

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. XX, брой 2, 2016

**ПРЕПОРЪКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ РЯДКА МОЗЪЧНА ИНФЕКЦИЯ ПМЛ (ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕВКОЕНЦЕФАЛОПАТИЯ) ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С TECFIDERA**

стр. 1

**АКТУАЛИЗИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ЗА СВЕЖДАНЕ ДО МИНИМУМ НА РИСКА ОТ МОЗЪЧНА ИНФЕКЦИЯ - ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕВКОЕНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ) СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С TYSABRI (НАТАЛИЗУМАБ)**

стр. 2

**ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА НА ФУЗАФУНГИН, СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ОРОМУКОЗНО И НАЗАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ**

стр. 4

## ЕВРОПЕЙСКИ СТРУКТУРИ И ТЕХНИТЕ РОЛИ В РЕГУЛАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВАТА, СВЪРЗАНИ С БЕЗОПАСНОСТТА

\* PRAC - Комитет за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност към ЕМА (Европейска агенция по лекарствата). Комитетът отговаря за оценката на проблемите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба, като прави набор от препоръки. В зависимост от процедурата на разрешаване тези препоръки се изпращат за позиция към CMDh (когато разрешенията са издадени по национални процедури) или за становище към CHMP (когато поне едно от разрешенията е издадено по централизирана процедура).

\*\*CMDh - координационна група за процедури по взаимно съгласие и децентрализирани процедури. CMDh е група с представителство на всички държави-членки на ЕС заедно с Исландия, Лихтенщайн и Норвегия, с дейности включващи осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствени продукти, разрешени чрез национални процедури в целия ЕС. Според Европейското лекарствено законодателство приемането с консенсус от CMDh на позиция по даден въпрос се следва от автоматично прилагане на позицията от всички държави членки, в които са разрешени разглежданите лекарствени продукти. В останалите случаи въпросът се отнася към Европейската Комисия, която изготвя правно обвързващо решение за всички държави-членки

CHMP - Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина към Европейската агенция по лекарствата. Когато разглежданият проблем, свързан с безопасността, касае лекарствен продукт, разрешен по централизирана процедура, препоръките на PRAC се насочват към този комитет за приемане на окончателно становище. Становището на CHMP винаги се препраща към Европейската комисия, която приема правно обвързващо решение по съответния казус.

## ПРЕПОРЪКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ РЯДКА МОЗЪЧНА ИНФЕКЦИЯ ПМЛ (ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕВКОЕНЦЕФАЛОПАТИЯ) ПРИ ЛЕЧЕНИЕ С TECFIDERA

Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) направи нови препоръки към лекарите и пациентите за минимизиране на риска от прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациенти с множествена склероза, лекувани с лекарствения продукт Tecfidera (диметил fumarat). Препоръките са част от промяна в разрешението за употреба на продукта, която очаква одобрение от Европейската комисия.

### Представяне на проблема

ПМЛ е рядка мозъчна инфекция, причинена от John Cunningham (JC) вирус. Този вирус се среща много често сред населението като цяло и обикновено е безвреден. Въпреки това, при лицата, чиято имунна система е изложена на риск може да доведе до ПМЛ, със симптоми, които могат да бъдат подобни на тези на множествена склероза, и това може да доведе до тежка инвалидност или смърт.

Досега са наблюдавани 3 случая на ПМЛ при пациенти, лекувани с Tecfidera, при които не е прилагано предшествашо лечение с други лекарства, за които се знае, че са свързани с риск от развитието на ПМЛ. Тези случаи са възникнали след продължително лечение при пациенти, които са имали много ниски нива на лимфоцитите, през продължителен период от време. Известно е, че много ниски нива на лимфоцитите могат да се наблюдават в малък процент от пациентите, приемащи Tecfidera. След съобщаването на първия случай на ПМЛ през ноември 2014 г., ЕМА започна преразглеждането на този риск. В хода на прегледа CHMP потърси съвета на експерти в областта на неврологията, вирусологията и имунологията и изслуша представители на пациентите. Fumaderm и Psorinovo са два лекарствени продукта, съдържащи едно и също активно вещество - диметил fumarat. Те са разрешени за употреба съответно в Германия и Холандия за лечението на псориазис и подлежат на същите предпазни мерки и предупреждения като Tecfidera.

### Информация и препоръки за медицинските специалисти

Лимфопенията е известен и често срещан нежелан ефект при лечение с Tecfidera. Три случая на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) са наблюдавани до момента с Tecfidera в условията на продължителна (над 6 месеца) тежка лимфопения. ПМЛ е опортюнистична инфекция, причинена от John Cunningham (JC) вирус, който може да доведе до тежка инвалидност или дори до фатален изход.

След прегледа на цялата налична информация относно риска от ПМЛ, ЕМА препоръчва следните мерки за свеждане до минимум на този риск:

- Преди започване на лечение с Tecfidera, трябва да се осигури изследване на пълна кръвна картина, включително брой на лимфоцитите и изходно образно изследване с ядрено магнитен резонанс- ЯМР, (обикновено направено в рамките на 3-те предходни месеца) с цел сравнение. След започване на лечението, пълна кръвна

картина, включително лимфоцити трябва да се назначава на всеки 3 месеца.

- Ако по време на лечението с Tecfidera броят на лимфоцитите спадне под  $0.5 \times 10^9/L$  за повече от 6 месеца, съотношението риск-полза за продължаване на лечението с Tecfidera трябва да се преразгледа в контекста на съществуващите терапевтични алтернативи. Клиничните фактори и оценката на всички лабораторни и образни изследвания могат да бъдат включени като част от това преразглеждане. Ако лечението с Tecfidera бъде преустановено, броят на лимфоцитите трябва да се следи внимателно, до пълното им възстановяване.
- ПМЛ може да се наблюдава само в присъствието на JC вирусна инфекция. Ако се направи изследване за анти-JC вирусни антитела, следва да се има предвид, че влиянието на лимфопенията върху достоверността на такива тестове не е проучвана при пациенти, лекувани с Tecfidera. Лекарите трябва да имат предвид, че отрицателен анти-JC тест (при нормален брой лимфоцити) не изключва възможността за последващо заразяване с вирус JC.
- По време на лечението с Tecfidera, необходимостта от по-нататъшни изследвания с ЯМР трябва да се обмисля в съответствие с националните и местните препоръки. Извършването на ЯМР може да се разглежда като част от повишената бдителност при пациенти, с повишен риск от ПМЛ. В случай на клинично съмнение за ПМЛ, ЯМР трябва да се извърши веднага за диагностично изясняване.
- Ако лечението продължава при пациенти с тежка продължителна лимфопения, тези пациенти трябва да се считат в по-голям риск за ПМЛ и трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на нова неврологична дисфункция (напр. моторна дисфункция, когнитивни или психиатрични симптоми).
- В случай, че се подозира развитието на ПМЛ, лечението с Tecfidera трябва да се преустанови незабавно и трябва да бъдат извършени допълнителни оценки за диагностично изясняване.
- Не са провеждани проучвания за оценка на ефикасността и безопасността на Tecfidera при преминаване на пациентите от други болест-модифициращи терапии към Tecfidera. Ролята на предварителна имunosупресивна терапия за развитието на ПМЛ при пациенти, лекувани с Tecfidera е неизвестна. При преминаване от друга болест-модифицираща терапия към Tecfidera, полуживотът и начинът на действие на другата терапия трябва да се имат предвид за да се избегне допълнителен адитивен ефект върху имунната система, като в същото време се цели намаляване на риска от реактивиране на заболяването.

Информацията за лекарствения продукт Tecfidera ще бъде актуализирана в съответствие с горните препоръки.

### Въпроси за самооценка

1. Тежка и продължителна лимфопения, при пациенти на лечение с Tecfidera, се счита за повишен риск от развитие на ПМЛ - Вярно/Невярно

2. Броят на лимфоцитите по време на лечение с Tecfidera трябва да се проследява на всеки три месеца - Вярно/Невярно

### АКТУАЛИЗИРАНИ ПРЕПОРЪКИ НА ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ЗА СВЕЖДАНЕ ДО МИНИМУМ НА РИСКА ОТ МОЗЪЧНА ИНФЕКЦИЯ - ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕВКОЕНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ) СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ С TYSABRI (НАТАЛИЗУМАБ)

Рискът от развитие на ПМЛ при лечение с Tysabri (Натализумаб) е обект на стриктно наблюдение и често актуализирани препоръки на ЕМА за намаляване на този риск чрез ранно откриване на ПМЛ и съответно подобряване на прогнозата за пациентите. Последните, направени препоръки по този проблем са резултат от поискания през май 2015 г. арбитраж от Европейската Комисия по чл. 20 на Регламент No 726/2004. Целта на този арбитраж е да се обединят всички налични данни и да се направят подходящите препоръки за минимизирането на риска от ПМЛ при лекуваните с Tysabri. Направените препоръки от Комитета за оценка на риска в проследяване на лекарствената безопасност PRAC са потвърдени от CHMP. Те се основават на факта, че ранно откритите, включително безсимптомни форми на ПМЛ имат значително по-добра прогноза, поради което е необходимо своевременно определяне на пациенти с по-висок риск и по-стриктното им проследяване, както и наблюдение на пациентите след прекратяване на лечение с Tysabri.

### Представяне на проблема

Безсимптомни случаи на ПМЛ могат да бъдат открити чрез ЯМР. Съществува съгласие между експертите в областта на изследване с ядрено-магнитен резонанс и тези в областта на множествена склероза, че съкратените протоколи дават възможност за по-кратки процедури и по-малко натоварване за пациенти, подложени на сканиране, като същевременно позволяват идентифицирането на ПМЛ лезии.

Всички пациенти, приемащи Tysabri трябва да преминат пълен ЯМР най-малко веднъж годишно, но въз основа на новите данни, ЕМА препоръчва сега за пациенти с висок риск от ПМЛ по-чести ЯМР (например на всеки 3 до 6 месеца), извършени с помощта на опростени протоколи. Ако се открият лезии, предполагащи наличие на ПМЛ, протокола за ЯМР следва да бъде разширен, за да включва "контрастно усилен T1 - претеглен ЯМР", и да се обмисли изследване на гръбначномозъчната течност за наличие на JC вирус.

Нови данни от големи клинични изпитвания показват, че при пациенти, които не са били лекувани с имunosупресори преди започване на Tysabri, нивото на антитела срещу JC вирус ("анти-тяло индекс,") в кръвта корелира с нивото на риск за ПМЛ. В светлината на новите доказателства, пациентите се считат с по-висок риск от развитие на ПМЛ, ако те:

- са с положителен тест за JC вирус, и
- са били лекувани с Tysabri за повече от 2 години, и
- са използвали имunosупресор, преди да започнат лечение с Tysabri, или не са използвали имunosупресори, но имат висок индекс на анти-JCV антителата.

При пациенти с висок риск, лечението с Tysabri трябва да продължи само ако ползите надвишават рисковете.

Ако има съмнения за ПМЛ по всяко време, лечението с Tysabri трябва да се спре, до изключване на ПМЛ.

### Резюме на препоръката към медицинските специалисти на ЕМА

Известни рискови фактори за развитие на ПМЛ при пациенти, лекувани с Tysabri са наличието на антитела срещу JC вирус; лечение с Tysabri за повече от две години и предхождащо прилагане на имunosупресори. Обобщените данни от големи клинични проучвания показват, че при пациенти без предварителна имunosупресивна употреба, нивото на индекса анти - JC вирус антитяло корелира с риска за ПМЛ. Въз основа на тези данни, са предоставени актуализирани оценки на риска за ПМЛ при пациенти, положителни за JC вирус антитела и лекувани с Tysabri, както е показано в таблица 1 по-долу:

Таблица 1: Оценки за ПМЛ риска на 1000 пациенти положителни за анти - JC вирус антитела \*

Продължителност на употребата на Tysabri	Без предхождаща употреба на имunosупресори				В случай на предхождаща употреба на имunosупресори
	Без стойност на индекса	Индекс $\leq 0,9$	Индекс $>0,9 \leq 1,5$	Индекс $>1,5$	
1 - 12 месеца	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 месеца	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 36 месеца	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 месеца	4	0,4	2	7	8
49 - 60 месеца	5	0,5	2	8	8
61 - 72 месеца	6	0,6	3	10	6

\*Данни от ръководството, предназначено за лекари при лечение с Tysabri

Актуализираните оценки на риска по-горе показват, че рискът от развитие на ПМЛ е малък и по-нисък, отколкото преди се е очаквало, при стойности на антитяло индекс 0.9 или по-малък, и се увеличава значително при пациенти с индексни стойности над 1.5, които са били лекувани с Tysabri повече от 2 години. При пациенти, които са дали отрицателни резултати за антитела към JC вируса, оценката на риска за ПМЛ остава непроменена - 0.1 за 1000 пациенти.

По-детайлна информация за стратификацията на риска, диагнозата и лечението на ПМЛ са предоставени в ръководството за лекари, предписващи Tysabri, което се предоставя от фармацевтичната компания, предлагаща продукта.

#### Медицинските специалисти трябва да следват следните препоръки:

- Преди започване на лечението с Tysabri, пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат информирани за риска от ПМЛ. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако считат, че тяхното заболяване се влошава, или ако забележат нови или необичайни симптоми.
- Преди започване на лечението трябва да има налични изходни данни от ЯМР (обикновено проведено в рамките на 3 месеца) като референция и трябва да се определи изходното ниво на анти - JCV тест за антитела за да се направи ПМЛ стратификация на риска.
- По време на лечението с Tysabri, пациентите трябва да се проследяват на редовни интервали от време за признаци и симптоми на нова неврологична дисфункция, както и да

се извършва пълно ЯМР изследване на мозъка най-малко веднъж годишно, докато трае лечението.

- За пациенти с повишен риск от ПМЛ, се препоръчват почести ЯМР изследвания (например на всеки 3-6 месеца), като се използва съкратен протокол (например FLAIR, T2-претеглен и DW изображения), тъй като по-ранно откриване на ПМЛ при асимптоматични пациенти е свързано с подобряване на прогнозата за тях.
- ПМЛ трябва да се има предвид при диференциалната диагноза на всеки пациент с неврологични симптоми и/или нови мозъчни лезии на ЯМР. Има съобщения за случаи на асимптоматична ПМЛ, основаващи се на данни от ядрено-магнитен резонанс и положителен тест за ДНК на JCV в цереброспиналната течност (CSF).
- Ако има съмнение за ПМЛ, протоколът на ЯМР следва да бъде разширен, като включи контрастно усилване с T1 - претеглени изображения и тестване на CSF за наличие на JC вирусна ДНК с помощта на свръхчувствителни PCR.
- Ако се подозира ПМЛ, лечението с Tysabri трябва да се спре, докато не се изключи ПМЛ.
- Изследване за антитела на вируса - Anti - JC трябва да се прави на всеки 6 месеца при антитяло-отрицателни пациенти. Пациенти, които имат ниски стойности на индекса и нямат анамнеза за предходно използване на имunosупресивно средство трябва също да бъдат изследвани на всеки 6 месеца, до достигане на 2 години от началото на лечението с Tysabri.

- След 2 годишно лечение, пациентите трябва да бъдат отново информирани за риска от ПМЛ при лечение с Tysabri.

Пациентите и обгрижващите ги трябва да бъдат съветвани да продължат да бъдат бдителни за риска от ПМЛ за срок до 6 месеца след прекратяване на лечението с Tysabri.

#### Въпроси за самооценка

3. За пациенти с повишен риск от ПМЛ, се препоръчват по-чести ЯМР изследвания (например на всеки 3-6 месеца), като се използва съкратен протокол - Вярно/Невярно

4. Изследване за анти - JC вирус антитела трябва да се прави на всеки 6 месеца при антитяло-отрицателни пациенти - Вярно/Невярно

### ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЯТА ЗА УПОТРЕБА НА ФУЗАФУНГИН, СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА ОРОМУКОЗНО И НАЗАЛНО ПРИЛОЖЕНИЕ

#### Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

С единодушно решение на 31.03.2016 г. Координационната група за децентрализирани и процедури по взаимно признаване (CMDh\*\*), прие препоръката на PRAC\* за прекратяване на разрешенията за употреба в рамките на Европейския съюз на лекарствени продукти, съдържащи фузафунгин, предлагани на фармацевтичния пазар като Bioparox/Locabiotol/Locabiosol/Fusaloyos; nasal/oromucosal spray, solution.

#### Представяне на проблема

Фузафунгин е лекарство с антибиотични и противовъзпалителни свойства в лекарствена форма спрей за нос и устна кухина. Използван е в лечението на следните инфекции на горните дихателни пътища: синусит, ринит, ринофарингит, тонзилит и ларингит. Лекарствата, съдържащи фузафунгин се предлагат в държавите на Европейския съюз в продължение на повече от 50 години.

Прегледът на лекарствата, съдържащи фузафунгин започна на 11 септември 2015 г. по искане на Италия по процедурата на член 31 от Директива 2001/83/ЕС във връзка с повишена честота на докладване на сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилактични реакции, в редки случаи с фатален изход.

Прегледът на рисковете и ползите беше направен от PRAC. Комитетът установи, че мнозинството от сериозните реакции на свръхчувствителност, настъпват скоро след употребата на лекарството и включват бронхоспазм. Въпреки, че тези реакции са редки, те могат да бъдат животозастрашаващи и в допълнение не са идентифицирани никакви мерки, които могат да намалят този риск.

По отношение на ползите от употребата, PRAC разгледа всички налични данни за ефикасност, включително тези след първоначалното разрешение за употреба. Направеното заключение е, че доказателствата за благоприятни ефекти на фузафунгин във всички одобрени показания са слаби и не са клинично значими. В допълнение, въпреки че не са налице достатъчно доказателства

за потенциален риск от предизвикване на бактериална резистентност, рискът от кръстосана резистентност не може да се изключи.

Като се има предвид лекия и самоограничаващ характер на заболяванията на горните дихателните пътища, PRAC счита, че ползите от фузафунгин не надвишават наблюдаваните рискове. Използването на фузафунгин не се поддържа от никое клинично ръководство. Препоръката на PRAC е направена след проведени консултации с Педиатричния научен комитет на ЕМА и с европейски експерти в областта на антибактериалните лекарства.

#### Препоръки към медицинските специалисти

Медицинските специалисти следва да информират интересуваните се пациенти за това, че разрешението доскоро в България лекарствено средство Bioparox вече не се предлага; да разяснят причините за прекратяване на разрешенията за употреба на фузафунгин, съдържащи лекарства и да ги насочат към използване на алтернативно лечение.

#### Въпроси за самооценка

5. Съображенията на PRAC за прекратяване на разрешението за употреба са свързани със сериозни алергични реакции и ограничени данни за ефект - Вярно/Невярно

### НОВИ ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

За Ваша информация представяме списък с ПСМС съгласувани от ИАП през 2016 г. за последващо разпространение от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ):

№	Лекарствен продукт	Относно	ПРУ
1	Моех (moexipril hydrochloride)	Прекратяване на доставките	UCB Pharma GmbH
2	Tecfidera (dimethyl fumarate)	Нови мерки за свеждане до минимум на риска от ПМЛ-засилено наблюдение и правила за спиране на приема	Biogen Idec Ltd
3	Aspirin C (Acetylsalicylic acid)	Техническа грешка в одобрена Листовка за пациента	Bayer AG.
4	Erivedge (vismodegib)	Риск от преждевременна фузия на епифизите	Roche Registration Ltd
5	Thalidomide Celgene (thalidomide)	Риск от вирусно реактивиране и белодробна хипертония	Celgene Europe Limited
6	Noxafil (posaconazole)	Несъответствие между количеството натрий посочено в КХП и в Листовката за пациента	MSD Ltd
7	Armisarte (pemetrexed)	Риск от наличие на видими частици	Actavis Group PTC ehf

Ако имате интерес към някое от тези ПСМС или смятате, че би трябвало да сте негов адресат, можете да се свържете с нас чрез посочените по-долу данни за обратна връзка.

#### Отговори на въпросите за самооценка

1. - Вярно; 2. - Вярно; 3. - Вярно; 4. - Вярно; 5. - Вярно

**Призив за съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции свързани с употребата на лекарствени продукти!**

Уважаеми медицински специалисти, бихме искали да Ви напомним, че сте задължени, съгласно изискванията на действащия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, да съобщавате незабавно на притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставяте при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Можете да направите съобщение за нежелана лекарствена реакция по един от следните начини:

- попълване и изпращане на уеб-базирания формуляр online или негова разпечатка по пощата;
- може да съобщите първоначалната информация по случая и в писмо, изпратено по пощата, по факс: +359 2 890 34 34 или на тел: +359 2 890 34 17

Пациентите могат да съобщават нежелани лекарствени реакции по всяко време на медицинските специалисти или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ).

За допълнителни разяснения и въпроси свързани с проследяването на лекарствената безопасност можете да се обадите в отдел „Лекарствена безопасност“ към Изпълнителна агенция по лекарствата на тел: +359 2 890 34 17.

**Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ):**

**София 1303, ул. Дамян Груев №8;**

**тел.: +359 2 890 34 17; факс: +359 2 890 34 34; e-mail: bda@bda.bg**

## **Нежелани лекарствени реакции**

Изработен в отдел „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ

**Редакционна колегия:** Д-р Мария Попова, Д-р Юлиян Ефтимов, маг. фарм. Дияна Петрова, маг. фарм. Виолета Гетова, Консултант на броя: Д-р Станислав Янев.

**Техническо изпълнение и печат:** „Яшови“ ЕООД

**За контакти:** София 1303, ул. „Д. Груев“ № 8,

Тел.: +359 2 890 34 17, Факс: +359 2 890 34 34

E-mail: [pharmacovig@bda.bg](mailto:pharmacovig@bda.bg); [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

ISSN1310-5779