

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 31

Február 2008

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 23, fax: 02/507 01 297. 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.

Obsah

1. Piroxikam - výsledky prehodnotenia prínosov a rizík
2. Antidepresíva - samovražedné myšlienky / správanie
3. Finasterid - riziko pre tehotné partnerky pacientov
4. Čo je DRESS syndróm?

Piroxikam - výsledky prehodnotenia prínosov a rizík

Európska lieková agentúra (EMA) v rámci svojej pravidelného monitorovania liekov prehodnocovala prínosy a riziká liekov na systémové použitie s obsahom piroxikamu. Konštatovala, že tieto lieky v porovnaní s inými liekmi zo skupiny nesteroidných antiflogistík majú vyššie riziko gastrointestinálnych a kožných reakcií. Upravila preto znenie súhrnu charakteristických vlastností (SmPC) a príbalovej informácie pre používateľov (PIL) u všetkých liekových foriem na systémové použitie. Zmeny sa netýkajú liekových foriem na lokálne použitie. Nariadila tiež, aby všetci zdravotnícki pracovníci dostali od farmaceutickej spoločnosti list upozorňujúci na tieto zmeny.

Najdôležitejšie zmeny v súhrne charakteristických vlastností sú tieto:

1. Piroxikam je indikovaný na úľavu od príznakov osteoartritídy, reumatoidnej artritídy alebo ankylózne spondylitídy. Kvôli svojmu profilu bezpečnosti nemá byť liekom prvej voľby.
2. Lieky s obsahom piroxikamu nie sú indikované pri týchto ochoreniach: akútna dna, primárna dysmenorea, pooperačná bolesť, liečba zubov a zubných infekcií, horúčka alebo bolesť pri zápaloch horných dýchacích ciest, akútne muskuloskeletálne ochorenia (napr. burzitída, tendinitída), akútne potraumatické poruchy, radikulárna bolesť.
3. Rozhodnutie lekára predpísať piroxikam musí vychádzať z individuálneho posúdenia celkových rizík každého pacienta.
4. Predpísanie piroxikamu má byť iniciované lekármi so skúsenosťami v diagnostickom zhodnutí a liečbe zápalových alebo degeneratívnych reumatických ochorení.
5. Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním minimálnej účinnej dávky počas najkratšej doby potrebnej na zvládnutie symptómov. Prínos a tolerancia liečby majú byť prehodnotené do 14 dní. V prípade, že pokračovanie v liečbe sa považuje za nevyhnutné, liečba musí byť sprevádzaná častou kontrolou.
6. Kontraindikácie
 - Anamnéza gastrointestinálnej ulcerácie, krvácania alebo perforácia.
 - Pacienti s anamnézou gastrointestinálnych ochorení, ktoré majú sklon ku krvácaniu ako sú ulcerózna kolitída, Crohnova choroba, gastrointestinálny karcinóm alebo divertikulitída.

- Pacienti s aktívnym peptickým vredom, zápalovým gastrointestinálnym ochorením alebo gastrointestinálnym krvácaním.
- Súbežné užívanie s inými NSAID (nesteroidné protizápalové lieky) liekmi, vrátane COX-2 selektívnych NSAID a kyseliny acetylsalicylovej v analgetických dávkach.
- Súbežné užívanie s antikoagulanciami
- Anamnéza závažných alergických liekových reakcií akéhokoľvek typu, predovšetkým kožných reakcií ako sú erythema multiforme, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza.
- Precitlivosť na liečivo. Predchádzajúce kožné reakcie (bez ohľadu na závažnosť) vyvolané piroxikamom, inými liekmi zo skupiny NSAID alebo inými liekmi.

7. Závažné gastrointestinálne komplikácie, identifikácia rizikových pacientov

- Riziko vzniku závažných gastrointestinálnych komplikácií s vekom narastá. Vek nad 70 rokov sa spája s vysokým rizikom komplikácií. Potrebne je vyhnúť sa podávaniu lieku pacientom starším ako 80 rokov. U pacientov súbežne užívajúcich perorálne kortikosteroidy, selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI) alebo protidoštičkové lieky ako je kyselina acetylsalicylová v nízkej dávke je zvýšené riziko závažných gastrointestinálnych komplikácií.
- Ako u iných NSAID liekov, je potrebné u týchto rizikových pacientov zvážiť podávanie piroxikamu v kombinácii s protektívnymi liečivami (misoprostol alebo inhibítory protónovej pumpy).
- Pacienti a lekári počas liečby piroxikamom musia pozorne sledovať príznaky gastrointestinálnej ulcerácie a/alebo krvácania. Pacienti musia byť upozornení na to, že akékoľvek nové alebo neobvyklé abdominálne symptómy majú nahlásiť.
- Ak počas liečby vzniklo podozrenie na gastrointestinálne komplikácie, liečbu piroxikamom je potrebné okamžite prerušiť a zvážiť ďalšiu liečbu.

8. Kožné reakcie

- Veľmi zriedkavo boli zaznamenané závažné kožné reakcie, niektoré z nich fatálne vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy v súvislosti s používaním NSAID liekov.
- Pozorovacie štúdie naznačujú, že piroxikam v porovnaní s inými ako oxikamovými NSAID sa môže spájať s vyšším rizikom závažných kožných reakcií. Zdá sa, že najvyššie riziko je na začiatku liečby, väčšina kožných reakcií sa objavila v prvom mesiaci liečby.
- Pri prvom výskyte kožných vyrážok, slizničných lézií alebo iných prejavov precitlivenosti sa piroxikam musí vysadiť.

9. Liekové a iné interakcie

- Tak ako u iných liekov skupiny NSAID, potrebné je vyhnúť sa použitiu piroxikamu spolu s kyselinou acetylsalicylovou alebo súbežnému použitiu s inými NSAID liekmi vrátane iných liekových foriem obsahujúcich piroxikam, keďže nie sú dostatočné údaje, ktoré by dokázali, že takáto kombinácia vyvolá ďalšie zlepšenie v porovnaní s použitím samotného piroxikamu. Navyše, potenciál nežiaducich účinkov by bol vyšší. Štúdie na ľuďoch preukázali, že súbežné užívanie piroxikamu a kyseliny acetylsalicylovej znižuje plazmatické koncentrácie piroxikamu približne na 80 % obvyklej hodnoty.
- Kortikosteroidy: zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania.
- Protizrážlivé lieky: NSAID lieky, vrátane piroxikamu, môžu zosilniť nežiaduce účinky týchto liekov, akým je napr. warfarín. Preto je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu piroxikamu a protizrážlivých liekov .
- Protizrážlivé lieky : zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.
- Selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.

Požadované zmeny budú postupne zapracovávané do SmPC a PIL a následne publikované na stránke ŠÚKL www.sukl.sk

Ďalšie informácie sú uvedené na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry, kde sú uvedené aj zmeny v príbalovej informácii pre používateľov a hodnotiacia správa <http://www.emea.europa.eu/htms/human/referral/referral.htm>

Lieky s obsahom piroxikamu na systémové použitie: Hotemin, Flamexin (piroxikam-betacyklodextrín), Pro-Roxikam.

Antidepresíva - Samovražedné myšlienky / správanie

Otvorenie a následná analýza problému bezpečnosti antidepresív z hľadiska suicidálneho rizika začali v Anglicku v roku 2003. Zdrojom boli údaje firmy GSK z randomizovanej kontrolovanej štúdie paroxetínu v liečbe depresie u dospelých populácie. Zistil sa vyšší výskyt suicidálnych pokusov pri liečbe paroxetínom (4%) v porovnaní s placebom (2%). Následná analýza FDA a EMEA v roku 2004 sa týkala 24 randomizovaných kontrolovaných štúdií so všetkými antidepresívami a atomoxetínom v detskej a dospelých populácii (v rôznych indikáciách : depresia, obsedantne -kompulzívna porucha, panická porucha, generalizovaná úzkostná porucha). Zistila potenciálne vyššie riziko suicidia v úvode liečby. Tento potenciál sa hodnotil ako pravdepodobný skupinový efekt. Nasledovali ďalšie metaanalýzy štúdií s antidepresívami v dospelých populácii. Do hodnotenia pomeru riziko/prínos EMEA a MCNP vstúpili aj výsledky národných registrov (napr. škandinávsky, švajčiarsky) týkajúce sa suicidality pacientov s depresiou liečených a neliečených antidepresívami. Výsledky týchto registrov potvrdili skôr vyššie riziko suicidia u neliečenej depresie u dospelých. V detskej a dospelých populácii bolo potvrdené mierne zvýšené riziko suicidality pri liečbe antidepresívami zo skupiny SSRI, SNRI, NaSSA a zvýšené riziko hostility pri liečbe atomoxetínom.

Pracovná skupina pre farmakovigilanciu (PhV WG) pri Európskej liekovej agentúre (EMA) v rámci svojho pravidelného monitorovania liekov prehodnocovala prínosy a riziká antidepresív so zameraním na riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania. Konštatovala, že tieto lieky potrebujú zmeniť znenie súhrnu charakteristických vlastností (SmPC) a príbalovej informácie pre používateľov (PIL) u všetkých liekových foriem na systémové použitie.

Antidepresíva, ktoré boli zahrnuté do analýzy boli: SSRI a podobné antidepresíva – bupropion, citalopram, duloxetin, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, mirtazapin, nefazadon, paroxetin, sertralin a venlafaxin.

V časti SmPC 4.4 - Špeciálne varovania a špeciálne predbežné opatrenia pre používanie, sa doplnil nasledovný text:
Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, samopoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou).

Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie.

Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie.

Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou samovražedných tendencií, alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby.

Meta-analýza placebom-kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného chovania s antidepresívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť s vysokým rizikom suicidálnych myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať.

Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného chovania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v chovaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Ak má liek iné indikácie, než liečba depresie, pridáva sa text:

Iné psychiatrické stavy, na liečbu ktorých bol <názov antidepresíva> predpísaný, môžu byť tiež spojené so zvýšeným rizikom samovražedného chovania.

Okrem toho, tieto stavy môžu byť spojené s veľkou depresívnou poruchou.

Rovnaké opatrenia, dodržiavané pri liečbe pacientov s veľkou depresívnou poruchou, majú byť dodržované aj pri liečbe pacientov s inými psychiatrickými poruchami.

Požadované zmeny budú postupne zapracovávané a následne publikované na stránke ŠÚKL www.sukl.sk

Ďalšie informácie sú uvedené na internetovej stránke Riaditeľov liekových agentúr, kde je uvedená aj hodnotiacia správa <http://www.hma.eu/25.html>

Finasterid - riziko pre tehotné partnerky pacientov

Finasterid je liek používaný výhradne u mužov. Má teratogénne účinky s postihnutím plodov samčieho pohlavia. Nakoľko u jednotlivých liekoch s obsahom finasteridu sa značne líšili odporúčania pre partnerky pacientov (možný prenos prostredníctvom ejakulátu alebo pri delení tabliet) došlo po posúdení rizík k zjednoteniu informácií v súhrne charakteristických vlastností.

V časti 4.6 - Tehotenstvo a laktácia: - bol pridaný nasledovný text:

Malé množstvo finasteridu bolo zistené v semene osôb užívajúcich finasterid. Nie je známe, či mužský plod môže byť nepriaznivo ovplyvnený, ak je jeho matka vystavená semenu pacienta, ktorý je liečený finasteridom. Ak sexuálna partnerka pacienta je tehotná, odporúča sa pacientovi minimalizovať expozíciu partnerky ejakulátom.

Ďalej sa do časti 5.3 pridali tieto podrobné údaje:

Experimentálne údaje, založené na obvyklých štúdiách toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu pri opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Štúdie reprodukčnej toxicity na samcoch potkanov demonštrovali zníženie hmotnosti prostaty a semenných vačkov, zníženie vylučovania prídavných pohlavných žliaz a zníženie indexu plodnosti (zapríčinené hlavným farmakologickým účinkom finasteridu). Klinický význam týchto údajov je nejasný.

Pri podaní finasteridu počas gestačného obdobia bola, rovnako ako u iných inhibítorov 5-alfa reduktázy, pozorovaná feminizácia samčích potkaních plodov. Intravenózne podanie finasteridu opiciam makak rézus, v dávkach nad 800 ng/deň počas celého obdobia embryonálneho a fetálneho vývoja nevedlo k abnormalitám u samčích plodov. Táto dávka je asi 60 – 120-krát vyššia než odhadované množstvo v spermiách mužov, ktorí užívali 5 mg finasteridu, a ktorých partnerky by mohli byť exponované spermiám. Na potvrdenie relevantnosti tohto modelu pre vývoj ľudského plodu, perorálne podanie finasteridu v dávke 2 mg/kg/deň (systémová expozícia (AUC) u opíc bola mierne vyššia (3-krát), než u mužov, ktorí užívali 5 mg finasteridu, resp. približne 1-2 miliónkrát vyššia než odhadované množstvo finasteridu v ejakuláte), gravidným opiciam malo za následok abnormality vonkajších pohlavných orgánov u samčích plodov. Neboli pozorované ďalšie abnormality u samčích plodov a žiadne abnormality neboli pozorované v súvislosti s finasteridom u samičích plodov pri akejkolvek dávke.

Lieky s obsahom finasteridu: Lekoprost, Penester

Čo je DRESS syndróm?

DRESS syndróm (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) je známy tiež ako liekový hypersenzitívny syndróm (Drug Hypersensitivity Syndrome -DHS)

Je to ťažká idiosynkratická reakcia postihujúca viacero orgánov, začínajúca 1-8 týždňov po expozícii lieku. Klinicky sa prejavuje horúčkou, exantémom a postihnutím vnútorných orgánov (napr. hepatitída, myokarditída, nefritída, pneumonitída).

Prvým príznakom býva horúčka, ktorá predchádza celkovému výsevu papulopustulárneho alebo erytematózneho liekového exantému, ktorý niekedy progreduje do exfoliatívnej dermatitídy. Kožný nález nekoreluje s postihnutím vnútorných orgánov, ktoré môže byť asymptomatické alebo životohrožujúce. Časté sú nálezy eozinofilie alebo atypických lymfocytov.

Mortalita je približne 8 %.

Syndróm bol popísaný po užívaní viacerých liekoch, predovšetkým alopurinolu, antiepileptík (karbamazepín, fenobarbitál, fenytoín) alebo sulfonamidov.

V Slovenskej databáze nežiaducich účinkov sa tento syndróm nevyskytuje.

Ďalšie informácie o tomto syndróme je možné získať na adresách: