

Nežádoucí účinky léčiv

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

Citalopram, Escitalopram a riziko prodloužení QT intervalu

Citalopram a escitalopram jsou selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Citalopram je určený k léčbě deprese, prevenci relapsu a rekurence onemocnění, léčbě panické poruchy s agorafobií nebo bez ní a k léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy.

Escitalopram je určený k léčbě depresivních epizod, panické poruchy s nebo bez agorafobie, sociální úzkostné poruchy, generalizované úzkostné poruchy a obsedantně kompulzivní poruchy.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram a escitalopram jsou výsledkem vyhodnocení QT studie.

Studie vyhodnocovala vliv citalopramu a escitalopramu na QT interval při podávání dávek 20 mg a 60 mg citalopramu a 10 mg a 30 mg escitalopramu zdravým osobám. Studie ukázala prodloužení QT intervalu, které je závislé na dávce, a současně neprokázala benefit v léčbě deprese při použití dávek vyšších než 40 mg citalopramu denně. V porovnání s placebem byla průměrná změna proti počáteční hodnotě QTcF (měřená s korekcí dle Fridericia) 7,5 msec při dávce 20 mg/den a 16,7 msec při dávce 60 mg/den u citalopramu a 4,3 msec při dávce 10 mg/den a 10,7 msec při dávce 30 mg/den u escitalopramu.

Dále byly při vyhodnocování údajů ze spontánních hlášení zjištěny případy prodloužení QT intervalu a ventrikulární arytmie včetně torsade de pointes.

Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující citalopram (1):

1. U **dospělých pacientů** byla doporučena maximální dávka snížena ze 60 mg na 40 mg denně kvůli riziku prodloužení

QT intervalu při podávání vyšších dávek.

2. U **starších pacientů** byla doporučena maximální dávka snížena ze 40 mg na 20 mg denně.

3. U **pacientů se sníženou funkcí jater** byla doporučena maximální dávka snížena ze 30 mg na 20 mg denně.

4. Citalopram je kontraindikován u pacientů se získaným prodloužením QT intervalu nebo syndromem vrozeného dlouhého intervalu QT.

5. Je kontraindikováno současné užívání citalopramu s léčivými přípravky, o kterých je známo, že prodlužují QT interval (antiarytmika třídy IA a III, antipsychotika (fenothiazinové, deriváty, pimozid, haloperidol), tricyklická antidepresiva, některé antimikrobiální látky (např. sparfloxacin, moxifloxacin, erythromycin i.v., pentamidin, antimalarika, zejména halofantrin), některá antihistaminika (astemizol, mizolastin)).

6. Opatrnost je doporučena u pacientů s vyšším rizikem vzniku torsade de pointes, např. s kongestivním srdečním selháním, s nedávno prodělaným infarktem myokardu, s bradykardií nebo s predispozicí k hypokalémii nebo hypomagnesémii doprovázející jiná onemocnění nebo způsobená jinými léčivými přípravky.

7. Pacienti by měli být upozorněni, aby neprodleně informovali svého lékaře, pokud se u nich během užívání citalopramu objeví příznaky abnormální srdeční frekvence nebo rytmu.

8. Pacienti nesmí přestat citalopram užívat nebo snižovat jeho dávku bez předchozího doporučení svého lékaře. Při ukončení léčby se totiž mohou objevit příznaky z vysazení, obzvláště pokud je léčba ukončena náhle.

9. Lékaři by měli zkontrolovat dávky podávané pacientům dle nově doporučených maximálních dávek uvedených výše a případně je postupně snižovat.

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Citalopram, Escitalopram a riziko prodloužení QT intervalu
▶ strana 1

Paracetamol – přehled účinnosti a bezpečnosti
▶ strana 2

Statiny a riziko nově vzniklého diabetu
▶ strana 2

Očkování proti klíšťové encefalitidě – připomenutí, jak očkovat
▶ strana 3

Inhibitory protonové pumpy – riziko hypomagnezémie při dlouhodobém používání
▶ strana 4

Pradaxa – smrtelné případy krvácení v průběhu antikoagulační léčby
▶ strana 5

Reakce v místě aplikace antikoncepčního přípravku Sayana
▶ strana 5

Orální methotrexát a případy předávkování způsobené chybami v podávání
▶ strana 6

Aliskiren – riziko zjištěné ve studii u pacientů s komplikovaným diabetes mellitus 2. typu
▶ strana 6

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Jana Mladá



Nová doporučení pro léčivé přípravky obsahující escitalopram (2):

- U pacientů starších 65 let byla doporučená maximální dávka snížena na 10 mg denně.
- Maximální doporučená dávka 20 mg/den u dospělých do 65 let zůstává nezměněna.

Doporučení uvedená v bodech 4–9 jsou stejná pro escitalopram jako pro citalopram.

Odkazy:

1. Report from the CMDh meeting held on 17th, 18th and 19th October 2011; http://www.hma.eu/fileadmin/daten/Human_Medicines/CMD_h/cmdh_pressreleases/2011_10_c.pdf

2. Pharmacovigilance Working Party (PhVWP); November 2011 plenary meeting http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/11/WC500117988.pdf ■

Paracetamol – přehled účinnosti a bezpečnosti

Paracetamol je látka s analgetickými a antipyretickými účinky. Poprvé byl užit jako léčivý přípravek v USA v r. 1953, od té doby patří mezi jednu z nejčastěji užívaných látek na celém světě.

Analgetické a antipyretické účinky paracetamolu jsou srovnatelné s kyselinou acetylsalicylovou, na rozdíl od ní však paracetamol nepůsobí protizánětlivě. Antipyretické účinky jsou zajišťovány inhibicí biosyntézy prostaglandinů a jiných derivátů kyseliny arachidonové, které jsou aktivovány endogenními pyrogeny a ovlivňují periferní vazokonstrikci, tedy brání ztrátám tepla z organismu. Analgetické účinky jsou pravděpodobně zajišťovány výraznou inhibicí prostaglandinsyntetázy v mozku, avšak paracetamol v běžných dávkách neovlivňuje periferní systémy prostaglandinsyntetázy, proto zřejmě postrádá protizánětlivý účinek.

Účinnost paracetamolu je prověřena dlouhodobou zkušeností. Podle některých starších studií u dětí měl paracetamol srovnatelný účinek na pokles horečky jako kyselina acetylsalicylová. Ve studiích léčby bolesti, která nebyla spojena s místním zánětem, prokazovala kyselina acetylsalicylová lepší účinek než paracetamol, avšak rozdíl nebyl statisticky významný. Pokud byla bolest spojena se zánětem, měla lepší léčebný účinek kyselina acetylsalicylová než paracetamol. Ve studii u dospělých osob s akutním febrilním zánětem horních cest dýchacích měla 1 dávka aspirinu a paracetamolu srovnatelný účinek na snížení horečky a dalších potíží, účinek byl lepší než u placebo. Účinek byl v obou případech závislý na dávce (500 mg vs 1000 mg) (1). Meta-analýza srovnávající účinnost a bezpečnost paracetamolu a ibuprofenu v léčbě bolesti a horečky u dětí zjistila, že podáním jedné dávky byl u obou látek dosažen srovnatelný účinek při léčbě mírné až silné bolesti. Ibuprofen byl mírně účinnější v léčbě horečky (2).

Pro zesílení analgetického účinku bývá paracetamol používán v kombinacích s látkami,

kteří mají synergický účinek, např. s kofeinem (zvyšuje biologickou dostupnost paracetamolu), propyfenazonem, kodeinem aj.

Paracetamol má dobrý bezpečnostní profil, pokud je používán v doporučených dávkách (tzn. 0,5–1,0 g 3–4x denně). Na rozdíl od aspirinu neovlivňuje krvácivost ani srážlivost, ani u pacientů s hemofilií. Na rozdíl od nesteroidních antirevmatik nepoškozuje sliznici gastrointestinálního traktu.

Nejčastějšími nežádoucími účinky při užívání doporučených dávek jsou kopřivka, zvýšení hladiny jaterních transamináz a zvýšení hladiny kreatininu, vyskytuje se u 0,01–0,1 % léčených. Velmi vzácně (méně než u 1 pacienta z 10 000 léčených) byly hlášeny poruchy krevního obrazu, bronchospasmy, alergické reakce, při dlouhodobé léčbě nelze vyloučit poškození ledvin.

Paracetamol se však stává výrazně hepatotoxickým, pokud je užíván ve vyšších dávkách/ nebo dlouhodobě. Maximální denní dávka pro dospělého jsou 4 g, maximální jednotlivá dávka je 1 g, při tělesné hmotnosti pod 60 kg jen 500 mg. Odstup mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 h. Při dlouhodobém podávání je nutno dávky redukovat, denní dávka by neměla překročit 2,5 g.

Při běžném dávkování se 90 % paracetamolu metabolizuje játry na netoxické metabolity – glukuronidy a sulfáty. Množství menší než 5 % je metabolizováno specifickým enzymovým systémem P450 CYP2E1 na toxický metabolit N-acetyl-p-benzochinon imin (NAPQI) a tento metabolit je navázán dál na glutathion a z organismu odstraněn ledvinami. Při vysokých dávkách paracetamolu jsou běžné metabolické dráhy již přesyceny a metabolická rovnováha je posunuta více na stranu specifického enzymu P450 CYP2E1, přičemž zásoby glutathionu jsou vyčerpány. NAPQI se váže na jaterní buňky a způsobuje jim poškození až buněčnou smrt, které mohou vést až k jaterní nekróze, selhání jater event. smrti. Předávkování paracetamolem je nejčast-

tější příčinou, kdy lékové poškození vede k transplantaci jater.

Paracetamol je hepatotoxický při dávkách nad 6 g denně. Jaterní poškození se však může vyvinout i při nižších dávkách, pokud je současně užíván alkohol, induktoři jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Dlouhodobá konzumace alkoholu výrazně zvyšuje riziko paracetamolové hepatotoxicity, přičemž největší riziko se týká chronických alkoholiků, kteří před užitím paracetamolu krátkodobě abstinují (12 h).

V Evropské lékové agentuře nedávno probíhalo hodnocení rizika paracetamolu u pacientů s jaterním poškozením. Bylo zvažováno, zda by poškození jaterních funkcí mělo být kontraindikací pro podávání paracetamolu. Existuje několik teorií o tom, proč by mohl být paracetamol více toxický pro játra s poškozenou funkcí. Žádná z těchto teorií však nebyla prokázána. Zvýšené riziko hepatotoxicity paracetamolu u pacientů s mírným až závažným jaterním poškozením nebylo jasně prokázáno, zejména u pacientů se stabilním chronickým jaterním onemocněním není pravděpodobně významné. Možnosti alternativní léčby (aspirin, nesteroidní antirevmatika) jsou u pacientů s poškozením jater ještě rizikovější z důvodu možných koagulopatií, žaludečních vředů a krvácení, renálních a kardiovaskulárních rizik. Proto zůstává paracetamol používaný s opatrností cennou léčebnou možností i pro pacienty s preexistujícím poškozením jater. Opatrnost používání paracetamolu spočívá ve snížení dávek a/nebo prodloužení dávkovacího intervalu. **Maximální denní dávka by u těchto pacientů neměla přesáhnout 2 g.**

Současně bylo hodnoceno i možné riziko u pacientů s defektem glukozo-6-fosfátdehydrogenázy. Existuje jen velmi málo údajů, ty však nenaznačují, že by bylo zvýšené riziko při užívání běžných dávek paracetamolu. Nelze však vyloučit rozvoj hemolýzy při podání vysokých dávek. Proto ani anamnéza hemolytické anémie nebo deficit G-6-P de-

hydrogenázy nejsou důvodem kontraindikace používání paracetamolu. Je jen nutné dodržovat vhodné dávkování.

Vzhledem k tomu, že paracetamol je volně prodejný a je obsažen v mnoha **kombinovaných přípravcích** s různými obchodními názvy, existuje **riziko neúmyslného předávkování** při nevědomém užívání

několika přípravků s obsahem paracetamolu. Při **volném výdeji přípravků** je na **zodpovědnosti lékárníků**, aby pacienti upozorňovali na riziko kombinace více přípravků s obsahem paracetamolu.

Literatura:

1. Bachert C et al.: Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fe-

ver and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults; Clin. Ther. 2005 Jul, 27 (7): 993-1003.

2. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD: Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis; Arch Pediatr Adolesc Med 2004, 158 (6): 521-6. ■

Statiny a riziko nově vzniklého diabetu

V souvislosti se zveřejněním výsledků metaanalýzy v r. 2010 bylo popsáno, že léčba inhibitory HMG-CoA reductázy může být spojena s mírně zvýšeným rizikem nově vzniklého diabetu. Pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) při Evropské lékové agentuře (EMA) proto zahájila hodnocení tohoto rizika na základě dostupných dat (preklinických, klinických a literárních údajů). Hodnocení bylo ukončeno v prosinci 2011 s následujícími závěry:

- Zvýšení glykémie je považováno za class efekt u všech inhibitorů HMG-CoA

reduktázy (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin, pitavastatin, rosuvastatin) u pacientů s rizikovými faktory pro vznik diabetes mellitus (tj. hypertenze v anamnéze, zvýšení triglyceridů v krvi a zvýšení BMI).

- Hyperglykémie může dosáhnout hodnoty vyžadující adekvátní diabetologickou péči. Rizikové pacienti mají být klinicky i biochemicky sledováni v souladu s národním doporučením pro léčbu diabetu.
- Tyto informace budou implementovány do Souhrnů údajů o přípravcích a Příba-

lových informací všech registrovaných přípravků ze skupiny statinů. (sekce 4.4 a 4.8).

- **Benefit léčby statiny - redukce závažných kardiovaskulárních příhod - však stále výrazně převyšuje toto riziko, a to i u pacientů s diabetem nebo s rizikovými faktory pro vznik diabetu.**
- **Je důležité včas identifikovat, jestli pacient patří do rizikové skupiny pro vznik diabetu, dále ho sledovat a případně adekvátně diabetem léčit.** ■

Očkování proti klíšťové encefalitidě – připomenutí jak očkovat

Při základním očkování proti klíšťové encefalitidě (KE) je nutné pro všechny dávky použít vždy vakcínu od stejného výrobce a dodržet očkovací schéma uvedené v souhrnu údajů o přípravku dané vakcíny. V případě, že se vakcíny různých výrobců kombinují nebo není dodrženo doporučené dávkovací schéma, není možné zaručit účinnost očkování, tj. pozitivitu ochranných protilátek. U osob starších než 50 let je nutné při očkování postupovat zvláště pečlivě, protože v důsledku stárnutí imunitního systému se zhoršuje imunitní odpověď na podání vakcíny.

V České republice jsou k dispozici dvě vakcíny pro očkování proti klíšťové encefalitidě – FSME-IMMUN a Encepur. Základní očkování se v obou případech skládá ze tří dávek, **liší se však odstupem mezi 2. a 3. dávkou a také intervalem mezi prvním a druhým přeočkováním**. Obě vakcíny se podávají do deltového svalu. Je s výhodou zahájit očkování tak, aby třetí dávka byla aplikována před začátkem následující sezóny klíšťat. V následujícím textu jsou uvedena očkovací schémata podle souhrnů údajů o přípravcích pro obě vakcíny.

FSME – IMMUN - vakcína je určena pro očkování dětí od 1 roku života a dospělých. Liší

se velikost podávané dávky – pro děti od 1 do 16 let je určena vakcína FSME-IMMUN 25 ml Baxter, pro starší 16 let FSME-IMMUN 50 ml Baxter. První dávka se podává ve zvoleném termínu a druhá dávka se aplikuje o 1 až 3 měsíce později. Třetí dávka se podává za 5 až 12 měsíců po druhé dávce. První přeočkování se aplikuje nejpozději za 3 roky po aplikaci 3. dávky. Další přeočkování se liší u lidí do 60 let, u kterých se podává po 3–5 letech a u starších, u kterých interval nesmí překročit 3 roky (tabulka 1).

Tabulka 1: Dávkovací schéma pro FSME – IMMUN

1. dávka	den 0
2. dávka	1–3 měsíce po 1. dávce
3. dávka	5–12 měsíců po 2. dávce
První přeočkování	nejpozději 3 roky po 3. dávce
Další přeočkování 1–60 let	po 3–5 letech
Další přeočkování > 60 let	nejpozději po 3 letech

Pokud je nutné dosáhnout hladin protilátek rychleji, je možné druhou dávku podat za 2 týdny po dávce první, třetí dávka se opět podá 5–12 měsíců po druhé dávce. Přeočkování probíhá podle stejných pravidel jako u základního schématu.

ENCEPUR – stejně jako předcházející vakcína je i tato určena pro očkování dětí od 1 roku života a dospělých. Pro děti od 1 do 12 let je určena vakcína Encepur pro děti (podává se 0,25 ml), pro starší než 12 let se používá Encepur pro dospělé (podává se 0,5 ml). První dávka se podává ve zvoleném termínu a druhá dávka se aplikuje o 1 až 3 měsíce později. Třetí dávka by se měla podat 9–12 měsíců po druhé dávce. První přeočkování se podá nejpozději za 3 roky po aplikaci 3. dávky. Další přeočkování se liší u lidí do 49 let, u kterých se podává po 5 letech a u starších, u kterých interval nesmí překročit 3 roky (tabulka 2).

Tabulka 2: Základní dávkovací schéma pro Encepur

1. dávka	den 0
2. dávka	1–3 měsíce po 1. dávce
3. dávka	9–12 měsíců po 2. dávce
První přeočkování	nejpozději 3 roky po 3. dávce
Další přeočkování 1–49 let	každých 5 let
Další přeočkování > 49 let	nejpozději po 3 letech

Zrychlené schéma pro podání vakcíny Encepur se od základního liší více než je tomu u FSME-IMMUN (tabulka 3). Pokud je nutná

rychlá imunizace podá se 2. dávkou po sedmi dnech po první dávce a třetí dávkou 21 dní po první dávce. Sérokonverze je možné očekávat nejdříve 21 dní po první dávce. První přeočkování se podává 12–18 měsíců po třetí dávce, další přeočkování se provádí každých 5 let (každé 3 u starších než 49 let).

Tabulka 3: Zrychlené dávkovací schéma pro Encepur

1. dávka	den 0
2. dávka	7. den po první dávce
3. dávka	21. den po první dávce
První přeočkování	12–18 měsíců po 3. dávce
Další přeočkování 1–49 let	každých 5 let
Další přeočkování > 49 let	nejpozději po 3 letech

Obecně platí, že po padesátém roce věku dochází ke stárnutí imunitního systému (tzv. imunosenescence), která je v mnoha směrech velmi individuální. Individuální je co do druhu aplikovaných vakcín, kdy imunitní odpověď na atenuované (živé, oslabené) vakcíny se s věkem příliš nemění. Naproti tomu u inaktivovaných vakcín je odpověď

na věku velmi závislá. Mezi nejvíce „senzitivní antigeny“ z hlediska věku patří antigeny použité ve vakcínách proti KE. Kritickým věkem pro úspěšnou protekci proti KE je již 50 let (1,2). Pro úspěch v očkování je třeba mít na paměti, že **nejdůležitější je provedení klasického základního schématu očkování** a intervaly by měly být co nejdéle tj. mezi první a druhou dávkou 3 měsíce a mezi druhou a třetí nejlépe 9–12 měsíců, aby byl dostatečný čas jak na indukci imunitního systému, tak i na produkci protilátek.

Proto by pro očkování osob starších 50 let měly platit následující principy:

Je nutné dodržet intervaly předepsané výrobcem v SPC a intervaly v žádném případě nezkracovat.

1. Pro základní schéma (3 dávky konvenční) použít vakcínu stejného výrobce.
2. I přesto, že SPC umožňuje použít zrychlená schémata, je lepší používat klasická a pokud se použije zrychlené, pak vždy se třemi dávkami a jedním přeočkováním.
3. Vakcíny aplikovat jen do deltové oblasti.

4. Dodržovat interval mezi první a druhou dávkou 3 měsíce, aby vznikla dostatečná indukční fáze.
5. Interval mezi druhou a třetí dávkou mít 9–12 měsíců, aby se realizovala dostatečná fáze pro produkci protilátek.
6. Provést kontrolu protilátek neutralizačním testem (nebo testem doporučeným výrobcem vakcíny pro jeho vakcínu) nejdříve za 1 měsíc od skončení očkování.
7. Za plně chráněného očkovaného staršího 50 let považovat toho, kdo bude očkovan třemi dávkami vakcíny.

Literatura:

1. Rendi-Wagner P, Zent O, Jilg W, Plentz A, Beran J, Kollaritsch H. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol.* 2006 May; 296 Suppl 40: 202-7.
2. Plíšek S, Honegr K, Beran J. TBE infection in an incomplete immunized person at-risk who lives in a high-endemic area - impact on current recommendations for immunization of high-risk groups. *Vaccine.* 2008 Jan 17; 26(3): 301-4. ■

Inhibitory protonové pumpy – riziko hypomagnezémie při dlouhodobém používání

Do skupiny inhibitorů protonové pumpy patří omeprazol, esomeprazol, lansoprazol a pantoprazol, které jsou u nás používány v řadě léčivých přípravků. Další látka rabeprazol je v ČR registrována v několika léčivých přípravcích, nejsou však dosud obchodovány. Dexlansoprazol není v ČR zatím registrován v žádném léčivém přípravku. Inhibitory protonové pumpy jsou určeny k léčbě a prevenci duodenálních či žaludečních vředů, jako součást kombinované léčby k eradikaci *H. pylori*, k prevenci žaludečních vředů v souvislosti s podáváním NSAID u rizikových pacientů, k léčbě gastroezofageální refluxní nemoci a dlouhodobé léčbě po jejím zhojení, k léčbě Zollinger-Elisonova syndromu. V závislosti na indikaci může léčba trvat několik týdnů, ale i několik let.

Inhibitory protonové pumpy mají dobrý bezpečnostní profil, některé se mohou podávat i dětem, těhotným a kojícím ženám. Mezi jejich nejčastější nežádoucí účinky patří bolest hlavy, bolest břicha, zácpa, plynatost, průjem a nauzea nebo zvracení. Vzácně až velmi vzácně (tj. s výskytem nižším než u 1 pacienta z 1000, resp. 10 000 léčených) byly hlášeny poruchy krevního obrazu, alergické reakce, zmatenost, agrese, poruchy chuti a vidění, poruchy jater, kožní reakce, zvýšené

pocení, vypadávání vlasů, svalová slabost, gynekomastie, intersticiální nefritida, hyponatrémie a hypomagnezémie.

V březnu 2011 zahájila španělská léková agentura přehodnocení výskytu hypomagnezémie u pacientů dlouhodobě léčených inhibitory protonové pumpy. Do hodnocení zahrnula údaje ze spontánního hlášení nežádoucích účinků ve Španělsku, ale i údaje z celoevropské databáze nežádoucích účinků EudraVigilance, z publikované literatury (1-3) a z předchozího hodnocení tohoto rizika holandským farmakovigilančním centrem. Byly zjištěny případy hypomagnezémie, z nichž některé byly velmi závažné a vyžadovaly hospitalizaci. Mechanismus vzniku hypomagnezémie není znám, existuje několik hypotéz. Ve všech zjištěných případech užívali pacienti inhibitory protonové pumpy dlouhodobě, nejméně 3 měsíce. Klinické příznaky, které se projeví v závažných případech, byly únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky hypomagnezémie jsou nenápadné a unikají pozornosti pacientů i lékařů. Výskyt hypomagnezémie při dlouhodobé léčbě inhibitory protonové pumpy je sice vzácný, ale je významný vzhledem k pozdnímu zjištění této poruchy

a poté k nutnosti akutní léčby velmi závažných stavů při hospitalizaci.

Souhrny údajů o přípravcích (SPC) s obsahem inhibitorů protonové pumpy budou doplněny o následující informace:

- U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy byla pozorována závažná hypomagnezémie, a to po dlouhodobé léčbě trvajícím nejméně 3 měsíce, často více než 1 rok.
- Příznaky závažné hypomagnezémie jsou únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Začínají však nenápadně a často bývají dlouho přehlíženy.
- Ve většině pozorovaných případů došlo k úpravě po vysazení inhibitoru protonové pumpy a léčbě suplementací magnézia.
- U pacientů, u kterých je plánována dlouhodobá léčba, je doporučeno vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a poté opakovaně během léčby.
- Zvýšené riziko hypomagnezémie je předpokládáno u pacientů, léčených současně digoxinem nebo jinými léčivy, která mohou snižovat hladinu magnézia (např. diuretika).

Mezi nežádoucí účinky v bodu 4.8 SPC bude doplněna hypomagnezémie s neznámou

frekvencí výskytu.

Literatura:

1. [1] Epstein M, McGrath S, Law F. Proton-pump inhibitors and hypomagnese-

mic hypoparathyroidism. N Engl J Med. 2006; 355: 1834-1836.

2. [2] Cundy T, McKay JD. Proton pump inhibitors and severe hypomagnesaemia. J Current Opinion in Gastroenterology.

2011; 27: 180-185.

3. [3] Swaminathan K, Wilson J. Elusive cause of hypomagnesaemia. Br Med J. 2011; 343: d5087. ■

Pradaxa - smrtelné případy krvácení v průběhu antikoagulační léčby

Léčivý přípravek Pradaxa je nové perorální antikoagulancium obsahující účinnou látku dabigatran-etexilát-mesy lát, což je proléčivo, které je v játrech konvertováno na dabigatran, silný kompetitivní inhibitor trombinu. V dávce 75 mg a 110 mg je Pradaxa indikována k primární prevenci žilních tromboembolií u dospělých pacientů, kteří podstoupili elektivní totální náhradu kyčelního nebo kolenního kloubu a od srpna 2011 je v dávce 110 mg a 150 mg nově schválena také k prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie u dospělých pacientů s nevalvulární fibrilací síní s přítomností některých rizikových faktorů.

Stejně jako u jiných antikoagulancií dochází při léčbě Pradaxou ke zvýšení rizika krvácení. Krvácení je nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem, který se vyskytuje přibližně u 14 % pacientů po ortopedické operaci a u 16,5 % pacientů, kteří Pradaxou užívají jako prevenci cévní mozkové příhody a systémové embolie. Závažné krvácení se vyskytuje v závislosti na dávce a indikaci přibližně u 1,3 – 3,3 % léčených pacientů. Ke krvácení může dojít u jakékoli lokalizaci a jeho riziko je vyšší u pacientů starších 75 let, kteří mají poruchu funkce ledvin nebo užívají jiná antikoagulancia či léčiva inhibující glykoprotein P (např. amiodaron, chinidin nebo verapamil) a dále u pacientů s vrozenými a získanými porucha-

mi srážlivosti, u pacientů, kteří v nedávné minulosti krváceli nebo prodělali invazivní diagnostický nebo léčebný chirurgický zákrok nebo závažné zranění. Rizikovým faktorem je také aktivní vředová choroba, esofagitida, gastritida, bakteriální endokarditida a nízká tělesná hmotnost (< 50 kg).

V srpnu 2011 bylo nahlášeno šest smrtelných případů krvácení u japonských pacientů léčených Pradaxou. Většina těchto případů se vyskytla u starších pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin, což je stav, kdy je léčba přípravkem Pradaxa kontraindikována. To vedlo k přehodnocení krvácivých komplikací a k novým doporučením provázejícím léčbu přípravkem Pradaxa. Na základě zkušeností s šesti japonskými a cca 250 celosvětově nahlášenými případy závažného krvácení vedoucími k úmrtí **Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské léčkové agentury doporučil (1):**

- Před zahájením léčby přípravkem Pradaxa by měla být u všech pacientů zhodnocena funkce ledvin výpočtem clearance kreatininu (CrCL), aby byli z léčby vyloučeni pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (tj. CrCL < 30 ml/min; tj. < 0,5 ml/s), u kterých je léčba Pradaxou kontraindikována.
- Během léčby by měla být funkce ledvin posouzena, pokud je pacient ve stavu,

kdy se zhoršení funkce ledvin očekává (např. hypovolémie, dehydratace, souběžná léčba nefrotoxickými přípravky).

- U pacientů ve věku nad 75 let a u pacientů s poruchou funkce ledvin by měla být funkce ledvin v průběhu léčby Pradaxou zhodnocena alespoň jednou ročně.

Všichni pacienti léčení Pradaxou by měli být poučeni o riziku krvácivých komplikací. Pacienti se zvýšeným rizikem krvácení by měli být pečlivě sledováni, zda se u nich neobjeví známky krvácení anebo anémie. V některých případech může být nutná úprava dávky nebo dávkovacího schématu. Podrobnosti jsou uvedeny v souhrnu údajů o přípravku (2). **V případě výskytu závažnějšího krvácení je nutno podávání Pradaxy ukončit, aby se předešlo zhoršení stavu a možným závažným následkům.**

Literatura:

1. Tisková zpráva EMA: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2011/11/WC500117818.pdf
2. Souhrn údajů o přípravku: http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf ■

Reakce v místě aplikace antikoncepčního přípravku Sayana

Sayana je novou metodou depotní, čistě gestagenní antikoncepce, která je na našem trhu dostupná od května 2009. Tato injekční antikoncepce obsahuje depotní medroxyprogesteron acetát a je určena k opakovanému podání jedenkrát za 13–14 týdnů. Na rozdíl od jiného přípravku obsahujícího depotní medroxyprogesteron acetát (Depo-Provera), který je podáván hlubokou intramuskulární injekcí, je Sayana podávána **podkožní injekcí** do přední strany stehna nebo do břicha. Jiná cesta podání může souviset s rozdílnou reaktivitou těchto přípravků v místě podání.

Státní ústav pro kontrolu léčiv eviduje 25 hlášených nežádoucích reakce v místě podání Sayany v porovnání s žádným obdobným hlášením po podání Depo-Provera. V řadě nahlášených případů byla pacientkám v minulosti aplikována Depo-Provera bez výskytu nežádoucích reakcí v místě aplikace, ale nežádoucí reakce v místě podání se objevila po aplikaci Sayany. V některých případech již po první aplikaci, v jiných po druhé nebo třetí aplikaci. **Nejčastěji je tato nežádoucí reakce v místě aplikace popisována jako kosmetický defekt, dolík, subkutánní atrofie, či vtažená jizva.** V jednom případě, kdy bylo provedeno UZ vyšetření, byl nález popsán jako lipodystrofie. **Všechny nahlášené případy**

byly označeny jako lékařsky významné a podávání Sayany bylo v řadě případů ukončeno. V době nahlášení reakce v místě aplikace přetrvávala a zřejmě může jít o trvalý, ireversibilní stav. Na základě řady nahlášených případů došlo k aktualizaci příbalové informace, aby byli lékaři a pacientky o tomto nezávažném, ale nepříjemném a často se vyskytujícím (může se vyskytovat u 1 až 10 žen ze 100) nežádoucím účinku lépe informovány. Tento nežádoucí účinek není důvodem ke změně ve výběru antikoncepce, ale pacientky, kterým je Sayana aplikována, by o této nepříjemnosti měly být dopředu informovány. ■

Orální methotrexát a případy předávkování způsobené chybami v podávání

Methotrexát patří do skupiny antimetabolitů je cytostatikem v Evropě používané v léčbě různých onemocnění již od 60. let dvacátého století. Přestože se jedná o léčivo s dlouhou tradicí používání, při jeho podávání stále dochází k pochybením, která jsou spojena se závažnými následky. V současnosti je methotrexát v České republice k dispozici ve formě koncentráту pro přípravu infuzního roztoku, předplněných stříkaček a ve formě tablet pro perorální podání. Právě u přípravků určených pro perorální podání dochází často k chybám v podání, které mohou vést k předávkování a s ním spojeným poškozením zdraví pacientů. Orální methotrexát je schválen pro léčbu závažné aktivní revmatoidní artritidy, která neodpovídá na léčbu antirevmatiky první volby, včetně juvenilní idiopatické artritidy, pro léčbu závažné, špatně zvládnuté psoriázy a psoriatické artritidy a dále jako monoterapie anebo v kombinaci s dalšími cytostatiky k léčbě akutní lymfoblastické leukémie a dalších onkologických onemocnění a v neposlední řadě je schválen také k léčbě hydatidózní moly a gestačního choriokarcinomu.

Široké léčebné použití a různá schémata podávání v jednotlivých indikacích představují riziko chyb v podávání léčivých přípravků obsahujících orální methotrexát. **K chybám v podávání dochází především při jeho použití v revmatologické a dermatologické indikaci, kde má být správně podáván jeden den v týdnu, buď jako jednorázová dávka nebo může být tato týdenní dávka rozdělena do tří dávek, které mají být podány v průběhu 24 hodin, s 12 hodinovým intervalem mezi jednotlivými podáními.** Poměrně často však dochází k nesprávnému způsobu podávání a týdenní dávka je užívána nikoliv jedenkrát týdně, ale jedenkrát denně, každý den v týdnu. V Evropské unii bylo v období od ledna 2009 do srpna 2011 nahlášeno celkem 58 případů denního namísto týdenního užívání orálního methotrexátu. Tyto případy byly ve většině případů doprovázeny výskytem závažných nežádoucích účinků postihujících gastrointestinální a hematologický systém a ve 13 případech vedly dokonce k úmrtí léčeného pacienta. Nejčastěji se jednalo o **chybu na straně pacienta, kdy docházelo k nesprávnému pochopení dávkovacího**

schématu anebo k dennímu užívání z nepozornosti. Zaznamenány byly ale také případy chybného podání zdravotnickým personálem u hospitalizovaných pacientů a také případy nesprávného uvedení dávkovacího schématu na lékařském předpisu. V České republice byly nahlášeny dva případy předávkování orálním methotrexátem, v obou se jednalo o chybu pacienta.

Lékařům, kteří předepisují orální methotrexát, doporučujeme, aby se ujistili, že pacienti předepsanému způsobu podání rozumí a informovali je o možných důsledcích nesprávného podávání. V případech týdenního užívání může být užitečné také přesné stanovení konkrétního dne v týdnu, ve kterém by měl pacient příjemek užívat.

Léčivé přípravky obsahující orální methotrexát aktuálně registrované v České republice: Methotrexate -Teva 2,5 mg a 10 mg; Methotrexate Hospira 2,5 mg a 10 mg tablety; Trexan 2,5 mg a 10 mg a Methotrexat Ebewe 2,5 mg, 5 mg a 10 mg tablety, který však není v České republice obchodován. ■

Aliskiren – riziko zjištěné ve studii u pacientů s komplikovaným diabetes mellitus 2. typu

V prosinci 2011 ukončila společnost Novartis předčasně studii ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints). Byla to čtyřletá mezinárodní randomizovaná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, kteří měli vysoké riziko kardiovaskulárních a renálních příhod. Ve studii bylo sledováno více než 8 606 pacientů. Aliskiren v dávce 300 mg byl přidáván ke standardní léčbě hypertenze inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátory receptorů AT1 pro angiotenzin II (ARB, sartany). Cílem studie bylo ověřit, zda takto riziková populace bude profitovat z přidání aliskirenu k léčbě a dojde ke snížení rizika kardiovaskulárních a renálních příhod.

Na základě předběžných analýz studie zjistil výbor DMC (Data Monitoring Committee),

že pacienti ve studii z léčby aliskirenem neprofitují. Navíc byl zjištěn zvýšený výskyt nežádoucích účinků - nefatálních mozkových příhod, renálních komplikací, hyperkalémie a hypotenze ve skupině léčené aliskirenem oproti placebové větvi.

Na základě zjištěných výsledků byla studie předčasně ukončena. Evropská léková agentura vydala předběžné opatření pro používání aliskirenu, které vychází z údajů ze studie. Pacienti s diabetes mellitus by neměli užívat současně aliskiren a ACEI nebo sartan.

- Lékaři by měli ukončit léčbu aliskirenem u pacientů s diabetes mellitus, kteří také užívají ACE inhibitor nebo ARB (sartan). V případě potřeby je třeba zvolit alternativní léčbu hypertenze.
- U pacientů s diabetes mellitus, kteří užívají ACE inhibitor nebo ARB, by neměly

být zahájena léčba přípravky obsahujícími aliskiren.

- Pacienti nemají ukončit svou léčbu sami bez konzultace s lékařem.

Nyní probíhají další analýzy údajů ze studie ALTITUDE. V Evropské lékové agentuře je hodnocen celkový poměr přínosů a rizik léčby aliskirenem, aby se zjistilo, zda výsledky studie ALTITUDE mají vliv i na ostatní pacienty léčené ve schválených indikacích. Závěry tohoto hodnocení budou zveřejněny pravděpodobně koncem ledna 2012.

Léčivé přípravky obsahující aliskiren jsou určeny k léčbě esenciální hypertenze. V České republice jsou v této indikaci registrovány léčivé přípravky Rasilez a Rasilez HCT (kombinace aliskirenu s hydrochlorothiazidem). ■