

LIEKOVÉ RIZIKO

ČÍSLO 35

Júl 2010

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. Aká je bezpečnosť statínov?
2. Prehľad hlásení nežiaducich účinkov za rok 2009
3. PSUR work sharing projekt

Aká je bezpečnosť statínov?

prof. MUDr. Milan Kriška, DrSc., MUDr. Ružena Kamenská

Na túto zdanlivo jednoduchú otázku možno odpovedať rôznym spôsobom. V monografickej literatúre, učebniciach farmakológie, klinickej farmakológie, farmácie sú statíny považované za veľmi dobre tolerovateľné liečivá za predpokladu, že sa podávajú správne, v odporúčaných dávkach a dodržiava sa compliance. Okrem myopatie a často prechodného zvýšenia hepatálnych transamináz sa vyskytujú nežiaduce účinky na úrovni podávania placebo. Z tohto dôvodu sa stali v niektorých krajinách liekmi bez lekárskeho predpisu, ako je to napríklad v Spojenom kráľovstve. Ostatné krajiny s vyspelým zdravotníctvom sú však zdržanlivé a je nutné kriticky priznať, že statíny môžu byť u niektorých pacientov vysoko rizikové. Dôkazom toho bolo zastavenie registrácie „superstatínu“ – cerivastínu v roku 2001. Tento popri vysokej účinnosti vytváral rabdomyolýzu u niektorých pacientov, dokonca u niekoľkých s fatálnym priebehom.

Myopatie a zvýšenie pečeňových testov sa vyskytujú aj v hláseniach, ktoré dostáva ŠÚKL. Napr. v roku 2008 prišlo 30 hlásení na statíny, čo je 2 % zo všetkých hlásení. Z nich 13 boli myopatie, i keď ťažké rabdomyolýzy hlásené neboli.

Množstvo štúdií dokladuje prínos statínov v preventívnej kardiovaskulárnej farmakoterapii. Naposledy široko publikovaná štúdia JUPITER poukázala, že pacienti s normálnymi hodnotami lipidov, ale so zvýšeným CRP významne profitujú z preventívneho podávania statínov, v konkrétnom prípade rosuvastatínu. Skupina relatívne mladých ľudí, menej než 50 ročných, bez klinických príznakov aterosklerózy, ak brala viac ako rok rosuvastatín preukázala významne zníženú kardiovaskulárnu mortalitu. To len umocňuje požiadavku preventívneho podávania statínov. Dokazujú to aj ďalšie štúdie, napr. pri prevencii demencie na vaskulárnom podklade ale aj pri Alzheimerovej chorobe. Podobne by sme mohli argumentovať pri ďalších vhodných indikáciách použitia statínov. Tie sa stavajú z teoretického aspektu ale aj podľa názoru optimistov „panaceom“ vo farmakoterapii s priam nekontrolovateľnou preskripciou. Hrozí aj zneužívanie v prípade voľnopredajných statínov - ako je simvastatín. Existuje aj druhá stránka mince. U predisponovaných jedincov sa môže vyskytnúť myopatia. Vyššie transaminázy môžu signalizovať hepatálne poškodenie. I keď frekvencia výskytu myopatie je nižšia ako 1:100 000 predpisov statínov, môže dramaticky narásť, ak sa nedodržia elementárne podmienky ich podávania:

- vysoké dávkovanie zvyšuje riziko myopatie, preto treba dodržať odporúčané dávkovanie pre jednotlivé lieky, a to aj pri prechode z jedného lieku na druhý.
- pri súčasných trendoch farmakoterapie stúpa počet súčasne užívaných liekov s rizikom interakcií - pozor na inhibítorov ich metabolizmu (makrolidy, antitykotiká typu azolov a ďalšie liečivá).
- non compliance pacienta sa skôr prejaví v poddávkovaní a výskyte syndrómu z vynechania, kedy stúpa počet infarktov myokardu (napr. pri nestabilnej angine pectoris)
- zatiaľ nejasná genetická predispozícia určitej skupiny pacientov bráni efektívnej prevencii na podklade fenotypizácie a genotypizácie rizikových pacientov.

Hlásenia myopatií v uplynulom roku sú signálom k zvýšenej farmakobdelosti - sledovať dôsledne danú problematiku a znovu analyzovať podmienky, pri ktorých narastá riziko tejto veľmi dobre tolerovanej skupiny liekov, ktoré majú mimoriadne široké upotrebenie aj perspektívu.

Počet hlásení NÚL na statíny a typ nežiaducej reakcie za rok 2008

statín	počet hlásení	reakcia typu myopatie	počet prípadov
atorvastatín	15	myalgia, myopatia	8
		zvýšené CK	2
simvastatín	10	myalgia, myopatia	2
fluvastatín	3	myalgia	1
rosuvastatín	2	-	-

Prehľad hlásení nežiaducich účinkov za rok 2009.

MUDr. Ružena Kamenská, Mgr. Anna Harčárová, PhD., MUDr. Pavol Gibala, CSc.

V roku 2009 prišlo na ŠÚKL 1037 hlásení¹ podozrení na nežiaduce účinky liekov (NÚL), čo je nárast oproti roku 2008 o 23 %, kedy bolo prijatých 843 hlásení. Nakoľko posledných 5 rokov počet hlásení kolíše v rozmedzí 800 – 1250 hlásení ročne, nie je možné hovoriť o zvyšujúcom sa trende počtu hlásení.

Z celkového počtu prijatých hlásení bolo 296 (28,5 %) závažných NÚ čo je približne rovnaký počet závažných hlásení ako v roku 2008 (288 t.j. 33 %). Relatívne stabilný počet závažných reakcií je spôsobený hlavne výraznejšou aktivitou farmaceutických spoločností, ktoré si plnia svoje

¹ Dôležité upozornenie týkajúce sa údajov o hláseniach nežiaducich účinkov

Je dôležité si uvedomiť, že hlásenia nežiaducich účinkov, ktoré dostáva ŠÚKL, sa vzťahujú na situácie, pri ktorých sa zdravotnícky pracovník, pacient alebo laik domnieva, že mohli byť spôsobené liekom. Preto môže ísť skutočne o nežiaduce účinky lieku, alebo o súhrn okolností z dôvodu prebiehajúceho alebo nediagnostikovaného ochorenia, ktoré môže vzniknúť aj bez užívania lieku. Reakcie môžu byť tiež psychického pôvodu. Hlásenia často obsahujú iba minimum informácií a treba mať na pamäti, že nie všetky nežiaduce účinky sa správne diagnostikujú a hlásia. Preto, bez špeciálnych spôsobov vyhodnotenia celých databáz a zhodnotení údajov z iných zdrojov, sa tieto hlásenia nemôžu použiť na určenie rizika, frekvencie alebo výskytu známych nežiaducich účinkov. Známe nežiaduce reakcie a ich frekvencia výskytu z klinického skúšania i z údajov po zavedení lieku na trh sú uvedené v súhrne charakteristických vlastností lieku (dostupné na <http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov>).

povinnosti, vyplývajúce zo zákona. Farmaceutické spoločnosti poslali v tomto roku 192 (18,51 %) hlásení NÚL.

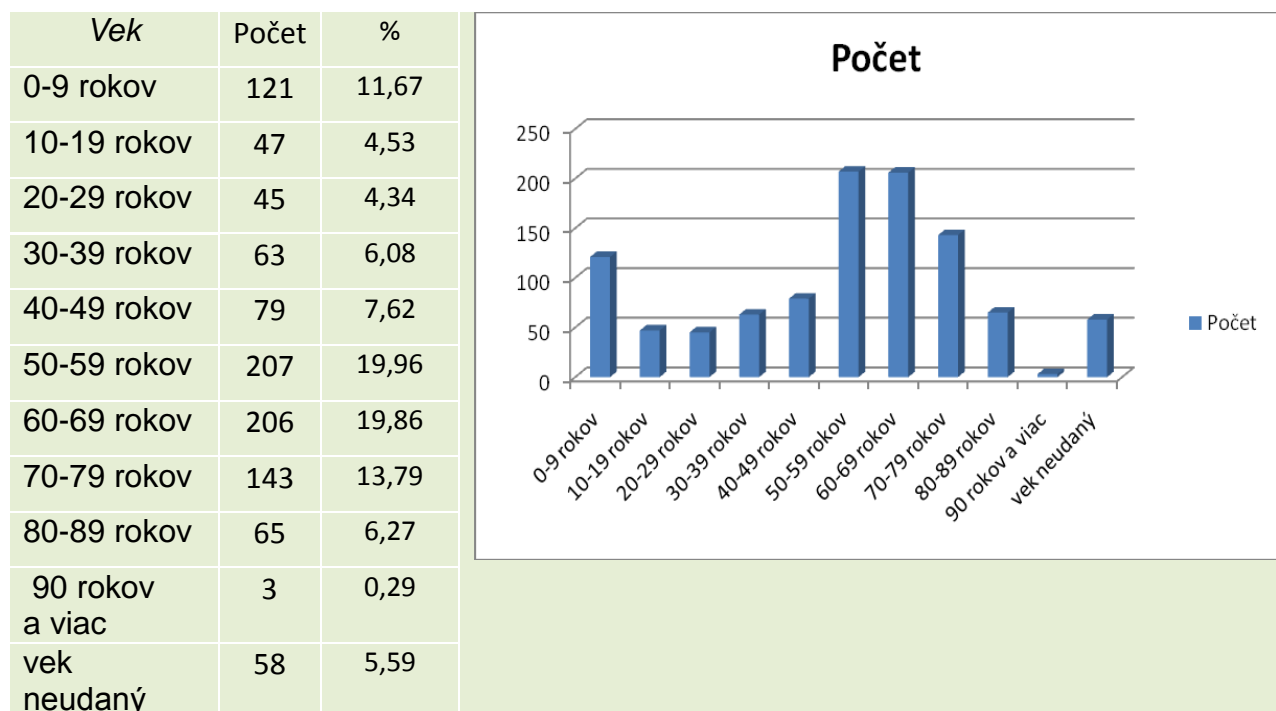
Pomer výskytu NÚL u žien a mužov bol 1,8:1, pričom žien bolo 62 % a mužov 38 %, čo je obdobný výskyt ako po ostatné roky.

Najviac hlásení NÚ v počte 102, čo predstavuje takmer 10 % všetkých hlásení, bolo poslaných pneumológmi na BCG vakcínu. Celkovo za rok 2009 bolo prijatých 133 (12,82 %) hlásení nežiaducich účinkov na všetky očkovacie látky na úrovni ATC skupiny J07, t.j. vrátane BCG vakcíny.

Oproti minulým rokom prišlo nadmerne veľa hlásení - takmer 1/5 z celkového počtu - na ACE inhibítory, predovšetkým od internistov a kardiológov s nežiaducim účinkom – kašeľ (222-krát). Tento nárast bol pozorovaný v súvislosti s kategorizáciou liekov, konkrétne s indikačnými obmedzeniami určitých skupín liekov a následnou kontrolou predpisovania týchto liekov zdravotnými poisťovňami. Drvivá väčšina týchto hlásení bola nezávažná.

Vekové rozloženie, lieky a liečivá s najvyšším počtom hlásených NÚL, najčastejšie reakcie, na ktoré sa hlásili nežiaduce reakcie, odbornosť zdravotníckeho pracovníka a okresy, z ktorých sme dostali najviac hlásení sú uvedené v tabuľkách č.1-6 a grafoch č.1.

Tab.č.1. Vekové zastúpenie pacientov s výskytom nežiaducej reakcie (2009).



Tab. č.2. TOP 20 liekov s hlásenými nežiaducimi účinkami (2009).

Poradie	Liek	Liečivo	Počet	%
1	BCG-SSI	BCG vakcína	102	9,84
2	Tritace	ramipril	54	5,21
3	Metotrexát	metotrexát	41	3,95

4	Prestarium	perindopril	35	3,38
5	Prenessa	perindopril	29	2,80
6	Enbrel	etanercept	32	3,09
7	Remicade	infliximab	20	1,93
8	Ciphin	ciprofloxacín	17	1,64
9	Diroton	lizinopril	16	1,54
10	Anopyrin	kys.acetylsalicylová	16	1,54
11	Atoris	atorvastatín	15	1,45
12	Gopten	trandolapril	14	1,35
13	Tarka	verapamil+trandolapril	13	1,25
14	Cefotaxim	cefotaxim	12	1,16
15	Augmentin	amoxicilín+kys.klav.	11	1,06
16	Fastum gel	ketoprofen	10	0,96
17	Torvacard	atorvastatín	10	0,96
18	Dalacin	klindamycín	10	0,96
19	Avastin	bevacizumab	10	0,96
20	Imuran	azatioprin	9	0,87
	Noliprel	perindopril	9	0,87
	Priorix	MMR vakcína	9	0,87

Tab. č. 3. Liečivá s najčastejším výskytom nežiaducich reakcií v r. 2009

<i>Liečivo</i>	<i>Počet</i>	<i>Liečivo</i>	<i>Počet</i>
BCG vakcína	102	lizinopril + kombin.	17 (18)*
perindopril	62 (76)*	chinapril	17
ramipril.	40 (66)*	klindamycín	15
metotrexát	41	verapamil+komb.	13 (15)*
atorvastatín	31	chinapril	12
amoxicilín	7 (26)*	bevacizumab	11
etanercept	23	ibuprofen	10
trandolapril	22	MMR vakcína*	9
ciprofloxacín	22	spironolakton	9
kys.acetylsalicylová	21	azatioprin	9
infliximab	20	amlodipin	9

* V zátvorke spolu s kombinovanými liekmi.

Tab. č. 4. Najčastejšie hlásené reakcie v r. 2009

Poradie	Reakcia	Počet	%
1	kašeľ	222	21,41
2	exantém	68	6,56

3	absces v mieste podania	65	6,27
4	hnačky, kolitídy	58	5,59
5	bolestivé stavy celkom	55	5,30
6	dyspepsia	54	5,21
7	nauzea, vracanie	50	4,82
8	erytém (rôzny rozsah a lok.)	45	4,34
9	lymfadenopatia/nitída	39	3,76
10	toxikodermia	36	3,47
11	svrbenie, pruritus	28	2,70
12	abnormálne biochemické testy	27	2,60
13	abnormálne krvné testy	27	2,60
14	žihľavka	23	2,22
15	dyspnoe	23	2,22
16	bolesť hlavy	20	1,93
17	opuch (tvár, hrdlo)	19	1,83
18	zhoršenie/progresia ochorenia	17	1,64
19	teplota zvýšená	16	1,54
20	kŕčové stavy	15	1,45
21	postinfúzne alergické reakcie	14	1,35
22	opuch v mieste	13	1,25
23	krvácavé stavy	13	1,25
24	slabosť	13	1,25
25	opuch (periférny)	12	1,16
26	angioneurotický edém	11	1,06
27	neúčinnok/nedostatoč.účinnok	11	1,06
28	triaška	11	1,06
29	suchosť slizníc	10	0,96
30	tlak v epigastriu	10	0,96

Tab. č. 5.Hlásenia podľa špecializácie zdravotníckeho pracovníka (2009)

Poradie	Odbor	Počet	%	Poradie	Odbor 2	Počet	%
1	internista	233	22,50%	12	gastroenterológ	12	1,20%
2	farmaceut.spol.	192	18,50%	13	urológ	11	1,10%
3	kardiológ	138	13,30%	14	neuroológ	11	1,10%
4	dermatológ	113	10,90%	15	onkológ	9	0,90%
5	pneumológ	95	9,20%	16	psychiater	8	0,80%
6	reumatológ	62	6,00%	17	oftalmológ	5	0,50%
7	farmaceut	42	4,10%	18	angiológ	4	0,40%
8	pediater	33	3,20%	19	rontgenológ	2	0,20%
9	všeobecný lekár	24	2,30%	20	infektológ	2	0,20%
10	imunológ	14	1,40%	21	anesteziológ	1	0,10%
11	<i>pacient</i>	13	1,30%	22	úradý	1	0,10%

Tab.č.6. Počet hlásení z jednotlivých krajov SR (2009) *

Vyšší územný celok	počet	%
Bratislavský	188	28,02
Nitranský	30	4,47
Trnavský	34	5,07
Trenčianský	69	10,28
Banskobystrický	38	5,66
Žilinský	46	6,86
Košický	68	10,13
Popradský	198	29,51

**údaje sú spracované z 671 hlásení, u ktorých bolo vyznačené mesto alebo obec, odkiaľ hlásenie pochádza*

PSUR Work Sharing projekt

RNDr. Tatiana Magálová

Z iniciatívy kompetentných liekových agentúr všetkých členských štátov EÚ združených v Heads of Medicines Agencies, kde sú členmi riaditelia jednotlivých národných agentúr a v kooperácii s farmaceutickými spoločnosťami zastúpenými oficiálnymi združeniami farmaceutického priemyslu: EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations), AESGP (Association of the European Self-Medication Industry), EGA (European Generic Medicines Association) vznikol spoločný projekt pre celú EÚ s názvom PSUR Work Sharing.

Jeho cieľom je:

- znížiť záťaž liekových agentúr pri hodnotení periodických správ bezpečnosti liekov (PSUR), ktoré sú držiteľia rozhodnutí o registrácii lieku povinní pravidelne predkladať podľa ustanovenia § 23 ods. 1 písm. d) zákona č. 140/1998 Z. z. o liekoch a zdravotníckych pomôckach v znení neskorších predpisov
- harmonizovať predkladanie PSUR v EÚ pre lieky registrované národne, MRP a DCP
- zabrániť predkladaniu PSUR firmami v jednotlivých krajinách v rôznych termínoch a s rôznym obsahom (pôvodne podľa dátumu registrácie v príslušnej krajine) a predísť tak zníženej kvalite týchto dokumentov,
- zjednotenie podstatných údajov o bezpečnosti lieku vo všetkých EÚ krajinách, kde je liek registrovaný

Podobne ako pri registrácii, jedna krajina tzn. P-RMS (referenčný členský štát pre hodnotenie PSUR) je zodpovedný za pravidelné sledovanie a vyhodnocovanie údajov týkajúcich sa farmakovigilancie určených liekov. P-RMS vypracuje hodnotiacu správu, koordinuje jej pripomienkovanie ostatnými členskými štátmi a držiteľmi originálneho lieku ako aj generík. Výsledkom hodnotiacej procedúry je záverečná hodnotiacia správa a schválený Core Safety Profile (CSP = základné požadované informácie o bezpečnosti lieku), podľa ktorého sú firmy povinné urobiť adekvátne zmeny v SPC:

- firma pripraví jeden PSUR raz za tri roky
- rovnaký PSUR predloží v rovnakom čase v celej EÚ (kde je liek registrovaný)
- EU HBD sa použije tiež pre relevantné generické lieky
- generické firmy môžu pripraviť spoločný PSUR

- harmonizácia informácií v SPC v rámci EÚ

Zavedením harmonizácie IBD a projektu PSUR work sharing sa v rámci EÚ bude prehodnocovať bezpečnosť jednotlivých liekov v rovnakom časovom horizonte, čím sa dosiahne vyššia kontrola nad bezpečným používaním liekov v klinickej praxi:

V súčasnosti má 656 liečiv schválené EU HBD (EU Harmonised Birth Day = európsky harmonizovaný deň narodenín lieku).

Do tohto projektu nie sú zaradené rastlinné lieky, homeopatiká, vakcíny, krvné produkty a lieky registrované pred decembrom 1976.

Slovensko je referenčným štátom pre hodnotenie PSUR pre nasledujúcich 8 liečiv:

liečivo (INN)	Alokovaný P-RMS / číslo procedúry	Štart hodnotenia	Predbežná hodnotiaca správa	Draft záverečnej hodnotiacej správy	Záverečná správa + schválený text CSP
sertraline	SK/H/PSUR/0001/002	30.06.2008	08.08.2008	12.09.2008	24.11.2008
carteolol	SK/H/PSUR/0002/001	24.11.2008	02.01.2009	07.05.2009	* apríl 2009
atenolol + chlortalidone	SK/H/PSUR/0003/001	12.12.2008	29.01.2009	06.11.2009	31.12.2009
granisetron	SK/H/PSUR/0004/001	06.04.2009	05.02.2010		
terbinafine	SK/H/PSUR/0005/001	05.01.2010			
felodipine	SK/H/PSUR/0006/001				
lomustine	SK/H/PSUR/0007/001				
spirapril	SK/H/PSUR/0008/001	25.11.2009	04.01.2010		