

nežádoucí účinky léčiv

2/2009 ROČNÍK 2

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

■ KETOPROFEN PRO LOKÁLNÍ POUŽITÍ A FOTOTOXICKÉ REAKCE - PŘIPOMENUTÍ

Státní ústav pro kontrolu léčiv každoročně zaznamenává s příchodem slunečných dnů zvýšený počet hlášení kožních fototoxických reakcí po aplikaci léčivých přípravků s obsahem účinné látky ketoprofen na kůži a následném vystavení slunečním paprskům.

Léčivé přípravky s obsahem ketoprofenu k zevnímu užití se používají k léčbě bolestivých poúrazových stavů nebo zánětů pohybového aparátu. Přípravky jsou určeny pouze na neporušenou kůži.

Při vystavení místa aplikace UV záření (přímé sluneční záření nebo záření solária) může dojít k zarudnutí, svědění, tvorbě pupínků nebo puchýřů (obr. 1 a 2) či rozsáhlých bul. Reakce se často rozšiřuje i na místa, na která nebyl přípravek nanesen, a může tak být postižena i velká část tělesného povrchu. Takovéto kožní reakce jsou často obtížně léčitelné a mohou být i příčinou hospitalizace.



Obr. 1 - Bulózní reakce



Obr. 2 - Puchýře na ruce

Fototoxicita je obecným problémem všech nesteroidních antirevmatik k lokálnímu používání, pro jiné látky než ketoprofen však nemáme z klinické praxe případy fototoxických reakcí dokumentované.

obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

Ketoprofen pro lokální použití a fototoxické reakcestr.1

Bisfosfonáty a atypické stresové frakturystr.1

Klopidogrel - polymorfismus genů pro cytochrom P450 2C19 a interakce s inhibitory protonové pumpystr.3

Silgard a riziko synkop provázených tonicko klonickými záškuby ...str.3

ACE inhibitory a sarkomy během těhotenství a kojenístr.4

Methylfenidát – kardiovaskulární, cerebrovaskulární rizika a rizika dlouhodobého používánístr.4

Nežádoucí účinky léčivých přípravků hlášených SÚKL v roce 2008...str.6

Nežádoucí účinky léčivých přípravků jiných než vakcín hlášených SÚKL v roce 2008str.7

Jak hlásit nežádoucí účinky léčivastr.9

Bisfosfonáty a atypické stresové fraktury

Atypické stresové fraktury proximálního femuru byly hlášeny u pacientů dlouhodobě léčených alendronátem. Pacientům, u kterých vznikne stresová fraktura, musí být ukončeno podávání alendronátu a v budoucnu by jim již bisfosfonáty neměly být podány, pokud jejich přínos pro pacienta jasně nepřevažuje nad riziky. Zvýšené riziko vzniku atypických fraktur i po podání dalších bisfosfonátů nemůže být vyloučeno.

Jednotlivé bisfosfonáty mají různé indikace a užívají se k profylaxi a léčbě osteoporózy, k terapii Pagetovy choroby a jako součást některých cancer regimů především při metastázách solidních tumorů do kostí nebo při léčbě mnohočetného myelomu.

Nedávno publikované údaje naznačily možnou souvislost mezi dlouhodobým podáváním alendronátu a zvýšeným rizikem vzniku atypických stresových fraktur. Při celoevropském přehodnocení rizika atypických fraktur při užívání bisfosfonátů byly zhodnoceny údaje z preklinických i klinických studií, peregistračních spontánních hlášení nežádoucích účinků, publikované literatury^{1,2,5} a informací od regulačních autorit. Zdá se, že možné zvýšení rizika vzniku atypických fraktur je způsobeno dlouhodobým utlumením kostního obrátu, které může vést k nahromadění mikrotraumat a vzniku hypermineralizované kosti. Z dosud dostupných údajů není možné odhadnout množství pacientů, u kterých vznikla atypická stresová fraktura, ale zdá se, že vzhledem k počtu pacientů užívajících bisfosfonáty je relativně malé.^{3,4}

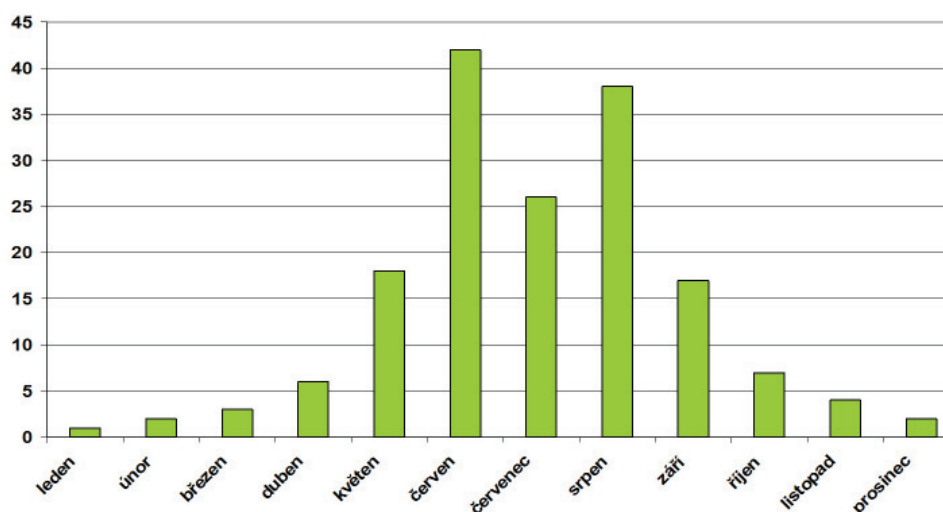
Informace a doporučení pro zdravotnické pracovníky:

Alendronát

Atypické stresové fraktury proximální diafýzy femuru byly hlášeny u pacientů dlouhodobě užívajících

■ KETOPROFEN PRO LOKÁLNÍ POUŽITÍ A FOTOTOXICKÉ REAKCE – pokračování ze str.1

Od ledna 2004 SÚKL obdržel 164 hlášení nežádoucích účinků po lokálním podání ketoprofenu. Z toho bylo hlášeno 76 fototoxických reakcí buď pouze v místě aplikace nebo v některých případech i s následnou generalizací projevů. Počty hlášení NÚ po lokálním podání ketoprofenu v jednotlivých letech jsou v tabulce č.1. Přestože od roku 2005 se počty hlášených reakcí v jednotlivých letech snižují, stále fototoxické reakce po lokálním podání ketoprofenu patří mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky.



Graf č. 1 - Počty hlášení NÚ od ledna 2004 do konce roku 2008

rok	počet hlášení
2004	28
2005	52
2006	34
2007	29
2008	21
Celkem	164

Tabulka č.1 - Počty hlášení NÚ po letech

Počty hlášení mají typické roční rozložení: v prvních třech měsících bývají 1-2 hlášení měsíčně, v dubnu se počty hlášení zvyšují, v letních měsících bývá hlášení nejvíce, s podzimem se počet hlášení opět snižuje (graf č.1).

Nepříjemným a někdy i velice závažným nežádoucím účinkům lze předejít správným používáním lokálních léčivých přípravků s obsahem ketoprofenu.

Pacienti by si měli vždy před použitím přípravku pečlivě přečíst příbalovou informaci.

Možné fototoxicitě lze zabránit umytím rukou po aplikaci a ochranou místa aplikace před slunečním ozářením či soláriem po celou dobu léčby a další 2 týdny po jejím skončení.

Místo aplikace je třeba chránit před slunečním zářením např. oděvem s dlouhými rukávy. Přípravky s obsahem ketoprofenu však nesmí být aplikovány v okluzi, tzn. kryté neprodyšným obvazem.

V případě rozvoje jakékoli kožní reakce je nutné okamžitě ukončit aplikaci přípravku na postižené místo a o případném dalším použití se poradit s lékařem.

V ČR jsou v současné době registrovány a obchodovány tyto přípravky k zevnímu užití obsahující ketoprofen: FASTUM gel, KETONAL krém, PROFENID gel, PRONTOFLEX kožní sprej a PRONTOKET spray.

Všechny uvedené přípravky jsou dostupné v lékárnách bez lékařského předpisu. Je proto důležité, aby informace o tom, jak předejít fototoxickým reakcím byla poskytnuta v lékárně.

Bisfosfonáty a atypické stresové fraktury pokračování ze str.1

alendronát (fraktury se objevily mezi 18 měsícem a 10 rokem používání).^{3,4}

Fraktury se objevily po nepatrném traumatu nebo i bez jakéhokoli traumatu. Některé pacienti boležo několik týdnů stehno než vznikla kompletní fraktura femuru. Fraktury byly často oboustranné, proto je u pacienta s frakturou femuru léčeného alendronátem nutné vyšetřit i opačný femur. Bylo také hlášeno obtížné hojení takovýchto zlomenin.

Pacientům, u kterých vznikne stresová fraktura, musí být ukončeno podávání alendronátu a v budoucnu by jim již bisfosfonáty neměly být podány, pokud jejich přínos pro pacienta jasně nepřevýší rizika.

Informace doprovázející přípravky s obsahem alendronátu budou aktualizovány.

Ostatní bisfosfonáty

Pro ostatní bisfosfonáty je k dispozici pouze omezené množství údajů svědčících o možném vztahu jejich podání ke vzniku atypických fraktur, což může souviset s nižší spotřebou a nedostatečnými zkušenostmi s dlouhodobým používáním ostatních bisfosfonátů.

Možnost, že i u ostatních bisfosfonátů je zvýšené riziko vzniku atypických fraktur, zatím nelze vyloučit.

Literatura:

- ¹ Neviaser et al, Low-energy femoral shaft fractures associated with alendronate use, J Orthop Trauma 2008; 22: 346-350
- ² Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, van der Meulen MC, Lorch DG, Lane JM., Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study, Osteoporos Int. 2008 Dec 9
- ³ Kwek et al, An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: a long-term complication of alendronate therapy? Injury, 2008; 39:224-231
- ⁴ Odvina et al, Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy, J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 1294-1301
- ⁵ Odvina CV, Levy S, Rao S, Zerwekh JE, Sudhaker Rao D., Unusual mid-shaft fractures during long term bisphosphonate therapy, Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Mar 19

Silgard a riziko synkop provázených tonicko klonickými záškuby

S podáním vakcíny Silgard je spojeno možné riziko synkopy doprovázené tonicko klonickými záškuby.

Přípravek Silgard je vakcína určená k prevenci premaligních genitálních lézí (cervikálních, vulválních a vaginálních), cervikálního karcinomu a bradavic zevního genitálu (condyloma accuminata) způsobených lidským papilomavirem (HPV) typů 6, 11, 16 a 18.

V průběhu poregistračního vyhodnocování nežádoucích účinků bylo zaznamenáno 19 případů synkop doprovázených tonicko klonickými záškuby. Takovéto synkopy se objevily v úzké časové souvislosti s podáním vakcíny, příznaky obvykle přetrvávaly po krátkou dobu a neobjevily se při nich jiné známky záchvatu. Popis záchvatu v hodnocených hlášeních odpovídal typickému obrazu tonicko klonických záškubů doprovázejících synkopu.^{1,2} Informace o výskytu synkop doprovázených tonicko klonickými záškuby byla v březnu 2009 doplněna do textů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace.

Synkopa je poměrně častým nežádoucím účinkem po očkování u dospívajících a mladých lidí. Synkopy se vyskytují často i po podání vakcíny Silgard. Při pádu doprovázejícím synkopu může dojít k závažným úrazům hlavy či zlomeninám, proto se doporučuje počkat v čekárně 15 minut, aby nedošlo ke zranění v důsledku postvakcinační synkopy. Toto doporučení by však mělo být překryto obecným doporučením platným pro jakékoli očkování, že po aplikaci vakcíny je třeba počkat 20-30 min v čekárně pro možnost včasného zabránění anafylaktickému šoku.

V únoru 2009 se ve Španělsku vyskytly dva případy rozvoje status epilepticus s myoklonickými křečemi a ztrátou vědomí u dívek krátce po podání vakcíny Gardasil (v České republice obchodované pod názvem Silgard). Oba případy byly podrobně vyhodnoceny s tím, že vztah uvedených potíží k očkování Gardasilem nebyl prokázán a že přínos očkování i nadále převažuje nad možnými riziky.³

Literatura:

¹ Jak hodnotit záchvatovitě stavy, *Medicína po promoci - Ročník 4/č. 2/březen-duben 2003*, Evaluation of a first seizure. Is it epilepsy?, Marisa Prego-Lopez, MD Orrin Devinsky, MD, Komentář: MUDr. Jan Hadač, CSc.

² Souhrn údajů o přípravku Silgard - <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/silgard/silgard.htm>

³ EMEA press release 24 January 2009 - <http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/s.htm>

KLOPIDOGREL - POLYMORFISMUS GENŮ PRO CYTOCHROM P450 2C19 A INTERAKCE S INHIBITORY PROTONOVÉ PUMPY

Na začátku roku 2009 vydala americká léková agentura (Food and Drug Administration, FDA)¹ zprávu o probíhající přehodnocování účinnosti a bezpečnosti účinné látky klopido-grel poté, co se v odborných časopisech objevilo několik publikací naznačujících, že u některých pacientů je klopido-grel méně účinný než u jiných. Rozdíl v účinnosti klopido-grelu může být zapříčiněn rozdílnou metabolizací klopido-grelu na jeho aktivní metabolit u různých pacientů či současným užíváním jiných léčivých přípravků, které mohou metabolickou aktivaci klopido-grelu ovlivňovat.

Klopido-grel je protidestičkové léčivo používané pro prevenci atherotrombotických příhod u pacientů s akutním koronárním syndromem, u pacientů po infarktu myokardu, ischemické cévní mozkové příhodě nebo u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou dolních končetin. Klopido-grel je „prodrug“, což znamená, že před svým působením musí být v organismu metabolizován na aktivní metabolit. Hlavní roli při bioaktivaci klopido-grelu sehrává cytochrom P450 2C19. Geny kódující jednotlivé enzymy cytochromového komplexu jsou polymorfní, s častým zastoupením alel vedoucích ke snížení funkce. U cytochromu P450 2C19 je zastoupení alel, které vedou ke snížení funkce, poměrně časté. Z důvodu genového polymorfismu může být u jednotlivých osob funkce cytochromu P450 2C19 různá a tudíž i bioaktivace klopido-grelu se může u jednotlivců lišit, což naznačuje již několik publikovaných studií. Například studie autorů Mega et al³ ukázala, že zdraví nosiči alespoň jedné alely snižující funkci CYP450 2C19 měli relativní pokles aktivního metabolitu klopido-grelu v plazmě vůči nenosičům těchto alel o 32.4% (P>0.001) a byla u nich také pozorována nižší redukce agregace destiček. U pacientů léčených klopido-grelem měli nosiči těchto alel vyšší výskyt hlavních nežádoucích kardiovaskulárních příhod nebo cévních mozkových příhod v porovnání s nenosiči, (12.1% vs. 8.0%; HR, 1.53; 95% [CI], 1.07 až 2.19; P=0.01).

V souvislosti s ovlivněním bioaktivace klopido-grelu jinými léčivými přípravky jsou uváděna především léčiva ze skupiny **inhibitorů protonové pumpy (Proton Pump Inhibitors, PPIs)**. Některé léčivé přípravky patřící do této skupiny totiž mohou inhibovat CYP450 2C19 a snižovat tak metabolickou aktivaci klopido-grelu, což se může odrážet v hladině jeho aktivního metabolitu v krvi a na jeho antiagregačním účinku. Klinický důsledek této lékové interakce ještě není úplně znám, ale vzhledem k častému současnému užívání těchto léčiv je mu třeba věnovat pozornost. Klopido-grel sám způsobuje iritaci žaludeční sliznice a právě přípravky ze skupiny inhibitorů protonové pumpy jsou často předepisovány ke snížení žaludečního dráždění. Navíc je klopido-grel často užíván v kombinaci s kyselinou acetylsalicylovou, což dále přispívá k nepříznivému působení na sliznici gastrointestinálního traktu a zvyšuje potřebu současného podávání léčiv snižujících žaludeční aciditu u řady pacientů.

Zajímavé výsledky týkající se interakce klopido-grelu a léčiv ze skupiny inhibitorů protonové pumpy přináší nedávno publikovaná studie případů a kontrol autorů Juurlink et al⁴, která probíhala téměř šest let. Mezi 13 636 pacienty staršími 66 let, kteří byli hospitalizováni pro akutní infarkt myokardu a po propuštění z nemocnice byli léčeni klopido-grelem, bylo identifikováno 734 případů a 2057 kontrol. Jako případy byli zvoleni pacienti znovu hospitalizovaní pro akutní infarkt myokardu do 90 dní od propuštění z nemocnice. Užívání inhibitorů protonové pumpy bylo klasifikováno podle časového odstupu od znovupříjetí pacienta do nemocnice pro akutní infarkt myokardu. Jako současné (méně než 30 dní), předchozí (31 – 90 dní) nebo vzdálené (90 - 180 dní). Současné užívání klopido-grelu a PPI bylo u pacientů v této studii běžné, u 19,7 % byl PPI předepsán do 30 dnů po propuštění z nemocnice a do 90 dní po propuštění užívalo PPI 31% pacientů. Výsledky ukazují, že současná terapie některými inhibitory protonové pumpy (omeprazol, lansoprazol, rabeprazol) byla spojena se sníženým léčebným přínosem a se zvýšeným rizikem reinfarktu. Mezi novou hospitalizací pro akutní infarkt myokardu a časným užíváním PPI (méně než 30 dní před novou hospitalizací pro akutní infarkt myokardu) byla nalezena signifikantní asociace (OR 1.27, 95%CI 1.03-1.57). Tyto závěry podporují hypotézu, že některé inhibitory protonové pumpy signifikantně

■ KLOPIDOGREL – pokračování ze str. 3

redukuje či dokonce ruší kardioprotektivní působení klopido-grelu. Při užívání PPI více než 31 dní před znovupříje- mím pro akutní infarkt myokardu se souvislost mezi užíváním PPI a reinfarktem neprokázala. Tato souvislost se neobjevila ani u pantoprazolu. V sekundární analýze byl zkoumán také vliv antagonistů H2 receptorů, o kterých je známo, že CYP450 2C19 neinhibují. Pro tuto skupinu léčiv stejně jako pro pantoprazol nebyla v této studii nalezena souvislost se zvýšeným rizikem reinfarktu.

Tématem možné interakce mezi klopido-grelem a PPIs se zabývá také Evropská léčková agentura EMA². Po zhodnocení všech dostupných dat doporučil Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a jeho pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) zahrnout informaci o této interakci do textů léčivých přípravků obsahujících klopido-grel, s doporučením, že pokud to není naprosto nezbytné, je vhodné se současnému podávání PPIs a klopido-grelu vyhnout.

DOPORUČENÍ:

- Lékaři by měli pokračovat v předepisování klopido-grelu a pacienti v jeho užívání¹
- Lékaři by měli přehodnotit započetí či pokračování podávání PPI u pacientů užívajících klopido-grel¹
- Pacienti užívající klopido-grel by měli (při své příští návštěvě) konzultovat lékaře pokud užívají nebo zvažují zároveň užívat PPI¹

Literatura:

- ¹ January 26, 2009 – Early Communication about an Ongoing Safety Review – FDA
- ² London, 29 May 2009, EMA/328956/2009 – Public statement on possible interaction between clopidogrel and proton pump inhibitors
- ³ Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Sandra L. Close, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Lei Shen, Ph.D., Richard D. Hockett, M.D., John T. Brandt, M.D., Joseph R. Walker, Pharm.D., Elliott M. Antman, M.D., William Macias, M.D., Ph.D., Eugene Braunwald, M.D., and Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H. Cytochrome P-450 Polymorphisms and Response to Clopidogrel. NEJM, Vol. 360:354-362, Jan. 22, 2009
- ⁴ David N. Juurlink MD PhD, Tara Gomes MHSc, Dennis T. Ko MD MSc, Paul E. Szmitko MD, Peter C. Austin PhD, Jack V. Tu MD PhD, David A. Henry MD, Alex Kopp BA, Muhammad M. Mamdani PharmD MPH. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel. CMAJ, Jan. 28, 2009

■ ACE INHIBITORY A SARTANY BĚHEM TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ

ACE INHIBITORY

ACE inhibitory jsou indikovány především k léčbě hypertenze a městnavého srdečního selhání. V České republice je registrována celá řada přípravků, které obsahují látky kaptopril, enalapril, lisinopril, perindopril, ramipril, chinapril, cilazapril, fosinopril,trandolapril, spirapril, moexipril nebo imidapril. Některé přípravky kombinují ACE inhibitor s hydrochlorothiazidem nebo blokátorem kalciového kanálu.

Riziko pro těhotenství:

ACE inhibitory jsou známé teratogeny, pokud jsou užívány ve 2. a 3. trimestru. Důvodem je pravděpodobně fetální hypotenze a snížený průtok krve ledvinami plodu, což může vést k oligurii nebo anurii, oligohydramnionu, dysplasii ledvin, plicní hypoplasii, kraniofaciální deformacím (především hypoplasii kalvy), intrauterinní poruše růstu a dalším defektům, až intrauterinnímu nebo neonatálnímu úmrtí. Při podávání ACE inhibitorů před porodem může u novorozence dojít k renálnímu selhání, hypotenzii, hyperkalémii. Vzhledem k tomu, že výše uvedené poruchy jsou zřejmě primárně vázány na poruchu tvorby moče plodem, a ta nastává až na konci 1. trimestru, není zcela jasná možnost teratogenity při užívání ACE inhibitorů v 1. trimestru těhotenství.

První epidemiologická studie, která zjistila teratogenitu v 1. trimestru, byla publikována v r. 2006.¹ Ve skupině 207 těhotných, které užívaly ACE inhibitory v 1. trimestru, byl zjištěn 2,7x vyšší výskyt vrozených vad (pro srdeční vady dokonce 3,72x vyšší) oproti skupině těhotných bez léčby nebo s jinou antihypertenzivní léčbou. Výsledky studie jsou

Methylfenidát – kardiovaskulární, cerebrovaskulární rizika a rizika dlouhodobého používání

V lednu roku 2009 dokončila Evropská léčková agentura proces přehodnocení v oblasti bezpečnosti používání všech léčivých přípravků obsahujících methylfenidát. Ze závěru přehodnocení vyplývá, že **prospěch** léčby těmito přípravky u dětí od šesti let a adolescentů s hyperkinetickou poruchou (ADHD) **převažuje nad rizikem** jejich užívání. Přehodnocení se zaměřilo hlavně na kardiovaskulární rizika (zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence, poruchy rytmu) a cerebrovaskulární rizika (migrény, mozkové příhody), ale věnovalo značnou pozornost i vlivu léčby methylfenidátem na psychické (mentální) problémy, na tělesný růst a sexuální zrání, či rizika při dlouhodobém užívání. Z přehodnocení vzešla následující

DOPORUČENÍ PRO LÉKAŘE:

- před zahájením léčby by měl být pacientům změřen krevní tlak i srdeční tep, zjištěna rodinná historie v souvislosti s kardiovaskulárními obtížemi a při eventuálním zjištění srdečních problémů by neměla být léčba zahájena bez konzultace se specialistou;
- během léčby by měl být pravidelně sledován krevní tlak i srdeční tep;
- vzhledem k nedostatku dat o dlouhodobém užívání by lékař u pacientů léčených více než jeden rok měl nejméně jednou za rok léčbu přerušit a rozhodnout, zda je nutné dále v léčbě methylfenidátem pokračovat;
- při léčbě methylfenidátem může dojít ke zhoršení psychiatrických obtíží jako je deprese, sebevražedné tendence, agresivita, psychóza a mánie. Pacienti by měli být před zahájením léčby pečlivě vyšetřeni s ohledem na tyto obtíže a v průběhu léčby pečlivě sledováni;
- u pacientů by během léčby měl být sledován přírůstek hmotnosti a výšky.

■ ACE INHIBITORY A SARTANY BĚHEM TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ - pokračování ze str. č. 4

hodnoceny jako významný signál o možném riziku, avšak vzhledem k množství sledovaných osob a určitému možnému zkreslení nelze výsledky považovat za absolutně průkazné.

Údaje ze švédského registru těhotných² zjistily u skupiny 168 těhotných žen léčených ACE inhibitory výskyt vrozených kardiovaskulárních vad 1,84x vyšší než u neléčené populace. Podobný výsledek však byl zjištěn i pro ostatní hypotenziva (OR 1,7; CI 95%; /1,3-2,3/). Ve výsledcích z tohoto registru však nebyla zohledněna závažnost hypertenze ani výskyt diabetu, u kterého se ACE inhibitory podávají přednostně a který výrazně zvyšuje výskyt vrozených vad.

Dvě další studie, publikované jako abstrakt, nezjistily zvýšené riziko vrozených vad po léčbě ACE inhibitory v 1. trimestru.

Ve francouzské studii³ bylo porovnáno 159 těhotenství s expozicí ACE inhibitorům se 159 kontrolními těhotenstvími. Zvýšené riziko malformací nebylo zjištěno (RR=1,5; 95% CI 0,3-6,5).

Údaje ENTIS² zahrnovaly prospektivní sledování 452 těhotenství s expozicí ACE inhibitorům v 1. trimestru. Výskyt vrozených vad byl 3,1 %, což nepotvrzuje teratogenitu ACE inhibitorů, nebyl ani zjištěn zvýšený výskyt žádného konkrétního typu vad.

Podle všech výše uvedených údajů nejsou ACE inhibitory jednoznačně prokázané teratogeny v 1. trimestru těhotenství, avšak riziko vrozených vad, zejména kardiovaskulárních, nelze vyloučit. Proto by neměly být ACE inhibitory podávány během 1. trimestru těhotenství. Žena ve fertilním věku by měla být léčena ACE inhibitory pouze tehdy, když jsou pro její léčbu velmi důležité (např. při diabetes mellitus, hypertenzi rezistentní na jinou léčbu). Pokud je u léčené ženy zjištěno těhotenství, měla by být ihned převedena na jinou antihipertenzní léčbu.

Podávání ACE inhibitorů ve 2. a 3. trimestru je kontraindikováno, pokud však k němu došlo, je třeba provést sonografické vyšetření ledvin a lebky, po porodu monitorovat krevní tlak a funkci ledvin.

Riziko pro kojení:

Neexistují žádné údaje, které by podporovaly kontraindikaci pro používání ACE inhibitorů během kojení. I když údajů o podávání ACE inhibitorů během kojení existuje jen málo, žádný z nich nenaznačuje zvýšené riziko. Všechny existující ojedinělé studie s ACE inhibitory podávanými při kojení dokládají velmi nízký přestup do mateřského mléka (jak původní látky, tak aktivních metabolitů). U látek, u kterých byl stanoven příjem kojenným dítětem, byl v rozmezí od méně než 0,014 % do 1,6 % mateřské dávky přepočtené na hmotnost dítěte. Nežádoucí účinky u kojenných dětí nebyly nikdy pozorovány. Takové

to údaje jsou dostupné pro kaptopril⁴, enalapril^{5,6} benazepril⁷ a chinapril.⁸

Je známo, že ACE inhibitory mohou vyvolat v časném postnatálním období výraznou hypotenzi novorozence. Proto možné riziko ACE inhibitorů v prvních týdnech života nebo u nedonošených dětí vyvolává zvýšené obavy, i když je dávka obsažená v mateřském mléce velmi nízká. ACE inhibitory by proto neměly užívat kojící ženy v prvních týdnech po porodu, zejména u nedonošených dětí.

U matek kojících starší dítě je možné léčbu kaptoprilem, enalaprilem, benazeprilem nebo chinaprilem zvažovat, je-li léčba nezbytná a dítě bude pečlivě sledováno.

Pro ostatní látky ze skupiny ACE inhibitorů platí, že jejich podávání během kojení se nedoporučuje, protože nejsou dostupné žádné údaje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

ANTAGONISTÉ ANGIOTENSINU II (SARTANY)

V České republice jsou registrovány léčivé přípravky s obsahem těchto látek ze skupiny antagonistů angiotensinu II: losartan, eprosartan, kandesartan, telmisartan, valsartan a olmesartan. Existuje rovněž celá řada přípravků kombinovaných s diuretiky. Tyto přípravky mají obdobnou indikaci jako ACE inhibitory.

O riziku teratogenity během 1. trimestru těhotenství způsobeném antagonisty angiotensinu II existuje mnohem méně údajů než pro ACE inhibitory. Nejsou však údaje o tom, že by toto riziko bylo pro antagonisty angiotensinu II nižší. Proto platí stejná varování a kontraindikace jako pro ACE inhibitory, tj. antagonisté angiotensinu II se nemají podávat v 1. trimestru těhotenství a jsou kontraindikovány během 2. a 3. trimestru těhotenství.

Všechny látky ze skupiny antagonistů angiotensinu II byly detekovány v mléce kojících potkanů, ale žádné údaje o kojení u lidí nejsou dostupné. Neexistují však ani žádné údaje, které by podporovaly kontraindikaci pro používání antagonistů angiotensinu II během kojení. Z farmakokinetických vlastností lze teoreticky usuzovat na malý přestup do mateřského mléka vzhledem k vysoké vazbě na bílkoviny v mateřské plazmě a nízké biologické dostupnosti při užití per os. To platí především pro losartan, kandesartan a olmesartan.

Vzhledem k nedostatku údajů se podávání všech antagonistů angiotensinu II během kojení nedoporučuje. Je vhodnější používat jinou léčbu, která má lépe doložený bezpečnostní profil během kojení, obzvláště u matek kojících novorozence nebo nedonošené děti.

Literatura:

- Cooper et al: Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors; N Engl J Med 354; 23 : 2443-51, June 8, 2006
- http://www.bfarm.de/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/stufenplverf/ace-hemmer/phvwp-report-ace-1trimester,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/phvwp-report-ace-1trimester.pdf
- publikováno jako abstrakt v Drug Safety 12/2006: Cournot M.P et al.: ACE inhibitors during the first trimester of pregnancy : a French prospective collaborative study
- Devlin RG, Fleiss PM. Captopril in human blood and breast milk. J Clin Pharmacol. 1981;21:110-3. PMID: 7014657
- Redman CWG, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. Eur J Clin Pharmacol. 1990;38:99. PMID: 2158450
- Rush JE, Snyder DL, Barrish A et al. Comment on Huttunen K, Gronhagen-Riska C, Fyrquist F. Enalapril treatment of a nursing mother with slightly impaired renal function. Clin Nephrol. 1989;31:278. Clin Nephrol. 1991;35:234. Letter. PMID: 1649713
- Kaiser G, Ackerman R, Dieterle W et al. Benazepril and benazeprilat in human plasma and breast milk. Eur J Clin Pharmacol. 1989;36(suppl):A303.
- Begg EJ, Robson RA, Gardiner SJ et al. Quinapril and its metabolite quinaprilat in human milk. J Clin Pharmacol. 2001;51:478-81. PMID: 11422007

■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2008

Státní ústav pro kontrolu léčiv shromažďuje hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků (NÚ), které se vyskytnou na území České republiky. Hlášení mohou zaslat jednak zdravotničtí pracovníci přímo na SÚKL (což je i zákonná povinnost), nebo je posílají držitelům rozhodnutí o registraci (farmaceutickým společnostem), kteří informace zasílají také na SÚKL. V roce 2008 bylo zasláno 1 477 hlášení NÚ, z nich 1 029 zaslali zdravotničtí pracovníci a 448 držitelé rozhodnutí o registraci (MAH – marketing authorisation holder). Zdravotničtí pracovníci zaslali o 3 hlášení více než v roce 2007. Ze 448 hlášení od MAH

bylo 186 zasláno elektronicky. Zbývajících 262 hlášení nebylo předáno na SÚKL v odpovídajícím formátu a proto nemohlo být zařazeno do následujících přehledů.

Z 1 215 elektronicky zpracovaných hlášení se u 1 083 hlášení jednalo o závažné a v 132 případech o nezávažné nežádoucí účinky. Závažný nežádoucí účinek je takový, který ohroží život, způsobí smrt, vyžaduje hospitalizaci nebo ji prodlouží, významně omezí schopnosti, má trvalé následky nebo se projeví jako vrozená anomálie u potomků.

Z 1 215 hlášení NÚ souviselo 775 s podáním vakcíny, z nich 552 hlášení bylo po BCG vakcinaci (tabulka č. 1).

Podle kvalifikace hlásícího je možné vyhodnotit pouze hlášení zasláná na SÚKL přímo zdravotnickými pracovníky (tj. 1 029 hlášení), protože u hlášení od MAH není kvalifikace hlásícího lékaře uvedena. Hlášení po podání BCG vakcíny jsou zasílána nejčastěji kalmetizačními zařízeními (v tabulce č. 2 uvedenými pod plicními odděleními). Hlášení po podání ostatních vakcín zasílají především pediatři. Mezi dalšími odbornostmi, které častěji hlásí nežádoucí účinky, jsou praktičtí lékaři, internisté, kožní lékaři a radiologové. V roce 2008 přišlo pouze 25 hlášení podezření na nežádoucí účinek od lékárníků.

Tabulka č. 1 Počty hlášení NÚ z ČR v roce 2008

	Zdravotničtí pracovníci	MAH	Celkem
Léčivé přípravky (kromě vakcín)	320	150	470
BCG vakcína	552	2	554
Ostatní vakcíny	157	34	191
Celkem	1029	186	1 215

Tabulka č. 2 Počty hlášení nežádoucích účinků podle kvalifikace hlásícího

Kvalifikace	Odbornost	Počet hlášení
Lékař	Plicní (TRN)	448
	Pediatric (lékař pro děti a dorost)	124
	Kožní	79
	Praktický lékař	55
	Interní odd.	52
	Radiologie	24
	Neurologie	17
	Gynekologie a porodnictví	15
	Hygienická stanice	15
	Infekční odd.	14
	Hematologie a krevní transfúze	11
	Imunologie	8
	Onkologie	7
	Psychiatrie	5
	Oční	4
	Odbornost neuvedena	44
Lékařník	Ostatní	18
		25
Jiný zdravotnický pracovník	Kalmetizační sestra	64
Součet		1029

Závěr:

V roce 2008 byl na SÚKL zaslán srovnatelný počet hlášení NÚ po použití léčivých přípravků jako v roce 2007. Pouze 470 hlášení souviselo s podáním jiných léčivých přípravků než vakcín. Při takto nízkém počtu hlášení je obtížné zajistit efektivní sledování bezpečnosti poregistračního používání léčivých přípravků v České republice.

Prosíme proto lékaře o spolupráci při hlášení nežádoucích účinků.

Oddělení farmakovigilance děkuje všem zdravotnickým pracovníkům, kteří v roce 2008 nahlásili podezření na nežádoucí účinek.

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ JINÝCH NEŽ VAKCÍN HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2008

V roce 2008 nahlásili zdravotničtí pracovníci buď přímo nebo prostřednictvím MAH 470 nežádoucích účinků po podání léčivých přípravků jiných než vakcín, z nichž bylo 400 klasifikováno jako závažné. Hlášené nežádoucí účinky po podání vakcín představují specifickou skupinu a bude o nich pojednáno v dalším čísle.

Tabulka č.1 ukazuje základní rozložení četnosti hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků mezi jednotlivé ATC skupiny. Pokud vznikne nežádoucí účinek v souvislosti se současným podáním dvou či více přípravků nebo je podezření na možnou interakci, je v jednom hlášení uvedeno více přípravků. Ve sloupci podezřelý tabulky č. 1 jsou hlášení rozdělena pouze podle podezřelého přípravku a ve sloupci vše je uveden výskyt přípravku v různých rolích – jako současně podávaný případně jako interagující.

Počty hlášení NÚ k jednotlivým přípravkům jsou závislé na mnoha okolnostech (především na spotřebě přípravků či na počtu hlášení zasílaných jednotlivými odbornostmi – spíše hlásí lékaři pro děti a dorost, než praktičtí lékaři atd.). Proto z počtu spontánních hlášení není možné usuzovat, že s podá-

ním vakcín nebo antibiotik je spojeno nejvíce rizik, zatímco antiparazitika nebo přípravky určené k léčbě respiračních onemocnění jsou méně riziková (tabulka č.1). Dále je nutné mít na paměti vysoké procento nenahlášených případů nežádoucích účinků – v roce 2008 hlásilo nežádoucí účinky zhruba 300 lékařů, což je cca 1% českých lékařů. Počty hlášení dle ATC jsou tak spíše orientačním přehledem, nežli skutečnou informací o výskytu nežádoucích účinků po podání léčivých přípravků v ČR.

Nejvíce hlášení nežádoucích účinků bylo zasláno po podání přípravků zařazených do ATC skupiny antiinfektiva pro systémovou aplikaci (ATC skupina J bez vakcín), přípravků určených pro léčbu nervového systému a po cytostatikách. Ve skupině antiinfektiv nejvíce hlášení souviselo s penicilinovými antibiotiky, cefalosporiny a makrolidy. Do ATC skupiny J patří i imunoglobuliny, které byly příčinou nežádoucího účinku v 11 případech. Do ATC skupiny nervový systém jsou zařazeny velmi různorodé látky. Se skupinou N05 neuroleptika souviselo 21 případů nežádoucích účinků, v četnosti je následovala antiepileptika (N03) s 18 hlášeními a psychoanaleptika (N05) se 17 případy.

Tabulka č.1 Počty hlášení nežádoucích účinků v jednotlivých ATC skupinách léčivých přípravků

ATC	Podezřelý	Vše*
Antiinfektiva pro systémovou aplikaci	87	206
Léčiva pro nervový systém	73	142
Cytostatika	65	73
Léčiva pro kardiovaskulární systém	46	144
Léčiva pro muskuloskeletální systém	42	87
Léčiva pro urogenitální trakt a pohlavní hormony	31	42
Léčiva pro zažívací trakt a metabolismus	27	102
Krev a krvetvorné orgány	25	79
Dermatologika	16	23
Léčiva pro respirační systém	15	51
Systémová hormonální léčiva kromě pohl. a inzulinů	8	53
Antiparazitika	2	2
Léčiva pro smyslové orgány	1	9
Různé přípravky	32	40
Celkem	470	1053

* ve sloupci Vše je uveden výskyt přípravku v různých rolích – jako současně podávaný případně jako interagující – v jednom hlášení může být více přípravků a proto se celkové počty neshodují.

V tabulce č.2 jsou počty reakcí rozděleny do System Organ Class (skupiny lékařských termínů z terminologie MedDRA rozdělené podle jednotlivých orgánových systémů). Protože jedno hlášení může obsahovat více reakcí, počet reakcí se neshoduje s počtem hlášení.

Mezi nejčastěji hlášené reakce patří reakce ze skupiny poruchy kůže a podkožní tkáně, mezi kterými se objevují lokalizované i generalizované polékové exantémy, alergické kožní projevy či fototoxické reakce. Reakce z této skupiny se objevily

■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKY JINÝCH NEŽ VAKCÍN HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2008 - pokračování ze str. č. 7

ve 206 hlášení. Mezi celkovými poruchami a reakcemi v místě aplikace se kromě lokálních reakcí po aplikaci injekčních přípravků objevují i otoky různého rozsahu, horečnaté stavy nebo neúčinnost léčivého přípravku. Za loňský rok bylo nahlášeno 20 případů úmrtí podezřelých ze souvislosti s podáním léčivého přípravku. Ve skupině gastrointestinální poruchy převládaly nežádoucí účinky související s podáním antibiotik (průjem, nauzea, zvracení) a nesteroidních antirevmatik. Byly hlášeny i případy krvácení do břišní stěny či retroperitonea související s podáním antikoagulační terapie. Ve skupině poruchy nervového systému byly hlášeny případy konvulzí, bezvědomí, ischemická mozková příhoda, parestézie, polyneuropatie, neuroleptický maligní syndrom či extrapyramidový syndrom. Mezi respiračními poruchami dominuje dyspnoe, provázející alergické stavy.

Do skupiny vyšetření spadají patologické výsledky vyšetření související s reakcemi zařazenými v jiných skupinách, jako jsou výsledky vyšetření jaterních enzymů, krevního obrazu, krevního tlaku nebo EKG. Ve skupině poruch svalové a kosterní a pojivové tkáně byly hlášeny bolesti či otoky svalů a kloubů, ale i rabdomyolýza po podání statinu nebo osteonekróza čelisti po bisfosfonátech. Ve skupině poruchy imunitního systému jsou případy celkových alergických reakcí včetně anafylaktických šoků. Ve skupině poranění, otravy a procedurální komplikace jsou hlášeny případy expozice léčivému přípravku během těhotenství (nejčastěji hlášeny při selhání antikoncepce) či případy předávkování (nejčastěji v souvislosti se sebevražednými pokusy). Bylo hlášeno 14 případů hepatálního poškození různého stupně, včetně 4 případů jaterního selhání.

Tabulka č.2 Počty reakcí rozděleny do System Organ Class terminologie MedDRA

System Organ Class	Počet reakcí	Počet hlášení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	419	206
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	164	120
Gastrointestinální poruchy	136	88
Poruchy nervového systému	92	65
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	85	66
Vyšetření	71	47
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	40	30
Srdeční poruchy	40	34
Poruchy oka	34	24
Poruchy imunitního systému	32	32
Poranění, otravy a procedurální komplikace	32	28
Poruchy krve a lymfatického systému	30	23
Psychiatrické poruchy	29	24
Cévní poruchy	29	27
Infekce a infestace	23	
Poruchy jater a žlučových cest	21	14
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	20	17
Poruchy metabolismu a výživy	17	13
Poruchy ledvin a močových cest	13	9
Poruchy ucha a labyrintu	7	6
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	7	6
Poruchy reprodukčního systému a prsu	4	4
Endokrinní poruchy	2	2
Vrozené, familiální a genetické vady	1	1
Celkem reakcí	1348	470
Počet hlášení	470	470

■ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ JINÝCH NEŽ VAKCÍN HLÁŠENÝCH SÚKL V ROCE 2008 – dokončení ze str. č. 8

Závěr

Spektrum hlášených nežádoucích účinků odpovídalo očekávaným nežádoucím účinkům u často používaných skupin léčivých přípravků. Hlásící lékaři správně posílají především závažná hlášení. Kvalita zaslaných hlášení je velmi dobrá, uvedené informace umožňují odpovídající vyhodnocení případů a jejich další hromadné zpracování a detekci případných farmakovigilančních signálů. Hlášení jsou také zasílána do celoevropské databáze nežádoucích účinků, kde napomáhají zjišťování bezpečnosti přípravků ve větších počtech nežádoucích účinků.

Z území ČR nebyl v r. 2008 zjištěn žádný nový farmakovigilanční signál, což pravděpodobně úzce souvisí s velmi malým počtem hlášení, která byla v loňském roce zdravotnickými pracovníky zaslána.

■ JAK HLÁSIT NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIVA?

Pro hlášení podezření na nežádoucí účinek slouží formulář

[illegible]

Tento formulář je ke stažení na www.sukl.cz, sekce Rychlé odkazy, volba Formulář pro hlášení nežádoucího účinku. Na požádání Vám rádi formulář zašleme, kontaktuje nás telefonicky na 272 185 885 nebo e-mailem na farmakovigilance@sukl.cz. Na stejném místě (www.sukl.cz) je také k dispozici nový **elektronický webový formulář** pro přímé hlášení do Centrální databáze nežádoucích účinků.

Prosíme o co nejúplnější vyplnění formuláře. Pokud na formuláři není dostatek místa, neváhejte připojit další listy, např. s výsledky laboratorních vyšetření, pitevních protokol atd. Formulář zašlete i tehdy, pokud nejsou známy všechny údaje.

Co hlásit?

Ze zákona o léčivech vyplývá povinnost lékaře hlásit jakékoliv podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek léčivého přípravku. Hlaste prosím i zneužití nebo zneužívání, předávkování, nebo máte-li podezření na lékovou interakci, teratogenní efekt nebo neúčinnost přípravku.

Vyplněné formuláře

„Hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku“

zasílejte prosím na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Oddělení farmakovigilance, 100 41 Praha 10, Šrobárova 48

fax: 271 732 377, 272 185 222, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz