

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. VII, брой 2, 2002

## ЕРОЕТИН ALFA - ЕРИТРОБЛАСТОПЕНИЯ

### ЕРОЕТИН ALFA - ЕРИТРОБЛАСТОПЕНИЯ

В миналия брой на бюлетина ви информирахме за промени в лекарствената информация на Ерех (eroetin alfa) във връзка с наблюдаваните случаи на изолирана аплазия на червените кръвни клетки (еритробластопения). Заболяването се наблюдава рядко при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), провеждащи лечение с различни видове рекомбинантен еритропоетин. Честотата на еритробластопенията при пациенти с ХБН лекувани с Ерех (eroetin alfa) е нарастнала от  $<1/10\,000$  на  $1.14/10\,000$  едногодишни курса на лечение. За останалите видове рекомбинантен еритропоетин съобщенията са по-малко от 10. Въпреки това не може да се изключи групоспецифична реакция, поради което в лекарствената информация на всички продукти съществуват подобни предупреждения. До момента не е намерено достоверно обяснение на по-големия брой съобщения за еритробластопения свързана с употребата на Ерех, особено след 1998г.

Междувременно притежателят на разрешението за употреба на Ерех актуализира отново лекарствената информация за продукта - честота на нежеланата реакция, противопоказания, дозировка и начин на приложение.

- До 31 май 2002г. са получени общо 141 съобщения за позизирана еритробластопения при пациенти с ХБН лекувани с Ерех. При 114 от тях диагнозата е потвърдена чрез костно-мозъчна пункция. В 68 случая са установени и анти-еритропоетин антители. Честотата на нежеланата реакция, отчетена само за периода след 1998г. се изчислява на  $1.14/10\,000$ , но остава все още ниска (категория на редки нежелани реакции).
- При анализа на данните се отчита също, че появата на еритробластопения е свързана изключително с подкожното приложение на ероетин. По тези причини единственият препоръчан метод на приложение при пациенти на хемодиализа е интравенозен. За всички останали групи пациенти с ХБН интравенозното приложение на продукта е за предпочитане, когато е възможно, но без да се изключва подкожното приложение след внимателна преценка на съотношението полза/риск.
- Направен е и обстоен преглед на данните за значението на пътя на въвеждане на лекарството при определяне на дозировката. Резултатите от отделните проучвания варират в широки граници и не подкрепят препоръчаното до скоро редуциране на дозата на ероетин при подкожно приложение.
- За пациенти, които са развили аплазия на червените кръвни клетки по време на лечение с други видове рекомбинантен еритропоетин, употребата на Ерех или някакъв друг еритропоетин е противопоказана.
- Към предупрежденията се включват указания за незабавно прекъсване на лечението с Ерех в случай, че се диагностицира аплазия на червените кръвни клетки, както и за необходимостта от провеждане на изследване за наличие на антители. Пациентът не трябва да продължава лечението с друг лекарствен продукт поради наличието на кръстосана реакция на анти-еритропоетините антители с други еритропоетини.

### ХОРМОНАЛНА ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ - АКТУАЛИЗИРАНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

### ИНХИБИТОРИ НА НМГ- СОА РЕДУКТАЗА - МУСКУЛНИ НЕЖАЛНИ РЕАКЦИИ

### РОФЕСОХІВ - ПРОМЕНИ В ЛЕКАРСТВЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ

## ХОРМОНАЛНА ЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ - АКТУАЛИЗИРАНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

### Недоказан ефект върху сърдечно-съдовите заболявания

Хормоналната заместителна терапия (ХЗТ) с естрогени, приложени самостоятелно или в комбинация с прогестагени, е показана за лечение на менопаузалните симптоми като някои от продуктите се използват и за профилактика на остеопороза, свързана с естрогенен дефицит. Базирайки се на наблюденията от предишни епидемиологични проучвания и потенциално благоприятния ефект на естрогените върху липидния баланс и атеросклеротичните процеси, до скоро се считаше, че ХЗТ предотвратява развитието на коронарна атеросклероза и ИБС.

Резултатите от по-нови рандомизирани плацебо-контролирани клинични изпитвания не потвърждават тези очаквания. Проучванията показват тенденция за увеличаване на заболяемостта и смъртността от ИБС през първите една - две години приложение на ХЗТ. Според първите резултати от завършилото неотдавна проучване Здравна инициатива за жената (ЗИЖ) комбинираното приложение на конюгиран естроген и медрохпрогестерон ацетат (МРА) е довело до слабо повишение на риска от миокарден инфаркт и мозъчен инсулт, възлизащ на съответно 7 и 8 допълнителни случая на тези заболявания за всеки 10 000 жени, лекувани по тази схема за период от една година. Не е ясно дали употребата на други продукти за ХЗТ са свързани със същия риск.

### Венозен тромбоемболизъм

Рискът от развитие на венозен тромбоемболизъм (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия) по време на хормонална заместителна терапия е добре известен. Понякога проучванията потвърждават тези данни и показват, че абсолютният риск е малко по-висок от предишните до момента стойности от допълнителни 1-2 случая на ВТЕ на 10 000 пациенти годишно. Резултатите от ЗИЖ сочат, че абсолютният риск от венозни тромбоемболии възлиза на 18 допълнителни случая на 10 000 жени годишно.

Появата на такива нежелани реакции е по-вероятна през първата година от лечението.

### Карцином на млечната жлеза

Честотата на карцинома на млечната жлеза при жените на възраст между 50 и 70 години е 45:1000. Приетият до момента абсолютен риск от увеличаване на тази честота, свързано с приложението на ХЗТ в продължение на 5 години, се изразява в диагностицирането на 1 - 3 допълнителни случая на заболяването на всеки 1000 жени в същата възрастова група. Рискът се увеличава с продължителността на лечението като след 10 или 15 годишно приложение на ХЗТ възлиза съответно на 3-10 и 5-20 допълнителни случая на 1000 жени. Данните се отнасят както за самостоятелното лечение с естрогени, така и за комбинациите с прогестогени. Добавянето на прогестогени към терапията не намалява риска от развитие на рак на гърдата.

### Карцином на ендометриума

Установено е, че самостоятелното приложение на естрогени значително повишава риска от хиперплазия и карцином на ендометриума, поради което продължителната им употреба не се препоръчва при жени с интактна матка. Добавянето на прогестогени намалява, но не елиминира напълно този риск. Наличните до момента данни сочат, че повишеният риск се задържа и при продължително приложение на комбинирана ХЗТ.

Повишението на риска е клинично значимо след 5 годишно лечение. Според резултатите от проведените епидемиологични проучвания след 10 години на ХЗТ броят на допълнителните случаи с ендометриален карцином е 20 на 1000 жени, получавали естроген/прогестинова комбинация, в сравнение с очакваните 42 допълнителни случая при самостоятелно приложение на естрогени.

Самостоятелното естрогеново лечение може да стимулира остатъчните огнища на ендометриоза, поради което се препоръчва добавяне на прогестоген към терапията за жени с резидуална ендометриоза след хистеректомия.

Тези данни ще бъдат съответно

отразени в лекарствената информация на продуктите за ХЗТ разрешени за употреба в страната. Междувременно се препоръчва на лекарите да се въздържат от назначаване и продължаване на ХЗТ с цел профилактика на ИБС. Прекратяването на лечението трябва да се обсъди при появата на сърдечно-съдови нежелани събития. Противопоказание за приложението на ХЗТ са предишни потвърдени прояви на ВТЕ както и данни за активно или скорошно артериално тромбоемболично заболяване (напр. ангина пекторис или миокарден инфаркт). При жените с интактна матка се препоръчва добавянето на прогестоген за намаляване на риска от ендометриален карцином. При жени с тотална хистеректомия не се налага употребата на прогестоген, тъй като това не намалява риска от развитие на рак на гърдата.

Ref.: JAMA 2002; 288:3: 321-333  
Current Problems in Pharmacovigilance 28:1, April 2002  
Drug Safety 15:1, July 2002

## ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗА - МУСКУЛНИ НЕЖАЛНИ РЕАКЦИИ (atorvastatin, fluvastatin, pravastatin, simvastatin)

След изтеглянето от употреба на cerivastatin през 2001г. поради съобщените случаи на тежка, понякога фатална рабдомиолиза, Европейската агенция за оценка на лекарствата (ЕМЕА) с участието на експерти от различни страни започна сравнителна преоценка на мускулната токсичност на всички антихиперлипидемични лекарства - инхибитори на HMG-CoA редуктаза.

Резултатите от тази оценка потвърждават, че появата на мускулни увреждания, свързани с употребата на HMG-CoA редуктазни инхибитори е дозо-зависим, групово-специфичен ефект. Поради различия в тяхната фармакокинетика и липофилност, потенциалът за индуциране на мускулни нарушения варира между отделните продукти. Въпреки тези различия, наличните данни показват, че честотата на рабдомиолизата като нежелана реакция на посочените по-горе продукти е рядка (от порядъка на 1

случай на 100 000 пациенти за 1 година. Прогнозата зависи от степента на бъбречно увреждане. По принцип мускулните симптоми са обратими и преминават след спиране на лечението.

С оглед рационалната и безопасна употреба на тези лекарства бяха предложени и редица препоръки за актуализация на лекарствената информация. ИАП ще съдейства за своевременното отразяване на тези промени в одобрената за нашата страна информация за лекарствени продукти. Основните елементи на тези препоръки включват:

#### Преди лечението:

- Необходимо е особено внимание при предписването на статини при пациенти с предразполагащи към рабдомиолиза фактори. Нивата на креатинкиназата (СК) трябва да се определят предварително при пациенти с:

- *бъбречна недостатъчност*

- *хипотиреоидизъм*

- *лична или фамилна анамнеза за наследствени мускулни увреждания.*

- *предшестващи прояви на мускулна токсичност, свързана с употребата на статини или фибрати*

- *злоупотреба с алкохол*

- *възраст на пациентите над 70 год. и наличието на други предразполагащи към прояви на мускулна токсичност фактори.*

- В тези случаи рисковете на лечението трябва да бъдат добре преценени спрямо възможната полза. Препоръчва се внимателно проследяване на такива пациенти.

- Ако при предварителното изследване се установят повишени стойности на СК (>5 пъти над горна граница на нормата) употребата на статини не се препоръчва.

- Не съществуват научни основа-

ния за скринингово измерване на СК при други групи пациенти. Не са известни клинични или биологични маркери, които позволяват да се предвиди появата и тежестта на мускулната токсичност.

#### По време на лечението:

- При поява на мускулни болки, слабост или крампи по време на лечението, трябва да се определят нивата на СК. Ако тези стойности са значително повишени (>5 пъти над горна граница на нормата), се препоръчва преустановяване на лечението със статини.

- Ако мускулните прояви са тежки и причиняват сериозен дискомфорт, употребата на статини трябва да се прекрати дори и в случаите на по-слабо повишение на СК (<5 пъти над горна нормална граница).

- След преминаване на симптомите и нормализиране на стойностите на СК, лечението с алтернативен представител на статините може да продължи при приложение на най-ниската ефективна доза и внимателно проследяване на пациентите.

- Редица лекарства (инхибитори на СYP3A4 като cyclosporine, itraconazole, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, големи количества сок от грейпфрут; фибрати и niacin, amiodarone и verapamil) могат да повишат риска от миопатия и рабдомиолиза. Тези взаимодействия са описани подробно в лекарствената информация на отделните продукти и трябва да се отчитат при предписването на статини и определяне на дозировката.

#### Изследване на СК

Интерпретацията на резултатите от изследването на СК след интензивни физически усилия или при наличието на други рискови факто-

ри за мускулни увреждания е затруднена. СК е слабо специфичен маркер за мускулен разпад, тъй като е много чувствителен на физическо натоварване и има значителна интериндивидуална вариабилност. При първоначално високи стойности на СК (>5 пъти горна нормална граница) изследването трябва да се повтори след 5-7 дни за да се потвърдят резултатите.

### ROFECOXIB - ПРОМЕНИ В ЛЕКАРСТВЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ

ROFECOXIB (VIOXX) е селективен COX-2-инхибитор, разрешен за употреба в страната през 2000г. за симптоматично лечение на остеоартроза и остра болка. Неотдавна беше одобрена и нова индикация на продукта - симптоматично лечение на ревматоиден артрит. Лекарствената информация беше актуализирана както във връзка с новата индикация, така и по отношение на профила за безопасност - резултат от завършили клинични изпитвания и постмаркетингови съобщения за нежелани реакции.

Резултатите от постмаркетингово клинично проучване (VIGOR: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research) показват значително по-ниска честота на сериозните гастроинтестинални нежелани реакции в сравнение с парохеп в доза 500 мг два пъти дневно. Въпреки тези резултати лекарите трябва да имат предвид, че язви, перфорации и кръвоизливи са наблюдавани по време на клиничните изпитвания на rofecoxib и през постмаркетинговия период. Рискът е по-висок при пациенти с анамнеза за такива инцидент-

### ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА

Име .....

Специалност .....

Адрес / нов адрес .....

Желая да получавам „Лекарствен бюлетин“  „Нежелани лекарствени реакции“

Бих искал/а да прочета повече информация за: .....

ми в миналото, както и при пациенти на възраст над 65 години и хронична употреба на дневни дози над 25 мг. Пациентите от тези рискови групи трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с rofecoxib. Vioxx, както и останалите селективни COX-2-инхибитори, е противопоказан при пациенти с активна пептична язва или кръвоизлив от стомашно-чревния тракт.

Останалите противопоказания на продукта са както при всички НСПВС и включват:

- Известна свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта
- Умерена и тежка чернодробна не-

*достатъчност*

- Тежка бъбречна недостатъчност
- Бронхиална астма, алергичен ринит, назални полипи, ангионевротичен оток или уртикария, свързани с употребата на салицилати или други НСПВС.
- Трети триместър на бременността и лактация
- Възпалителни чревни заболявания
- Тежка конгестивна сърдечна недостатъчност

Резултатите от проучването VIGOR показват също значително по-висока честота на сериозни сърдечно-съдови тромботични нежелани реакции в сравнение с парохеп. Освен липсата на антиагрегантен

ефект, не може да се изключи и наличието на протромбогенен ефект на селективните COX-2-инхибитори. Информацията за продукта включва вероятността да се наблюдават изолирани случаи на миокарден инфаркт макар и с неустановена причинно-следствена връзка.

Добавени са и други нежелани реакции като изолирани случаи на хипертонична криза, панкреатит, токсична епидермална некролиза. Някои от сериозните нежелани реакции на COX-2-инхибиторите станаха повод за началото на арбитражна процедура към Европейската агенция по лекарства. За изхода от тази процедура ще ви информираме своевременно.

Системата за спонтанни съобщения за НЛР е достъпен и ефективен метод за проследяване на безопасността на лекарствата през целия период на употреба. Особено необходими са вашите съобщения за:

- Всички заподозряни нежелани реакции за новорегистрирани лекарства (нови за страната лекарствени вещества)
- Всички заподозряни нежелани реакции в резултат на лекарствени взаимодействия
- Всички сериозни нежелани реакции, възникнали при употребата на лекарства (включително при неправилна употреба, злоупотреба или предозироване) и довели до: смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация/удължаване на хоспитализацията, значителни или трайни увреждания/инвалидизация, вродени аномалии
- Липса на терапевтичен ефект

Не се колебайте да изпратите съобщение, дори ако не сте сигурни в диагнозата или причинно-следствената връзка с лекарството. Без вашите наблюдения системата за постмаркетингов контрол на лекарствата е неефективна.

## **Нежелани лекарствени реакции**

Тримесечно издание на Центъра за лекарствена безопасност към ИАЛ при МЗ.

Разпространява се безплатно.

**Главен редактор:** ст.н.с. II ст. д-р Сн. Михайлова, к.м.н.

**Редакционна колегия:** д-р Д. Енчева, маг. фарм. З. Чернева, д-р К. Кънева

**Техническо изпълнение и печат** - „Екун плюс“ ООД

**За контакти:** 1504 София, бул. „Янко Сакъзов“ № 26

Тел. 944 23 68, 944 69 99 356; Факс 943 44 87

E-mail: [pharmacovig@bda.bg](mailto:pharmacovig@bda.bg)

ISSN 1310-5779