

Rozhodnutí EMA mění dosavadní pohled na bezpečnost léků v Evropě



PharmDr. Lucie Kotlářová,
Edukafarm, Praha

Farmakovigilanci se rozumí systematický dozor nad léčivými přípravky po jejich registraci, směřující k zajištění maximální bezpečnosti a co nejvýhodnějšího poměru prospěšnosti léčivého přípravku k jeho rizikům. Farmakovigilance zahrnuje zejména shromažďování informací významných pro bezpečné používání léčivého přípravku, včetně informací získaných prostřednictvím klinických hodnocení, jejich vyhodnocování a provádění příslušných opatření. Podle definice WHO (2002) se jedná o postupy a aktivity související s detekcí, hodnocením, chápáním a prevencí nežádoucích účinků farmaceutických výrobků. Nejstručnější charakteristika ji definuje jako „dohled nad léky“.

Přehodnocení se týká těchto přípravků:

**DIANE 35
TROBALT
MYOLASTAN
KODEIN
NÁMELOVÉ ALKALOIDY
DIKLOFENAK
ZOLPIDEM
HYDROXYETHYL ŠKROB**

Diane 35, Chloe, Minerva a Vreya – závěr jednání CMDh

Koordinační skupina pro MRP/DCP procedury CMDh při Evropské lékové agentuře (EMA) schválila doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik.

Doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik (PRAC) byla projednána na zasedání Koordinační skupiny pro MRP/DCP procedury CMDh 27. -29. 5. 2013. CMDh schválila doporučení PRAC většinou hlasů (26:1). Vzhledem k tomu, že nedošlo k jednohlasnému schválení, bude nyní následovat jednání Evropské komise, která přijme konečně právně závazné rozhodnutí.

Toto rozhodnutí ukončí celoevropské přehodnocení přípravku Diane 35 (cyproteron acetát 2 mg, ethinylestradiol 35 mcg) a ostatních generických přípravků (s obsahem stejných látek) a bude následně publikováno. Státy EU, ve kterých jsou tyto přípravky registrovány, jsou po-

vinny řídit se závěry Evropské komise a implementovat schválená opatření na minimalizaci rizik, včetně změn v informacích doprovázejících tyto léčivé přípravky.

Státní ústav pro kontrolu léčiv v období do rozhodnutí Evropské Komise doporučuje:

Informace pro lékaře:

- Diane 35 a ostatní generické přípravky mají být používány pouze k léčbě středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku.
- Diane 35 a ostatní generické přípravky mohou být používány k léčbě akné pouze tehdy, pokud byly vyčerpány ostatní možnosti léčby (lokální léčba akné, antibiotika).
- Diane 35 a ostatní generické přípravky jsou hormonální kontraceptiva, proto nesmí být kombinovány s jinými přípravky hormonální antikoncepce.
- Lékaři by si měli být vědomi rizik tromboembolismu při předepisování těchto léčivých přípravků a diskutovat s pacientkami rizikové faktory jako jsou např. věk nad 35 let, kouření, obezita a dlouhodobá imobilizace.
- Po ukončení procedury bude lékařům rozeslán informační dopis s detailními doporučeními ohledně dalšího postupu.

Tato doporučení jsou založena na závěrech celoevropského přehodnocení poměru přínosů a rizik u těchto přípravků vzhledem k rozvoji tromboembolismu.

- Celoevropské přehodnocení potvrdilo již známou skutečnost o zvýšeném riziku rozvoje venózního tromboembolismu (VTE) spojenou s užíváním těchto přípravků. Toto

riziko je 1,5-2krát vyšší při užívání uvedených přípravků ve srovnání s perorálními kontraceptivy obsahujícími levonorgestrel a je srovnatelné s kontraceptivy obsahujícími gestoden, desogestrel nebo drospirenon. Existují pouze omezená data týkající se rizika arteriálního tromboembolismu, avšak naznačují, že toto riziko je nižší než riziko rozvoje VTE.

- Dále bylo zjištěno, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku užívání těchto přípravků a dále při přechodu z jiné perorální hormonální antikoncepce na Diane-35 a ostatní generické přípravky po intervalu bez antikoncepce delším než 1 měsíc.
- Účinnost přípravku Diane-35 a ostatních generických přípravků v indikaci léčby středně závažného až závažného akné u žen se zvýšenou citlivostí k androgenům a/nebo k léčbě hirsutismu u žen v reprodukčním věku byla prokázána ve více než 30 klinických studiích.
- V indikaci léčby androgenní alopecie a akné bez rysů hyperandrogenismu PRAC rozhodl, že rizika převažují nad přínosy léčby a tyto indikace byly zrušeny.

Oddělení farmakovigilance 31. 5. 2013

Trobalt (retigabin) – omezení používání

Evropská léková agentura doporučuje omezit použití léčivého přípravku Trobalt obsahující retigabin při léčbě parciální epilepsie z důvodu rizika pigmentace sítnice.

Evropská léková agentura (EMA) doporučuje omezit použití léčivého přípravku Trobalt obsahující retigabin až na poslední volbu v léčbě parciální epilepsie z důvodu rizika pigmentace sítnice. Poměr přínosů a rizik zůstává



pozitivní pro pacienty, kteří nemohou užívat alternativní léčbu.

Výbor pro humánní léčivé přípravky Evropské lékové agentury (CHMP) doporučil omezit léčbu léčivým přípravkem Trobalt pouze na pacienty, u kterých jiná antiepileptická léčba nebyla dostatečná, nebo nebyla tolerovaná. Toto doporučení je následkem vyhodnocení případů pigmentace kůže, nehtů, rtů a očních tkání včetně sítnice, které byly hlášeny u pacientů v dlouhodobých studiích.

CHMP doporučuje zkontrolovat pacienty léčené přípravkem Trobalt při příští rutinní prohlídce. Měl by u nich být přehodnocen poměr přínosů a rizik a pacienti by měli být o nejnovějších bezpečnostních údajích informováni. CHMP také doporučuje provést komplexní oční vyšetření před zahájením léčby a poté alespoň každých šest měsíců v průběhu léčby. Pokud bude při vyšetření zjištěn pigment v sítnici nebo změny zraku, léčba přípravkem Trobalt by měla pokračovat pouze po pečlivém přehodnocení poměru přínosů a rizik.

U 15 z 55 pacientů, kteří v dlouhodobých studiích užívali léčivý přípravek Trobalt a kteří dosud byli vyšetřeni, byla zjištěna pigmentace sítnice. Asi jedna třetina z těchto 15 pacientů s pigmentací sítnice měla současně poruchu zraku, která však byla u všech kromě jednoho pacienta pouze mírná. V současné době není jisté, jestli pacienti měli poruchu zraku již před začátkem léčby přípravkem Trobalt, nebo zda vznikla v souvislosti s pigmentací sítnice. Dále bylo z dlouhodobých studií nahlášeno 51 případů modrošedé pigmentace nehtů, rtů a kůže. V současné době je ještě stále ob-

jasňována povaha těchto barevných změn i způsobu, jak k nim dochází.

Výbor CHMP vzal ve svém hodnocení v úvahu nejen význam pigmentace sítnice, která může vést k poruše zraku, ale také skutečnost, že nekontrolovaná epilepsie je závažný stav, který může být život ohrožující, pokud není léčen. Výbor CHMP proto došel k závěru, že přípravek Trobalt zůstává cennou alternativou pro pacienty, jejichž epilepsii není možno léčit jinými antiepileptiky.

Informace pro zdravotnické pracovníky:

- S ohledem na riziko pigmentace sítnice by lékaři měli předepisovat přípravek Trobalt pouze dospělým pacientům s rezistentními parciálními záchvaty se sekundární generalizací nebo bez ní, u kterých alternativní antiepileptická léčba nebyla dostatečná nebo tolerovaná.
- Pacienti, kteří jsou v současné době léčeni přípravkem Trobalt, by měli být zkontrolováni při příští rutinní prohlídce. Měl by u nich být přehodnocen poměr přínosů a rizik a pacienti by měli být informováni o riziku pigmentace při dlouhodobé léčbě.
- Lékaři by měli vyžadovat komplexní oční vyšetření na začátku léčby a poté alespoň každých šest měsíců v průběhu léčby. Pacienti léčení přípravkem Trobalt by měli mít pravidelná oční vyšetření.
- Pokud je zjištěna pigmentace sítnice nebo změny zraku, léčba přípravkem Trobalt by měla pokračovat pouze v případě, že není možnost žádné alternativní léčby. Pokud se v léčbě pokračuje, pacienti by měli být důkladněji sledováni a měla by být zvážena rizika a přínosy léčby.

- K pigmentaci sítnice došlo u vysokého počtu pacientů, kteří byli dlouhodobě léčeni přípravkem Trobalt: u 15 z 55 pacientů, kteří se účastnili probíhajících dlouhodobých klinických studií a kteří zatím byli vyšetřeni. Téměř ve všech případech došlo k pigmentaci sítnice po 2 letech léčby. To může vysvětlovat, proč po uvedení na trh zatím nebyly hlášeny žádné případy, protože Trobalt byl registrován teprve před dvěma lety.
- Někteří z 15 pacientů, u kterých byla zjištěna pigmentace sítnice, měli poruchu zraku (včetně snížení zrakové ostrosti a zorného pole). V současné době není jasné, zda k tomu došlo v důsledku pigmentace sítnice.
- U pacientů, u kterých se objeví modrošedá pigmentace nehtů, rtů nebo kůže, by léčba přípravkem Trobalt měla pokračovat pouze po důkladném zhodnocení přínosů a rizik.
- S ohledem na uvedené bezpečnostní obavy, ale i na skutečnost, že Trobalt má jiný mechanismus účinku než ostatní antiepileptika a mohl by mít přínos u některých pacientů s nekontrolovanou epilepsií. Výbor CHMP došel k závěru, že přípravek Trobalt má nadále svou roli v léčbě pacientů, u kterých alternativní léčba není dostatečná, nebo není tolerovaná.

Více o léčivém přípravku Trobalt:

Léčivý přípravek Trobalt (retigabin) byl v Evropské unii registrován 28. března 2011 jako přidatná léčba parciálních záchvatů u dospělých pacientů (epileptické záchvaty). U tohoto typu epilepsie vysoká elektrická aktivita v jedné části mozku způsobí příznaky, jako jsou náhlé trhavé pohyby části těla, poruchy sluchu, chuti nebo zraku, poruchy citlivosti nebo náhlý pocit strachu. Epilepsie je způsobena nadměrnou elektrickou aktivitou neuronů. Trobalt ovlivňuje draslíkové kanály neuronů, které umožňují vstup a výstup draslíku do a z neuronů a mají roli v ukončení elektrických impulsů. Trobalt pomáhá udržovat draslíkové kanály otevřené. To může zastavit další přenos elektrických impulsů a tím působit preventivně proti vzniku epileptických záchvatů.

Tento léčivý přípravek je dostupný ve formě tablet v následujících zemích Evropské unie: Rakousko, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Dánsko, Estonsko, Finsko, Francie, Maďarsko, Island, Irsko, Itálie, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Malta, Nizozemí, Norsko, Polsko, Rumunsko, Slovensko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Velká Británie.

Oddělení farmakovigilance 31.5.2013



Myolastan – pozastavení registrace

Státní ústav pro kontrolu léčiv zahajuje správní řízení o pozastavení registrace přípravku Myolastan, který obsahuje léčivou látku tetrazepam.

O pozastavení registrace přípravků obsahujících tetrazepam v celé EU rozhodla Evropská komise 29.5.2013 na doporučení farmakovigilančního výboru (PRAC) a Koordinační skupiny (CMDh) Evropské lékové agentury. Pozastavení registrace může být zrušeno, pokud by držitel rozhodnutí o registraci na základě vědecky relevantních údajů identifikovali populaci pacientů, pro které by poměr přínosů a rizik tetrazepamu byl příznivý.

Pozastavení registrace je odůvodněno nepříznivým poměrem přínosů a rizik. Dostupné údaje o účinnosti tetrazepamu ve schválených indikacích (léčba bolestivých svalových kontraktur a spasticity) nejsou dostatečně silné, aby vyvážily riziko vzácných, ale závažných kožních reakcí. Vzhledem k nejistotě léčebných přínosů by možná opatření k zajištění bezpečného používání nevedla k dostatečnému snížení případného rizika závažných kožních reakcí.

Doporučení SÚKL pro zdravotnické pracovníky a pacienty:

- Registrace léčivého přípravku Myolastan je pozastavena a Myolastan se stahuje z oběhu z úrovně poskytovatelů zdravotních služeb.
- Lékáři již nemají Myolastan vydávat pacientům, pacienti

s předpisem na výdej Myolastanu mají odeslat zpět k lékaři, který jim Myolastan předepsal.

- Lékaři již nemají předepisovat Myolastan pacientům, ale mají zvolit alternativní léčbu.
- Pacienti, kteří mají doma balení Myolastanu, nemají ukončovat svou léčbu bez rady lékaře, ale při příští nejbližší kontrole se se svým lékařem domluvit na alternativní léčbě.

Oddělení farmakovigilance 6. 6. 2013

Alergické reakce při nitrožilním podávání železa – nová doporučení

Výbor CHMP ukončil přehodnocení přípravků s obsahem železa k nitrožilnímu podání se závěrem, že je nutno dodržovat opatření k omezení rizika alergických reakcí.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské lékové agentury (EMA) ukončil přehodnocení nitrožilních přípravků obsahujících železo používaných k léčbě nedostatku železa a anémie spojené s nízkou hladinou železa. Závěrem tohoto přehodnocení je, že přínosy léčivých přípravků obsahujících železo převažují nad možnými riziky za předpokladu, že jsou dodržována opatření k minimalizaci rizika alergických reakcí.

Nitrožilně se železo používá v případě, že perorální formu podání (podání ústy) nelze použít nebo není dostatečná. Všechny nitrožilní přípravky

železa mají malé riziko vzniku alergické reakce, která může být i život ohrožující, pokud není řešena rychle. CHMP proto doporučil následující opatření k včasné detekci a účinnému zvládnutí alergické reakce:

- Železo se může aplikovat nitrožilně pouze v zařízení s resuscitačním vybavením, aby bylo možné okamžité řešení případné alergické reakce.
- Dosavadní praxe podávat nejprve malou testovací dávku železa nitrožilně není považována za vhodný způsob predikce možné alergické reakce po podání plné dávky železa a nemá se proto používat. Místo toho je důležité sledování pacienta při podání jakékoli nitrožilní dávky, a to i v případě, že předchozí léčba nitrožilním železem byla dobře tolerována.

U těhotných žen představuje možnost alergická reakce riziko pro matku i plod, proto lze podávat nitrožilní přípravky železa pouze v nevyhnutelných případech. Léčba má být omezena pouze na 2. a 3. trimestr, a zhodnocení přínosu léčby musí být větší než riziko pro plod.

Výbor CHMP dále doporučil pravidelný roční přehled hlášení alergických reakcí a provedení bezpečnostní studie.

Přehodnocení bylo zahájeno francouzskou lékovou agenturou po celonárodním hodnocení v roce 2010 ve Francii, které prokázalo výskyt závažných alergických reakcí především u těhotných žen. Doporučení výboru CHMP bude odesláno Evropské komisi k přijetí právně závazného rozhodnutí.

Informace pro zdravotnické pracovníky

- Všechny nitrožilní přípravky železa mohou způsobit závažnou hypersenzitivní reakci, která může být fatální.
- Protože alergická reakce se vyskytla i u pacientů bez reakce na testovací dávku nitrožilního železa, tento způsob predikce možné alergické reakce na celou dávku se nedoporučuje.
- Nitrožilní přípravky železa mohou aplikovat jen speciálně proškolení zdravotničtí pracovníci a pouze v zařízení s resuscitačním vybavením.

Pacienti musí být sledováni 30 minut po každé nitrožilní aplikaci, jestli se u nich neobjeví projevy alergické reakce

- V případě výskytu alergické reakce je nutno okamžitě zastavit aplikaci železa a zahájit léčbu alergické reakce
- Nitrožilní přípravky železa se nesmí podávat v případě alergie na účinnou nebo pomocnou látku nebo výskytu alergie na jiný nitrožilní přípravek železa v anamnéze.
- Zvýšené riziko hypersenzitivity je u pacientů se známou alergií nebo imunologickým či zánětlivým onemocněním a u pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo atopickou alergií v anamnéze
- Nitrožilní přípravky železa by se kromě nezbytných případů neměly podávat v těhotenství, a jejich podání je omezeno pouze na 2. a 3. trimestr, pokud přínos pro matku převyšuje závažné riziko anoxie plodu a fetálního distresu.
- Předepisující lékař musí informovat pacienta o riziku a závažnosti alergické reakce a poučit ho, aby okamžitě informoval lékaře či sestru, pokud se u něj objeví jakékoli projevy alergické reakce.

Doporučení EMA je založeno na dostupných informacích o riziku hypersenzitivity a o přínosu léčby nitrožilními přípravky železa.

- Informace o riziku hypersenzitivity pocházejí z poregistračních spontánních hlášení, celkový počet život ohrožujících a fatálních reakcí je nízký. I když je jasná souvislost mezi podáním nitrožilního přípravku železa a hypersenzitivní reakcí, získané informace nelze použít k detekci rozdílů v bezpečnostním profilu jednotlivých nitrožilních přípravků železa.
- S ohledem na omezené údaje o tomto bezpečnostním problému výbor CHMP doporučil pravidelný roční přehled hlášení alergických reakcí u těchto přípravků a bezpečnostní studii.

Informace o léku

Nitrožilní přípravky obsahující železo jsou předepisovány, pokud perorální forma aplikace železa není možná nebo je nedostatečná, především dialyzovaným pacientům se selháním ledvin, pacientům před a po operaci, pacientům se střevní malabsorpcí. Jednotlivé přípravky obsahují komplexy železa vázané na další molekuly (např. cukru). Přehodnocovány byly národně registrované přípravky s následujícími komplexy: železo -karboxymaltóza, železo - dextran, železo - glukonát, železo - isomaltosid, železo - sacharóza. V ČR jsou registrovány následující přípravky železa

používané nitrožilně: Ferrlecit, Venofer, Ferroglogic 20 mg/ml, Irono Sucrose Pharmabide, Ferion 20 mg/ml, Ferinject, Rienso 30 mg/ml.

Oddělení farmakovigilance 28.6.2013

Kodein u dětí k úlevě od bolesti – CMDh schvaluje doporučení PRAC

Koordináční skupina pro MRP/DCP procedury CMDh jednohlasně schválila řadu opatření ke snížení rizik při použití léků obsahujících kodein, pokud jsou používány k zvládnutí bolesti u dětí.

Tato opatření vyplynula z přehodnocení kodeinu Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA), který došel k závěru, že je nezbytné přijmout řadu bezpečnostních opatření, aby bylo zajištěno, že bude kodein k úlevě od bolesti u dětí používán pouze v takových případech, kde přínosy převáží rizika. CMDh jednoznačně schválila doporučení PRAC, která budou nyní dle schváleného časového rozvrhu implementována ve všech členských státech.



Informace pro zdravotníky

- Použití kodeinu je nyní indikováno pouze u pacientů starších 12-ti let pro léčbu akutní středně silné bolesti, která nemůže být zmírněna jiným analgetikem jako je paracetamol či ibuprofen (samotný).
- Kodein má být užíván v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu.
- Kodein je nyní kontraindikován u všech pediatrických pacientů (0-18 let), kteří podstupují tonsilektomii a/nebo adenotomii pro syndrom obstrukční spánkové apnoe a u pacientů jakéhokoliv věku, o nichž je známo, že jsou CYP2D6 ultra-rychlí meta-

bolizéři (týká se až 10% bělochů, ale prevalence se liší dle rasové a etnické příslušnosti) vzhledem k zvýšenému riziku závažných a život ohrožujících nežádoucích reakcí; a u kojících žen.

- Kodein nemá být podáván dětem s dechovými obtížemi, protože tím mohou být zhoršeny projevy morfinové toxicity.
- Tato doporučení vycházejí ze zhodnocení dostupných údajů o bezpečnosti a účinnosti kodeinu použitého ke zmírnění bolesti u dětí, včetně údajů o farmakokinetice, klinických studiích, poregistračních údajích a z jiné publikované literatury:
- Přestože morfinem zprostředkované nežádoucí účinky se mohou objevit v každém věku, současné důkazy naznačují, že děti do 12 let věku jsou zvláště ohroženy kodeinem vyvolaným život ohrožujícím útlumem dýchání. Rovněž se zdá, že zvláštní riziko představují dětské pacienti s poruchou dýchacích cest, kteří potřebují zmírnit bolest po tonsilektomii a/nebo adenotomii.
- Bylo zhodnoceno šest případů dechového útlumu (včetně 3 smrtelných) u dětí léčených kodeinem v doporučených dávkách po tonsilektomii pro obstrukční spánkovou apnoe. Některé z těchto dětí byly CYP2D2 ultra-rychlí metabolizéři. Navíc byl i publikován případ popisující dechový útlum vedoucí ke smrti u kojeného dítěte matky, jenž užívala kodein a byla CYP2D2 ultra-rychlý metabolizér.
- Dostupná data o účinnosti kodeinu na bolest u dětí naznačují, že analgetický účinek kodeinu není významně lepší než u jiných analgetik, jako jsou nesteroidní protizánětlivé léky nebo neopioidní analgetika. Nicméně kodein stále má své místo v léčbě akutní bolesti u pediatrické populace a vzhledem k obavám z jeho rizik by měl být používán pouze v souladu s aktualizovanými indikacemi, kontraindikacemi, varováními a jinými změnami v informaci o přípravku, které byly popsány výše.

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

lesti po adenotomii a tonsilektomii a kontraindikace pro užívání během kojení.

Přípravky s obsahem kodeinu určené k léčbě kašle budou hodnoceny později.

Oddělení farmakovigilance 2.7.2013

Námelové alkaloidy - omezení použití

Výbor CHMP ukončil přehodnocení přípravků s obsahem námelových alkaloidů a doporučil výrazné omezení jejich indikací.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) doporučil omezit použití léčivých přípravků, které obsahují námelové alkaloidy. Tyto přípravky by se již neměly používat k léčbě některých onemocnění. Mezi tato onemocnění patří problémy s krevní cirkulací nebo problémy s pamětí nebo čitím, dále by se také námelové alkaloidy již neměly užívat k prevenci migrény z důvodu, že rizika převažují v těchto indikacích přínosy léčby. Tento závěr je založen na přehodnocení dat, které ukazuje na zvýšení rizika fibrózy (nadměrná tvorba pojivové tkáně, která může vést k poškození orgánů a tělesných struktur) a ergotismu (příznaky otravy námelovými alkaloidy jako jsou spasmy nebo obstrukce krevní cirkulace) při použití těchto přípravků.

Registrace přípravků obsahujících námelové alkaloidy, které mají indikace pouze pro tato onemocnění, budou zrušeny v celé Evropské unii. V některých členských státech Evropské unie jsou námelové alkaloidy registrovány i pro další indikace jako je léčba demence včetně Alzheimerovy choroby a léčba (nikoliv prevence) akutní migrény. Pro tyto indikace zůstává registrace přípravků platná.

Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vzal v úvahu všechna dostupná data o rizicích a přínosech námelových alkaloidů včetně dat z klinických studií, hlášení a publikované odborné literatury. Přehodnocení bylo zahájeno na základě bezpečnostních obav Francouzské lékové agentury (ANSM) při přehodnocení dat roku 2011.



Fibróza může být závažná a někdy i smrtelné onemocnění, které bývá obtížně diagnostikovatelné kvůli opoždění příznaků a může být ireverzibilní. Výbor CHMP uvedl, že existuje pravděpodobný mechanismus, kterým námelové alkaloidy mohou způsobit fibrózu i ergotismus.

Stanovisko Výboru CHMP nyní bude zasláno do Evropské komise (EK) k přijetí právně závazného rozhodnutí v celé Evropské unii.

Lékaři by měli ukončit předepisování léků obsahujících dihydroergokristin, dihydroergotoxin, nicergolin v následujících indikacích:

- Symptomatická léčba chronického patologického zhoršení kognitivních a neurosenzorických funkcí u starších lidí (dihydroergokristin, nicergolin, dihydroergotoxin)
- Pomocná léčba intermitentní klaudikace u periferní okluzivní nemoci tepen (PAOD stadium II) – (nicergolin)
- Pomocná léčba u Raynaudova syndromu (nicergolin, dihydroergotoxin)
- Pomocná léčba snížené zrakové ostrosti a poruch zrakového pole pravděpodobně vaskulárního původu (dihydroergokristin, dihydroergotoxin, nicergolin)
- Akutní retinopatie vaskulárního původu (dihydroergokristin, nicergolin)
- Profylaxe migrény (nicergolin, dihydroergotoxin)
- Symptomatická léčba veno-lymfatické nedostatečnosti (dihydroergotoxin)

- U pacientů užívající tyto látky, ve kterékoli výše uvedené indikaci by měla být lékařem posouzena další vhodná léčba na příští plánované návštěvě.

- Některé námelové alkaloidy jsou v EU registrované i v jiných indikacích, včetně jiných problémů s krevní cirkulací, léčby demencí (včetně Alzheimerovy choroby) a léčby (nikoliv prevence) akutní migrény. Tyto indikace nebyly součástí přehodnocení Výboru CHMP, proto tyto přípravky zůstanou registrované a mohou být v daných indikacích používány.

Stanovisko Výboru CHMP následuje po zhodnocení všech dostupných informací o bezpečnosti a účinnosti námelových alkaloidů ve výše uvedených indikacích, včetně klinických hodnocení, post-marketingových dat v Evropě a odborné literatury:

Fibróza byla nejčastěji hlášena u dihydroergotaminu, zahrnující retroperitoneální, srdeční, plicní a pleurální fibrózu. Pro ostatní námelové deriváty bylo hlášeno méně reakcí. Výbor CHMP upozornil na obtížnost diagnostiky fibrózy (kvůli pozdnímu nástupu symptomů) a na pravděpodobnost podhlásivosti fibrotických reakcí.

- O námelových alkaloidech je známo, že mohou způsobovat fibrózu, zejména fibrózu srdeční chlopně, způsobenou aktivací serotoninergních receptorů, která je popsána v odborné literatuře. Různá afinita serotoninergních receptorů různých námelových alkaloidů a různá terapeutická dávka může vysvětlovat

různou frekvenci hlášení fibrotických reakcí.

- Případy ergotismu a podobných symptomů byly nejčastěji hlášeny u dihydroergotaminu. Pacienti byli mladí (průměrný věk 41 let), čas od zahájení užívání dihydroergotaminu do nástupu reakce byl krátký (méně než 2 měsíce, průměrně 2 dny).
- Dostupné údaje o účinnosti pro uvedené indikace jsou velmi omezené. Navíc, vědecká poradní skupina EMA (SAG) již v prosinci 2012 usoudila, že nejsou důkazy pro terapeutický význam těchto námelových derivátů v indikacích zahrnutých v přehodnocení.

Více o přípravcích

Námelové alkaloidy jsou látky získané ze skupiny vřecovkytrusných hub známých jako námel. Celkem 5 alkaloidů bylo zahrnuto do přehodnocení Výboru CHMP: dihydroergokristin, dihydroergotamin, dihydroergotoxin, nicergolin a kombinace dihydroergokryptinu s kofeinem.

Léky s obsahem námelových alkaloidů ovlivňují krevní oběh a již po dlouhou dobu byly používány k léčbě oběhových potíží. Některé námelové alkaloidy byly používány také k léčbě potíží postihujících starší lidi, jako např. periferní okluzivní nemoc tepen způsobující bolest při chůzi (PAOD, dochází zde k obstrukci důležitých arterií), Raynaudův syndrom (zde dochází k zamezení přívodu krve do končetin, nejčastěji prsty u nohou a rukou) a zrakové poruchy způsobené poruchou prokrvení. Také byly používány k léčbě chronických patologických poškození kognitivních a neurosensorických funkcí (problémy s pamětí a čítím) a k prevenci migrény. V některých státech EU byly námelové alkaloidy registrované i v jiných indikacích než těch, které hodnotil Výbor CHMP, např. jiné problémy s krevní cirkulací, demence (Alzheimerova choroba) a léčba akutní migrény.

V České republice se závěry hodnocení výboru CHMP týkají těchto přípravků s obsahem námelových alkaloidů: ERSILAN, SECATOXIN FORTE, SERMION.

Oddělení farmakovigilance 8. 7. 2013

Diklofenak – CMDh schválila doporučení Výboru PRAC

Byla schválena nová doporučení určená k minimalizaci kardiovaskulárních rizik.

Koordinační skupina pro humánní léčivé přípravky MRP a DCP (CMDh) schválila nová bez-

pečnostní doporučení Výboru PRAC pro léčivé přípravky s obsahem diklofenaku, které mají systémový účinek (tobolky, tablety, čípky a injekce). Nová bezpečnostní opatření jsou určena k minimalizaci nežádoucích účinků na srdce a cévní systém. Závěry hodnocení se nevztahují na formy podávané místně na kůži (včetně náplastí) a na oční kapky.

Informace pro zdravotnické pracovníky:

- Klinická hodnocení a epidemiologická data konzistentně ukázala na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod (např. infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda) v souvislosti s užíváním diklofenaku, zejména ve vyšších dávkách (150mg denně) a při dlouhodobém užívání.
- Užívání diklofenaku je kontraindikováno u pacientů s prokázaným městnavým srdečním selháním (NYHA klasifikace II-IV), ischemickou chorobou srdeční, periferním arteriálním onemocněním nebo cerebrovaskulárním onemocněním.
- Pacienti s významnými rizikovými faktory pro kardiovaskulární příhodu (např. hypertenze, hyperlipidémie, diabetes mellitus, kouření) mohou být léčeni diklofenakem až po důkladném zvážení lékařem.
- Protože kardiovaskulární rizika diklofenaku se mohou zvyšovat se zvyšující se dávkou a délkou užívání, je doporučeno pacientům užívat co nejnižší účinné dávky po co nejkratší dobu nutnou k odstranění potíží. Potřeba dalšího užití diklofenaku k symptomatické úlevě má být závislá na odpovědi organismu a pravidelně přehodnocována.
- U pacientů, kteří pravidelně užívají diklofenak, by měl lékař při další návštěvě přehodnotit nutnost léčby a zvážit potřebu dalšího užívání s ohledem na uvedené nové formace.
- Účinnost diklofenaku je dobře doložena. Již z dřívějších přehodnocení nesteroidních anti-revmatik (NSA) v r. 2005, 2006 a 2012 však bylo zjištěno zvýšené riziko arteriálních tromboembolických příhod, které se zdálo být vyšší, než u ostatních tradičních NSA a často srovnatelné s rizikem koxibů. Díky limitaci údajů nebylo možné riziko dobře kvantifikovat. Teprve současné přehodnocení bylo zaměřeno specificky na poměr přínosů a rizik diklofenaku.
- Výbor PRAC posoudil všechny dostupné údaje včetně několika nových kohortových a case-control studií, post-hoc analýzy údajů z programu MEDAL (Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term) a metaanalýzy provedené skupinou Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration, která

zahrnula přes 600 klinických studií. Podle této metaanalýzy bylo riziko velkých cévních příhod oproti placebo zvýšeno zhruba o 1/3 u koxibů (RR 1,37, 95% CI 1,14-1,66; p=0,0009) i u diklofenaku (1,41, 1,12-1,78; p=0,0036), a to převážně kvůli zvýšení počtu velkých koronárních příhod (koxiby: 1,76, 1,31-2,37; p=0,0001; diklofenak: 1,70, 1,19-2,41; p=0,0032). Ve srovnání s placebem způsobila léčba koxiby nebo diklofenakem navíc přibližně 3 velké cévní příhody na 1000 léčených za rok, z nich jedna způsobila úmrtí. V populaci pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem byl nárůst velkých cévních příhod o 7-8, z nich 2 způsobily úmrtí. Riziko je závislé na dávce, avšak nelze je vyloučit pro jakékoli dávky diklofenaku, obzvláště u pacientů s již existujícími komorbiditami.

Diklofenak je účinný ve zmírňování bolesti a zánětu. Jeho kardiovaskulární riziko se však jeví obdobně jako u selektivních COX-2 inhibitorů, proto musí pro diklofenak být zavedena stejná opatření pro omezení kardiovaskulárního rizika, jako je tomu u koxibů. Lékaři (praktičtí lékaři, internisté a revmatologové) a farmaceuti budou dále informováni dopisem.

Literatura:

1. Krum H, Swergold G, Gammaitoni A, et al. Blood pressure and cardiovascular outcomes in patients taking nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Cardiovasc Ther.* 2012;30(6):342-50.

2. Coxib and traditional NSAIDs Trialists Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013. doi:10.1016/S0140-6736(13)60900-9.

Oddělení farmakovigilance 8.7.2013

Zahájení přehodnocení přípravků obsahujících zolpidem

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení léčivých přípravků, které obsahují zolpidem.

Zolpidem je látka, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti (neschopnost usnout). Přehodnocení bylo zahájeno kvůli obavám, že někteří pacienti mohou následující den po užití trpět ospalostí a mít zpomalené reakce. To by mohlo zvýšit riziko úrazu při provádění aktivit, které vyžadují pozornost, jako je např. řízení automobilu.

Možnost ospalosti den po užití je u léků na nespavost známým rizikem, zvláště pokud pacienti po užití léku nespí dostatečně dlouho. V České republice texty doprovázející tyto léčivé přípravky upozornění na toto riziko již obsahují.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) v červnu 2013 přezkoumal informace o hlášených problémech s řízením nebo o dopravních nehodách u pacientů, kteří užívali zolpidem. Výbor (PRAC) usoudil, že není nutná okamžitá změna v textech léčivých přípravků. Dále bylo projednáváno, zda nižší dávky zolpidemu mohou snížit pravděpodobnost snížení duševní bdělosti a zhoršení schopnosti řídit následující den a zda by se mělo u určitých pacientů uvažovat o snížení dávek. Výbor (PRAC) dospěl k závěru, že k rozhodnutí je třeba podrobnější přezkoumání, které bude zahrnovat další informace o přínosech a rizicích zolpidemu, včetně informací o účinnosti nižších dávek.

Více o přípravcích:

Zolpidem je látka, která se používá ke krátkodobé léčbě nespavosti v situacích, kdy nedostatek spánku způsobuje úzkost nebo neschopnost fungovat. Váže se na alfa-1 GABA-A receptory (také se nazývají omega-1 receptory) a působí jejich stimulací. Tyto receptory jsou součástí systému v mozku, který odpovídá na neurotransmitter gama-aminomáselnou kyselinu (GABA) a který snižuje aktivitu mozku, což způsobuje relaxaci a ospalost. Neurotransmitter je chemická látka, která přenáší signály mezi neurony. Stimulací receptoru zolpidem může zvýšit tento účinek a pomáhá pacientům usnout.

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

Originální informace o zolpidemu a jednání farmakovigilančního výboru lze najít na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Zolpidem-containing_medicines/human_referral_prac_000030.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Oddělení farmakovigilance 15.7.2013

Hydroxyethyl škrob - aktualizace informací

Evropská léková agentura (EMA) zahájila nové přehodnocení infuzních léčivých přípravků obsahujících hydroxyethyl škrob (HES), kvůli pozastavení jejich používání ve Velké Británii 27. června 2013.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) v červnu 2013 doporučil pozastavení registrací těchto přípravků v celé Evropské unii na základě přehodnocení dostupných vědeckých dat, jehož závěrem bylo, že přínosy nepřevažují rizika poškození ledvin a mortality.

Doporučení PRAC zatím nebylo realizováno, protože řada držitelů registrací se závěry hodnocení nesouhlasí a požádala o jeho přezkoumání. EMA tedy zahájila přezkoumání předchozího přehodnocení výborem PRAC.

Ve Velké Británii však bylo mezitím pozastaveno používání přípravků s obsahem HES. Takovéto opatření v současnosti vyžaduje v souladu s Evropskou legislativou spuštění celoevropského přehodnocení. Proto paralelně s přezkoumáním doporučení výboru PRAC z června 2013 byla spuštěna nová procedura přehodnocení HES, která je zaměřena na hodnocení údajů z největších studií. V současné době tedy probíhají 2 procedury hodnocení HES – v jedné jsou znovu hodnoceny již jednou zhodnocené údaje, ve druhé jsou hodnoceny nové údaje, které nebyly součástí původního hodnocení.

V ČR jsou obchodovány tyto přípravky s obsahem hydroxyethyl škrobu: Voluven, Voluven 10%, Volulyte 6%, Hyperhaes, Plazma volume redibag 6%, Tetraspan 6%, Tetraspan 10%.

Do doby, než bude známo závěrečné stanovisko k používání HES závazné pro všechny státy EU, doporučuje SÚKL lékařům následující opatření:

- nepodávat HES pacientům se sepsí a popáleninami,
- ve většině klinických situací jsou k náhradě objemu dostatečné krystaloidní roztoky,

- u náhle vzniklé a život ohrožující hypovolémie je možno individuálně zvážit podání HES. V takových případech je třeba podat co nejvyšší nutný objem po co nejkratší dobu a dbát o dostatečnou hydrataci pacienta.

Firmy Fresenius Kabi (držitel rozhodnutí o registraci přípravků Voluven 6%, 10%, Volulyte 6%, Hyperhaes) a B. Braun Melsungen AG (držitel rozhodnutí o registraci přípravků Tetraspan 6%, 10%) rozeslaly lékařům dopisy s informací, že nesouhlasí se závěry výboru PRAC a žádají nové přehodnocení. Do jeho skončení doporučují používat HES s opatrností v souladu s doporučením SÚKL.

Firma Baxter se však rozhodla k dobrovolnému stažení svého přípravku Plazma Volume Redibag 6%, které zahájila po 16.7.2013. Jako důvod uvádí doporučení výboru PRAC z června 2013, které však při současném probíhající novém přehodnocení nemá finální statut. Přípravek Plazma Volume Redibag 6% tedy již nadále není v ČR dostupný.

Originální informace o hydroxyethyl škrobu a jednání farmakovigilančního výboru lze najít na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_solutions/human_referral_prac_000012.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f a http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Hydroxyethyl_starch-containing_medicines/human_referral_prac_000029.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

Oddělení farmakovigilance 22. 7. 2013

