

EMA zahájila přehodnocení třetí a čtvrté generace kombinovaných perorálních kontraceptiv



PharmDr. Lucie Kotlářová
EdukaFarm, Praha

Přehodnocení EMA by mělo určit, zda je nezbytné provést změny v registraci těchto přípravků.

Evropská léková agentura (EMA) byla požádána Francií, aby zahájila přehodnocení třetí a čtvrté generace kombinovaných perorálních kontraceptiv a zjistila, zda je nutné omezit užívání těchto léčivých přípravků na skupinu žen, které nemohou používat jiná kombinovaná perorální kontraceptiva.

Francie vznesla tento požadavek v souvislosti s nedávnou iniciativou směřující ke snížení používání třetí a čtvrté generace perorálních kontraceptiv francouzskými ženami ve prospěch používání druhé generace perorálních kontraceptiv.

Je dobře známo, že kombinovaná kontraceptiva mají velmi vzácně riziko vzniku žilních trombóz (venózní tromboembolie - VTE). Absolutní riziko je velmi malé (mezi 20 – 40 případy na 100.000 žen v rámci ročního užívání) a míra rizika se mírně liší mezi různými generacemi kombinovaných kontraceptiv. U třetí a čtvrté generace kontraceptiv je riziko VTE v porovnání s první a druhou generací mírně zvýšeno. Informace o riziku VTE jsou uvedeny v příbalovém letáku pro pacientky i v informacích pro lékaře a tyto údaje jsou pravidelně aktualizovány.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv Evropské lékové agentury (PRAC) bude přehodnocovat třetí a čtvrtou generaci kombinovaných perorálních kontraceptiv a vydá stanovisko, zda aktuálně dostupné informace o přípravku představují dostatečný zdroj informací pro pacientky a lékaře, potřebné ke správnému rozhodnutí o poskytované péči. Kombinovaná perorální kontraceptiva jsou stále pravidelně monitorována prostřednictvím národních farmakovigilančních systémů. Není důvod, aby ženy, které kontraceptiva užívají, jejich užívání ukončily. Pokud má žena jakékoli pochybnosti, měla by je konzultovat se svým lékařem.

Více informací o přehodnocení PRAC bude publikováno, jakmile budou informace k dispozici.

Tato tisková zpráva je dostupná společně s dalšími informacemi na stránkách EMA .

Oddělení farmakovigilance 29.1.2013

Rozšíření přehodnocení třetí a čtvrté generace kombinovaných perorálních kontraceptiv

EMA rozšiřuje již zahájené přehodnocení třetí a čtvrté generace perorálních kontraceptiv, a to o neperorální přípravky - antikoncepční náplasti a vaginální kroužky.

Evropská léková agentura (EMA) oznámila, že přehodnocení používání třetí a čtvrté generace perorálních kontraceptiv bude rozšířeno také o přehodnocení rizika neperorálních přípravků. Vedle antikoncepčních tablet bude přehodnoceno i používání antikoncepčních náplastí a vaginálních kroužků.

Přehodnocena budou všechna kombinovaná hormonální kontraceptiva obsahující některý z následujících progestagenů: desogestrel, gestoden, etonogestrel, norgestimát, norelgestromin, drospirenon, dienogest, nomegestrol a chlormadinon.

Přehodnocení se bude navíc ve dle již zmíněného rizika žilní tromboembolie věnovat také riziku arteriálních tromboembolií (mohou působit infarkt myokardu a cévní mozkové příhody). Riziko těchto příhod je u uživatelů hormonálních kontraceptiv také nepatrně zvýšeno. V porovnání s rizikem žilních tromboembolií se však arteriální tromboembolie vyskytují u uživatelů hormonálních kontraceptiv mnohem méně často a zatím nejsou k dispozici údaje, které by naznačovaly, že některé z progestagenů jsou s ohledem na tento nežádoucí účinek rizikovější než jiné.

Tiskové zprávy EMA

Oddělení farmakovigilance 12.2.2013

Plánované celoevropské přehodnocení přípravku Diane 35 a dalších přípravků s obsahem stejných látek k léčbě akné

Francouzská léková agentura oznámila, že plánuje ve Francii pozastavit registraci přípravku Diane 35 (cyproteron acetát 2 mg, ethinylestradiol 35 mcg) a ostatních generických přípravků (s obsahem stejných látek) k léčbě akné.

Tyto léčivé přípravky jsou velmi často používány v celé Evropě. V České republice jsou registrovány a obchodovány tyto léčivé přípravky obsahující výše zmíněnou kombinaci, které jsou určeny pro léčbu závaž-

nějších projevů akné a jiných androgen dependentních stavů jako jsou androgenní alopecie a hirsutismus: Diane-35, Chloe, Minerva a Vreya.

Francouzská léková agentura zhodnotila dostupné údaje o používání ve Francii. Dle tohoto hodnocení je účinnost kombinace cyproteron acetát 2 mg a ethinylestradiol 35 mcg v léčbě akné jen mírná a je dostupná jiná alternativní léčba. U přípravku Diane 35 (a dalších generických přípravků) je dlouhodobě známo mírně zvýšené riziko tromboembolií. Tyto přípravky se také často používají jako antikoncepce, což není jejich schválená indikace. Je pravděpodobné, že jsou takto často používány i v ČR.

V ČR bylo od roku 2008 SÚKL nahlášeno 15 případů tromboembolické nemoci u žen a dívek užívajících přípravky s obsahem cyproteron acetátu a ethinylestradiolu. Nahlášený výskyt je na našem území nižší (velmi zhruba 5-10x) než očekávaný výskyt, který se odhaduje až na 40 případů na 100 000 žen užívajících tyto přípravky během roku. Je doloženo, že nejvyšší výskyt tromboembolií je během prvního roku léčby.

Podle evropské legislativy znamená pozastavení registrace léčivého přípravku v jednom členském státu koordinovaný celoevropský postup. Francie již oznámila, že požádá Evropskou lékovou agenturu o zahájení celoevropského přehodnocení poměru přínosů a rizik přípravku Diane 35 a ostatních generických přípravků. Jakmile Francie oficiálně požádá o zahájení tohoto přehodnocení, Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizika léčivých přípravků (PRAC) Evropské lékové agentury provede zhodnocení všech dostupných údajů o přínosech a rizicích této léčby a vydá doporučení, zda má být registrace uvedených léčivých přípravků ve všech státech EU změněna, pozastavena nebo zrušena.

Dokud nebude přehodnocení ukončeno, nemají ženy užívající tyto léčivé přípravky svou léčbu samovol-



ně ukončovat. O konkrétních přínosech této léčby a jejich rizicích pro individuální pacientky je vždy třeba poradit se s ošetřujícím lékařem.

Oddělení farmakovigilance 31.1.2013

Domperidon – zahájeno celoevropské přehodnocení

Evropská léková agentura (EMA) zahájila přehodnocení léčivých přípravků s obsahem domperidonu. Tyto přípravky jsou používány k léčbě dyspeptických potíží, jako je nauzea, zvracení, pocit plnosti, břišního diskomfortu a pálení žáhy.

Přehodnocení bylo zahájeno na podnět belgické lékové agentury z důvodu rizika nežádoucích účinků postihujících srdce. Tyto nežádoucí účinky, především prodloužení QT intervalu (změna elektrické aktivity v srdci) a arytmie (nepravidelnost srdečního rytmu) byly již dříve hodnoceny Pracovní skupinou pro farmakovigilanci EMA. Tato pracovní skupina doporučila v r. 2011 doplnění údajů o riziku nežádoucích účinků postihujících srdce do informací o přípravku, včetně doporučení zvýšené opatrnosti při užívání domperidonu u pacientů se srdečním selháním, infarktem

myokardu v anamnéze, s angina pectoris (bolesti na hrudi) a s poruchami srdečního rytmu.

Od té doby byly v Belgii hlášeny další případy nežádoucích účinků postihujících srdce a belgická léková agentura došla k názoru, že domperidon by neměl být podáván pacientům, kteří mají prodloužený QT interval nebo jiné potíže se srdcem.

EMA bude nyní přehodnocovat všechny dostupné údaje o přínosech a rizicích domperidonu a poté vydá stanovisko, zda registrace přípravků s obsahem domperidonu mají být v EU zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.

Více o léčivých přípravcích s obsahem domperidonu

Léčivé přípravky s obsahem domperidonu jsou registrovány v EU od r. 1970. V České republice je registrován přípravek Motilium a Droperidys, na trhu je však dostupný pouze přípravek Motilium. Velikost balení s 30 tabletami je dostupná pouze na lékařský předpis, kdežto balení s 10 tabletami je na volný prodej.

Domperidon blokuje dopaminové receptory ve střevě a v části mozku ovlivňující zvracení. Působí zvýšenou aktivitu svaloviny žaludku, kte-

rá efektivněji posouvá žaludeční obsah do střeva a tím omezuje zvracení a snižuje pocity žaludeční nevolnosti, plnosti a nadmutí břicha.

Oddělení farmakovigilance 11.3.2013

Možné riziko poškození pankreatu antidiabetickou léčbou látkami ovlivňujícími inkretiny

Evropská léková agentura (EMA) přehodnocuje výsledky nezávislého akademického výzkumu podle nichž může léčba diabetes mellitus 2. typu látkami ovlivňujícími inkretinové hormony, vyvolávat pankreatitidu (zánět slinivky břišní) a metaplázií buněk pankreatických vývodů (prekancerózní buněčné změny ve vývodech slinivky břišní).

V nezávislém výzkumu¹ byl hodnocen malý počet vzorků pankreatické tkáně od dárců orgánů s nebo bez diabetes mellitus, kteří zemřeli z jiných příčin než v souvislosti s diabetem. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) přehodnocují údaje z uvedeného výzkumu s cílem stanovit, zda jsou zapotřebí regulační akce s léčivými přípravky, obsahujícími látky ovlivňující inkretiny.

Ovlivnění pankreatu bylo zjištěno jako možné riziko těchto látek už při jejich registraci vzhledem k mechanismu jejich účinku. Během poregistračního používání bývají vzácně hlášeny případy pankreatitidy. Upozornění na toto riziko je uvedeno v informacích o všech léčivých přípravcích s obsahem látek ovlivňujících inkretiny. Držitelé rozhodnutí o registraci těchto přípravků mají za povinnost sledovat nežádoucí účinky se specifickým zaměřením na poškození pankreatu. V EU existují i nezávislá farmakovigilanční centra, která sledují nežádoucí účinky anidiabetik. Probíhá zde studie SAFEGUARD, financovaná Evropskou komisí, která mimo jiné sleduje výskyt pankreatitidy vyvolané látkami ovlivňujícími inkretinové hormony.

Do skupiny látek, které ovlivňují inkretinové hormony, patří agonisté receptoru peptidu podobného glukagonu (GLP-1), jako je exenatid a lixisenatid, analoga GLP-1, jako je liraglutid, a inhibitory enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP 4), jako je sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a linagliptin. Tyto látky zvyšují účinek inkretinových hormonů, které se tvoří ve střevě, a tím zlepšují odpověď pankreatických β -buněk na glukózu a zvyšují uvolňování inzulínu po požití potravy. Jsou indikovány k léčbě diabetes mellitus 2. typu spolu s dietou a fyzickou aktivitou.



Všechny přípravky jsou registrovány centralizovanou procedurou společně ve všech státech EU – exenatid jako Byetta a Bydureon, lixisenatid jako Lyxumia, liraglutid jako Victoza, sitagliptin jako Effcib, Januvia, Janumet, Ristaben, Ristfor, Tesavel, Velmetia, Xelevia, saxagliptin jako Kombiglyze, Onglyza, linagliptin jako Jentaduetto, Trajenta, vildagliptin jako Eucreas, Galvus, Icandra, Jaira, Xiliarx, Zomarist.

V České republice jsou zatím dostupné jen přípravky Byetta, Victoza, Januvia, Janumet, Onglyza, Jentaduetto, Trajenta, Eucreas a Galvus.

V současné době, než bude přehodnocení ukončeno, není důvod ke změně doporučení o používání uvedených látek. Pacienti mají pokračovat ve své léčbě a lékaři nadále předepisovat tyto látky podle schválených doporučení.

1. Článek byl publikován online 22.3.2013 v Diabetes, časopise American Diabetes Association (ADA): <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/early/2013/03/17/db12-1686.abstract>

Oddělení farmakovigilance 29. 3. 2013

Tetrazepam - farmakovigilanční výbor doporučuje pozastavit registraci

Farmakovigilanční výbor EMA dospěl k závěru, že přínosy léčby tetrazepamem již nepřevažují její rizika a registrace přípravků obsahujících tetrazepam by měly být pozastaveny v celé EU.



Farmakovigilanční výbor (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) během dubnového zasedání dospěl k závěru, že vzhledem ke vzácným, ale závažným a v některých případech život ohrožujícím kožním reakcím již přínosy léčby tetrazepamem nepřevažují její rizika a registrace přípravků obsahujících tetrazepam by měly být pozastaveny v celé Evropské unii. Toto doporučení farmakovigilančního výboru dále posoudí Koordinační skupina pro MRP/DCP procedury (CMDh), která finálně rozhodne, zda budou registrace léčivých přípravků obsahujících tetrazepam zachovány, změněny, pozastaveny, nebo zrušeny v celé Evropské unii. Konečné rozhodnutí se očekává na příštím jednání CMD, které se koná 22.-24. dubna 2013.

Registrace léčivých přípravků obsahujících tetrazepam až do konečného rozhodnutí zůstává platná. Zdravotníci pracovníci by si měli být vědomi rizika závažných kožních reakcí. Jakmile bude procedura ukončena, zdravotníci pracovníci v zemích Evropské unie, ve kterých je tetrazepam obchodován, obdrží dopis s podrobnými informacemi o vhodných opatřeních. Pacienti, kteří mají jakékoliv otázky ohledně své léčby, by se měli obrátit na svého lékaře.

Státní ústav pro kontrolu léčiv při léčbě tetrazepamem v období do rozhodnutí CMDh doporučuje:

- 1. Léčebné indikace omezit na indikaci akutní bolest při svalových kontrakturách**
- 2. Léčbu omezit na nezbytně nutnou dobu k dosažení léčebného účinku**
- 3. Léčbu v případě výskytu jakýchkoliv kožních reakcí okamžitě přerušit**
- 4. Léčbu omezit výhradně na dospělé pacienty**
- 5. V případě anamnézy jakýchkoliv kožních nežádoucích účinků při předchozím použití tetrazepamu léčbu vůbec nezahajovat.**

Francouzská léková agentura (ANSM) vzhledem k hlášení závažných kožních reakcí v průběhu užívání léčivých přípravků obsahujících tetrazepam ve Francii provedla pře-

zkoumání údajů o všech nežádoucích účincích hlášených v souvislosti s těmito přípravky, zejména o kožních reakcích. Přezkoumání ukázalo, že se kožní nežádoucí účinky vyskytly u tetrazepamu v porovnání s ostatními benzodiazepiny častěji. Některé kožní reakce byly velmi závažné, včetně případů Stevens-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN), erythema multiforme a DRESS syndromu (poléková kožní vyrážka s eosinofilií a celkovými příznaky). Vzhledem k závažnosti hlášených kožních reakcí francouzská léková agentura požádala farmakovigilanční výbor o urgentní přehodnocení používání tetrazepamu ve všech indikacích.

Farmakovigilanční výbor zhodnotil všechny dostupné údaje z postmarketingu a odborné literatury o riziku kožních reakcí v průběhu užívání tetrazepamu a došel k závěru, že užívání tetrazepamu je spojeno s nízkým rizikem závažných kožních reakcí, avšak toto riziko je zvýšeno ve srovnání s ostatními benzodiazepiny. Výbor dále uvedl, že s ohledem na identifikovaná rizika nejsou dostupné údaje o účinnosti dostatečně silné, aby podpořily užívání tetrazepamu ve schválených indikacích (léčba bolestivých svalových kontraktur a spasticity) a bezpečnostní opatření by vzhledem k nejistotě přínosů nevedla k dostatečnému snížení rizika závažných kožních reakcí. Farmakovigilanční výbor proto došel k závěru, že poměr přínosů a rizik je u přípravků obsahujících tetrazepam negativní a doporučil pozastavení registrací v celé Evropské unii. Pozastavení registrací doporučuje ukončit v případě, že držitelé rozhodnutí o registraci poskytnou údaje o specifické skupině pacientů, u které by přínos léčby převážil rizika.

Jakmile bude známo finální rozhodnutí Koordinační skupiny CMD, přineseme informace, zda doporučení farmakovigilančního výboru vstupuje v platnost.

Více o tetrazepamu:

Tetrazepam patří mezi benzodiazepiny, je používán jako centrálně

působící myorelaxans. V České republice je registrován jediný přípravek s obsahem tetrazepam - Myolastan. Je indikován k léčbě stavů se zvýšeným svalovým napětím, bolestivých a omezujících pohyblivost, např. spastické stavy a kontraktury kosterního svalstva různého původu a k usnadnění pohybové rehabilitace. Myorelaxační účinek je založen na posílení inhibice gabaergního presynaptického spojení. Působí na vazebná místa pro benzodiazepiny jak v mozku (centrální účinek), tak v ostatních orgánech (periferní účinek). Způsob účinku při zvýšeném svalovém napětí spočívá v presynaptické inhibici mono- i polysynaptického reflexního oblouku a také v supraspinální inhibiční aktivitě.

Přípravky obsahující tetrazepam jsou registrovány v zemích Evropské unie od 60.let dvacátého století (Rakousko, Belgie, Bulharsko, Česká republika, Francie, Německo, Litva, Lotyšsko, Lucembursko, Polsko, Rumunsko, Slovensko a Španělsko).

Protelos/Osseor (stroncium-ranelát) - výbor PRAC doporučil omezení používání

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) na dubnovém jednání doporučil omezení používání léčivých přípravků Protelos/Osseor používaných k léčbě osteoporózy. Při přehodnocení bezpečnosti těchto léčivých přípravků bylo potvrzeno zvýšené riziko rozvoje srdečních onemocnění (vč. infarktu myokardu).

PRAC přehodnotil bezpečnost těchto léčivých přípravků v rámci pravidelného hodnocení poměru rizika a prospěšnosti (hodnocení periodických zpráv o bezpečnosti tzv. PSUR). Data v PSUR založená na klinických studiích zahrnujících přibližně 7 500 pacientů poukázala na zvýšené riziko infarktu myokardu u postmenopauzálních žen užívajících Proteos/Osseor v porovnání s ženami užívajícími placebo, zvýšená úmrtnost však prokázána nebyla. Vzhledem k tomu, že přehodnocení EMA z roku 2012 také ukázalo možná rizika spojená s užíváním těchto léčivých přípravků (krevní sraženiny, vzácné závažné kožní reakce), PRAC doporučil podrobnější přezkoumání bezpečnosti. Než bude toto přehodnocení ukončeno, doporučuje PRAC změnu textů doprovázejících přípravky Protelos a Osseor, která bude schválena na jednání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP). Návrh změny textů je následující:

Proteos/Osseor by měl být užíván pouze k léčbě závažné osteoporózy s vysokým rizikem vzniku zlomenin u mužů a postmeno-

pauzálních žen.

Proteos/Osseor by neměl být podáván pacientům, kteří mají nebo měli v anamnéze ischemickou chorobu srdeční (např. angina pectoris, infarkt myokardu), ischemickou chorobu dolních končetin nebo cévní mozkovou příhodu.

Proteos/Osseor by neměl být podáván pacientům s hypertenzí, pokud není dostatečně farmakologicky kompenzována.

Závěr jednání PRAC bude předán výboru CHMP, který přijme konečné rozhodnutí na zasedání konaném 22.-25. 4. 2013. Evropská léková agentura (EMA) zveřejní výsledky jednání CHMP spolu s doporučeními pro zdravotnické pracovníky i pacienty. Zdravotničtí pracovníci poté obdrží informační dopis s podrobnými informacemi o dalším postupu. Pacienti se s případnými dotazy mohou obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Více o látce stroncium-ranelát

Léčivé přípravky obsahující stroncium-ranelát (Protelos/Osseor) byly registrovány v EU v r. 2004 k léčbě osteoporózy u žen po menopauze, ke snížení rizika zlomenin páteře a pánve. V r. 2012 byla registrace rozšířena i na léčbu osteoporózy u mužů se zvýšeným rizikem vzniku zlomenin.

V r. 2012 EMA přehodnotila přínosy léčby a rizika vzniku žilních tromboembolií (žilních krevních sraženin) a závažných kožních alergických reakcí a vydala doporučení, že stroncium-ranelát nemá být podáván pacientům, kteří mají, nebo v minulosti měli trombózu, nebo kteří jsou dočasně či permanentně nepohybliví. Do informací o přípravku bylo také doplněno upozornění na riziko závažných kožních reakcí.

Více informací o předchozím hodnocení EMA je dostupno na http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2012/03/human_ph_detail_000057.jsp&mid=WC0b01ac058001d126

Protelos a Osseor jsou zcela identické přípravky obsahující účinnou látku stroncium-ranelát. Byly registrovány centralizovanou procedurou pro všechny státy EU. V České republice je však dostupný pouze přípravek Protelos.

Tetrazepam – aktualizace informací

SÚKL aktualizuje informace o hodnocení tetrazepamu v Evropské lékové agentuře.

Během jednání koordinační skupiny pro MRP/DCP procedury (CMDh) ve dnech 22.-24.4.2013 bylo doporučení farmakovigilanční

ho výboru podpořeno většinou hlasů.

Nyní musí závěrečné rozhodnutí o pozastavení registrace vydat Evropská komise.

Do vydání rozhodnutí Evropské komise doporučuje Státní ústav pro kontrolu léčiv zvýšenou opatrnost při používání tetrazepamu:

- **Léčebné indikace omezit na indikaci akutní bolest při svalových kontrakturách**
- **Léčbu omezit na co nejkratší nezbytně nutnou dobu k dosažení léčebného účinku**
- **Léčbu okamžitě přerušit v případě výskytu jakýchkoliv náznaků kožních reakcí**
- **Léčbu omezit výhradně na dospělé pacienty**
- **Léčbu vůbec nezahajovat v případě anamnézy jakýchkoliv kožních nežádoucích účinků při předchozím použití tetrazepamu**

Pacienti by neměli samovolně ukončovat léčbu tetrazepamem, ale poradit se s lékařem o možnostech náhradní léčby při své příští kontrole

Léčivé přípravky s obsahem tetrazepamu jsou používány již více než 45 let. Ve farmakovigilanční databázi nežádoucích účinků originálního přípravku Myolastan (registrován a používán i v ČR) je shromážděno celkem 513 kožních nebo alergických reakcí. Z nich je 65 případů velmi závažných kožních reakcí (Steven-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza). Většina z těchto reakcí nastala u pacientů, kteří užívali současně ještě další léky, avšak ve větším počtu případů byla pravděpodobná příčinná souvislost s tetrazepamem.

Kožní reakce jsou nepředvídatelné a mohou se objevit kdykoli během léčby.

Ve studiích účinnosti tetrazepamu v léčbě spasticity nebyla prokázána lepší účinnost než u srovnávaných jiných účinných látek. Účinnost tetrazepamu v léčbě bolestivých svalových kontraktur byla prokázána jako mírná ve dvou malých dvojitě zaslepených studiích s placebem.

Poměr přínosů a rizik tetrazepamu je výbohem PRAC i CMDh hodnocen jako negativní vzhledem k relativně omezené účinnosti a možným závažným kožním reakcím, i když se vyskytují jen velmi vzácně.

Informace o proceduře hodnocení tetrazepamu v Evropské lékové agentuře jsou dostupné na webu Evropské lékové agentury.

Oddělení farmakovigilance 2. 5. 2013