

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XV, брой 2, 2011

**ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО
ЛЕКАРСТВАТА ПРИКЛЮЧИ
ПРОУЧВАНЕТО НА ВРЪЗКАТА
МЕЖДУ УПОТРЕБАТА НА
ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОТ
ГРУПАТА НА БИФОСФОНАТИТЕ*
И ПОЯВАТА НА АТИПИЧНИ
ФРАКТУРИ НА БЕДРЕНАТА
КОСТ**

стр. 1

**ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ
ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА)
ПРИКЛЮЧИ ПРЕГЛЕДА НА
НИМЕЗУЛИД-СЪДЪРЖАЩИТЕ
ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА
СИСТЕМНА УПОТРЕБА**

стр. 1

**ПРЯКО СЪОБЩЕНИЕ ДО
МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ
(ПСМС) - КОГА И ЗАЩО СЕ
ИЗПОЛЗВА ТАЗИ ФОРМА НА
ИНФОРМАЦИЯ**

стр. 2

**ПРИ БРЕМЕННИ ЖЕНИ Е
НЕОБХОДИМО СПЕЦИАЛНО
ВНИМАНИЕ ПРИ УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВА И ХРАНИТЕЛНИ
ДОБАВКИ, СЪДЪРЖАЩИ
ВИТАМИН А!**

стр. 3

**ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ +
ДРОСПИРЕНОН-СЪДЪРЖАЩИ
ОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ
(ЯСМИН, ЯСМИН ЕЛ И ДР.
ПРОДУКТИ) - РИСК ОТ ВЕНОЗЕН
ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ**

стр. 4

ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА ПРИКЛЮЧИ ПРОУЧВАНЕТО НА ВРЪЗКАТА МЕЖДУ УПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ОТ ГРУПАТА НА БИФОСФОНАТИТЕ* И ПОЯВАТА НА АТИПИЧНИ ФРАКТУРИ НА БЕДРЕНАТА КОСТ

Европейската агенция по лекарствата (ЕМА) направи преглед на лекарствените продукти, съдържащи бифосфонати по искане на Великобритания и на Европейската комисия, тъй като от територията на Европейския съюз се получават съобщения за увеличен риск от атипични фрактури на бедрената кост при употреба на тези лекарства. Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към ЕМА разглежда всички получени съобщения; публикуваните в научната литература данни; информацията, предоставена от фармацевтичните компании, произвеждащи бифосфонати и проведените епидемиологични проучвания. В резултат на този преглед ЕМА обяви, че редките атипични фрактури на бедрото са нежелан ефект на класа лекарства бифосфонати.

CHMP потвърди, че ползите от употребата на бифосфонатите в лечението и профилактиката на костни нарушения надвишават рисковете, но е необходимо към одобрената информация на всички бифосфонати да се добави предупреждение за риск от атипични фрактури на бедрената кост. Такова предупреждение е включено в одобрената информацията за лекарствените продукти, съдържащи алендронова киселина през 2008 г., а сега ще бъде валидно и за всички представители на бифосфонатите.

CHMP отбелязва, че атипичните фрактури имат разнообразно рентгеново изображение. Те могат да се открият на различни места по протежение на бедрената кост. Обикновено са напречни или полегати по конфигурация. Пациентите могат да имат болка в слабините или бедрото (често свързани с рентгеново изображение на стрес фрактури) в продължение на седмици или месеци преди появата на окончателната фрактура на феморалната кост. Известно е, че заздравяването на тези фрактури е затруднено. Въпреки, че точният механизъм за появата на атипичните фрактури не е изяснен, CHMP отбелязва, че те могат да бъдат свързани с начина на действие на бифосфонатите чрез забавено възстановяване на естествено появяващи се стрес фрактури.

Лекарите, които предписват бифосфонати трябва да имат предвид следното:

Атипичните фрактури на бедрената кост могат да се появят рядко. Тази честотата означава, че се засягат по-малко от 1 на 1000 пациенти ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$). Появата на атипичните фрактури обикновено е свързана с по-продължителна употреба на продукта. Те могат да се получат както при липса на травма, така и при лека травма. Тъй като обикновено пораженията са двустранни, ако има подозрение за атипична фрактура на единия крак, трябва да се направи проверка на състоянието и на другия. Тъй като оптималната продължителност на лечението на остеопорозата с бифосфонати не е установена, трябва редовно да се преоценява необходимостта от продължаване на лечението на остеопорозата с този клас лекарства, особено ако приемът е продължил пет или повече години.

Пациентите, лекувани с бифосфонати трябва да бъдат предупредени за този риск и за необходимостта да се консултират с лекуващия лекар ако се оплакват от болка, слабост или дискомфорт в областта на бедрото, слабините или тазобедрената става, тъй като това може да бъде индикатор за възможна фрактура.

Към бифосфонатите принадлежат лекарствените продукти, които съдържат: алендронова киселина; етидронова киселина; памидронова киселина; тилудроннова киселина; ибандроннова киселина; ризедроннова киселина; золедроннова киселина и неридроннова киселина. Наименованието **бифосфонати** е приело гражданственост в Р. България, но според утвърдената номенклатура на IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry - Международен съюз за чиста и приложна химия) по-правилно е да бъдат наричани **бисфосфонати** (bisphosphonates)

ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ПРИКЛЮЧИ ПРЕГЛЕДА НА НИМЕЗУЛИД-СЪДЪРЖАЩИТЕ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА СИСТЕМНА УПОТРЕБА

Комитетът за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към ЕМА стигна до заключение, че ползите от употребата на системните нимезулид-съдържащи лекарствени продукти за лечение на остра (краткотрайна) болка и първична дисменорея продължават да надвишават рисковете. Тези

лекарства обаче **не трябва повече да се употребяват за симптоматично лечение на болезнен остеоартрит.**

Нимезулид е нестероидно противовъзпалително средство (НПВС), за което досега бяха одобрени следните терапевтични показания:

- остра (краткотрайна) болка,
- болезнена форма на остеоартрит,
- първична дисменорея.

Комитетът направи цялостен преглед на резултатите от епидемиологичните проучвания проведени от Притежателите на разрешението за употреба (ПРУ) на нимезулид-съдържащите продукти, всички налични доклади за случаи на нежелани лекарствени реакции, както и данни от публикуваната литература и достигна до следните заключения:

- По отношение на ефикасността за симптоматично облекчаване на острата болка нимезулид е също толкова ефикасен, колкото и другите аналгетични НПВС като диклофенак, ибупрофен и напроксен.
- Що се касае до безопасността, СНМР отчита, че рискът от развитие на гастроинтестинална токсичност при нимезулид е еднакъв с този при другите НПВС.
- При нимезулид има повишен риск от хепатотоксичност в сравнение с другите противовъзпалителни средства, във връзка с което са били наложени някои предишни ограничения за употреба. След обстоен преглед на цялата налична информация, сега Комитетът предлага ново допълнително ограничение - **нимезулид за системна употреба не трябва повече да се употребява за лечение на болезнен остеоартрит!** Според СНМР, лечението с нимезулид за системна употреба на това хронично състояние увеличава риска от дълготрайна употреба на продукта, което от своя страна може да доведе до последващо увеличение на риска и от чернодробно увреждане.

ПРЕПОРЪКИ НА СНМР:

1. Към лекарите, предписващи нимезулид за системна употреба:

- Лекарите не трябва повече да предписват нимезулид за симптоматично лечение на болката при остеоартрит.
- Лекарите трябва да преразгледат лечението на тези пациенти с остеоартрит, които понастоящем се лекуват с нимезулид с оглед избор на по-подходящо алтернативно лечение.
- Нимезулид трябва да се употребява само като средство на втори терапевтичен избор и то само за лечение на:
 1. остра (краткотрайна) болка или
 2. първична дисменорея.

2. Към пациентите:

- Пациентите, които понастоящем приемат нимезулид за лечение на болка при остеоартрит, трябва да се консултират с лекуващия

лекар за преминаване към алтернативно лечение.

- Пациентите, които имат някакви въпроси, свързани с лечението им с нимезулид трябва да ги отправят към лекуващия лекар или към фармацевт.

ПРЯКО СЪОБЩЕНИЕ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС) - КОГА И ЗАЩО СЕ ИЗПОЛЗВА ТАЗИ ФОРМА НА ИНФОРМАЦИЯ

В случаи на спешна и/или важна нова информация, свързана с безопасността на разрешен за употреба лекарствен продукт се използва разпространението до медицинските специалисти на информация, наречена Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС). Обикновено разпространението на съобщението се извършва от притежателите на разрешението за употреба (ПРУ), а адресати са определени специалисти, които работят със съответния лекарствен продукт - лекари от различни специалности, фармацевти, лекари по дентална медицина. Смисълът на прякото съобщение е да подпомогне безопасната и ефикасна употреба на пуснатите на пазара лекарствени продукти чрез навременно разпространяване на важна нова информация, свързана с безопасността на лекарствения продукт.

Инициативата за изготвянето на ПСМС може да произхожда от Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) или ПРУ. Законово изискване е текстовете на ПСМС да бъдат съгласувани от ИАЛ. Формата на съобщението тип ПСМС е определен и задължително съдържа: описание на проблема, свързан с безопасността на продукта; препоръки за поведение на медицинските специалисти и пациентите; призив за съобщаване на наблюдавани, подозирани нежелани реакции; контакт за предоставяне на допълнителна информация. Обикновено ПСМС се придружава от одобрената информация на продукта - Кратка характеристика на продукта.

Някои от най-честите случаи, в които се изработва ПСМС са следните:

- Информирани за важни промени в Кратката характеристика на продукта, например: нови противопоказания или предупреждения; промени в препоръчаната доза; ограничения в показанията и др.
- Информирани за временно спряно или прекратено Разрешение за употреба на лекарствен продукт във връзка с лекарствената безопасност.
- Припомняне на известни рискове и необходимостта да се спазват условията и ограниченията, посочени в Кратката характеристика на продукта.
- Информирани за неправилна употреба или лекарствени грешки.
- Ограничения в наличността на лекарствения продукт.

За Ваша информация представяме списък с ПСМС, на които ИАЛ е съгласувал разпространението със съответните ПРУ от началото на 2011 г.:

№	ЛП	Относно	ПРУ
1.	Cubicin (даптомицин)	Връзка между употребата на лекарствения продукт Cubicin (даптомицин) и развитие на еозинофилна пневмония	Novartis Pharma Services Inc.
2.	Roaccutane (изотретиноин)	Връзка между Roaccutane (изотретиноин) и тежки кожни реакции - erythema multiforme (EM), синдром на Stevens - Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN)	Рош България ЕООД
3.	Zerit (ставудин)	ПСМС относно ограничаване на показание на Zerit (ставудин), поради потенциално тежки нежелани лекарствени реакции	Ей енд Ди Фарма България ЕАД
4.	Anzemet (долазетрон) sol.inj. 20mg/ml	Риск от аритмии при употреба на Anzemet (долазетрон). Премахване на индикация - гадене и повръщане при пациенти, подложени на противотуморна химиотерапия и последващо прекратяване на разрешението за употреба	Санофи-Авентис България ЕООД
5.	Tugacil (тигециклин)	Повишаване на смъртността при клинични проучвания с Tugacil (тигециклин)	Пфайзер Люксембург САРЛ, клон България
6.	Dianeal, Nutrineal, Extraneal	Изтегляне на разтвори за перитонеална диализа Dianeal, Nutrineal, Extraneal поради възможно наличие на ендотоксин и риск от асептичен перитонит и безопасно прилагане на разтвори внос от Турция	ТП Бакстер АД
7.	Lucentis (ранибизумаб)	Наличие на запушени игли в някои опаковки на лекарствения продукт Lucentis (ранибизумаб) 10 mg/ml инжекционен разтвор	Novartis Pharma Services Inc

8.	PegIntron (пегинтерферон алфа-2b) относно почистващи тампони (марли, кърпички) напоени със спирт	Важна информация относно PegIntron (пегинтерферон алфа-2b) прах и разтворител за инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка във връзка с изтегляне от фармацевтичния пазар на почистващите тампони (марли, кърпички) напоени със спирт производство на Triad Group, САЩ с подизпълнител H&W св, Белгия, включени в опаковката на PegIntron	MSD
9.	Thyrogen (тиротропин алфа)	Thyrogen (тиротропин алфа) - промяна в доставките на продукта	Гензиме СЕЕ ГМБХ
10.	Efient (прасургел)	Важна информация за безопасност относно Efient (прасургел) и съобщения за свръхчувствителност, включително ангиоедем	Eli Lilly Nederland BV
11.	Atrovent N (ипратропиев бромид)	Допуснатата печатна грешка в изписването на концентрацията на активното вещество на лекарствения продукт Atrovent N (ипратропиев бромид) 21 микрограма/впръскване, разтвор под налягане за инхалация	Бьорингер Ингелхайм - България
12.	Vectibix (панитумумаб)	ПСМС относно установена връзка между приложението на лекарствения продукт Vectibix (панитумумаб) и наблюдавани случаи на кератит и улцерозен кератит	Амджен България ЕООД
13.	Peuona (кофеинов цитрат)	Информация за безопасната употреба на Peuona (caffeine citrate) 20 mg/ml инфузионен разтвор и перорален разтвор	Торекс Киези България ЕООД
14.	Vectibix (панитумумаб)	ПСМС относно значимостта от установяване на KRAS статуса преди лечението с Vectibix	Амджен България ЕООД
15.	MabThera (ритуксимаб)	Връзка на MabThera (ритуксимаб) с летални реакции свързани с инфузията, при лечение на пациенти с ревматоиден артрит	Рош България ЕООД
16.	Sprycel (дазатиниб)	ПСМС относно асоциирането на Sprycel (дазатиниб) с пулмонална артериална хипертония (ПАХ)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
17.	Thyrogen (тиротропин алфа)	Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС) свързано с доставките на Thyrogen (тиротропин алфа)	Genzyme Europe B.V.
18.	Nplate (ромиплостим)	Пряко съобщение до медицинските специалисти относно риска от прогресия на заболяването до остра миелоидна левкемия (ОМЛ) при прилагане на ромиплостим (Nplate) на пациенти с миелодиспластичен синдром (МДС)	Амджен България ЕООД
19.	Vfend (вориконазол)	Грешка в описанието на режима на дозиране в листовката за пациента на Vfend (вориконазол) 200 mg прах за инжекционен разтвор	Pfizer
20.	Apidra Solostar (инсулин глулизин)	ПСМС относно проблем с доставките	Sanofi-aventis Deutschland GmbH
21.	Revatio (силденафил цитрат)	Повишен риск от смъртност при педиатрични пациенти с белодробна артериална хипертония при употреба на Revatio (силденафил цитрат) в дози по-високи от препоръчителните	Pfizer
22.	Seropram (циталопрам хидробромид)	Асоцииране на Seropram (циталопрам хидробромид) с дозо-зависимо удължаване на QT-интервала	Lundbeck
23.	Pradaxa (дабигатран етексилат)	ПСМС относно важността от оценка на бъбречната функция при пациенти, лекувани с Pradaxa (дабигатран етексилат)	Boehringer Ingelheim International GmbH
24.	Taxotere (доцетаксел)	Taxotere, единичен флакон (доцетаксел) концентрат за инжектиране. Риск от нарушаване на целостта на запушалката при употреба на голям размер игли	Санофи-Авентис България ЕООД

Надяваме се, че ще сме полезни с тази информация и възнамеряваме да продължим с публикуването на ПСМС и в следващите броеве на бюлетин "Нежелани лекарствени реакции" в рубриката: "Нови преки съобщения до медицинските специалисти".

ПРИ БРЕМЕННО ЖЕНИ Е НЕОБХОДИМО СПЕЦИАЛНО ВНИМАНИЕ ПРИ УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВА И ХРАНИТЕЛНИ ДОБАВКИ, СЪДЪРЖАЩИ ВИТАМИН А!

Отдавна е известно, че дневна доза витамин А, по-висока от 10000 IU (International units - международни единици), особено в началото на бременността

може да окаже тератогенен ефект върху плода.

Някои раздели от одобрената информация за лекарствени продукти, съдържащи витамин А, включват следните важни данни:

В т. 4.2. Дозировка и начин на употреба:

Препоръчана доза за профилактика на витамин А-дефицит (хиповитаминози) при бременни - 2500 IU дневно.

Уважаеми колеги бюлетина на ИАП се разпространява безплатно. Ако желаете да получавате бюлетините, издавани от ИАП или повече информация за бъдеще, моля използвайте талона за обратна връзка или потвърдете актуални 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: _____

Бих искал/а да получавам бюлетина само по e-mail: _____

* Потвърждението важи за една година

В т. 4.6. Бременност и кърмене:

Бременност - Необходимо е витамин А да се прилага при бременни, само при доказан дефицит.

В периода на бременността и при жени, планиращи забременяване, витамин А се прилага в доза до 6000 IU при точно индивидуализиране на дневната доза и продължителността на приема. Има данни, че дневна доза витамин А, по висока от 10000 IU, особено в началото на бременността, може да окаже **тератогенен ефект** върху плода.

В т. 5.3. Предклинични данни за безопасност:

Експериментални изследвания показват, че витамин А може да предизвика тератогенен ефект, особено през първото тримесечие на бременността.

Напоследък доста витамини се предлагат на пазара като хранителни добавки. В листовката, вложена в опаковката на тези продукти има обявено съдържание на витамините; препоръки за употреба; дозировка и начин на приложение. В повечето от тях обаче липсва обстойна информация за противопоказания, предупреждения, лекарствени взаимодействия, нежелани реакции, предозироване и употреба при бременност. Често хранителните добавки, съдържащи витамин А са комбинирани с други витамини и имат свободно избрано име, което не показва какво точно съдържат. Те могат да се купуват без лекарско предписание в аптеките, предлагат се в дрогерии, както и в други търговски обекти.

Насочваме вниманието на лекарите и фармацевтите, че е необходимо бременни и пациентки, които се стремят към забременяване да бъдат адекватно консултирани, за да не прибегват към самолечение и неволно да допуснат повишен прием на витамин А в всички нежелани последствия от това.

ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ + ДРОСПИРЕНОН-СЪДЪРЖАЩИ ОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ (ЯСМИН, ЯСМИНЕЛ И ДР. ПРОДУКТИ) - РИСК ОТ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

От първоначалното въвеждане в практиката на комбинирани орални контрацептиви (КОК) през 1961 г., до сега венозният тромбоемболизъм (ВТЕ) се очерта като добре известна, но рядко срещана нежелана лекарствена реакция. За ВТЕ се съобщава при употребата на всички КОК, в това число и при продуктите съдържащи етинилестрадиол + дроспиренон като **Ясмин** (етинилестрадиол

0.03 mg + дроспиренон 3 mg) и **Ясминел** (етинилестрадиол 0.02 mg + дроспиренон 3 mg).

Рискът от ВТЕ е обект на наблюдение, още от момента на получаване на разрешението за употреба на Ясмин и Ясминел в Европейския съюз през 2000 г. Последната актуализация на одобрената информация за тези продукти от април 2010 г. е следствие на публикувани данни от две епидемиологични проучвания, свързани именно с риска от ВТЕ.

На този етап епидемиологичните проучвания показват, че рискът от ВТЕ при дроспиренон-съдържащите орални контрацептиви е по-висок в сравнение с риска при левоноргестрел-съдържащите КОК (така наречените второ поколение КОК) и е съизмерим с риска при КОК, съдържащи дезогестрел или гестоден (трето поколение КОК).

След разглеждане на седем епидемиологични проучвания, анализиращи и оценяващи връзката между дроспиренон-съдържащите КОК и ВТЕ, Работната група по лекарствена безопасност към Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (PhVWP към CHMP) достигна до заключението, че рискът от ВТЕ при употребата на който и да е КОК (в това число Ясмин и Ясминел) е минимален.

PhVWP публикува следните данни в своите месечни съобщения: "За период от една година ВТЕ може да се наблюдава при около 5-10 от 100 000 жени, които не употребяват КОК и не са бременни. Съответните данни за жени, употребяващи КОК варират от приблизително 20 случая ВТЕ на 100 000 жени, употребяващи за една година левоноргестрел-съдържащи КОК, до 40 случая на 100 000 жени, употребяващи дезогестрел- или гестоден-съдържащи КОК. От 100 000 бременни жени около 60 могат да получат ВТЕ". Резултатите от разглежданите проучвания показват наличие на по-висок риск от ВТЕ при прилагане на дроспиренон-съдържащите КОК, в сравнение с второ поколение КОК и съизмерим риск с представители на трето поколение КОК.

Препоръки на PhVWP.

PhVWP препоръчва актуализиране на одобрената информация на продуктите, съдържащи дроспиренон с цел отразяване на последните данни за риск от ВТЕ. Одобрените на този етап Листовки с информация за пациента съдържат ясно описани симптоми и признаци на ВТЕ. На основание на извършения до сега преглед **PhVWP уверява, че на този етап няма основателна причина жените да преустановят употребата на който и да е КОК в това число и на дроспиренон-съдържащите Ясмин и Ясминел.**

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

Уважаеми медицински специалисти,

бихме искали да Ви напомним, че според Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (ЗЛПХМ) сте задължени да съобщавате незабавно на Изпълнителна агенция по лекарствата за всяка подозирана сериозна или неочаквана нежелана лекарствена реакция. Начините на съобщаване са описани в "Методично указание за реда и начина на съобщаване на подозирани нежелани лекарствени реакции от медицински специалисти", което е достъпно на интернет страницата на ИАЛ.

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

Формулярът за докладване е наличен на интернет страницата на ИАЛ и може да бъде попълнен и изпратен on line: www.bda.bg

Нежелани лекарствени реакции

Изработен в отгел „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ

Разпространява се безплатно

Редакционна колегия: г-р М. Попова, г-р К. Кънева, г-р Ю. Ефтимов, маг.-фарм. А. Иванова, И. Георгиева, Х. Славейкова

Техническо изпълнение и печат: ЕТ „Любомир Яшов“

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