

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XIX, брой 2, 2015

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ОГРАНИЧЕНИЯ В УПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ PROTELOS/OSSEOR (СТРОНЦИЕВ РАНЕЛАТ)

стр. 1

ОГРАНИЧАВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА КРАТКОДЕЙСТВАЩИ БЕТА АГОНИСТИ ПРИ АКУШЕРСКИ ПОКАЗАНИЯ

стр. 2

КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА В ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ (PRAC) СЧИТА, ЧЕ ПОЛЗИТЕ НАДВИШАВАТ РИСКОВЕТЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ С КОГЕНАТЕ BAYER И HELIXATE NEXGEN

стр. 3

НОВИ ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

стр. 4

ДОПЪЛНИТЕЛНИ ОГРАНИЧЕНИЯ В УПОТРЕБАТА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ PROTELOS/OSSEOR (СТРОНЦИЕВ РАНЕЛАТ)

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

На 15 април 2014 г. Европейската комисия приема с правно обвързващо решение промяна в разрешението за употреба на лекарствените продукти, съдържащи стронциев ранелат. Промяната се изразява в ограничаване употребата на лекарството само до пациенти, без анамнеза за сърдечни и циркулаторни проблеми и пациенти, които не могат да бъдат лекувани с други лекарства, одобрени за остеопороза.

Представяне на проблема

Промяната в разрешението за употреба на Protelos/Osseor е свързана с оценка на ефективността на предприятиите през 2013 г. мерки за намаляване на сърдечно-съдовия риск при употреба на продукта. Решението на Комисията се основава на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) от 21 февруари 2014 г. Това становище взема предвид препоръката на Комитета за оценка на риска в проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) и допълнително представената информация от Притежателя на разрешението за употреба и определя **съотношението полза/риск на стронциев ранелат като положително само при ограничената популация, като се вземат предвид одобрените мерки за минимизиране на риска**, включително промените в информацията за продукта и допълнителни действия във връзка с проследяване на лекарствената безопасност.

Медицинските специалисти следва да бъдат информирани за следното:

А. Понастоящем показанията за употреба на Protelos/Osseor са:

- лечение на тежка остеопороза при жени в постменопауза и при възрастни мъже, с висок риск от фрактури, за които лечението с други лекарствени продукти, одобрени за лечение на остеопороза не е възможно поради, например, противопоказания или непоносимост. При жени в менопауза, стронциев ранелат намалява риска от фрактури на прешлени и бедрена кост.

Решението да се предпише стронциев ранелат трябва да се основава на оценка на общите рискове на отделния пациент.

Б. Условието към промененото разрешение за употреба са:

- провеждане на неинтервенционно проучване за безопасност, което да оцени ефективността на прилаганите мерки за минимизиране на риска, включително описание на лекуваната популация и на сърдечно-съдовия риск при употребата. Окончателният доклад от проучването ще бъде предоставен през декември 2017 г.;
- предоставяне на обучителна програма за предписващите стронциев ранелат, създадена от притежателя на разрешението за употреба и съгласувана с националните компетентни органи. Обучителният пакет съдържа кратка характеристика на продукта; листовка за пациента; ръководство и контролен лист за предписващите специалисти; сигнална карта на пациента.

Препоръките на Европейската агенция по лекарствата (EMA) относно използването на Protelos/Osseor се основават на анализ на обобщените данни от рандомизирани проучвания при около 7500 жени в постменопауза с остеопороза. Резултатите показват повишен риск от инфаркт на миокарда с Protelos/Osseor в сравнение с плацебо (1,7% спрямо 1,1%), с относителен риск от 1,6 (95% Интервал на достоверност (ДИ), 1,07 до 2,38) и повишен риск от събития на венозна тромбоза и емболия - 1,9% спрямо 1,3% с относителен риск от 1,5 (95% ДИ, 1,04 до 2,19).

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Protelos/Osseor е показан само за употреба при пациенти с тежка остеопороза и висок риск от фрактура, при които е невъзможно лечение с други лекарствени продукти, одобрени за лечението на остеопороза, например, поради наличието на противопоказания или непоносимост.
- Започването на лечение с Protelos/Osseor трябва да се основава на оценка на цялостния риск за отделния пациент.
- Всички пациенти трябва да бъдат подробно осведомени, че се препоръчва сърдечно-съдовите рискове да се проследяват редовно на всеки 6-12 месеца.
- На всеки пациент трябва да се даде сигнална карта на пациента.
- Protelos/Osseor е противопоказан и не трябва да се използва при пациенти с:
 - установени, настоящи или минали данни за исхемична болест на сърцето;
 - периферна артериална болест и/или мозъчно-съдово заболяване, неконтролирана хипертония;
 - настоящи или предишни венозни тромбоемболични събития (ВТЕ), включително дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм;
 - временно или постоянно обездвижване поради, например, следхирургично възстановяване или дълго залежаване;
 - свръхчувствителност към активната съставка (стронциев панелат) или към някое от помощните вещества.
- Protelos/Osseor трябва да се прилага много предпазливо при:
 - пациенти със значителни рискови фактори за сърдечно-съдови събития като високо кръвно налягане, хиперлипидемия, захарен диабет или тютюнопушене;
 - пациенти с риск от ВТЕ. Когато се лекуват пациенти с риск от ВТЕ, които са на възраст над 80 години, нуждата от продължително лечение с Protelos/Osseor трябва да се преоцени.
- **Лечението трябва се преустанови или спре в следните ситуации:**
 - ако пациентът развие исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест или мозъчно-съдово заболяване, както и ако високото кръвно налягане не може да бъде овладяно;
 - лечението трябва да бъде преустановено възможно най-бързо в случай на заболяване или медицинско състоя-

ние, водещи до обездвижване;

- ако се появят симптоми или признаци на синдрома на Стивънс-Джонсън (Stevens-Johnson Syndrome-SJS), токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis -TEN) или медикаментозен обрив с еозинофилия и системни симптоми (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS) (напр. обрив, треска, еозинофилия и системно засягане, напр. аденопатия, хепатит, интерстициална нефропатия, интерстициална белодробна болест). Ако пациентът е развил SJS, TEN или DRESS при употребата на Protelos/Osseor, лечението с Protelos/Osseor не трябва да се подновява.

Ръководството за предписващите специалисти ще включва контролен лист, чиято цел е да се напомни за противопоказанията, предупрежденията и предпазните мерки преди предписването на лекарствения продукт и да се подпомогне редовното проследяване за сърдечно-съдов риск.

Сигналната карта на пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- това, че е важно сигналната карта на пациента да се показва на всеки медицински специалист, участващ в лечението на пациента;
- противопоказанията за лечението с Protelos/Osseor;
- основни признаци и симптоми за инфаркт на миокарда, ВТЕ и сериозни кожни реакции;
- кога да се потърси спешна консултация с лекар;
- значението на редовното проследяване за сърдечно-съдов риск.

ОГРАНИЧАВАНЕ НА УПОТРЕБАТА НА КРАТКОДЕЙСТВАЩИ БЕТА АГОНИСТИ ПРИ АКУШЕРСКИ ПОКАЗАНИЯ

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

Координационната група за децентрализирани и процедури по взаимно съгласие (CMDh) одобри с консенсус¹ препоръките дадени от Комитета за оценка на риска в проследяването на лекарствата (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) за ограничаване употребата на бързо действащи бета агонисти. Тези лекарствени продукти следва да спрат да се прилагат като перорални или ректални лекарствени форми при акушерски показания при бременни жени като прекъсване на преждевременно раждане или засилени родилни контракции. Въпреки това, инжекционните форми на тези лекарствени продукти трябва да останат разрешени за краткосрочно използване при конкретни акушерски показания.

¹ 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.

Представяне на проблема

Процедурата по прегледа на бързодействащите бета-агонисти е открита през ноември 2012 г. по искане на Унгарската агенция по лекарствата, съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, поради опасения по отношение на дозировката и предупрежденията, посочени в информацията за продукта.

Първоначално прегледът е извършен от PRAC, който разглежда известните рискове от нежелани сърдечно-съдови реакции при високи дози бързодействащи бета-агонисти, когато те се използват като токолитици.

При приложение на високи дози краткосрочни бета агонисти е налице добре познат риск от поява на нежелани сърдечно-съдови ефекти. Тези състояния варират от често срещани такива, като тахикардия и други сърдечни аритмии, до сериозни случаи като белодробен оток.

След направената оценка на всички налични данни от клинични и постмаркетингови проучвания и публикуваната литература и след като разгледа съответните ръководства за лечение, **PRAC заключи, че съществува риск от сериозни нежелани сърдечно-съдови реакции, едновременно за майката и нероденото бебе**, когато високи дози бързодействащи бета-агонисти се използват за акушерски показания, като данните предполагат, че те възникват най-често при продължителна употреба и направи препоръки.

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Предвид наличния сърдечно-съдов риск и крайно ограничените данни, подкрепящи ползата от приложението на **пероралните и ректални форми** на използваните краткосрочно или дългосрочно токолитици, PRAC излезе със становището, че рисковете от тяхното приложение при акушерски показания надвишават ползите. PRAC препоръча **те да не се използват повече при акушерски показания**.
- Парентералните бързодействащи бета-агонисти са ефективни за **кратък срок** и те все още могат да се използват при всички разрешени акушерски показания. Въпреки това, тяхната употреба следва да бъде ограничена до бременни жени между 22 и 37 гестационна седмица, като жените, приемащи тези лекарства, следва да бъдат под контрола на специалист по време на лечението, което се ограничава до **48 часа**. Парентералните бързодействащи бета-агонисти не следва да се използват при жени с анамнеза за сърдечни заболявания или когато продължаването на бременността е опасно за майката или плода.

Краткосрочните бета агонисти са одобрени по национални процедури в няколко страни членки на Европейския съюз (ЕС) и се маркетират в продължение на много години под различни търговски наименования. Лекарствените продукти, включени в извършения преглед от ЕС са: фенотерол, хексопреналин, изоксуприн, ритодрин, салбутамол и тербуталин, разрешени за токолиза. Те са налични под формите на таблетки, перорални разтвори, инжекционни и инфузионни разтвори и супозитории.

КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА В ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ (PRAC) СЧИТА, ЧЕ ПОЛЗИТЕ НАДВИШАВАТ РИСКОВЕТЕ ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ С КОГЕНАТЕ БАЙЕР И ХЕЛИХАТЕ НЕХГЕН

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

На 20.02.2014 г. Европейската комисия постанови промяна на разрешението за употреба на лекарствените продукти Kogenate Bayer и Helixate Nexgen. Решението на Европейската комисия се базира на препоръката на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) и последващото становище на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата (EMA). Промяната обхваща актуализиране на информацията на лекарствените продукти.

Представяне на проблема

Kogenate Bayer и Helixate NexGen са идентични лекарствени продукти, съдържащи коагулационен фактор VIII, произведен по рекомбинантна ДНК технология (октоког алфа) от второ поколение и са показани за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А.

Лекарствените продукти, съдържащи фактор VIII могат да бъдат произведени от човешка кръв (плазмени продукти) - рекомбинантни продукти с пълна дължина на молекулата на фактор VIII или да съдържат скъсени, но активни рекомбинантно получени части от молекулата на фактор VIII.

На своето съвещание през декември 2013 г. PRAC разгледа ползите и рисковете от лекарствените продукти Kogenate Bayer и Helixate NexGen и направи заключение, че наличните към момента данни не потвърждават съмнението за повишен риск от развитие на антитела (инхибитори на фактор VIII) при употребата на тези продукти в сравнение с други лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, при нелекувани до момента пациенти с диагноза хемофилия А. Комитетът потвърди положителното съотношение полза/риск за лекарствените продукти Kogenate Bayer и Helixate NexGen.

PRAC направи този преглед поради резултатите от проучването RODIN1 и предварителните данни за тригодишно проследяване от Европейската система за безопасност и наблюдение на хемофилията (EUHASS). Изпитването RODIN разглежда данни за 574 нелекувани до момента деца с диагноза хемофилия А, на които са приложени различни продукти, съдържащи фактор VIII. Около една трета (177) от всички деца изработват инхибитори на фактор VIII срещу лекарството, с което са лекувани, което намалява ефикасността и прави по-вероятно кървенето. Въпреки че, образуването на антитела е известен риск за всички лекарствени продукти, съдържащи фактор VIII, авторите на изпитването стигат до заключението, че децата, лекувани с т. нар. второ поколение пълнометражни рекомбинантни продукти с фактор VIII, каквито са Kogenate Bayer и Helixate NexGen е по-вероятно да развият антитела в сравнение с тези, лекувани с рекомбинантни лекарствени продукти от трето поколение. Увеличено образуване на инхибитори не е наблюдавано при други рекомбинантни или произведени

от плазма продукти, съдържащи фактор VIII.

След разглеждане на наличните научни и клинични данни, за развитие на антитела (инхибитори на фактор VIII) при нелекувани пациенти от изпитването RODIN и EUHASS, е направено заключението, че **наличните данни не показват повишен риск от развитие на инхибитори на фактор VIII при прилагане на Kogenate Bayer и Helixate NexGen в сравнение с други продукти съдържащи фактор VIII.**

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Въпреки че мерките за намаляване на риска при двата продукта са оценени адекватно и прилагането им продължава, се препоръчва продуктовете информация да бъде допълнена с резултатите от изпитването RODIN, както и честотата на развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти да бъде изменена в съответствие с настоящите доказателства на "много честа" в т. 4.8 на Кратката характеристика на продукта.

НОВИ ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

За Ваша информация представяме списък с ПСМС съгласувани от ИАЛ през 2014 г. за разпространение от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ):

№	Лекарствен продукт	Относно	ПРУ
1	Pentaxim	Необходимост от доставка, по изключение, в чуждоезична опаковка; правилното определяне на партидни номер на всяка ваксина и напомняне на правилата за подготовка и приложение на ваксината	Sanofi Pasteur S.A.
2	Velcade (бортезомиб)	Нарушения в целостта на флакони	Janssen-Cilag International NV
3	Rebif (интерферон бета-1a)	Тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) и нефротичен синдром	Merck Serono Europe Ltd.
4	Betaferone (интерферон бета-1b)	ТТР и нефротичен синдром	Bayer Pharma AG

5	Extavia (интерферон бета-1b)	ТТР и нефротичен синдром	Novartis Europharm Limited
6	Avonex, Plegridy (интерферон бета-1a, пегинтерферон бета-1a)	ТТР и нефротичен синдром	Biogen Idec. Ltd.
7	Simulect (базиликсимаб)	Предупреждение да не бъде употребяван извън одобрените показания при сърдечна трансплантация	Novartis Europharm Limited
8	Aflamil (ацеклофенак)	Нови противопоказания и предупреждения	Gedeon Richter Plc.
9	Motilium (домперидон)	Минимизиране на сърдечните рискове	Johnson & Johnson D.O.O.
10	Торогупе (мизопростол)	Управлението на рисковете при прекъсване на бременността	Exelgyn
11	Prolia (генозумаб)	Актуализирана информация за намаляване на риска от остеонекроза на челюстта и хипокалциемия	Amgen Europe B.V
12	Xgeva (генозумаб)	Актуализирана информация за намаляване на риска от остеонекроза на челюстта и хипокалциемия	Amgen Europe B.V.
13	SonoVue (серен хексафлуорид)	Преразгледани "Противопоказания" и "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба"	Bracco International B.V.
14	Stelara (устекинумаб)	Риск от екسفолитивен дерматит и екسفолация на кожата	Janssen-Cilag International NV
15	Dilatrend (карведилол)	Тежки кожни реакции	F.Hoffmann-La Roche Ltd.
16	Eligard (леупрорелин)	Липса на ефикасност поради неправилен процес на разтваряне и прилагане	Astellas Pharma Europe B.V.
17	Tecfidera (диметилфумарат)	Поява на Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (ПМЛ) при пациент с тежка и продължителна лимфопения	Biogen Idec Ltd.
18	Depakine (валпроева киселина)	Риск от абнормален изход на бременността	Sanofi-Aventis France
19	Convulex (валпроева киселина)	Риск от абнормален изход на бременността	G.L. Pharma GmbH
20	CellCept (микофенолат мопетил)	Рисковете - хипогамаглобулинемия и бронхиектазии	Roche Registration Ltd.

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 обадите 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 Юлиян Ефтимов, маг. фарм. Дияна Петрова, 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