sukl.cz/sdeleni-sukl-ze-dne-6-10-2012>
2. Souhrn údajů o přípravku Infanrix Hexa; [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000296/human\\_med\\_000833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000296/human_med_000833.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
3. Informační zpravodaj nežádoucí účinky č. 2/2012, 2/2011, 3/2010

## Infanrix a rozsáhlé lokální reakce –připomenutí pro očkující lékaře a rodiče očkováných dětí

Připomínáme lékařům, že po podání vakcíny Infanrix se mohou u dětí dříve očkováných vakcínou Infanrix Hexa velmi často setkat s rozsáhlou lokální reakcí, která odezní průměrně za 4 dny.

Na možnost takové reakce je nutné upozornit i rodiče očkováných dětí.

V roce 2012 SÚKL obdržel větší počet hlášení o případech rozsáhlých lokálních reakcí po podání vakcíny Infanrix než v předcházejících letech. Nárůst počtu reakcí pravděpodobně souvisí se změnou očkovacího kalendáře v roce 2007. Všechny děti narozené od 1.1.2007 jsou očkovány vakcínou Infanrix Hexa s obsahem acelulární

pertusové složky. U dětí očkováných v průběhu základní imunizace vakcínou s obsahem acelulární pertuse je výskyt rozsáhlých lokálních reakcí přesahujících 50 mm a difuzního otoku častý až velmi častý, tj. vyskytuje se u více než 10 % očkováných.

Vakcína Infanrix je určena k očkování proti tetanu, pertusi a difterii. Nejčastěji je používána v rámci povinného očkovacího kalendáře k přeočkování proti těmto nemocem u dětí od pěti let. Od 1. 1. 2012 do 10. 10. 2012 bylo SÚKL nahlášeno 84 případů podezření na nežádoucí účinky (NÚ). Za stejné období v roce 2011 bylo nahlášeno 33 případů, v roce 2010 pak případů 19. V letošním roce jsme tedy zaznamenali více než 4násobný nárůst počtu hlášených případů podezření na NÚ oproti roku 2010. V 57 z 84 případů se jednalo o závažné NÚ. Nejčastěji byly

hlášeny lokální reakce s průměrem 4–25 cm (60 případů). Hlášeno bylo i 8 případů s otokem celé paže. Ve dvou případech byla hlášena flegmóna v místě podání. V 11 případech byly hlášeny lokální reakce provázené horečkou, ve dvou případech byly hlášeny febrilní křeče. Ostatní NÚ byly hlášeny v jednotlivých případech. Závada v jakosti byla vyloučena.

K základnímu očkování proti pertusi je u dětí v České republice od 1. 1. 2007 používána acelulární vakcína (jako součást hexavalentní vakcíny Infanrix Hexa). Od začátku roku 2012 jsou tedy v 5 letech přeočkovávány vakcínou s obsahem acelulární pertusové složky děti, u kterých již byla vakcína s acelulární pertusovou složkou podána k základní imunizaci. U dětí očkováných v rámci základní imunizace vakcínami obsahujícími acelulární pertusovou složku je

po přeočkování pravděpodobnější výskyt lokálních otoků ve srovnání s dětmi, které byly při základním očkování očkovány celobuněčnými vakcínami. Lokální otok přesahující 50 mm a difuzní otoky se vyskytují více než u 10 % očkovaných dětí. Tyto reakce odezní průměrně za 4 dny<sup>1</sup>.

Lokální reakce po podání páté dávky vakcíny se objevují velmi často, je proto třeba upozornit rodiče na možnost vzniku otoku, zarudnutí případně bolestivosti v místě aplikace v průběhu jednoho až dvou dní, které nejčastěji odezní do 4 dnů. Lokální reakce může být i většího rozsahu tj. přesa-

hovat 50mm v průměru, dosahovat k nejbližšímu kloubu či postihovat celou paži.

### Literatura:

1. Souhrn údajů o přípravku Infanrix

## Tramadol a přehodnocení bezpečnosti

Riziko křečí může být vyšší, pokud jsou současně s tramadolem užívány bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol a látky ze skupiny SNRI (venlafaxin, duloxetin).

U pacientů, kteří současně užívají serotonergní léčivé přípravky (SSRI, SNRI, mirtazapin, tricyklická antidepresiva a inhibitory MAO) je zvýšené riziko rozvoje serotoninového syndromu.

Nebyla potvrzena příčinná souvislost mezi užíváním tramadolu a rizikem sebevražedných myšlenek a jednání.

Doporučení pro dávkování u pacientů starších než 75 let, pacientů s jaterním a renálním poškozením nebylo změněno.

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) přehodnotila užívání léčivých přípravků obsahujících tramadol ve vztahu k dávkování u starších pacientů a u pacientů s renálním a/nebo jaterním selháním a k možnému riziku křečí, serotoninového syndromu, sebevražednému myšlení nebo jednání. Příčinná souvislost mezi užíváním tramadolu a rizikem sebevražedného myšlení a jednání nebyla potvrzena. PhVWP však doporučila aktualizaci textů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace u léčivých přípravků obsahujících tramadol o informace, které se týkají ostatních hodnocených neurologických a psychiatrických nežádoucích účinků (riziko křečí a serotoninového syndromu). Aktualizují se informace o dávkování a vlivu některých interakcí na dávkovací interval u pacientů s renální a jaterní insuficiencí a u pacientů starších než 75 let<sup>1</sup>.

Tramadol je určen k léčbě středně silné až silné bolesti. Je to centrálně účinkující

opioidní analgetikum, které působí analgeticky ještě dalšími mechanismy – inhibicí zpětného vychytávání noradrenalinu a zvýšeným uvolňováním serotoninu. PhVWP přehodnotila údaje poskytnuté držitelem z klinických a farmakokinetických studií, i údaje ze spontánních hlášení.

### Dávkování u osob nad 75 let věku

Z údajů z klinických studií nebylo zjištěno, že by frekvence nežádoucích účinků byla u pacientů z věkové skupiny nad 75 let významně vyšší. Optimální dávka, nutná pro dostatečnou úlevu od bolesti, je obdobná ve všech věkových skupinách. U pacientů nad 75 let věku byly sice zjištěny některé farmakokinetické odchylky (prodloužení eliminace o přibližně 15 % a zvýšení maximální plazmatické koncentrace o 30 %), avšak u těchto parametrů byla velká interindividuální variabilita. Na základě dostupných údajů není možné stanovit všeobecné změny v doporučeném dávkování, protože někteří pacienti by nebyli nižšími dávkami adekvátně léčeni. U pacientů starších 75 let tedy nebylo změněno doporučené dávkování, nadále platí, že jednotlivé dávky a délku dávkovacího intervalu je nutno posuzovat individuálně podle pacientovy odpovědi na léčbu.

### Dávkování u pacientů s renálním a jaterním poškozením

Z údajů z klinických studií nebylo rovněž u těchto skupin pacientů prokázáno speciální riziko. U pacientů s poškozením ledvin byly průměrné maximální plazmatické koncentrace zvýšeny přibližně o 20 % a eliminační poločas byl prodloužen. Byla však zjištěna výrazná interindividuální variabilita a žádná korelace mezi stupněm renálního poškození a farmakokinetickými parametry.

Obdobné údaje byly zjištěny u pacientů s poškozením jater. Farmakokinetické parametry byly více zvýšeny v porovnání s pacienty s renálním poškozením: prů-

měrné maximální plazmatické koncentrace byly zvýšeny až o 50 % a uvažovalo se i o souvislosti mezi stupněm jaterního poškození (Child Pugh A nebo B) a zvýšením hodnoty AUC a eliminačního poločasu. Tato souvislost nebyla jasně prokázána. Pro vysokou interindividuální variabilitu opět nelze určit všeobecná doporučení pro redukce dávek.

Platné SPC uvádí pro pacienty s poškozenou funkcí jater a ledvin doporučení zvážit prodloužený dávkovací interval podle konkrétního stavu pacienta. Na základě všech zhodnocených aktuálních údajů nelze toto nekonkrétní doporučení nijak změnit. Pokud by byla všeobecně doporučena nižší dávka nebo delší dávkovací interval, znamenalo by to pro některé pacienty nedostatečně účinnou léčbu.

### Riziko křečí

V hodnocení bylo zjištěno, že riziko křečí může být vyšší, pokud současně s tramadolem jsou užívány bupropion, mirtazapin, tetrahydrokanabinol a látky ze skupiny SNRI (venlafaxin, duloxetin).

### Riziko serotoninového syndromu

Zvýšené riziko bylo zjištěno jen u pacientů, kteří současně užívali serotonergní léčivé přípravky (SSRI, SNRI, mirtazapin, tricyklická antidepresiva a inhibitory MAO). Serotoninový syndrom vzniká na podkladě hyperstimulace serotoninového (5-HT) systému, zejména postsynaptických 5-HT<sub>1A</sub> a 5-HT<sub>2</sub> receptorů. Klinické symptomy zahrnují změny psychického stavu (úzkost, zmatenost, hypománie, agitovanost), neurologické poruchy (myoklonus, hyperreflexie, tremor, ztráta koordinace), gastrointestinální příznaky (průjem, zvracení), kardiovaskulární příznaky (hypertenze, tachykardie), vegetativní symptomy (pocení, horečka)<sup>2</sup>.

Do textu SPC a příbalové informace byla doplněna informace o symptomech serotoninového syndromu jako upozornění pro

zdravotníky i pacienty, které umožní časné rozpoznání příznaků a ukončení léčby<sup>3</sup>.

### Riziko suicidů

PhVWP ukončila přehodnocení se závěrem, že nebyl prokázán kauzální vztah mezi užíváním tramadolu a suicidálním myšlením a chováním.

Zvýšené riziko sebevražedného myšlení a jednání je obecně považováno za možné u pacientů s chronickou bolestí a u pacientů užívajících antidepresiva. Část pacientů ve sledovaných případech měla komitativní léčbu vedoucí ke zvýšenému riziku sebevražedného myšlení a jednání. Navíc afinita tramadolu k serotoninovým receptorům se ukázala velmi nízká a tudíž

nesrovnatelná s SSRI, takže nelze uvažovat ani o podobném riziku sebevražedného jednání a myšlení jako mají SSRI.

### V ČR jsou dostupné tyto přípravky s obsahem tramadolu:

Mabron, Noax, Protradon, Tradef, Tralgit, Tramabene, Tramadol Retard Actavis, Tramadol Sandoz Retard, Tramal, Tramundin. Tramadol v kombinaci s paracetamolem je dostupný v těchto léčivých přípravcích: Coluda, Dialgon, Doreta, Foxis, Medracet, Partramec, Traceta, Tramadol/Paracetamol Teva, Tramylpa, Traparac, Tutus a Zaldiar.

### Literatura:

1. Evropská léková agentura; PhVWP monthly report on safety con-

cerns, guidelines and general matters; 26.7.2012; EMA/CHMP/PhVWP/438980/2012; [http://www.emea.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf](http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf)

2. Mohr P. Serotoninový syndrom – diagnostika, terapie, prevence, Psychiatrie pro praxi 2001 / 3; [http://www.ff.upol.cz/uploads/media/Serotoninovy\\_syndrom\\_03.pdf](http://www.ff.upol.cz/uploads/media/Serotoninovy_syndrom_03.pdf)
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv; Výzva k aktualizaci textů doprovázejících léčivé přípravky obsahující tramadol, 14.9.2012; <http://www.sukl.cz/vyzva-k-aktualizaci-textu-doprovazejicich-licive-pripravky-1>

## Bisfosfonáty a riziko iritace jícnu

Skutečnost, že orálně užívané bisfosfonáty mohou způsobit lokální podráždění sliznice horní části gastrointestinálního traktu, je dlouhodobě známa. Riziko závažného poškození jícnu je vyšší u pacientů, kteří nedodržují správný způsob užívání (užívat ve stoje, zapít minimálně 200 ml vody, neležet si minimálně 30 minut po užití).

V r. 2010 byla publikována studie z údajů v britské databázi GPRD, která ukázala možné riziko karcinomu jícnu u pacientů léčených orálními bisfosfonáty. V říjnu 2010 Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) Evropské lékové agentury přehodnotila tuto studii a veškeré další

dostupné údaje o riziku bisfosfonátů se závěrem, že nejsou dostatečné údaje, které by prokazovaly kauzální vztah mezi užíváním bisfosfonátů a karcinomem jícnu. Toto možné riziko však bylo nadále průběžně sledováno.

Od roku 2010 byly publikovány 3 nové epidemiologické studie a jedna nezveřejněná, které se týkají této problematiky. PhVWP přehodnotila všechny čtyři nové studie a své hodnocení uzavřela s tím, že nové údaje nemění závěry předchozího hodnocení z r. 2010. Nadále tedy platí, že nebyla prokázána kauzální souvislost mezi orální léčbou bisfosfonáty a karcinomem jícnu.

Podle dosud dostupných údajů však riziko karcinomu jícnu nelze zcela vyloučit. Proto bude do souhrnů údajů o přípravku (SPC) všech orálních bisfosfonátů s obsahem dusíku doplněna informace o potřebě zvýšené opatrnosti při léčbě pacientů s Barrettovým jícnem, který je sám o sobě prekancerózou. Tato informace je již obsažena v SPC přípravků s obsahem kyseliny alendronové a ibandronové, nyní bude doplněna do SPC přípravků s obsahem risedronové kyseliny.

**V ČR jsou na trhu tyto léčivé přípravky s obsahem risedronátu:** Risedronat Mylan, Risedronat Teva, Risendros a Tevanel.

## Levodopa, agonisté dopaminu a inhibitory COMT – riziko impulzivního chování

Levodopa sama, v kombinaci s inhibitory katechol-O-metyltransferázy (COMT) a agonisté dopaminu jsou používány především v léčbě Parkinsonovy choroby. Vzhledem k přibývání údajů o poruchách chování ve smyslu neovladatelných poruch sebekontroly spojovaných s léčbou těmito látkami zhodnotila Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) veškeré aktuálně dostupné údaje.

Toto hodnocení se týkalo levodopy, agonistů dopaminu apomorfínu, bromokriptinu, kabergolinu, lisuridu, pergolidu, piribedilu, pramipexolu, chinagolidu, ropinirolu a rotigotinu a inhibitorů COMT benserazidu, karbidopy, entakaponu a tolkaponu.

V publikovaných kazuistikách, studiích a hlášených nežádoucích účincích byly zjištěny různé typy patologického impulzivního chování, které zahrnovaly patologické hráčství, hypersexualitu a zvýšené libido, které jsou již známy a popsány v SPC většiny přípravků s obsahem uvedených látek. Mezi nově zjištěné příznaky patří nutkavé nakupování, utrácení peněz a přejídání se.

Informace o zjištěném riziku různých forem impulzivního chování budou doplněny do SPC všech přípravků s výše uvedenými látkami. Lékaři by měli sledovat pacienty v průběhu léčby, zda se takové poruchy chování u nich neobjevují.

**V ČR jsou dostupné tyto přípravky s obsahem výše uvedených látek:** Duadopa, Isicom, Lecardop a Nakom s obsahem levodopy a karbidopy; Madopar s obsahem levodopy a benserazidu; Stalevo s obsahem levodopy, karbidopy a entakaponu; Apo-Go s obsahem apomorfínu; Medocriptine a Parlodel s obsahem bromokriptinu; Dostinex s obsahem kabergolinu; Glepark, Medopexol, Mirapexin, Oprymeia, Pramigen, Pramipexol +Pharma, Pramipexol Orion a Pramipexol Stada s obsahem pramipexolu; Norprolac s obsahem chinagolidu; Requip, Rolpryna, Ropinirol Generics, Ropinirol Mylan, Ropinirol Orion a Ropison s obsahem ropinirolu; Neupro s obsahem rotigotinu; Comtan s obsahem entakaponu; Tamar s obsahem tolkaponu.

### Donepezil- riziko neuroleptického maligního syndromu

Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) začala na základě signálu hodnotit možnou souvislost mezi léčbou donepezilem a vznikem serotoninového syndromu (SS)<sup>1</sup>. Hodnocení bylo rozšířeno o možnou souvislost mezi léčbou donepezilem a vznikem maligního neuroleptického syndromu (NMS), diagnóza NMS může zahrnovat příznaky SS a další symptomy, jako je svalová ztuhlost a velmi vysoká teplota.

Donepezil je specifický reverzibilní inhibitor acetylcholinesterázy indikovaný k léčbě Alzheimerovy nemoci. Celková světová spotřeba od roku 1997 je přibližně 18 milionů pacientů-roků.

Byla hodnocena data z preklinických a klinických studií, spontánní hlášení (hlášení od držitele rozhodnutí o registraci originátoru a hlášení z evropské databáze hlášení nežádoucích účinků Eudravigilance), dostupná odborná literatura a databáze nežádoucích účinků kompetentní autority Velké Británie. Po přezkoumání všech údajů bylo rozhodnuto, že důkazy na podporu souvislosti mezi donepezilem a vznikem serotoninového syndromu

nejsou silné. Z klinických studií nebyl hlášen žádný případ serotoninového syndromu a spontánních hlášení bylo velmi málo. Ve všech 4 případech spontánního hlášení serotoninového syndromu v databázi držitele rozhodnutí o registraci pacienti současně užívali další léky, které by mohly způsobit serotoninový syndrom (paroxetin, sertralin a trazodon).

V databázi klinických studií držitele rozhodnutí o registraci byly nahlášeny 3 případy NMS a v databázi spontánních hlášení bylo nahlášeno 67 případů NMS. PhVWP hlášení posoudila jako dobrý důkaz souvislosti mezi léčbou donepezilem a vznikem NMS v monoterapii nebo v kombinaci s dalšími léky, obvykle s antipsychotiky. Z tohoto počtu mělo 42 případů pozitivní dechallenge (tj. příznaky odezněly po vysazení léku) a 1 případ pozitivní rechallenge (tj. příznaky se znovu objevily po opakovaném nasazení léku). V několika případech došlo k rozvoji NMS v časové souvislosti s podáním donepezilu a minimálně v 5 případech došlo k rozvoji NMS po zvýšení dávky.

Dále PhVWP shledala, že pro vznik NMS během léčby donepezilem existují věro-

hodné biologické mechanismy. Možný mechanismus vzniku NMS je, že dojde k dysregulaci kortiko-subkortikálních okruhů mezi motorickou částí mozkové kůry a bazálními ganglii. Jako nejpravděpodobnější neurochemická příčina se jeví zablokování D2 receptorů ve striatu.

Pokud se u pacientů v průběhu léčby donepezilem objeví příznaky NMS nebo i nevysvětlitelná vysoká horečka bez dalších klinických příznaků, léčba by měla být přerušena.

#### V České republice jsou v současné době obchodovány tyto přípravky:

Aricept, Promemore, Donepezil Orion, Apo-Donepezil, Landex, Donepezil Mylan, Donpethon, Dospelin, Donepezil- Ratiopharm, Calofra, Alzil, Donepezil +Pharma, Donepezil Bluefish, Donepezil Sandoz, Yasnal, Donepezil Krka, Donepezil Teva Rapid, Donepezil Accord, Donepezil Actavis, Adonep.

#### Literatura:

PhVWP monthly report: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/07/WC500130391.pdf)

### Ondansetron – omezení dávky pro intravenózní podání

Jednotlivá dávka intravenózně podaného ondansetronu při podání chemoterapie u dospělých nesmí překročit 16 mg a infuze musí být delší než 15 minut.

Změny se netýkají perorálního a rektálního podání ani postoperativního podání.

Změny se netýkají podání u dětí.

dokončena studie, která prokázala, že ondansetron způsobuje prodloužení intervalu QT v závislosti na podané dávce. V intervalech PR ani v QRS nebyly prokázány žádné významné změny.

Výsledky této studie vedly k novému doporučení: **Jednotlivá dávka** intravenózně podaného ondansetronu v indikaci prevence a léčba chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení **u dospělých nesmí být vyšší než 16 mg a délka infuze musí být delší než 15 minut.**

Nadále platí, že ondansetron by neměl být používán u pacientů s vrozeným prodloužením intervalu QT. Jeho podání musí být zváženo u pacientů s takovými rizikovými faktory, které mohou samy pro-

dloužit QT interval či u pacientů se srdečními arytmiemi.

Nedochází k žádným novým **změnám** v doporučeném dávkování **při orálním a rektálním podání** u dospělých pacientů v indikaci prevence a léčba nevolnosti a zvracení indukované chemoterapií, ani u intravenózního či orálního dávkování u dospělých pacientů při prevenci a léčbě pooperační nevolnosti a zvracení. **Změny dávkování se netýkají ani dětských pacientů.**

**V ČR jsou dostupné tyto přípravky s obsahem ondansetronu pro intravenózní podání:** Ondansetron Ardez, Ondansetron B. Braun, Ondansetron Kabi, Ondansetron Sandoz, Zofran.

### Tolperison a omezení indikací – doplnění informací

V minulém čísle jsme informovali o ukončení přehodnocení poměru přínosů a rizik

pro tolperison. Uvedené závěry jsou doporučením Evropské lékové agentury. Koneč-

né rozhodnutí vydává Evropská komise. Toto rozhodnutí dosud nebylo vydáno.