

Nežádoucí účinky léčiv

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

NOVÁ RUBRIKA – NAHLÁSILI JSTE NÁM ...

V tomto čísle Zpravodaje zavádíme novou rubriku, kterou nadále plánujeme uvádět pravidelně v každém čísle. Do této rubriky budeme vybírat nejrůznější kazuistiky nežádoucích účinků léčivých přípravků, které jste nám nahlásili. Budou to případy zvláštní, zajímavé a neočekávané, ale třeba i připomenutí dobře známých nežádoucích účinků. Cílem této rubriky je větší rozšíření informací o nežádoucích účincích, ale i upozornění, že případy, které nám nahlásíte, nezůstanou jen skryty někde v databázi. Každé hlášení má svůj význam – může být zárodkem signálu o novém bezpečnostním problému, nebo může dokládat, že známý problém se vyskytuje častěji a je závažnější, než bylo dosud předpokládáno. Každé jednotlivé hlášení, které přijde na naše oddělení farmakovigilance SÚKL, je velmi pečlivě hodnoceno a poté ukládáno nejen do naší databáze nežádoucích účinků z České republiky, ale také odesíláno do celoevropské databáze. Veškerá hlášení v databázi (jak na úrovni ČR, tak v celoevropské databázi) jsou opakovaně znovu hodnocena v kontextu dalších hlášení. Probíhají pravidelné kontroly hlášení na všechny léčivé látky s cílem zjistit, zda nějaká reakce není hlášena častěji a není potenciálním signálem o novém bezpečnostním problému. Je hodnocena závažnost, očekávanost, četnost, kauzalita, biologická pravděpodobnost, síla asociace, změna reakce po vysazení, event. opětném nasazení přípravku. Pokud je signál potvrzen, probíhá další hodnocení klinické závažnosti a možných opatření, která by zjištěné riziko omezila. Výsledkem je informace o novém riziku s doporučením

co nejbezpečnějšího způsobu používání léčiva. V případě zjištění velmi závažného rizika může být doporučeno omezení v používání léčiva nebo pozastavení či zrušení registrace.

Lékaři často zvažují, zda mají pozorovaný problém během užívání určitého léku nahlásit a zda se vůbec jedná o nežádoucí účinek. Vyslovení podezření na nežádoucí účinek může být komplikováno současným podáním jiných léčivých přípravků, probíhajícím onemocněním nebo faktem, že takový nežádoucí účinek ještě nebyl popsán. Připomínáme, že nejen lékaři, ale všichni zdravotničtí pracovníci mají zákonem uloženou povinnost nahlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv jakékoli **podězření** na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek (a to i tehdy, jestliže léčivý přípravek nebyl použit v souladu se souhrnem údajů o přípravku nebo byl zneužit). Přitom definice nežádoucího účinku je velmi široká – je to jakákoli odezva na léčivý přípravek, která je nepříznivá a nezamýšlená.

Pro naši práci, kterou je zajišťování bezpečnosti léčiv, potřebujeme co nejvíce informací, tedy i co nejvíce nahlášených nežádoucích účinků, které jste vy, lékaři, pozorovali. Posouzení, zda pozorovaná reakce mohla skutečně souviset s užívaným lékem a jaký je její význam pro další co nejbezpečnější užívání léku, to je už naše starost. Čím více nežádoucích účinků nám nahlásíte, tím lépe budeme moci zajišťovat bezpečnost léčiv, a také tím více bude bohatá a zajímavá naše rubrika Nahlásili jste nám ... ■

Obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Nová rubrika – Nahlásili jste nám ...

▶ strana 1

Očkování a imunodeficit

▶ strana 2

Natriumfosfátová projímadla a možné nežádoucí účinky

▶ strana 2

V-Penicilin a anafylaxe

▶ strana 3

Olanzapin a extrémní váhový přírůstek

▶ strana 4

Rituximab (MabThera) a reaktivace hepatitidy B

▶ strana 4

Anavenol – zrušení registrace

▶ strana 5

Diacerein – pozastavení registrace

▶ strana 6

Perorální ketokonazol – pozastavení registrace

▶ strana 6

SABA (krátkodobě působící beta-2 agonisté) – omezení použití v porodnických indikacích

▶ strana 7

Hydroxyethyl škrob – omezení používání

▶ strana 8

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.cz

www.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Nahlásili jste nám... Očkování a imunodeficit

SÚKL obdržel hlášení z literatury případu multiorganového selhání u 19. měsíčního chlapce očkovaného DTaP¹ vakcínou a vakcínou proti pneumokokům.

Jednalo se o předčasně narozené dítě, u kterého se v 6 týdnech objevily apnoické pauzy a poruchy vědomí. Provedená vyšetření (EEG, echokardiografické vyšetření srdce) ale neprokázala žádné abnormality. Do věku 19 měsíců byl chlapec 10× léčen antibiotiky pro opakující se infekce dýchacího ústrojí a více než 20× podstoupil paracentézu pro akutní zánět středního ucha. Ve věku 12 měsíců byla diagnostikována splenomegalie, která přechodně ustoupila a opět se objevila. Ve věku 13 měsíců chlapec podstoupil adenotomii a o měsíc později oboustrannou mastoidektomii. Byl diagnostikován X-vázaný lymfoproliferativní syndrom².

Po očkování DTaP vakcínou a vakcínou proti pneumokokům ve věku 19 měsíců se během

několika hodin objevila horečka a febrilní křeče. Následně se rozvinula progredující hepatosplenomegalie, anemie, trombocytopenie – laboratorní nález gradoval a byla diagnostikována hemofagocytující lymfohistiocytóza. Serologie a PCR vyšetření prokázaly aktivní EBV (virus Epstein-Barrové). Navzdory intenzivní terapii a transplantaci kmenových buněk kostní dřeně chlapec nakonec onemocněl podlehl.

V tomto případě nelze jednoznačně posoudit vliv očkování na vývoj onemocnění, neboť prognóza základního onemocnění není příznivá. Anamnéza chlapce nicméně jasně poukazovala na velmi závažnou poruchu imunity a otázka přínosu očkování je u takovýchto jedinců sporná. V SPC³ přípravku Prevenar 13 (příklad vakcíny proti pneumokokům) je uvedeno, že údaje o bezpečnosti a imunogenicitě přípravku nejsou dostupné u skupin jedinců se specifickými imunodeficity (např. dědičná nebo získaná dysfunkce sleziny, HIV infekce, malignity, transplantace hematopoetických kmenových bu-

něk, nefrotický syndrom) a očkování by mělo být zváženo u každého jednotlivce.

Upozorňujeme, že při podezření na imunodeficit by měl být pečlivě zvážen poměr přínosů a rizik očkování pro daného jednotlivce a vhodnost očkování diskutována s odborníky na rizika očkování.

Vysvětlivky:

1. DTaP = vakcína proti záškrtu, tetanu, černému kašli (acelulární složka)
2. X-vázaný lymfoproliferativní syndrom je vzácný primární imunodeficit s incidencí 1–3 případy na milion chlapců. Nejrozšířenější terapií je transplantace kmenových buněk kostní dřeně.
3. http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001104/WC500057247.pdf

Natriumfosfátová projímadla a možné nežádoucí účinky

V červenci 2013 SÚKL přijal dvě hlášení o nežádoucím účinku natriumfosfátového projímadla, připraveného magistraliter.

U 83letého muže bylo pro očistu tlustého střeva nejprve před koloskopií a krátce poté ještě jednou před irigografickým vyšetřením použito natriumfosfátové projímadlo. Projímadlo bylo vyrobeno magistraliter ve složení 22,5g Na₂HPO₄ × 12 H₂O, 16,2 g NaH₂PO₄ × 2 H₂O, aquae destil. ad 90 ml. Pacient byl přijat ke koloskopii pro dovyšetření sideropenické anemie. V osobní anamnéze měl levostrannou nefrolitiázu, ureterolitiázu a revmatickou polymyalgii, pro kterou byl léčen nesteroidními antiflogistiky a kortikoidy. Biochemické vyšetření séra i moči bylo

v normě, v krevním obraze byl jen nález sideropenické anemie. Při vyšetření tlustého střeva byl zjištěn tumor kolon ascendens.

Dva dny po irigografickém vyšetření došlo ke zvýšení sérové koncentrace kreatininu (627 umol/l), renální biopsie prokázala akutní fosfátovou nefropatii. Vzhledem k dalšímu zhoršení stavu pacienta vlivem akutní dehydratace a chirurgického výkonu byl pacient posléze zařazen do pravidelného dialyzačního programu.

Další byl případ 87leté pacientky, která byla vyšetřena pro 5 dní trvající obstipaci na chirurgické ambulanci, kde byla ordinována jedna dávka magistraliter připraveného fosfátového projímadla

stejného složení jako v předcházejícím případě. Po užití jedné dávky natriumfosfátového projímadla vznikl u nemocné silný průjem v počtu až 20 stolic za den. Do 24 hodin po požití projímadla se objevily svalové bolesti a bolestivé křeče, zejména v prstech rukou. Pacientka byla přijata na jednotku intenzivní péče pod obrazem hypokalcemické tetanie s rhabdomyolýzou a minerálovým rozvratem (hyperfosfatémie, hypokalcémie, hypokalémie a hypomagnezémie). Svalová slabost byla způsobena hypokalémií a tetanické křeče rukou lékaři přisouvali zejména hypokalcémii. Po infuzí substitucí se stav normalizoval. Farmakologická anamnéza pacientky zahrnovala spironolakton, allopurinol, kyselinu acetylsalicylovou, nitroglycerin, furosemid, propafenon.

Diskuse

Natriumfosfátová projímadla jsou stále doporučována jako jedna z možností pro přípravu na koloskopii. U nás není možné zakoupit HVLP přípravky s obsahem fosfátových solí a jedinou možností jsou magistraliter připravené roztoky. Dle šetření Státního ústavu pro kontrolu léčiv existuje na území České republiky několik receptů, které se liší v množství celkových fosfátů i v poměru dihydrogenfosfátu a hydrogen fosfátu. Je možné, že tato nejednotnost je způsobena i tím, že v běžně dostupné a pravidelně novelizované publikaci Praescriptiones magistrales není žádný takový recept k dispozici. Tato publikace sice nabízí několik možností magistraliter připravených laxativ (např. s látkami magnesium sulfuricum, natrium sulfuricum, senna), žádný však s natriumfosfátovými solemi. Zde uvádíme příklady receptur na natriumfosfátová projímadla, které jsme zjistili z údajů několika ústavních lékáren. Receptury se liší jak složením, tak množstvím. K očistě střeva lékaři obvykle doporučují užití 2 dávek o velikosti přibližně 45 ml.

18 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$,
48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$,
Aqua destil. ad 120 ml

8,1 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$,

21,6 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$,
Aqua destil. ad 225 ml

12 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$,
32 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$,
Aqua destil. ad 23 ml

24,4 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2 \text{H}_2\text{O}$,
10,8 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12 \text{H}_2\text{O}$,
Aqua destil. ad 45 ml,

Dle zjištěných údajů jsou tyto přípravky z neprosté většiny předepisovány internisty, dále gynekology a v minimální míře ambulantními gastroenterology a praktickými lékaři.

Natriumfosfátová projímadla se doporučují u mladších pacientů bez významného ledvinového, jaterního, srdečního či metabolického onemocnění, kteří odmítají přípravu látkami na bázi polyethylenglykolu kvůli nutnosti vypít velké množství tekutiny najednou. Při volbě natriumfosfátových projímadel se užívá jedna dávka večer před vyšetřením a druhá dávka ráno v den vyšetření. Tato výhoda, kdy si pacient může dávku tekutin a projímadla rozdělit do dvou dávek, je však u ambulantních pacientů zároveň i nevýhodou, protože právě ranní dávka může učinit ranní cestu k lékaři na vyšetření obtížnou.

Nicméně i tato projímadla mají své kontraindikace. Neměla by být předepisována osobám s dehydratací, hyperfosfatémií, hypokalcémií, hypernatrémií, acidózou, dále pacientům s renálním, kardiálním a jaterním selháním, pacientům se sníženou motilitou GIT ani u pacientů užívajících léky ovlivňující renin-angiotensinový systém či diuretika. Obecně by se také neměla předepisovat osobám s onemocněním ledvin v anamnéze, ani pacientům nad 60 let, kteří jsou na výkyvy vnitřního prostředí citliví. Předepisování těchto laxativ na obstipaci rovněž není doporučeno.

Magistraliter připravovaná laxativa dávají lékařům možnost individuálně upravit množství fosfátů v projímadle. Nemají však jasný, studiem ověřený, bezpečnostní profil. Navíc nejsou doprovázena informací pro pacienta, který tak neví, jaké nežádoucí účinky může očekávat a jak se při jejich výskytu chovat. Není zřejmé, jaké množství fosfátů je bezpečné, a ač používání těchto přípravků by mělo být ověřeno mnoha lety zkušeností, je na místě velká obezřetnost při jejich používání a pečlivé sledování a hlášení jakýchkoli nežádoucích účinků.

Tyto kazuistiky jsou současně připomenutím důležitosti hlášení nežádoucích účinků i při podání magistraliter připravených léčivých přípravků.

V-Penicilin a anafylaxe

Tento nahlášený případ nežádoucího účinku popisuje reakci 5letého pacienta na užití V-Penicilinu 250 mg.

Alergická anamnéza malého pacienta byla dle hlásitele negativní, celkově byla anamnéza bez nápadností. K léčbě akutní pulpitidy (zánět zubní dřeně) byl pacientovi předepsán V-Penicilin 250 mg v dávce 1 tableta á 8 hodin. Po užití první tablety se u pacienta objevila vyrážka nevelkého rozsahu, která postupně odezněla. Dle rozpisu užil pacient po 8 hodinách druhou

tabletu, která už vedla k masivní reakci – objevil se celotělový exantém, zvracení, třesavka, dušnost, spastické dýchání a otok levé tváře. Pacient byl rychlou záchrannou službou transportován do nemocnice. Stav pacienta se po rychlé aplikaci adrenalinu a kortikoidů upravil a pacient se uzdravil bez následků.

Tento případ ilustruje, jak rychlá a nečekaná může být anafylaktická reakce. Přestože výskyt alergických reakcí po fenoxymethylpenicilinu je všeobecně dobře znám, význam edukace

pacientů, resp. rodičů léčeného dítěte bývá podceňován. Reakce po užití první tablety měla být jakýmsi varováním před podáním další dávky a plně rozvinutou anafylaxi. V příbalovém letáku (PIL) V-Penicilinu je uvedeno: „Ihned přerušete léčbu a vyhledejte lékaře, pokud se u Vás vyskytne: alergická reakce ve formě kožní vyrážky, otok obličeje nebo dýchací obtíže.“ Upozornění rodičů dítěte na riziko alergické reakce, resp. doporučení přečtení této informace v PIL mohlo zabránit uvedeným dramatickým anafylaktickým reakcím.

Olanzapin a extrémní váhový přírůstek

Po šestiměsíčním užívání olanzapinu v denní dávce 10 mg došlo u 37letého pacienta se schizofrenií k váhovému přírůstku 14 kg.

V jiném případě, o kterém byl SÚKL informován, došlo u mladé ženy ve věku 25 let k nárůstu váhy o 20 kg během 4měsíční léčby olanzapinem pro schizoafektivní poruchu.

Při předepisování atypických antipsychotik je třeba vzít v úvahu možnost neúměrného zvýšení

hmotnosti a rizik s ním spojených. Obezita je rizikovým faktorem pro vznik metabolického syndromu, který je považován za jeden z nejvýznamnějších rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních onemocnění a diabetes mellitus 2. typu. V SPC olanzapinu je doporučeno pravidelně sledovat u léčených pacientů tělesnou hmotnost, např. před začátkem léčby, 4, 8 a 12 týdnů po zahájení léčby a následně každé tři měsíce.

Dobrá kompenzace psychického onemocnění

by neměla být vyvážena závažným poškozením metabolického a kardiovaskulárního stavu léčeného pacienta. Extrémní váhový přírůstek může navíc, zejména u pacientů s psychickými problémy, způsobit nebo prohloubit poruchy příjmu potravy. Pokud během léčby olanzapinem nebo jiným atypickým antipsychotikem dochází k setrvalému zvyšování tělesné hmotnosti nad únosnou mez, měla by být léčba změněna a pacientovi doporučena adekvátní změna stravy a fyzické aktivity.

Rituximab (MabThera) a reaktivace hepatitidy B

Riziko reaktivace hepatitidy B je dobře známé u řady léků potlačujících imunitu pacienta. Infekce virem hepatitidy B (HBV) je celoživotní, virus je přítomen v jaterních buňkách jak u tzv. inaktivních nosičů infekce (HBsAg pozitivních jedinců), tak u všech osob, které infekci prodělaly a jsou v současnosti HBsAg negativní. U těchto osob je v případě screeningu na serologické markery hepatitidy B přítomna pozitivita protilátek proti core antigenu viru (anti-HBc Ab). Imunitní systém pacienta kontroluje infekci a potlačuje replikaci viru v játrech, pokud však např. vlivem terapie oslabující imunitu pacienta dojde k narušení této kontroly, může dojít k nárůstu replikace viru v játrech a tzv. reaktivaci hepatitidy B (opětovná pozitivita virémie u inaktivního nosiče nebo její vzestup o více než 1 log oproti hodnotě před imunosupresivní léčbou), u HBsAg negativních osob (tedy pozitivních jen na anti-HBc protilátky) ještě předchází tzv. reverzní sérokonverze, tj. opětovná pozitivita HBsAg. Klinický obraz reaktivace hepatitidy B může být různý, od pouhého vzestupu jaterních transamináz (50 %) přes akutní hepatitidu s ikterem až po fulminantní selhání jater končící smrtí. Reaktivaci hepatitidy jsou nejvíce ohroženi pacienti s maligními lymfomy, nejrizikovější léčbou z hlediska reaktivace hepatitidy je rituximab, který navíc bývá často v léčebných protokolech kombinován s kortikosteroidy.

Rituximab (léčivý přípravek MabThera) je chimérická myší/lidská monoklonální protilátka, specificky se vážící na CD 20 antigen na povrchu B-lymfocytů. Je v současnosti používána k léčbě dospělých pacientů v indikacích: nonhodgkinské lymfomy, chronická lymfatická leukémie, revmatoidní artritida, granulomatóza s polyangiitidou a mikroskopickou polyangiitidou.

Jak je zmiňováno výše, riziko reaktivace hepatitidy B v důsledku léčby rituximabem je dlouho a dobře známé a SPC rituximabu dosud obsahovalo doporučení provádět před zahájením terapie screening na hepatitidu B u pacientů s rizikem infekce hepatidou B. Vzhledem k výskytu případů reaktivace s velmi závažným průběhem či smrtelným zakončením u pacientů, kteří nebyli před léčbou na hepatitidu B vůbec vyšetřeni (zaznamenali jsme je i u nás v ČR, viz kazuistiky), došlo v nedávné době ke změně těchto doporučení na doporučení provádět před léčbou screening u všech pacientů a ve všech indikacích. U všech pacientů s pozitivitou na HBV infekci je nezbytná adekvátní virostatická léčba k zabránění vzestupu virémie a vzplanutí hepatitidy B v průběhu a po ukončení terapie.

Kazuistiky k tomuto tématu pocházejí z našich hlášení.

Kazuistika č. 1.

Muž 42 let, od července 2007 léčený pro non-hodgkinský lymfom režimem R-CHOP (rituximab, cyklofosfamid, doxorubicin, vinkristin, prednison), po osmi cyklech chemoterapie konstatována remise onemocnění. Pacientovi nebyly v minulosti ani před léčbou vyšetřeny serologické markery virových hepatitid. Měsíc po ukončení léčby byl pacient přijat na interní oddělení pro ikterus a jaterní selhání, byla diagnostikována hepatitida B, spíše reaktivace chronické HBV infekce než akutní hepatitida B (negativita IgM anti-HBc). Pacientův stav se zhoršoval, progredovala jaterní encefalopatie a porucha syntetické funkce jater, pacient byl přeložen do transplantčního centra. Tam zahájena protivirová léčba (lamivudin, adefovir) a pacient byl zařazen na čekací listinu k transplantaci jater. Dva dny po přijetí pacient podstoupil ortotopickou transplantaci jater. Pacientovi byla k profylaxi rekurence hepatitidy B ve štěpu ponechána virostatická léčba (lamivudin, adefovir plus imunoglobulin proti hepatitidě B), 54 měsíců po transplantaci měl pacient dobrou funkci štěpu, bez rekurence HBV infekce, maligní lymfom byl rovněž v remisi.

Kazuistika č. 2

Muž 47 let, léčen pro non-hodgkinský lymfom tonsilly režimem R-CHOP, po 6ti cyklech dosaže-

no remise. 2 měsíce po ukončení chemoterapie byl přijat na infekční oddělení pro ikterus. Diagnostikováno akutní jaterní selhání, zahájena terapie virostatiky (lamivudin, adefovir), přesto během 2 týdnů další zhoršení syntetické jaterní funkce a rozvoj jaterní encefalopatie, pacient odeslán do transplantčního centra a zařazen na čekací listinu. 16. den po přijetí podstoupil pacient transplantaci jater, dostal profylaxi k rekurenci hepatitidy B (lamivudin, adefovir, imunoglobulin proti hepatitidě B), pacient 46 měsíců po transplantaci žil, bez rekurence hepatitidy B, lymfom v remisi.

Kazuistika č. 3

Muž 51 let, s anamnézou hepatitidy B (diagnostikována v roce 1972), pacient léčen pro non-hodgkinský lymfom, zahájena terapie R-CHOP. V době zahájení terapie měl pacient normální jaterní testy, ultrazvukové i CT vyšetření jater ukázalo normální morfologii. U pacienta nebyla zahájena protivirová terapie, během druhého

měsíce protinádorové terapie došlo u pacienta k rozvoji ikteru a bylo diagnostikováno akutní jaterní selhání. Byla zahájena terapie lamivudinem, přesto se stav pacienta nadále zhoršoval, progredovala jaterní encefalopatie. Pacient byl přeložen na oddělení hepatogastroenterologie, zde podstoupil katetrizaci hepatální žíly a transjugulární biopsii, která odhalila fibrotickou cholestatickou hepatitidu, bez známek portální hypertenze. Pacientův stav se nadále zhoršoval, o týden později zemřel.

Výše popsané kazuistiky ilustrují důležitost doporučení vyšetřit všechny pacienty před léčbou na serologické markery hepatitidy B a v případě positivity je léčit adekvátní protivirovou terapií v průběhu a po skončení protinádorové terapie. K reaktivaci HBV infekce dochází často až po ukončení chemoterapie (viz kazuistiky 1, 2), patrně na podkladě ztráty imunitní kontroly replikace s významným vzestupem virémie během léčby, následované vystupňovanou imunologic-

kou odpovědí pacienta po ukončení léčby, což vede k vzplanutí nemoci (flare up). Dodržování těchto doporučení může snížit rizika poškození pacientů léčbou.

Literatura

1. Husa P, Plíšek S, et al. Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství a České hepatologické společnosti České lékařské společnosti J. E. Purkyně. *Klin mikrobiol inf lék* 2008; 14(1): 36–44.
2. Šperl J. Reaktivace chronické hepatitidy B. *Vnitřní Lékařství* 2013; 59(7): 591–596.
3. Šperl J, Frankova S, et al. Urgent liver transplantation for chemotherapy-induced HBV reactivation: a suitable option in patients recently treated for malignant lymphoma; *Transplantation Proceedings* 2013 Sep; 45(7): 2834–7.

Anavenol – zrušení registrace

Po dohodě Státního ústavu pro kontrolu léčiv a společnosti Zentiva, k. s. Praha dochází k ukončení výroby a distribuce léčivého přípravku Anavenol (dihydroergokristin, rutosid a eskulin). Během prvního čtvrtletí roku 2014 bude zrušena registrace tohoto přípravku.

Rozhodnutí zrušit registraci přípravku Anavenol vzniklo na základě přehodnocení přípravků s obsahem námelových alkaloidů, které provedl Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA). Dle závěrů tohoto hodnocení jsou doporučena významná omezení v používání léčivých přípravků s obsahem námelových alkaloidů z důvodů zvýšeného rizika fibrózy a ergotismu. Fibróza (retroperitoneální, srdeční, plicní a pleurální) může být závažná a někdy i smrtelná onemocnění, které bývá obtížně diagnostikovatelné kvůli opožděnému rozpoznání příznaků a může být ireverzibilní. Dle závěrů hodnocení se

přípravky s obsahem námelových alkaloidů nemají nadále používat k léčbě poruch spojených s nedostatečnou krevní cirkulací, protože popsané přínosy léčby nepřevažují možná rizika s ní spojená.

Přípravek Anavenol byl registrován v indikaci „léčba chronické žilní insuficience, posttrombotického syndromu, posttraumatické cirkulační poruchy (po imobilizaci dolních končetin); jako adjuvans při ulcus cruris a tromboflebitidách“ pouze v České republice a na Slovensku. Obsahuje látku dihydroergokristin ze skupiny námelových alkaloidů, která byla zahrnuta do celoevrop-

ského přehodnocení. Od 11. 11. 2013 již není Anavenol dodáván do distribuční sítě a po jeho doprodeji z lékáren již nebude nadále dostupný.

Náhradu přípravku Anavenol by měl každý lékař posoudit individuálně pro každého pacienta.

Jako možná náhrada v indikaci léčby chronické žilní insuficience jsou k dispozici jiné přípravky z ATC skupiny C05 – Vazoprotektiva, venofarmaka, podskupiny C05C Látky stabilizující kapiláry. Dostupné jsou tyto přípravky: Aescin-Teva (escin), Antistax (extract z vitis viniferae folii), Ascorutin (rutosid, kys. askorbová), Cilkanol (troxerutin), Cyclo 3 Fort (hesperidin, kys. askorbová, extract rusci), Detralex (flavonoidy, diosmin), Ginkor Fort (extract Ginkgo bilobae, troxerutin, heptaminol), Glyvenol 400 (tribenosid), Reparil-Drageés (escin), Venoruton 300, Venoruton Forte (oxerutin). ■

Diacerein – pozastavení registrace

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) na svém říjnovém jednání doporučil pozastavení registrace léků s obsahem diacereinu v celé EU. Doporučení následuje celkové přehodnocení přínosů a rizik léčby diacereinem zahájené koncem loňského roku, jehož závěrem bylo, že přínosy léčby diacereinem nepřevyšují jeho rizika.

Přehodnocení bylo zahájeno na podnět Francouzské lékové agentury (ANSM) na podkladě obav z nežádoucích účinků diacereinu. Jednalo se především o známé nežádoucí účinky diacereinu jako je průjem, který byl hlášen u velkého počtu léčených osob a v některých případech probíhal těžce či vedl ke komplikacím (1 úmrtí), a dále o hepatotoxicitu – bylo zaznamenáno kolem 40ti závažných případů poškození jater včetně jednoho fatálního. Zároveň Francouzská léková agentura posoudila důkazy přínosu diacereinu v léčbě osteoartrózy jako slabé. Výbor PRAC přehodnocení diacereinu uzavřel se stejným závěrem: přínosy léčby nejsou studiemi dostatečně prokázány a nepřevyšují její rizika.

Průjmy se při léčbě diacereinem vyskytují velmi často, dle některých studií až u třetiny všech léčených osob. Diacerein má laxativní účinek, jemu příbuzné látky jsou obsaženy v extraktu senny, používaném jako projímadlo. I když se průjmy většinou objevují na počátku léčby a po několika týdnech se zlepšují, jsou doloženy i případy pozdního nástupu průjmů a průjmů s chronickým prů-

během, včetně několika velmi závažných. Možné poškození jater je rovněž doloženým nežádoucím účinkem diacereinu. Diacerein je antrachinonový derivát, antrachinony jsou známé hepatotoxické látky. I když je výskyt závažných případů hepatotoxicity velmi vzácný vzhledem k celkovému počtu léčených osob, bylo toto riziko posouzeno jako neslučitelné s nedostatečně doloženým léčebným přínosem diacereinu.

Diacerein patří mezi tzv. SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs) – symptomatické pomalu působící léky pro léčbu osteoartrózy (OA). Inhibuje produkci a aktivitu pro-zánětlivých, pro-katabolických cytokinů jako je interleukin 1 beta, který hraje důležitou roli při vzniku zánětu a rozpadu kloubní chrupavky. SYSADOA jsou definovány jako léky, které zlepšují bolest a funkci kloubu s určitým zpožděním (2–6 týdnů), ale příznivý účinek přetrvává ještě po skončení léčby po dobu dalších 2–3 měsíců. Profitem účinku se proto SYSADOA striktně odlišují od rychle působících analgetik a nesteroidních antirevmatik. Jsou doporučovány k léčbě symptomatické

OA II.–III. stadia dle Kellgrena-Lawrence. Kromě diacereinu patří mezi SYSADOA například chondroitin sulfát, glukosamin sulfát, kyselina hyaluronová nebo výtažek z avokáda a sojových bobů (ASU). Obdobně jako u diacereinu se vesměs jedná o látky, jejichž účinek buď není dostatečně doložen, nebo je jen velmi mírný. Chybí také studie, které by srovnávaly účinnost látek ze skupiny SYSADOA mezi sebou. U ostatních látek z této skupiny však nebyly hlášeny tak závažné nežádoucí účinky, jako je hepatotoxicita u diacereinu.

V ČR je registrován jediný lék s obsahem diacereinu – přípravek Arthrodar. Jeho indikací je specifická dlouhodobá perorální léčba degenerativních kloubních onemocnění (osteoartróza a příbuzná onemocnění) u dospělých.

Doporučení výboru PRAC se stane právně závazným pro všechny státy EU až po potvrzení Koordinační skupinou pro MRP/DCP procedury (CMDh), resp. následným schválením Evropskou komisí.

Zdroje:

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Diacerein-containing_medicines_for_oral_administration/human_referral_prac_000010.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f ■

Perorální ketokonazol – pozastavení registrace

Přípravek Nizoral tablety (s obsahem ketokonazolu) již nebude dostupný. Jeho registrace je pozastavena pro riziko hepatotoxicity.

Ketokonazol ve formě tablet byl v EU registrován ve 20 členských státech včetně ČR v těchto indikacích:

Infekce kůže, vlasů a sliznic vyvolané dermatofyty a/nebo kvasinkami, které nelze léčit topickými přípravky z důvodu lokalizace nebo rozsahu léze nebo hluboké infekce kůže (*dermatofytóza, pityriasis versicolor, Mallasezia folliculitis, kožní kandidóza, chronická mukokutánní kandidóza,*

orofaryngeální a ezofageální kandidóza, chronická rekurentní vaginální kandidóza) a dále u systémových mykotických infekcí (*parakokcidiomykóza, histoplazmóza, blastomykóza*).

Vzhledem k tomu, že ketokonazol významně inhibuje steroidogenezi, byl mimo schválené indikace používán (tzv. použití off-label) také v endokrinologii (k léčbě Cushingova syndromu, McCune-Albrightova syndromu).

Již v minulém čísle Zpravodaje (3/2013) jsme informovali o závěru přehodnocení ketokonazolu výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury.

Toto hodnocení potvrdilo, že:

- podávání perorálních přípravků s obsahem ketokonazolu je spojeno s rizikem závažné hepatotoxicity, která byla nejlépe prokázána při posouzení kauzální souvislosti s fatálními/život ohrožujícími případy hepatotoxicity
- není možné nalézt mykotickou infekci, u níž by míra hepatotoxicity mohla být vyvážena dostatečně opodstatněným

přínosem léčby, zejména když jsou pro mykotické infekce v současnosti dostupné jiné bezpečnější léčebné alternativy

- není možné nalézt žádná další přijatelná opatření, která by snížila rizika perorálního podávání ketokonazolu v antimykotické léčbě na přijatelnou úroveň. Hepatotoxita byla u ketokonazolu hlášena při doporučené denní dávce (200 mg) a začala se rozvíjet obvykle po 1–6 měsících, ale byly dokumentovány i případy, kdy k rozvoji hepatotoxicity došlo dříve než za 1 měsíc, proto navrhovaná opatření související s omezením délky léčby a s preskripčním omezením nejsou považována za dostatečná k zmírnění rizika.

Na základě těchto závěrů Evropská léková agentura doporučila pozastavení registrací perorálních přípravků obsahujících keto-

konazol v celé Evropské unii. Toto doporučení bylo schváleno Evropskou komisí 11. 10. 2013 a tím nabylo právní platnost ve všech státech EU. V ČR je jediným perorálním přípravkem s obsahem ketokonazolu přípravek Nizoral tablety. Tento přípravek bude proto v dohledné době stažen z trhu a nebude dostupný k poskytování zdravotní péče.

Lékaři by neměli dále předepisovat perorální ketokonazol a měli by převést pacienty s mykotickými infekcemi na alternativní a bezpečnější léčbu (itraconazol, flukonazol). Stejně budou muset být převedeni na alternativní léčbu i pacienti, u kterých je perorální ketokonazol používán off-label k inhibici steroidogeneze.

Alternativními možnostmi antimykotické léčby jsou přípravky s obsahem itraconazolu (přípravky Prokanazol, Sporanox) nebo flukonazolu (přípravky Apo-fluconazol, Di-

flucan, Fluconazol Aurobindo, Fluconazol PMCS, Forcan – 150, Mycomax, Mycosyst, Mykohexal).

Přípravky s obsahem itraconazolu jsou preskripčně omezeny na určité odbornosti a přípravky s obsahem flukonazolu mají indikační omezení úhrady: (viz <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> – zadat název přípravku/vyhledat/kliknout na název v tabulce/zvolit Ceny a úhrady).

Proto se celková léčba mykotických infekcí v ČR přesune od praktických lékařů do ambulancí dermatologů, event. jiných odborných lékařů.

Topické formy ketokonazolu (jako krémy, šampony, masti) mohou být dále používány – množství celkově absorbovaného ketokonazolu z těchto forem je velmi malé a není spojené s rizikem hepatotoxicity. ■

SABA (krátkodobě působící beta-2 agonisté) – omezení použití v porodnických indikacích

Přípravek Gynipral (s obsahem hexoprenalinu) již nebude nadále dostupný. Důvodem je pozastavení registrace všech přípravků s obsahem SABA pro indikace v porodnictví, které jsou ve formě tablet nebo čípků. Injekční formy těchto přípravků mohou být používány v indikaci tokolýzy pouze s novými omezeními.

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské lékové agentury přehodnotil přínosy a rizika léčby vysokými dávkami SABA (short-acting beta-agonists, krátkodobě působící beta-2 agonisté) v porodnických indikacích. Přehodnocení potvrdilo zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků pro matku i pro plod při dlouhodobé aplikaci SABA. Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům a pouze omezeným údajům, které by podporovaly přínosy léčby SABA ve formě tablet nebo čípků při krátkodobé i dlouhodobé tokolýze, výbor PRAC došel k závěru, že rizika těchto přípravků převažují nad přínosy a doporučil, aby nebyly již dále v gynekologických indikacích používány.

Přehodnocení se týkalo také injekčních forem těchto přípravků, které jsou používány v indikaci tokolýzy. Injekční formy jsou dostatečně účinné k potlačení děložních kon-

trakcí při krátkodobé aplikaci (do 48 hodin). Během tohoto časového intervalu je možné provést základní důležité kroky ke zlepšení zdravotního stavu dítěte, než dojde k porodu. Výbor PRAC došel k závěru, že přínosy při použití injekčních forem převažují nad kardiovaskulárními riziky a tudíž injekční formy mohou být dále používány při dodržení stanovených podmínek: injekční formy SABA v gynekologické indikaci mají být používány k potlačení děložních kontrakcí pouze při krátkodobé aplikaci, ne déle než 48 hodin, u žen ve 22.–37. týdnu těhotenství, pod dohledem specialisty a za monitoringu stavu dítěte i matky. V zemích EU, ve kterých jsou SABA registrovány i v indikaci pro obrat plodu (metoda pro upravení správné pozice plodu před porodem) a v jiných akutních situacích, výbor PRAC doporučuje tyto indikace zachovat. Dále výbor PRAC doporučuje revizi informací doprovázejících tyto léčivé

přípravky s cílem posílit upozornění týkající se kardiovaskulárních rizik. Látky ze skupiny SABA nesmí být použity u žen s anamnézou srdečního onemocnění. Během léčby musí být monitorovány srdeční funkce.

Přehodnocení se týkalo látek fenoterol, hexoprenalin, isoxsuprin, ritodrin, salbutamol a terbutalin, používaných v porodnických indikacích. V ČR jsou registrovány pouze přípravky obsahující hexoprenalin. Přípravky s obsahem SABA určené k léčbě astmatu nebyly součástí hodnocení, jejich používání není nikterak ovlivněno doporučeními pro porodnické indikace.

Doporučení výboru PRAC jednohlasně schválila Koordinační skupina pro MRP/DCP procedury (CMDh), proto je toto doporučení nyní právně závazné a má být implementováno ve všech členských státech EU. U přípravků SABA ve formě tablet nebo čípků, které mají pouze porodnickou indikaci, bude zrušena registrace a všechny tyto přípravky budou staženy z trhu nejpozději do 25. 11. 2013. V České republice se jedná pouze o přípravek Gynipral 0,5 mg tablety, který již nebude dále dostupný. ■

Hydroxyethyl škrob – omezení používání

Výbor PRAC doporučuje významná omezení v používání přípravků s obsahem hydroxyethyl škrobu v intenzivní medicíně. Jsou nadále kontraindikovány pro podávání pacientům se sepsí, popáleninami nebo kriticky nemocným pro riziko zvýšené mortality nebo poškození ledvin.

Hydroxyethyl škrob (HES) je umělá koloidní náhrada pro doplnění intravaskulárního objemu, používaná v intenzivní medicíně.

Hodnocení přípravků obsahujících HES bylo zahájeno z podnětu německé lékové agentury (BfArM) na základě studií, které prokázaly v souvislosti s užíváním HES zvýšené riziko mortality u septických pacientů^{1,2} a zvýšené riziko poškození ledvin vyžadující dialýzu u kriticky nemocných pacientů^{1,2,3}.

Protože výsledky těchto studií byly extrapolovány na celou populaci léčených pacientů, farmakovigilanční výbor PRAC v červnu 2013 doporučil pozastavení registrací těchto přípravků u všech skupin pacientů. Držitelé registrací těchto přípravků však vyžádali nové přehodnocení, v jehož rámci byly spolu s informacemi již jednou hodnocenými přezkoumány i nové informace (včetně nových studií, které nebyly hodnoceny v původním hodnocení), dále byly přezkoumány nové návrhy opatření na minimalizaci rizika (včetně omezení používání a závazků farmaceutických společností provést dodatečné klinické studie).

Výbor PRAC došel k závěru, že výsledky původních studií nejsou přímo extrapolovatelné na celou populaci všech léčených pacientů. HES prostupuje cévní stěnou a kumuluje se v organismu, zejména v kůži a ledvinách, což může vést k poškození renálních funkcí. K významnému průniku HES z cévního systému do organismu dochází především u stavů, kde je přítomna celková zánětlivá reakce vedoucí k významně zvýšené propustnosti cévní stěny, jako je tomu u sepsí (doloženo studiemi u septických pacientů^{1,2}) a jako je předpokládáno u závažných popálenin. Pokud cévní stěna není významně propustná, lze očekávat mnohem nižší extravaskulární únik HES a převahu léčebných výhod pro pacienty v intenzivní péči, především možnost rychlého doplnění akutních krev-

ních ztrát. Léčebnými alternativami HES jsou buďto jiné koloidní roztoky (albumin, želatiny), krystaloidní roztoky nebo krev. Všechny mohou mít závažné nežádoucí účinky a nejsou dostupné údaje, které by jasně doložily výhody jednoho typu léčby nad druhou.

Na základě dostupných informací výbor PRAC posuzoval, zda existuje skupina pacientů, pro které by léčba HES byla přínosná. Výsledky hodnocení naznačují, že by takovou skupinou mohli být pacienti s akutní hypovolémií při nekomplikovaných traumatech a pacienti s akutní hypovolémií vzniklou během plánovaného chirurgického výkonu. Výbor PRAC si vyžádal provedení klinických studií u těchto pacientů, aby byly doplněny dosud chybějící údaje.

Pro současné používání HES v klinické praxi jsou na základě dostupných údajů o účinnosti a bezpečnosti^{1,2,3,4,5,6} důležité následující závěry:

- HES se nemá používat u pacientů s popáleninami, u septických a kriticky nemocných pacientů kvůli zvýšenému riziku mortality a poškození ledvin.
- HES mohou být používány u pacientů s akutní hypovolémií (způsobenou akutní ztrátou krve) v případě, že alternativní léčba krystaloidy není dostatečná. HES musí být podáván v co nejmenší účinné dávce. Léčba musí trvat co nejkratší dobu a nesmí přesáhnout 24 hodin. U pacienta musí být monitorovány hemodynamické parametry a léčba musí být ukončena, jakmile je pacient hemodynamicky stabilizován.
- Použití HES je kontraindikováno u pacientů s poškozením ledvin. Použití HES se musí okamžitě ukončit v případě objevení příznaků poškození ledvin. Bylo zaznamenáno častější používání dialýzy po dobu až 90 dní od podání HES, proto by po podání HES měla být sledována funkce ledvin.

- Podání HES je kontraindikováno u pacientů s těžkou koagulopatií. Podávání HES musí být zastaveno při prvních projevech koagulopatie. V případě opakovaného podání HES musí být u pacienta sledovány koagulační parametry.

Tato doporučení výboru PRAC byla potvrzena většinou hlasů na jednání Koordinační skupiny pro MRP/DCP procedury CMD(h) v říjnu 2013. Vzhledem k tomu, že nedošlo k jednohlasnému schválení, bude nyní následovat jednání Evropské Komise, která přijme konečné právně závazné rozhodnutí pro všechny státy EU.

Literatura

1. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367(2): 124–34.
2. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2): 125–39.
3. Myburgh J, Finder S, Bellomo R et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367: 1901–11.
4. Annane D, et al. CRISTAL: Colloids Compared to Crystalloids in Fluid Resuscitation of Critically Ill Patients: A Multinational Randomised Controlled Trial. NCT00318942. Available on: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00318942>.
5. Siegemund M. Firstly presented at European Society of Anaesthesiology conference 2012. Basel Study for Evaluation of Starch (130;0.4) Infusion in Septic Patients: BaSES (130;0.4) Trial, listed at <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00273728>.
6. Rational Fluid Therapy in Germany (RaFTinG). Available on ClinicalTrials.gov (NCT01122277) last updated on 07 July 2011: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122277?term=NCT01122277&rank=1>. ■