

Nežádoucí účinky léčiv

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

NAHLÁSILI JSTE NÁM

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků poskytují nenahraditelné údaje o možných rizicích léků, které se projevují při jejich používání v běžné klinické praxi. Čím více hlášení obdržíme, tím objektivnější bude naše hodnocení a tím více informací o skutečných rizicích léků můžeme zjistit. Pokud je prokázáno nové riziko, součástí farmakovigilančního hodnocení je i zvažování, jakým způsobem je možné toto nové riziko omezit. Výsledkem hodnocení pak může být nejen upozornění na nové riziko, ale i doporučení, jak změnit používání léku, aby byl co nejbezpečnější.

Lékaři, kteří nám hlásí svá podezření na nežádoucí účinky, tak přispívají nejen k tomu, abychom věděli co nejvíce o možných rizicích léčiv, ale v důsledku napomáhají všem lékařům i pacientům, aby jejich léčba byla co nejbezpečnější.

Ročně dostáváme přes 2 000 hlášení z ČR, což při počtu všech registrovaných léčivých přípravků (kterých je přibližně 5 000) je málo. Proto velmi usilujeme o podporu a zvýšení hlášení a za tímto účelem zahajujeme **osvětovou kampaň ke zvýšení hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků**.

V rámci této kampaně předneseme prezentace o významu hlášení podezření na nežádoucí účinky na různých odborných seminářích. Chceme informovat, proč je hlášení potřebné, jak se hlásí, co se děje po nahlášení a uvedeme zajímavé konkrétní případy, kdy hlášení podezření na nežádoucí účinky vedlo k výrazným změnám v používání léčivých přípravků. Plánujeme spolupráci s lékařskými fakultami, aby byli studenti medicíny dobře informováni o nežádoucích účincích a významu jejich hlášení SÚKL, než opustí fakultu a nastoupí do klinické praxe. Upravíme a aktualizujeme naše webové stránky (www.sukl.cz), které se týkají hlášení nežádoucích účinků. Jako součást naší kampaně jsme připravili letáčky, které budou rozdávány lékařům, lékárníkům i dalším zdravotnickým pracovníkům při různých příležitostech jako jsou školící akce IPVZ, ČLK a další. Naše letáčky budou také osobně rozdávat reprezentanti některých s námi spolupracujících farmaceutických firem při návštěvách lékařů. Letáčky mají tvar pohlednice a je na nich krátký dopis od nás pro vás, lékaře a další zdravotníky. Na přední straně je hezký a zábavný obrázek (celkem 4 různé varianty), na který se už teď můžete těšit.

Děkujeme všem za spolupráci při sledování rizik léčivých přípravků. ■

Obsah

Nahlásili jste nám...

▶ strana 1

Nimesulid a akutní selhání jater

▶ strana 1

Statiny a méně obvyklé nežádoucí účinky

▶ strana 2

Denosumab (Prolia) v léčbě osteoporózy a osteonekróza čelisti

▶ strana 3

Nitroděložní tělísko během těhotenství

▶ strana 3

Riziko Alzheimerovy nemoci při užívání benzodiazepinů

▶ strana 4

Paracetamol – připomenutí bezpečnostního profilu

▶ strana 4

CAVE! Edukační materiály

▶ strana 6

vydává:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

e-mail: posta@sukl.czwww.sukl.cz

Šéfredaktor: MUDr. Eva Jirsová



Nimesulid a akutní selhání jater

Hlášení popisuje případ 59letého muže, přeloženého ze spádového pracoviště na jednotku intenzivní péče se vstupní pracovní diagnózou postviróvé, polékově dekompenzované cirhózy jater. Při přijetí dominuje psychomotorický neklid, s pacientem je špatný verbální kontakt, pro zhoršenou spolupráci je obtížně vyšetřitelný. V anamnéze uvedeno dvouměsíční užívání léčivého přípravku s obsahem nimesulidu v dávce 100 mg denně, indikovaného pro vertebrogenní algický syndrom. Pacient v minulosti prodělal hepatitidu

A i B, aktuálně léčen perorálními antidiabetiky pro diabetes mellitus 2. typu. Nekuřák, abusus alkoholu vyloučen. Bohužel nejsou dostupné žádné údaje o jaterních funkcích pacienta před přijetím do nemocnice. Známe pouze laboratorní výsledky zjištěné během hospitalizace na jednotce intenzivní péče: celkový bilirubin 545 $\mu\text{mol/l}$, ALT 6,53 $\mu\text{kat/l}$, AST 3,96 $\mu\text{kat/l}$, ALP 2,77 $\mu\text{kat/l}$, GGT nebylo možno stanovit, Hgb 127 a posléze 107 g/l, INR 3,06. V dalším průběhu hospitalizace dochází k progresi jaterního selhání s projevy

portální hypertenze, rychle progredující poruchy vědomí s přechodem do kómatu a se sekundární koagulopatií. Navzdory zahájené komplexní léčbě jaterního selhání, podpurné oběhové léčbě vasopresoriky, plné parenterální výživě a terapii ATB po třech dnech hospitalizace dochází k úmrtí pacienta. Diagnosticky uzavřeno jako ireverzibilní jaterní selhání polékové etiologie.

Nimesulid patří do skupiny nesteroidních protizánětlivých léků. Od svého uvedení na trh v roce 1985 byl již 3krát předmětem přezkoumávání Evropskou agenturou pro léčivé přípravky, a to vždy kvůli riziku hepatotoxicity. První přehodnocení poměru přínosů a rizik bylo zahájeno v roce 2002 na podnět Finska. Jeho závěrem bylo, že přínosy převažují nad riziky pouze za předpokladu zavedení opatření, která budou riziko poškození jater minimalizovat. Maximální denní dávka byla snížena na 2x100 mg denně s doporučením užívání po co nejkratší dobu, byla doplněna kontraindikace u pacientů s poruchami jaterních funkcí. V roce 2007 irská národní regulační autorita zaznamenala zvýšený počet fulminantních hepatitid v souvislosti s léčbou nimesulidem, a proto pozastavila

registraci pro léčivé přípravky, které ho obsahují. Na základě tohoto rozhodnutí bylo zahájeno další celoevropské přehodnocení přínosů a rizik léčivých přípravků s obsahem nimesulidu. Jeho závěrem bylo zavedení dalších opatření k omezení rizika hepatotoxicity, a to především omezení doby léčby maximálně na 15 dní a stažení z trhu všech balení s obsahem větším než 30 tablet. V roce 2011 byly závěry hodnocení rizika hepatotoxicity nimesulidu doplněny ještě o zrušení indikace bolestivé osteoartrózy, protože ta vyžaduje zpravidla dlouhodobou léčbu. Léčebné místo nimesulidu bylo také změněno na lék druhé volby, pouze pro stavy, kdy nelze použít jinou obdobnou léčbu.

V České republice je nimesulid aktuálně registrován pro léčbu akutní (krátkodobé) bolesti a primární dysmenorey jako lék druhé volby, jehož výdej je vázán na lékařský předpis. Je kontraindikován kromě jiného u pacientů s poruchou funkce jater a u těch, kteří současně užívají jiné potenciálně hepatotoxické léky. Abusus alkoholu, či jakákoliv jiná toxikománie jsou také důvodem pro kontraindikaci. Současně platný Souhrn údajů o přípravku (SPC) upozorňuje, že léčivé přípravky s nimesuli-

dem se mají užívat podle klinického stavu pacienta po co nejkratší možnou dobu a výskyt nežádoucích účinků může být snížen použitím minimální účinné dávky po co nejkratší dobu nezbytnou ke zvládnutí symptomů. Maximální délka léčebního cyklu nimesulidem je stanovena na 15 dní.

Z výše uvedeného vyplývá, že riziko hepatotoxicity je u léčivých přípravků s nimesulidem dlouhodobě známo a několikrát byla zavedena opatření pro jeho omezení. **Tato opatření však mohou fungovat pouze tehdy, když budou dodržována v klinické praxi.** V uvedené kazuistice vedlo překročení maximální doby léčby dokonce k úmrtí pacienta. Nemáme informace, zda pacient měl zhoršené jaterní funkce v důsledku prodělané hepatitidy B před zahájením užívání nimesulidu, v takovém případě by jej však vůbec neměl užívat.

Při předpisu nimesulidu je třeba pacienta poučit, že při jakémkoliv podezření na možné poškození jaterních funkcí (jako je ztráta chuti k jídlu, zvracení, bolesti břicha, únava, změna barvy moče a jiné) je nutno léčbu ihned ukončit a navštívit lékaře.

Statiny a méně obvyklé nežádoucí účinky

Hypolipidemika ze skupiny inhibitorů HMG-CoA reduktázy – tzv. statiny patří v dnešní době k nejčastěji indikovaným lékům pro dosažení optimálních hodnot LDL-cholesterolu u pacientů s primární hypercholesterolémií a smíšenou dyslipidémií. Přispívají tím k redukcí rizika vzniku kardiovaskulárních i cerebrovaskulárních příhod. Jejich přínos v daných indikacích je zřejmý a byl zdokumentován řadou klinických studií.

Nicméně statiny, tak jako všechny léčivé přípravky, mohou mít i různé nežádoucí účinky, a proto i u této léčby je vždy třeba pečlivě zvážit benefit farmakoterapie pro každého jednotlivého pacienta. Jedním z velmi dobře známých a mnohokrát hlášených nežádoucích účinků je porucha svalového aparátu. Může se jednat o myalgie či závažnější stavy jako myopatie či myozitidu, které mohou progredovat do rabdomyolýzy,

v nejtěžších případech rezultující až v renální selhání. V čísle 1/2014 tohoto Zpravodaje jsme publikovali případ dlouho nepoznané statinové myopatie, kdy pacient rok a půl trpěl progredující svalovou slabostí, než byla stanovena diagnóza (při zjištěném padesátinásobku normální hodnoty kreatin kinázy).

Možnost poškození svalů při léčbě statiny je obecně mezi lékaři dobře známa. Výčet vzácných a velmi vzácných nežádoucích účinků statinů je však mnohem obsáhlejší a mohou se týkat téměř každého orgánového systému. Někdy jde o reakce velmi neobvyklé, proto pro lékaře nemusí být snadné ihned se dopátrat pravého důvodu pacientových potíží. Než padne podezření na užívání léku, může se hledání správné diagnózy protáhnout i na mnoho měsíců, během kterých může být kvalita pacientova života značně snížena.

Jedním z takových je případ dospělého muže, který byl 10 let léčen statiny pro hypercholesterolémií. Zpočátku užíval atorvastatin, po kterém se mu rozvinul polékový exantém. Léčba proto byla změněna na rosuvastatin. Poslední 4 roky pacienta trápí gynekomastie a je dispenzarizován v endokrinologické ambulanci s mírně progredujícím nálezem. Nedávno jsme zodpovídali dotaz, zda by gynekomastii mohl způsobit rosuvastatin. Odpověď je kladná, gynekomastie se řadí mezi jeho známé nežádoucí účinky vyskytující se velmi vzácně (s frekvencí <1/10 000). Pacientovi byla proto doporučena změna medikace na jiný typ statinů, u kterých doposud gynekomastie popsána nebyla (simvastatin, fluvastatin, pravastatin).

Dalším z nežádoucích účinků statinů, který jsme zaznamenali už podruhé, je alopecie vyskytující

se s frekvencí $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ (kategorie méně časté). V obou hlášených případech se jednalo o starší ženy (56 a 66 let), u kterých došlo k ložiskovému vypadávání vlasů několik týdnů po nasazení statinů – v jednom případě byl podáván simvastatin, ve druhém atorvastatin. Po vyloučení endokrinologických, gynekologických či dermatologických příčin byly léky v obou případech vysazeny a postupně došlo k úpravě stavu.

Posledním z příkladů méně obvyklých nežádoucích účinků statinů je případ pacienta, u něhož se po nece- lých dvou měsících užívání rosuvastatinu rozvinul úpor- ný pruritus dolních končetin bez exantému. Po vysazení léku došlo ke spontánnímu vymizení obtíží již po dvou dnech. I pruritus se řadí mezi méně časté nežádoucí účinky statinů s frekvencí $\geq 1/1000$ až $< 1/100$.

Týmy farmakovigilančních pracovníků napříč Evropou stanovují kauzalitu mezi hlášenými

podezřeními na nežádoucí účinky a léčivými přípravky a podle závěrů hodnocení průběžně aktualizují Souhrn údajů o přípravku (SPC). **Při pátrání po příčině nejasných potíží pacienta, který užívá nějaké léky, může proto být SPC velmi užitečným pomocníkem, který urychlí zjištění správné diagnózy. Vysazení či změna léčby může být následně rychlým řešením těchto potíží.**

Denosumab (Prolia) v léčbě osteoporózy a osteonekróza čelisti

SÚKL v průběhu letošního roku obdržel zatím 4 hlášení vzniku osteonekrózy čelisti při léčbě osteoporózy přípravkem Prolia. Všechna hlášení se týkala seniorek s anamnézou předchozí léčby bisfosfonáty. U dvou pacientek došlo ke vzniku osteonekrózy čelisti v návaznosti na extrakci zubu, přičemž v jednom případě byla extrakce zubu provedena pouhé 3 týdny po zahájení léčby přípravkem Prolia. Rána po extrakci se nezhojila a po 4 měsících byla u 86leté pacientky diagnostikována osteonekróza čelisti vyžadující hospitalizaci.

Osteonekróza čelisti je stav, kdy čelistní kost nekrotizuje, je obnažená a nezhojí se do 8 týdnů. Etiologie je nejasná, ale může být spojena s inhibicí kostní remodelace. Mezi známé rizikové faktory osteonekrózy čelisti patří předchozí léčba bisfosfonáty,

vyšší věk, špatná hygiena dutiny ústní, invazivní stomatologické zákroky (např. extrakce zubů, zubní implantáty, chirurgické zákroky v dutině ústní) a přidružená onemocnění (např. preexistující dentální onemocnění, anémie, koagulopatie, infekce), kouření, zhoubný nádor s kostními lézemi, určitá konkomitantní léčba (např. chemoterapie, radioterapie hlavy a krku, kortikoidy, antiangiogenní léčba biologickými léčivými přípravky).

Rádi bychom v této souvislosti připomněli informace a doporučení pro minimalizaci rizika vzniku osteonekrózy čelisti, která jsou obsažena v nedávno aktualizovaném SPC přípravku Prolia:

- zhodnocení přítomnosti rizikových faktorů osteonekrózy čelisti u pacientů před zahájením léčby

- preventivní zubní prohlídka a v případě potřeby i přiměřené stomatologické ošetření před zahájením léčby u pacientů s přítomností rizikových faktorů osteonekrózy čelisti
- po dobu léčby by pacienti, pokud to bude možné, neměli podstupovat invazivní zubní zákroky
- pacienti mají být poučeni o nutnosti péče o dobrou hygienu dutiny ústní, návštěvy pravidelných zubních prohlídek, hlášení výskytu případných potíží v dutině ústní (kývání zubů, bolest, otoky).

Obdobná opatření se týkají i léčby bisfosfonáty, pro něž bylo riziko osteonekrózy čelisti zjištěno již dříve, a také přípravku Xgeva s obsahem denosumabu pro onkologickou léčbu.

Nitroděložní tělísko během těhotenství

SÚKL byl nahlášen případ 35leté ženy, které bylo 21. 3. 2014 zavedeno antikoncepční nitroděložní tělísko Mirena (intrauterine device – IUD) a následně 9. 5. 2014 bylo u této ženy diagnostikováno 15 týdnů trvající těhotenství. Dle hlášení byl před zavedením proveden ultrazvuk s normálním nálezem, zavedení tělíska proběhlo bez komplikací. Na plánovanou kontrolu u gynekologa za měsíc po zavedení se pacientka nedostavila. Až při kontrole 9. 5. 2014 bylo ultrazvukem zjištěno těhotenství s odhadnutým stářím 15+2. Interrupce na přání ženy u takto starého plodu již není možná a odstranění IUD by bylo

riskantní. Z uvedených dat tedy vyplývá, že žena byla při zavedení IUD nejméně v sedmém týdnu těhotenství. Toto těhotenství nyní pokračuje současně s IUD in situ.

V současnosti SÚKL eviduje ještě další tři těhotenství, ke kterým došlo se současně zavedeným IUD. V těchto případech ovšem šlo o nedostatečný účinek léku, ženy měly IUD ve všech případech již nejméně rok zavedeno. Ve dvou případech těhotenství pokračují s IUD in situ, ve třetím případě se podařilo IUD odstranit, protože se nacházelo v cervixu. Všechna zmíněná tě-

hotenství a případný vliv IUD na zdravotní stav dítěte sledujeme.

Dle SPC přípravku Mirena se i při zavedení tělíska přesně podle Pokynů pro zavedení vyskytuje selhání antikoncepčního účinku okolo 0,2 % za 1 rok a kumulativní četnost selhání je přibližně 0,7 % za 5 let.

V historii hlášení nežádoucích účinků SÚKL je jeden případ z roku 2012/13, kdy žena po celou dobu těhotenství měla současně zavedené IUD. Těhotenství vzniklo kvůli nedostatečnému účinku tělíska. Žena porodila zdravého donošeného

novorozence. Možné riziko ovlivnění průběhu těhotenství nebo stavu plodu ať už vlivem hormonů vylučovaných tělískem či jeho mechanickým působením není v současné době známo.

Většina nežádoucích účinků týkajících se IUD je

v současné době hlášena v rámci Programu péče o uživatelky nitroděložního systému Mirena/Jaydess. Tento program funguje od 1. 1. 2014 a zabývá se řešením reklamací a/nebo hlášením nežádoucích účinků a případnou výměnou/náhradou léčivého přípravku Mirena/Jaydess.

Připomínáme, že těhotenství nebo předpokládané těhotenství je kontraindikací pro zavedení IUD a lékaři by měli být velice pečliví při vyloučení těhotenství před zaváděním IUD. K prevenci souběžného těhotenství a zavedení IUD slouží i doporučení zavádět IUD do sedmého dne menstruačního cyklu.

Riziko Alzheimerovy nemoci při užívání benzodiazepinů

Benzodiazepiny patří mezi psychoaktivní látky, jejich účinek je anxiolytický, hypnotický, svalově relaxační a antikonvulzivní. Obecně působí jako látky tlumící činnost centrálního nervového systému, v závislosti na dávce vyvolávají různé stupně deprese CNS od mírné sedace k hypnóze až kómatu. Přesná místa mechanismu působení nebyla dosud úplně popsána, uvažuje se, že benzodiazepiny zvyšují nebo usnadňují inhibiční neurotransmisní působení kyseliny gama-aminomáselné (GABA), která je jedním z hlavních inhibujících neurotransmiterů v mozku.

Benzodiazepiny jsou přínosné v léčbě úzkostných poruch a nespavosti. Předepisující lékaři by však měli mít na paměti, že léčba benzodiazepiny má být pouze krátkodobá. Již po 4–5 týdnech léčby vzniká tolerance, při léčbě delší než 5–6 týdnů už může vznikat závislost. Nutnost časového omezení léčby zdůrazňuje i mezinárodní doporučený postup pro léčbu benzodiazepiny¹. Benzodiazepiny však mohou působit mnoho dalších nežádoucích účinků. Již delší dobu se objevují náznaky,

že užívání benzodiazepinů může souviset se vznikem Alzheimerovy choroby.

V letošním roce byla ukončena studie případů a kontrol², která se touto problematikou zabývala. Bylo do ní zahrnuto téměř 1 800 pacientů s diagnózou Alzheimerovy choroby, kteří začali užívat benzodiazepiny nejméně před pěti lety, k nim bylo přiřazeno téměř 7 200 kontrol. Pacienti i kontroly byli vybíráni z populace starší 66 let. Tato studie prokázala, že riziko Alzheimerovy choroby vzrůstá o 43–51 % u pacientů, kteří v minulosti užívali benzodiazepiny. Riziko je vyšší při užívání dlouhodobě působících benzodiazepinů oproti krátkodobým. Skutečnost, že benzodiazepiny akutně zhoršují kognitivní funkce, by však mohla výsledky studie zkreslit. Stejně tak je možné, že příznaky, na které jsou benzodiazepiny předepisovány, jako je úzkost, nespavost, depresivní poruchy, mohou být již prodromálními příznaky demence.

Vzhledem ke známým skutečnostem, že benzodiazepiny patří do skupiny nejvíce zneužívaných léků, při dlouhodobém užívání

ni na nich vzniká závislost a u starších osob existuje riziko paradoxních reakcí, zmatenosti či propuknutí deprese, by měli předepisující lékaři dobře zvažovat přínosy a rizika při předepisování těchto léků všem pacientům, zejména starším. Mezi další možná rizika, i když zatím ne zcela jasně ověřená, patří i riziko vzniku Alzheimerovy choroby.

SÚKL byl dosud nahlášen pouze jeden případ demence u pacienta, který užíval benzodiazepiny.

Literatura

1. Guideline pro používání benzodiazepinů: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774.pdf
2. Case-control study – Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25208536>

Paracetamol – připomenutí bezpečnostního profilu

Paracetamol je centrálně působící analgetikum–antipyretikum s klinicky nevýznamnou protizánětlivou aktivitou. Mechanismus účinku při redukci bolesti není přesně znám, předpokládá se inhibice syntézy prostaglandinů v CNS a zvýšení prahu bolesti. Antipyreticky působí prostřednictvím inhibice syntézy a uvolňování prostaglandinů v CNS a inhibicí endogenních pyrogenů v termoregulačním centru hypotalamu.

Tato účinná látka je v široké praxi používána již 60 let, proto je její bezpečnostní profil

všeobecně znám. Přesto se občas objevují a přehodnocují nové údaje o možných dalších rizicích. Rizika také mohou plynout z nesprávného používání pacientem, který si léčbu paracetamolem sám indikuje. Stoupající trend samoléčení, stoupající počet volně prodejných přípravků, masivní (a někdy matoucí) reklama, nedostatečně edukovaný pacient – to jsou faktory, které mohou významně ovlivnit výskyt nežádoucích účinků.

Příkladem z nedávné doby je 35letý pacient, který onemocněl virózou. V rámci samoléč-

by užil 12 tablet po 500 mg paracetamolu během jednoho dne. Tato dávka 6 g za den způsobila akutní selhání jater s nutností transplantace. Bohužel takový případ není ojedinělý, otrava paracetamolem patří mezi nejčastější příčiny akutního jaterního selhání. Jeho nástup je extrémně rychlý. Projevuje se nejprve ospalostí, nechutenstvím, nevolností a zvracením, v dalších fázích pak zmateností, poruchami vědomí, otokem mozku a vnitřním krvácením. Bez rychlé léčby a následné transplantace jater pacient do několika dnů umírá.

K předávkování může také velmi snadno dojít, když si pacient nevědomky koupí několik přípravků s obsahem paracetamolu a všechny užije v maximální dávce. Zde je hlavní úloha lékárníka, aby pacienta informoval o složení jednotlivých volně prodejných přípravků a o tom, které může a které nesmí mezi sebou kombinovat, a také o správném dávkování.

Paracetamol je velmi dobře vstřebáván trávicím traktem a rychle distribuován do tělesných tekutin. Asi 90 % terapeutické dávky se vylučuje močí během 24 hodin. Maximální doporučená denní dávka pro dospělého jsou 4 g, maximální jednotlivá dávka je 1 g, při tělesné hmotnosti pod 60 kg jen 500 mg. Odstup mezi jednotlivými dávkami musí být nejméně 4 h. Při dlouhodobém podávání je nutno dávky redukovat, denní dávka by neměla překročit 2,5 g. Pro přesnější dávkování: 10–15 mg/kg v jednotlivé dávce, maximální denní dávka je potom 60 mg/kg. Dávka pro dítě je 10–15 mg paracetamolu na 1 kg tělesné hmotnosti. Čím je dítě menší, tím by mělo dostat nižší dávku v rámci doporučeného rozmezí dávkování, dávku lze zopakovat s odstupem 6 h.

O paracetamolu jsme již informovali v čísle 1/2012 tohoto Zpravodaje (článek je dostupný na <http://www.sukl.cz/sukl/informacni-zpravodaj-nezadouci-ucinky-leciv-1-2012>). Nyní přinášíme přehled, který připomíná známá rizika, ale také upozorňuje na rizika méně známá nebo dosud nejasná.

Pacienti s jaterním poškozením

Zvýšené riziko hepatotoxicity paracetamolu u pacientů s mírným až závažným jaterním poškozením nebylo jasně prokázáno, zejména u pacientů se stabilním chronickým jaterním onemocněním není pravděpodobně významné. Tito pacienti však mají užívat paracetamol se zvýšenou opatrností. Maximální denní dávka by neměla přesáhnout 2 g, případně je doporučeno prodloužit dávkovací interval.

Pacienti s defektem glukózo-6-fosfát dehydrogenázy

Existuje jen velmi málo údajů, ty však nenačňují, že by bylo zvýšené riziko při užívání běžných dávek paracetamolu. Nelze však vyloučit rozvoj hemolýzy při podání vysokých dávek. Proto ani anamnéza hemolytické anémie nebo deficit G-6-P dehydrogenázy nejsou kontraindikací pro užívání paracetamolu, avšak je nutná opatrnost při dávkování.

Alkoholici

Dlouhodobá konzumace alkoholu výrazně zvyšuje riziko paracetamolové hepatotoxicity, přičemž největší riziko se týká chronických alkoholiků, kteří před užitím paracetamolu krátkodobě abstinují (kolem 12 h). Podávání paracetamolu alkoholikům je proto kontraindikováno.

Hepatotoxicita u ostatních pacientů

Paracetamol je zpravidla hepatotoxický při dávkách nad 6 g denně, nebo při dlouhodobém užívání. Jaterní poškození se však může vyvinout i při nižších dávkách, pokud je současně užíván alkohol, induktoři jaterních enzymů nebo jiné hepatotoxické léky. Vyšší dávky paracetamolu nejsou dále vhodné u osob, u nichž lze předpokládat nedostatek glutationu v játrech (kachexie, chronický alkoholismus), nebo jsou dehydratováni.

Děti

V zásadě lze paracetamol podávat hned po narození. Už novorozenec je schopen tuto látku dobře metabolizovat a vyloučit z organismu. Kojící matka může (pokud nezbytně potřebuje) užívat paracetamol. Pokud nepřekračuje doporučené dávkování, přechází do mateřského mléka malé množství, které kojenci neškodí. Paracetamol je dlouhodobě a poměrně často užíván jako analgetikum a antipyretikum matkami, které onemocní během kojení. Až dosud byl zaznamenán pouze jediný nežádoucí účinek u kojeného dítěte – jednalo se o kožní alergickou vyrážku, která odezněla poté, co matka přestala paracetamol užívat, avšak při pozdějším dalším užití se opět u dítěte objevila.

Podávání paracetamolu se nedoporučuje pouze u nejmenších nedonošených dětí, protože u nich není dostatek zkušeností s podáváním.

Závažné kožní reakce: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

V srpnu 2013 informovala americká FDA na základě hodnocení hlášených nežádoucích účinků z FDA AERS databáze a literárních zdrojů, že paracetamol je spojován s rizikem vzácných, ale závažných kožních reakcí a to SJS, TEN a AGEP. Tento signál byl rovněž po-

zorován v evropské databázi EudraVigilance a databázi WHO. Farmakovigilační výbor Evropské agentury pro léčivé přípravky provedl vlastní hodnocení a dospěl k závěru, že tento signál je dostatečně statisticky významný a potvrzuje souvislost mezi výše popsanými kožními reakcemi a paracetamolem, jejich výskyt je však velmi vzácný. Proto budou postupně do textů SPC a PIL všech léčivých přípravků s obsahem paracetamolu doplněny informace o tomto riziku.

Zkřížená citlivost u pacientů s astmatem, citlivých na ASA

Opatrnost se doporučuje u pacientů se zvýšenou citlivostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo nesteroidní antirevmatika (NSAID). Podávání paracetamolu v dávkách 1000 mg a vyšších u pacientů s astmatem a citlivostí na kyselinu acetylsalicylovou a/nebo jiná NSAID, může vést k bronchospasmu. Mohou se objevit i nasookulární projevy. K vyvolání bronchospasmu dle jedné ze studií (Russel A. et al. J Allergy Clin Immunol 1995; 96: 480–5) stačilo u citlivých pacientů podání řádově desítek mg ASA, zatímco u paracetamolu vedly k bronchospasmu dávky 1000 mg a vyšší. Bronchospasmus vyvolaný paracetamolem byl mírnější, kratší a k jeho reverzi stačilo menší množství bronchodilatátoru.

Použití v těhotenství a raném dětství a následné riziko alergie a astmatu v dětské populaci

Souvislost mezi paracetamolem a astmatem je dokládána některými publikovanými studiemi (např. Beasley R et al. Lancet Sept 2008). Nicméně některé z novějších studií (např. Lowe AJ et al. BMJ 2010; 341: c4616, Kang EM et al. Obstet Gynecol. 2009 Dec; 114(6): 1295–306) tuto asociaci nepotvrdily a přiklání se k názoru, že dříve předpokládaná souvislost by mohla být mylná, protože se nepřihlédlo k vlivu respiračních infekcí, pro které byl paracetamol podáván. Prozatím tedy možná spojitost mezi paracetamolem a pozdějším výskytem astmatu nebyla prokázána a proto z tohoto důvodu není potřeba měnit dosavadní léčebné postupy. Toto možné riziko je však nadále sledováno a pokud se objeví nové údaje, bude opět přehodnoceno.

Užívání v těhotenství a poruchy neurologického vývoje

V květnu 2014 byla v Evropské agentuře pro léčivé přípravky hodnocena možná

souvislost mezi užíváním paracetamolu v těhotenství a poruchami neurologického vývoje dětí, narozených z těchto těhotenství. Důvodem pro hodnocení byly nedávno publikované studie (Brandlistuen et al. Int J Epidemiol 2013, 42 (6): 1702–1713, Liew et

al. JAMA Pediatr 2014, 168 (4): 313–20), do hodnocení byly zavzaty i další klinické a ne-klinické údaje. Dle závěru tohoto hodnocení není možné stanovit příčinnou souvislost mezi expozicí paracetamolu v těhotenství a poruchami neurologického vývoje. Stáva-

jí doporučení, že paracetamol může být používán během těhotenství, pokud je to klinicky indikováno, zůstává v platnosti, ale stejně jako u jiných léků by měl být použit v nejnižší možné účinné dávce a po co nejkratší nutnou dobu. ■

CAVE! Edukační materiály

SÚKL zavádí jednotné označování edukačních materiálů a informačních dopisů pro lékaře, ostatní pracovníky ve zdravotnictví i pro pacienty.

SÚKL zavedl v polovině roku 2014 povinné jednotné označování Edukačních materiálů a Informačních dopisů pro zdravotnické pracovníky. Důvodem je nutnost odlišit materiály obsahující důležité bezpečnostní informace o léčivých přípravcích od běžných tiskovin reklamního charakteru.

Co jsou Edukační materiály pro zdravotnické pracovníky?

Edukační materiály obsahují důležité sdělení pro zdravotnické pracovníky, které se týká postupů a opatření nutných pro bezpečné používání léčivého přípravku. Doplnují, upřesňují či rozšiřují informace již obsažené v Souhrnu údajů o přípravku (SPC). Účelem je zvýšit povědomí lékařů o možném riziku vzniku závažného nežádoucího účinku a informovat, jak lze tomuto riziku předcházet.

Obsah materiálů může např. zahrnovat doporučení týkající se dávkování, kontraindikací, zvládnutí kritických situací a nežádoucích účinků, opatření týkající se specifických skupin pacientů, popis léčby včetně upřesnění způsobu použití, dávkování léčivého přípravku a následného sledování pacientů, nebo důležitá sdělení, která musí lékař komunikovat s pacientem před, v průběhu nebo po ukončení léčby.

Tvorba a distribuce edukačních materiálů je možná výhradně po schválení a se souhlasem národní lékové autority (SÚKL). Edukační materiály nejsou propagační brožurou ani reklamním sdělením a nejsou duplikátem současně platného SPC. Pro odlišení od řady dalších tiskovin a reklamních brožur jsou držitelé rozhodnutí o registraci (farmaceutické společnosti) povinni označovat edukační materiály na první straně jasně viditelným červeným nápisem: „Edukační materiály“.

Firmní loga, kmenové barvy léčivého přípravku ani jiné prvky reklamního charakteru nejsou v těchto materiálech povoleny.

Většina bezpečnostních rizik se týká léčivé látky, nikoli jen jednoho konkrétního přípravku. V těchto případech SÚKL vždy usiluje, aby držitelé rozhodnutí o registraci všech léčivých přípravků s obsahem stejné látky spolupracovali na přípravě společných edukačních materiálů, ve kterých budou uvedeny názvy všech přípravků, jichž se informace týká.

Edukační materiály pro pacienty

Součástí edukačního balíčku, který je někdy lékařům a dalším pracovníkům ve zdravotnictví distribuován, mohou být i Edukační materiály pro pacienty nebo Karta pacienta. Předpokládá se, že lékaři je dají pacientům při předepisování daného léku. Výhodou edukačních materiálů je, že při jejich předávání má lékař možnost ujistit se, že pacient materiály četl a rozumí jejich obsahu.

U patientských materiálů jsou kmenové barvy produktu povoleny, aby došlo ke snazšímu zapamatování informace o riziku ve spojení s určitým léčivým přípravkem.

Karta pacienta

Cílem vytváření a distribuce Karty pacienta je informovat lékaře a ostatní zdravotnické pracovníky, kteří s pacientem přicházejí do styku, že pacient užívá daný léčivý přípravek, jaká má tento přípravek závažná rizika a jaká opatření vzhledem k léčbě jsou nutná.

Karta pacienta bývá součástí edukačního balíčku pro lékaře a ošetřující lékař by ji měl předat pacientovi. V posledních měsících se zavádí u některých přípravků nová praxe – přikládání Karty pacienta do příbalové informace v balení léčivého přípravku. Lékaři by měli být držitelem rozhodnutí o registraci informováni, že došlo ke změně způsobu distribuce Karty pacienta a pacienta na to upozornit.

Co jsou Informační dopisy pro zdravotnické pracovníky?

Informační dopis pro zdravotnické pracovníky je zasílán, když je nutné urychleně předat **novou, důležitou informaci** o riziku, které může vyvstat v souvislosti s užíváním léčivého přípravku. Tato **informace ještě není obsažena v SPC**, ale její význam je natolik mimořádný, že příslušné lékové regulační autority vyžadují její urychlené předání ještě dříve, než bude SPC aktualizováno.

Upozorňuje zejména na:

- stažení LP z trhu, pozdržení uvedení LP na trh, zrušení či pozastavení registrace LP
- důležité změny a omezení indikací LP, nové kontraindikace
- změny v dávkování nebo způsobu podání LP
- doposud neznámé nežádoucí účinky, nebo zvýšenou frekvenci již známých
- závady v jakosti.

Pro odlišení od řady dalších tiskovin a reklamních brožur je informační dopis standardně označen v levém horním rohu na první straně jasně viditelným červeným nápisem: **CAVE!**

Toto označení obsahuje i obálka nebo obal, ve kterém je informační dopis distribuován. V případě emailové komunikace je **CAVE!** uvedeno v předmětu emailové zprávy.

Závěrem

SÚKL neustále zvyšuje snahu o zlepšení informovanosti odborné i laické veřejnosti o možných rizicích souvisejících s podáním léčivých přípravků a o tom, jak jim předcházet. Nová pravidla označování Edukačních materiálů a Informačních dopisů by měla napomoci lékařům i dalším pracovníkům ve zdravotnictví je na první pohled odlišit jakožto dokumenty přinášející důležitou bezpečnostní informaci o léčivu a jeho použití a usnadnit jejich odlišení od propagačních tiskovin. ■