

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XX, брой 1, 2016

HPV (ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМА ВИРУС) ВАКСИНИ: ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ПОТВЪРЖДАВА, ЧЕ ДОКАЗАТЕЛСТВАТА НЕ ПОДКРЕПЯТ ПОДОЗРЕНИЕТО ЗА ПРИЧИННА ВРЪЗКА СЪС CRPS (СИНДРОМ НА КОМПЛЕКСНА РЕГИОНАЛНА БОЛКА) ИЛИ POTS (СИНДРОМ НА ПОСТУРАЛНА ОРТОСТАТИЧНА ТАХИКАРДИЯ)

стр. 1

НОВИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА СВЕЖДАНЕ ДО МИНИМУМ НА РИСКОВЕТЕ ОТ ЕФЕКТИ ВЪРХУ СЪРДЕЧНИЯ РИТЪМ С ХИДРОКСИЗИН СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВА

стр. 2

МИКОФЕНОЛАТ, СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВА - ЗАСИЛВАНЕ НА ПРОТИВОПОКАЗАНИЯТА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯТА, СВЪРЗАНИ С ТЕРАТОГЕННИЯ РИСК

стр. 3

ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

стр. 4

ЕВРОПЕЙСКИ СТРУКТУРИ И ТЕХНИТЕ РОЛИ В РЕГУЛАЦИЯТА НА ЛЕКАРСТВАТА, СВЪРЗАНИ С БЕЗОПАСНОСТТА

* PRAC - Комитет за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност към ЕМА (Европейска агенция по лекарствата). Комитетът отговаря за оценката на проблемите, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба, като прави набор от препоръки. В зависимост от процедурата на разрешаване тези препоръки се изпращат за позиция към CMDh (когато разрешението са издадени по национални процедури) или за становище към CHMP (когато поне едно от разрешенията е издадено по централизирана процедура).

**CMDh - координационна група за процедури по взаимно съгласие и децентрализирани процедури. CMDh е група с представителство на всички държави-членки на ЕС заедно с Исландия, Лихтенщайн и Норвегия, с дейности включващи осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност за лекарствени продукти, разрешени чрез национални процедури в целия ЕС. Според Европейското лекарствено законодателство приемането с консенсус от CMDh на позиция по даден въпрос се следва от автоматично прилагане на позицията от всички държави членки, в които са разрешени разглежданите лекарствени продукти. В останалите случаи въпросът се отнася към Европейската Комисия, която изготвя правно обвързващо решение за всички държави-членки.

CHMP - Комитет за лекарствени продукти в хуманната медицина към Европейската агенция по лекарствата. Когато разглежданият проблем, свързан с безопасността, касае лекарствен продукт, разрешен по централизирана процедура, препоръките на PRAC се насочват към този комитет за приемане на окончателно становище. Становището на CHMP винаги се препраща към Европейската комисия, която приема правно обвързващо решение по съответния казус.

HPV (ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМА ВИРУС) ВАКСИНИ: ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА (ЕМА) ПОТВЪРЖДАВА, ЧЕ ДОКАЗАТЕЛСТВАТА НЕ ПОДКРЕПЯТ ПОДОЗРЕНИЕТО ЗА ПРИЧИННА ВРЪЗКА СЪС CRPS (СИНДРОМ НА КОМПЛЕКСНА РЕГИОНАЛНА БОЛКА) ИЛИ POTS (СИНДРОМ НА ПОСТУРАЛНА ОРТОСТАТИЧНА ТАХИКАРДИЯ)

Представяне на проблема

HPV ваксини са разрешени за употреба по централизирана процедура в Европейския съюз под имената **Gardasil / Silgard, Gardasil 9 и Cervarix**.

Gardasil е разрешена от септември 2006 г. с показания за употреба при мъже и жени за предотвратяване на предракови образувания и рак на шийката на матката и ануса, и генитални брадавици като съдържа антигени срещу 4 типа HPV (6, 11, 16 и 18). Gardasil 9, разрешена за употреба през юни 2015 г. съдържа антигени за 9 вида на вируси (тип 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58).

Cervarix е одобрен от септември 2007 г. за използване при жени и момичета за защита срещу преинвазивни образувания и рак на шийката на матката и в гениталната област. Ваксината съдържа антигени за типове 16 и 18 на вируса. След тяхното одобрение, ваксините са въведени в националните имунизационни програми в много страни.

Прегледът на ваксините е инициран на 9 юли 2015 г. от Европейската комисия по искане на Дания, в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Прегледът е осъществен от PRAC* и е базиран на всички налични до момента публикации; данни от клинични проучвания; съобщения от пациенти и медицински специалисти за подозирани нежелани лекарствени реакции от пост-маркетинговия период, както и всички допълнителни данни, предоставени от държавите-членки. Препоръката на PRAC е съобразена със становището на групата от водещи експерти в тази област (SAG - scientific advisory group) и с информацията, предоставена от различни пациентски групи, които подчертават въздействието на тези синдроми върху пациентите и семействата им.

Прегледът не намери доказателства, че общата поява на CRPS и POTS при ваксинираните момичета се различава от очакваното явление в тези възрастови групи, дори и като се вземат предвид случаите на възможно несъобщаване. PRAC препотвърди положително съотношение полза/риск и важноста на ваксинирането с HPV ваксини. Комитетът препоръчва употребата на ваксините да бъде продължена според съществуващите указания, без да се променя одобрената информация за продуктите. Препоръката на PRAC е приета и препотвърдена в становището на CHMP. Заклучителният етап на процедурата по преразглеждане, е приемането от Европейската комисия на правно обвързващо решение.

Допълнителна информация и препоръки за медицинските специалисти

При рутинното наблюдение на съобщенията за подозирани нежелани реакции, има повдигнати въпроси, свързани с потенциалната връзка между използването на HPV ваксини и два синдрома, CRPS и POTS.

- CRPS (синдром на хроничната регионална болка) се определя като продължаваща болка, която е несъразмерна с предизвиканото събитие (обикновено травма или

обездвижване на крайника), и е свързана със сетивни, моторни и дистрофични промени. Тя обикновено засяга един крайник.

- Пациентите с POTS (синдром на постурална ортостатична тахикардия) обикновено показват абнормно увеличаване на сърдечната честота при изправяне, без ортостатична хипотония. Това може да се придружава от други симптоми като прималвяване, синкоп, слабост, главоболие, хронични болки, стомашно-чревни симптоми и умора, които се различават при отделните пациенти и могат сериозно да влошат качеството на живот.
- Симптоми, по-специално на POTS, могат да се припокриват с други състояния като синдром на хронична умора (CFS, известен също като миалгичен енцефалит или ME), и пациентите могат да имат едновременно диагноза синдром на хронична умора и POTS.
- Оценката на наличните данни сочи, че в общото население около 150 момичета и млади жени на милион на възраст 10 до 19 години могат да развият CRPS всяка година и най-малко 150 момичета и млади жени на милион могат да развият POTS всяка година.
- **Прегледът не намери доказателства, че общата поява на тези синдроми при ваксинираните момичета е по-честа от това, което се наблюдава в тези възрастови групи,** дори и като се вземат предвид най-различни възможни сценарии за недостатъчни сведения и съобщения, които не отговарят напълно на диагностичните критерии за тези синдроми. Много от съобщенията имат признаци на синдром на хронична умора, но важен аргумент в това отношение се явяват данните от вече публикувано изследване, което предоставя убедителни доказателства за отхвърляне на такава връзка
- В заключение ползите от HPV ваксини продължават да надвишават рисковете и няма основания за промяна на информацията за продукта или на начина, по който се използват HPV ваксините. Към момента на прегледа повече от 80 милиона момичета и жени по целия свят са получили тези ваксини, като в някои европейски страни, ваксинираните са над 90% от възрастовата група препоръчана за ваксинация. Използването на тези ваксини се очаква да предотврати много случаи на рак на маточната шийка, който въпреки засиленото въвеждането на скринингови методи води до над 20 000 смъртни случая в Европа всяка година. Очаква се ваксината да предотврати също и различни други ракови заболявания и състояния, причинени от HPV.

ЕМА подчертава, че безопасността на HPV ваксините, както и на всички лекарства, ще продължи да се следи внимателно и ще се вземат предвид всички бъдещи нови доказателства за странични ефекти, които стават известни.

Въпроси за самооценка

1. *Появата на POTS и CRPS не е с повишена честота при ваксинирани с HPV ваксина момичета, сравнени с наблюдаваната честота в същата възрастова група - Вярно/Невярно.*

НОВИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА СВЕЖДАНЕ ДО МИНИМУМ НА РИСКОВЕТЕ ОТ ЕФЕКТИ ВЪРХУ СЪРДЕЧНИЯ РИТЪМ С ХИДРОКСИЗИН СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВА

Представяне на проблема

Хидроксизин-съдържащи лекарства са разрешени за употреба по национални процедури в държавите членки на Европейския съюз (ЕС) от много години. Предлагат се в перорална и инжекционна форма като одобрените индикации на продуктите варират в различните държави и включват: лечение на тревожни разстройства, облекчаване на пруритус, включително дължащо се на уртикария, премедикация преди операции и лечение на разстройства на съня. В Р. България хидроксизин се предлага с търговските наименования Atarax tabl.25mg, Neurolox tabl.25 mg с одобрени показания: симптоматично лечение на пруритус; тревожност при възрастни; премедикация в хирургията.

Прегледът на хидроксизин започва на 25 април 2014 г. по искане на Унгария, съгласно член 31 от Директива 2001/83 / ЕС. Той е направен от PRAC* и е свързан с нови данни за повишен сърдечно-съдов риск от публикувани проучвания и такива от рутинното наблюдение на безопасността.

След оценка на новите данни, PRAC потвърждава по-рано известния риск от удължаване на QT интервала и Torsades de Pointes и прави заключение, че рискът не се различава между различните показания и такива нежелани реакции най-вероятно могат да се появят при пациенти, които имат рискови фактори. PRAC препоръчва в случаите с най-голям риск от проблеми със сърдечния ритъм, рискът да се контролира чрез ограничаване на употребата на хидроксизин и намаляване на дозировката на лекарството. Актуализирани са препоръките за максималната дневна доза при деца, възрастни и пациенти в старческа възраст, като продължителността на лечението е възможно най-кратка.

Препоръките на PRAC са изпратени към CMDh** и впоследствие одобрени с консенсус. Според европейското законодателство произтичащите от това промени са задължителни за държавите членки. Те се изразяват в промени в одобрената информация за засегнатите лекарства - Кратката характеристика на продукта и информацията за пациента, които включват новите препоръки за употреба. Като допълнително средство за намаляване на риска, фармацевтичните компании разпространяват в съгласие с националните регулаторни органи (ИАЛ) новата информация за медицинските специалисти под формата на писмо тип Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС).

Препоръки към медицинските специалисти, произтичащи от новата информация

- Хидроксизин има потенциала да блокира hERG канали и други видове сърдечни канали, което води до потенциален риск за удължаване на QT интервала и сърдечни аритмии. Този потенциален риск е потвърден от клинични и пост-маркетингови данни, като в повечето случаи пациентите са имали други придружаващи рискови фактори за аритмия, като електролитни аномалии или съпътстващо лечение, които са допринесли за повишаване на риска.
- Потенциалният риск от удължаване на QT интервала и Torsades de Pointes може да бъде сведен до минимум чрез

адекватни мерки, насочени към определени рискови фактори и ограничаване използването на хидроксизин до **най-ниската ефективна доза за възможно най-кратък срок.**

- **Максималната доза при възрастни трябва да бъде общо 100 mg дневно. В старческа възраст (над 65 години), ако употребата му не може да се избегне, максималната дневна доза трябва да бъде 50 mg.**
- Максималната дневна доза при деца с тегло до 40 kg трябва да е 2 mg/kg/ден; при деца над 40 kg трябва да се прилага дозата за възрастни.
- Използването на хидроксизин е противопоказано при пациенти с известно придобито или вродено удължаване на QT интервала, или с известен рисков фактор за удължаване на QT интервала, като сърдечно-съдови заболявания; значителен електролитен дисбаланс (хипокалиемия, хипомагнезиемия); фамилна анамнеза за внезапна сърдечна смърт; значима брадикардия или едновременно използване на лекарства, които удължават QT интервала и / или предизвикват Torsades de Pointes.
- Не се препоръчва употребата при пациенти в старческа възраст, поради намалено елиминиране на хидроксизин при тези пациенти и по-голяма уязвимост към антихолинергични ефекти и други нежелани реакции. Лекарството трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с брадикардия, или които приемат хипокалиемия-индуциращи лекарства. Повишено внимание се изисква и когато хидроксизин се прилага едновременно с лекарства, известни като силни инхибитори на алкохолдеhidrogenаза или CYP3A4/5.

Въпроси за смооценка

2. *Намаляването на риска от удължаване на QT интервала при лечение с хидроксизин съдържащи лекарства изисква намаляване на дневната доза за възрастни до 150mg дневно - Вярно/НеВярно.*

МИКОФЕНОЛАТ, СЪДЪРЖАЩИ ЛЕКАРСТВА - ЗАСИЛВАНЕ НА ПРОТИВОПОКАЗАНИЯТА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯТА, СВЪРЗАНИ С ТЕРАТОГЕННИЯ РИСК

Представяне на проблема

Микофенолат (микофенолат мофетил или микофенолова киселина) е имunosупресор, който е разрешен за употреба в комбинация с циклоспорин и кортикостероиди за профилактика на остро отхвърляне на трансплантата при пациенти, които са получили аlogenна трансплантация на бъбреци, сърце или черен дроб. Известно е, че има употреба извън одобрените индикации, включително в Р. България за лечение на автоимунни заболявания в дерматологията (системен лупус еритематозус и други дерматози) и вероятно в офталмологията.

Микофенолат е известен тератоген и одобрената информация за лекарствени продукти, съдържа противопоказания и предупреждения за предотвратяване на експозиция при бременност. Засилването на тези предупреждения е следствие от напра-

вен рутинен преглед на ползите и рисковете от продуктите, последван от пълен преглед на данните за аборти и родови дефекти след експозиция на микофенолат. Резултатите от пълния преглед показват, че 45 до 49% от бременностите с експозиция на микофенолат завършват със спонтанен аборт, докато при употреба на други имunosупресори при трансплантация на органи, процентът на спонтанни аборти е 12 до 33%. Родови аномалии при деца на майки с експозиция на микофенолат през бременността се срещат в 23- до 27%, докато при прилагане на други имunosупресори при трансплантации са 4-5%, а в общата популация 2-3%. Вродените аномалии, свързани с употреба през бременността на микофенолат включват: аномалии на очите, ушите и лицето (заешка уста, вълча уста, микрогнатия и хипертелоризъм на орбитите); сърдечни аномалии, включително дефекти на септума; полидактилия или синдактилия; трахео-езофагеални малформации като атрезия на хранопровода; спина бифида; бъбречни аномалии.

Актуализираната продуктова информация подчертава, че мъжете и жените, употребяващи микофенолат трябва да прилагат ефективна контрацепция. Жените трябва да бъдат изследвани за бременност преди началото на лечението и според необходимостта по време на лечението. Лекарите трябва да обяснят на своите пациенти и да се убедят, че пациентите разбират както рисковете за тях и съответно за сексуалните им партньорки, така и мерките за минимизиране на риска. Фармацевтичните компании ще разработват и разпространяват обучителни материали за пациентите и медицинските специалисти, които да помогнат в осъзнаването на тератогенния риск.

Препоръки към медицинските специалисти

- Микофенолат (микофенолат мофетил или микофенолова киселина) е с **потвърдено тератогенно действие**, свързано с увеличена честотата на спонтанни аборти и вродени аномалии в сравнение с други имunosупресори.
- Микофенолат не трябва да се използва по време на бременност. Изключение се допуска само, ако за пациентката липсват алтернативи за предотвратяване на отхвърляне на присадката. Преди започване на лечението с микофенолат трябва да бъде отхвърлена бременност чрез чувствителни серумни или уринни методи. Препоръчва се първо изследване 8-10 дни преди началото на лечението с микофенолат и повторно - непосредствено преди започване на лечението.
- Микофенолат може да се използва при жени с детероден потенциал, само ако те прилагат високо ефективни методи на контрацепция. При жени трябва да се прилагат **едновременно два метода на контрацепция**: преди началото на лечението; по време на лечението и до 6 седмици след преустановяване на лечението.
- При **сексуално активни мъже, включително вазектомирани**, трябва да се препоръча използването на **кондоми** по време на лечението с микофенолат, както и до 90 дни след спирането му. Сексуалните **партньорки на такива мъже**, които са със запазен детероден потенциал, трябва да прилагат високо **ефективна контрацепция за същия период.**

- Пациентите не трябва да даряват кръв по време на лечението и до 6 седмици след преустановяването му, а тези от мъжки пол не трябва да даряват сперма до 90 дни след спиране на лечението.
- Пациентите трябва със сигурност да разберат рисковете и препоръчаните мерки за свеждането им до минимум. Те трябва да бъдат посъветвани също да не спират лечението с микофенолат, без съгласието на лекуващия ги лекар и да потърсят незабавно консултация в случай, че имат съмнение за бременност.
- Медицинските специалисти ще получават от фармацевтичните компании информация по този проблем под формата на писмо, тип Пряко Съобщение до Медицинските Специалисти (ПСМС) и обучителни материали.

На 27.11.2015 г. Европейската Комисия прие решение за промяна на продуктовата информация - кратка характеристика и листовка в съответствие с препоръките на PRAC и становището на CHMP.

Разрешени за употреба лекарствени продукти съдържащи микофенолат:

- CellSept;
- Myfenax;
- Myclausen;
- Mysophenolate mofetil Teva;
- Suprephen;
- Mysophenolate mofetil Accord.

Въпроси за самооценка

3. *Мъжете, лекувани с микофенолат мопетил и техните сексуални партньорки използват надеждни методи за контрацепция по време на лечението и до 90 дни след преустановяването му - Вярно/Невярно.*

4. *Даряването на кръв и сперма (за пациенти от мъжки пол) не се допуска за определен период след прекратяване на лечението с микофенолат мопетил - Вярно/Невярно.*

ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

За Ваша информация представяме списък с ПСМС съгласувани от ИАП през 2016 г. за последващо разпространение от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ):

№	Лекарствен продукт	Относно	ПРУ
1	Myfortic	Засилване на препоръките и необходимост от допълнителни мерки за предпазване от забременяване	Novartis Europharm Limited
2	EllaOne	Съобщаване на случаи на бременност в специално създаден "Регистър на бременности."	Laboratoire HRA Pharma
3	Gilenya	Риск от имunosупресивни ефекти	Novartis Europharm Limited
4	Lidocaine	Потенциален проблем с функционирането на помпата за прилагане на продукта	Egis Pharmaceuticals

5	Tarceva	Ограничено показание за първа линия поддържащо лечение	Roche Registration Limited
6	Viekirax	Viekirax с или без Exviera не се препоръчва при пациенти с Child-Pugh B	AbbVie Ltd.
7	Forxiga; Xigduo	Актуализиран съвет относно риска от развитие на диабетна кетоацидоза	Astra Zeneca AB
8	Jardiance; Synjardy	Актуализиран съвет относно риска от развитие на диабетна кетоацидоза	Boehringer Ingelheim International GmbH
9	Invokana; Vokanamet	Актуализиран съвет относно риска от развитие на диабетна кетоацидоза	Janssen-Cilag International NV
10	Bosulif	Необходимост от скрининг за HBV инфекция преди лечение с тирозин-киназни инхибитори (ТКИ)	Pfizer Ltd
11	Glivec; Tasigna	Необходимост от скрининг за HBV инфекция преди лечение с ТКИ	Novartis Europharm Limited
12	Sprycel	Необходимост от скрининг за HBV инфекция преди лечение с ТКИ	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
13	Tysabri	Риск от развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	Biogen Idec Limited
14	Zaltrap	Риск от развитие на остеонекроза на челюстта	Sanofi-Aventis groupe
15	Bioparox	Прекратяване на разрешението за употреба	Les Laboratoires Servier

Ако имате интерес към някое от тези ПСМС или смятате, че би трябвало да сте негов адресат, можете да се свържете с нас чрез посочените по-долу данни за обратна връзка.

Отговори на въпросите за самооценка

1. - Вярно; 2. - Невярно; 3. - Вярно; 4. - Вярно.

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

Уважаеми медицински специалисти, бихме искали да Ви напомним, че сте задължени, съгласно изискванията на действащия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, да съобщавате незабавно на притежателя на разрешението за употреба или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставяте при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Можете да направите съобщение за нежелана лекарствена реакция по един от следните начини:

- попълване и изпращане на уеб-базирания формуляр *online* или негова разпечатка по пощата;
- може да съобщите първоначалната информация по случая и в писмо, изпратено по пощата, по факс: +359 2 890 34 34 или на тел: +359 2 890 34 17

Пациентите могат да съобщават нежелани лекарствени реакции по всяко време на медицинските специалисти или на Изпълнителна агенция по лекарствата (ИАЛ).

За допълнителни разяснения и въпроси свързани с проследяването на лекарствената безопасност можете да се обаждате в отдел „Лекарствена безопасност“ към Изпълнителна агенция по лекарствата на тел: +359 2 890 34 17.

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

Нежелани лекарствени реакции

Изработен в отдел „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ

Редакционна колегия: Д-р Мария Попова, г.м., Д-р Капка Кънева, Д-р Юлиан Ефтимов, маг. фарм. Дияна Петрова, маг. фарм. Виолета Гетова, Консултант на броя: Д-р Станислав Янев.

Техническо изпълнение и печат: „Яшови“ ЕООД

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

ISSN1310-5779