

ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМЕА) ПРЕПОРЪЧА МЕРКИ ВЪВ ВРЪЗКА С КОНТАМИНАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ХЕПАРИН.

Исторически преглед на проблема: През март 2008 г. Изпълнителната агенция по лекарствата разпространи информация за първите случаи на лекарствени продукти, съдържащи хепарин, контаминирани със свръхсулфатиран хондроитинсулфат (<http://www.bda.bg/pharmacovig/heparin.pdf>). Присъствието на примеса бе открито след появата на случаи на хипотония и тежки алергични реакции, съобщени в Съединените щати и Германия. Примесът представлява замърсяване и не е резултат от производствения процес, поради което до този момент в Европейската фармакопея не са разработвани методи за контролирането му. Установена бе връзка с производители на активното вещество на територията на Китай, които са източник на суровина за много производители. В различни страни, сред които и България, бе направено блокиране на партиди лекарствени продукти, съдържащи хепарин, контаминиран със свръхсулфатиран хондроитинсулфат (СХС). Впоследствие бяха получени съобщения за контаминиране със същия примес на някои партиди от нискомолекулярния хепарин- еноксапарин. На 24 април 2008 г. Германия поиска научно становище от Комитета за лекарствени продукти в хуманната медицина (СНМР) към ЕМЕА за най-подходящите мерки, които държавите-членки могат да предприемат с оглед преодоляване на възникналия проблем.

Становище на СНМР:

СНМР реши, че не се налага промяна в информацията за продуктите, съдържащи хепарин (кратка характеристика на продукта, листовка, опаковка).

Становището на СНМР е съобразено от една страна с възникналия риск, а от друга с факта, че лекарствените продукти, съдържащи хепарин се използват в животозастрашаващи ситуации като: дълбоки венозни тромбози, нестабилна стенокардия, миокардни инфаркти, при хемодиализа и пр., поради което не бива да се допуска пазарен дефицит.

СНМР направи следните заключения:

- свръхсулфатиран хондроитин сулфат е открит в нефракционирани (стандартни) и нискомолекулярни хепарини;
- има връзка между контаминацията с високи нива на СХС и сериозните нежелани ефекти при някои пациенти, получавали контаминиран стандартен хепарин;
- в някои партиди на нискомолекулярния хепарин – еноксапарин също е открит в малка степен СХС, но не са наблюдавани подобни нежелани ефекти при приложението му.

СНМР приема проучванията на Кишимото¹ като добро доказателство за вероятен биологичен механизъм за обяснение на нежеланите реакции, предизвикани от присъствието на СХС. Последният може да индуцира тежки алергични реакции, главно чрез активиране на кинин-каликреиновата система, генериране на С3а и С5а и активиране на фактор XII. Все още не е ясно дали това е единственият механизъм, отговорен за съобщените анафилактоидни реакции, тъй като не може да бъде изключена ролята на алергичен механизъм, включващ участие на IgE, дегранулация на базофили или мастоцити, не зависещи от СХС или комбинация от двата механизма.

Все още няма достатъчно доказателства за оценка на ролята на дерматан сулфат, друг примес, открит в някои от лекарствените продукти.

Всички контаминирани лекарствени продукти, съдържащи нефракциониран хепарин, се блокират и изтеглят от територията на Европейския съюз. За територията на Европейския съюз като цяло се отчита, че няма опасност от пазарен дефицит при тези продукти.

Различен е подходът към еноксапарин, единствения нискомолекулен хепарин, за който до момента има данни за контаминиране. Цялостното изтегляне на контаминиран еноксапарин от пазара може да доведе до криза в снабдяването за държави, където той широко се прилага, и пациентите няма да са в състояние да продължат лечението си. Според становището на СНМР, **при необходимост, временно, докато се намери решение на проблема**, лекарите могат да продължат употребата на еноксапарин, съдържащ ниски нива на СХС (под 5-7%) при съблюдаване на следните мерки за намаляване риска от нежелани ефекти:

- препоръчва се избягване на интравенозното и интраартериалното приложение на еноксапарин и резервирането му за подкожно приложение.
- необходимо е стриктно проследяване на пациентите за симптоми на алергични реакции и провеждане на адекватна терапия;
- поради липса на данни за влиянието на СХС върху плода, е препоръчително на бременните жени да се прилагат алтернативни продукти или доказано неконтаминиран еноксапарин.

СНМР обсъди също дългосрочни подходи за намаляване на възможността от бъдещо контаминиране. Подчертано бе, че всяка проверка на веригата на доставяне на хепарин изисква координиран подход между европейските и международните партньори. Европейската комисия трябва да предприеме проучване относно промени на съществуващите законови и регулаторни рамки с цел засилване на контрола върху веригите на доставка.

В монографиите за хепарин в Европейската фармакопея трябва да бъдат включени тестове за СХС и други възможни контаминанти.

Състояние на проблема в България: До момента в ИАЛ не са постъпвали съобщения за поява на нежелани лекарствени реакции при употреба на нефракциониран хепарин, нискомолекулни хепарини или медицински изделия, обработвани с хепарин. В края на март агенцията изиска от притежателите на разрешения за употреба резултати от анализ на всички налични на пазара партиди хепарин за присъствие на СХС. Като временна мярка бе наложен предварителен контрол за наличие на примеса преди пускането на всяка отделна следваща партида на пазара.

На основание направените анализи на наличните на пазара партиди, поради наличие на СХС до този момент е предприето изтегляне на девет партиди хепарин натрий (<http://www.bda.bg/?c=2>).

За всички налични партиди еноксапарин на нашия пазар, притежателят на разрешението за употреба предостави анализи, които не налагат блокиране и/или изтегляне на партиди.

При така предприетите мерки не се очаква неконтролирано присъствие на контаминирани партиди хепарин на българския пазар. Към момента няма основание да се счита, че снабдяването на пазара ще се наруши поради наложените допълнителни мерки за сигурност. Изпълнителна агенция по лекарствата ще Ви информира в случай

на промяна в съществуващото положение, като междувременно призовава за завишена бдителност от страна на пациенти, медицински специалисти, засегнати фармацевтични компании и дистрибутори .

Обръщаме се към медицинските специалисти с призив за съобщаване на всеки случай на тежка алергична реакция при употреба на тези продукти. Важно е да бъдат упоменати също други възможни причини за появата ѝ; начин на протичане, продължителност; изход; всички приложени лекарства, точни данни за подозирания продукт, включително партиден номер.

Медицинските специалисти трябва да съобщават всички случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции на ИАЛ: София 1504 бул. “Янко Сакъзов “ №26 Изпълнителна агенция по лекарствата, телефон за връзка 9442368 и на притежателя на разрешението за употреба. Формулярът за докладване е наличен на интернет страницата на ИАЛ, включително за попълване on line: www.bda.bg

Пълният текст на становището на CHMP и изявлението на ЕМЕА с въпроси и отговори може да намерите на интернет адрес:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf>

<http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>