

nežádoucí účinky léčiv

4/2011 ROČNÍK 4

INFORMAČNÍ ZPRAVODAJ

■ BISFOFONÁTY A ATYPICKÉ FRAKTURY

Úvodní shrnutí

Užíváním léčivých přípravků obsahujících bisfosfonáty může být velmi vzácně spojeno s rizikem vzniku atypických fraktur. Zdá se, že riziko se zvyšuje při delším než 5letém používání. Prvními příznaky rozvoje atypické fraktury jsou bolesti stehna, třísla nebo kyčelního kloubu. Zlomeniny se mohou objevit oboustranně. Proto je vhodné při delším než pětiletém používání individuálně na základě klinického stavu pacienta zvážit další pokračování v léčbě bisfosfonátem.

Bisfosfonáty tvoří skupinu látek podobného složení, které jsou určeny k léčbě onemocnění kostí. Do skupiny patří kyselina alendronová, klodronová, etidronová, ibandronová, neridronová, pamidronová, risedronová, tiludronová a zoledronová. Mechanismus účinku bisfosfonátů spočívá v ovlivnění osteoklastů – buď indukují jejich apoptózu nebo ovlivňují enzymy, které jsou nezbytné pro jejich funkci a přežití (1).

Atypické stresové fraktury související s bisfosfonáty byly v publikované literatuře popisovány různými pojmy. Aby bylo možné souhrnné vyhodnocení publikovaných informací, vytvořila Americká společnost pro výzkum kostí a minerálů (ASBMR - American Society for Bone and Mineral Research) zvláštní definici (2). Za atypické fraktury jsou považovány příčné nebo šikmé zlomeniny, které se mohou objevit v souvislosti s minimálním traumatem nebo i bez jakéhokoli traumatu, a to po celé délce femuru nejčastěji od oblasti těsně pod malým trochanterem až do části těsně nad suprakondylickým rozšířením.

Možný mechanismus vzniku atypických fraktur

Mechanismu vzniku atypických fraktur u pacientů užívajících bisfosfonáty není znám. Bylo vysloveno mnoho různých hypotéz o možném mechanismu. Hlavní

obsah

NOVINKY VE FARMAKOVIGILANCI

Bisfosfonáty a atypické fraktury	str. 1–3
Orlistat – bylo zahájeno celoevropské přehodnocení přínosů a rizik	str. 1–3
Isotretinoin a riziko teratogenity	str. 4–5
Antipsychotika v průběhu těhotenství	str. 3–4
Kazuistika – klenbuterol a nežádoucí účinky	str. 6
Dronedaron – omezení používání	str. 5–6
Kazuistika – flukonazol a rychlost infuze	str. 6

Tento Informační zpravodaj vydává

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, Praha 10.

Šéfredaktor: MUDr. Mladá Jana

Orlistat – bylo zahájeno celoevropské přehodnocení přínosů a rizik

Orlistat je periferně působící látka k léčbě obezity. V České republice je dostupný v léčivých přípravcích Xenical a Alli. Xenical obsahuje 120 mg orlistatu a může být vydáván pouze na lékařský předpis. Je určen pro léčbu obézních pacientů s body mass indexem (BMI) 30 kg/m² a více, nebo pacientů s nadváhou (BMI ≥ 28 kg/m²) a přítomnými rizikovými faktory. Alli obsahuje 60 mg orlistatu, je indikován ke snížení tělesné hmotnosti u dospělých, kteří mají nadváhu, a je volně prodejný.

Orlistat působí v žaludku a tenkém střevě, kde pevnou vazbou inaktivuje žaludeční a pankreatické lipázy. Inaktivované enzymy pak nejsou schopny hydrolyzovat tuky obsažené v potravě. Dle klinických studií zabrání orlistat v dávce 60 mg 3x denně absorpci cca 25 % tuků přijatých v potravě. Omezení vstřebávání tuků vede ke zvýšení tuků ve stolici, což je důvodem nejčastěji se vyskytujících nežádoucích účinků léčby – mastná olejovitá stolice nebo jen olejovité špinění, plynatost a flatulence, nucení na stolici, častější defekace až inkontinence stolice, bolesti břicha.

Dle údajů z pěti dvouletých studií s orlistatem a placebem v kombinaci s nízkokalorickou dietou došlo po jednom roce léčby k poklesu tělesné hmotnosti o 10 % a více u 20 % pacientů léčených 120 mg orlistatu ve srovnání s 8 % pacientů na placebo. Průměrná hodnota rozdílu hmotnostního úbytku pacientů léčených orlistatem a pacientů, kterým bylo podáváno placebo, byla 3,2 kg. Ve 4leté studii XENDOS

z nich (i když ne zcela potvrzená hypotéza) předpokládá, že atypické fraktury jsou důsledkem utlumení kostního metabolismu, které nepřímo vede ke stárnutí kosti a oddálení opravy nebo prevence přirozeně se objevujících stresových fraktur.

Epidemiologické studie

Výsledky studií, které se zabývaly výskytem atypických fraktur v souvislosti s podáním bisfosfonátů, poskytovaly velmi rozporuplné výsledky. Údaje z klinických hodnocení jsou pro hodnocení možného rizika vzniku atypických fraktur málo přínosné především kvůli krátké době podávání bisfosfonátů v jejich průběhu (3). Ve dvou velkých dánských kohortových studiích, ve kterých byly analyzovány záznamy desítek tisíc pacientů, bylo popsáno malé zvýšení rizika vzniku atypických fraktur v souvislosti s alendronátem (4,5). V první bylo relativní riziko 1,46 (95% CI 0,91-2,35). Ve druhé bylo riziko popsáno odděleně pro muže a ženy. Subtrochanterické a diafyzální fraktury se objevily u 31 žen užívajících alendronát a u 13 žen neužívajících alendronát na 10 000 pacientoroků (AHR - adjust hazard ratio 1,88 CI 1,62-2,17). Riziko u exponovaných a neexponovaných mužů bylo 6, respektive 31, na 10 000 pacientoroků (AHR 2,47, 95% CI 2,07-2,95). V další studii se ukázalo mírně zvýšené riziko vzniku atypických zlomenin nejen v souvislosti s podáním alendronátu, ale i epidronátu a klonedronátu, ale ne po podání raloxifenu (6). Zvýšené riziko však bylo přítomné již před zahájením terapie a nesouviselo s délkou podávání bisfosfonátů ani s podanou dávkou. Tyto výsledky vedly autory výše uvedených studií k závěru, že popisované subtrochanterické a diafyzální zlomeniny jsou normální osteoporotické zlomeniny, které spíše než s podáním bisfosfonátů souvisí s tím, že bisfosfonáty užívají pacienti se závažnější osteoporózou a tedy s vyšší pravděpodobností vzniku zlomeniny. Následující studie přinesly další upřesnění dostupných informací. Švédská studie fraktur identifikovaných z RTG vyšetření v roce 2009 naznačila výskyt atypických fraktur femuru u žen s osteoporózou starších než 55 let, užívajících bisfosfonáty, 1/1000 případů za rok a 0,02/1000 případů u žen, které je neužívaly (7). Předběžné výsledky studie prováděné ze zdravotních záznamů v USA ukázaly nárůst výskytu atypických fraktur z 2/100 000 za rok po dvouletém užívání na 78/100 000 za rok po 8 letech užívání (8). V této studii byly vyhledány RTG snímky atypických zlomenin 102 pacientů, z nich 97 pacientů užívalo orální bisfosfonáty průměrně 5,5 roku.

Kanadská populační studie případů a kontrol prokázala, že dlouhodobé užívání bisfosfonátů u žen starších než 68 let zvyšuje riziko vzniku atypické fraktury (9). Delší než 5leté používání signifikantně zvyšuje riziko rozvoje zlomeniny (Odds Ratio 2,74 CI 1,25–6,02). Jiná retrospektivní studie případů a kontrol s hodnocením RTG snímků naznačila, že atypické fraktury „typicky“ souvisí s užíváním bisfosfonátů. Atypická zlomenina se objevila u 10 z 15 pacientů užívajících alendronát a pouze u 3 z 26, kteří jej neužívali (10). Australská studie z roku 2010 porovnávala 21 RTG snímků po sobě následujících pacientů s osteoporózou z let 1995 - 1997 a 79 snímků pacientů z let 2007 - 2009. Ze 100 pacientů byla u 41 identifikována atypická fraktura, všichni užívali bisfosfonáty – 29 (71 %) z nich mělo prodromální bolesti a v 18 případech (44 %) byly zlomeniny oboustranné. Mezi 21 pacienty z devadesátých let nikdo bisfosfonáty neužíval (11).

Uvedené studie případů a kontrol ukázaly specifický charakter atypických zlomenin souvisejících s užíváním bisfosfonátů a poskytly důkaz o kauzální souvislosti mezi podáním bisfosfonátů a jejich vznikem. Na základě studií je možné odhadovat, že výskyt atypických fraktur v souvislosti s bisfosfonáty je velmi vzácný.

Možné rizikové faktory vzniku atypických fraktur

Délka užívání

Délka užívání je považována za hlavní rizikový faktor. Předběžné odhady ukazují, že riziko je 40× vyšší při 8letém používání než při používání 2letém (8).

Současné podávaná léčba

V nedávno publikovaném systematickém přehledu byly jako hlavní rizikové současně podávané látky identifikovány glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy

dosáhlo po 4 letech léčby snížení tělesné hmotnosti o $\geq 10\%$ celkem 21 % pacientů léčených orlistatem v porovnání s 10 % pacientů na placebo, s průměrným rozdílem tělesné hmotnosti 2,7 kg mezi oběma skupinami.

Orlistat se v gastrointestinálním traktu (GIT) vstřebává jen minimálně, při léčebných dávkách byl nezměněný orlistat v plazmě zjištěn pouze sporadicky, a jeho koncentrace byly extrémně nízké (< 10 ng/ml nebo 0,02 μ mol). Ve stěně GIT je orlistat metabolizován na 2 farmakologicky neúčinné metabolity. Přibližně 97 % podané látky je vyloučeno stolicí, z toho 83 % v nezměněné formě. Dle uvedených farmakokinetických údajů se zdá být málo pravděpodobné, že by orlistat vyvolával nežádoucí účinky mimo GIT. Během peregistračního používání orlistatu však přibývají hlášení i jiných nežádoucích účinků než gastrointestinálních. Velmi vzácně jsou hlášeny případy jaterního poškození. Pokud jde o pouhé zvýšení jaterních enzymů, může být důvodem primární stav pacienta, pro který je léčen antiobezitikem (nealkoholická steatohepatitida). Pro některé závažné případy hepatitidy nebo jaterního selhání však takové vysvětlení není.

Dle posledního hodnocení bezpečnosti za období 8. 8. 2009 – 31. 1. 2011 bylo ve vztahu k orlistatu 120 mg hlášeno 21 případů jaterního poškození, z nichž ve 4 případech se jednalo o závažné poškození jater (úmrtí pro jaterní selhání, jaterní selhání vedoucí k transplantaci jater, zánět jater a nové vzplanutí zánětu jater). Celkově bylo od r. 1997 do ledna 2011 hlášeno 21 případů závažného poškození jater, u nichž nelze vyloučit možnou souvislost s léčbou orlistatem, i když tato souvislost není dobře doložená a ve většině případů existují jiná možná vysvětlení pro vznik jaterního poškození. Ve stejném období bylo přípravky s obsahem orlistatu o síle 120 mg léčeno přibližně 38 milionů pacientů.

Pokud jde o přípravky s obsahem orlistatu o síle 60 mg, za období mezi květnem 2007 a lednem 2011 bylo v souvislosti s nimi hlášeno

celkem 9 případů závažného jaterního poškození. V některých z těchto případů však existuje jiné možné vysvětlení příčiny a u některých případů chybí údaje pro dostatečné posouzení. Během tohoto období bylo orlistatem o síle 60 mg léčeno asi 11 milionů pacientů.

V Evropské lékové agentuře bylo v září 2011 zahájeno celoevropské přehodnocení rizika hepatotoxicity orlistatu. Po zhodnocení všech dostupných údajů o přínosech léčby a možném riziku poškození jater bude rozhodnuto o tom, zda toto riziko nemění bezpečnostní profil orlistatu a zda není potřeba provést změnu v registraci přípravků s obsahem orlistatu.

Informace o přípravcích s obsahem orlistatu:

SPC přípravku ALLI na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf

SPC přípravku Xenical na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf

Informace o zahájení přehodnocení orlistatu na <http://www.sukl.cz/ema-zahajila-prehodnoceni-pri-nosu-a-rikiz-orlistatu>

Antipsychotika v průběhu těhotenství a riziko abnormálních pohybů a/nebo příznaků z vysazení u novorozenců

U novorozenců matek, které užívaly antipsychotika v průběhu třetího trimestru těhotenství, se mohou objevit abnormální pohyby včetně extrapyramidových příznaků či extrapyramidového syndromu a/nebo příznaků z vysazení.

V únoru letošního roku Americká léková agentura (FDA) vydala oznámení ohledně aktualizace textů pro celou skupinu antipsychotik, tak aby obsahovaly konzistentní informaci o tomto možném riziku.

Mezi příznaky, které se u novorozenců mohou objevit, patří: agitace,

a tamoxifen. Rizikovým faktorem je také užívání dalších antiresorpčních látek jako jsou hormonální substituční terapie nebo raloxifen (12,13).

Současná onemocnění

Zlomenina po mírném traumatu, revmatoidní artritida či nízké sérové hladiny 25-hydroxyvitaminu D byly také spojeny s vyšším rizikem atypických fraktur. Kromě osteoporózy se atypické fraktury nejčastěji objevují u pacientů s chronickou obstrukční nemocí bronchopulmonální nebo astmatem, revmatoidní artritidou a diabetem (12,13).

Optimální délka trvání léčby bisfosfonáty

Optimální délka léčby bisfosfonáty není v tomto okamžiku známá. V současnosti neexistují důkazy o významu přerušování podávání bisfosfonátů. Rozhodnutí o pokračování léčby po pěti letech by mělo být založeno na individuálním rozhodnutí pro každého pacienta. U pacientů s vysokým rizikem vzniku osteoporotické fraktury by se mělo v léčbě pokračovat. U pacientů s nízkým rizikem fraktur by však další pokračování v léčbě mělo být zváženo, především u pacientů, kteří současně užívají glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy, estrogeny nebo tamoxifen, látky považované za rizikové faktory rozvoje atypických fraktur (1).

Závěr

Bisfosfonáty jsou základním lékem užívaným k léčbě osteoporózy s prokázanými přínosy. Jejich užívání, především delší než 5 let, může však být vzácně spojeno se vznikem atypické fraktury femuru. Absolutní riziko vzniku atypické fraktury je velmi malé, ale při dlouhodobé terapii se zvyšuje, a proto je vhodné zvážit další podání individuálně u každého pacienta. Doporučujeme také upozornit pacienty na možné příznaky atypických fraktur: bolest stehna, třísla nebo kyčelního kloubu.

Literatura:

- 1) Russell RG et al. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008 Jun; 19(6): 733-59.
- 2) Shane E et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010 Nov; 25(11): 2267-94.
- 3) Black DM et al. Bisphosphonates and fractures of the subtrochanteric or diaphyseal femur. *N Eng J Med* 2010; 362: 1761-1771.
- 4) Abrahamsen B et al. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009; 24: 1095-1102.
- 5) Abrahamsen B et al. Cumulative alendronate dose and the long term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register-based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 5258-5265.
- 6) Vestergaard P et al. Risk of femoral shaft and subtrochanteric fractures among users of bisphosphonates and raloxifene. *Osteoporos Int* 2010; DOI 10.1007/s00198-010-1512y.
- 7) Schilcher J et al. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonates. *Acta Orthopaedica* 2009; 80: 413-415.
- 8) Dell R et al. A retrospective analysis of all atypical femur fractures seen in a large California HMO from the years 2007 to 2009. *J Bone Miner Res* 25 (Suppl 1) 2010; <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail.aspx?aid=05caf316-b73e-47b8-a011-bf0766b062c0>.
- 9) Park-Wyllie LY et al. Bisphosphonate Use and the Risk of Subtrochanteric or Femoral Shaft Fractures in Older Women. *JAMA* 2011; 305: 783-789.
- 10) Lenart BA et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1353-1362.
- 11) Isaacs JD et al. Femoral insufficiency fractures associated with prolonged bisphosphonate therapy. *Clin Orthop Relat Res*. 2010 Dec; 468(12): 3384-92. Epub 2010 Aug 31.
- 12) Giusti A et al. Atypical fractures of the femur and bisphosphonate therapy. A systematic review of case/case series studies. *Bone* 2010; 47: 169-180.
- 13) Girgis CM et al. Atypical femoral fractures and bisphosphonate use. *N Eng J Med* 2010; 36: 1848-1849.

■ ISOTRETINOIN A RIZIKO TERATOGENITY

Isotretinoin je znám jako výrazný teratogen. Proto je možné podávat jej ženám, které by mohly otěhotnět, pouze za velmi přísných pravidel, která zabrání otěhotnění pacientky během léčby. Tato pravidla jsou obsažena v tzv. Programu na prevenci početí (PPP), který byl zaveden ve všech státech EU po r. 2003. I přes zavedení programu PPP však stále přibývá počet žen, které během léčby isotretinoinem otěhotněly.

Isotretinoin je derivát vitamínu A. Je registrován k léčbě nejzávažnějších forem akné (jako je *acne nodulocystica/conglobata* nebo forem akné s rizikem trvalého zjizvení), které nereagují na jinou léčbu. Isotretinoin je účinný, avšak může vyvolat některé závažné nežádoucí účinky, jako jsou psychiatrické poruchy, poruchy kůže a podkoží, jater, očí, krevního obrazu nebo pohybového systému. Nejzávažnějším rizikem při léčbě isotretinoinem je však teratogenita, tj. schopnost způsobit trvalé závažné poškození plodu, pokud byl isotretinoin užíván během těhotenství. Teratogenita derivátů vitamínu A je srovnatelná s teratogenitou talidomidu.

Isotretinoin byl registrován v USA v r. 1982. Přestože byl kvůli prokázané teratogenitě u zvířat klasifikován v kategorizaci rizik léčiv pro těhotenství jako kategorie X (kontraindikován u žen, které jsou nebo by mohly být těhotné) a jeho uvedení na trh doprovázela kampaň varující před otěhotněním během léčby, již v r. 1983 se objevily první případy vrozených malformací. V r. 1985 byla popsána isotretinoinová embryopatie (1), která je charakterizována defekty kraniofaciálními (jako je faciální dysmorfie, rozštěp patra, malformace vnějšího ucha (absence vnějšího ucha, malé nebo chybějící zevní zvukovody), abnormality oka (mikroftalmie), defekty CNS (hydrocefalus, cerebelární malformace/abnormality, mikrocefalie), abnormality vývoje thymu a příštítných tělísek a abnormality srdce (konotrunkální malformace jako je Fallotova tetralogie, transpozice velkých cév, defekty septa). U plodů exponovaných isotretinoinu během těhotenství je výskyt malformací přibližně 30%. Výskyt je ještě vyšší, pokud k expozici dojde v kritickém období, což je pro isotretinoin mezi 2. a 5. týdnem po početí.

V EU byl isotertinoin registrován od r. 1983. V souhrnu informací o přípravku (SPC) bylo podrobně popsáno varování před rizikem teratogenity a veškerá opatření, která je nutno dodržovat během léčby, aby nedošlo k otěhotnění. Léčena smí být pouze pacientka, která chápe riziko teratogenity, souhlasí s užíváním účinné metody antikoncepce (přinejmenším s jednou, lépe však dvěma komplementárními metodami účinné antikoncepce), souhlasí s prováděním těhotenského testu před zahájením léčby, v jejím průběhu v intervalu 28 dní a 5 týdnů po ukončení léčby (2).

V r. 2003 proběhlo celoevropské hodnocení a harmonizace informací obsažených v SPC přípravků s obsahem isotretinoinu. Při tom byl schválen i plán na prevenci početí (PPP - isotretinoin Pregnancy Prevention Programme). Podle tohoto plánu je držitel rozhodnutí o registraci přípravku s obsahem isotretinoinu povinen zajistit adekvátní edukaci lékařů, lékárníků i pacientů o riziku teratogenity. Lékaři mají při předpisu isotretinoinu předat pacientkám edukační materiály o riziku teratogenity a o antikoncepci. Pokud by během léčby bylo zjištěno těhotenství, musí být léčba ihned ukončena a žena odeslána ke konzultaci s teratologem.

I přes veškerá opatření dochází ve státech EU k výskytu těhotenství u léčených žen. Mnoho z nich během léčby vůbec nepoužívalo žádnou antikoncepci. Studie Schaefera et al. publikovaná v r. 2010 (3) dokumentuje 108 případů těhotenství žen, které užívaly isotretinoin v 1. trimestru. 76 % těhotenství, u nichž byl znám výsledek, bylo ukončeno umělým přerušením. V 70 % případů, u nichž byly dostupné údaje o antikoncepci, nebyla používána žádná metoda, ve 30 % došlo k selhání antikoncepce. Z 18 živě narozených dětí z těchto těhotenství je u jednoho zjištěna vrozená srdeční vada – defekt komorového septa.

abnormálně zvýšený nebo snížený svalový tonus, třes, somnolence, respirační tíseň a poruchy příjmu potravy.

U některých novorozenců příznaky odezní během několika hodin nebo dnů a nevyžadují zvláštní léčbu, jiní novorozenci mohou vyžadovat prodloužený pobyt v nemocnici.

V databázi nežádoucích účinků Americké lékové agentury bylo do října 2008 nahlášeno 69 případů extrapyramidového syndromu (EPS) novorozenců nebo příznaků z vysazení u antipsychotik. Mezi hlášené příznaky patřila agitace, hypertonie, hypotonie, třes, somnolence, respirační tíseň a poruchy příjmu potravy. Údaje o hladině antipsychotik v krvi nebyly poskytnuty, proto nelze učinit závěr, zda jde o příznaky vyvolané toxicitou léku, nebo příznaky z vysazení. V některých případech byla popsána doba, kdy došlo k nástupu příznaků, rozmezí se pohybovalo od narození do jednoho měsíce věku. Příznaky se lišily v závažnosti, u některých novorozenců odezněly do několika hodin či dnů bez specifické léčby, u jiných byl nutný pobyt na jednotce intenzivní péče. K léčbě suspektních příznaků z vysazení se používal fenobarbital a benzodiazepiny.

Mnoho případů bylo zkresleno dalšími faktory, jako je současné podávání jiných léků, u kterých jsou známy příznaky z vysazení (antidepresiva, benzodiazepiny, hypnotika, opioidy), nevyzrállost, kongenitální malformace, komplikace během porodu a v šestinedělí (poruchy placenty, preeklampsie). Nicméně, některé případy naznačují, že extrapyramidový syndrom u novorozenců může být způsoben samotnými antipsychotiky.

Lékaři by si měli být vědomi vlivu antipsychotik na novorozence, pokud jsou užívána v průběhu těhotenství. Pacientky, pokud otěhotní, by však neměly přestat s užíváním antipsychotik bez porady s lékařem, neboť náhlé vysazení může způsobit závažné komplikace v léčbě základního onemocnění.

Dronedaron – omezení používání

Dronedaron (léčivý přípravek Multaq) je antiarytmikum. Ve státech EU byl registrován v r. 2009 v indikaci u dospělých klinicky stabilních pacientů, kteří mají v anamnéze nebo v současnosti trpí nepermanentní fibrilací síní. Dronedaron jako multikanálový blokátor inhibuje tok draslíku a tudíž prodlužuje trvání akčního potenciálu a prodlužuje refrakterní periodu (třída III). Rovněž inhibuje sodíkové kanály (třída Ib) a vápníkové kanály (třída IV). Také nekompetitivně antagonizuje adrenergní aktivitu (třída II).

Ve studiích provedených před udělením registrace byl Multaq účinný při prevenci opakování fibrilace síní. Při srovnání s amiodaronem byl méně účinný při udržení normálního srdečního rytmu. U pacientů užívajících Multaq se fibrilace síní opakovala častěji než u pacientů užívajících amiodaron, avšak ve skupině léčených amiodaronem muselo více pacientů přerušit léčbu kvůli výskytu nežádoucích účinků. V jiné studii bylo prokázáno snížení počtu hospitalizací z kardiovaskulárních příčin, především v souvislosti s fibrilací síní.

V rámci peregistračního sledování bezpečnosti byly během roku 2010 zachyceny případy závažného poškození jater u pacientů léčených Multaqem, včetně dvou případů jaterního selhání vyžadujícího transplantaci jater. Proto byla doporučena opatření k omezení nežádoucích účinků týkajících se jater a bylo zahájeno přehodnocení přínosů a rizik léčby. Ještě během tohoto přehodnocení byla Evropská léková agentura (EMA) informována o předčasném ukončení studie PALLAS, která zkoumala použití přípravku Multaq ve srovnání s placebem u pacientů starších 65ti let s permanentní fibrilací síní a několika rizikovými faktory. Důvodem pro předčasné ukončení této studie byl výskyt závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků, jako je úmrtí či hospitalizace z kardiovaskulárních příčin a cévní mozkové příhody. I když ve studii PALLAS byl dronedaron používán v jiných než

Údaje o těhotenstvích během léčby isotretinoinem jsou průběžně sbírány a hodnoceny ze všech států EU. Počet nově zjištěných těhotenství ročně není velký a zůstává stabilní i přes zvyšující se spotřebu přípravků s isotretinoinem. Je však alarmující, že i přes zavedení opatření k prevenci těhotenství dochází k případům, kdy žena během léčby otěhotněla a vůbec nevěděla o riziku teratogenity a/nebo vůbec nepoužívala žádnou antikoncepci. Odstranění těchto případů by výrazně napomohlo snížení počtu velmi rizikových těhotenství.

V České republice je isotretinoin registrován jako přípravek Aknenormin, Curacné a Roaccutane. Předepisovat jej může pouze dermatolog se zkušeností v léčbě akné. V České republice byly dosud hlášeny 2 případy, kdy došlo k otěhotnění během léčby. V jednom případě byla léčba isotretinoinem zahájena u ženy, která měla zavedeno antikoncepční nitroděložní tělísko. Z důvodu zajištění antikoncepce zřejmě nedostala ani informační brožurku pro pacienty o riziku teratogenity a nutnosti účinné antikoncepce. Během dlouhodobé léčby isotretinoinem však došlo k odstranění nitroděložního tělíska při výkonu konizace děložního čípku. Krátce po odstavení nitroděložního tělíska pacientka otěhotněla. Tento případ naštěstí dopadl dobře – žena porodila zdravé dítě.

Ve druhém případě je dostupno méně údajů. Žena, která měla již 2 zdravé děti, otěhotněla ke konci léčby isotretinoinem a rozhodla se pro umělé přerušování těhotenství.

SÚKL obdržel hlášení ještě sedmi případů nežádoucích účinků, u nichž je podezření na vliv isotretinoinu a nemají vztah k otěhotnění. Jedná se o tyto případy: bolest hlavy se závratí, nystagmem a spavostí, kožní reakce na hrudi, předloktích a hřbetech rukou, hypertrichóza obličeje, deprese s laboratorním nálezem zvýšeného cholesterolu a jaterních transamináz, suchá kůže a rty spolu s depresí a suicidálním pokusem, zvýšení jaterních enzymů a polycytémie.

Upozorňujeme lékaře, že u pacientů léčených isotretinoinem je třeba věnovat zvýšenou pozornost možným nežádoucím účinkům (především sledování psychiatrických poruch, zejména u pacientů s depresemi v anamnéze, poruch kůže a podkoží, očních poruch, jaterních testů, sérových lipidů). Jako vysoce rizikové pacienti, kteří musí mít častější laboratorní kontroly, jsou pacienti s diabetem, obezitou, alkoholismem a poruchami lipidového metabolismu. Především je však třeba zajišťovat program na prevenci početí tak, aby všechny léčené ženy ve fertilním věku byly adekvátně informovány o riziku teratogenity a nutnosti používání účinné antikoncepce během léčby a ještě alespoň 1 měsíc po ukončení léčby. Nesmí být podceňovány zvláštní případy, jako např. ženy zdánlivě po menopauze, ženy domnívající se, že jsou neplodné nebo ženy, které sice při zahájení léčby nemohou otěhotnět, ale během léčby se jejich situace může změnit.

Vzhledem k možným rizikům léčby včetně výrazné teratogenity je nutno vždy velmi zodpovědně zvažovat indikaci k léčbě.

Literatura:

- 1) Lammer EJ et al. Retinoic acid embryopathy. NEJM 1985; 313:837-41
- 2) SPC originálního přípravku Roaccutane je dostupné na <http://www.sukl.cz/download/spc/SPC117179.doc>
- 3) Schaefer C et al. Isotretinoin exposure and pregnancy outcome. Arch Gynecol Obstet 2010; 281(2): 221-227

KAZUISTIKA – KLENBUTEROL A NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

SÚKL obdržel v dubnu a květnu 2011 dvě hlášení od stejného hlásitele na podobný nežádoucí účinek po použití léčivého přípravku Spiropent. Pediatr předepsal k léčbě akutně vzniklé bronchokonstrikce Spiropent v sirupu pro kojence a pro šestileté dítě. Kojenec byl léčen taky antibiotiky (Augmentin Duo). Po 2 dnech užívání se u kojence objevil třes svalů celého těla, který odezněl po vysazení přípravku. Hlásitel označil tuto reakci za nezávažnou.

Šestileté dítě mělo jako souběžnou léčbu Solvolan sir, Sinupret, oral drops, a Dithiaden. Po 3denním užívání se objevil rovněž třes svalů celého těla, který odezněl po vysazení terapie. Tato reakce byla hlásitelem označena jako nezávažná.

Diskuse:

Třes svalů celého těla považujeme za neočekávaný systémový nežádoucí účinek. Je otázkou, zda pro dětského pacienta je léčba bronchokonstrikce klenbuterolem adekvátní a zda neexistuje šetrnější volba – např. aplikace inhalačních betasymptomimetik, u kojenců a menších dětí za použití aerochamberu. Spiropent sice jednoznačně patří mezi finančně méně náročnou variantu léčby bronchokonstrikce, ale zároveň patří mezi dlouhodobě působící betasymptomimetika a představuje při perorálním podání větší celkovou zátěž dětského organismu systémovými nežádoucími účinky.

KAZUISTIKA – FLUKONAZOL A RYCHLOST INFUZE

SÚKL obdržel v červnu hlášení závažných nežádoucích účinků po podání flukonazolu i.v. 17měsíčnímu dítěti s mykotickým zánětem jícnu.

Dítě bylo z fyziologické gravidity, s negativní perinatální i postnatální diagnózou, s nenápadnou rodinnou anamnézou (bez imunodeficitů), s negativní alergickou anamnézou, do té doby s nízkou nemocností. Pro mykotický zánět hrtanu nejdříve nasazen flukonazol susp. a po 3 dnech po propuštění do domácího ošetření se objevila gastroenterida a flukonazol susp. byl vysazen. O 2 měsíce později bylo dítě opět hospitalizováno kvůli mykotické infekci jícnu a byl nasazen flukonazol intravenózně. Po třetí dávce, cca 1-2 hodiny po vykapání se objevila porucha vědomí, bradykardie a hypotermie. Dítě bylo přeloženo na JIP, kde po 3,5 hodině stav odezněl.

Diskuse:

Porucha vědomí, bradykardie, hypotermie je neočekávaný nežádoucí účinek v souvislosti s podáním flukonazolu. Při hledání způsobu další léčby mykotického zánětu jícnu bylo nutné vyloučit, zda se jednalo o formu hypersenzitivní reakce na flukonazol nebo o postinfuzní reakci nebo reakci na vyšší rychlost infuze.

Připomínáme, že infuze s flukonazolem by měla kapat velice pomalu – u dětí minimálně 120 minut a rychlost aplikace nesmí překročit 10 ml/min.

dosud schválených indikacích, nelze vyloučit, že zvýšené kardiovaskulární riziko se může projevit i při léčbě ve schválené indikaci. Navíc byly ze spontánních hlášení zjištěny i další nežádoucí účinky, týkající se poškození plic.

Výbor pro humánní léčivé přípravky EMA podrobně hodnotil veškeré údaje, týkající se přínosů a rizik léčby dronedaronem. Hodnocení bylo uzavřeno s tím, že přínosy léčby dronedaronem převažují nad jejími riziky u omezené části pacientů. Za účelem zvýšení bezpečnosti však byla doporučena následující opatření a omezení v používání:

- Dronedaron je indikován pouze k udržení sinusového rytmu po úspěšné kardioverzi u klinicky stabilních pacientů s paroxysmální nebo perzistující fibrilací síní.
- Dronedaron může být používán pouze jako **lék druhé** volby, až po zvážení alternativních možností léčby.
- Léčbu může zahájit a kontrolovat pouze specialista – arytmolog.
- Pacient musí být během léčby průběžně kontrolován. Nejméně každých 6 měsíců musí být provedeno kardiologické vyšetření včetně EKG. Pacienti musí dostávat adekvátní antikoagulační léčbu. Před zahájením léčby a dále podle stanoveného harmonogramu musí být kontrolovány jaterní testy a plasmatický kreatinin.
- Pacienty je třeba poučit, aby v případě výskytu kardiálních či plicních potíží nebo známek jaterního poškození kontaktovali svého ošetřujícího lékaře.

Informace o léčivém přípravku Multaq:

Evropská veřejná hodnotící zpráva pro přípravek Multaq na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/001043/WC500044536.pdf

Souhrn informací (SPC) o přípravku Multaq na http://www.ema.europa.eu/docs/cs_CZ/document_library/EPAR_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf

Informace o přehodnocení dronedaronu na <http://www.sukl.cz/ema-doporučuje-omezeni-pouzivani-leciveho-pripravku-multaq>