

# Nežádoucí účinky léčiv

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

## Diane-35, Chloe, Minerva a Vreya – změny ve způsobu používání

Diane-35 a generické přípravky Chloe, Minerva a Vreya mají riziko VTE srovnatelné s kombinovanou hormonální antikoncepcí 2. a 3. generace. Po posouzení tohoto rizika individuálně pro každou pacientku je možné použít tyto přípravky pouze k léčbě středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům, pokud selhaly jiné možnosti léčby, a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku.

V 1. letošním čísle Zpravodaje jsme informovali o celoevropském přehodnocení poměru přínosů a rizik léčivých přípravků s obsahem cyproteron acetátu a ethinylestradiolu (Diane-35 a generické přípravky Chloe, Minerva a Vreya), které jsou určeny k léčbě akné a jiných androgen-dependentních stavů. Přesto, že tyto přípravky mají obdobné složení jako kombinovaná hormonální antikoncepce, nemají schválenou indikaci pro používání jako antikoncepce.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčivých přípravků (PRAC) Evropské léčkové agentury zahájil hodnocení zaměřené především na riziko žilního tromboembolismu (VTE). Přehodnocení potvrdilo již známou skutečnost o zvýšeném riziku rozvoje VTE spojenou s užíváním těchto přípravků. Toto riziko je 1,5–2krát vyšší při užívání uvedených přípravků ve srovnání s perorálními kontraceptivy obsahujícími levonorgestrel a je srovnatelné s kontraceptivy obsahujícími gestoden, desogestrel nebo drospirenon. Pokud jde o riziko arteriálního tromboembolismu, existují pouze omezené údaje, avšak naznačují, že toto riziko je nižší než riziko rozvoje VTE.

Dále bylo zjištěno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku užívání těchto přípravků a dále při přechodu z jiné perorální hormonální antikoncepce na Diane-35 a ostatní generické přípravky po intervalu bez antikoncepce delším než 1 měsíc.

Účinnost přípravku Diane-35 a ostatních generických přípravků v indikaci léčby středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku byla prokázána ve více než 30 klinických studiích.

V indikaci léčby androgenní alopecie a akné bez rysů hyperandrogenismu PRAC rozhodl, že rizika převažují nad přínosy léčby, které nejsou dostatečně doloženy, a tyto indikace byly zrušeny.

Evropská komise závěry hodnocení výborem PRAC potvrdila, čímž nabyly platnosti pro všechny státy EU. Na doporučení Evropské komise budou přípravky zařazeny mezi přípravky podléhající dalšímu sledování. Proto budou v SPC i příbalové informace označeny symbolem černého trojúhelníku. Prosíme proto lékaře o pečlivé sledování léčených pacientek a hlášení všech podezření na možný nežádoucí účinek na SÚKL (viz <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).

### Informace pro lékaře

- Diane-35 a ostatní generické přípravky mají být používány pouze k léčbě středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku.

## Obsah

### NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Diane-35, Chloe, Minerva a Vreya – změny ve způsobu používání

► strana 1

Diklofenak – kardiovaskulární riziko obdobné jako u koxibů

► strana 2

Ketokonazol – pozastavení registrace jeho perorálních forem

► strana 3

Kodein v analgetické indikaci – nové kontraindikace u dětí a kojících žen

► strana 3

Metoklopramid – omezení používání

► strana 4

Zolpidem a hodnocení rizika zvýšeného útlumu druhý den po užití

► strana 5

Varilrix, Priorix-Tetra a průlomové infekce u očkovanych dětí v roce 2013

► strana 5

### 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. Eva Jirsová



- Diane-35 a ostatní generické přípravky mohou být používány k léčbě akné pouze tehdy, pokud byly vyčerpány ostatní možnosti léčby (lokální léčba akné, antibiotika).
- Diane-35 a ostatní generické přípravky jsou hormonální kontraceptiva (i když to není jejich schválená indikace), proto nesmí být kombinovány s jinými přípravky hormonální antikoncepce.
- Lékaři by si měli být vědomi rizik tromboembolismu při předepisování těchto léčivých přípravků a diskutovat s pacienty rizikové faktory jako jsou např. **věk nad 35 let, kouření, obezita a dlouhodobá imobilizace.** ■

## Diklofenak – kardiovaskulární riziko obdobné jako u koxibů

Vzhledem k tomu, že riziko arteriálních trombotických příhod je u diklofenaku při celkové léčbě obdobné jako u koxibů, je třeba přijmout stejná opatření pro léčbu pacientů s kardiovaskulárními riziky, jako je tomu u koxibů.

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské léčkové agentury (EMA) hodnotil kardiovaskulární rizika celkového podávání diklofenaku (ve formě tablet, tobolek nebo injekcí) a došel k závěru, že jsou obdobná, jako u skupiny selektivních COX-2 inhibitorů (koxibů). Týká se to především užívání vysokých dávek diklofenaku (150 mg denně) a dlouhodobé léčby. Výbor PRAC uzavřel, že přínosy léčby diklofenakem stále převyšují rizika, je však třeba zavést stejná bezpečnostní opatření pro diklofenak jako pro koxiby.

Bezpečnost nesteroidních antirevmatik (NSA) je v EU průběžně sledována jak Evropskou lékovou agenturou, tak národními lékovými agenturami. V letech 2005, 2006 a 2012 proběhla celoevropská přehodnocení, která potvrdila, že celá skupina NSA má mírně zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod, které v některých případech může způsobit infarkt myokardu nebo cévní mozkovou příhodu, obzvláště při dlouhodobém užívání vysokých dávek. Informace doprovázející všechny přípravky ze skupiny NSA již z té doby obsahují upozornění na možná rizika a doporučují užívání co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k odstranění potíží.

Současné přehodnocení diklofenaku bylo zahájeno v říjnu 2012 poté, co při přehodnocení celé skupiny NSA bylo zjištěno, že riziko kardiovaskulárních nežádoucích účinků je u diklofenaku vyšší než u ostatních tradičních NSA a obdobné vysoké jako u koxibů.

Výbor PRAC posoudil všechny dostupné údaje včetně několika nových kohortových a case-control studií, post-hoc analýzy údajů z programu MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term)<sup>1</sup> a metaanalýzy provedené skupinou Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration<sup>2</sup>, která zahrnula přes 600 klinických studií.

Podle této metaanalýzy bylo riziko velkých cévních příhod oproti placebo zvýšeno zhruba o 1/3 u koxibů (RR 1,37, 95% CI 1,14–1,66; p=0,0009) i u diklofenaku (1,41, 1,12–1,78; p=0,0036), a to převážně kvůli zvýšení počtu velkých koronárních příhod (koxiby: 1,76, 1,31–2,37; p=0,0001; diklofenak: 1,70, 1,19–2,41; p=0,0032). Ve srovnání s placebem způsobila léčba koxiby nebo diklofenakem navíc přibližně 3 velké cévní příhody na 1000 léčených za rok, z nich jedna způsobila úmrtí. V populaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl nárůst velkých cévních příhod o 7–8, z nich 2 způsobily úmrtí. Riziko je závislé na dávce, avšak nelze je vyloučit pro jakékoli dávky diklofenaku, obzvláště u pacientů s již existujícími komorbiditami.

### Doporučení pro lékaře

- Užívání diklofenaku je kontraindikováno u pacientů s prokázaným městnavým srdečním selháním (NYHA klasifikace II–IV), ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním onemocněním, nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Pacienti s významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhodu (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) mohou být léčeni diklofenakem až po důkladném zvážení nutnosti léčby.
- Protože kardiovaskulární rizika diklofenaku se mohou zvyšovat se zvyšující se dávkou a délkou užívání, je doporučeno podávat co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k odstranění potíží.
- U pacientů, kteří pravidelně užívají diklofenak, by měl lékař při další návštěvě přehodnotit nutnost léčby a zvážit potřebu dalšího užívání s ohledem na uvedené nové informace.

### Více o diklofenaku

Diklofenak je registrován v přípravcích k léčbě bolesti a zánětu při mnoha potížích včetně artrózy a akutních muskuloskeletálních potíží. V EU je dostupný v celé řadě léčivých přípravků a lékových forem. Současné přehodnocení se týká pouze forem k celkovému podání, jako jsou tablety, tobolky, čípky nebo injekce. Závěry hodnocení se nevztahují na formy podávané místně na kůži (včetně náplastí) a na oční kapky.

Diklofenak patří mezi nesteroidní antirevmatika. Tradiční NSA působí tak, že blokují účinky dvou enzymů cyklo-oxygenáza (COX), COX-1 a COX-2, čímž vyvolávají sníženou tvorbu prostaglandinů. Některé z prostaglandinů se účastní na vyvolání bolesti a zánětu v místech poškození organismu. Snížení produkce prostaglandinů vede ke snížení bolesti a příznaků zánětu. V současném hodnocení byl spolu s diklofenakem hodnocen především ibuprofen a naproxen z tradičních NSA a dále selektivní COX-2 inhibitory (koxiby).

V České republice jsou dostupné tyto přípravky s obsahem diklofenaku k celkovému podání: Diclofenac AL, Diclofenac AL Retard, Neodolpasse, Flector EP Rapid, Olfen, Voltaren Retard, Voltaren, Voltaren Actigo Extra, Voltaren Rapid, Veral, Veral Retard, Uno, Dolmina, Myogit, Almiral, Dicloream, Dicloream Retard, APO-Diclo, Diclofenac Duo Pharnaswiss.

### Literatura

1. Krum H, Swergold G, Gammaioni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012; 30(6): 342–50.
2. Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9. ■

## Ketokonazol – pozastavení registrace jeho perorálních forem

Podle doporučení Evropské lékové agentury již nemá být ketokonazol používán k celkové léčbě mykotických infekcí pro riziko hepatotoxicity.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) doporučil pozastavit registraci perorálních přípravků obsahujících ketokonazol v celé Evropské unii s ohledem na riziko hepatotoxicity. V České republice je registrován jediný perorální přípravek s ketokonazolem, a to Nizoral tablety. Závěry přehodnocení se netýkají lokálně podávaných forem ketokonazolu (tj. krémů, mastí, šamponu apod.).

Doporučení pozastavit registraci vychází z komplexního přehodnocení poměru přínosů/risik perorálního ketokonazolu, zahájeného v červenci 2011 na podnět Francie. Francouzská léková agentura totiž z důvodu výskytu vysokého počtu jaterních poškození zaznamenaných v souvislosti s celkovým užíváním ketokonazolu a s ohledem na dostupnost bezpečnějších léčebných alternativ pozastavila registraci perorálního ketokonazolu a současně vyzvala EMA k zahájení přehodnocení.

V České republice nebyl na SÚKL žádný případ hepatotoxicity v souvislosti s perorálním ketokonazolem hlášen.

Výbor CHMP po zhodnocení všech dostupných údajů o perorálním ketokonazolu a riziku hepatotoxicity, včetně doporučení skupiny expertů na léčbu mykotických infekcí, dospěl k závěru, že přestože jaterní poškození je známým nežádoucím účinkem azolových antimykotik, jeho četnost a závažnost po podání perorálního ketokonazolu byla vyšší než u jiných antimykotik. Hlášené pří-

pady hepatotoxicity zahrnovaly hepatitidu, cirhózu jater a jaterní selhání včetně případů končících smrtí či vyžadujících transplantaci jater. Nástup hepatotoxicity se většinou objevoval mezi jedním až šesti měsíci po začátku terapie, ale byl rovněž hlášen dříve než za 1 měsíc od začátku terapie a při doporučené denní dávce 200 mg. Navrhovaná opatření ke snížení rizika jako omezená doba léčby nebo omezení na použití u pacientů refrakterních k jiné léčbě nebo jinou léčbu netolerujících a omezení předpisu na lékaře zkušené v léčbě vzácných plísnivých infekcí nebyla uznána jako dostatečná ke snížení rizika hepatotoxicity na přijatelnou úroveň. Výbor CHMP během přehodnocení rovněž dospěl k závěru, že klinický přínos perorálního ketokonazolu je nejistý. Studie účinnosti perorálního ketokonazolu jsou omezené a nebyly prováděny dle aktuálně platných standardů. Rovněž nejsou k dispozici údaje podporující účinnost ketokonazolu v situacích, kdy jiná léčba selhala nebo není tolerována anebo se objevila rezistence. Navíc je dostupná alternativní léčba. Výbor CHMP proto dospěl k závěru, že přínosy antimykotické léčby perorálním ketokonazolem nepřevyšují rizika vzhledem k vysokému počtu jaterních poškození a dostupnosti bezpečnější alternativní terapie.

Perorální ketokonazol není nadále v léčbě mykóz doporučován a lékaři by jej neměli předepisovat, u pacientů užívajících v současnosti perorální ketokonazol pro mykotickou infekci je vhodné při další kontrole zvážit ukončení léčby či výměnu za vhodný

alternativní lék. Topické formy ketokonazolu (jako krémy, šampony, masti) mohou být nadále používány, protože množství absorbovaného ketokonazolu z těchto forem je velmi malé. Vhodné alternativní léky jsou např. antimykotika s obsahem flukonazolu či itraconazolu.

Závěr výboru CHMP byl poslán Evropské komisi, která vydá právně závazné rozhodnutí pro celou EU.

### Více o ketokonazolu

Ketokonazol patří mezi systémová azolová antimykotika – syntetické látky, představované jednak staršími imidazoly (mikonazol a ketokonazol), jednak novějšími triazololy (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol). Mechanismus účinku azolových antimykotik je společný, spočívá v inhibici enzymů konečné fáze syntézy ergosterolu v membráně hub (inhibice CYP450P3A). Azolová antimykotika působí fungistaticky, v některých případech až fungicidně.

Azolová antimykotika mají poměrně významný interakční potenciál, na který by nemělo být při jejich preskripci zapomeno. Interakce jsou zapříčiněny především neúplnou specifitou účinku výhradně vůči cytochromu P450 houby, tato specifita je výrazně vyšší u triazolových derivátů oproti imidazolům. Z nejvýznamnějších interakcí lze uvést perorální antikoagulantia (warfarin), perorální antidiabetika, makrolidová antibiotika, cyklosporin, takrolimus, blokátory kalciových kanálů aj. Itraconazol dále působí jako inhibitor střevního p-glykoproteinu, což při současném užívání digoxinu vede až k několikanásobným nárůstům jeho hladin. ■

## Kodein v analgetické indikaci – nové kontraindikace u dětí a kojících žen

Kodein je kontraindikován pro léčbu bolesti u dětí a mladistvých do 18 let po tonsilektomii a adenotomii, u kojících žen a u osob, které jsou CYP2D6 ultra-rychlými metabolizéry. Nemá se podávat žádnému pacientovi, který má dýchací obtíže.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) přehodnotil bezpečnost léků s obsahem kodeinu při použití u dětí za účelem zmírnění bolesti a doporučil řadu opatření.

Tato opatření vyplynula z přehodnocení zpráv o dětech, u nichž se vyvinuly závažné

nežádoucí účinky či zemřely po požití přípravků ke zmírnění bolesti obsahujících kodein. Většina případů se objevila po chirurgickém odstranění tonsil nebo adenoidní vegetace pro obstrukční spánkovou apnoe.

Kodein je opiod, používaný jako lék proti bolesti pro dospělé a děti. V těle pacienta

je přeměňován na morfin. Děti, které trpěly vážnými nežádoucími účinky, byly tzv. ultra-rychlými metabolizéry kodeinu. U těchto osob je kodein v těle přeměňován na morfin mnohem rychleji než normálně, což vede k vysokým hladinám morfinu v krvi a může vyvolat toxické účinky, jako je útlum dechu. Navíc, omezené údaje o účinku kodeinu použitého k úlevě od bolesti u dětí naznačují, že účinek kodeinu na bolest není významně lepší než účinek neopioidních analgetik jako paracetamol nebo ibuprofen.

### Výbor doporučil následující opatření k bezpečnějšímu používání kodeinu k úlevě od bolesti:

- Léky obsahující kodein mají být používány pouze k léčbě akutní středně silné bolesti u dětí nad 12 let věku a pouze tehdy, pokud bolest nemůže být zmírněna jinými léky proti bolesti (jako je paracetamol nebo ibuprofen), kvůli riziku útlumu dechu spojeného s použitím kodeinu.
- Kodein má být užíván v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu.
- Kodein nemá být vůbec používán u dětí (do 18-ti let věku), které podstupují chirurgické odstranění krčních nebo nosních mandlí k léčbě obstrukční spánkové apnoe, protože tito pacienti jsou

náchylnější ke vzniku problémů s dýcháním.

- Děti, které mají jakékoli dýchací problémy, nemají užívat kodein.

Výbor dále doporučuje, aby riziko nežádoucích účinků kodeinu bylo vztaženo i na dospělé. Kodein nemá užívat žádný pacient (jakéhokoliv věku), pokud je známo, že je ultra-rychlým metabolizérem kodeinu (CYP2D6 ultra-rychlý metabolizér). Kodein nemají rovněž užívat kojící matky, protože jeho metabolit morfin může ve zvýšené míře prostupovat do mateřského mléka a ovlivnit dítě. V informaci doprovázející léčivé přípravky s obsahem kodeinu budou uvedeny informace o riziku nežádoucích účinků morfinu při užívání kodeinu a o rozpoznání příznaků těchto nežádoucích účinků.

Kodein je používán nejen k léčbě bolesti, ale i k léčbě kašle. Zhodnocení rizik tohoto způsobu použití však nebylo zahrnuto v současném přehodnocení. Evropská léčková agentura provede později další zhodnocení rizika kodeinu při léčbě kašle u dětí.

V ČR se tato opatření týkají následujících přípravků: Talvosilen, Talvosilen Forte, Panadol Ultra, Panadol Ultra Rapid, Korylan, Ultracod, Spasmopan, Codein Slovakofarma. Výdej všech uvedených přípravků je vázán na lékařský předpis. Kodein v léčbě bolesti u dětí v ČR je indikován až od 12 let, u některých přípravků dokonce až od 14 let nebo jen pro dospělé. Závěry EMA týkající se indikace pro děti až od 12 let nebudou tedy v ČR znamenat zpřísnění. Novou změnou však je kontraindikace pro děti a mladistvé do 18 let pro léčbu bolesti po adenotomii a tonsilektomii a kontraindikace pro užívání během kojení. ■

## Metoklopramid – omezení používání

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) EMA doporučil změnu používání léčivých přípravků s obsahem metoklopramidu včetně omezení dávky a délky léčby. Cílem nových doporučení je snížení známého rizika potenciálně závažných neurologických nežádoucích účinků.

Metoklopramid je v České republice registrován a obchodován jako léčivý přípravek Degan 10 mg (tablety a injekční roztok), Cerucal (tablety a injekční roztok), MCP Hexal 10 (tablety) a Migranerton (kombinace paracetamolu a metoklopramidu – tablety). Tyto přípravky se používají k léčbě poruch motility horních částí zažívacího traktu, k prevenci a léčbě nauzey a zvracení, diabetické gastroparéze. Rovněž se používají k usnadnění některých diagnostických vyšetření. Migranerton se používá k léčbě akutního migrenózního záchvatu.

Přehodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících metoklopramid bylo provedeno na základě požadavku Francouzské léčkové agentury, která požádala výbor CHMP o přezkoumání poměru přínosů a rizik u uvedených léčivých přípravků pro všechny navržené indikace a všechny věkové skupiny pacientů. Přehodnocení potvrdilo známé riziko vzniku neurologických nežádoucích účinků, jako jsou akutní polékové extrapyramidové syndromy (dystonie, chorea) a tardivní dyskineze. Tyto poruchy se projevují mimovolními abnormálními pohyby jako např. grimasování, tiky apod. Akutní neurologické nežádoucí účinky jsou

častější u dětí, zatímco riziko tardivní dyskineze, která je spojena s dlouhodobým užíváním a vyššími dávkami léku, se vyskytuje zejména u starších pacientů.

Údaje pro užití metoklopramidu v léčbě akutní CINV (nevolnosti a zvracení způsobená protinádorovou chemoterapií) byly omezené a vyplývala z nich horší účinnost metoklopramidu oproti 5-HT<sub>3</sub> antagonistům, navíc bylo nutné užití vyšších dávek, které jsou spojeny s významně vyšším rizikem výskytu nežádoucích účinků. Srovnatelná účinnost metoklopramidu a 5-HT<sub>3</sub> antagonistů je lépe doložená v léčbě opožděné CINV. Existují důkazy, dle kterých má metoklopramid své místo v léčbě nauzey a zvracení způsobených radioterapií, nicméně bylo prokázáno, že i zde se jeví méně účinný než 5-HT<sub>3</sub> antagonisté.

Pro intravenózně podaný metoklopramid k léčbě pooperační nevolnosti a zvracení existují důkazy, které hodnotí jeho účinnost jako srovnatelnou s ostatními léky používanými k léčbě tohoto stavu. Dostupné údaje také naznačují, že je metoklopramid účinný v léčbě nevolnosti a zvracení při akutní migréně, nicméně se zdá, že dávky nad 10 mg nepřinášejí vyšší účinnost. Metoklopramid

může být v této indikaci přínosný zejména ve spojení s orálními analgetiky.

Neexistují žádné důkazy pro jasný přínos metoklopramidu v léčbě gastroparézy, gastro-ezofageálního refluxu a dyspepsie, jedná se o chronická onemocnění vyžadující dlouhodobou léčbu, a tudíž vystavují pacienty nadměrnému riziku chronických neurologických nežádoucích účinků. Důkazy, které by podpořily užití metoklopramidu jako pomocné léčby v rámci chirurgie a radiologických procedur také chybí.

Extrapyramidové poruchy tvořily téměř polovinu spontánních hlášení nežádoucích účinků v databázi odpovědných firem (1749 případů ze 4005 hlášených nežádoucích účinků do prosince 2011). Poměr hlášení pro tyto poruchy byl 6x vyšší u dětí než u dospělých, ačkoli nebylo možné přesně objasnit schéma užívání v různých věkových skupinách. Extrapyramidové nežádoucí účinky se spíše vyskytovaly po užití více dávek léku, i když relativně brzy po začátku léčby. Pokud byl metoklopramid podán intravenózně v pomalé infuzi, byly tyto nežádoucí účinky méně časté. Zdá se, že starším pacientům hrozí po dlouhodobém užívání vyšší riziko potenciálně ireverzibilní tardivní dyskineze. Byl rovněž zaznamenán signifikantní počet hlášení o předávkování dětí, obzvláště orálními tekutými formami léku.

Hlášení kardiovaskulárních nežádoucích účinků jsou velmi vzácná a povětšinou souvi-

sí s podáním intravenózní formy léku pacientům, kteří již mají přítomné kardiovaskulární onemocnění.

#### Informace pro lékaře

- V zájmu snížení rizika vzniku neurologických nežádoucích účinků by měl být metoklopramid nově předepisován pouze ke krátkodobému užívání (do 5 dnů). Metoklopramid by již neměl být užíván při léčbě chronických stavů jako je gastroparéza, dyspepsie a gastroesofageální refluxní choroba, ani jako pomocná terapie při chirurgických a radiologických výkonech.
- U dospělých zůstává metoklopramid indikován pro prevenci pooperační nevolnosti a zvracení (PONV), radioterapií vyvolanou nevolnost a zvracení a opožděnou (ne akutní) chemoterapií vyvo-

lanou nevolnost a zvracení. Dále je metoklopramid u dospělých indikován pro symptomatickou léčbu nevolnosti a zvracení, včetně stavů spojených s akutní migrénou (kde může být také užíván ke zlepšení absorpce orálních analgetik).

- U dětí by měl být metoklopramid podáván pouze jako druhá volba pro prevenci opožděné chemoterapií vyvolané nevolnosti a zvracení a léčbě PONV. Použití je kontraindikováno u dětí mladších než 1 rok.
- Pro dospělé a děti je stanovena maximální dávka 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti/24 h. U dospělých je běžná dávka pro všechny formy podání 10 mg 3x denně. Pro děti je doporučeno dávkování od 0,1 do 0,15 mg na kg tělesné hmotnosti, opakovaně až 3x denně. Dávkovací schéma pro děti bude zahrnuto v informaci doprovázející přípravku.

• Dávka aplikovaná intravenózně by měla být podávána jako pomalý bolus nejméně 3 minuty, aby se snížilo riziko vzniku nežádoucích účinků.

• U pacientů, kteří v současné době užívají pravidelně metoklopramid, by mělo při příští pravidelné kontrole dojít k posouzení a případnému přehodnocení léčby.

#### Více o léku

Metoklopramid je léčivo, které působí jako antiemetikum tím, že ovlivňuje část mozku, která spouští pocity nevolnosti. Také stimuluje pohyby žaludku a horní části střev a tím urychluje pasáž. Je registrovaný pro různé indikace, které se v rámci členských států EU liší. Léky obsahující metoklopramid jsou v rámci národních registračních procedur zaregistrovány ve všech členských státech EU pod různými obchodními názvy. ■

## Zolpidem a hodnocení rizika zvýšeného útlumu druhý den po užití

Zolpidem může působit zvýšený útlum ještě druhý den po užití, zvláště pokud pacient spal jen krátce. Probíhá hodnocení závažnosti tohoto rizika a možných opatření na jeho zmírnění.

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení léčivých přípravků, které obsahují zolpidem. Přehodnocení bylo zahájeno kvůli obavám, že někteří pacienti mohou následující den po užití trpět ospalostí a mít zpomalené reakce. To by mohlo zvýšit riziko úrazu při provádění aktivit, které vyžadují pozornost, jako je např. řízení automobilu.

Zolpidem je látka, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti (neschopnost usnout). Možnost ospalosti den po užití je u léků na nespavost známým rizikem, zvláště pokud pacienti po užití léku nespí dostatečně dlouho. V České republice texty do-

provázející tyto léčivé přípravky upozornění na toto riziko již obsahují.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) v červnu 2013 přezkoumal informace o hlášených problémech s řízením nebo o dopravních nehodách u pacientů, kteří užili zolpidem. Výbor PRAC usoudil, že není nutná okamžitá změna v textech léčivých přípravků. Dále bylo projednáváno, zda nižší dávky zolpidemu mohou snížit pravděpodobnost snížení duševní bdělosti a zhoršení schopnosti řídit následující den a zda by se mělo u určitých pacientů (ženy, starší osoby) uvažovat o snížení dávek. Vy-

bor PRAC dospěl k závěru, že k rozhodnutí je třeba podrobnější přezkoumání, které bude zahrnovat další informace o přínosech a rizicích zolpidemu, včetně informací o účinnosti nižších dávek.

#### Více o přípravku

Zolpidem je látka, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti v situacích, kdy nedostatek spánku působí úzkost nebo neschopnost fungovat. Váže se na alfa-1 GABA-A receptory (také se nazývají omega-1 receptory) a působí jejich stimulací. Tím snižuje aktivitu mozku, což působí relaxaci a ospalost.

V České republice jsou obchodovány tyto přípravky s obsahem zolpidemu: Adorma, Apo-Zolpidem, Hypnogen, Sanval, Stilnox, Zolpidem Mylan, Zolpidem Orion, Zolpidem-Ratiopharm, Zolpinox, Zolsana. ■

## Varilrix, Priorix-Tetra a průlomové infekce u očkováných dětí v roce 2013

U očkováných vakcínou proti varicella zoster obsahující živý oslabený virus (Varilrix, Priorix-Tetra) může i po kompletním očkování dojít k průlomové infekci. Vhodnost podání zejména monokomponentní vakcíny proti neštovicím je třeba dobře zvážit i s ohledem na tuto skutečnost.

Varilrix je monovakcína proti planým neštovicím obsahující živý oslabený virus varicella

zoster a je na trhu v České republice od roku 2003. Priorix-Tetra je kombinovaná vakcína

obsahující živé oslabené viry spalniček, zárděnek, příušnic a planých neštovic a je na trhu v ČR od roku 2007. Ani jedna z těchto vakcín není součástí povinného očkovacího kalendáře, jedná se o očkování nepovinné.

Varicella je časté a obvykle mírně probíhající virové onemocnění, které však v některých případech může mít i velmi závažný průběh.

Závažné a komplikované případy se mohou objevit především u dospělých, u imuno-komprimovaných pacientů či těhotných žen (a jejich plodů). Proto je výhodné, aby tyto osoby byly chráněny před onemocněním varicellou. Epidemie planých neštovic se vyskytují nejčastěji v zimě a časně z jara v pravidelných 2–4letých cyklech, pravděpodobně v důsledku zvýšeného počtu nově vnímavých osob<sup>1</sup>.

Již v roce 2007 SÚKL informoval o průlomových infekcích po očkování vakcínou Varilrix. Článek je k nalezení zde: <http://www.sukl.cz/varilrix-a-prulomove-infekce-varicellou-u-ockovanych-deti-v?highlightWords=varilrix>.

Od 1. 1. 2013 do 21. 6. 2013 SÚKL přijal 13 hlášení podezření na neúčinnost vakcinace proti planým neštovicím – průlomové infekce. Průlomová infekce je definována jako infekce, která se objeví více než 42 dní po očkování a je obvykle způsobena divokým typem viru varicella zoster. Ze 13 hlášení bylo 6 hlášení průlomové infekce po očkování vakcínou Priorix-Tetra, 5 hlášení průlomové infekce po očkování vakcínou Varilrix. V dalších 2 případech byla jako první dávka očkování proti varicelle podána vakcína Priorix-Tetra a jako druhá dávka byla podána vakcína Varilrix.

Z 13 hlášení byla u 10 případů prokázána neúčinnost správně provedené vakcinace.

Ve zbývajících případech nebylo dodrženo očkovací schéma. Ve čtyřech případech se jednalo o závažnější průběh – výsev kožních lézí převyšoval 100, v ostatních případech se jednalo o lehký průběh s teplotami do 38 °C a nečetným výsevem kožních lézí do 30 nebo průběh nebyl blíže specifikován.

Účinnost vakcíny Varilrix je udávána 88 % proti varicelle jakékoli závažnosti a až 100 % proti závažným formám onemocnění. Účinnost vakcíny Priorix-Tetra je srovnatelná. Údaje naznačují, že po podání dvou dávek vakcíny je vyšší účinnost a dochází ke snížení počtu průlomových onemocnění varicellou než po podání jedné dávky<sup>2,3</sup>. Aby byla zajištěna popsána účinnost, musí být dávky podány v doporučených intervalech.

V současné době jsou dostupné informace o sérokonverzi u dětí očkových jednou dávkou vakcíny Varilrix ve věku 12–15 měsíců – u těchto dětí přetrvávaly protilátky nejméně 7 let po očkování. U jedinců očkových ve 13 letech je doložena séropozitivita přetrvávající 1 rok po očkování<sup>2</sup>. Po očkování vakcínou Priorix-Tetra jsou v současné době dostupné údaje o přetrvávání imunitní odpovědi pouze po dobu 2 let po očkování (probíhá dlouhodobé 10-ti leté sledování)<sup>3</sup>. U dětí očkových dvěma dávkami této vakcíny byla dva roky po očkování séropozitivita protilátek proti planým neštovicím 99,4 %<sup>3</sup>.

Vzhledem k dostupným údajům o přetrvávání imunitní odpovědi, je třeba zvažovat vhodnost očkování zdravých dětí, které nejsou v kontaktu s rizikovými osobami nemocnými varicellou. Varicella je běžné onemocnění dětského věku, které u zdravých dětí probíhá většinou bez komplikací a imunita získaná proděláním onemocnění je trvalá.

Pokud jsou očkovány malé děti, je nutné vzít v úvahu jednak možnost rozvoje průlomové infekce (četnost se zvyšuje nepřímou úměrně k věku očkování a přímo úměrně k době od očkování), jednak ne zcela jasnou délku protektivity očkování, které by mohlo přestat chránit proti infekci ve věku více rizikovém pro onemocnění varicellou.

Děkujeme zdravotnickým pracovníkům i pacientům za hlášení průlomových infekcí i ostatních podezření na nežádoucí účinky léčiv (více o hlášení na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>).

### Literatura

1. <http://www.vakciny.net/doporucene-ockovani/vzv.html>
2. Varilrix, Souhrn údajů o přípravku, poslední revize textu 18. 4. 2012
3. Priorix-Tetra, Souhrn údajů o přípravku, poslední revize textu 1. 2. 2013 ■

### SÚKL připomíná, jak je přípravek **Varilrix doporučeno podávat**<sup>2</sup>:

- Varilrix je určený k aktivní imunizaci zdravých jedinců proti varicelle od věku 9 měsíců.
- Doporučuje se vakcinace zdravých, k infekci vnímavých osob, které jsou v blízkém kontaktu s pacienty a u nichž lze předpokládat, že by varicella mohla mít těžký průběh. Cílem vakcinace je snížení rizika přenosu infekce divokým kmenem varicelly na tyto pacienty. Za osoby v blízkém kontaktu jsou obvykle považováni rodiče, sourozenci a ošetřující zdravotnický personál pacientů ohrožených infekcí.
- Pacientům s vysokým rizikem těžkého průběhu varicelly pouze tehdy, jsou-li splněny následující podmínky:
  - u pacientů v akutní fázi leukémie musí být udržovací chemoterapie přerušena v období jeden týden před a jeden týden po vakcinaci. Pacienti by neměli být očkováni v období, kdy podstupují radioterapii. Obecně platí, že pacienti mají být imunizováni ve stadiu úplné hematologické remise onemocnění;
  - celkový počet lymfocytů musí být nejméně 1200/mm<sup>3</sup> a pacienti nesmí mít nález svědčící pro ztrátu buněčné imunity;
  - u pacientů s plánovanou orgánovou transplantací (např. ledvin) musí být vakcinace provedena několik týdnů před zahájením imunosupresivní léčby.