

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XIII, брой 1, 2008

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) препоръчва да се засилят предупрежденията и противопоказанията на еторикоксиб-съдържащите лекарствени продукти, употребявани за лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит

стр. 1

Ограничаване употребата на норфлоксацин-съдържащите лекарствени продукти за перорално прилагане при лечение на пикочни инфекции

стр. 1

Ограничаване употребата на моксифлоксацин-съдържащите лекарствени продукти за перорално приложение

стр. 2

ЕМЕА препоръчва промени в информацията за предписване на ерго-производните допаминови агонисти

стр. 2

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) препоръчва мерки във връзка с контаминацията на лекарствени продукти, съдържащи хепарин.

стр. 3

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) препоръчва да се засилят предупрежденията и противопоказанията на еторикоксиб-съдържащите лекарствени продукти, употребявани за лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит

Еторикоксиб е нестероидно противовъзпалително средство (НСВПС), принадлежащо към групата на селективните COX-2 инхибитори (коксиби), които неотдавна бяха обект на оценка и решение относно сърдечно-съдови рискове при употребата им. Еторикоксиб е познат у нас под търговското наименование Arcoxia. Одобрените понастоящем индикации са: за симптоматично лечение на остеоартроза (OA), ревматоиден артрит (РА) и на болката и възпалителната симптоматика при остър подагрозен артрит. Фармацевтичната компания MSD, притежател на разрешението за употреба на Arcoxia, предостави данни и предложение за разширяване на индикациите на Arcoxia с показанието лечение на анкилозиращ спондилит.

В хода на оценката на предложението за разширяване на показанията започна широка дискусия за сърдечно-съдовия риск при приложението на еторикоксиб-съдържащите лекарствени продукти, когато се употребяват за лечение на анкилозиращ спондилит в доза 90 мг веднъж дневно. Този риск бе обсъждан също и при лечението на ревматоиден артрит, когато се употребява същата доза.

По искане на Франция Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към ЕМЕА направи оценка на ползите и рисковете от продължително лечение с еторикоксиб при ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит, за да даде становище дали в страните от Европейския съюз разрешението за употреба на съответните лекарствени продукти трябва да се поддържат, променят, суспендират или да се оттеглят. Прегледът не засяга приложението на лекарствените продукти, съдържащи еторикоксиб, в страните от Европейския съюз за лечение на остеоартрити и остър подагрозен артрит.

След преглед на всички налични данни, CHMP направи заключението, че ползите от лекарствените продукти, съдържащи еторикоксиб, надвишават рисковете при лечение на ревматоиден артрит и анкилозиращ спондилит, когато се прилагат в доза от 90 mg веднъж дневно. Във връзка с това CHMP препоръчва да се одобри индикацията анкилозиращ спондилит за Arcoxia и да продължи употребата на еторикоксиб-съдържащите продукти при ревматоиден артрит. Все пак CHMP препоръчва уточняване на съществуващото противопоказание за пациенти с неконтролирана хипертензия чрез добавяне на текста: „пациентите, на които артериалното налягане е постоянно над 140/90 mm Hg и не е адекватно контролирано, не трябва да приемат лекарствения продукт”. В допълнение CHMP препоръчва да се добави ново предупреждение в информацията за еторикоксиб-съдържащите лекарствени продукти - „високото артериално налягане трябва да се контролира преди лечението да започне и трябва да се проследява две седмици след началото на лечението и редовно след това”.

Съветът към лекарите и пациентите е да проследяват стриктно всички белези и симптоми на сърдечно-съдови нежелани ефекти при употреба на еторикоксиб.

Ограничаване употребата на норфлоксацин-съдържащите лекарствени продукти за перорално прилагане при лечение на пикочни инфекции

Норфлоксацин е антибиотик от групата на флуорохинолоните. Лекарствени продукти, съдържащи норфлоксацин, са разрешени за употреба под различни търговски наименования в държавите-членки на Европейския съюз (ЕС) за лечение на инфекции, включващи: неусложнени или усложнени пикочни инфекции, инфекции на простатата, неусложнена

гонорея, различни видове гастроентерити и конюнктивити. Към момента в Р. България са разрешени за употреба Nolicin* tabl. 400 mg, с притежател на разрешението за употреба KRKA, d.d. Novo Mesto и NorfloHEXAL** tabl. 400 mg, с притежател на разрешението за употреба HEXAL AG.

Прегледът на лекарствените продукти, съдържащи норфлоксацин, направен от СНМР, бе започнат на основание чл. 31 от директива 2001/83/ЕС, по искане на Белгийската регулаторна агенция по лекарствата, която повдигна въпроса за ефикасността на перорални лекарствени продукти, съдържащи норфлоксацин, при лечение на усложнени пиелонефрити в сравнение с ефикасността на други флуорохинолони. Понастоящем такива инфекции се лекуват обичайно с инжекционно приложени антибиотици или с други перорално или инжекционно прилагани флуорохинолони. На своето заседание през юли 2008 г., след оценка на данните, представени от фармацевтичните компании, СНМР отбеляза, че няма достатъчно клинични доказателства в подкрепа на ефикасността на перорално лечение с норфлоксацин-съдържащи лекарствени продукти при усложнени пиелонефрити. Разгледаните данни включваха резултати от проведени проучвания за ефикасност и безопасност на перорални норфлоксацин-съдържащи лекарствени продукти, както и оценка на концентрациите, които се достигат в кръвта и урината. След направената оценка СНМР стигна до извода, че показанието "лечение на остри или хронични усложнени пиелонефрити" трябва да отпадне от разрешението за употреба на перорални лекарствени продукти, съдържащи норфлоксацин, защото ефикасността при цитираното показание на тези лекарствени продукти не е адекватно защитена.

Препоръките на СНМР не се отнасят за употребата при друг тип инфекции на перорални норфлоксацин-съдържащи лекарствени продукти.

Съветът към лекарите е да не предписват повече перорални норфлоксацин-съдържащи лекарствени продукти при усложнени пиелонефрити и да обмислят преминаването към алтернативна антибиотична терапия при тези пациенти, които вече приемат перорален норфлоксацин за такава инфекция. Пациентите, които приемат перорални норфлоксацин-съдържащи лекарствени продукти за лечение на усложнен пиелонефрит, трябва да обсъдят с лекуващия лекар своето лечение, ако симптомите им не отзвучават или по време на следващ контролен преглед.

Очаква се решението на Европейската комисия по становището на СНМР. То ще бъде последвано от промяна в разрешените показания на перорални продукти,

съдържащи норфлоксацин, на територията на всички държави от ЕС.

*Разрешени показания на Nolicin: Остър цистит при жени, рецидивиращ цистит при жени, остър неусложнен пиелонефрит при жени, остра инфекция на долните пикочни пътища при мъже, хроничен бактериален простатит, гонорея и бактериален гастроентерит. Профилактика на често рецидивирани инфекции на пикочните пътища, профилактика на диария при пътуването и селективна деконтаминация на стомашно-чревния тракт при имунокомпрометирани лица.

**Разрешени показания на NorfloHEXAL: Бактерициден антибиотик/химиотерапевтик с широк спектър на действие за лечение на следните инфекции, ако са причинени от норфлоксацин-чувствителни Грам (+) или Грам (-) аеробни бактерии и се повлияват от перорална терапия:

- усложнени и неусложнени остри или хронични инфекции на горен и долен пикочен тракт (като цистит, пиелит, цистопиелит, пиелонефрит);
- инфекции на пикочния тракт, свързани с хирургични или урологични манипулации или нефролтиаза.

При пациенти с потиснат имунитет и тежка неутропения, NorfloHEXAL може да бъде прилаган за профилактика на инфекции, причинени от Грам (-) бактерии.

Norfloxacin потиска ендогенната чревна флора, която може да причини сепсис при пациенти с неутропения.

Ограничаване употребата на моксифлоксацин-съдържащите лекарствени продукти за перорално приложение

След като приключи прегледа на профила на безопасност на моксифлоксацин-съдържащи лекарствени продукти за перорално приложение, Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) направи заключението, че тези лекарствени продукти трябва да бъдат предписвани само за лечението на остри бактериални синусити, остра екзацербация на хронични бронхити и придобита в обществото пневмония и само в случаите, когато други антибиотици не могат да бъдат прилагани или не е имало ефект от лечението с тях.

Моксифлоксацин е антибиотик от групата на флуорохинолоните. Лекарствените продукти за перорално приложение, съдържащи моксифлоксацин, са разрешени за употреба в държавите-членки на Европейския съюз (ЕС) с различни търговски имена за лечение на остра екзацербация на хронични бронхити, придобита в обществото пневмония и остри бактериални синусити, а в някои държави-членки за лечение на леки до умерено тежки възпалителни заболявания на таза.

Наличието на данни за увреждане на черния дроб при лечение с моксифлоксацин на остри бактериални синусити, остра екзацербация на хронични бронхити и придобита в обществото пневмония стана причина Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (СНМР) към ЕМЕА да прегледа цялата налична информация по безопасност за перорално прилаганите продукти, съдържащи моксифлоксацин. След приключването на съещанието през месец юли 2008 г., СНМР направи заключението, че ползата при употребата на моксифлоксацин-съдържащите лекарствени продукти за перорално приложение, продължава да превишава риска от използването им. Въпреки това, поради проблеми на безопасността, свързани основно с повишен риск от нежелани реакции от страна на черния дроб, СНМР препоръчва ограничаване на употребата при тези показания. При остри бактериални синусити и остра екзацербация на хронични бронхити те трябва да бъдат предписвани само в случаи, когато не могат да се използват други антибиотици или лечението с такива е неуспешно. За пневмония, придобита в обществото, моксифлоксацин-съдържащите лекарства трябва да се предписват само в случаи, когато други антибиотици не могат да бъдат използвани.

СНМР препоръчва също включване на допълнителни предупреждения в информацията за пероралните моксифлоксацин-съдържащи лекарствени продукти за: риск от диария; сърдечна недостатъчност при жени и възрастни пациенти; поява на тежки кожни реакции и фатални чернодробни увреждания.

Съветът към лекарите е да предписват перорални моксифлоксацин-съдържащи лекарствени продукти съобразно обновената информация и да вземат под внимание официалните препоръки за правилна употреба на антибиотици и съществуващата регионална резистентност.

Пациентите трябва да се обръщат към своя лекар или фармацевт при възникнали въпроси.

Решението на СНМР ще бъде отнесено към Европейската комисия за одобряване, приемане и прилагане на описаните промени към всички перорални моксифлоксацин-съдържащи лекарствени продукти, разрешени за употреба на територията на ЕС.

*В Р. България е разрешен за перорална употреба лекарствения продукт Avelox, tabl. film 400mg x 5, x 7, x 10, съдържащ моксифлоксацин.

ЕМЕА препоръчва промени в информацията за предписване на ерго-производните допаминови агонисти

Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) препоръчва включване на нови

предупреждения и противопоказания в лекарствената информация на ерго-производните допаминови агонисти във връзка с риска от възникване на фиброза.

Ерго-производните допаминови агонисти се употребяват от дълги години самостоятелно или в комбинация главно за лечение на Паркинсонова болест. Те намират също приложение за лечение на хиперпролактинемия, пролактином, за преустановяване на лактацията и при мигрена. Този клас лекарствени продукти включва: бромокриптин, каберголин, дихидроергокриптин, лизурид и перголид. Всички те са разрешени за употреба по национална процедура (разрешение от лекарствените регулаторни органи на отделните държави-членки).

Европейската процедура по оценка на безопасността на ерго-производните допаминови агонисти бе поискана от Великобритания, поради поява на нови данни, показващи че рискът от сърдечна фиброза, свързан с ерго-производните допаминови агонисти е по-голям от преди установения. Процедурата се основава на чл. 31 от Директива 2004/24ЕС на Европейския парламент и на Съвета.

На съвещанието през юни 2008г. Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към ЕМЕА разглежда всички налични данни и завърши прегледа на профила на безопасност на ерго-производните допаминови агонисти по отношение на риска от възникване на фиброза (формиране на фиброзна тъкан в някои структури на тялото), в частност сърдечна фиброза, при продължителна употреба.

Развитието на симптоми на фиброза е познат нежелан ефект у пациенти, получаващи ерго-производни допаминови агонисти. Все пак CHMP направи преглед на новите научни данни, показващи увеличен риск от фиброза при продължително лечение. Данните свидетелстват за това, че фиброзата може да започне да се развива далеч преди появата на симптомите.

Правдоподобен механизъм на развитие на фиброза при употребата на ерго-производни допаминови агонисти е активирането на 5-HT_{2a} рецепторите, което довежда до делене на клетките и образуване на фиброзна тъкан. Не се изключва участието и на други механизми. Сред ерго-производните допаминови агонисти, каберголин и перголид активират най-силно тези рецептори, което е възможна причина за обяснение на по-високия риск от фиброза, наблюдаван при тях.

Завършвайки прегледа на новите данни CHMP стигна до заключението, че съотношението полза/риск при тези лекарствени продукти е положително, но че е необходимо да се добавят нови предупреждения и противопоказания в информацията за про-

дукта, за да се намали риска от фиброза.

Тъй като риска от възникване на фиброза не е равностоен за всички ерго-производни допаминови агонисти, CHMP препоръчва промяната в информацията на продукта да се извърши, както следва:

За каберголин и перголид, за които лекарствената информация понастоящем включва противопоказание за пациенти с доказани нарушения в сърдечните клапи и ограничения за употреба като втора линия за лечение на пациенти с Паркинсонова болест:

- предупреждение, съгласно което пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци на фиброза с ехокардиография, преди началото на лечението и регулярно по време на терапията
- намаляване на максималната препоръчана доза до 3 мг дневно
- включване на сърдечната фиброза като много чест нежелан ефект

За бромокриптин и дихидроергокриптин:

- противопоказание за пациенти със съществуващи от преди нарушения в сърдечните клапи

За бромокриптин:

- намаляване на максималната препоръчана доза до 30 мг дневно

За бромокриптин, дихидроергокриптин и лизурид:

- предупреждение за възможен риск от фиброза при пациенти, приемащи тези лекарствени продукти във високи дози за дълги периоди от време.

Лекарите трябва да изписват ерго-производните допаминови агонисти в съгласие с променената лекарствена информация и трябва стриктно да проследяват пациентите си по време на лечението за развитие на фиброза (сърдечна, белодробна, стомашна или локализирана на друго място). Пациентите трябва да се обърнат към лекар или фармацевт, ако имат някакви въпроси.

В Р. България валидни разрешения за употреба имат следните лекарствени продукти, със съответните притежатели на разрешение за употреба и съдържащи активни вещества от този клас:

Bromocriptine Sopharma, tabl.2.5mg x 30; x 50, Софарма АД

Bromocriptine NIHF1, tabl. 2.5mg x 30; x 50, The Chemical Pharm.& Research Institute-Sofia (активно вещество: Bromocriptine mesylate)

Dostinex, tabl.0.5mg x 2; x 8, Pharmacia Enterprises S.A.

Cabaser, tabl. 1mg x 20, Pharmacia Enterprises S.A.

Cabaser, tabl. 2mg x 20, Pharmacia Enterprises S.A. (активно вещество: Cabergoline)

Almirid 20, tabl.20 mg x 20, Poli Industria Chimica S.P.A.

Almirid 5, Caps.5 mg x 20, Poli Industria Chimica S.P.A. (активно вещество: a-Dihydroergocryptine mesylate)

ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМЕА) ПРЕПОРЪЧА МЕРКИ ВЪВ ВРЪЗКА С КОНТАМИНАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ХЕПАРИН.

Исторически преглед на проблема: През март 2008 г. Изпълнителната агенция по лекарствата разпространи информация за първите случаи на лекарствени продукти, съдържащи хепарин, контаминирани със свръхсулфатиран хондроитинсулфат. Присъствието на примеса бе открито след появата на случаи на хипотония и тежки алергични реакции, съобщени в Съединените щати и Германия. Примесът представлява замърсяване и не е резултат от производствения процес, поради което до този момент в Европейската фармакопея не са разработвани методи за контролирането му. Установена бе връзка с производители на активното вещество на територията на Китай, които са източник на суровина за много производители. В различни страни, сред които и България, бе направено блокиране на партиди лекарствени продукти, съдържащи хепарин, контаминирани със свръхсулфатиран хондроитинсулфат (СХС). Впоследствие бяха получени съобщения за контаминиране със същия примес на някои партиди от нискомолекулния хепарин - еноксапарин. На 24 април 2008 г. Германия поиска научно становище от Комитета за лекарствените продукти в хуманната медицина (CHMP) към ЕМЕА за най-подходящите мерки, които държавите-членки могат да предприемат с оглед преодоляване на възникналия проблем.

Становище на CHMP:

CHMP реши, че не се налага промяна в информацията за продуктите, съдържащи хепарин (кратка характеристика на продукта, листовка, опаковка).

Становището на CHMP е съобразено от една страна с възникналия риск, а от друга с факта, че лекарствените продукти, съдържащи хепарин се използват в животозастрашаващи ситуации като: дълбоки венозни тромбози, нестабилна стенокардия, миокардни инфаркти, при хемодиализа

и пр., поради което не бива да се допуска пазарен дефицит.

СНМР направи следните заключения:

- свръхсулфатиран хондроитин сулфат е открит в нефракционирани (стандартни) и нискомолекулни хепарини;

- има връзка между контаминацията с високи нива на СХС и сериозните нежелани ефекти при някои пациенти, получавали контаминиран стандартен хепарин;

- в някои партиди на нискомолекулни хепарин – еноксапарин също е открит в малка степен СХС, но не са наблюдавани подобни нежелани ефекти при приложението му.

СНМР приема проучванията на Кишимото¹ като добро доказателство за вероятен биологичен механизъм за обяснение на нежеланите реакции, предизвикани от присъствието на СХС. Последният може да индуцира тежки алергични реакции, главно чрез активиране на кинин-каликреиновата система, генериране на С3а и С5а и активиране на фактор XII. Все още не е ясно дали това е единственият механизъм, отговорен за съобщените анафилактични реакции, тъй като не може да бъде изключена ролята на алергичен механизъм, включващ участие на IgE, деградуация на базофили или мастоцити, не зависещи от СХС или комбинация от двата механизма.

Все още няма достатъчно доказателства за оценка на ролята на дерматан сулфат, друг примес, открит в някои от лекарствените продукти.

Всички контаминирани лекарствени продукти, съдържащи нефракциониран хепарин, се блокират и изтеглят от територията на Европейския съюз. За територията на Европейския съюз като цяло се отчита, че няма опасност от пазарен дефицит при тези продукти.

Различен е подходът към еноксапарин, единствения нискомолекулен хепарин, за който до момента има данни за контаминиране. Цялостното изтегляне на контаминиран еноксапарин от пазара може

да доведе до криза в снабдяването за държави, където той широко се прилага, и пациентите няма да са в състояние да продължат лечението си. Според становището на СНМР, **при необходимост, временно, докато се намери решение на проблема**, лекарите могат да продължат употребата на еноксапарин, съдържащ ниски нива на СХС (под 5-7%) при съблюдаване на следните мерки за намаляване риска от нежелани ефекти:

- препоръчва се избягване на интравенозното и интраартериалното приложение на еноксапарин и резервирането му за подкожно приложение.

- необходимо е стриктно проследяване на пациентите за симптоми на алергични реакции и провеждане на адекватна терапия;

- поради липса на данни за влиянието на СХС върху плода, е препоръчително на бременните жени да се прилагат алтернативни продукти или доказано неконтаминиран еноксапарин.

СНМР обсъди също дългосрочни подходи за намаляване на възможността от бъдещо контаминиране. Подчертано бе, че всяка проверка на веригата на доставяне на хепарин изисква координиран подход между европейските и международните партньори. Европейската комисия трябва да предприеме проучване, относно промени на съществуващите законови и регулаторни рамки с цел засилване на контрола върху веригите на доставка.

В монографиите за хепарин в Европейската фармакопея трябва да бъдат включени тестове за СХС и други възможни контаминанти.

Състояние на проблема в България: До момента в ИАЛ не са постъпвали съобщения за поява на нежелани лекарствени реакции при употреба на нефракциониран хепарин, нискомолекулни хепарини или медицински изделия, обработвани с хепарин. В края на март 2008 г. агенцията изиска от притежателите на разрешения за употреба

резултати от анализа на всички налични на пазара партиди хепарин за присъствие на СХС. Като временна мярка бе наложен предварителен контрол за наличие на примеса преди пускането на всяка отделна, следваща партида на пазара.

На основание направените анализи на наличните на пазара партиди, поради наличие на СХС до този момент е предприето изтегляне на девет партиди хепарин натрий.

За всички налични партиди еноксапарин на нашия пазар, притежателят на разрешението за употреба предостави анализи, които не налагат блокиране и/или изтегляне на партиди.

При така предприетите мерки не се очаква неконтролирано присъствие на контаминирани партиди хепарин на българския пазар. Към момента няма основание да се счита, че снабдяването на пазара ще се наруши поради наложените допълнителни мерки за сигурност. Изпълнителна агенция по лекарствата ще Ви информира в случай на промяна в съществуващото положение, като междуременно призовава за повишена бдителност от страна на пациенти, медицински специалисти, засегнати фармацевтични компании и дистрибутори.

Обръщаме се към медицинските специалисти с призив за съобщаване на всеки случай на тежка алергична реакция при употреба на тези продукти. Важно е да бъдат упоменати също други възможни причини за появата ѝ; начин на протичане, продължителност; изход; всички приложени лекарства, точни данни за подозирания продукт, включително партиден номер.

Медицинските специалисти трябва да съобщават всички случаи на подозирани нежелани лекарствени реакции на ИАЛ: София 1504 бул. „Янко Сакъзов“ №26 Изпълнителна агенция по лекарствата, телефон за връзка 9442368 и на притежателя на разрешението за употреба. Формулярът за докладване е наличен на интернет страницата на ИАЛ, включително за попълване on line: www.bda.bg

¹ N Engl J Med 2008, 358 ff

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, М. Долева

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

ISSN 1310-5779