

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 32

Apríl 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 01 239, 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. ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II. – použitie v tehotenstve
2. Heparín – nežiaduce účinky z dôvodu nekvality
3. Prehľad hlásení nežiaducich účinkov za rok 2007
4. Predĺženie QT intervalu a *Torsades de point*

1. ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II. – použitie v tehotenstve

Nakoľko jednotlivé lieky z týchto skupín antihypertenzív uvádzali rozdielne informácie o používaní v tehotenstve, došlo k ich harmonizácii. Súčasne sa prehodnotili aj všetky novšie publikované a nepublikované údaje o možnom vplyve na tehotenstvo a plod. Na základe tejto rozsiahlej analýzy boli odsúhlasené nasledovné zmeny v súhrne charakteristických vlastností (rovnaký text pre ACE inhibítory a antagonisty angiotenzínu II.):

Časť 4.3 Kontraindikácie

Druhý a tretí trimester tehotenstva (pozri časť 4.4 a 4.6)

Časť 4.4 Špeciálne varovania a preventívne opatrenia na použitie

Tehotenstvo: ACE inhibítory sa nemajú začať podávať počas tehotenstva. Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú byť prevedené na iný typ antihypertenzívnej liečby, ktorej bezpečnosť pri použití v tehotenstve je známa. Ak sa už tehotenstvo diagnostikuje, liečba ACE inhibítormi má byť okamžite prerušená a pacientke má byť ordinovaný iný terapeutický režim (pozri časť 4.3 a 4.6).

Časť 4.6 Tehotenstvo a dojčenie

Podávanie ACE inhibítorov sa neodporúča v prvom trimestri tehotenstva (pozri časť 4.4).

Podávanie ACE inhibítorov je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra tehotenstva (pozri časť 4.3 a 4.4).

Epidemiologické dôkazy teratogenity po expozícii ACE inhibítormi počas prvého trimestra gravidity nie sú presvedčivé, avšak malý vzostup rizika nemožno vylúčiť. Pokiaľ sa nepovažuje pokračovanie liečby ACE inhibítormi za nevyhnutné, pacientky plánujúce tehotenstvo majú byť prevedené na iný typ antihypertenzívnej liečby, ktorej bezpečnosť pri použití v tehotenstve je známa. Ak je už tehotenstvo diagnostikované, liečba ACE inhibítormi má byť okamžite prerušená a pacientke by mal byť ordinovaný iný terapeutický režim.

O expozícii ACE inhibítormi počas druhého a tretieho trimestra je známe, že môžu indukovať u ľudí fetotoxicitu (pokles renálnych funkcií, oligohydramnión, oneskorenie lebečnej osifikácie) a novorodeneckú toxicitu (obličkové zlyhanie, hypotenziu, hyperkaliémiu) (pozri časť 5.3).

Ak sa expozícia ACE inhibítorom vyskytovala od druhého trimestra tehotenstva, odporúča sa ultrazvuková kontrola obličiek a lebky.

Deti, ktorých matky užívali ACE inhibítory, by mali byť prísne sledované pre možnosť hypotenzie (pozri časť 4.3 a 4.4).

Požadované zmeny budú postupne zapracovávané do SmPC a PIL a následne publikované na stránke ŠÚKL www.sukl.sk Tieto údaje neriešia otázku indikácie prerušenia tehotenstva v prípade, ak žena užívala liek tejto skupiny.

Ďalšie informácie sú uvedené na internetovej stránke CMDh, kde sú uvedené aj zmeny v príbalovej informácii pre používateľov <http://www.hma.eu/25.html>

Heparín – nežiaduce účinky z dôvodu nekvality

Začiatkom roku 2008 vznikli obavy ohľadne nežiaducich účinkov pri intravenóznom podávaní heparínu. Prvé upozornenia boli z USA, kde sa značne zvýšil počet hlásení nežiaducich účinkov. Tieto sa klinicky prejavovali ako ťažká hypotenzia alebo alergická reakcia. Boli hlásené aj úmrtia. Podobné obavy vznikli aj v Európe v Nemecku, Taliansku a Dánsku. Nie je prekvapivé, že zo začiatku sa tieto hlásenia považovali za známe nežiaduce účinky, nakoľko po heparíne sa môžu vyskytnúť alergické reakcie.

Zistilo sa, že sa jednalo o výrobcov, ktorí vyrábali liek zo suroviny pochádzajúcej z Číny. V niektorých prípadoch sa zistila v lieku kontaminujúca látka, ktorá sa bežnými predpísanými testami na zistenie kvality suroviny dokázať nedala. Následné aktivity zamerané na preverovanie kvality sa týkajú všetkých výrobcov liekov s obsahom heparínu vrátane nízkomolekulových heparínov. **Nakoľko všetky prípady boli spojené s intravenóznym podaním v bolusovej dávke, má sa tento spôsob podania použiť iba v prípade nevyhnutnosti.**

Tento prípad znovu dokumentuje dôležitosť hlásení nežiaducich účinkov zdravotníckymi pracovníkmi a to aj v tom prípade, ak sa jedná o známe nežiaduce účinky. Okrem hlásení od zdravotníckych pracovníkov je potrebné aj správne vedenie databánc nežiaducich účinkov, automatické generovanie signálov a ich dôsledné preverovanie.

Ukazuje aj na potrebu doplniť a prepracovať požiadavky na kvalitu suroviny v liekopisných článkoch.

Hlásenia od zdravotníckych pracovníkov by mali zahŕňať hlavne:

- Prípady alebo príznaky anafylaktoidných reakcií, akútnej hypotenzie a/alebo akútnych gastrointestinálnych príznakov
- Akúkoľvek závažnú reakciu, ktorá by mohla byť pripísaná heparínu, vrátane
 - nevysvetlenej trombocytopenie,
 - excesívnej antikoagulácie alebo krvácania,
 - nedostatočnej antikoagulácie,
 - nevysvetlenej alebo predčasnej trombózy zdravotníckej pomôcky pokrytej heparínom,
 - pochybného výsledku *in vitro* laboratórneho testu, ktorý používa heparín ako súčasť metodiky alebo prípravy vzorky.

Prehľad hlásení nežiaducich účinkov za rok 2007

V roku 2007 prišlo na ŠÚKL 1208 hlásení nežiaducich účinkov liekov, z čoho bolo 253 (21 %) závažných. Predstavuje to mierny nárast hlásení oproti roku 2006 (873 hlásení). 5,9 % hlásení bolo od farmaceutických spoločností.

520 hlásení, čo predstavuje 43 %, bolo na BCG vakcínu od pneumológov, ktorí sú zvlášť vyzývaní na posielanie takýchto hlásení. Z nich bolo závažných 3,7 %, čo je v rámci limitov pozorovaných pri klinickom skúšaní lieku.

Pomer medzi ženami a mužmi bol 1,45:1, pričom žien bolo 58 %, mužov 40 % a hlásení s neudaným pohlavím boli 2 %.

Vekové rozloženie, odbornosť zdravotníckeho pracovníka, najčastejšie reakcie, lieky, na ktoré sa najčastejšie hlásili nežiaduce reakcie a okresy, z ktorých sme dostali najviac hlásení sú uvedené v tabuľkách 1-5.

Tabuľka 1. Výskyt NÚL podľa vekových skupín.

| Rok narodenia | Počet | Percento |
|---------------|-------|----------|
| 1910-1919 | 3 | 0% |
| 1920-1929 | 40 | 3% |
| 1930-1939 | 94 | 8% |
| 1940-1949 | 134 | 11% |
| 1950-1959 | 134 | 11% |

| | | |
|-----------|-----|-----|
| 1960-1969 | 76 | 6% |
| 1970-1979 | 67 | 6% |
| 1980-1989 | 59 | 5% |
| 1990-1999 | 52 | 4% |
| 2001-2004 | 20 | 2% |
| 2005-2005 | 304 | 25% |
| 2006-2007 | 198 | 16% |

Tabuľka 2 Hlásenia podľa odbornosti zdravotníckeho pracovníka

| Odbornosť | Počet | Percento % |
|-----------------------------|-------|------------|
| PNEU | 527 | 43,6% |
| DER | 236 | 19,5% |
| INT | 115 | 9,5% |
| REU | 66 | 5,5% |
| VŠE | 37 | 3,0% |
| PED | 20 | 1,7% |
| KAR | 19 | 1,6% |
| IMU | 17 | 1,4% |
| FARM | 14 | 1,2% |
| NEU | 8 | 0,7% |
| PSY | 8 | 0,7% |
| RTG | 8 | 0,7% |
| GIT | 7 | 0,6% |
| OFT | 5 | 0,4% |
| GYN | 5 | 0,4% |
| ANG | 4 | 0,3% |
| CHIR | 4 | 0,3% |
| OSTATNÉ (ORT,NEF,DIA,..) | 37 | 3,0% |

Tabuľka 3 Najčastejšie hlásené reakcie:

| Poradie | Hlásená reakcia | Počet |
|---------|-------------------------|-------|
| 1 | Absces v mieste podania | 493 |
| 2 | Exantém | 85 |
| 3 | Lymfadenitída | 64 |
| 4 | Kašeľ | 43 |
| 5 | Exantém generalizovaný | 41 |
| 6 | Bolesti GIT | 33 |
| 7 | Erytém | 32 |
| 8 | Edém lokalizovaný | 30 |
| 9 | Exantém toxoalergický | 30 |
| 10 | Nauzea | 30 |
| 11 | Dyspepsia | 29 |
| 12 | Žihľavka | 28 |
| 13 | Pruritus | 27 |
| 14 | Edém v mieste podania | 26 |
| 15 | Exantém svrbivý | 25 |
| 16 | GIT ťažkosti | 23 |
| 17 | Zvýšená teplota | 22 |
| 18 | Angioedém | 21 |
| 19 | Kožná alergická reakcia | 20 |
| 20 | Gynekomastia | 19 |
| 21 | Hnačky | 19 |
| 22 | Erytém v mieste vpichu | 18 |

| | | |
|----|------------------------------|----|
| 23 | Bolešť v mieste vpichu | 16 |
| 24 | Hypertenzia a zvýšený TK | 15 |
| 25 | Vracanie | 15 |
| 26 | Kontaktná dermatitída | 12 |
| 27 | Edém periférny | 12 |
| 28 | Dyspnoe | 11 |
| 29 | Elevácia hepatálnych enzýmov | 11 |
| 30 | Alergická reakcia | 10 |
| 31 | Dermatitída | 10 |
| 32 | Erytém lokalizovaný | 10 |
| 33 | Žihľavka generalizovaná | 10 |

Tabuľka 4 Lieky, na ktoré sa najčastejšie hlásili nežiaduce reakcie

| Poradie | Názov lieku | počet | Percento |
|---------|-----------------------------|-------|----------|
| 1 | <i>lyophilized BCG vac.</i> | 520 | 43,0% |
| 2 | Methotrexat | 44 | 3,6% |
| 3 | Verospiron | 24 | 2,0% |
| 4 | <i>Fastum gél</i> | 20 | 1,7% |
| 5 | <i>Augmentin</i> | 17 | 1,4% |
| 6 | Enbrel | 13 | 1,1% |
| 7 | Pneumo 23 | 11 | 0,9% |
| 8 | Ibalgin | 12 | 1,0% |
| 9 | <i>Tritace</i> | 10 | 0,8% |
| 10 | <i>Amoksiklav</i> | 9 | 0,7% |
| 11 | <i>Prestarium</i> | 9 | 0,7% |
| 12 | V-PNC | 9 | 0,7% |
| 13 | Biseptol | 8 | 0,7% |
| 14 | Dalacin | 8 | 0,7% |
| 15 | Alteana | 7 | 0,6% |
| 16 | Ciprofloxacín | 7 | 0,6% |
| 17 | <i>Duomox</i> | 7 | 0,6% |
| 18 | Noliprel | 7 | 0,6% |
| 19 | <i>Remicade</i> | 7 | 0,6% |
| 20 | Xyzal | 7 | 0,6% |

Tabuľka č. 5 Okresy s najväčším počtom hlásení.

| Mesto | počet hlásení |
|-------------------|---------------|
| Bratislava | 274 |
| Žilina | 259 |
| Košice | 130 |
| Michalovce | 42 |
| Liptovský Mikuláš | 40 |
| Nitra | 26 |
| Poprad | 26 |
| Vranov n/T | 26 |
| Piešťany | 25 |
| Zvolen | 22 |
| Sobrance | 20 |
| Dolný Kubín | 19 |
| Lučenec | 14 |
| Prešov | 14 |
| Martin | 10 |

Predĺženie QT intervalu a *Torsades de pointes*

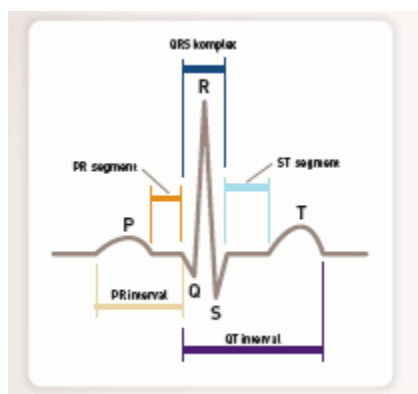
Torsades de pointes (točenie okolo bodu, TdP) je zvláštny typ komorovej tachykardie s kolísaním okolo izomorfného bodu. Je charakterizovaná meniacou sa amplitúdou QRS komplexov s frekvenciou 200-250/min. Vzniká abnormálnym tokom elektrolytov so značným predĺžením fázy repolarizácie niektorých srdcových vlákien, čoho prejavom je predĺženie QT intervalu na EKG. Predĺženie repolarizácie môže spúšťať skoré after-depolarizácie. Treba ju odlíšiť od polyformnej komorovej a supraventrikulárnej tachykardie a fibrilácie komôr. Môže sa spontánne upraviť, ale môže prejsť do komorovej tachykardie alebo komorovej fibrilácie a kardiálnej smrti. Pacienti, u ktorých sa vyskytli, mali aj iné poruchy srdcového rytmu, ako je bradykardia, komorové extrasystoly, palpitácie, kolapsy.



Predisponujúce faktory: Vrodené syndrómy predĺženého QT intervalu vo forme autozomálne dominantne dedičného Romanovho-Wardovho syndrómu a autozomálne recesívneho Jerwellovho Lange-Nielsonovho syndrómu (spojený s hluchotou), ktoré sú spojené s výskytom arytmií, synkop a úmrtí v skorom veku v rodine. Bradykardia, srdcové zlyhanie a hypertrofia ľavej komory tiež predisponujú k TdP. Rizikovými faktormi sú aj hypokaliémia, hypomagneziémia, respektíve stavy, ktoré k týmto poruchám elektrolytov vedú (napr. hnačka, intenzívna diuretická liečba, poruchy výživy). Vyskytuje sa častejšie u žien, nakoľko majú dlhší QT interval.

Viacere lieky s proarytmickým účinkom spôsobujúce arytmiu typu *Torsades de pointes* a náhle úmrtia boli stiahnuté z trhu z dôvodu predĺženia QT intervalu už v terapeutických dávkach alebo vtedy, keď ich metabolizmus mohol byť ľahko ovplyvnený interakciami s inými liekmi: napr. cisaprid, tioridazín, H1 antihistaminiká (terfenadín, astemizol). U ďalších liekov, schopných vyvolať TdP je potrebné robiť EKG vyšetrenie s meraním QT intervalu pred začatím liečby, ako aj v priebehu liečby, predovšetkým po zvýšení dávky a pri vzniku subjektívnych príznakov, ktoré môžu svedčiť o arytmií. Patria sem: antiarytmiká Ia (chinidínového typu) a III. (sotalol, amiodarón), metadón, lítium, tricyklické antidepresíva, fenotiazíny, sertindol, zimeldin, ziprasidón, fluoxetin, antimykotiká (ketokonaol, itrakonazol), antibiotiká (erytromycín, klaritromycín, trimethoprim-sulfamethoxazol, klindamycín, chinolóny). Tento zoznam nie je konečný a rozrastá sa aj o nové lieky, napr. nilotinib.

QT interval sa meria priamo z EKG spravidla z II. štandardného zvodu, pričom je potrebné korigovať odmeranú hodnotu podľa srdcovej frekvencie. Možné je použiť viacero výpočtov, napr. podľa Bazzeta ($QT \text{ sa delí } RR^{0.5}$), Fridericia ($QT \text{ sa delí } RR^{0.33}$) alebo regresnou metódou podľa Siega ($QT_c = QT + 0,154 \times (1 - RR)$). Bazzetova metóda nie je vhodná pri vysokej alebo nízkej srdcovej frekvencii. Za kritickú hodnotu sa považuje QT interval nad 600 ms, korigovaný na srdcovú frekvenciu QT_c nad 450 ms.



V súčasnej dobe je požiadavka testovať každý nový liek *in vitro* a *in vivo* na možnosť pro-arytmických účinkov ešte pred prvým podaním človeku. Tieto štúdie sa vykonávajú aj u liekov v klinickom používaní, ak vznikli obavy na základe hlásení nežiaducich účinkov <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/042302en.pdf> Vznik predĺženého QT intervalu po liekoch, ako aj arytmiu každého typu vrátane *Torsades de pointes* a príznakov, ktoré môžu znamenať arytmiu (napr. palpitácie) je potrebné hlásiť ako nežiaduci účinok.