

Nežádoucí účinky léčiv

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

Nahlásili jste nám...

Jako vždy v prvním čísle nového ročníku uvádíme statistiku hlášených podezření na nežádoucí účinky léčivých přípravků za uplynulý rok. V roce 2015 jsme dostali 3 056 hlášení, což je nejvíce v novodobé historii SÚKL (od r. 1989) a téměř o 500 hlášení více, než v předchozím roce. Hlášení jsou primárně jen podezřeními na nežádoucí účinky léčiv, zdaleka ne všechny popisované reakce skutečně nastaly v důsledku užití léčivého přípravku. Hodnocení možné kauzality nahlášených reakcí, vyhledávání a potvrzování či vyvracení nových bezpečnostních signálů, hodnocení, zda pozorovaným nežádoucím účinkům je možno předcházet – to vše patří do činnosti oddělení farmakovigilance. Čím více nahlášených po-

dezření na nežádoucí účinky dostaneme, tím vyšší bude objektivita hodnocení bezpečnosti léčivých přípravků. Proto doufáme, že trend zvyšování počtu hlášení bude trvat i nadále.

I v tomto roce pokračuje naše rubrika „Nahlásili jste nám“, do níž vybíráme zajímavé a poučné kazuistiky z hlášení, která jsme obdrželi.

Od podzimu 2015 jsme se účastnili jako reportéři v celoevropském přehodnocení přínosů a rizik fusafunginu. Toto přehodnocení bylo uzavřeno až nyní na únorovém jednání v Evropské agentuře pro léčivé přípravky a o podrobnostech o něm a jeho závěrech se také dočtete v tomto čísle.

Obsah

Nahlásili jste nám...

▶ strana 1

Benzodiazepiny a riziko závislosti při dlouhodobém užívání

▶ strana 1

Vigantol – záměna s 60% lihem k ošetření pupku

▶ strana 2

Warfarin – odlišnost generických přípravků

▶ strana 3

Co-amoxicilin a generalizace alergické reakce

▶ strana 3

Fusafungin (BIOPAROX) – doporučeno zrušení registrace

▶ strana 4

HPV vakcíny – přehodnocení bezpečnostního profilu

▶ strana 5

Nežádoucí účinky léčiv nahlášené SÚKL v roce 2015

▶ 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



Benzodiazepiny a riziko závislosti při dlouhodobém užívání

V průběhu posledních měsíců jsme obdrželi několik hlášení souvisejících s rozvojem psychické i fyzické závislosti při dlouhodobém užívání benzodiazepinů (BZD), včetně látek patřících do skupiny selektivních agonistů Ω_1 -benzodiazepinových receptorů (zolpidem, zopiklon, zaleplon). Chtěli bychom proto poukázat na rizika dlouhodobého podávání těchto přípravků a připomenout zásady jejich bezpečného používání.

Nahlásili jste nám případ 65leté pacientky, užívající denně po dobu tří let přípravek s obsahem klonazepamu, indikovaný pro nespavost. Při náhlém vysazení a přechodu na přípravek s obsahem trazodonu dochází během noci k rozvoji nespavosti a v průběhu následujícího dne k rozvoji příznaků odpovídajícím abstinenci syndromu – hypotenze, tachykardie, nevolnost, malátnost, vertigo, rozmazané vidění, stav rozrušení až paniky, pocit

tísňe na hrudi, bolest kyčlí a svalů dolních končetin a pocit bradypsychie. Po třech dnech od užití poslední tablety s obsahem klonazepamu postupně dochází k spontánnímu odeznívání těchto příznaků.

Na základě kazuistiky z citovaného článku byl nahlášen případ rozvoje závislosti při dlouhodobém užívání zolpidemu. Jedná se o 80letou pacientku, s anamnézou 10 let trvajících užívání přípravku s obsahem zolpidemu v dávce 20–50 mg denně, tj. 2–5 tablet přípravku o síle 10 mg/tbl denně. U pacientky se objevily stavy zmatenosti, neklidu a třes celého těla. Pacientka byla na doporučení praktického lékaře hospitalizována na gerontopsychiatrickém oddělení s podezřením na nekontrolované užívání zolpidemu. Pacientka byla léčena podle terapeutického schématu dle Bélanger a et al, podáváním klonazepamu, melperonu, placebo

a současnou psychoterapií s dobrým výsledkem. Dávky zolpidemu byly snižovány postupně, až došlo k jeho úplnému vysazení.

Další nahlášený případ se rovněž týká dlouhodobého užívání zolpidemu, konkrétně u 70leté pacientky. Přípravek je pacientce opakovaně předepisován (více než 5 let) praktickým lékařem. Pacientka má tendenci užívat vyšší než doporučené dávky, někdy i v průběhu dne. U pacientky se v souvislosti s užitím přípravku v průběhu dne vyskytují stavy zmatenosti, amnézie a stavy připomínající náměsíčnost. Rodina pacientky popisuje při vynechání přípravku projevy abstinčních příznaků.

Podávání benzodiazepinových hypnotik má být **krátkodobé**, celková doba podávání přípravků **nemá přesáhnout 4 týdny**. Prodloužení podávání je možné pouze v nezbytných případech, a to na základě opětovného zhodnocení stavu pacienta.

Při opakovaném užívání hypnotik a sedativ ze skupiny benzodiazepinů se může v průběhu několika týdnů rozvinout určitý stupeň tolerance přípravku. V případě nedostatečné edukace ohledně možných rizik mají pacienti tendenci ke svévolnému zvyšování dávek a nadužívání přípravku. Hypnotický efekt není dostatečný a se zvyšující se dávkou se stupňují i nežádoucí účinky přípravků. Výsledkem bývá často rozvoj fyzické i psychické závislosti. Abstinční příznaky se mohou v případě hypnotik a sedativ s krátkodobým účinkem vyvinout i během intervalu mezi užitím jednotlivých dávek léčiva. Nadužívání negativně ovlivňuje kvalitu života pacienta, včetně osobních i profesionálních interakcí. Pacienti si mnohdy svou závislost uvědomují, ale bez odborné pomoci nejsou schopni užívání omezit. Problémem často bývá i relativně snadná dostupnost léčiv. Hypnotika bývají v některých případech předepisována pacientům „automaticky“ v průběhu let, bez přehodnocení

účinku a potřeby dlouhodobé léčby. Problémem bývá i preskripce látek s hypnotickým účinkem více lékaři současně, obvykle praktickým lékařem a současně lékařem specialistou.

U pacientů užívajících benzodiazepiny je důležité zvážit rizika a přínos léčby, dbát na krátkodobé podávání přípravku a pacienty důsledně poučit o možných rizicích souvisejících s léčbou. Při vysazování přípravku s obsahem BZD je důležité postupné snižování dávky, aby se zabránilo případnému rozvoji příznaků z odnětí látky. V komplikovaných případech je na místě zvážit odeslání pacienta do péče psychiatra, event. postupné vysazování přípravku provádět během hospitalizace.

Zdroj článku:

Chalany J, Závislost na zolpidemu u seniorů. Česká a slovenská psychiatrie 2014, 110 (6): 311–316.

Vigantol – záměna s 60% lihem k ošetření pupku

SÚKL obdržel 3 velmi podobná hlášení o záměně Vigantolu při podání per os kojencům jako suplementce vitamínu D s 60% lihem k ošetření pupku dítěte.

V prvním případě se jednalo o 4týdenního kojence, kterému rodič omylem vylil do úst cca půl lahvičky 60% lihu určeného k ošetření pupku. Dítě ihned zvracelo. Bylo odvezeno RZS a přijato k observaci. Klinický nálezn byl naštěstí v normě.

Druhý případ je téměř identický – 3týdennímu kojenci bylo také nalito do úst malé množství 60% lihu z důvodu záměny s lahvičkou Vigantolu. Dítě zvracelo a bylo odvezeno do nemocnice k pozorování. Dle lékaře bylo nadále bez potíží.

Ve třetím případě se jednalo o 3měsíčního hochu, kterému rodič omylem nalil do úst cca 2 ml 60% lihu. Chlapec plakal, nezvracel. Dle ošetřujícího lékaře byl klinický nálezn v normě.

I když ve všech třech uvedených případech nedošlo k významnému poškození zdravotního stavu kojence, jednalo se o dramatické situace,

kdy dítě zvracelo nebo plakalo a vystrašení rodiče jeli urgentně s RZS na vyšetření do nemocnice. Důvody, proč k těmto situacím došlo, jsou dva. Především se jedná o opakované případy záměny Vigantolu s lihem k ošetření pupku. Podle správné lékárenské praxe musí být 60% lih vydáván v malých lahvičkách z tmavého skla a právě v obdobné tmavé lahvičce je i Vigantol. Rodiče by si měli pochopitelně všimnout zcela rozdílné vlny na lahvičkách, ale bohužel někteří zřejmě rozdíl v označení lahviček neregistrují. Proto by měli lékárníci při výdeji rodiče upozornit, že nesmí lahvičky zaměnit.

Druhý důvod vzniklých problémů je nedodržení doporučeného způsobu dávkování Vigantolu. Jak v SPC, tak v příbalovém letáku je výslovně uvedeno, že kojencům a malým dětem se kapky podávají na lžici mléka nebo kaše, starším potom v polévkové lžici s tekutinou, nikdy přímo do úst. Při nedodržení daného způsobu podání totiž mimo jiné hrozí i uvolnění a požití více kapek Vigantolu najednou. V případě záměny s jiným přípravkem se riziko pochopitelně velmi liší s velikostí podané dávky. Je velký rozdíl, zda dítě

dostane 1 kapku na lžičce, nebo půl lahvičky přímo do úst, což se při tomto způsobu aplikace může nepředvídatelně stát.

Zjistili jsme, že na internetových diskusích mezi rodiči kolují tipy, že snazší je Vigantol kapat přímo do úst dítěte, mnohdy zjevně podpořené i názorem ošetřujícího pediatra. Takové doporučení od odborné veřejnosti je však zcela neakceptovatelné.

Dále byly zaznamenány i další chyby v aplikaci Vigantolu. Jedním z nich je například jeho mylné podání do spojivkového vaku místo očních kapek, jindy byl zase použit místo oleje k ošetření dětské pokožky. V takových případech je vhodné důkladné vypláchnutí spojivkového vaku tekoucí vlažnou vodou, popřípadě vlažná koupel dítěte.

Z popsaných situací vyplývá, že je nanejvýš nutné, aby pediatři a lékárníci upozorňovali na správný způsob užití a rodičům zdůrazňovali nutnost aplikace na lžičce tak, jak je uvedeno v SPC a PIL Vigantolu.

Warfarin – odlišnost generických přípravků

Generické léčivé přípravky jsou takové, které obsahují stejnou účinnou látku jako původní originální přípravek. Jsou zaregistrovány na základě bioekvivalenčních studií, které prokazují identické farmakokinetické parametry, jako má originál. Působí tedy stejně jako originální přípravek, zcela vzácně však zaznamenáme odlišnost v nežádoucích účincích mezi originálním a generickým přípravkem.

Obdrželi jsme hlášení podezření na nežádoucí účinek léčivého přípravku s obsahem warfarinu podávaného k léčbě hluboké žilní trombózy. Z anamnézy pacienta bylo zjištěno, že byl dlouhodobě léčen vyššími dávkami přípravku s účinnou látkou warfarin již před vznikem nahlášeného nežádoucího účinku a tuto léčbu dobře snášel. V průběhu léčby byl ale převeden na nižší dávku generického přípravku, tedy přípravku, který obsahoval stejnou účinnou látku. V tentýž den se u něj objevila alergická generalizovaná kožní reakce. Pacient byl zaléčen kortikosteroidy v kombinaci s antihistaminiky. Generický přípravek s obsahem warfarinu byl následně vysazen a na vlastní žádost byl pacientovi předepsán předchozí léčivý přípravek se stejnou účinnou látkou, se kterým měl dobré zkušenosti. Pacient se do dvou týdnů po alergické reakci plně zotavil a pokračuje s léčbou bez výskytu nežádoucích účinků. V době výskytu nežádoucích účinků neužíval žádné jiné léky či potravinové doplňky, ani nekonzumoval potraviny s možnou interakcí s warfarinem.

V průběhu hodnocení nahlášeného případu vyšlo najevo, že daný generický přípravek, velmi pravděpodobně zodpovědný za zmíněné nežádoucí účinky, obsahoval kromě stejné účinné látky také některé pomocné látky, které nebyly přítomny v prvním nasazeném přípravku. Byla to například barviva či látky upravující biologickou dostupnost léčiva. Je tedy vysoce pravděpodobné, že právě některá z pomocných látek vyvolala alergickou reakci pacienta.

Ačkoliv jsou pomocné látky často popisovány jako látky neaktivní, protože nemají aktivní roli v prevenci nebo léčbě daného onemocnění, mohou způsobit nežádoucí účinky díky intoleranci nebo hypersenzitivní reakci pacienta. Ve většině případů se za zdroj tohoto účinku považuje hlavní účinná látka a na další obsahové látky se zapomíná^{1/}. Výrobci jak originálů, tak generik nejsou povinni uvádět koncentrace excipientů ani výrobních meziproductů^{2/}. Chemicky se tak generické přípravky liší právě složením a koncentrací těchto doplňujících látek. Mohou to být plniva, stabilizátory, látky ovlivňující biologickou dostupnost, látky upravující smyslové vjemy aj. Právě barviva, hojně používaná v mnoha lékových formách k odlišení léčiva různých výrobců (generik), mohou vyvolávat alergické reakce^{3/}.

Je nutné si uvědomit, že generický přípravek, jenž splňuje kritéria stejné účinné látky, lékové

formy a cesty podání jako přípravek referenční, přesto není přípravkem zcela identickým. Rozdíl ve složení pomocných látek mezi originálními přípravky a generiky nebo mezi jednotlivými generiky navzájem může velmi vzácně vyvolat nežádoucí účinky. Přispívají k tomu navíc i inter-individuální rozdíly mezi pacienty. Jestliže se daný přípravek v případě dlouhodobého používání terapeuticky osvědčil, neměl by být bezdůvodně střídán jiným generikem^{2/}. Ošetřující lékař i lékárník u dispence by proto měli zvážit tuto skutečnost ještě před nahrazením pacientem dobře snášeného léčivého přípravku jiným generickým přípravkem. Pokud je změna léčivého přípravku za generikum nutná, je třeba pamatovat na to, že ve vzácných případech se u pacienta mohou objevit dříve nepozorované nežádoucí účinky.

Zdroje:

1. Balbani AP, Stelzer LB, Montovani JC, et al. Pharmaceutical excipients and the information on drug labels. *Rev Bras Otorinolaryngol* 2006; 72: 400–406.
2. Květina J. Glosy experimentálního farmakologa k relativitě ekvivalencí generických lékových přípravků. *Čas čes Lék* 2015; 9: 27–28.
3. Kučerová J, Kotolová H. Toxicita barviv používaných v léčivých přípravcích. *Klin Farmakol Farm* 2013; 27(1): 41–47.

Co-amoxicilin a generalizace alergické reakce

Uvedenými dvěma kazuistikami bychom rádi připomněli nutnost včasného vysazení antibiotik v případech prvních projevů alergických reakcí.

U 21leté pacientky bez zaznamenané předchozí alergické anamnézy se již po užití 1. tablety co-amoxicilinu (amoxicilin s klavulanovou kyselinou) objevil generalizovaný exantém. Situace nebyla správně vyhodnocena praktickým lékařem a místo vysazení co-amoxicilinu (ev. předpisu jiného antibiotika) pacientku pouze zaléčil antihistaminiky a nařídil pokračování léčby. Po užití druhé dávky se u pacientky rozvinul exan-

tém slévající se po celém těle, kvůli kterému byla urgentně přijata k hospitalizaci. Ústup potíží byl velmi pomalý. Této komplikaci by se včasným vysazením co-amoxicilinu pravděpodobně dalo zabránit.

Druhá nahlášená reakce na co-amoxicilin je rovněž pravděpodobně preventabilním případem. Padesátiletému pacientovi s popsanou alergickou anamnézou na penicilin a tetracykliny byl předepsán co-amoxicilin – antibiotikum penicilinové řady potencionálně kyselinou klavulanovou. U pacienta se po zahájení léčby rozvinul generalizo-

vaný exantém s otokem obličeje vyžadující hospitalizaci. Reakce ustoupila po 3 dnech terapie.

Tyto příklady z naší databáze nahlášených nežádoucích účinků ukazují, že alergické nežádoucí účinky po užívání antibiotik nemají být podceňovány. Správná volba antibiotika podle alergické anamnézy pacienta a včasné vysazení léku při alergických projevech může zabránit rozvoji závažnější reakce, která by mohla ohrozit i život pacienta. Při posuzování alergické anamnézy je potřeba pamatovat i na možnost zkřížené alergie na jiná antibiotika.

Fusafungin (BIOPAROX) – doporučeno zrušení registrace

Na začátku září 2015 Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) i Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) informovaly o zahájení celoevropského přehodnocení účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků s obsahem fusafunginu. V České republice se to týká léčivého přípravku Bioparox – nosní/orální sprej.

České republiky se však toto hodnocení týkalo i z jiného důvodu než pouze z důvodu přítomnosti registrovaného LP s obsahem fusafunginu na trhu. V rámci hodnocení totiž ČR působila jako tzv. ko-raportér, tedy jeden ze dvou států, které prováděly kompletní podrobné hodnocení pro celou Evropskou unii.

Celoevropské přehodnocení přínosů a rizik fusafunginu bylo zahájeno na žádost italské lékové agentury (AIFA) na základě nárůstu hlášení závažných alergických reakcí pocházejících z databáze držitele rozhodnutí o registraci. Pozorované závažné nežádoucí účinky zahrnovaly projevy anafylaxe (většinou po první dávce přípravku) u několika dospělých i dětských pacientů, dále angioedém, otok a spasmus hrtanu a bronchospasmus. Větší část nahlášených závažných alergických nežádoucích účinků byla pozorovaná u pacientů s alergickou anamnézou nebo s astma bronchiale. Na základě těchto informací se krátce předtím přistoupilo k regulačnímu opatření – zpřísnění kontraindikace přípravku pro děti do 12 let a rovněž pro pacienty s alergickou anamnézou a bronchospasmem v anamnéze. AIFA spolu s některými dalšími lékovými agenturami se však domnívala, že problém se závažnými alergickými reakcemi se netýká jen dětské populace, ale i dospívajících ve věku 12–17 let a rovněž dospělých pacientů (nad 18 let). Z tohoto důvodu byl zahájen tzv. referral – celoevropské přehodnocení účinnosti a bezpečnosti pro všechny registrované indikace fusafunginu ve všech věkových kategoriích.

Referral byl oficiálně zahájen dne 10. 9. 2015 po ukončení zasedání Farmakovigilančního výboru pro hodnocení rizik léčivých přípravků (PRAC) – držitel rozhodnutí o registraci byl požádán o předložení veškerých dostupných dat o fusafunginu v podobě informací z klinických a poregistračních studií, post-marketingových hlášení z databáze nežádoucích účinků a dostupné literatury. Výbor PRAC na základě dobrovolné kandidatury určil zástupce dvou členských zemí, jimž udělil statut raportér a ko-raportér. Úkolem lékových agentur těchto dvou států (maďarské agentury jako raportér a ČR jako ko-raportér) bylo provedení nezávislého vyhodnocení předložených dat, které probíhalo v několika kolech s možností aktivních připomínek všech členských států. K tématu se vyjádřily rovněž odborné komise

EMA – v tomto případě vědecká poradní komise (SAG) složená z odborníků v oblasti infekologie a ORL a rovněž pediatrická komise.

Data prokazující účinnost fusafunginu se týkala pouze jedné indikace – akutní rinofaryngitida (katar/zánět hltanu a nosohltanu) v populaci dětí nad 12 let a dospělých. Třemi klinickými studiemi byla prokázána symptomatická úleva od obtíží v nose (pacientem subjektivně hodnoceno tzv. nosní skóre) čtvrtý den léčby. Zde bylo zlepšení u pacientů používajících fusafungin statisticky významné oproti skupině používající placebo. Při hodnocení těchto pacientů 7. den však skupina s fusafunginem neuváděla statisticky významné zlepšení oproti skupině s placebem. Akutní rinofaryngitida je zpravidla virové infekční onemocnění, které v nekomplikovaných případech odezní do týdne; klinický přínos fusafunginu v léčbě je malý. Pro ostatní zaregistrované indikace fusafunginu nebyla předložena dostatečně průkazná data o účinnosti (pro indikace sinusitida, laryngitida, faryngitida, tonzilitida, stavy po tonzilektomii). Navíc nedávná Cochrane review (Revez et al., 2015) uzavírá, že léčba akutní laryngitidy fusafunginem nemá význam pro klinickou praxi a znamená riziko nežádoucích účinků a negativní důsledky pro antibiotickou rezistenci.

Hodnocení bezpečnosti fusafunginu bylo zaměřeno zejména na riziko hypersenzitivních reakcí. Poměr nahlášených hypersenzitivních reakcí a spotřeby přípravků s obsahem fusafunginu za období 50 let, kdy jsou tyto přípravky v EU obchodovány, je nízký (1,7 případu/1 milion balení). Celkem byly nahlášené 4 případy úmrtí s možnou souvislostí s fusafunginem, u nichž současně nelze vyloučit souvislost s dalšími užívanými léčivými látkami (systémová antibiotika, nesteroidní antiревmatika). Hypersenzitivní reakce se sice vyskytují jen velmi vzácně, mohou ale být závažné a potenciálně i smrtící.

Byla diskutována rovněž možnost vzniku antibiotické rezistence při léčbě přípravky s obsahem fusafunginu. Na základě všech dostupných dat nelze dojít k jasnému závěru, možnost vzniku rezistence včetně zkřížené rezistence s jinými antibiotiky však nemůže být vyloučena.

Pediatrická komise vyjádřila své pochybnosti o místu fusafunginu v léčbě infekcí horních dýchacích cest (KHCD). Fusafungin není zmíněn v žádných doporučených postupech pro léčbu KHCD. Velmi omezená účinnost a určité riziko nežádoucích účinků se týká dětí všech věkových skupin.

Vědecká komise infektologů potvrdila, že fusafungin sice vykazuje určité antibakteriální a protizánětlivé účinky, ale jsou velmi slabé a neexis-

tuji žádné důkazy o jejich klinickém významu. U léčivých přípravků s takto malou účinností by měla být rizika prakticky nulová. I když je fusafungin relativně bezpečný, byly po jeho užití hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně život ohrožujících a několika fatálních. Členové komise neshledali důvod pro racionální používání fusafunginu v léčbě KHCD, které jsou nejčastěji virové a samovolně odezní.

Rozhodování o poměru přínosů a rizik léčby fusafunginem bylo nelehké. Jedná se léčivý přípravek, který je používán již 50 let. Na jedné straně je jeho nízká účinnost s malým klinickým významem, na druhé straně malé riziko velmi vzácně se vyskytujících hypersenzitivních reakcí. Vzhledem k tomu, že mnoho pacientů žádá symptomatickou léčbu k úlevě při KHCD, mohou být i pacienti, kteří z léčby fusafunginem mají určitý prospěch. Přínosy a rizika alternativní léčby KHCD nebyly hodnoceny, je možné, že některé alternativní léčivé přípravky mají vyšší riziko nežádoucích účinků než fusafungin.

V průběhu hodnocení byla navržena následující opatření k minimalizaci rizika vzniku závažných hypersenzitivních reakcí: omezení výdeje přípravků s obsahem fusafunginu pouze na lékařský předpis; nepodávat přípravky s obsahem fusafunginu pacientům s alergickou anamnézou a bronchospasmem/astmatem v anamnéze; omezení užívání přípravků s obsahem fusafunginu společně se systémovými antibiotiky; omezení délky užívání na maximálně 4 dny; omezení cesty aplikace přípravků s obsahem fusafunginu (doporučení neinhlovat přípravek); snížení počtu pomocných látek v přípravku.

Česká republika jako ko-raportér společně s Maďarskem jako raportérem se přiklonila k názoru, že nízké riziko hypersenzitivních reakcí může být ještě sníženo výše uvedenými opatřeními a že poměr přínosů a rizik fusafunginu pouze v jediné indikaci (symptomatická léčba akutní rinofaryngitidy) u dospělých a dětí nad 12 let věku se zavedením všech uvedených opatření zůstává pozitivní. Tento názor však zastávalo pouze 6 členů výboru PRAC, zatímco naprostá většina členů hlasovala pro negativní poměr přínosů a rizik fusafunginu ve všech indikacích a pro všechny věkové skupiny pacientů. Dále většina všech členů hlasovala pro to, že registrace léčivých přípravků s obsahem fusafunginu má být zrušena v celé EU.

Závěr výboru PRAC má nyní statut doporučení, které získá závaznou platnost pro všechny státy EU až po potvrzení koordinační skupinou CMDh EMA, event. Evropskou komisí. To nastane pravděpodobně až za několik měsíců. Vzhledem k tomu, že výbor PRAC většinou hlasů rozhodl

o tom, že poměr přínosů a rizik fusafunginu je negativní a jeho registrace má být zrušena, neshledáváme důvod k tomu, aby se fusafungin nadále používal. Proto SÚKL zveřejnil doporučení, aby se přípravek registrovaný v ČR, Bioparox, již nadále nepoužíval. Pacienti, kteří

se právě začali tímto přípravkem léčit, však nejsou zvýšeně ohroženi, protože rizika přípravku Bioparox jsou malá. Doporučujeme lékárníkům, aby pacientům, kteří žádají o koupi přípravku Bioparox, vysvětlili závěry celoevropského přehodnocení a upozornili je na sice velmi vzácné,

ale potenciálně závažné riziko hypersenzitivních reakcí, které může vést až k úmrtí.

Informace na webu SÚKL – viz <http://www.sukl.cz/fusafungin-bioparox-doporuceno-zruseni-registrace> ■

HPV vakcíny – přehodnocení bezpečnostního profilu

Koncem loňského roku se uskutečnilo přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín. Důvodem tohoto přehodnocení byla snaha prokázat či vyvrátit, zda existuje kauzální souvislost mezi aplikací HPV vakcíny a dvěma vzácnými občas hlášenými podezřeními na nežádoucí účinky – komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS) a syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS).

Komplexní regionální bolestivý syndrom (CRPS) (synonyma jsou např. Sudeckův syndrom, algodystrofie, algoneurodystrofie, reflexní sympatická dystrofie) je chronické onemocnění, které zahrnuje různé bolestivé stavy vznikající zejména jako následek úrazu, a je lokalizováno regionálně. Intenzita bolesti i doba trvání klinických změn je větší, než je očekávaný průběh na základě prvotního postižení, maximum změn se vyskytuje distálně od místa noxy. Klinické změny mají různou progresi v čase a mohou vyústit až do výrazné poruchy pohybových funkcí. Incidence tohoto onemocnění je okolo 5 %, ženy jsou tímto onemocněním postiženy 3× více než muži a může být diagnostikováno i u dětí. Je možné ho dělit na dva typy. První typ vzniká buď po působení noxy, nebo i bez zjevné příčiny. Druhý typ vzniká následkem poranění nervu. U obou typů je spontánní bolest či alodynie výraznější, než je dle vyvolávající příčiny očekáváno, vyskytují se edematózní změny tkání, poruchy prokrvení nebo potivosti. CRPS se nejčastěji rozvíjí po prodělaném traumatu, závažnost traumatu však pro rozvoj není rozhodující. K rozvoji postačuje i kontuze či opakované mikrotrauma, u 30 % případů příčina není nalezena. Dalšími příčinami vzniku CRPS mohou být záněty či infekce, nádorová a viscerální onemocnění, postižení periferních nervů (např. polyneuropatie), onemocnění CNS (CMP, poranění mozku), některé léky, operační výkony a těhotenství. Je pravděpodobné, že pro vznik tohoto onemocnění existuje v populaci určitá predispozice. Onemocnění probíhá ve 3 stádiích. V 1. stádiu (akutní fáze) pravděpodobně dochází ke snížené činnosti sympatiku, projevy v tomto stádiu jsou: zvýšené prokrvení a zvýšená teplota kůže, potivost a lesk kůže, urychlený růst ochlupení a nehtů, edém, zarudnutí, snížený rozsah pohybu. Ve 2. stádiu (dystrofická fáze) pravděpodobně dochází ke zvýšené činnosti sympatiku, klinické projevy v tomto stádiu jsou následující: snížené prokr-

vení a snížená teplota kůže, zpomalení růstu ochlupení, lomivost nehtů, edém, omezení rozsahu pohybu, skvrnitá osteoporóza. 3. stádium (atrofická fáze) je ireverzibilní, tkáňové změny se prohlubují, postižení svalů a vaziva i kostí vede k poruše konfigurace a postavení kloubů, čímž dochází k invalidizaci pacienta. V postižené oblasti může dojít až ke vzniku nekrózy.

Z motorických poruch se u pacientů s CRPS vyskytuje svalová slabost, třes, dystonie, oslabení svalové síly. Snížení rozsahu pohybu a svalové síly je způsobeno zejména bolestí.

Pro léčbu CRPS je velice důležitá včasná diagnostika a terapie, aby došlo k zabránění rozvoje dystrofických změn.

Dostupné odhady naznačují, že se v obecné populaci dívek a mladých žen mezi 10–19 lety každoročně objeví CRPS u přibližně 150 osob z milionu.

Syndrom posturální ortostatické tachykardie (POTS)

POTS je heterogenní skupina poruch charakterizovaná zvýšením tepové frekvence o > 30/min. nebo zvýšením tepové frekvence nad 120/min. do deseti minut od změny polohy (z lehu do sedu či ze sedu do stoje). Současně bývají přítomny příznaky ortostatické intolerance jako palpitace, dyspnoe, závrať, nevolnost, mdloba, únava, slabost, bolest hlavy, nevládní běžných denních činností. Maximum výskytu tohoto syndromu je u žen ve věku 15–50 let. Dostupné odhady naznačují, že se v populaci dívek a mladých žen mezi 10–19 lety každoročně objeví POTS u nejméně 150 osob z milionu. POTS se může objevit po porodu, operacích, traumatech nebo po prodělaném virovém onemocnění. Ve většině případů dochází k postupnému uzdravení pacienta. Výskyt POTS je častější u dívek a žen než u mužů (cca 80 %). POTS se také často objevuje u pacientů se syndromem chronické únavy (CFS). Některé příznaky POTS se s příznaky CFS mohou překrývat a díky tomu je jeho diagnostika obtížná.

Farmakovigilanční výbor PRAC Evropské lékové agentury zahájil přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín na žádost dánské lékové

agentury, která zaznamenala opakovaně hlášené syndromy CRPS a POTS jako podezření na nežádoucí účinky po HPV vakcinaci. Výbor PRAC důkladně zhodnotil veškeré publikované údaje, údaje z klinických studií a ze spontánního hlášení od zdravotnických pracovníků i pacientů a rovněž údaje, které poskytly jednotlivé členské státy Evropské unie. Údaje byly konzultovány s předními odborníky na tuto problematiku a v úvahu byly vzaty také informace od řady patientských skupin, které zdůrazňovaly, jaký mohou mít tyto syndromy dopad na pacienty a jejich rodiny. **Přehodnocení bezpečnosti HPV vakcín neprokázalo příčinnou souvislost mezi podáním vakcíny a vznikem syndromů CRPS a POTS, a to i s přihlédnutím na možnou podhlášenost.** Počty hlášených případů těchto syndromů po vakcinaci HPV vakcínami odpovídají počtům případů, které jsou obecně u mladých žen očekávány. V současnosti není žádný důvod pro změnu používání těchto vakcín. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) potvrdil doporučení Farmakovigilančního výboru.

Dosud bylo celosvětově očkováno více než 80 milionů žen a dívek a v některých evropských zemích je naočkováno až 90 % populace, pro kterou je toto očkování doporučeno. Předpokládá se, že díky očkování HPV vakcínami se zabránilo vzniku mnoha případů karcinomu děložního čípku, který je ročně zodpovědný za desítky tisíc úmrtí v Evropě. Přínosy HPV vakcín nadále převažují jejich rizika.

Literatura:

<http://www.csarim.cz/public/csarim/doc/prednaskyxi.kongrescsarim/47-csarim2009-haklova.pdf>

Nada Petrová, Jiří Kozák; Centrum pro léčení a výzkum bolestivých stavů, FN Motol, Komplexní regionální bolestivý syndrom NINDS Postural Tachycardia Syndrome Information Page: http://www.ninds.nih.gov/disorders/postural_tachycardia_syndrome/postural_tachycardia_syndrome.htm Syndrom posturální ortostatické tachykardie u dětí; MUDr. Štěpán Rucki, CSc., MUDr. Beata Nogová, MUDr. Stanislav Folwarczny: <http://www.pediatricpropraxi.cz/pdfs/ped/2011/03/13.pdf> <http://www.sukl.cz/hpv-vakciny-prehodnoceni-bezpecnosti-nezjistilo-zvysene> ■

Nežádoucí účinky léčiv nahlášené SÚKL v roce 2015

SÚKL přijímá, zpracovává a hodnotí hlášení podezření na nežádoucí účinky léčiv z České republiky od zdravotnických pracovníků, pacientů a farmaceutických firem. Každé hlášení je pod unikátním číslem uloženo do Centrální databáze nežádoucích účinků (CDNÚ), kde jsou všechna hlášení, která SÚKL obdržel od r. 2004. Hlášení v databázi je možno kdykoli prohlédnout, a to i v kontextu s různými jinými hlášeními. Všechna hlášení, která splňují kritérium závažnosti, jsou současně odesílána do databáze EudraVigilance, spravované Evropskou agenturou pro léčivé přípravky, a také do databáze WHO Vigibase.

Za rok 2015 přibylo do databáze CDNÚ celkem 3 056 hlášení. Z toho bylo přímo na SÚKL hlášeno (zdravotníky i pacienty) 1 822 případů, od držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků (farmaceutických firem)

1 234 případů. Tato čísla i porovnání s předchozími lety (od r. 2007) ukazuje graf 1.

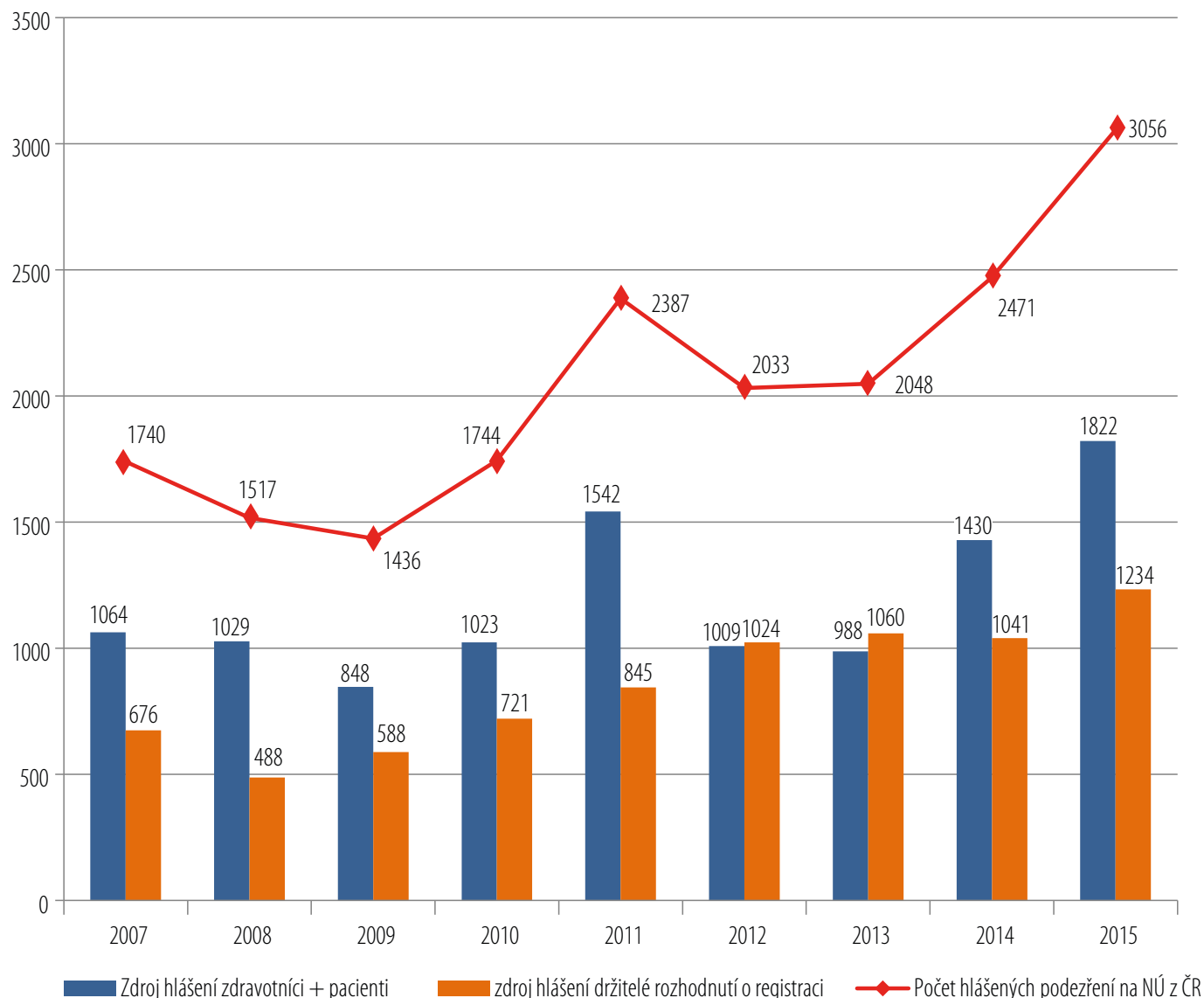
Z celkového počtu 3 056 hlášení byla naprostá většina případů závažných nežádoucích účinků – 2 710 případů, tj. 88 %. Jen 346 hlášení bylo nezávažných. Podle zákonné definice jsou závažné nežádoucí účinky takové, které způsobí smrt či ohrožení života, vyžadují hospitalizaci či prodloužení hospitalizace, způsobí trvalé či významné poškození zdraví nebo vrozenou vadu u potomků. Za rok 2015 byla ve 124 případech hlášena smrt, v naprosté většině případů u onkologicky nemocných pacientů v infaustním stavu. V 772 případech byl pacient kvůli nežádoucímu účinku hospitalizován.

V loňském roce se především výrazně zvýšil počet hlášení od pacientů. Ve formuláři pa-

cientského hlášení je jako povinná položka uveden jména a kontaktu na ošetřujícího lékaře. Každé patientské hlášení se snažíme ověřovat u lékaře, ne vždy se nám však daří lékaře kontaktovat. Pokud lékař patientské hlášení potvrdí či upřesní, jsou do hlášení doplněny event. další údaje a je označeno jako lékařsky potvrzené. Pokud lékař naopak hlášení popře, je jeho názor rovněž doplněn do textu hlášení, hlášení však nadále zůstává v databázi pod unikátním číslem, byť označeno jako nepotvrzené lékařem.

Graf 2 ukazuje vývoj počtu patientských hlášení v letech 2009–2015, také znázorňuje poměr mezi hlášeními přímo na SÚKL od zdravotníků a od pacientů. Součet těchto hlášení mírně převyšuje celkový počet hlášení přímo na SÚKL (bez farmaceutických firem), protože

Graf 1. Počet hlášených podezření na nežádoucí účinky léčiv z ČR a zdroj jejich hlášení



některá hlášení jsou nahlášena nezávisle na sobě pacientem i zdravotníkem.

Dle zákonné povinnosti mají na SÚKL hlásit svá podezření na závažné nebo neočekávané nežádoucí účinky léčiv všichni pracovníci ve zdravotnictví, kteří je zaznamenali. Patří mezi ně nejen lékaři, ale i zubní lékaři, farmaceuti, event. i zdravotní sestry, rentgenoví laboranti a jiní zdravotníci. Tabulka níže uvádí počty hlášení přímo na SÚKL podle typu hlásitele.

Tabulka 1. Počty hlášení v r. 2015 podle typu hlásitele

lékař	1 102
lékárník	117
jiný zdravotník	46
pacient	577

V r. 2015 přišlo přímo na SÚKL nejvíce hlášení od lékařů (1 102 hlášení, tj. 60,5 % ze všech hlášení). Zajímavé je, jak se na celkovém počtu hlášení podílely jednotlivé odbornosti lékařů – uvádí to tabulka 2. Mezi lékaři již tradičně nejvíce hlásí pediatři. Je však zajímavé, že pediatři hlásí téměř jen nežádoucí účinky vakcín. Z celkového počtu 443 hlášení od pediatrů bylo 423 hlášení na vakcíny (tj. 95,5 %). Pouze 20 hlášení od pediatrů se týkalo jiných léčivých přípravků než vakcín.

Na druhém místě v počtu hlášení mezi lékařskými odbornostmi v loňském roce byli praktičtí lékaři. Celkový počet hlášení, který jsme od nich obdrželi, byl mnohem nižší – 91 hlášení. I praktičtí lékaři hlásili relativně mnoho podezření na nežádoucí účinky vakcín – 34 případů, tj. 37,4 % všech hlášení.

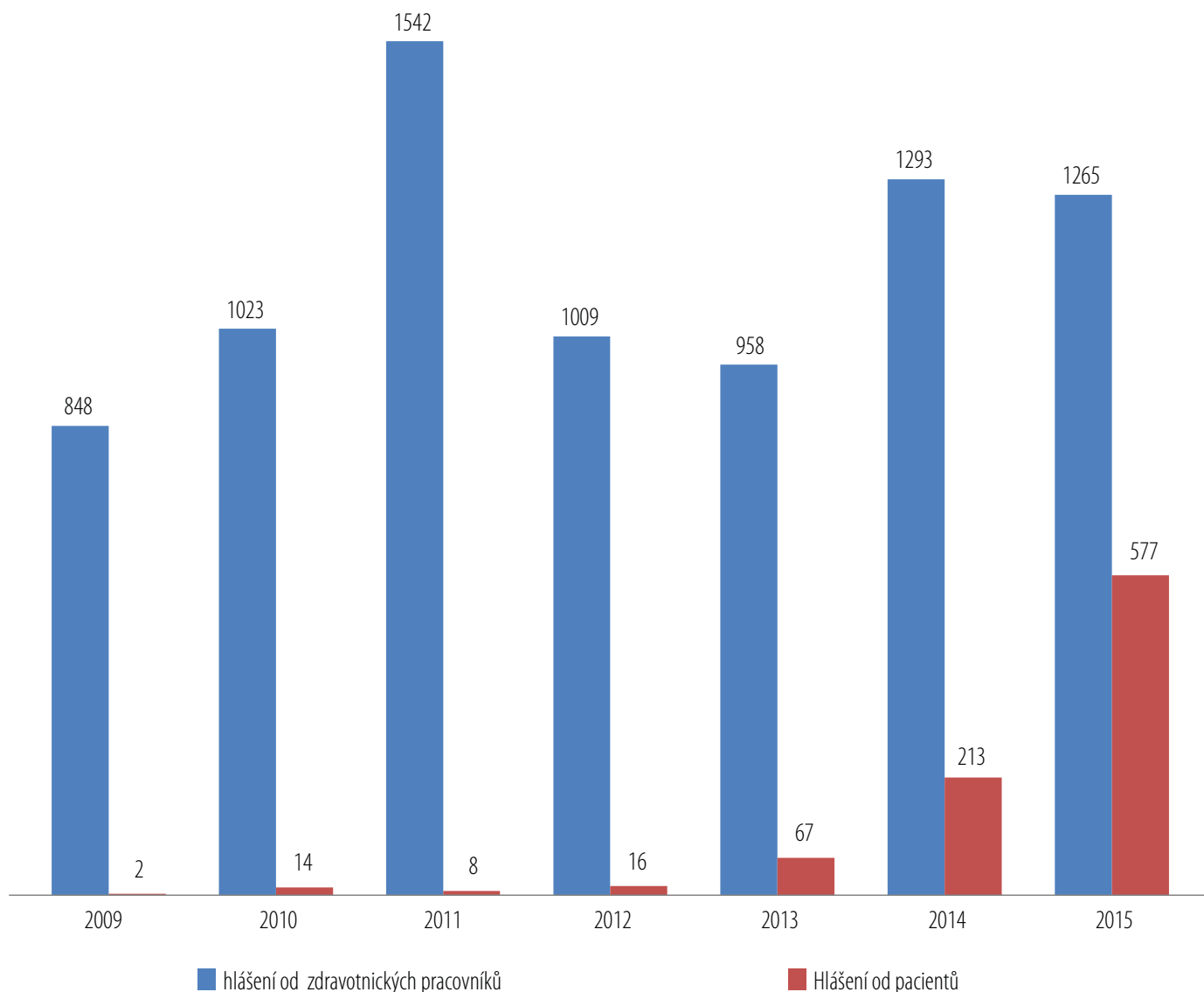
V tabulce 2 je uvedeno několik lékařských odborností, které nahlásily jen velmi malý počet podezření na nežádoucí účinky, přesto,

že v těchto oborech se používají léčivé přípravky, které mohou působit mnoho nežádoucích účinků. Týká se to především odborností psychiatrie, neurologie, diabetologie, gerontologie a gynekologie.

V loňském roce SÚKL obdržel hlášení od 648 zdravotnických pracovníků, ti poslali celkem 1 265 hlášení. Z toho hlásilo 587 lékařů, celkem poslali 1 102 hlášení. Dále hlásilo 47 lékárníků a 14 jiných zdravotnických pracovníků. Někteří hlásitelé nahlásili během loňského roku velký počet hlášení. Lékařka, která vede v pořadí neaktivnějších hlásitelů, zaslala na SÚKL celkem 61 hlášení. Na dalším místě jsou hlásitelé, kteří poslali 38, 30, resp. 21 hlášení.

Hlášení jsou rozvrstvena i regionálně. Nejvíce hlášení přišlo z kraje Hl. město Praha, dále z Moravskoslezského kraje a Jihomoravského kraje. Nejméně hlášení přišlo stejně jako i loni z Karlovarského kraje.

Graf 2. Počet hlášení na SÚKL od zdravotníků a pacientů



Nežádoucí účinky léčiv

Specifitou České republiky je velký zájem o bezpečnost vakcín a z toho rezultující poměrně vysoký počet hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín. Graf 3 ukazuje nárůst počtu hlášení na vakcíny v letech 2004 – 2015. Nejsou zde zahrnuta hlášení na vakcíny proti tuberkulóze, protože tím by byl graf velmi zkreslený. Do r. 2011 tvořila hlášení na

vakcíny proti tuberkulóze většinu hlášení, poté po zrušení plošného očkování došlo k prudkému poklesu. V r. 2015 bylo na vakcíny proti tuberkulóze hlášeno jen 19 podezření na nežádoucí účinek.

Hlášení na vakcíny tvoří v posledních letech kolem jedné třetiny všech hlášení. V loňském

roce bylo hlášení na vakcíny více než jedna třetina – 1 137 hlášení na všechny vakcíny (včetně vakcín proti tuberkulóze), zatímco na všechny ostatní léčivé přípravky přišlo 1 900 hlášení. Podrobnému rozboru jednotlivých reakcí, které byly hlášeny v loňském roce ve vztahu k očkovacím látkám, bude věnováno příští číslo zpravodaje. ■

Tabulka 2. Hlášení na SÚKL podle odbornosti lékařů

Odbornost	Počet hlášení	Pořadí	Odbornost	Počet hlášení	Pořadí
ARO	15		Oční	4	
Chirurgie	4		Onkologie	24	
Diabetologie	10		ORL	2	
Gerontologie a LDN	2		Ortopedie	3	
Gynekologie a porodnictví	3		Pediatric	443	1.
Hematologie a krevní transfuze	17		Plicní	13	
Hygienická stanice	16		Praktický lékař	91	2.
Imunologie	66	4.	Psychiatrie	10	
Infekční oddělení	31		Revmatologie	12	
Interní oddělení	40	5.	Rehabilitace, fyzioterapie	1	
Klinická biochemie	1		RTG metody	17	
Kardiochirurgie	1		Traumatologie a urgentní příjem	2	
Kožní	76	3.	Stomatologie	1	
Neklinický lékař	1		Urologie	3	
Neurochirurgie	0		Nenastaveno	187	
Neurologie	8				

Graf 3. Hlášení podezření na nežádoucí účinky vakcín

