

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 26

December 2005

VYDÁVA: Komisia pre bezpečnosť liečiv a Národné centrum pre nežiaduce účinky liečiv ŠÚKL Bratislava, ako neperiodickú publikáciu. Reg. č. 1884/98. **KONTAKTNÁ ADRESA:** Štátny ústav pre kontrolu liečiv, MUDr. P. Gibala CSc., Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02/507 01 207, 5293 17 35, fax: 02/5293 17 34. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk. **UŽŠÍ REDAKČNÝ KRUH:** Prof. MUDr. M. Kriška, DrSc., doc. MUDr. V. Kořínková, CSc., MUDr. L. Božeková, CSc., MUDr. P. Gibala, CSc.

GASTROINTESTINÁLNA A KARDIOVASKULÁRNA BEZPEČNOSŤ A KOŽNÉ REAKCIE PRI NESELEKTÍVNYCH NSAIDS

Na základe celoeurópskeho prehodnotenia neselektívnych nesteroidných protizápalových liekov (NSAIDs), ktoré urobila Európska lieková agentúra (EMA) nebol identifikovaný žiadny nový bezpečnostný problém týkajúci sa kardiovaskulárnej alebo gastrointestinálnej bezpečnosti ako aj závažných kožných reakcií tejto skupiny liekov. Neselektívne NSAIDs zostávajú naďalej významnou zložkou liečby artrózy a iných bolestivých stavov.

Neselektívne NSAIDs, ktoré boli zahrnuté do súčasného prehodnotenia sú: diklofenak, ibuprofén, indometacín, ketoprofén, meloxicam, nabumeton, naproxén, nimesulid a piroxicam. Nakoľko v jednotlivých krajinách existujú značné rozdiely v uvádzaných údajov, boli pripravené nasledujúce pokyny pre uvádzanie údajov s Súhrne charakteristických vlastností:

Sekcia 4.3. Kontraindikácie

V minulosti gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia vo vzťahu k predchádzajúcej terapii NSAIDs.

Aktívny alebo rekurentný peptický vred/krvácanie (dva alebo viac prípadov potvrdeného vredu alebo krvácania).

Závažné srdcové zlyhanie.

Sekcia 4.4 Špeciálne upozornenia

<Názov lieku> sa nesmie podávať súčasne s iným NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zvládnutie symptómov.

Starší pacienti: majú zvýšenú frekvenciu výskytu nežiaducich účinkov spôsobených užívaním NSAIDs najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

Gastrointestinálne krvácanie, vtedy a perforácia: GIT krvácania, ulcerácia a perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, sú popísané u všetkých NSAIDs a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby, a to s alebo bez varovných príznakov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych príhod.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie a perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s anamnézou vredovej choroby, obzvlášť ak bola komplikovaná s krvácaním alebo perforáciou (pozri sekcie 4.3) a u starších pacientov. U týchto pacientov treba začať s najnižšou možnou dávkou. U týchto pacientov a tiež u pacientov vyžadujúcich súčasnú liečbu nízkymi dávkami kyseliny acetylsalicylovej alebo iných látok zvyšujúcich gastrointestinálne riziko by sa malo zvážiť súčasné podávanie protektívnej liečby (napr. misoprostol alebo inhibítory proteínovej pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä starší pacienti, majú informovať o akýchkoľvek nezvyčajných abdominálnych príznakoch (najmä GI krvácania) obzvlášť na začiatku liečby.

Zvýšenú opatnosť je treba u pacientov liečených súčasne liekmi, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia ako warfarín, SSRI alebo antiagregačné lieky ako je kyselina acetylsalicylová (pozri sekciu 4.5)

Ak sa u pacienta liečeného <Názov lieku> objaví GI krvácania alebo ulcerácia, liek musí byť vysadený.

Opatrnosť je potrebné u pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo srdcového zlyhania, pretože terapia NSAIDs môže spôsobiť retenciu tekutín a edémy.

NSAIDs sa majú podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou gastrointestinálnych ochorení (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba), pretože by mohlo dôjsť k exacerbácii týchto ochorení.

V súvislosti s liečbou NSAIDs boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie, a to exfoliatívna dermatitída, Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza, niektoré z nich fatálne. Zdá sa, že najvyššie riziko je na začiatku liečby; väčšina z nich sa objavila v prvom mesiaci liečby. <Názov lieku> by mal byť vysadený pri prvom výskyte kožných vyrážok, mukózných lézií alebo iných prejavov hypersenzitivity.

Sekcia 4.5 Interakcie s inými liekmi a iné formy interakcií

Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálnych vredov alebo krvácania.

Antikoagulačné lieky: NSAIDs môžu zvyšovať účinok antikoagulačných liekov ako je warfarín.

Antiagregačné lieky a SSRI: zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.

Sekcia 4.8. Nežiaduce účinky

Gastrointestinálne: Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky sú gastrointestinálne. Vyskytnúť sa môže žalúdočný vred, perforácia alebo GI krvácanie, ktoré môžu byť fatálne. Pri liečbe NSAIDs boli ďalej popísané nevoľnosť, vracanie, hnačky, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, melena, hemateméza, ulcerózna stomatitída, exacerbácia Crohnovej choroby a menej často gastritída.

V súvislosti s liečbou NSAIDs boli hlásené edémy, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Veľmi zriedkavo bulózna reakcia vrátane Stevens-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy.

Táto analýza nadväzuje na prehodnotenie bezpečnosti selektívnych COX-2 inhibítorov a nimesulidu. Podrobnosti sú uvedené v Liekovom riziku č. 24 a dostupné na www.emea.eu.int.

Zrušenie registrácie BEXTRA (valdecoxib)

Dňa 13.10.2005 Európska komisia zrušila registráciu centrálnie registrovaného lieku BEXTRA s obsahom valdecoxibu potom, čo bola v

apríli 2005 pozastavená jeho registrácia. Dôvodom je vyšší výskyt závažných kožných reakcií (Erythema multiforme, Stevens-Johnsonov sy., Toxická epidermálna nekrolýza) oproti iným COX-2 inhibítorm. Výskyt závažných kožných reakcií je nepredvídateľný a neindifikovala sa možná prevencia. To tvorí neakceptovateľný hazard, ktorý nie je vyvážený vyšším terapeutickým účinkom.

Podrobnosti sú dostupné na www.emea.eu.int.

UKONČENIE VÝROBY LIEKOV S OBSAHOM THIORIDAZÍNU

Prípravky s obsahom thioridazínu sa používali dlhú dobu pri nepokoji, úzkosti, strachu, napätí, poruchách myslenia pri duševných chorobách, pri ťažšej úzkosti a depresii pri neurózach, na liečbu Huntingtonovej choroby, ďalej pri nepokoji a stavoch vzrušenosti v starobe. Užívali sa tiež pri závažných poruchách chovania u detí, spojených s agresivitou, nepokojom, poruchami koncentrácie a náladovosťou. Ako adjuvantná liečba sa používali pri abstinencii alkoholu a na kontrolu bolesti.

Dlhšiu dobu je známy potenciál thioridazínu predlžovať QT-interval (pričom tento efekt je závislý od veľkosti dávky) a vyvolávať tak vznik srdcových arytmií alebo náhle úmrtie. Informácie o tom boli zahrnuté v Súhrne charakteristických vlastností a Príbalovej informácii pre používateľa.

Na základe prehodnotenia bezpečnosti thioridazínu sa konštatovalo, že používanie tohto lieku oproti iným podobným liekom prináša zvýšené riziko. Nezistili sa žiadne výhody oproti iným podobným prípravkom. Z toho dôvodu bola výroba lieku s obsahom thioridazínu ukončená.

LIEKMI VYVOLANÉ POŠKODENIE EZOFAGU

Ochorenia ezofagu a príznaky, ktoré ich sprevádzajú majú pomerne vysokú prevalenciu v niektorých skupinách populácie, predovšetkým u starších ľudí. Lieky, ktoré títo pacienti používajú môžu zhoršiť ochorenie, alebo môžu samy vyvolať poškodenie ezofagu.

Hociktorý liek, ktorý zostane v ezofágu môže spôsobiť jeho poškodenie. Dôležitú úlohu hrá aj farmaceutická forma lieku, pričom najnevhodnejšie sú kapsuly. Dôležitý je aj tvar a poťah lieku. Okrem toho sú značné rozdiely medzi ľuďmi v čase prechodu lieku ezofágom. Poškodenie ezofágu liekmi môže mať charakter esofagitídy, striktúry, ulcerácie alebo perforácie. Môže ho spôsobiť viacero liekov rôznymi mechanizmami: vplyvom na gastro-ezofageálny reflux (nifedipín, nitráty, sildenafil, nikotín, teofylín, anitimuskariniká) alebo priamym účinkom na sliznicu

(všetky bisfosfonáty (hlavne nitrózo-bisfosfonáty (alendronát), niektoré antibiotiká - tetracyklín, doxicyklín, klindamycín, všetky nesteroidné antiflogistiká, chinidín, KCl, prípravky železa a iné).

V prípade alendronátu sa na poškodení ezofagu podieľajú faktory lokálne, predovšetkým nízke pH. Roztok alendronátu má relatívne nízke dráždivé účinky v neutrálnom pH, omnoho väčšie má v kyslom prostredí.

V súčasnej dobe sa ochrana pred vznikom liekového poškodenia ezofágu zameriava na dodržiavanie dôležitých bezpečnostných opatrení u tých liekov, u ktorých sa predpokladá alebo je potvrdené, že môžu poškodiť ezofágus. Pre alendronáty sú stanovené takto:

1. Kontraindikácie

- Abnormality pažeráka, ktoré spomaľujú vyprázdňovanie pažeráka, ako je striktúra alebo achalázia.
- Neschopnosť stáť alebo sedieť vzpriamene najmenej 30 minút.

2. Správne užívanie

- liek treba prehltnúť výlučne ráno po vstaní a zapíť plným pohárom vody,
- nakoľko sa liek nesmie podávať spolu s jedlom, pacientky si nemajú ľahnúť, kým neskonzumujú prvé denné jedlo, čo má byť najskôr 30 minút po užití tablety,
- liek sa nemá užiť pred spaním alebo ráno pred vstaním.

3. upozornenie pacienta na príznaky

- dysfágia,
- odynofágia,
- retrosternálna bolesť
- nové, či zhoršujúce sa pálenie záhy.

4. diagnóza poškodenia ezofágu a jeho liečba, vysadenie lieku.

HLÁSENIA NEŽIADUCICH ÚČINKOV V ROKU 2004

Počet hlásení: 860 (o 88 viac než v roku 2003)
 Počet žien: 580 Počet mužov: 280 Pomer
 ženy /muži : 2,07
 Hlásenia z nemocníc: 336.
 Hlásenia z ambulancií: 509
 Závažné reakcie: 185 (21,51 %)
 Hlásení od držiteľov registračného povolenia: 31

Do 1 roka:	16	1,86 %
Od 1 do 4 rokov:	17	1,98 %
Od 5 do 14 rokov:	47	5,47 %

Od 15 do 24 rokov:	54	6.28 %
Od 25 do 60 rokov:	385	44.77 %
Od 60 do 79 rokov:	297	34.53 %
Nad 80 rokov:	43	5.00 %

Počet reakcií bol 236. Najčastejšie hlásené reakcie boli:

Reakcia	Počet	%	v celej databaze
Exantém makulo-papulárny	135	9.55	3246
Exantém	80	5.66	1910
Kašeľ	66	4.67	704
Exantém erytematózny	52	3.68	1746
Svrbenie	47	3.32	1934
Žihľavka	44	3.11	1121
Horúčka	43	3.04	850
Exantém v mieste vpichu	34	2.40	44
Bolesť hlavy	33	2.33	341
Nauzea	32	2.26	512
Zvýšenie CPK	31	2.19	90
Dýchavica (dyspnoe)	30	2.12	815
Edém v mieste aplik.	25	1.77	51
Bolesť v mieste inj.	25	1.77	62
Edém angioneurotický	24	1.70	513
Vracanie (dávenie)	24	1.70	667
Bolesť brucha	23	1.63	371
Hnačka	23	1.63	262
Dermatitída kontaktná	21	1.49	345
Tremor	21	1.49	250
Hyperémia kože	19	1.34	115
Edém nôh	19	1.34	83
Zápal v mieste inj.	17	1.20	110
Žihľavka akútne	14	0.99	289
Edém tváre	13	0.92	718
Edém končatín	13	0.92	208
Asténia	12	0.85	117
Nevôľnosť	12	0.85	290
Absces v mieste inj.	11	0.78	65
Dyspepsia	10	0.71	208
Závrat (vertigo)	10	0.71	208

Nové reakcie v našej databanke:

Ulcerácia v mieste vpichu (3x), Hemangióm získaný (2x), Hemoptýza (2x), Bolesť substernálna, Indurácia (2x), Pálenie dlaní a chodidiel (2x), Potrat so zadržaním plodu, Amenorea, Anémia normochrómna, Blefaritída, Porucha črevnej motility, Demyelinizácia, Zhoršenie depresie, Labilita emocionálna, Eufória, Pád, Krvácanie vnútrobrušné, Hemoroidy, Hemothorax, Imunoglobulíny znížené, Lipidóza, Lipodystrofia, Syndróm myastenický, Syndróm neuroleptický malígny, Polydipsia, Infiltrácia pľúc, Zmena pocitu tepla, Syndróm toxického šoku.

Hlásených liekov bolo 438 (v roku 2003 bolo 432). Najčastejšie to boli:

Počet	Liek	%
29	Lyophilized BCG Vac.	3,76
26	Lipanthyl	3,37
20	Gopten	2,60
18	Fastum	2,33
18	Prestarium	2,33
17	Augmentin	2,20
17	Tritace	2,20
13	Anopyrin	1,68
12	Amoxiklav	1,55
12	Enap	1,559
10	Duomox	1,30
10	Paralen	1,30
10	Remicade	1,30
10	Zocor	1,30

Hlásenie podľa odborníkov:

Odbor	Počet	%
kožný	293	34,07
interný	224	26,05
obvodný územný lekár	100	11,63
detský	48	5,58
psychiatrický	24	2,79
TBC a respiračných chorôb	22	2,56
nervový	20	2,33
laik	15	1,74
rádiodiagnostický	15	1,74
reumatologický	14	1,63
kardiológ	13	1,51
farmaceut	13	1,51
alergologický a imunolog.	9	1,05
očný	9	1,05
ortopedický	6	0,70
urologický	4	0,64
infekčný	3	0,35
chirurgický	3	0,35
ženský	3	0,35
ostatné úzko špec.odbory	2	0,23

Hlásenia podľa okresov:

Okres	Počet	%
Bratislava I.	88	10,23
Košice I.	79	9,18
Bratislava IV.	56	6,51
Trebišov	52	6,05
Trenčín	42	4,88
Bratislava V.	38	4,42
Nitra	34	3,95
Liptovský Mikuláš	34	3,95
Nové Zámky	30	3,49
Michalovce	28	3,25

Martin	27	3,14
Gelnica	24	2,79
Lučenec	23	2,67
Piešťany	17	1,97
Zvolen	17	1,97
Ilava	15	1,74
Žiar nad Hronom	15	1,74
Bratislava III.	14	1,62
Levice	14	1,62
Vranov nad Topľou	13	1,51
Banská Bystrica	12	1,39
Bardejov	12	1,39
Poprad	12	1,39
Bratislava II.	11	1,28
Šaľa	11	1,28
Dolný Kubín	11	1,28
Prešov	10	1,16
Levoča	8	0,93
Žilina	7	0,81
Pezinok	6	0,69
Nové mesto nad Váhom	6	0,69
Prievidza	6	0,69
Trnava	5	0,58
Dunajská streda	5	0,58
Bánovce nad Bebravou	5	0,58
Kysucké Nové Mesto	5	0,58
Námestovo	5	0,58
Hlohovec	4	0,46
Myjava	4	0,46
Považská Bystrica	4	0,46
Košice II.	4	0,46
Skalica	3	0,35
Topoľčany	3	0,35
Banská Štiavnica	3	0,35
Krupina	3	0,35
Revúca	3	0,35
Rimavská Sobota	3	0,35
Humenné	3	0,35
Čadca	2	0,23
Brezno	2	0,23
Detva	2	0,23
Veľký Krtíš	2	0,23
Galanta	1	0,12
Poltár	1	0,12
Žilina	1	0,12
Michalovce	1	0,12

Ani jedno hlásenie neprišlo z týchto okresov:

Malacky, Senec, Senica, Partizánske, Púchov, Komárno, Zlaté Moravce, Bytča, Turč. Teplice, Tvrdošín, Žarnovica, Kežmarok, Medzilaborce, Sabinov, Snina, Stará Ľubovňa, Stropkov, Svidník, Rožňava, Sobrance, Spišská Nová Ves .

POJMY, TÝKAJÚCE SA BEZPEČNOSTI LIEČIV

Pokračovanie z minulých čísiel.

Priznateľné riziko - AR (Atributel'né riziko)

Rozdiel medzi rizikom (incidenciou nežiaduceho účinku) v exponovanej skupine (absolútne riziko - I_e) a rizikom (incidenciou nežiaduceho účinku) v neexponovanej (kontrolnej) skupine (referenčné riziko - I_n).

$$AR = I_e - I_n = a/(a+b) - c/(c+d)$$

Frakcia priznateľného (atributel'ného) rizika - AF

Určuje frakciu, ktorá sa môže prisúdiť expozícii lieku. Môže sa uvádzať aj v percentách. Je ekvivalentné redukcii relatívneho rizika RRR

$$AF = \frac{I_e - I_n}{I_e} = \frac{RR - 1}{RR}$$

Počet potrebný na poškodenie (NNH- Number Needed to Harm) predstavujú počet pacientov, ktorých treba liečiť, aby sa u jedného prejavil nežiaduci účinok.

$$NNH = \frac{1}{AR}$$

Štúdie typu case-control

Riziko lieku sa nepriamo určuje aj epidemiologickými štúdiami typu case-control (prípado-kontrola). V nich sa stanovujú dve skupiny: 1. pacienti s ochorením 2. kontroly bez ochorenia. V týchto dvoch skupinách sa zistí expozícia lieku, čím dostaneme takúto tabuľku:

		nežiaduci účinok		
		prítomný	neprítomný	
expozícia liekom	áno	a	b	a+b
	nie	c	d	c+d

Odds ratio - OR (Odhad relatívneho rizika) - Je pomer expozície liekom v skupine s nežiaducim účinkom a v skupine kontrolnej.

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a.d}{b.c}$$

Interpretácia výsledkov je podobná ako pri relatívnom riziku RR.

Tlačivá na hlásenie nežiaducich účinkov

1. Hlásenie nežiaduceho účinku lieku

V Európskej únii sa používa tzv. CIOMS I tlačivo, ktoré slúži na hlásenie nežiaducich účinkov od zdravotníckych pracovníkov, ale aj na výmenu údajov medzi držiteľmi rozhodnutia o registrácii lieku a liekovými agentúrami v jednotlivých krajinách. Je ho možné použiť miesto doteraz používaného tlačiva.

Adresa: ŠÚKL

Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania

Kvetná 11

825 08 BRATISLAVA 26

Kontaktné telefónne spojenie je: 02 507 01 207,

fax: 02 5293 17 34, email: pharmacovigilance@sukl.sk

Za hlásenie sa pripočítavajú body podľa položky 71 Zoznamu zdravotných výkonov.

Tlačivá na hlásenie NÚL je možné získať aj na adrese:

IGAZ, Horný Šianec 223, 911 01 Trenčín 1

tel.: 0831 6580 768 , Fax: 0831 6527 580

E mail- tlaciva@igaz.sk

Číslo tlačiva je 378, cena 0,40 Sk

2. Hlásenie nežiaduceho účinku, nehody, poruchy a zlyhania zdravotníckej pomôcky

Podľa novely zákona o lieku je potrebné hlásiť nežiaduci účinok, nehodu, poruchu a zlyhanie zdravotníckej pomôcky. Hlásenie majú posielat' zdravotníckí pracovníci, distribútori, zdravotné poisťovne, užívatelia, pacienti atď.

Monitorovaním (vigilance) sa zaoberá Sekcia zdravotníckych pomôcok ŠÚKL. Kontaktné telefónne spojenie je: 02 50701 223, fax: 02 507 01 223, email: pomocky-sukl@sukl.sk

Na internetovej stránke ŠÚKL www.sukl.sk je možné získať všetky potrebné tlačivá na oznámenie klinického skúšania ZP a na hlásenie nežiaduceho účinku, nehody, poruchy a zlyhania ZP.

