SÚKL informuje o bezpečnostních rizicích léčiv

PharmDr. Lucie Kotlářová,
farmakolog, Edukafarm, Praha

Před uvedením nového léčivého přípravku na trh pocházejí všechny dostupné informace o bezpečnosti a účinnosti pouze z klinických hodnocení. Podmínky, za kterých jsou pacienti a léky studovány, nemusí nutně odpovídat způsobu, kterým jsou léky používány v nemocnicích či ambulantní praxi po uvedení na trh. V době udělení registrace je přípravku vystaven relativně nízký počet pacientů po omezenou dobu.

I přes intenzivní výzkum na zvířatech a v průběhu klinických hodnocení u lidí mohou být některé nežádoucí účinky rozpoznány až po použití přípravku u velkého množství lidí. Proto je velmi důležité sledovat bezpečnost léčivých přípravků i po jejich uvedení na trh - tím se zabývá farmakovigilance.

Pokud má být léčivý přípravek považován za bezpečný, měly by předpokládané přínosy být větší než jakékoliv riziko poškození související s podáním přípravku.

Nové informace týkající se kombinované hormonální antikoncepce, trazodonu, krátkodobě působících beta agonistů a bromokriptinu z pohledu bezpečnosti užívání jsou nově publikovány SÚKLem ve spolupráci s Evropskou lékovou agenturou EMA.

Kombinovaná hormonální kontraceptiva – přínosy nadále převažují nad riziky

Kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC) jsou přípravky obsahující dva typy ženských pohlavních hormonů – estrogen a progesteron. Přehodnocení se týkalo všech přípravků obsahujících nízkou dávku estrogenu a některý z následujících progestagenů: chlormadinon, desogestrel, dienogest, drospirenon, etonogestrel, gestoden, nomegestrol, norelgestromin a norgestimát. Tyto přípravky jsou někdy nazývány jako tzv. „třetí generace" nebo „čtvrtá generace" hormonálních kontraceptiv a jsou dostupné jako tablety, náplasti nebo vaginální kroužky. Tyto přípravky byly během přehodnocení porovnávány s CHC obsahující progestageny levonorgestrel a norethisteron (známy také jako tzv. „druhá generace" hormonálních kontraceptiv).

Všechny přípravky jsou registrovány národními procedurami v jednotlivých státech s výjimkou přípravků Zoley (nomegestrol acetát/estradiol), Ioa (nomegestrol acetát/estradiol) a Evra (norelgestromin/ethinylestradiol), které jsou registrovány centrálně Evropskou lékovou agenturou (EMA).

Více o proceduře

Přehodnocení bylo zahájeno v únoru 2013 na žádost Francie, podle článku 31 směrnice 2001/83/EC. Prvním krokem bylo přehodnocení poměru přínosů a rizik u CHC výborem zodpovědným za hodnocení bezpečnostních problémů humánních léčivých přípravků (PRAC), který nyní vydal soubor doporučení. Tato doporučení budou dále předána Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), který vydá konečné stanovisko za Evropskou lékovou agenturu. Konečné právně závazné rozhodnutí platné ve všech státech EU následně vydá Evropská komise.

Before a new medical product is placed on the market, the only available information on the safety and efficacy come only from clinical trials. The conditions under which the patients studied medicine do not necessarily correspond to the way in which drugs are used in hospitals or outpatient care after launch. At the time of drug´s authorization, a relatively small number of patients for a limited time are exposed to the usage of drug.

Despite intensive research on animals and in clinical trials in humans, there may be additional side-effects recognized by a large number of people. Therefore it is very important to monitor the safety of medicines after their marketing - it deals with pharmacovigilance.

If the medicine is to be considered safe, it should be presumed that the benefits outweigh an risk of the product.

New information regardin the safety of combined hormonal contraceptives trazodon and short-acting agonists bromocriptine have been recently published by SIDC in cooperation with the European Medicines Agency (EMA).

Výbor PRAC doporučuje zvýšit informovanost předepisujících lékařů i žen ohledně již známého rizika venózního tromboembolismu a jeho příznaků u těchto přípravků.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury (EMA) přehodnotil rizika venózního tromboembolismu (VTE, vznik krevních sraženin v žilách) u kombinovaných hormonálních kontraceptiv (CHC – combined hormonal contraceptives). Výbor došel k závěru, že přínosy těchto přípravků v prevenci nechtěného početí nadále převažují nad riziky.

Není důvod, aby ženy, které tyto přípravky dlouhodobě bez problémů užívají, s jejich užíváním přestaly. Ukázalo se, že riziko VTE je nejvyšší během prvního roku užívání hormonální antikoncepce nebo pokud žena přestane hormonální antikoncepci užívat a znovu s užíváním začne po intervalu delším než 1 měsíc. Při dlouhodobém užívání CHC delším než 1 rok se riziko VTE snižuje a dále je již konstantní – u jednotlivých CHC se liší dle typu progesteronové složky.

Je ovšem důležité, aby si ženy byly vědomy rizika VTE a souvisejících příznaků. Lékaři mají při předepisování hormonálních kontraceptiv vždy zvážit individuální rizika pro danou pacientku.

Proběhlé přehodnocení potvrdilo již známou skutečnost, že užívání všech hormonálních kontraceptiv mírně zvyšuje riziko vzniku VTE a že mezi jednotlivými přípravky jsou drobné rozdíly závislé na typu progesteronové složky. Při přehodnocení byla také potvrzena nutnost zvýšit informovanost žen, užívajících hormonální kontraceptiva, i lékařů, poskytujících zdravotní péči.

Před předepsáním hormonálního kontraceptiva by měl lékař vždy důkladně zvážit individuální rizika pro danou ženu a vzít v úvahu i možnou změnu jednotlivých rizik v průběhu času. Rizikové faktory jsou např. kouření, nadváha, migrény, výskyt VTE v rodině, šestinedělí. Lékař by měl také zvážit riziko VTE daného přípravku ve srovnání s jinými typy CHC.

Je důležité, aby lékaři i pacientky měli vždy na paměti možnost rozvoje VTE, aby v případě rozvoje VTE došlo k rozpoznání příznaků co nejdříve. Mezi příznaky patří: neobvyklá bolest a/nebo otok dolní končetiny, náhlá dušnost a/nebo kašel, náhlá silná bolest na hrudníku, náhlé oslabení nebo necitlivost končetin. V případě, že se u ženy vyskytne některý z těchto příznaků, měla by okamžitě vyhledat lékařskou pomoc.

Doporučení výboru PRAC bude projednáno na následujícím zasedání Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) konaném ve dnech 18. – 21. listopadu 2013.

Riziko VTE se u jednotlivých přípravků CHC mírně liší v závislosti na typu progesteronové složky. Po zhodnocení všech dostupných dat došel PRAC k následujícím závěrům:

- Riziko VTE je nejnižší u CHC obsahujících některý z následujících progestagenů: levonorgestrel, norgestimát, norethisteron. Předpokládaný výskyt VTE u žen užívajících tento typ CHC je 5-7 případů VTE ročně na 10 000 žen.
- Mírně vyšší riziko VTE je u přípravků obsahujících progestageny etonogestrel nebo norelgestromin. Předpokládaný výskyt je 6-12 případů VTE ročně na 10 000 žen.
- Mírně vyšší riziko VTE je také u přípravků obsahujících progestageny gestoden, desogestrel, drospirenon. Předpokládaný výskyt VTE u těchto přípravků je 9-12 případů ročně na 10 000 žen.
- Pro přípravky obsahující progestageny chlormadinon, dienogest a nomegestrol nejsou v současné době dostupná dostatečná data na to, aby tyto přípravky mohly být srovnány s ostatními typy CHC z hlediska rizika vzniku VTE. V současné době u těchto přípravků probíhají potřebné studie, další studie jsou plánovány do budoucna.

Pro srovnání, u žen, které neužívají hormonální kontraceptiva a nejsou těhotné, je předpokládaný výskyt VTE zhruba 2 případy ročně na 10 000 žen.

V přehodnocení bylo také zváženo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE, krevní sraženiny v tepnách, které potenciálně mohou způsobit cévní mozkovou příhodu nebo vzácně infarkt myokardu). Riziko ATE je velmi malé a neexistují důkazy o závislosti tohoto rizika na typu progestagenu.

Informace o přípravku včetně Příbalové informace pro pacienty budou u jednotlivých CHC aktualizovány a upraveny tak, aby pomohly ženám informovaně se rozhodnout při výběru antikoncepce ve spolupráci s jejich lékařem. Do doby než k aktualizaci dojde se ženy, které mají dotazy nebo obavy, mohou obrátit na svého lékaře.

21. 10. 2013, Oddělení farmakovigilance, SUKL

Trazodon – riziko ortostatické hypotenze a somnolence u starších pacientů

Státní ústav pro kontrolu léčiv vyzývá držitele rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících trazodon k aktualizaci textů doprovázejících tyto léčivé přípravky.

Irská léková agentura (IMB) v průběhu rutinního sledování signálů identifikovala signál pro riziko posturální hypotenze a somnolence při užití vysokých počátečních dávek trazodonu. Farmakovigilanční výbor (PRAC) tento signál analyzoval na jednání v říjnu 2012. Ortostatická hypotenze i somnolence jsou známé nežádoucí účinky trazodonu, signál však naznačil zvýšení tohoto rizika u starších pacientů, zejména pokud užívají ještě další léky.

Trazodon je silné antidepresivum, které snižuje úzkost. Jde o derivát triazolopyridinu, chemicky nesouvisí s tricyklickými, tetracyklickými ani ostatními antidepresivy. V nízkých subterapeutických dávkách trazodon působí jako antagonista 5-HT, zatímco ve vyšších terapeutických dávkách inhibuje zpětné vychytávání 5-HT. Je pouze velmi slabým inhibitorem zpětného vychytávání noradrenalinu.

V České republice je registrovaný jediný přípravek obsahující trazodon: Trittico s indikací – léčba depresí různé etiologie včetně typů provázených úzkostí, poruchami spánku a sexuální dysfunkcí neorganického původu.

Zhodnocení odborné literatury prokázalo, že zejména starší pacienti jsou náchylní ke vzniku ortostatické hypotenze způsobené

nejčastěji antihypertenzivy, antidepresivy a anxiolytiky nebo jejich kombinací. Dále zhodnocení odborné literatury naznačuje, že riziko nežádoucích reakcí během užívání trazodonu je vyšší u pacientů, kteří současně užívají další léky (zejména další sedativní nebo hypotenzivní léky).

Omezená farmakokinetická a farmakodynamická (PK-PD) data ukazují, že expozice trazodonu je vyšší u starších pacientů a při dlouhodobé léčbě není možné vyloučit jeho kumulaci v organismu. Žádné informace ohledně aktivního metabolitu trazodonu m-chlorofenylpiperazinu s ohledem na jeho farmakologickou aktivitu a farmakokinetiku nebyly poskytnuty. Tyto informace mohou být důležité pro dávkování a zvyšování dávek trazodonu. Poskytnutá PK-PD data ukazují, že starší pacienti mají při vyšších dávkách a dlouhodobém podávání riziko vyšší expozice trazodonu.

Z analýzy spontánních hlášení vyplývá, že ve většině případů byl trazodon užíván v souladu se současným doporučeným dávkováním pro starší pacienty (do 100 mg denně). Nebyl rozpoznán žádný jasný trend s ohledem na čas vzniku nežádoucích účinků nebo použitou dávku.

Analýza databází THIN a BIFAP naznačuje, že off-label užívání trazodonu je u starších pacientů (např. při nespavosti) častější než v mladší populaci.

Farmakovigilanční výbor (PRAC) hodnocení uzavřel se závěrem, že s ohledem na všechny dostupné údaje je třeba přijmout opatření k omezení rizika u starších pacientů, zejména u těch, kteří mají další četnou léčbu a komorbidity. Do souhrnu údajů o přípravku je třeba doplnit informace o současném užívání dalších léků, konkomitantních onemocněních a lékových interakcích.

Oddělení farmakovigilance 7. 10. 2013

SABA (krátkodobě působící beta-2 agonisté) – omezení indikací v léčbě tokolýzy

Evropská léková agentura doporučuje omezení v používání injekčních forem SABA a ukončení používání ve formě tablet a čípků.

Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik (PRAC) Evropské lékové agentury vydal doporučení týkající se skupiny léčiv nazývaných krátkodobě působící beta-2 agonisté (Short Acting Beta Agonist - SABA). SABA ve formě tablet a čípků by dále neměly být používány v gynekologické indikaci pro tokolýzu (potlačení předčasných nebo nadměrných děložních kontrakcí). Injekční formy SABA v této indikaci zůstávají schváleny pro krátkodobé použití za dodržení zvláštních podmínek.

SABA relaxují hladké svaly obsažené v různých orgánech. Díky tomu, že relaxují také hladké svalstvo dělohy a potlačují tak předčasné nebo nadměrné porodní kontrakce, byly léky ze skupiny SABA v některých Evropských zemích schváleny pro použití v gynekologické indikaci – pro tokolýzu (potlačení děložních kontrakcí). V nižších dávkách jsou SABA široce používány k léčbě astmatu - díky schopnosti rozšířit dýchací cesty umožňují pacientům s astmatem lépe dýchat. Do přehodnocení byly zařazeny tyto látky ze skupiny SABA: fenoterol, hexoprenalin, isoxsuprin, ritodrin, salbutamol a terbutalin. V ČR je z nich v indikaci tokolýza registrován pouze jediný přípravek Gynipral obsahující látku hexoprenalin.

Vzhledem k vyšší používané dávce SABA v gynekologické indikaci je zde známo i vyšší riziko výskytu kardiovaskulárních nežádoucích účinků (NÚ). Tyto NÚ se mohou lišit – od méně závažných jako je tachykardie (zrychlená srdeční činnost) nebo jiné srdeční arytmie (nepravidelná srdeční činnost) až po závažné jako je plicní edém (hromadění tekutiny v plicích). Informace doprovázející léčivé přípravky indikované pro tokolýzu již obsahují varování před těmito riziky a kontraindikují použití těchto přípravků u pacientek s anamnézou kardiovaskulárních onemocnění nebo přítomností rizikových faktorů pro tato onemocnění.

Vedle obav o kardiovaskulární bezpečnost stojí také nejistota týkající se účinnosti těchto přípravků při jejich dlouhodobější aplikaci (více než 48 hodin). Z těchto důvodů vznikly obavy, zda je možné poměr přínosů a rizik této skupiny léčivých přípravků v indikaci tokolýza považovat nadále za pozitivní.

Výbor PRAC zhodnotil všechna dostupná data z klinických studií, poregistračních údajů, hlášených NÚ, literatury i současné léčebné postupy. Přehodnocení ukázalo zvýšené riziko závažných kardiovaskulárních nežádoucích účinků pro matku i pro plod při dlouhodobé aplikaci SABA.

Vzhledem ke kardiovaskulárním rizikům a pouze omezeným údajům, které by podporovaly přínosy léčby SABA ve formě tablet nebo čípků při krátkodobé i dlouhodobé tokolýze, výbor PRAC došel k závěru, že rizika těchto přípravků převažují nad přínosy a doporučil, aby nebyly již dále v gynekologických indikacích používány.

Přehodnocení ukázalo, že injekční formy jsou dostatečně účinné k potlačení děložních kontrakcí při krátkodobé aplikaci (do 48 hodin). Během tohoto časového intervalu je možné provést základní důležité kroky ke zlepšení zdravotního stavu dítěte, než dojde k porodu. PRAC došel k závěru, že přínosy při použití injekčních forem převažují nad kardiovaskulárními riziky a tudíž injekční formy mohou být dále používány při dodržení stanovených podmínek. Injekční formy SABA v gynekologické indikaci mají být používány k potlačení děložních kontrakcí pouze

při krátkodobé aplikaci, ne déle než 48 hodin, u žen ve 22. – 37. týdnu těhotenství, pod dohledem specialisty a za monitoringu stavu dítěte i matky. V zemích EU, ve kterých jsou SABA registrovány i v indikaci pro obrat plodu (metoda pro upravení správné pozice plodu před porodem) a v jiných akutních situacích, PRAC doporučuje tyto indikace zachovat. Dále PRAC doporučuje revizi informací doprovázejících tyto léčivé přípravky s cílem posílit upozornění týkající se kardiovaskulárních rizik. Lékaři budou o těchto doporučeních informováni také písemně.

Oddělení farmakovigilance18. 9. 2013

Bromokriptin pro prevenci či potlačení laktace – zahájení přehodnocení poměru přínosů a rizik

Evropská léková agentura zahájila přehodnocení perorálních léků s obsahem bromokriptinu pro prevenci nebo potlačení laktace (tvorby mléka) u žen po porodu.

Přehodnocení poměru přínosů a rizik bromokriptinu bylo vyvoláno francouzskou lékovou agenturou (ANSM) kvůli zjištění vzácných, ale potenciálně závažných či smrtelných nežádoucích účinků, především kardiovaskulárních (jako je srdeční infarkt nebo mozková mrtvice), neurologických (např. záchvaty) a psychiatrických (např. halucinace a manické epizody). ANSM usoudila, že riziko těchto příhod je nepřijatelné vzhledem k tomu, že laktace je přirozený proces, který se zastaví, když dítě není kojeno. Navíc jsou dostupné jiné registrované léčivé přípravky pro potlačení laktace.

Evropská léková agentura bude nyní přehodnocovat dostupné údaje týkající se přínosů a rizik bromokriptinu užívaného orálně pro prevenci či potlačení laktace a poté vydá stanovisko týkající se registrace těchto léků v rámci celé Evropské unie.

Více o léku

Bromokriptin je používán k prevenci či potlačení produkce mléka u žen po porodu. Důvody, pro které některé ženy po porodu nekojí, jsou různé - od porodu mrtvého plodu a situací, kdy je kojení z lékařských důvodů kontraindikováno až po prosté rozhodnutí matky. Přestože produkce mléka se postupně samovolně zastavuje, ženy mohou pociťovat nepříjemné zvětšení prsou, únik mléka, nepohodlí a bolest.

Bromokriptin je agonista dopaminových receptorů (aktivuje tyto receptory). Dopamin reguluje uvolňování dalšího hormonu – prolaktinu, který ovlivňuje laktaci. Ve výsledku bromokriptin zabraňuje sekreci (uvolnění) prolaktinu, a tím i předchází či potlačuje produkci mléka.

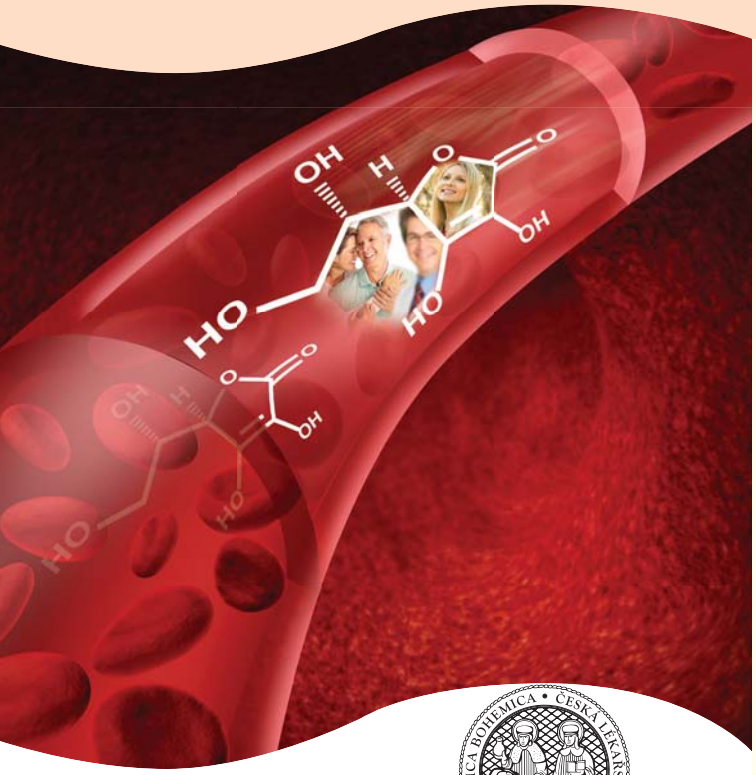
Bromokriptin je rovněž používán v léčbě dalších stavů, jako je hyperprolaktinémie (vysoké hladiny prolaktinu v těle) a Parkinsonova choroba, nicméně tato použití nejsou vzata do současného přehodnocení.

V České republice jsou registrovány přípravky s obsahem bromokriptinu Medocriptine a Parlodel, které jsou oba mimo jiné indikovány i k prevenci či potlačení laktace.

Oddělení farmakovigilance 10. 9. 2013

Edukafarm ve spolupráci s Českou lékařskou komorou Vás srdečně zve na seminář

Infuzní terapie vitaminem C



Program

14.50 – 15.30 Registrace

15.30 – 17.30 ***Prof. Joseph John Cullen, M.D., F.A.C.S.***
University of Hospitals and Clinics, Iowa City, USA
Využití infuzní terapie vitaminem C u onkologického pacienta

17.30 – 18.00 Přestávka, občerstvení

18.00 – 19.00 ***Prof. Joseph John Cullen, M.D., F.A.C.S.***
University of Hospitals and Clinics, Iowa City, USA
Vysokodávkovaný vitamin C u pokročilého stádia nádoru slinivky ve studii PACMAN

19.00 – 20.00 ***Doc. MUDr. Martina Kubecová, Ph.D.***
MUDr. Martin Majirský
Radioterapeutická a onkologická klinika
Fakultní nemocnice Královské Vinohrady
a 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy
První zkušenosti s infuzní terapií vitaminem C u onkologických pacientů

EDUKAFARM

4. 12. 2013 Brno, Hotel Voroněž I, Křížkovského 47
5. 12. 2013 Praha, Hotel Jalta, Václavské nám. 45

Určeno: lékařům
Odborný garant: MUDr. Jiří Slíva, Ph.D., Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha
Organizuje: EDUKAFARM, s. r. o. ve spolupráci s ČLK
Kredity: seminář je zařazen do celoživotního vzdělávání ČLK a ohodnocen 5 kredity
Registrační poplatek: *300/400 Kč, v ceně certifikát, sylabus a občerstvení