

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 27

Apríl 2006

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.: 02/50701 207, 5293 17 35, fax: 02/5556 41 27. 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.

Bisfosfonáty - Osteonekróza čeľuste

Osteonekróza čeľuste sa zaznamenala u pacientov s rakovinou, ktorí dostávali režimy liečby zahŕňajúce bisfosfonáty. Mnohí z týchto pacientov dostávali aj chemoterapiu a kortikosteroidy. Väčšina hlásených prípadov súvisela s dentálnymi zákrokmi, ako je extrakcia zuba. Mnohí mali príznaky lokálnej infekcie vrátane osteomyelitídy.

Prehliadka chrupu s náležitými preventívnymi dentálnymi zákrokmi sa má uvážiť pred liečbou bisfosfonátmi u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi (napr. rakovinou, chemoterapiou, kortikosteroidmi, nedostatočnou hygienou ústnej dutiny). Ak je to možné, títo pacienti sa majú počas liečby vyvarovať invazívnych dentálnych zákrokov.

Dentálny chirurgický zákrok môže zhoršiť stav pacientov, u ktorých počas liečby vznikne osteonekróza čeľuste. Nie sú dostupné údaje, ktoré by ukázali, či prerušenie liečby bisfosfonátom znižuje riziko osteonekrózy čeľuste u pacientov, ktorí potrebujú dentálne zákroky. Klinický úsudok ošetrojúceho lekára založený na vyhodnotení individuálneho pomeru prospešnosti a rizika má byť určujúci pri plánovaní liečby každého pacienta.

KETEK (telitromycin)

Prípady závažných akútnych hepatítid, vrátane zlyhania pečene, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené a posudzované v Európskej liekovej agentúre (EMA) v súvislosti s priebežným monitorovaním bezpečnosti lieku KETEK. Hlásené závažné pečenné reakcie začali počas alebo bezprostredne po liečbe Ketekom. Vo väčšine prípadov boli reverzibilné potom, čo sa používanie lieku ukončilo. Ďalšie prípady, vrátane prípadov zlyhania pečene sa v súčasnej dobe posudzujú v EMA.

Zatiaľ čo EMA posudzuje všetky údaje aby určila, či sú potrebné ďalšie opatrenia, predpisujúci lekári sú upozornení na opatrné používanie lieku Ketek

u pacientov s poruchami pečene. Podozrenie na nežiaduci účinok je potrebné hlásiť na ŠÚKL na tlačive hlásenia nežiaduceho účinku lieku.

Pacientom sa odporúča prestať liek používať a ísť k lekárovi, ak sa objavia príznaky poškodenia pečene, ako je zníženie chuti do jedla, zožltnutie kože a očí, tmavý moč, svrbenie alebo problémy v oblasti brucha.

Viread® (tenofovir-dizoproxilfumarát, tenofovir DF) Truvada (fixná kombinácia emtricitabínu/tenofoviru DF),

Poškodenie obličiek je známym nežiaducim účinkom tenofivuru. Napriek tejto známej skutočnosti naďalej prichádzajú hlásenia o renálnych nežiaducich účinkoch (napr. renálne zlyhanie vrátane akútnych prípadov, tubulopatie vrátane Fanconiho syndrómu, nefrogénny diabetes insipidus) u pacientov, u ktorých nebol stanovený počiatočný klírens kreatinínu a u pacientov s poškodením obličiek, u ktorých nebol upravený dávkovací interval podľa návodu poskytnutého v SPC.

Preto sa považovalo za dôležité upozorniť na nasledujúce časti súhrnu charakteristických vlastností (SPC) týkajúce sa sledovania renálnej funkcie a úprav dávky v prípade poškodenia obličiek:

- Sledovanie renálnej funkcie (meraním klírensu kreatinínu a sérových fosfátov) sa odporúča u všetkých pacientov pred užitím tenofoviru DF každé štyri týždne počas prvého roku a potom každé tri mesiace. U pacientov s rizikom renálnej dysfunkcie, alebo s renálnou dysfunkciou v anamnéze a u pacientov s renálnou insuficienciou, treba zväziť častejšie sledovanie renálnych funkcií.
- Ak sú sérové fosfáty < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) alebo klírens kreatinínu poklesne na < 50 ml/min, treba v priebehu jedného týždňa prehodnotiť renálnu funkciu vrátane meraní koncentrácií krvnej glukózy, krvného draslíka a glukózy v moči (pozri časť 4.8, proximálna tubulopatia) a upraviť dávkovací interval (pozri časť 4.2). U pacientov s klírensom kreatinínu zníženým na < 50 ml/min alebo so znížením

sérových fosfátov na < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), sa má tiež zväziť prerušenie liečby tenofovir-dizoproxilfumarátom.

- Klírens kreatinínu pacienta sa má vypočítať individuálne pre každého pacienta podľa Cockroft-Gaultovho vzorca:

$$\text{Ženy: Klírens: (ml/min)} = \frac{1,04 \times (140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{\text{kreatinín (}\mu\text{mol/l)}}$$

$$\text{Muži: Klírens: (ml/min)} = \frac{1,23 \times (140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{\text{kreatinín (}\mu\text{mol/l)}}$$

- Úprava dávkovacieho intervalu sa vyžaduje u pacientov užívajúcich tenofovir DF s už existujúcim poškodením obličiek, alebo u ktorých sa počas liečby z akéhokoľvek dôvodu vyvinula renálna insuficiencia, ako je zhrnuté nižšie.

	Klírens kreatinínu (ml/min)		Hemodialyzovaní pacienti
	30-49	10-29	
Odporúčaný 245 mg dávkovací interval	Každých 48 hodín	Každých 72 až 96 hodín	Každých 7 dní po dokončení hemodialýzy

Bezpečnosť a účinnosť pravidiel úpravy dávkovacieho intervalu pre Viread sa klinicky nehodnotila. Klinická odpoveď na liečbu a renálna funkcia sa preto musia u týchto pacientov dôkladne sledovať.

Treba sa vyhnúť použitiu tenofovir-dizoproxilfumarátu pri súbežnom alebo nedávnom použití nefrotoxických liekov. Ak sa súbežnému použitiu tenofovir-dizoproxilfumarátu a nefrotoxických látok nedá vyhnúť, musí sa týždenne sledovať renálna funkcia (pozri časť 4.4 v SPC Vireadu).

ZYVOXID (linezolid) a riziká spojené s jeho dlhodobým užívaním

U pacientov liečených ZYVOXIDom boli hlásené zriedkavé prípady periférnej neuropatie a/alebo neuropatie zrkového nervu, ktorá niekedy progredovala až k strate zraku, anémie vyžadujúcej transfúziu krvi ako aj laktátovej acidózy. Primárne sa tieto reakcie vyskytli u pacientov liečených dlhšie, než je maximálna dĺžka liečby 28 dní.

Aj keď nie je možné stanoviť incidenciu výskytu týchto nežiaducich reakcií vzhľadom na neodmysliteľné obmedzenia, ktoré súvisia so spontánnymi hláseniami nežiaducich účinkov, boli takéto prípady hlásené zriedkavo. Z prípadov neuropatie zrkového nervu, u ktorých je známy priebeh, sa v troch štvrtinách prípadov stav upravil. V štvrtine prípadov stav progredoval do straty zraku, pričom z tých prípadov, u ktorých je výsledný stav známy, sa u polovice prípadov

hlásilo upravenie. Z prípadov periférnej neuropatie so známym priebehom bola u tretiny prípadov hlásená úplná alebo prebiehajúca úprava stavu.

ZYVOXID je indikovaný na liečbu nozokomiálnej pneumónie, pneumónie získanej v komunite a na liečbu komplikovaných infekcií kože a mäkkých tkanív v prípade, že suspektným alebo potvrdeným vyvolávateľom infekcie je gram-pozitívna baktéria citlivá na linezolid. S liečbou sa musí začať len v nemocničnom prostredí a po konzultácii s príslušným špecialistom. Odporúčaná dĺžka liečby týchto stavov je 10 – 14 po sebe nasledujúcich dní s maximálnou dĺžkou liečby 28 dní. Bezpečnosť a účinnosť liečby linezolidom trvajúcej dlhšie ako 28 dní **nebola** stanovená.

Ošetrovateľskému zdravotníckemu personálu odporúčame:

Neuropatia zrkového nervu

- Poučte pacientov, aby ihneď hlásili akékoľvek príznaky poškodenia funkcie zraku vrátane zmien v ostroti zraku, vnímania farieb, rozmazaného videnia alebo výpadkov v zornom poli.
- Zabezpečte, aby každý pacient, u ktorého sa prejavia nové zrkové príznaky, bol neodkladne vyšetrený, prípadne odoslaný na vyšetrenie k oftalmológovi.
- U všetkých pacientov, ktorí môžu v medicínsky výnimočných prípadoch vyžadovať liečbu trvajúcu dlhšie ako 28 dní, pravidelne monitorujte zrkové funkcie.

Periférna neuropatia

- Poučte pacientov, aby ihneď hlásili akékoľvek príznaky neuropatie vrátane hypestézie a parestézie.

Útlm kostnej drene

- Poučte pacientov, aby ihneď hlásili akékoľvek príznaky anémie alebo trombocytopenie.
- U všetkých pacientov monitorujte v týždenných intervaloch kompletný krvný obraz bez ohľadu na to, aký mali krvný obraz na začiatku liečby a ako dlho liečba trvá.
- Ak sa vyskytne významný útlm kostnej drene, liečbu ZYVOXIDom ukončite. Ak sa pokračovanie v liečbe považuje za nevyhnutné, potom sa musí intenzívne monitorovať krvný obraz a musia sa zaviesť náležité liečebné postupy.

Laktátová acidóza

- Poučte pacientov, aby ihneď hlásili akékoľvek príznaky laktátovej acidózy vrátane opakovanej nauzey a vracania, bolesti brucha alebo hyperventilácie. Takíto pacienti vyžadujú adekvátnu lekársku starostlivosť.

V prípade výskytu periférnej neuropatie, neuropatie zrkového nervu, významného útlu kostnej drene alebo laktátovej acidózy je nutné zväziť prínos ďalšieho užívania ZYVOXIDu voči potenciálnemu riziku pre pacienta.