

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 44

Október 2015

VYDÁVA: Štátny ústav pre kontrolu liečiv 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.: 02/50 70 13 29, fax: 02/50 70 12 37, e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk.

Obsah:

Používanie vysokých dávok ibuprofenu a kardiovaskulárne riziko

Donepezil – hlásenia rabdomyolýzy

Sedácia po nesedujúcich antihistaminikách

Používanie vysokých dávok ibuprofenu a kardiovaskulárne riziko

Ibuprofén je liečivo s analgetickým a protizápalovým účinkom, ktoré patrí do skupiny nesteroidných protizápalových liekov (NSAID). Pôsobí tak, že blokuje enzým cyklooxygenázu, ktorý vytvára prostaglandíny - látky podieľajúce sa na procese zápalu a bolesti. Zvyčajná dávka pre dospelých a deti nad 12 rokov je 200 mg až 400 mg, užíva sa 3-krát alebo 4-krát denne podľa potreby.

Európska lieková agentúra (EMA) zverejnila nedávno závery prehodnocovania bezpečnosti liekov s obsahom ibuprofenu. Z týchto záverov vyplynuli nové odporúčania týkajúce sa použitia vysokých dávok ibuprofenu. Preskúmanie sa vzťahovalo len na systémové použitie (perorálne užívanie alebo injekčné podanie), nevzťahovalo sa na použitie lokálne aplikovanej liekovej formy.

Nové odporúčania sú výsledkom revízie vykonanej Výborom pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pri EMA, ktorý potvrdil mierne zvýšené riziko kardiovaskulárnych problémov, ako sú infarkty myokardu a mozgovocievne príhody u pacientov užívajúcich vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg za deň alebo vyššie). Prehodnotenie objasňuje, že riziko spojené s užívaním vysokých dávok ibuprofenu je podobné riziku, ktoré je spojené s liečbou inými NSAID, vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku.

Zvýšenie kardiovaskulárneho rizika sa nepreukázalo pri užívaní dávok ibuprofenu do 1200 mg denne, čo je najvyššia dávka všeobecne používaná pre perorálne voľnopredajné lieky v EÚ.

Pre minimalizáciu kardiovaskulárneho rizika u pacientov so závažným ochorením srdca alebo kardiovaskulárnym ochorením, ako sú srdcové zlyhanie, alebo u pacientov s prekonaným srdcovým infarktom alebo po mozgovej príhode, sa treba vyhnúť podávaniu vysokých dávok ibuprofenu (2400 mg za deň alebo vyššie).

Okrem toho by lekári mali pred začatím dlhodobej liečby ibuprofenom starostlivo vyhodnotiť rizikové faktory pacienta z kardiovaskulárneho hľadiska, najmä ak sú v liečbe potrebné vysoké dávky. Medzi rizikové faktory patrí fajčenie, vysoký krvný tlak, cukrovka a vysoký krvný cholesterol.

Prehodnocovanie bezpečnosti a účinnosti liekov s obsahom ibuprofenu sa tiež zaoberalo údajmi o interakcii medzi ibuprofenom a nízkymi dávkami aspirínu, ak je aspirín užívaný na zníženie rizika srdcových a mozgových príhod. Laboratórne štúdie ukázali, že ibuprofén znižuje antiagregačný účinok aspirínu („riedenie krvi“). Zostáva však neisté, či dlhodobé užívanie ibuprofenu v klinickej praxi znižuje výhody nízkych dávok aspirínu v prevencii infarktu a mozgovej príhody. Príležitostné použitie ibuprofenu neovplyvňuje výhody terapeutického podávania nízkych dávok aspirínu.

Odporúčania pre ibuprofén platia aj pre dexibuprofén, liečivo podobné ibuprofenu. Pri dexibuprofene (v SR nie je v súčasnosti registrovaný liek s obsahom tohto liečiva) sa považuje za vysokú dávku 1200 mg a nad 1200 mg za deň.

INFORMÁCIE PRE PACIENTOV

- Rozsiahle celoeurópske prehodnocovanie ibuprofenu potvrdilo, že existuje malé riziko srdcových a mozgových príhod u pacientov užívajúcich vysoké dávky lieku (2400 mg alebo nad 2400 mg denne). Nebolo spozorované riziko pri použití ibuprofenu v dávkach 1200 mg za deň, čo je najvyššia dávka voľnopredajných liekov.
- Riziko spojené s užívaním vysokých dávok ibuprofenu je podobné riziku, ktoré je evidentné u iných nesteroidných protizápalových liekov (NSAID), vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku. Pre diklofenak bolo odhadnuté riziko výskytu cca 3 extra prípadov infarktu na každých 1 000 pacientov užívajúcich diklofenak po dobu jedného roka.
- Užívanie vysokých dávok ibuprofenu sa neodporúča v prípade, ak už máte srdcové alebo iné obehové ochorenie (zlyhanie srdca, ochorenie srdca, kardiovaskulárne problémy), alebo ak ste už v minulosti prekonali srdcový infarkt alebo mozgovú príhodu.
- Ošetrojúci lekár pred začatím liečby s vysokými dávkami ibuprofenu starostlivo posúdi Váš zdravotný stav s ohľadom na Vaše rizikové faktory, ako je vysoký krvný tlak, vysoký krvný cholesterol, cukrovka, fajčenie.
- Dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť účinok nízkych dávok aspirínu, ktorý užívate na zníženie rizika infarktu a mozgovej príhody. Preto by ste sa mali vždy pred použitím ibuprofenu spolu s aspirínom poradiť so svojím lekárom alebo lekárnikom!
- Odporúčania pre ibuprofén platia aj pre dexibuprofén, liečivo podobné ibuprofenu. Za vysokú dávku pre dexibuprofén sa považuje dávka 1200 mg alebo nad 1200 mg za deň.

INFORMÁCIE PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

- Dáta z meta-analýz a epidemiologických štúdií naznačujú, že existuje zvýšené riziko kardiovaskulárnych príhod (infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda), ktoré je spojené s užívaním vysokých dávok ibuprofenu (dávka 2400 mg alebo nad 2400 mg za deň) ¹⁻⁴.
- Riziko spojené s užívaním vysokých dávok ibuprofenu je podobné riziku, ktoré je známe u iných nesteroidných antiflogistík (NSAID), vrátane inhibítorov COX-2 a diklofenaku. Pre diklofenak bolo odhadnuté riziko cca 3 dodatočných významných cievnych príhod na 1 000 účastníkov za rok.
- U pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami (nekontrolovaná hypertenzia, kongestívne srdcové zlyhanie (NYHA trieda II - III), ischemická choroba srdca, ochorenie periférnych tepien a cerebrívaskulárne ochorenia) je potrebné vyhnúť sa užívaniu vysokých dávok ibuprofenu.
- Pacienti s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych príhod (hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie) by mali byť liečení vysokou dávkou ibuprofenu iba po starostlivom zvážení.
- Vplyv dĺžky liečby ibuprofenom na kardiovaskulárne riziko nie je jasný.
- Hoci žiadne konkrétne údaje o kardiovaskulárnom riziku spojenom s dexibuprofenom nie sú k dispozícii, možno očakávať, že podobné kardiovaskulárne riziko, ako pri užívaní vysokých dávok ibuprofenu, predstavuje aj užívanie dexibuprofenu v ekvivalentných dávkach (1200 mg alebo nad 1200 mg za deň).
- Experimentálne údaje ukazujú, že dlhodobé používanie ibuprofenu/dexibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkych dávok kyseliny acetylsalicylovej (štandardne 75 mg – 100 mg za deň). Ibuprofén môže totiž kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu krvných doštičiek, pokiaľ sú tieto liečivá užívané súčasne. Pri

Bezpečnosť NSAID, vrátane ibuprofenu, bola v posledných rokoch v EÚ niekoľkokrát prehodnocovaná. Hodnotenie vykonané v rokoch 2005, 2006 a 2012 potvrdilo, že liečba NSAID ako skupiny liekov, je spojená s malým zvýšením rizika arteriálnej tromboembolickej príhody (krvných zrazenín v tepne), najmä u pacientov s ochorením srdca alebo obehového systému, alebo s kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi, a to najmä, ak sa lieky užívajú vo vysokých dávkach.

Toto skupinové varovanie je už uvedené v SmPC a PIL pre všetky lieky zo skupiny NSAID s odporúčaním, aby sa tieto lieky užívali v najnižšej účinnej dávke a po najkratší možný čas potrebný na zvládnutie príznakov ochorenia. Informácie o zvýšenom riziku kardiovaskulárnych problémov pri užívaní vysokých dávok ibuprofenu budú v SmPC a PIL aktualizované v blízkej dobe.

Literatúra:

Súčasnú prehodnotenie sa opiera o dáta z niekoľkých štúdií, vrátane:

1. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
2. Salvo F, Fourrier-Reglat A, Bazin F, et al. Cardiovascular and gastrointestinal safety of NSAIDs: a systematic review of meta-analyses of randomized clinical trials. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2011;89:855-66.
3. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955-63.
4. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Cause-specific cardiovascular risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs among myocardial infarction patients--a nationwide study. *PloS one* 2013;8:e54309.

Ďalšie informácie o liekoch sú dostupné na stránke: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Donepezil – hlásenia rabdomyolýzy

Donepezilchlorid je špecifický a reverzibilný inhibítor acetylcholinesterázy, dominantnej cholinesterázy v mozgu. V Slovenskej republike je registrovaný od roku 1998 a je indikovaný na symptomatickú liečbu miernej až stredne ťažkej Alzheimerovej demencie.

Výbor pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) pri EMA sa nedávno zaoberal posúdením hlásení rabdomyolýzy spojenej s užívaním donepezilu.

Rabdomyolýza je klinický a biochemický syndróm charakterizovaný nekrózou buniek priečne pruhovaného svalstva s následným uvoľnením potencionálne toxických intracelulárnych svalových rozpadových produktov do cirkulácie, pri ktorom, naopak, dochádza k prieniku vody a ďalších látok do svalov poškodenou membránou. Závažnosť syndrómu kolíše od asymptomatickej elevácie svalových enzýmov v krvnom sére až po život ohrozujúce prípady rabdomyolýzy, ktoré sú spojené s extrémnou enzýmovou eleváciou a elektrolytovou dysbalanciou s možným následným poškodením obličiek, akútnou renálnou insuficienciou, prípadne fatálnym poškodením iných orgánových systémov. Vo všeobecnosti je rabdomyolýza liečiteľná, pokiaľ je u pacienta rozpoznaná včas.

Rabdomyolýza môže vzniknúť za rozličných situácií. Je obávanou komplikáciou pri užívaní liekov zo skupiny statínov, ktoré sú indikované na zníženie vysokej hladiny cholesterolu a spôsobujú tzv. statínovú myopatiu. Podobne lieky zo skupiny neuroleptík (psychofarmaká) môžu vyvolať rozpad svalových vlákien v rámci tzv. malígneho neuroleptického syndrómu (NMS). Z iných zlúčenín bola rabdomyolýza pozorovaná aj po požití veľkého množstva alkoholu alebo iných návykových látok.

PRAC sa zaoberal prípadmi rabdomyolýzy z post-marketingových spontánnych hlásení a hlásení z klinických skúšok pre donepezil. Kým individuálne hlásenia neposkytujú presvedčivý dôkaz kauzálneho spojenia medzi donepezilom a rabdomyolózou, z kumulatívnych údajov, obzvlášť v 11 prípadoch, nie je možné kauzálny vzťah alebo súvislosť rabdomyolýzy s donepezilom vylúčiť, a to vrátane výskytu ďalších menej závažných porúch

svalov (svalovej slabosti a bolesti). Rabdomyolýza bola v hláseniach nezávislá od malígneho neuroleptického syndrómu (NMS) a objavila sa v úzkej časovej súvislosti so začiatkom liečby donepezilom alebo pri zvýšení jeho dávky.

Malígný neuroleptický syndróm (NMS) je potenciálne život ohrozujúci stav charakterizovaný hypertermiou, svalovou stuhnutosťou, autonómnou nestabilitou, poruchami vedomia a zvýšenými hladinami sérovej kreatínfosfokinázy. NMS bol hlásený veľmi zriedkavo v súvislosti s donepezilom, a to najmä u pacientov, ktorí zároveň užívajú antipsychotiká. Ďalšie príznaky môžu zahŕňať myoglobinúriu (rabdomyolýza) a akútne zlyhanie obličiek. Ak sa u pacienta objavia príznaky podozrivé zo spojenia s NMS, alebo ak sa objaví nevysvetliteľne vysoká horúčka bez ďalších klinických známk NMS, liečba sa musí prerušiť.

INFORMÁCIE PRE PACIENTOV, OPATROVATEĽOV A OŠETROVATEĽOV

- Opatrovatelia, ošetrovatelia a pacienti si majú byť vedomí možnosti vzniku rabdomyolýzy.
- Opatrovatelia, ošetrovatelia a pacienti majú bezodkladne informovať lekára v prípade výskytu akýchkoľvek príznakov rabdomyolýzy (svalová slabosť, citlivosť alebo bolesť svalov, obzvlášť, ak sa pacient súčasne necíti dobre, má vysokú teplotu alebo tmavý moč).

INFORMÁCIE PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

- Rabdomyolýza bola hlásená veľmi zriedkavo u pacientov užívajúcich lieky s obsahom donepezilu.
- Rabdomyolýza sa objavila v úzkej časovej súvislosti so začatím liečby donepezilom alebo po zvýšení jeho dávky a nezávisle na NMS.

Informácie o liekoch s obsahom donepezilu budú aktualizované v blízkej dobe.

Ďalšie informácie sú dostupné na stránke: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

Sedácia po nesedujúcich antihistaminikách

Tisoňová, J., Kriška, M., Farmakologický ústav, Lekárska fakulta UK, Bratislava

Nesedujúce (druhogeneračné a treťogeneračné) antihistaminiká sú v praxi obľúbené pre priaznivý bezpečnostný profil, predovšetkým z hľadiska potenciálu sedácie a s ním súvisiacej kvality života bez obmedzení vykonávať práce vyžadujúce plnú pozornosť (šoférovanie, obsluha strojov a pod.). Napriek tomu sa u niektorých pacientov vyskytujú sedatívne nežiaduce účinky, ktoré sú aj pri nízkej frekvencii významné, najmä pri rizikových povolaniach. Preto v niektorých krajinách, ako napr. Japonsko, nie je v letectve a armáde prípustné užívanie žiadnych antihistaminík, a to ani v lokálnej forme.

Všetky antihistaminiká majú potenciál účinkov na centrálny nervový systém, keďže histaminergná transmisia je súčasťou fyziologickej modulácie mechanizmov vigility a pozornosti. Sedácia je podmienená prienikom molekuly k centrálnym H₁ receptorom v CNS, ktorá závisí od viacerých faktorov (veľkosť molekuly, jej hydrofilita, väzbová afinita k efluxným transportným proteínom – glykoproteín P). Z hľadiska posudzovania nesedujúcich vlastností sú určujúce 3 kľúčové faktory: 1. incidencia subjektívneho pocitu somnolencie, 2. objektívne vyšetrenie kognitívnych a psychomotorických funkcií a 3. kvantifikácia obsadenia H₁ receptorov pomocou pozitronovej tomografie.

V štúdiách pomocou PET skenovania u zdravých dobrovoľníkov sa zistil najmenší prienik od 0 % - pre fexofenadín v dávkach do 360 mg - po 30% - nameraných po užití cetirizínu v 20 mg dávke (obe dávky sú vyššie, off-label). Výsledky uvedených meraní korelovali s výsledkami elektroencefalografického monitoringu. V terapeutických dávkach bol centrálny prienik účinnej látky zanedbateľný a porovnateľný s fexofenadínom v prípade bilastínu (20 mg) a levocetirizínu (5 mg). Takéto porovnávacie údaje zatiaľ chýbajú u niektorých novších antihistaminík, napr. rupatadínu (avšak výskyt dennej ospalosti pri porovnávaní „head to head“ bol frekventovanejší po rupatadíne oproti levocetirizínu a desloratadínu v terapeutických dávkach).

Väčšina literárnych údajov, týkajúcich sa hodnotenia bezpečnosti týchto liečiv z hľadiska vplyvu na kognitívne funkcie, alebo schopnosti riešiť dopravné situácie, sa však opiera o pomerne malé súbory pacientov alebo zdravých dobrovoľníkov. V súčasnosti je však stále málo porovnávacích epidemiologických dát týkajúcich sa bezpečnosti tzv. nesedujúcich antihistaminík z hľadiska útlmového potenciálu. Nedávno uverejnená fínska populačná štúdia vzťahu užívania rôznych typov antihistaminík a dopravných nehôd opísala celkovo 1,6-násobný nárast rizika fatálnych dopravných nehôd v súvislosti s užitím antihistaminík. Na druhej strane, v prípadoch vzoriek s detekovateľnými terapeutickými koncentráciami druhogeneračných antihistaminík sa zistila inverzná súvislosť (relatívne riziko 0,4).

V staršej kohortovej štúdiu britských autorov v súbore 11 055 pacientov bola porovnávaná bezpečnosť 4 „nesedujúcich“ antihistaminík druhej generácie (loratadín, cetirizín, fexofenadín, akrivastín). Celkový výskyt pozorovaných sedatívnych nežiaducich účinkov bol v súlade s očakávaniami nízky. Ako najmenej sedujúce sa javili loratadín a fexofenadín, po prepočítaní pomeru šancí (odds ratio) bolo riziko pravdepodobnosti prepočítané pre cetirizín 3,5-násobne vyššie a pre akrivastín 2,8-násobne vyššie oproti loratadínu. Zdá sa, že

fexofenadín, ako stará, rokmi v praxi overená molekula, vykazuje spoľahlivú bezpečnosť pre extrémne široké terapeutické okno a absenciu nežiaduceho sedatívneho potenciálu aj pri supraterapeutickom dávkovaní do 2x 690 mg denne. Preto v prípadoch rizikových povolání (pilot lietadla) sa fexofenadín (Telfast, Ewofex, Fixit) považuje za liek voľby.

Pre adekvátne posúdenie bezpečnosti majú nezastupiteľný význam metódy postmarketingovej farmakovigilancie (real-world prescription/event monitoring studies), najmä keď sú potrebné údaje pre porovnanie zriedkavejších nežiaducich účinkov. V prípade moderných antihistamín ide o účinky, ktorých frekvencia výskytu je cca menej ako 1 prípad na 140 užívajúcich pacientov.

Uvedená problematika je zároveň príkladom potreby aktívneho hlásenia nežiaducich účinkov v podmienkach bežnej klinickej praxe.

Literatúra:

1. RiCamelo-Nunes, C.: New antihistamines: a critical view. *o . J Pediatr.* 2006;82(5 Suppl):S173-80
2. Hiraoka K., Tashiro M., Grobosch T., et al. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Feb; 14 (2): 199–206. doi: 10.1517/14740338.2015.989831. Epub 2014 Dec 3.
3. Ozdemir P. G., et al. Assessment of the effects of antihistamine drugs on mood, sleep quality, sleepiness, and dream anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2014 Aug; 18 (3): 161–8.

Štátny ústav pre kontrolu liečiv ďakuje všetkým zdravotníckym pracovníkom za zaslanie oznámení o podozreniach na výskyt nežiaducich účinkov liekov (NÚL), ktoré boli zaznamenané u pacientov pri vykonávaní odbornej činnosti.

Oznamovanie podozrení na nežiaduce účinky/vedľajšie účinky pomáha lepšie poznať účinky liekov, predovšetkým, ak ide o podozrenia na závažné a doposiaľ neznáme nežiaduce reakcie. U liekov, označených čiernym trojuholníkom, prosím, oznamujte všetky podozrenia na nežiaduce účinky.

Adresa na hlásenie NÚL je: **Štátny ústav pre kontrolu liečiv , Oddelenie farmakovigilancie, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26**

E-mailová adresa: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je dostupné na webovej stránke ŠÚKL: http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov/hlasenie-o-neziaducich-ucinkoch?page_id=536