

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. VIII, брой 1, 2003

## ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

### REPAGLINIDE И GEMFIBROZIL - ПРОТИВОПОКАЗАНА ЕДНОВРЕМЕННА УПОТРЕБА

#### REPAGLINIDE И GEMFIBROZIL -

#### ПРОТИВОПОКАЗАНА ЕДНОВРЕМЕННА УПОТРЕБА

NovoNorm (repaglinide), стимулиращ секрецията на инсулин, е разрешен за употреба през 1998г. за лечение на пациенти с диабет тип 2, при които диетата и физическата активност, както и приложението на метформин като монотерапия не осигуряват задоволителен контрол на кръвната захар. Притежателят на разрешението за употреба на NovoNorm, Novo Nordisk, уведоми ИАЛ за предстоящата актуализация на лекарствената информация във връзка с постъпилите нови данни за лекарствени взаимодействия с gemfibrozil - липидопонижаващ агент, прилаган за лечение на дислипидемии\*.

Според проучване, публикувано в списание Diabetologia през февруари 2003г., едновременната употреба на тези лекарства може значително да засили и удължи хипогликемизиращия ефект на repaglinide. При притежателя на разрешението за употреба също са получени отделни съобщения за сериозни хипогликемични епизоди при пациенти лекувани едновременно с repaglinide и gemfibrozil.

Резултатите от проучването при здрави доброволци показват, че причината за това взаимодействие е променената фармакокинетика на repaglinide при едновременното му приложение с gemfibrozil. Плазмените концентрации на repaglinide се увеличават около 8 пъти, а времето за полуелиминиране се удължава от 1,3 часа на 3,7 часа. Тези промени се дължат на инхибиращия ефект на gemfibrozil върху CYP2C8, основният ензим участващ в метаболизма на repaglinide.

Позовавайки се на тази информация, кратката характеристика и листовката за пациента на NovoNorm ще включват противопоказание за едновременно приложение на продукта с gemfibrozil.

*Ref.: Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. Diabetologia, 2003; 46 (3): 347-351*

#### DESLORATADINE (AERIUS) - УПОТРЕБАТА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВА

#### ЕРОЕТИН ALFA (EPREX) - ПРОМЯНА В НАЧИНА НА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

#### СУПРОТЕРОНЕ АСЕ- ТАТЕ (DIANE 35) - РИСК ОТ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ

#### DESLORATADINE (AERIUS) -

#### УПОТРЕБАТА ПО ВРЕМЕ НА БРЕМЕННОСТ НЕ СЕ ПРЕПОРЪЧВА

#### FEVARIN - ПРОМЯНА В ЛЕКАРСТВЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ

Лекарствената информация за Aerius (desloratadine) беше актуализирана за да отрази предупреждението, че употребата му по време на бременност не се препоръчва. Актуализацията е в резултат на завършилата в ЕС оценка на риска от вродени аномалии при деца, които са били изложени на

\* Gemfibrozil се съдържа в разрешения за употреба в България продукт Ipolipid

ефекта от лекарството по време на вътреутробното развитие.

Desloratadine е основният активен метаболит на loratadine и принадлежи към групата на неседативни антихистаминови средства. Оценката на риска е извършена по повод арбитражна процедура, повдигната от Швеция, след получаване на сигнал за по-висока честота на хипоспадия при момчета след системна експозиция на loratadine през първия триместър на бременността. Наличните до момента данни не позволяват отхвърлянето на този риск. Въпреки че за категоричното потвърждаване на сигнала са необходими допълнителни проучвания, лекарствената информация за продуктите съдържащи desloratadine е променена като предпазна мярка и предупреждава, че употребата им по време на бременност не се препоръчва.

Самостоятелно продължава оценката на риска за продуктите съдържащи loratadine. За изхода от тази процедура ИАЛ ще ви информира своевременно.

*Ref.: EMEA/CPMP Plenary meeting monthly report, 6 January 2003, <http://www.emea.eu.int>*

### **ЕРОЕТИН АЛФА (EPREX) - ПРОМЯНА В НАЧИНА НА ПРИЛОЖЕНИЕ ПРИ ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

В предишния брой на бюлетина Нежелани лекарствени реакции ви информирахме за настъпилите промени в указанията за употреба на Eprex (eroetin alfa) при болни с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) във връзка с наблюдаваната при тях повишена честота на еритробластопения.

До 28 февруари 2003г. са съобщени общо 247 случая на подозирана еритробластопения, свързана с приложение на Eprex при болни с ХБН. При 188 от тях са установени неутрализиращи еритропоетина антители. Няма промяна в честотата на нежеланата реакция, която остава в категорията на редките нежелани реакции.

Получени са и 8 съобщения за подозирана еритробластопения при

употребата на Eprex в други индикации, като при един от случаите са установени и антители.

Случаи на еритробластопения са наблюдавани и с другите еритропоетини, но със значително по-малка честота.

Съобщенията за еритробластопения при пациенти с ХБН, лекувани с Eprex, доведоха до преоценка на профила на безопасност на продукта при подкожното му приложение. На практика всички случаи на еритробластопения, при които се доказват неутрализиращи антители са наблюдавани след подкожно приложение на продукта. Френската агенция, съгласувано с останалите страни от ЕС, взе решение да отпадне подкожното приложение на Eprex при всички пациенти с ХБН. Притежателят на разрешението за употреба на Eprex в България, Janssen-Cilag, предприе съответната процедура за актуализация на лекарствената информация и за запознаване на лекарите със следните промените в указанията за употреба:

- Строго венозно приложение на продукта при всички пациенти с ХБН подложени на хемодиализа, перитонеална диализа и такива, които не се нуждаят от диализно лечение.
- Противопоказание за подкожно приложение при болни с ХБН. Това ограничение не засяга другите показания за приложение на продукта.
- Включва се и предупреждение за необходимостта от редовно проследяване и на броя на ретикулоцитите като индикатор за потенциална загуба на терапевтичен ефект, свързана с образуването на неутрализиращи еритропоетина антители.
- Към условията за съхранение на продукта се добавя изискване за спазване на температурния режим ( $2^{\circ}$  -  $8^{\circ}$  C) до непосредственото приложение на съответната доза с цел намаляване на риска от повишен имуногенен потенциал поради неправилно съхранение.

До момента в ИАЛ не са получе-

ни съобщения за наблюдавана в България еритробластопения, свързана с употребата на Eprex.

Решението за промяна на разрешението за употреба на Eprex е в сила от 13.02.2003 г.

### **СУПРОТЕРОНЕ АСЕТАТЕ (DIANE 35) - РИСК ОТ ВЕНОЗЕН ТРОМБОЕМБОЛИЗЪМ**

Антиандрогенният прогестаген cyproterone acetate в комбинация с ethinylestradiol се съдържа в лекарственния продукт Diane 35. Продуктът е показан за лечение на андроген-зависими заболявания при жени - акне, особено тежките му форми, придружено от себорея, възпаление или образуване на възли - папулопустулозно и нодулокистично акне, андрогенна алопеция и леки форми на хирзутизъм.

Diane 35 има подобен на комбинираните орални контрацептиви състав (КОК), който осигурява и ефективна контрацепция. Продуктът обаче не е показан за чиста контрацепция и приложението му трябва да се ограничи до 3-4 цикъла след преминаването на симптомите на лекуваното заболяване.

Както и при другите естроген/гестагенни препарати, употребата на Diane 35 е свързана с повишен риск от тромбоемболични нежелани реакции, включително дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия, и не трябва да се предписва на жени с лична или фамилна анамнеза за тромбоемболични заболявания, както и при състояния, предразполагащи към тромбоза.

Повишеният риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) е добре известна нежелана реакция на КОК. Актуалната насока по отношение на безопасността на КОК е сравняване на риска при различните групи препарати.

Епидемиологични проучвания показват честота на венозен тромбоемболизъм от **0.5-1** на 10 000 в общата популация и **4** на 10 000 жени за 1 година при употребяващите нискодозирани КОК (съдържание на ethinylestradiol пог 50 мкг).

Нови епидемиологични данни показват по-висока честота на ВТЕ

при жени, употребяващи Diane 35, в сравнение с употребяващите нискодозирани КОК.

Анализ на данни от публикувани проучвания показва четири пъти по-висок риск от дълбока венозна тромбоза при употребата на сурпротерон ацетат / еthinylestradiol, в сравнение с второ поколение КОК (levonorgestrel / еthinylestradiol). Данните са от проучване „случай-контрол“, проведено въз основа на база данни за нежелани реакции във Великобритания (UK General Practice Research Database). Проучването е обхванало 24 401 жени използващи сурпротерон ацетат / еthinylestradiol и 75 000 жени, приемали второ поколение орални контрацептиви (levonorgestrel / еthinylestradiol).

Честота на ВТЕ при жени използващи Diane 35, въз основа на това и други проучвания, е установена на **1.2-9.9** на 10 000 жени за 1 година.

Макар и тези честоти да са сравнително ниски и не надхвърлят риска, свързан с бременността (6/10 000 бременни жени), те налагат повишено внимание при употребата на комбинацията сурпротерон ацетат / еthinylestradiol.

Допълнително внимание изисква фактът, че жени със симптоми на хиперандрогенемия (тежко акне, хирзутизъм) могат да имат първично повишен сърдечно-съдов риск.

*В отгела по лекарствена безопасност на ИАП през 2002 г. е получено съобщение за дълбока венозна тромбоза и белодробен тромбоемболизъм при употребата на сурпротерон ацетат / еthinylestradiol. Случаят е докладван от притежателя на разрешението за употреба и касае жена на 19*

*години, която на третия месец от приема на Диане 35 развива абдоминална болка и оток на левия крак. Поставена е диагноза дълбока венозна тромбоза на v.femoralis и v.iliaca. Пациентката е хоспитализирана и при направената белодробна сцинтиграфия се диагностицира белодробен тромбоемболизъм.*

На всички жени, на които се предписва комбинацията сурпротерон ацетат / еthinylestradiol, трябва по-добро да се обясни риска от тромбоемболизъм, предразполагащите фактори и симптомите на развиващ се тромбоемболизъм.

В заключение, напомняме че:

- Комбинацията сурпротерон ацетат / еthinylestradiol **НЕ Е** показана за чиста контрацепция.
- Diane 35 е средство за лечение на тежко акне и симптоми на андроген-зависими заболявания.
- Приложението на продукта трябва да се ограничи до 3-4 цикъла след преминаването на симптомите, за които е предписан.
- Честотата на ВТЕ е по-висока при употреба на Diane 35 в сравнение с нискодозирани КОК.
- Жените с андроген-зависими заболявания може да имат първично повишен сърдечно-съдов риск.

*Ref: MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance, Vol. 28, October 2002*

*Lidegaard o. et al. Contraception 2002; 65:187-196*

*Pini M et al. Rec Prog Med 1996; 87:331-337*

*Farmer RDT et al. Br J Clin Pharmacol*

*2000; 49: 580-590*

*Vasilakis-Scaramozza C and Jick H. The Lancet 2001; 358:1427-1429*

*Seaman HE et al. Human Reproduction 2003; 18: 522-526*

*WHO 1995 the Lancet 1995 1995 364:1582-1588*

*Farmer RDT Hum Rep Upd 1999; 5:688-706*

*Parkin L at al. Lancet 2000; 355-2133-4*

## FEVARIN - ПРОМЯНА В ЛЕКАРСТВЕНАТА ИНФОРМАЦИЯ

**Доказана безопасност само за лечение на депресивен епизод и обсессивно-компулсивно разстройство**

Лекарственият продукт Fevarin съдържа лекарственото вещество fluvoxamine и е разрешен за употреба в България от април 1995 година.

Fevarin принадлежи към групата селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI) и е разрешен за употреба за лечение на депресия и обсессивно-компулсивно разстройство.

След решение на Европейската комисия, в резултат от арбитражна процедура за хармонизиране на информацията за всички лекарства съдържащи fluvoxamine в рамките на ЕС, беше актуализирана лекарствената информация за продукта Fevarin в България. В хода на хармонизацията на лекарствената информация е направен цялостен анализ на съотношението риск/полза за fluvoxamine и е оценено, че съотношението е благоприятно, само когато се използва за лечение на депресивни епизоди и обсессивно-ком-

## 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: .....

пулсивно разстройство.

В актуализираната лекарствена информация са добавени нови специални предупреждения при употребата на Fevarin:

- Нарушен гликемичен контрол, особено в ранния стадий на лечение, и необходимост от адаптиране на дозата на антидиабетните лекарства.
- Възможност за развитие на невролептичен малигнен синдром и серотонинов синдром, които, макар и рядко, са наблюдавани при употребата на fluvoxamine.
- Повишаване на плазмените концентрации на terfenadine,

astemizole (Hismanal) и cisapride (Coordinax) и увеличен риск от удължаване на QT - интервала / Torsade de Pointes при едновременното им приложение с Fevarin.

- Повишено внимание в началото на лечението, поради опасност от опит за самоубийство.
- Възможно развитие на кожни кръвоизливи, като екхимози и пурпура и повишено внимание при едновременна употреба с лекарствени продукти, действащи на тромبوцитната функция.

В заключение, лекарствената информация за Fevarin е актуализирана

на и включва всички нежелани реакции, типични за класа SSRI.

Съотношението на тези нежелани реакции към ползата, която получава пациента от лечението, е оценено като положително **само** в одобрените показания - **лечение на генерализован епилептичен епизод и обсесивно-компулсивно разстройство.**

Ref:

EMA/CPMP/600/02/Final, London 25 July 2002

CPMP Summary information on referral following arbitration pursuant to Article 30 of Council Directive 2001/83/EC for INN fluvoxamine

Системата за спонтанни съобщения за НЛР е достъпен и ефективен метод за проследяване на безопасността на лекарствата през целия период на употреба. Особено необходими са вашите съобщения за:

- Всички заподозряни нежелани реакции за новорегистрирани лекарства (нови за страната лекарствени вещества)
- Всички заподозряни нежелани реакции в резултат на лекарствени взаимодействия
- Всички сериозни нежелани реакции, възникнали при употребата на лекарства (включително при неправилна употреба, злоупотреба или предозиране) и довели до: смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация/удължаване на хоспитализацията, значителни или трайни увреждания/инвалидизация, вродени аномалии
- Липса на терапевтичен ефект

Не се колебайте да изпратите съобщение, дори ако не сте сигурни в диагнозата или причинно-следствената връзка с лекарството. Без вашите наблюдения системата за постмаркетингов контрол на лекарствата е неефективна.

## Нежелани лекарствени реакции

Тримесечно издание на Центъра за лекарствена безопасност към ИАЛ при МЗ.  
Разпространява се безплатно.

**Главен редактор:** ст.н.с. II ст. г-р Сн. Михайлова, к.м.н.

**Редакционна колегия:** г-р Д. Енчева, маг. фарм. З. Чернева, г-р К. Кънева, г-р Л. Николова

**Техническо изпълнение и печат** - „Екин 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