

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 42

Október 2014

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.: 02/507 01 329, fax: 02/507 01 237. e-mail: pharmacovigilance@sukl.sk, www.sukl.sk.

Obsah:

Obmedzenia používania kombinovanej liečby u liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém

Denosumab (Prolia, Xgeva): Aktualizované informácie na minimalizáciu rizika osteonekrózy čeľuste a hypokalcémie

Obmedzenia používania kombinovanej liečby u liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém

Európska komisia vydala 4. septembra 2014 rozhodnutie o obmedzení kombinovaného používania liekov ovplyvňujúcich renín-angiotenzínový systém (RAS), ktoré je záväzné pre všetky členské štáty EÚ. Rozhodnutie bolo vydané na podklade odporúčaní Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) a potvrdzujúceho stanoviska Výboru pre humánne lieky (CHMP) pri Európskej liekovej agentúre (EMA).

Uvedené liečivá patria do troch hlavných skupín: antagonisty angiotenzínového receptora (ARB alebo sartany), inhibítory angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACE – inhibítory) a priame inhibítory renínu (aliskirén). Súčasné užívanie ktorýchkoľvek dvoch liekov z týchto skupín sa neodporúča. ACE-inhibítory a sartany nesmú byť súčasne používané predovšetkým u pacientov s diabetickou nefropatiou.

Obmedzenia boli prijaté na základe posúdenia záverov niekoľkých veľkých štúdií, ktoré poskytli dôkazy, že kombinovaná liečba ACE inhibítormi a sartanmi u pacientov s pre-existujúcim kardiovaskulárnym ochorením alebo u pacientov s diabetom je spojená so zvýšeným rizikom hyperkalémie, nízkeho krvného tlaku a zhoršením funkcie obličiek v porovnaní s užívaním týchto liekov samostatne. U pacientov bez srdcového zlyhávania nebol preukázaný žiadny prínos tejto kombinovanej liečby. Prínosy duálnej blokády RAS prevažujú riziká iba v malej obmedzenej skupine pacientov so srdcovým zlyháváním, u ktorých bola iná liečba nevhodná.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- duálna blokáda RAS pomocou kombinácie sartanov, ACE-inhibítorov alebo aliskirénom sa na základe aktuálnych údajov neodporúča pre žiadneho pacienta. ACE-inhibítory a sartany nesmú byť súčasne používané predovšetkým u pacientov s diabetickou nefropatiou. Znovu bola potvrdená už existujúca kontraindikácia súčasného užívania aliskirénu so sartanom alebo ACE-inhibítorom u pacientov s diabetom mellitus alebo stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$)
- v individuálnych prípadoch, kedy je kombinácia sartanov a ACE inhibítora považovaná za absolútne nevyhnutnú, musí byť pacient pod dôsledným dohľadom špecialistu s prísny monitorovaním obličkových funkcií, elektrolytov a krvného tlaku.
- liečba pod dohľadom sa vzťahuje aj na schválené použitie kandesartanu alebo valsartanu, ako doplnkovej liečby k ACE inhibítorom u pacientov so srdcovým zlyhávaním. U pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním by však duálna RAS blokáda mala byť vyhradená len na pacientov netolerujúcich antagonistov mineralokortikoidových receptorov alebo u ktorých symptómy pretrvávajú aj napriek inej štandardnej terapii.

Tieto odporúčania sú založené na zhodnotení dostupných údajov, vrátane klinických štúdií, metaanalýz, publikácií a odporúčaní skupiny expertov kardiovaskulárnej medicíny.

Existuje množstvo dôkazov z veľkých klinických štúdií, ako ONTARGET, ALTITUDE a VA NEPHRONE-D3 a z meta-analýz zahŕňajúcich viac ako 68.000 pacientov (Makani et al, 2013) ktoré dokazujú, že duálna blokáda RAS pomocou kombinovaného užívania ACE-inhibítorov, sartanov alebo aliskirénu je spojená so zvýšeným rizikom nežiaducich účinkov, vrátane hypotenzie, hyperkaliémie a zlyhaním obličiek v porovnaní s monoterapiou, a to predovšetkým u pacientov s diabetickou nefropatiou. Títo pacienti ako aj pacienti s poškodením obličiek sú zvlášť náchylní k rozvoju hyperkaliémie.

Dostupné údaje o účinnosti dokazujú, že duálna blokáda RAS neposkytuje vo všeobecnej populácii pacientov jasný prínos. Prínosy prevažujú riziká iba v malej obmedzenej skupine pacientov so srdcovým zlyhávaním, kde bolo dokázané, že pridanie ďalšieho liečiva blokujúceho RAS môže znižovať počet hospitalizácií.

Existujúca kontraindikácia súčasného podávania ACE inhibítorov alebo sartanov s aliskirénom u pacientov s diabetes mellitus alebo s poruchou funkcie obličiek ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ktorá je založená na údajoch zo štúdie ALTITUDE, bola prehodnotením ďalších údajov potvrdená.

Viac informácií o hodnotených liečivách

Renín-angiotenzínový systém (RAS) riadi rovnováhu tekutín a elektrolytov v organizme, a tým ovplyvňuje krvný tlak. Lieky obsahujúce *liečivá ovplyvňujúce RAS* sú používané v liečbe hypertenzie a kongestívneho srdcového zlyhávania. Niektoré z nich sa tiež používajú pri špecifických poruchách obličiek, kde zamedzujú strate bielkovín močom. Pre lepšiu kontrolu uvedených stavov bývajú niekedy tieto lieky používané v kombinácii. Prehodnotenie bolo spustené na základe obáv, že kombinácia dvoch (a viacerých) skupín liekov obsahujúcich *látky ovplyvňujúce RAS* nezlepšuje liečebný účinok ale môže zvyšovať riziko hyperkalémie, nízkeho krvného tlaku a zhoršenie funkcie obličiek v porovnaní s užívaním len jedného liečiva z tejto skupiny liekov. Látky ovplyvňujúce RAS pôsobia blokadou na rôznych úrovniach renín-angiotenzínového systému. Sartany (účinné látky azilsartan, kandesartan, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan, telmisartan a valsartan) blokujú receptory pre angiotenzín II. Zablokovaním funkcie tohto hormónu dôjde k rozšíreniu ciev a k zníženiu množstva vody re-absorbovanej v obličkách, a tým k zníženiu krvného tlaku. ACE inhibítory (benazepril, kaptopril, cilazapril, delapril, enalapril, fosinopril, imidapril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, trandolapril a zofenopril) a priame inhibítory renínu (aliskirén) blokujú funkciu špecifických enzýmov zapojených do produkcie angiotenzínu II v organizme. ACE inhibítory blokujú angiotenzín konvertujúci enzým, zatiaľ čo inhibítory renínu blokujú enzým renín.

Ďalšie informácie o problematike sú dostupné na stránke EMA:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Renin-angiotensin_system_\(RAS\)acting_agents/human_referral_prac_000026.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Renin-angiotensin_system_(RAS)acting_agents/human_referral_prac_000026.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)

Denosumab (Prolia, Xgeva): Aktualizované informácie na minimalizáciu rizika osteonekrózy čeľuste a hypokalciémie

Po ukončení celoeurópskeho prehodnotenia všetkých dostupných údajov o bezpečnosti liekov Prolia a Xgeva došlo následne k aktualizácii informácií k uvedeným liekom a revízii odporúčaní na minimalizáciu rizika osteonekrózy čeľuste a hypokalciémie počas liečby týmito liekmi. Priama správa pre zdravotníckych pracovníkov o týchto aktualitách cirkulovala k náležitým zdravotníckymi pracovníkom v septembri 2014.

Prolia (denosumab) je liek schválený na liečbu osteoporózy u žien po menopauze a u mužov, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr.

Osteonekróza čeľuste (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ) je stav, pri ktorom dochádza k nekróze čeľustnej kosti (môže sa prejaviť ako otvorená rana v čeľusti s odumretou kosťou), sprevádza ju bolesť a nehojí sa počas 8 týždňov. ONJ sa zaznamenala zriedkavo v klinických štúdiách a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených denosumabom v dávke 60 mg každých 6 mesiacov pri liečbe osteoporózy. Avšak v klinických štúdiách u pacientov s pokročilým karcinómom liečených denosumabom v skúmanej dávke 120 mg podávanej

mesačne sa ONJ zaznamenala často. Medzi známe rizikové faktory ONJ patrí predchádzajúca liečba bisfosfonátmi, vyšší vek, nedostatočná ústna hygiena, invazívne stomatologické zákroky (napr. extrakcie zubov, dentálne implantáty atď.) súbežné ochorenia (napr. už existujúce ochorenie zubov, anémia, koagulopatia, infekcia), fajčenie, a súbežná liečba (napr. chemoterapia, antiangiogénne biologické látky, kortikosteroidy, rádioterapia hlavy a krku).

Prolia inhibuje resorpciu kostí osteoklastami, čím znižuje uvoľňovanie kalcia z kosti do krvného obehu. Po uvedení lieku na trh a do používania v praxi boli zaznamenané prípady závažnej symptomatickej hypokalciémie, pričom väčšina z nich sa vyskytla počas prvých týždňov po začatí liečby Proliou, môžu sa však vyskytnúť aj neskôr. U väčšiny týchto prípadov sa súčasne vyskytovala renálna insuficiencia. Klinické prejavy závažnej symptomatickej hypokalciémie sa môžu manifestovať cez predĺženie QT intervalu, tetaniu, kŕče a poruchy duševného stavu. Ďalšie príznaky hypokalciémie zahŕňajú parestézie alebo stuhnutosť svalov, záškľby, spazmy a svalové kŕče.

Prolia : Odporúčanie pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika ONJ

✚	u všetkých pacientov pred začatím liečby Proliou zhodnotiť rizikové faktory
✚	u pacientov so sprievodnými rizikovými faktormi odporučiť stomatologické vyšetrenie s vhodnou preventívnou stomatologickou starostlivosťou
✚	odporučiť pacientom dodržiavanie správnej ústnej hygieny, pravidelné kontroly u stomatológa a bezodkladne oznámiť akýkoľvek dentálny symptóm (kývanie zubov, bolesť, opuch) počas liečby Proliou
✚	pacientov, u ktorých sa počas liečby Proliou vyvinula ONJ, treba manažovať na základe individuálneho plánu v úzkej spolupráci so stomatológom a/alebo dentálnym chirurgom so skúsenosťami s ONJ
✚	pokiaľ je možné, zvážiť dočasné prerušenie liečby Proliou až do ústupu ochorenia a zmiernenia prispievajúcich rizikových faktorov






Prolia: Odporúčanie pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika hypokalciémie

✚	riziko vzniku hypokalciémie je známe u pacientov liečených Proliou, ktoré sa zvyšuje so stupňom poškodenia funkcie obličiek
✚	pred začiatkom liečby sa musí prítomná hypokalciémia upraviť
✚	všetkých pacientov užívajúcich liek Prolia poučiť o dôležitosti dodržiavania užívania adekvátneho prísunu vápnika a vitamínu D, čo je obzvlášť dôležité u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek
✚	hladina vápnika sa má monitorovať:
	○ pred každou dávkou lieku Prolia
	○ do 2 týždňov po úvodnej dávke u pacientov s predispozíciou k hypokalciémii (napr. pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek, s klírensom kreatinínu < 30ml/min)
	○ pri podozrení na výskyt príznakov hypokalciémie alebo na základe klinického stavu pacienta
✚	pacientov informovať o príznakoch hypokalciémie a upozorniť ich, aby tieto príznaky, pokiaľ sa u nich vyskytnú, hlásili svojmu lekárovi





Obdobné opatrenia na minimalizáciu rizika ONJ a hypokalciémie boli odporúčané aj pre liek Xgeva (denosumab).


Xgeva je indikovaná na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom (patologická fraktúra, ožarovanie kosti, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti) u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych tumorov. Liek je predmetom ďalšieho monitorovania. Podľa klinických štúdií je ONJ častým vedľajším účinkom u pacientov liečených Xgevou. Incidencia ONJ je vyššia pri dlhodobej expozícii (v 2 roku 3,7 % a ďalej 4,6 % ročne). V klinických štúdiách s liekom sa zaznamenala aj klinicky závažná hypokalciémia. Celková incidencia klinicky závažnej hypokalciémie bola 9 %. Väčšina týchto prípadov sa zaznamenala počas prvých týždňov po začatí liečby.

Xgeva : Odporúčanie pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika ONJ

 u pacientov s rizikovými faktormi individuálne posúdiť prínosy a riziká pred začatím liečby Xgevou
 pred začatím liečby odporučiť pacientom stomatologické vyšetrenie s vhodnou preventívnou stomatologickou starostlivosťou
 nenasadzovať liečbu u pacientov s aktívnym ochorením zubov alebo čeľuste, ktoré vyžaduje chirurgický zákrok ani u pacientov, ktorí sa ešte nezotavili po chirurgickom zákroku v dutine ústnej
 odporučiť pacientom dodržiavanie správnej ústnej hygieny, pravidelné kontroly u stomatológa a bezodkladne oznámiť akýkoľvek dentálny symptóm (kývanie zubov, bolesť, opuch) počas liečby Xgevou
 pacientov, u ktorých sa počas liečby Xgevou vyvinula ONJ, treba manažovať na základe individuálneho plánu v úzkej spolupráci so stomatológom a/alebo dentálnym chirurgom so skúsenosťami s ONJ a pokiaľ je možné, zvážiť dočasné prerušenie liečby až do ústupu ochorenia a zmiernenia prispievajúcich rizikových faktorov

Xgeva : Odporúčanie pre zdravotníckych pracovníkov na minimalizáciu rizika hypokalciémie

 hypokalciémia ≥ 3 .stupňa (hladina Ca $<1,75$ mmol/l) je častým vedľajším účinkom pri liečbe pacientov Xgevou. Riziko vzniku hypokalciémie sa zvyšuje so stupňom poškodenia funkcie obličiek
 pred začiatkom liečby sa musí prítomná hypokalciémia upraviť
 u všetkých pacientov je potrebná suplementácia vápnika a vitamínu D , pokiaľ nie je prítomná hyperkalciémia
 hladina vápnika sa má monitorovať:
<ul style="list-style-type: none">○ pred každou dávkou Xgevy○ do 2 týždňov po úvodnej dávke lieku○ pri podozrení na výskyt príznakov hypokalciémie○ častejšie sledovanie hladiny vápnika zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi pre hypokalciémiu (napr. pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek) alebo na základe klinického stavu pacienta

 pacientov informovať o príznakoch hypokalcémie a upozorniť ich , aby tieto príznaky, pokiaľ sa u nich vyskytnú, hlásili svojmu lekárovi

Kľúčové závery

U všetkých pacientov pred nasadením liečby denosumabom sa majú zhodnotiť rizikové faktory pacienta pre ONJ ako sú vek, slabá dentálna hygiena, sprievodné ochorenia a pod. Počas liečby majú pacienti dodržiavať adekvátnu dentálnu hygienu a hlásiť výskyt akýkoľvek ústneho problému. Ak sa ONJ vyvinie, je nutné zvážiť prerušenie liečby , pokiaľ sa stav pacienta dostatočne neupraví.

Riziko hypokalcémie počas liečby denosumabom sa zvyšuje so zvyšujúcim sa stupňom poškodenia obličiek. Akákoľvek hypokalcémia musí byť korigovaná pre začatím liečby . Adekvátne treba monitorovať hladiny kalcia v odporúčaných intervaloch, prípadne podľa klinického stavu pacienta . Pacientov je nutné poučiť o príznakoch hypokalcémie a vyzvať ich, aby hlásili akýkoľvek z týchto príznakov svojmu lekárovi.

Ďalšie informácie o liekoch Prolia a Xgeva sú dostupné na stránke : www.sukl.sk a www.ema.europa.eu/ema.

Prosíme, oznámte podozrenia na výskyt nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou liekmi obsahujúcimi denosumab na adresu ŠÚKL , Kvetná 11, 825 00 Bratislava alebo e-mailom na adresu: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je dostupné na webovej stránke ŠÚKL (www.sukl.sk).