

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XIV, брой 1, 2010

СЪОБЩАВАНЕ НА ПОДОЗИРАНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

стр. 1

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ НИМЕЗУЛИД ЗА СИСТЕМНА УПОТРЕБА

стр. 2

СУСПЕНДИРАНЕ (ВРЕМЕННО ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА) НА ВСИЧКИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ СЪДЪРЖАЩИ СИБУТРАМИН

стр. 2

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КЛОПИДОГРЕЛ И ИНХИБИТОРИТЕ НА ПРОТОННАТА ПОМПА (PPIS), ПОТВЪРДЕНО ЗА ОМЕПРАЗОЛ/ЕЗОМЕПРАЗОЛ

стр. 3

ОТРАВЯНЕ, СВЪРЗАНО С ПЕРОРАЛЕН ПРИЕМ НА КАРАМФИЛОВО МАСЛО (CLOVE OIL)

стр. 4

СЪОБЩАВАНЕ НА ПОДОЗИРАНИ НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ ОТ ТЕРИТОРИЯТА НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Уважаеми колеги,

Към този брой на бюлетина за Нежелани лекарствени реакции Ви предоставяме обновения формуляр с жълт цвят за съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции (НЛР), който вече е част от законодателството на Р. България в областта на лекарствените продукти в хуманната медицина*.

Напомняме на медицинските специалисти, че са задължени, съгласно изискванията на ЗЛПХМ**, да съобщават на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна или неочаквана НЛР, независимо от това дали лекарствения продукт е употребяван или не в съответствие с утвърдената Кратка характеристика на продукта***.

Подробна инструкция за попълване на полетата във формуляра и примерно попълнено съобщение за НЛР ще намерите в публикуваното на интернет страницата на ИАЛ: „Методично указание за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицинските специалисти“: www.bda.bg/ Информация за медицинските специалисти/Лекарствена безопасност/ Методично указание.

Ако не разполагате с информация за всички полета във формуляра, трябва да знаете, че едно съобщение се приема за валидно при наличие и на минимум задължителни данни, а именно: информация за пациента (инициали, или възраст, или пол), нежелана реакция, лекарствен продукт, информация за съобщителя (име и пощенски адрес и/или телефон за контакт). Ако няма място във формуляра за информацията, с която разполагате, може да я впишете на допълнителен лист.

Задължението на медицинските специалисти е да съобщават НЛР, които са **сериозни** (довели до смъртен изход; непосредствена опасност за живота; хоспитализация или удължаване продължителността на хоспитализация; значителни или трайни увреждания; инвалидизация и вродени аномалии; липса на ефект в животозастрашаващи ситуации, а също и такива с медицинска значимост или изискващи медицинска интервенция) или **неочаквани** (невписани в одобрената Кратка характеристика на продукта).

Въпреки това задължение, покриващо сериозни или неочаквани НЛР ви призоваваме да изпращате попълнен формуляр при всяко съмнение за **подозирана** НЛР, свързана с прилагане на лекарствен продукт, разрешен за употреба в Р. България****.

Законово задължение на ИАЛ е да изпраща на Притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) съобщения за НЛР, в случаите, когато са сериозни. Данни за съобщителя се предоставят само при изрично негово съгласие. Самоличността на пациента не се разкрива при никакви обстоятелства.

След попълване на формуляра за НЛР отлепете лентичката в горния край, прегънете на две равни части и залепете двата края. Така ще се получи плик, на който е изписан адреса на Изпълнителна агенция по лекарствата. Необходимо е да поставите пощенска марка и да изпратите писмото по пощата.

Може да направите съобщение за нежелана лекарствена реакция също и чрез попълване и изпращане on-line на електронния формуляр, публикуван на интернет страницата на ИАЛ. Описание на наблюдаваната реакция може да бъде изпратено и като писмо до ИАЛ в свободен текст. За предаване на първоначална информация за НЛР към даден лекарствен продукт и/или молба за разяснения за попълване на съобщението може да се използва:

Тел.: 02 8903 417; Факс: 02 8903 434
E-mail: pharmacovig@bda.bg
www.bda.bg

НЕЗАВИСИМО ОТ ИЗБРАНИЯ ОТ ВАС НАЧИН НА СЪОБЩАВАНЕ Е НЕОБХОДИМО ДА ПРЕДОСТАВИТЕ ИНФОРМАЦИЯ ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА! АКО НЕ СЕ СВЪРЖЕМ СЪС СЪОБЩИТЕЛЯ НА ИЛР ЗА ПОТВЪРЖДЕНИЕ, СЪОБЩЕНИЕТО НЕ СЕ СЧИТА ЗА ВАЛИДНО.

Обръщаме Ви внимание, че новият пощенски адрес на ИАЛ е:
1303, гр. София, ул. „Дамян Груев“ № 8
Изпълнителна агенция по лекарствата

* Приложение №1 на Наредба №2 за изискванията към събирането, потвърждаването и предоставянето на информация за нежелани лекарствени реакции и към съдържанието и формата на спешните доклади за съобщения за нежелани лекарствени реакции и периодичните доклади за безопасност, публикувана в ДВ на 04.03.2008 г.

** Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, публикуван в ДВ на 13.04.2007 г.

*** Кратките характеристики на продуктите, разрешени за употреба в Р. България са достъпни за ползване на интернет страницата на Изпълнителна агенция по лекарствата: www.bda.bg / Информация за гражданите/Лекарства/Листовки за пациента. Там ще намерите и преведени на български език и Кратките характеристики на лекарствените продукти, разрешени за употреба по т.нар. централизирана процедура, валидна за всички държави-членки на Европейския съюз.

**** Информация за това, кои са разрешените в Р. България лекарствени продукти също е налична на интернет страницата на Изпълнителна агенция по лекарствата: www.bda.bg/Информация за гражданите/Лекарства/Регистри/Регистър на лекарствени продукти.

ВАЖНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА БЕЗОПАСНОСТ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ НИМЕЗУЛИД ЗА СИСТЕМНА УПОТРЕБА

Във връзка с решение на Европейската комисия - С (2009) 7800 от 16.10.2009 г.* и с оглед намаляване на риска за развитие на чернодробни увреждания при лечение с лекарствени продукти, съдържащи нимезулид за системна употреба, Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) одобри важна информация за безопасност, включваща ограничение в показанията, нови препоръки за продължителността на лечение, нови противопоказания и нови предпазни мерки.

От своя страна Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ) изиска от всички Притежатели на разрешения за употреба (ПРУ) на лекарствени продукти, съдържащи нимезулид**, валидни в Р. България към 15.02.2010 г. да разпространят тази информация до медицинските специалисти (включително лекари по дентална медицина) и до националните центрове по чернодробна трансплантация.

Освен това от всички ПРУ беше изискано в най-кратки срокове да внесат в ИАЛ съответна промяна в разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи нимезулид, която по същество представлява:

1. Промяна в Кратките характеристики на продуктите, съдържащи нимезулид в следните раздели:

- "Терапевтични показания"-промяната се изразява в следните предпазни мерки за лекаря: Нимезулид трябва да се предписва само като средство на втори избор

• Решението за предписване на нимезулид трябва да се базира на оценката на общия риск за отделния пациент.

- "Дозировка и начин на приемане"-промяната включва следните ограничения:

• Трябва да се използва минималната ефективна доза за възможно най-кратък период с цел намаляване на развитието на нежеланите реакции.

• Максималната продължителност на един курс на лечение е 15 дни.

- "Противопоказания" в допълнение към съществуващите

противопоказания за пациенти с нарушена чернодробна функция, от сега употребата на нимезулид е противопоказана също и при:

- Едновременно излагане на въздействието на други потенциално хепатотоксични вещества.
- Алкохолизъм и наркотична зависимост.
- Повишена температура и/или грипоподобна симптоматика.

Разделът "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" е променен, за да напомня на медицинските специалисти, че лечението с нимезулид трябва да се преустанови, в случаите, когато се появят повишена температура и/или грипоподобни симптоми.

2. Актуализиране на текста на Листовката за пациента, който да отразява новата информация за безопасност, посочена по-горе.

3. Изтегляне от пазара на всички опаковки, съдържащи повече от 30 дози (т.е. лечение от 15 дни) нимезулид на таблетки/сашета, поради ограничението в максималната продължителност на лечението.

* **История на проблема:**

През м. май 2007 г. Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) започва подробно проучване на чернодробната безопасност при приложение на нимезулид след публикация в Ирландия на съобщения за тежки, понякога фатални, случаи на хепатотоксичност и последващата от това забрана на нимезулид-съдържащите продукти в тази държава.

На 20 септември 2007 г. Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) след приключване на своя преглед препоръчва запазване на разрешението за употреба на продуктите, съдържащи нимезулид (със системен ефект). С оглед ограничаване на риска от чернодробни увреждания, обаче, ЕМА изисква осъществяването на промени в информацията за продукта (Кратка характеристика на продукта и Листовка за пациента) с цел засилване на предупредителните инструкции за употреба.

На 16 октомври 2009 г. Европейската комисия одобрява Становището на CHMP, според което профилът риск/полза на нимезулид е благоприятен и се съгласява съответните разрешения за употреба да бъдат запазени. Европейската комисия одобрява мерките за минимизиране на риска, предложени от CHMP, но препоръчва допълнително, за по-нататъшно намаляване на риска от увреждане на черния дроб, предписването на нимезулид да се ограничи само до приложение, като средство на втори избор.

** Лекарствени продукти, съдържащи нимезулид и съответните притежатели на разрешения за употреба в Р. България валидни към 15.02.2010 г.:

1. **Aulin 100 mg tablets, Aulin 100 mg granules for oral suspension** и **Nimed 100 mg tablets**: ЦСЦ Фармасютикълс ЛТД - България ЕООД.
2. **Allgone 100 mg effervescent tablets**: Чайкафарма - Висококачествените лекарства АД.
3. **Biolin 100 mg tablets**: Инбиотех ООД.
4. **Coxtral 100 mg tablets**: ZENTIVA.
5. **Nimesil 100 mg granules for oral suspension**: BERLIN-CHEMIE AG.
6. **Ameolin 100 mg tablets**: Софарма АД.
7. **Enetra 100 mg tablets**: Актавис ЕАД.

СУСПЕНДИРАНЕ (ВРЕМЕННО ПРЕКРАТЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА) НА ВСИЧКИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ СЪДЪРЖАЩИ СИБУТРАМИН

Европейската агенция по лекарствата завърши прегледа за безопасност на лекарствените продукти съдържащи сибутрамин. Ко-

митетът за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към Агенцията стигна до заключението, че рисковете от тяхната употреба надвишават ползите и препоръча суспендиране* на всички разрешения за употреба на сибутрамин-съдържащи продукти на територията на Европейския съюз.

Лекарствените продукти, съдържащи сибутрамин са разрешени за употреба в Европейския съюз от 1999 г. и са налични на Европейския пазар под различни търговски наименования: Reductil, Reduxade, Zelium, Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Zelixa и други. В Република България са разрешени за употреба продуктите: Reductil, Lindaxa, Sibutramin Sandoz и Meissa.

Лекарствените продукти, съдържащи сибутрамин са показани като допълнение към диета и физически упражнения, за намаляване на телесното тегло при пациенти със затлъстяване и такива с наднормено тегло, когато има наличие и на други рискови фактори, като неинсулинозависим захарен диабет (з. диабет тип 2) или дислипидемия (патологично променени нива на мазнините в кръвта).

Лекарите повече не трябва да се предписват, а фармацевтите да отпускат лекарствени продукти, съдържащи сибутрамин. Пациентите, които понастоящем се лекуват със сибутрамин, трябва да се консултират с лекуващия лекар при първа възможност, без елемент на спешност, относно алтернативни методи за намаляване на телесното тегло. Пациентите, които желаят да прекратят лечението преди консултацията с лекар, могат да направят това по всяко време.

Този преглед беше иницииран, след като данните от проучването SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes = Сърдечно-съдови последиствия при лечение със сибутрамин), показаха наличие на повишен риск от развитие на сериозни нефатални сърдечно-съдови усложнения, като мозъчен инсулт или миокарден инфаркт, при употреба на сибутрамин-съдържащи лекарствени продукти в сравнение с плацебо. Проучването SCOUT проследява приблизително 10 000 пациенти за период от около 6 години. Дизайнът му цели да изясни доколко намаляването на телесното тегло при лечение със сибутрамин би повлияло на сърдечно-съдовите проблеми на голяма група лица с наднормено тегло и такива със затлъстяване, при които има съществуващо сърдечно-съдово заболяване или повишен сърдечно-съдов риск.

CHMP отбелязва и факта, че употребата на сибутрамин при повечето от пациентите, включени в проучването SCOUT, не е била в съответствие с продуктовата информация, тъй като сибутрамин е противопоказан при пациенти с вече диагностицирано сърдечно-съдово заболяване. Продължителността на лечението в това проучване също е била по-голяма от препоръчаната. Въпреки, че пациентите с наднормено тегло и затлъстяване са предразположени към по-висок сърдечно-съдов риск, Комитетът приема резултатите от SCOUT за приложими и в ежедневната клинична практика.

Комитетът отбелязва и факта, че резултатите от проучванията досега показват, че намалението на телесното тегло след употреба на сибутрамин е незначително и не може да бъде задържано след преустановяване на лечението. Поради това CHMP излиза със становището, че ползите от сибутрамин като понижаващо теглото

средство, не превишават сърдечно-съдовия риск, свързан с употребата му. Препоръките на CHMP за суспендиране на разрешението за употреба, са изпратени на Европейската комисия за вземане на съответно решение.

Междувременно ИАП одобри разпространението на писмо с текст подробно описващ проблема от типа пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС) от притежателите на разрешения за употреба (Abbott GmbH&Co KG и Zentiva-A.S.) на маркираните до този момент лекарствени продукти Reductil и Lindaxa в Р. България.

* Суспендиране на разрешението за употреба е временна предпазна мярка за преустановяване на употребата на лекарствени продукти. Необходимо условие за евентуално прекратяване на тази мярка е способността на притежателя на разрешението за употреба да разреши проблемите, свързани с безопасността, които са били идентифицирани от Европейската агенция и възприети впоследствие като решение на Европейската комисия.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ КЛОПИДОГРЕЛ И ИНХИБИТОРИТЕ НА ПРОТОННАТА ПОМПА (PPIs), ПОТВЪРДЕНО ЗА ОМЕПРАЗОЛ/ЕЗОМЕПРАЗОЛ

Европейската агенция по лекарствата (EMA) анализира нови данни за възможно взаимодействие между клопидогрел и инхибиторите на протонната помпа. Разглеждането на проблема започна след публикуването на данни от неинтервенционални проучвания, които показват, че PPIs могат да намалят ефикасността на клопидогрел при съвместна употреба.

Клопидогрел е инхибитор на тромбоцитната агрегация, разрешен за употреба при възрастни пациенти за предпазване от атеротромботични инциденти*. Клопидогрел е предлекарство, което в организма се превръща в биологично активна форма под въздействието на ензима CYP2C19. Инхибиторите на протонната помпа могат да увредят метаболизма на клопидогрел и така да предотвратят превръщането му в активен метаболит, което може да намали ефикасността му и респективно да увеличи риска от сърдечни или мозъчни инциденти. Тъй като повишената стомашна киселинност и стомашните и дуоденални язви се срещат като нежелани ефекти при употребата на клопидогрел, съвместната му употреба с инхибитори на протонната помпа се среща в клиничната практика.

Въпреки че различните PPIs имат различен капацитет да увредят метаболизма на клопидогрел, вземайки предвид наличните данни, през май 2009 г. Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към EMA препоръча в лекарствената информация за всички клопидогрел-съдържащи продукти да се отбележи, че съвместната им употреба с PPIs е неепропорционална и може да се допусне само ако е абсолютно необходима.

През месец март 2010 г., след анализ на нови, допълнителни данни относно възможно взаимодействие между клопидогрел и ин-

Уважаеми колеги, бюлетините на ИАП се разпространяват безплатно. Ако желаете да получавате лично тази информация за в бъдеще, моля използвайте талона за обратна връзка или потвърдете актуални адресни данни на e-mail: pharmacovig@bda.bg

ТАЛОН ЗА ОБРАТНА ВРЪЗКА*

Име _____

Медицинско образование _____

Адрес/Нов адрес _____

Желая да получавам: "Лекарствен бюлетин" "Нежелани лекарствени реакции"

Бих искал/а да прочета повече информация за: _____

* Потвърждението важи за една година

хибиторите на протонната помпа, СНМР и Работната група по лекарствена безопасност (PhVWP) към ЕМА направиха заключението, че не съществуват солидни основания за разширяване на предупреждението спрямо всички PPIs. Предупреждението за класа лекарства PPIs се заменя с такова, отнасящо се само за непрепоръчителна едновременна употреба на клопидогрел с омепразол или езомепразол. Събира се допълнителна информация за:

1. Инхибирането на метаболизма на клопидогрел от други лекарства.

2. Въздействието на генетичните различия, което води до това, малък процент от хората (така наречени CYP2C19 слаби метаболитатори), да не са способни напълно да преобразуват клопидогрел до активната му форма.

В Европейския съюз клопидогрел е разрешен за употреба под следните търговски имена: Plavix, Iscover, Clopidogrel BMS и Clopidogrel Winthrop. По национална процедура в България са разрешени също: Zyllit, Clopidogrel Actavis, Clopidogrel-Ratiopharm, Clopidogrel Jenson, Clopidogrel Genericon, Clopidogrel Stada, Trombex, Clopigamma, Tuxedon, Plavocorin, Clopithan, Defrozup, Egitromb, Tessayron, Sudroc.

До момента в Изпълнителна агенция по лекарствата не са постъпили съобщения за намаляване на ефекта на клопидогрел в резултат от лекарствени взаимодействия или предполагаема генетична предрасположеност.

*** Терапевтични показания:**

Клопидогрел е показан при възрастни за предпазване от атеротромботични инциденти при:

- Пациенти с анамнеза за миокарден инфаркт (от няколко дни до 35 дни), исхемичен инсулт (от 7-мия ден до 6-тия месец) или установено периферно артериално заболяване.

- Пациенти с остър коронарен синдром:

- Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента (нестабилна стенокардия или миокарден инфаркт без Q-зъбец), включително пациенти на които е поставен стент след перкутанна коронарна интервенция, в комбинация с ацетилсалицилова киселина (АСК).

- Остър миокарден инфаркт с елевация на ST-сегмента, в комбинация с АСК при медикаментозно лекувани пациенти, подходящи за тромболитична терапия.

ОТРАВЯНЕ, СВЪРЗАНО С ПЕРОРАЛЕН ПРИЕМ НА КАРАМФИЛОВО МАСЛО (CLOVE OIL)

Регулаторната агенция по лекарствата на Великобритания (MHRA) обяви данни за три случая, съобщени в литературни източници за развитие на сериозни нежелани реакции - фулминантна чернодробна недостатъчност и смърт, след поглъщане на карамфилово масло (clove oil).

В една от тези публикации „Essential oil poisoning: N-acetylcysteine for eugenol-induced hepatic failure and analysis of

a national database“, Simon E. J. Janes, Caroline S.G. Price, David Thomas, публикувана в European Journal of Pediatrics, на 14 май 2005 г. са представени два случая с малки деца - 15 месечно момче и 14 месечно момиче, които са погълнали инцидентно clove oil. В първия случай количеството е 10-20 ml. В спешната клиника детето е прието с възбуда, тахипнея с двуфазен стридор. Проведено е лечение с N-acetylcysteine. 48 часа след инцидента детето е сънливо с температура 38.2 С и студени крайници. Чернодробните проби показват хепатално увреждане.

При втория случай детето е направило опит да погълне карамфиловото масло. По аналогия с първия случай са правени чернодробни проби, но те са били в норма.

Карамфиловото масло има хепатотоксичен ефект. Поглъщането на малки количества до 10 ml може да доведе до проява на хепатотоксичност. По тази причина лекарствени продукти, съдържащи карамфилово масло (clove oil) е необходимо да се пазят далеч от достъпа на малки деца.

У нас разрешение за употреба имат два продукта, съдържащи карамфилово масло-clove oil (Caryophilly flores aetheroleum).

Единият продукт е Revulsan, oint. 18 g. Съдържа 1 mg в 1 g от мазта карамфилово масло. В цялата опаковка се съдържа 18 mg clove oil. Прилага се върху кожата. Върху опаковката има предупреждение да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Другият продукт е Carmolis, drops/sol. cut./sol. inh. - 20 ml; 40 ml; 80 ml; 160 ml. Съдържанието на карамфилово масло е 0,17716 g в 100 g от течността. За различните опаковки съдържанието на clove oil се изчислява на 36 mg; 72 mg; 144 mg; 180 mg и 228 mg. Прилага се перорално, върху кожата и под формата на инхалации. Върху опаковката има предупреждение да се съхранява на място, недостъпно за деца.

В карамфиловото масло се съдържа от 70 до 85% евгенол. Чист евгенол 15 g на 100 g от продукта се съдържа в състава на Alvogyl, dental paste, който има разрешение за употреба у нас и се използва само за локална употреба от лекар по дентална медицина. В цялата опаковка се съдържа 1,8 g евгенол. Върху опаковката има предупреждение да се пази от деца.

В аптечната мрежа се продават и други продукти (води за уста, паста за зъби и др.), съдържащи clove oil. Всички те не са разрешени за употреба като лекарствени продукти и Изпълнителната агенция по лекарствата не участва в регулирането им. Въпреки това, описаните рискове при поглъщане на карамфилово масло трябва да се имат предвид.

Независимо от предупрежденията - продуктите, съдържащи clove oil да се пазят далече от достъпа на деца и да не се поглъщат, е необходимо медицинските специалисти да знаят, че инцидентното приемане през устата на clove oil е много опасно, особено за малките деца и може да доведе до необратими токсични въздействия върху черния дроб. При тези случаи, децата трябва да се насочат към токсикологична клиника и да се проведе спешно лечение с N-acetylcysteine.

Нежелани лекарствени реакции

Изработен в отдел „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ

Разпространява се безплатно

Редакционна колегия: г-р М. Попова, г-р К. Кънева, г-р Ю. Ефтимов, М. Долева, И. Георгиева

Техническо изпълнение и печат: ЕТ „Любомир Яшов“

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

Тел.: (02) 890 34 17, Факс: (02) 890 34 34

E-mail: pharmacovig@bda.bg; www.bda.bg

ISSN1310-5779