

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XI, брой 1, 2006

ЕВРОПЕЙСКАТА ЛЕКАРСТВЕНА АГЕНЦИЯ ПРЕПОРЪЧА ПРЕДПАЗЛИВА УПОТРЕБА НА Elidel и Protopic/Protopy*

стр. 1

МЕТОСЛОПРАМИД - УПОТРЕБА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ

стр. 1

ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИ БЕТА-2 АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ - ПОВИШЕН РИСК ЗА ПАЦИЕНТИ С АСТМА

стр. 2

ЛЕКАРСТВА И УДЪЛЖАВАНЕ НА QT- ИНТЕРВАЛА

стр. 3

Европейската лекарствена агенция препоръчва предпазлива употреба на Elidel и Protopic/Protopy*

Европейската лекарствена агенция завърши прегледа на лекарствената безопасност за продуктите Elidel (pimecrolimus) и Protopic/Protopy* (tacrolimus) и направи заключението, че ползата от употребата на тези два продукта за дерматологично приложение надхвърля риска, но те трябва да се прилагат с по-голяма предпазливост, за да се намалят колкото е възможно повече потенциалните рискове от поява на кожен рак и лимфоми.

Elidel и Protopic/Protopy* са лекарства за приложение върху кожата, които се използват при лечението на atopичен дерматит (екзема). След появата на съобщения за рак на кожата и лимфоми при пациенти, които са употребявали тези лекарства, Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към Европейската лекарствена агенция предприе през април 2005 г. преглед на данните за безопасност на двата продукта.

Наличните до момента данни не дават основание на Комитета да стигне до заключение дали Elidel и Protopic/Protopy* са причина за съобщените случаи на кожен рак или лимфоми. Комитетът поиска от притежателите на разрешение за употреба на тези лекарства да събират допълнителни данни за дългосрочния профил на безопасност на продуктите, които да потвърдят, че той остава приемлив. Комитетът препоръчва промени в одобрената информация за тези продукти, които имат за цел да повишат вниманието на пациентите и лекарите за потенциални дългосрочни рискове, свързани с употребата на тези лекарствени продукти.

Понастоящем в България се извършва актуализация на информацията за лекарствения продукт Elidel, съобразно препоръките на CHMP. Пациентите, които вече провеждат лечение с Elidel или Protopic/Protopy*, не трябва да спират или променят лечението си без консултация с лекуващия лекар.

*Лекарствен продукт, който към момента не е разрешен за употреба в Р. България

МЕТОСЛОПРАМИД - употреба в детска възраст

Metoclopramide, разрешен за употреба у нас под търговски имена Cerucal, Degan, Reglan, Pramidin, е показан за симптоматично лечение на: нарушения в мотилитета на горните отдели на стомашно-чревния тракт; гагене и повръщане от различен произход; диабетна гастропареза и за улеснение на пасажа през стомаха и тънките черва при рентгенови изследвания. Съществува под формата на инжекционен разтвор за интрамускулно и интравенозно приложение,

перорални таблетки и назален спрей. В България лекарствени-те продукти, съдържащи Metoclopramide, са противопоказани за приложение при деца под 2 годишна възраст. Употребата на продуктите, съдържащи Metoclopramide (5mg/ml в инжекционна форма и 10mg в една таблетка), не е препоръчителна при деца на възраст от 2 до 14 години, поради високото съдържание на лекарственото вещество и невъзможността за прецизно дозиране. Назалният спрей не се прилага при деца под 12 годишна възраст.

В някои страни (САЩ, Великобритания, Австралия), поради риск от тежки нежелани реакции, Metoclopramide е противопоказан при деца и не се препоръчва до 20 годишна възраст, освен при повръщане, възникнало по време на противотуморна химиотерапия. Във Франция е разрешен за употреба лекарственият продукт Primperan под формата на перорални капки, предназначени за приложение при кърмачета и малки деца, в които съдържанието на Metoclopramide е 0,10mg в една капка и се дозира по 0,10mg (една капка) на kg телло на 6 часа 3- 4 пъти на ден. Препоръчва се продуктът да не се употребява при пациенти с епилепсия, поради за дълбочаване честотата и интензитета на гърчовете. В случай на чернодробна и бъбречна недостатъчност се препоръчва да се намали дозировката.

Най-честите нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на Metoclopramide, са: сънливост, умора, световъртеж, по-рядко главоболие, безсъние, диария, метеоризъм и изпотяване. По-голям риск от поява на екстрапирамидни симптоми съществува при деца и юноши и когато е превишена обичайната доза. Касае се за остра дистонична реакция с абнормни движения на глава, шия (лицеви спазми, тризмус, очни парези, спазми на езика, смущения в гълтането и говора, тортиколис), генерализирана мускулна хипертония до опистотонус. Тези реакции се

наблюдават в началото на лечението 1 - 3 часа след приема. Могат да се появят и след един единствен прием на лекарството.

В изключително редки случаи е докладван злокачествен невролептичен синдром - втрисане, вегетативни смущения, промени в съзнанието, мускулна ригидност. Също така изключително рядко са наблюдавани: хипотензия, депресия, хиперпролактинемия, тардивна дискинезия, алергични реакции, метхемоглобинемия (при новородени в дози надвишаващи 0,5 mg/kg/24 часа или 0,1 mg/kg/ на прием).

Всеобщо известен факт е, че често при липса на подходяща за деца лекарствена форма у нас се прилагат перорално инжекционни разтвори на някои лекарствени продукти, в това число и Metoclopramide. Това създава опасност, поради непригодността на разтвора за приложение през устата и крие риск за неправилно дозиране и дори предозиране. В такива случаи са наблюдавани сомнолентност, обърканост, разгрозителност, гърчове, екстрапирамидни нарушения, кардиоваскуларни нарушения - брадикардия и хипер или хипотензия. При кърмачета е наблюдавана метхемоглобинемия. В някои епидемиологични проучвания на американски и британски изследователи през последните години употребата на Metoclopramide се свързва и с появата на синдрома на Reye (придобита енцефалопатия при малки деца, която се появява след остър фебрилитет - най-често при грип или варицела). Това тежко състояние се характеризира с повтарящо се повръщане, възбуда и летаргия, която може да доведе до кома с повишаване на интракраниалното налягане. Азотните тела и серумните трансаминизи са повишени. Може да настъпи смърт от мозъчен оток и последващо мозъчно вклиняване. Патоморфологичните промени най-често са подчертана мастна инфилтрация на черния дроб под формата на малки липидни капки и подобна, но по-слабо изразена инфилтрация на проксималните

тубули на бъбреците, миокарда и други вътрешни органи. В много страни по света, включително и у нас, има възрастови ограничения за употребата на ацетилсалицилова киселина, поради връзка между наблюдаваните усложнения в хода на това състояние и приемането на ацетилсалицилова киселина. Някои публикации свързват синдрома на Reye с приложението и на други симптоматични лекарства, в това число и Metoclopramide, прилагани при малки деца. Предполага се, че белезите на енцефалопатия при някои пациенти всъщност са проява на екстрапирамидна симптоматика, причинена от антиеметици. В базата данни на ИАП има общо 8 съобщения за наблюдавани нежелани реакции, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи Metoclopramide. Най-често са съобщавани екстрапирамидни нарушения, нистагъм, ригор, дискинезия, тремор, вертиго, диспнея и цианоза. При 2 от случаите лекарството е прилагано на малки деца.

В заключение на основание горе изложените данни напомняме на лекарите да спазват показанията, противопоказанията и възрастовите ограничения, посочени в кратката характеристика на лекарствения продукт, съдържащи Metoclopramide.

Ref: Dukes M., Aronson J. Meyeler's Side Effects of Drugs, Elsevier Science B.V., 2000.
Vidal 2005 Le Dictionnaire 80 Ed.
Vaughan V., McKay R., Nelson Textbook of Pediatrics, W.B. Saunders Company 1975
Casteels- van Daele M. Eggermont E. Reye syndrome, BMJ 1994; 308:919- 920(2 Apr)
Rynolds J. Martindale- The Extra Pharmacopoeia 31 Ed. The Royal Pharmaceutical Society, 1996

ДЪЛГОДЕЙСТВАЩИ БЕТА-2 АДРЕНОРЕЦЕПТОРНИ АГОНИСТИ - ПОВИШЕН РИСК ЗА ПАЦИЕНТИ С АСТМА

Американският регулаторен орган за храни и лекарства (FDA) изиска от притежателите на разрешения за употреба да допълнят лекарствената инфор-

мация за дълго действащите β -2-адренорецепторни агонисти salmeterol/ fluticasone propionate, formoterol и salmeterol под формата на прах за инхалации, като включват нови предупреждения и правила за употреба, за да се подчертае, че тези лекарства могат да засилят риска от тежки астматични епизоди и смърт в хода на тези епизоди. Данни от клинични проучвания сочат по-голям брой, свързани с астма смъртни случаи, при пациенти, приемащи дългодействащите β -2-адренорецепторни агонисти като допълнение към обичайното лечение, в сравнение с пациенти, приемащи плацебо и обичайно лечение. При първо или последващо предписване на такива лекарствени продукти, пациентите трябва да бъдат информирани за описаните рискове.

Според препоръките на FDA дълго действащите β -2-адренорецепторни агонисти:

- не трябва да се използват като средство на избор от първи ред за лечение на астма;
- не са показани при влошаване на състоянието или внезапна поява на задух;
- добавят се към лечението, само когато контролът на астмата не може да се постигне с други лекарства.

FDA съветва пациентите винаги да имат на разположение краткодействащ бронходилататор при случаи на внезапна поява на задух; да се обръщат към лекар при влошаване на симптомите при употреба на дълго действащ β -2-адренорецепторен

агонист и да не прекъсват лечението, преди да обсъдят това с лекуващия лекар.

В Европейската лекарствена агенция(ЕМЕА) в момента се извършва преоценка на информацията за безопасност на лекарствените продукти, съдържащи дълго действащите β -2-адренорецепторни агонисти. Очаква се хармонизиране на становищата за промени в лекарствената информация на тези продукти за страните от ЕС, които ще бъдат поискани и за България. Междувременно Лекарствената агенция на Великобритания се обръща към лекарите с препоръката да се придържат към национално приетото Ръководство за лечение на астма. По отношение на дългодействащите β -2-адренорецепторни агонисти се напомня, че:

- salmeterol или formoterol могат да бъдат изписвани при необходимост само като допълнение към инхалаторна кортикостероидна терапия;
- не трябва да се започва лечение със salmeterol или formoterol при пациенти с тежка форма на астма и при обостряне;
- пациентите трябва да бъдат наблюдавани стриктно в началото на лечението

В България са разрешени за употреба следните дългодействащи β -2-адренорецепторни агонисти: Seretide Discus (salmeterol/ fluticasone) и Serevent Discus (salmeterol)- Glaxo Group, Foradil (formoterol)- Novartis Pharma и Oxis (formoterol), Symbicort(formoterol/ budesonide)- Astra Zeneca.

Литература:

1. Beta-2 adrenoreceptor agonists, Label to warn of risk of asthma, WHO Pharmaceuticals Newsletter No 1, 2006 1.
- 2.Salmeterol(Serevent) and formoterol(Oxis, Foradil) in asthma management, Current Problem in Pharmacovigilance, Vol. 31, May 2006 6.

ЛЕКАРСТВА И УДЪЛЖАВАНЕ НА QT- ИНТЕРВАЛА

В австралийския лекарствен бюлетин (брой 24) от декември 2005г. е публикуван материал, който привлича вниманието върху добре известен проблем за свързаното с приложение на лекарства удължаване на QT- интервала. Надяваме се, че с превода на статията ще ви бъдем полезни, тъй като в синтезиран вид е представена важна информация.

През последното десетилетие голям брой лекарства са оттеглени от фармацевтичния пазар или имат наложени ограничения в употребата поради това, че предизвикват удължаване на QT-интервала. Счита се, че QT-интервалът е удължен, когато е по-дълъг от 450 msec (коригиран QT-интервал).

Предизвиканото от лекарства удължаване на QT-интервала може да се дължи на блокиране на калиевите канали и може да доведе до животозастрашаваща полиморфна вентрикуларна тахикардия, известна под името torsade de pointes. От юни 2005г. Австралийската агенция по лекарствата е получила 140 съобщения за удължаване на QT-ин-

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:

мервала и/или torsade de pointes, 7 от които с фатален изход. Лекарствата, които най-често са били обект на тези съобщения са: sotalol(25), cisapride(17), clozapine(14), amiodarone(12) и erythromycin(12).

Някои лекарства, предизвикващи удължаване на QT- интервала

<p>антибиотици</p> <p>clarithromycin* azithromycin erythromycin* moxithromycin metronidazole moxifloxacin</p>	<p>антиаритмични лекарства</p> <p>quinidine* sotalol amiodarone dysopyramide procainamide</p>	<p>антипсихотици</p> <p>risperidon fluphenazine droperidol haloperidol* thioridazine* pimozide* clozapine* olanzapine</p>
<p>противогъбични</p> <p>fluconazole ketoconazole</p>	<p>антималарийни лекарства</p> <p>mefloquine chloroquine</p>	<p>антидепресанти</p> <p>amitriptyline* imipramine* clomipramine dothiepin doxepin</p>

*Лекарства, метаболизираци се чрез ензимни системи CYP 450.

Други нелекарствени фактори, които се свързват с удължаване на QT- интервала са женски пол, напреднала възраст, брадикардия, сърдечна недостатъчност, сърдечна исхемия и електролитни нарушения. Лекарствените взаимодействия са важна причина за удължаване на QT- интервала и/или torsade de pointes дори и при здрави индивиди без наличие на рискови фактори. Тези взаимодействия се свеждат до два типа. Първите включват комбинирана употреба на две или повече лекарства, всяко от които с пролонгиращ ефект върху QT- интервала, например едновременна употреба на 2 лекарства от таблицата. Най-често този проблем възниква, когато към дългосрочно прилагано лекарство (антиаритмично, антипсихотично или антидепресант) се добавя друго лекарство за кратък период от време, например антибиотик.

Вторият тип взаимодействия включва едновременна употреба на лекарствен продукт, който може да причини удължаване на QT- интервала с друг продукт, който потиска цитохром P 450 изоензима,

отговорен за чернодробния метаболизъм на първото лекарство и така увеличава неговата концентрация в кръвта. Често употребявани цитохром P 450 ензимни инхибитори са лекарства, принадлежащи към следните групи: антиаритмични, антиретровирусни, азолови антигъбични лекарства, макролидни и хинолонови антибиотици, инхибитори на обратния захват на серотонина (SSRIs) и калциеви антагонисти.

Лекарите, предписващи тези лекарства, трябва да знаят за тези възможни взаимодействия и да ги избягват, когато е възможно.

Australian Adverse Drug Reaction Bulletin 24(6), Dec.2005

Използваме тази публикация, за да напомним, че с всяко изпратено съобщение за подозирана лекарствена реакция или лекарствено взаимодействие вие подполагате очертаването на профила на безопасност на разрешените за употреба лекарства в нашата страна. Очакваме да попълвате жълтата карта и да я изпращате на познатия адрес:

**Бул. „Янко Сакъзов“ №26
Изпълнителна агенция по
лекарствата
Лекарствена безопасност
1504 София**

или да я попълвате директно on-line на Интернет страницата на агенцията.

Нежелани лекарствени реакции

Изготвено от сектор „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ при МЗ.
Разпространява се безплатно.

Редакционна колегия: г-р М. Попова, г-р К. Кънева, г-р Е. Николова

Техническо изпълнение и печат - „Екип 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

ISSN 1310-5779