

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. XII, брой 1, 2007

## ПОРЕДИЦА ПРОМЕНИ В ИНФОРМАЦИЯТА ЗА БЕЗОПАСНОСТ НА НЕСТЕРОИДНИТЕ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА (НСПВС) НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕС

стр. 1

## ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ БОТУЛИНОВ ТОКСИН - РИСК ОТ СЕРИОЗ- НИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, ДЪЛЖАЩИ СЕ НА ДАЛЕЧ- НО РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ТОКСИНА

стр. 3

## ДЕСМОПРЕСИН- НАЗАЛЕН СПРЕЙ - ОТПАДАНЕ НА ПОКАЗАНИЕТО ПЪРВИЧНО НОЩНО НАПИКАВАНЕ

стр. 3

## ПОРЕДИЦА ПРОМЕНИ В ИНФОРМАЦИЯТА ЗА БЕЗОПАСНОСТ НА НЕСТЕРОИДНИТЕ ПРОТИВОВЪЗПАЛИТЕЛНИ СРЕДСТВА (НСПВС) НА ТЕРИТОРИЯТА НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ (ЕС)

Обсъждането на тази много широко употребявана група лекарства по отношение на информацията за безопасност започна с нови данни и поредица от регулаторни решения за **селективните НСПВС**, свързани с доказателства от клинични проучвания за завишен сърдечно-съдов риск. През октомври 2004 г., лекарственият продукт Vioxx (Rofecoxib) бе изтеглен от пазара. През декември 2004 г. бе прекратено клинично изпитване за Celebrex (Celecoxib), а в края на месец декември 2004 г. бяха оповестени новите данни за сърдечно-съдови и кожни нежелани реакции при Vextra (Valdecoxib) и Dynastat (Parecoxib); През февруари 2005 г. бяха приети нови противопоказания и предупреждения за сърдечно-съдовия риск за всички представители на селективните НСПВС. През април 2005 г. временно бяха прекратени продажбата и употребата на Vextra (Valdecoxib), поради поява на сериозни и потенциално фатални кожни нежелани лекарствени реакции. През юни 2005 г. Европейската агенция по лекарства (ЕМЕА) завърши арбитражната процедура за селективните НСПВС със становище, че балансът полза/риск при тези продукти е положителен при спазване на следните противопоказания и предупреждения:

- ◆ Противопоказано е приложението на COX-2 инхибиторите при пациенти с исхемична болест на сърцето и/или мозъчно-съдова болест и периферна артериална болест
- ◆ Необходимо е повишено внимание при употреба на COX-2 инхибиторите при пациенти с повишен риск от поява на сърдечно-съдови заболявания като: хипертензия, хиперлипидемия при захарен диабет и пушачи.
- ◆ Лекарите трябва да прилагат най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок на лечение.
- ◆ Да се има предвид възможната поява на свръхчувствителност към COX-2 инхибиторите и редките, но сериозни нежелани реакции, които могат да бъдат фатални. По-голямата част от реакциите се появяват в първия месец от лечението, като рискът е по-голям при пациенти с анамнеза за лекарствена алергия.

На 10 август 2007 г. Австралия изтегли от пазара лекарствени продукти, съдържащи Lumiracoxib, поради риск от тежки, включително фатални чернодробни реакции. В ЕС се разгръщат множество активности за намаляване на риска. В България няма разрешени за употреба лекарствени продукти, съдържащи Lumiracoxib.

След подробния преглед на селективните НСПВС естествено възникна необходимостта от преразглеждане на **неселективните НСПВС** в светлината на новите познания, доказателства и изисквания. По искане на Европейската комисия през юни 2005 г. ЕМЕА започна прегледа на профила на безопасност на неселективните НСПВС по отношение на сърдечно-съдови, стомашно-чревни и кожни реакции с цел да се определи необходимостта от бъдещи мерки. Разгледани бяха лекарствените форми за системно приложение на диклофенак, етодолак, ибупрофен, индометацин,

кетопрофен, мелоксикам, набуметон, напроксен, нимезулид и пироксикам. Прегледът бе базиран не на нова информация, а на обобщаване на наличните данни от различни източници: епидемиологични и клинични проучвания, данни от наблюдението на безопасността в постмаркетинговия период.

На 20.10.2005 г. Европейската агенция по лекарствата, базирайки се на разгледачите данни, обяви своето заключение, че няма нова обезпокоителна информация за лекарствената безопасност, касаеща сърдечно-съдовата система, стомашно-чревния тракт и тежките кожни реакции при този клас лекарствени продукти. Констатирано е обаче, че информацията за пациентите и за медицинските специалисти за разрешените за употреба в държавите-членки на Европейския съюз, нестероидни противовъзпалителни лекарства се различава. С цел пациентите и медицинските специалисти навсякъде на територията на ЕС да получават еднаква информация за тези продукти по отношение на противопоказанията, предупрежденията, препоръките при употреба, взаимодействията с други лекарства и нежеланите лекарствени реакции, бяха формулирани ключовите елементи в лекарствената информация.

Представяме Ви в обобщен вариант тези ключови елементи от информацията за неселективните НСПВС:

- Предписването на неселективните НСПВС е противопоказано при пациенти с:
  - минала анамнеза за стомашно-чревни кръвоизливи или перфорация, предизвикани от употреба на лекарства от тази група;
  - рекурентна пептична язва/кръвоизлив (два или повече епизода на доказани язва или кръвоизлив);
  - активна пептична язва/кръвоизлив;
  - тежка сърдечна недостатъчност;
- Препоръчва се да се използва **най-ниската ефективна доза** за възможно **най-кратък срок**. Едновременната употребата на повече от едно лекарство от групата на НСПВС, включително селективни COX-2 инхибитори, трябва да се избягва.
- **Стомашно-чревни кръвоизливи, улцерации и перфорации**, включително с летален изход, са наблюдавани

при употребата на **всички НСПВС по всяко време** в хода на лечението, **с или без предупредителни симптоми** или данни за предшестващи сериозни инциденти от страна на стомашно-чревния тракт.

- Рискът от поява на такива нежелани реакции е по-висок при употреба на **високи дози НСПВС**, при пациенти с **минала анамнеза за язва**, особено усложнена с кръвоизлив или перфорация и при пациенти в **напреднала възраст**. Такива пациенти трябва да започнат лечението с НСПВС с **най-ниската възможна доза**, като се обмисли необходимостта от добавяне на **протективни агенти** (напр. misoprostol или инхибитори на протонната помпа). Това поведение е препоръчително и в случаите на едновременно приложение на ниски дози **ацетилсалицилова киселина** или други лекарства, които увеличават риска от стомашно-чревни усложнения (**кортикостероиди, антикоагуланти, антиагреганти, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина**).
- Повишено внимание се изисква и при пациенти с други стомашно-чревни заболявания като **улцерозен колит и болестта на Crohn**, които могат да се обострят от употребата на НСПВС.
- Особено предпазливо трябва да се назначава лечение с НСПВС при пациенти с **анамнеза за хипертонична болест и/или сърдечна недостатъчност, поради риск от задръжка на течности и отоци**, свързани с употребата на лекарства от тази фармакологична група.
- Сериозните кожни реакции, включително с летален изход, наблюдавани много рядко при употребата на НСПВС, включват случаи на **ексфолиативен дерматит, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза**. **Най-висок е рискът в началото на лечението** - повечето случаи са наблюдавани през първия месец на лечението. Приемът на лекарството трябва да бъде преустановен още при първите кожни или други признаци на свръхчувствителност.

Решено бе тези ключови елементи да бъдат допълнени /актуализирани/ на национално ниво чрез включването им

в информацията на всички продукти от групата по хармонизиран план във всяка от страните на ЕС. Завършването на този план трябва да бъде през септември 2007. На притежателите на разрешения за употреба бяха предоставени точните хармонизирани текстове за всяко от активните вещества по отношение на кратката характеристика и листовката, включително за лекарствени продукти по лекарско предписание и без лекарско предписание, с цел включването им към информацията за продуктите.

През октомври 2006 г. ЕМЕА направи обобщение на разглеждани нови данни и анализи относно сърдечно-съдовата безопасност на НСПВС, произхождащи от клинични и епидемиологични изпитвания. Посланието от това преразглеждане е, че не може да се изключи възможността употребата на неселективните НСПВС да бъде свързана с леко повишение на абсолютния риск от тромботични събития, особено при продължителна употреба и във високи дози.

През юни 2007 г. ЕМЕА препоръчва ограничаване употребата на пироксикам съдържащи лекарствени продукти, поради риск от стомашно-чревни и сериозни кожни нежелани реакции. Лекарствените продукти, съдържащи пироксикам не следва да се използват в бъдеще за лечение на краткотрайни болкови и възпалителни състояния. Те могат да се използват за симптоматично повлияване на остеоартрити, ревматоидни артрити и анкилозиращи спондилити и то като средство на втори избор. Първоначалното предписване на пироксикам трябва винаги да се извършва от лекар с опит в лечението на пациенти с възпалителни или дегенеративни ревматични заболявания. Лечението трябва да се провежда с най-ниската доза (не повече от 20 мг на ден) и за възможно най-кратък период от време. За всеки отделен случай лечението трябва да се преоцени след първите 14 дни от започването му.

*В заключение периодичните промени в информацията за безопасност на НСПВС са красноречива демонстрация за голямата динамика в познанията ни за лекарствената безопасност и важността на това лекарите да лекуват, като се придържат към последната налична информация и задължително*

съпоставят индивидуалните рискови фактори на пациента и профила на безопасност на лекарството.

**ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ,  
СЪДЪРЖАЩИ БОТУЛИНОВ  
ТОКСИН - РИСК ОТ СЕРИОЗНИ  
НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ, ДЪЛЖАЩИ  
СЕ НА ДАЛЕЧНО РАЗПРОСТРАНЕ-  
НИЕ НА ТОКСИНА**

Неотдавна притежателите на разрешение за употреба на лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин, разпространиха важна нова информация за безопасност под формата на Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС). Текстът на съобщението касае всички лекарствени продукти, съдържащи ботулинов токсин тип А или тип В и е създаден от обща работна група на притежателите на разрешения за употреба и производители на тези продукти. Впоследствие съобщението е одобрено по реда на съответната регулаторна европейска процедура, преведено на европейските езици, включително на български и разпространено сред медицинските специалисти, които работят с тези лекарствени продукти.

Ботулиновите токсини действат като блокират отделянето на ацетилхолин в нервномускулните или други холинергични нервни окончания и водят до обратима частична денервация на инжектираните мускули и потните жлези.

В Р. България към момента има два разрешени за употреба лекарствени продукта, съдържащи ботулинов токсин:

NeuroBloc (ботулинов токсин тип В) е един от лекарствените продукти, разрешен по централизирана процедура (важачка за всички страни от Европейския съюз). Той е одобрен за лечението на

цервикална дистония (тортиколис).

Dysport (ботулинов токсин тип А) е разрешен по национална процедура. За него са одобрени следните индикации: Спастичност на горния крайник след мозъчен инсулт при възрастни като допълнение към физиотерапията; Динамична деформация на стъпалото тип еквинос при амбулаторно болни с детска церебрална парализа на две или повече години само в специализирани болнични центрове със съответно обучен персонал; Спастичен тортиколис при възрастни; Блефароспазм при възрастни; Лицев хемиспазм при възрастни; Лечение на ексесивна аксиларна хиперхидроза.

Новата информация за безопасност на лекарствените продукти, съдържащи ботулинов токсин касае сериозни нежелани реакции, свързани с далечното разпространение на токсина, които включват прекомерна мускулна слабост, дисфагия, аспирационна пневмония. В много редки случаи тези реакции са довели до фатален изход. Те са съобщавани при всички продукти, съдържащи ботулинов токсин

С оглед на гореизложеното е необходимо да се подхожда с изключително внимание, когато тези лекарствени продукти се прилагат при пациенти с неврологични заболявания или анамнеза за дисфагия или аспирация.

За избягването на описаните сериозни рискове е необходимо да се спазва стриктно следното:

◆ Продукти с ботулинов токсин трябва да се прилагат само от лекари с подходящ опит, включващ и употребата на необходимото оборудване.

◆ Пациентите и тези, които се грижат

за тях, трябва да бъдат информирани за риска от далечно разпространение на токсина и да бъдат посъветвани да потърсят незабавна медицинска помощ, ако настъпят нарушения при гълтане, говор или дишане.

◆ Трябва да се отчита факта, че единиците ботулинов токсин не са взаимозаменяеми между различните продукти.

◆ Необходимо е да се спазват стриктно препоръчаните техники за приложение и специфичните указания за дозиране (включително препоръката да се използва минималната ефективна доза, както и титриране на дозата, съобразно индивидуалните нужди).

ИАЛ напомня на всички медицински специалисти да се придържат стриктно към последната одобрена информация за лекарствените продукти, която е част от одобрените кратки характеристики на продуктите. Тази информация може да бъде намерена на интернет страницата на ИАЛ или да бъде изисквана от представителите на притежателите на разрешенията за употреба.

**ДЕСМОПРЕСИН - НАЗАЛЕН СПРЕЙ -  
ОТПАДАНЕ НА ПОКАЗАНИЕТО  
ПЪРВИЧНО НОЩНО НАПИКАВАНЕ**

Десмопресин е синтетичен аналог на вазопресин с повишена антидиуретична активност и по-голяма продължителност на действие в сравнение с естествения пептид. Разпространява се в Европейския съюз под формата на лекарствени продукти за перорална, интравенозна, перназална употреба и от скоро като разтворими перорални таблетки. Назално прилаганите лекарствени продукти - капки и спрей са с вариращи в различните страни показания, които включват лечение на първичен енуризи ноктурна, лечение на никтурия,

**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: .....



свързана с мултиплена склероза, когато друго лечение е неефективно, както и лечение на безвкусен диабет от централен произход и за определяне концентрационната способност на бъбреците. Десмопресин предизвиква постепенно намаляване образуването на урина и плазмения осмоларитет, което може да доведе до хипонатриемия и водна интоксикация при несъобразен прием на течности. Назалният спрей има по-висока бионаличност в сравнение с пероралната лекарствена форма.

Преглед на профила на безопасност на лекарствата, съдържащи десмопресин за назална употреба е извършен най-напред във Франция през 2005г. Установено е, че приложението на тези лекарствени форми е свързано с по-голям риск от възникване на сериозни нежелани лекарствени реакции, като хипонатриемия, водна интоксикация и гърчове, когато се използват за лечение на първично нощно напикаване в сравнение с пероралните форми. В резултат на този преглед във Франция от индикациите на назалния спрей отпада първичното нощно напикаване и употребата му в тези случаи се замества с разтворими таблетки.

С цел намаляване на очертания се риск Притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) на продукти, съдържащи десмопресин във Великобритания предлагат намаляване на началната доза десмопресин на 10µg при максимална доза 20µg (разрешена за употреба начална доза 20µg при максимална 40µg) и да се въведат предупреждения за риска от водна задръжка.

По искане на лекарствената агенция на Великобритания през 2006 ПРУ на лекарствени продукти, съдържащи

десмопресин извършват сравнителна оценка на съотношението полза/риск на пероралните и назални форми. Установено е, че при приложението и на двете форми съществува риск от възникване на хипонатриемия, който се изчислява за назалните форми, като 1 случай на 18000 пациенти, а за пероралните като 1 случай на 80000 до 100000 пациенти.

През септември 2006г. Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) анализира предоставената информация и направи следните препоръки:

- Първично нощно напикаване трябва да отпадне от индикациите на назалните форми на десмопресин,
- В раздел 4.4 (Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба) на кратките характеристики на продуктите (КХП), съдържащи десмопресин и прилагащи се перназално да се впишат предупреждения за потенциален риск от тежка хипонатриемия при употребата им при пациенти с безвкусен диабет от централен произход.
- ПРУ да разпространят пряко съобщение до медицинските специалисти-педиатри, уролози и общо практикуващи лекари с информация за съществуващия риск и предприетите мерки за намаляването му.

В България са разрешени за употреба следните продукти, съдържащи десмопресин под формата на назален спрей:

**Minirin, spray nas. 10mcg/dose - 2.5ml; - 5ml, с ПРУ Борола ЕООД**

**Presinex, spray nas. 10mcg/dose - 60 doses, 6ml, с ПРУ ДВК Фарма ЕООД,**

По формата на таблетки са разрешени за употреба:

**Minirin 0.1mg tabl. 0.1mg x 30; x 100 и**

**Minirin 0.2mg tabl. 0.2mg x 15; x 30; x 100, с ПРУ Борола ЕООД**

Няма валидно разрешение за употреба на десмопресин за интравенозно приложение, капки за нос и разтворими таблетки.

До медицинските специалисти - педиатри, уролози и общо практикуващи лекари ще се разпространят писма под формата на Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС) с подробно описание на съществуващия риск, довел до отпадане на индикацията първично нощно напикаване за лекарствата, съдържащи десмопресин под формата на назален спрей и въвеждане на предупреждение относно наличие на постмаркетингови данни за поява на сериозна хипонатриемия при лечение на безвкусен диабет от централен произход.

Предстоящите промени (отпадане на показание и въвеждане на предупреждения) ще се впишат в кратките характеристики на продуктите и листовките, предназначени за пациентите, с процедура по промяна тип II, съгласно изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина.

До извършване на гореописаните промени пациентите, с диагноза Enuresis nocturna могат да довършат текущия курс на лечение с лекарствен продукт, съдържащ десмопресин, назален спрей под засилен лекарски контрол, с оглед на новите данни за безопасност. На тези, които се нуждаят от продължаване на лечението, трябва да се предприше перорална форма на десмопресин. Всички пациенти, започващи лечение с перорална форма на десмопресин трябва приемат най-ниската доза и да я увеличат, само ако е необходимо с оглед контрол на симптомите.

## 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** - „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