

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XX, брой 3, 2016

**ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА)
ПОТВЪРЖДАВА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА НАМАЛЯВАНЕ
НА РИСКА ОТ КЕТОАЦИДОЗА ПРИ УПОТРЕБА НА
SGLT2 ИНХИБИТОРИ**

стр. 1

**МЕТФОРМИН-АСОЦИИРАНА ЛАКТАТНА АЦИДОЗА
(MALA) - НАПОМНЯНЕ**

стр. 2

**МЕТФОРМИН И ПЕРСОНАЛИЗИРАНА МЕДИЦИНА -
ОЩЕ ЕДИН АРГУМЕНТ ЗА ПОВИШЕНО ВНИМАНИЕ**

стр. 3

**ПРОМЯНА В ИНФОРМАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ
ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БРОМХЕКСИН ИЛИ
НЕГОВИЯ МЕТАБОЛИТ АМБРОКСОЛ ВЪВ ВРЪЗКА
С УВЕЛИЧЕН БРОЙ НАБЛЮДАВАНИ СЛУЧАИ НА
СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ И КОЖНИ РЕАКЦИИ**

стр. 3

**ТИРОЗИН-КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ (ТКИ) - РИСК
ОТ РЕАКТИВАЦИЯ НА ХЕПАТИТ В ВИРУСНАТА
(НВУ) ИНФЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧНИ НОСИТЕЛИ**

стр. 3

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.

ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ПОТВЪРЖДАВА ПРЕПОРЪКИТЕ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ КЕТОАЦИДОЗА ПРИ УПОТРЕБА НА SGLT2 ИНХИБИТОРИ

Представяне на проблема

Инхибиторите на натриево-глюкозния ко-транспортен - 2 (SGLT2) са лекарства, използвани за лечение на диабет тип 2. Те блокират действието на транспортера SGLT2, експресиран в проксималните бъбречни тубули и отговорен за по-голямата част от реабсорбцията на филтрираната глюкоза в тубулния лумен. Така се постига понижаване на високите концентрации на глюкоза в плазмата посредством независим от инсулина механизъм при пациенти с диабет тип 2. Към групата на SGLT2 инхибиторите принадлежат dapagliflozin, canagliflozin и empagliflozin, предлагани като монопрепарати под търговските имена: Invokana, Jardiance, Forxiga, Edistride и като комбинации с метформин под търговски имена: Vokanamet, Xigduo, Synjard, Ebymect.

Прегледът на SGLT2 инхибиторите е инициран през юни 2015 г. от Европейската комисия, в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Причината за това са съобщения за редки случаи на кетоацидоза, включително животозастрашаваща при пациенти с диабет тип 2, лекувани с представители на класа лекарства SGLT2 инхибитори, които са протекли атипично, без очакваните високи стойности на кръвната захар. Прегледът е осъществен от PRAC*, който издава редица препоръки, впоследствие потвърдени от CHMP**. Те водят до промяна в информацията за лекарствените продукти, съдържащи SGLT2 инхибитори, а именно: включване на диабетната кетоацидоза като рядка нежелана реакция (засягаща до 1 на 1 000 пациенти) и поредица от препоръки за ранното разпознаване на това сериозно усложнение на диабета и намаляване на риска от възникването му. Прегледът потвърждава позитивното съотношение на ползите и рисковете на SGLT2 инхибиторите при пациенти с диабет тип 2 и прави важното напомнящо уточнение, че тази група лекарства не е одобрена за лечение на пациенти с диабет тип 1 (сред разглежданите случаи има описана кетоацидоза при употреба на SGLT2 инхибитори при пациенти с диабет тип 1, което е извън одобрените показания)

Резюме на препоръката на ЕМА към медицинските специалисти

- Редки случаи на диабетна кетоацидоза, включително животозастрашаващи, са наблюдавани при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори за лечение на диабет тип 2. Част от тези случаи са били нетипични като пациентите са имали само умерено повишени нива на кръвната захар. Някои от разглежданите случаи на атипична кетоацидоза се проявяват по време на използване извън одобрените показания (off label) и при клинични проучвания с пациенти с диабет тип 1.
- Винаги трябва да се има предвид риска от развитие на диабетна кетоацидоза при пациенти, приемащи SGLT2 инхибитори, които имат неспецифични симптоми като гадене, повръщане, анорексия, коремна болка, прекомерна жажда, затруднено дишане, объркване, необичайна умора или сънливост.

- Необходимо е пациентите да бъдат информирани за признаците и симптомите на диабетна кетоацидоза и да бъдат съветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако развият такива признаци и симптоми.
- Лечението със SGLT2 инхибитори трябва да се спре незабавно, ако се предполага или е потвърдена диабетна кетоацидоза и да не се възобновява, освен ако не бъде идентифициран и съответно отстранен друг фактор за настъпване на диабетна кетоацидоза.
- Необходимо е временно спиране на лечението със SGLT2 инхибитори при пациенти, подложени на големи хирургични процедури или хоспитализирани поради остри сериозни състояния. Лечението може да бъде възобновено, след като пациента бъде стабилизирал.
- Изисква се повишено внимание при пациенти с рискови фактори за кетоацидоза и надлежно информиране на болните за тези фактори. Те включват: нисък резерв на инсулин-секретиращи клетки, внезапно намаляване на дозата на инсулина, повишена нужда от инсулин (поради болест, операция или злоупотреба с алкохол) и условия, които ограничават приема на храна или могат да доведат до тежка дехидратация.
- На медицинските специалисти се напомня, че SGLT2 инхибиторите са разрешени **само** за лечение на диабет тип 2.

Въпроси за самооценка

1. *SGLT2-инхибиторите са показани за лечение на диабет тип 1. - Вярно/Невярно*
2. *При предстоящи големи хирургични процедури или хоспитализация по повод остро сериозно заболяване, приемът на SGLT2-инхибиторите трябва временно да се преустанови. - Вярно/Невярно*

МЕТФОРМИН-АСОЦИИРАНА ЛАКТАТНА АЦИДОЗА (MALA) - НАПОМНЯНЕ

Лактатната ацидоза е рядко, но много сериозно метаболитно усложнение (висока честота на смъртност, ако не се приложи своевременно лечение). Наблюдавана е при редица патологични процеси като най-общо може да се дължи на повишаване на нивата на лактат поради засилена продукция; намалено отделяне или комбинация от двете. Повишени нива на лактат могат да се наблюдават при състояния на шок, сепсис, сърдечен арест, травма, гърчове, исхемия, диабетна кетоацидоза, дефицит на тиамин, злокачествено заболяване, чернодробна дисфункция, генетични заболявания, токсини, и лекарства.

Отдавна известен и многократно подчертаван в продукто-вата информация на метформин, е фактът, че лактатната ацидоза може да се появи поради акумулиране на метформин. Такова усложнение може да се очаква при диабетици с тежка бъбречна недостатъчност или остро влошаване на бъбречната функция. Специално внимание следва да се обърне на ситуации, при които бъбречната функция може да се наруши, например в случай на дехидратация или при започване на антихипертензивна терапия или лечение с диуретици и когато се започва лечение с несте-

роидни противовъзпалителни средства. При настъпване на остри състояния, свързани с влошаване на бъбречната функция, приложението на метформин трябва временно да се преустанови. При лечение с метформин е необходимо да се прави оценка на други, свързани рискови фактори, като лошо контролиран диабет, кетоза, продължително гладуване, прием на голямо количество алкохол, чернодробна недостатъчност и всяко състояние, свързано с хипоксия като: респираторна недостатъчност, декомпенсирана сърдечна недостатъчност, остър инфаркт на миокарда, шок.

Въпреки че гореспоместената предупредителна информация присъства в продукто-вата информация на всички метформин, съдържащи лекарствени продукти, през 2015 г. Клиниката по Спешна токсикология на ВМА отчита рязко увеличаване на случаите на остра лактатна ацидоза при пациенти в напреднала възраст, лекувани с метформин. Във връзка с това Началникът на военномедицинска академия, бригаден генерал член-кор проф. Николай Петров, изпрати писмо, адресирано до редица участници в лечебния процес, сред които всички университетски болници в страната, Българска диабетна асоциация, Асоциация българска клинична токсикология и др. Поради сериозността на проблема, близо година по-късно, поместваме важните препоръки от писмото на проф. Н. Петров с цел напомняне за проблема и за препоръчаното поведение.

“Наблюдаваните клинични симптоми не водят до първоначална директна връзка между приеман от пациента метформин-съдържащ лекарствен препарат и установената метаболитна ацидоза. Развива се остра бъбречна недостатъчност (често пъти пациентите постъпват в състояние на такава), промени в съзнанието (до кома) и тежки нарушения в хемодинамиката.

За поставяне на диагнозата е необходимо освен изследване на алкално-киселинното равновесие (обикновено pH по-ниско от 7.2) и измерване на нивото на лактат в кръвта (често се отчитат екстремно високи стойности, по-високи от 10 mmol/l). При възможност за токсикологичен анализ на кръв се установяват токсични концентрации на метформин (20-50mcg/ml при терапевтична концентрация по-ниска от 1mcg/ml). Високата концентрация на метформин и лактат при нарушена (и особено при липсваща бъбречна функция) налагат максимално бързо извършване на извънтелесно почистване на кръвта и по токсикологични показания (метформин практически не се метаболизира и се екскретира основно през бъбреците). С напредване на интоксикацията се задълбочават нарушенията на хемодинамиката, което възпрепятства извършването на хемодиализа на по-късен етап.

Във връзка с превенцията на възникването на MALA, от анализа на случаите във ВМА, високорисков се явява приемът на метформин при пациенти в напреднала възраст, подложени на съпътстващо лечение с няколко лекарствени продукта, създаващи предпоставки за (и/или при заболявания, свързани с) намаляване на бъбречната функция и намаляване на екскрецията на метформин. При прием на дози близки и надвишаващи 3 гр. дневно, се създават условия за кумулиране на лекарствения продукт с риск от възникване на MALA. Необходимо е повишено внимание при предписването

и продължителното прилагане на медикамента при рискови пациенти (с придружаващи заболявания като хроничен алкохолизъм, бъбречни и чернодробни увреждания, сърдечна недостатъчност).“

В допълнение към това напомняне, ИАЛ Ви информира, че Европейската агенция по лекарствата започна преразглеждане на ограниченията в предписването на метформин при пациенти с бъбречна недостатъчност с цел хармонизиране на препоръките за дозиране при всички метформин, съдържащи продукти, което ще бъде задължително за всички държави на територията на ЕС. ИАЛ ще информира своевременно медицинските специалисти при завършването на това преразглеждане и ще оповести направените заключения от ЕМА.

МЕТФОРМИН И ПЕРСОНАЛИЗИРАНА МЕДИЦИНА - ОЩЕ ЕДИН АРГУМЕНТ ЗА ПОВИШЕНО ВНИМАНИЕ

В последните няколко години се натрупаха достатъчно експериментални и клинични данни, че генетична вариация в **органичния катионен транспортер (ОСТ1)** може да повлияе отговора към метформин.

ОСТ1 играе роля в чернодробния транспорт на метформин, но неговата роля в терапевтичните ефекти на лекарството, които включват активиране на AMP - активираната протеин киназа (AMPK), не са добре проучени. Последните изследвания показват, че човешкият ОСТ1 е силно полиморфен. Автори изследват дали ОСТ1 играе роля в действието на метформин и дали индивиди с ОСТ1 полиморфизми са с намален отговор към лекарството. В миши хепатоцити, заличаване на ОСТ1 довежда до намаляване на ефектите от метформин на AMPK фосфорилиране и глюконеогенеза.

В ОСТ1-дефицитни мишки глюкозо-понижаващите ефекти на метформин са напълно потиснати. Били са идентифицирани седем полиморфни варианта на ОСТ1, които показват намаляване на степента на транспорт на метформин. За отбелязване е, че ОСТ1-420del (алел с честота при около 20% в белите американци), показващ, че има нормална активност за моделни субстрати, има намалена активност за метформин. В клиничните проучвания, ефектите на метформин при тестовите за глюкозен толеранс са били значително по-слаби при лица, носещи полиморфни гени на ОСТ1 с намалената функция. Данните показват, че **ОСТ1 е важен за терапевтичното действие на метформин** и че генетична вариация в ОСТ1 може да допринесе за промяна в отговор на лекарството. П

ПРОМЯНА В ИНФОРМАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БРОМХЕКСИН ИЛИ НЕГОВИЯ МЕТАБОЛИТ АМБРОКСОЛ ВЪВ ВРЪЗКА С УВЕЛИЧЕН БРОЙ НАБЛЮДАВАНИ СЛУЧАИ НА СВРЪХЧУВСТВИТЕЛНОСТ И КОЖНИ РЕАКЦИИ

На 14.01.2016 г. Европейската Комисия излезе с решение за промяна в разрешението за употреба на лекарствени продукти, съдържащи амброксол и бромхексин, свързано с подсилване на информацията за възможни алергии и кожни реакции. Това

решение се основава на препоръка, направена от PRAC и приета с болшинство от CMDh.

Представяне на проблема

Разглеждането на профила на безопасност за амброксол и бромхексин се осъществи по искане на Белгийската агенция по лекарствата (AFMPS) след откриването на редица съобщения за случаи на алергични реакции и тежки кожни реакции (SCARs) при приложение на амброксол. Няколко случая на SCARs, които имат възможна причинно-следствена връзка с амброксол са обект на публикации в медицинската литература. Прегледът обхваща както амброксол, така и бромхексин, тъй като в организма, бромхексин се превръща в амброксол. Освен това за бромхексин също има получени съобщения за алергични реакции. След оценката на всички налични данни известният риск за алергични реакции беше препотвърден и преценен като малък. В допълнение беше идентифициран и малък риск от поява на сериозни кожни нежелани лекарствени реакции. Базирано на тези данни PRAC препоръча актуализиране на продуктовата информация на лекарствени продукти съдържащи амброксол и бромхексин.

Препоръка за медицинските специалисти

- При пациенти, лекувани с амброксол са съобщавани анафилактични реакции и тежки кожни реакции (SCARs), включващи еритема мултиформе (EM), синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)/токсична епидермална некролиза (TEN) и остра генерализирана пустулозна екзантема (AGEP).
- Тъй като амброксол е метаболит на бромхексин се счита, че рискът от анафилактични и тежки кожни реакции се отнася също и за бромхексин.
- Рискът от анафилактични и тежки кожни реакции е нисък, но точната честота не може да бъде определена.
- Пациентите трябва да бъдат посъветвани да спрат незабавно употребата на тези лекарства, ако се появят симптоми на прогресиращ кожен обрив.

ТИРОЗИН-КИНАЗНИ ИНХИБИТОРИ (ТКИ) - РИСК ОТ РЕАКТИВАЦИЯ НА ХЕПАТИТ В ВИРУСНАТА (HBV) ИНФЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧНИ НОСИТЕЛИ

Представяне на проблема

При хронични носители на HBV са наблюдавани случаи на реактивация на вируса на хепатит В след прилагане на продукти, съдържащи BCR-ABL ТКИ. Впоследствие, при някои от тези случаи са възникнали остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, които са довели до чернодробна трансплантация или до летален изход.

Препоръки за медицинските специалисти

- Преди започване на лечението с BCR-ABL ТКИ пациентите трябва да бъдат изследвани за наличие на HBV инфекция.
- Преди започване на лечение с ТКИ при пациенти с позитивна HBV серология (включително тези с активно заболяване), както и при пациенти с доказана HBV инфекция по

време на лечението, трябва да се проведе консултация с хепатолог и специалист с опит в лечението на HBV.

- Носителите на HBV, при които се налага лечение с BCR-ABL ТКИ, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на признаци и симптоми на активна HBV инфекция, както по време на самото лечение, така и в продължение на няколко месеца след неговото приключване.

Допълнителна информация

Последният обобщен преглед на данните от клинични проучвания и от постмаркетинговото наблюдение е показал, че след прилагане на BCR-ABL тирозин-киназни инхибитори може да настъпи реактивация на HBV при пациенти, които са хронични носители на HBV. Съобщените случаи показват, че реактивирането може да настъпи по всяко време на лечението с ТКИ. Някои от пациентите са имали документирана анамнеза за наличие на хепатит В, докато при други серологичният статус на изходно ниво е неизвестен. При реактивиране на HBV се установява повишено вирусно натоварване или позитивна серологична проба.

Възможен механизъм на реактивация на HBV

Реактивирането на HBV се приема за характерен ефект при лекарствения клас на BCR-ABL ТКИ, въпреки че механизмът и честотата му понастоящем са неизвестни. Една от работните хипотези за обяснение на патогенетичния механизъм е, че един от инициращите фактори при пациенти на химиотерапия е загубата на имунен контрол върху вирусната репликация. В контекста на химиотерапията, лимфоцитната функция се потиска и много ефекторни пътища, включително производството на вирусни инхибиторни цитокини като гама-интерферон и тумор некротизиращ фактор-алфа, се инхибират (Loomba и сътр. 2008 г.). Това позволява увеличаване на вирусната репликация и вирус-протеиновата експресия по повърхността на инфектираните хепатоцити. След като химиотерапията се прекрати или в периодите между химиотерапевтичните курсове, имунната система се възстановява, като лимфоцитната функция се подобрява. Цитотоксичните Т-клетки разпознават вирус пептид експресиращите хепатоцити и причиняват различно по степен чернодробно увреждане и некроза (Yang и др. 2010 г.). При пациенти, които са серонегативни, но имат детектируема анти-HBc, HBV DNA се среща рядко в кръвообращението, но често могат да се открият следи от нея в черния дроб, които е възможно да се активират, когато се потисне имунния отговор (Di Bisceglie и сътр. 2015 г.).

Предприети мерки за намаляване на риска до минимум

1. Съгласно препоръките на Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), Кратката характеристика на продукта (КХП) и Листовката (ЛП) на всички продукти, съдържащи BCR-ABL ТКИ са в процес на актуализация, чрез добавяне на одобрен хармонизиран текст, който да отразява тази нова информация, свързана с безопасността.

2. Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС) - в началото на м. юни беше отчетено приключването на кампани-

ята по разпространение на ПСМС за риска от реактивация на HBV, проведена от притежателите на разрешенията за употреба (ПРУ) на продуктите, съдържащи BCR-ABL ТКИ. Текстът на това съобщение беше съгласуван и одобрен от ИАП в края на март 2016 г. Според ангажираните ПРУ, това съобщение вече е достигнало до онколози, хематолози, управители на болнични аптеки, както и до българското дружество по онкологична фармация, дружеството по гастроентерология и дружеството по вирусология.

Следните лекарствени продукти, съдържащи BCR-ABL ТКИ са разрешени за употреба в ЕС:

- Иматиниб (**Glivec**);
- Дасатиниб (**Sprycel**);
- Нилотиниб (**Tasigna**);
- Босутиниб (**Bosulif**);
- Понатиниб (**Iclusig**).

Въпроси за самооценка

3. Носителите на HBV, при които се налага лечение с BCR-ABL ТКИ, трябва да бъдат внимателно проследявани за поява на признаци и симптоми на активна HBV инфекция, само по време на лечението - Вярно/Невярно

Отговори на въпросите за самооценка

1. - Невярно; 2. - Вярно; 3. - Невярно.

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 обаждате 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; www.bda.bg

ISSN1310-5779