

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителна
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. XIX, брой 3, 2015

**КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА
РИСКА ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА
ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ
(PRAC) ПРЕПОРЪЧА МЕРКИ
ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА
ОТ СЪРДЕЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ
УПОТРЕБА НА CORLENTOR/
PROCORALAN (ИВАБРАДИН).**

стр. 1

**КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА
РИСКА ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА
ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ
(PRAC) ПРЕПОРЪЧА
ОГРАНИЧЕНИЯ В УПОТРЕБАТА
НА ВАЛПРОАТ* ПРИ ЖЕНИ И
МОМИЧЕТА**

стр. 2

**ПРЕГЛЕДЪТ НА КОМИТЕТА ЗА
ОЦЕНКА НА РИСКА (PRAC) НЕ
ПОТВЪРДИ УВЕЛИЧЕН РИСК
ОТ СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
ПРИ УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВА,
СЪДЪРЖАЩИ ТЕСТОСТЕРОН**

стр. 3

**ПО-ДОБРИ ОБУЧИТЕЛНИ
МАТЕРИАЛИ В ПОДКРЕПА НА
ПАЦИЕНТИТЕ, ИЗПОЛЗВАЩИ
АДРЕНАЛИН АВТО-ИНЖЕКТОРИ
ЗА СПЕШНО ЛЕЧЕНИЕ НА
АНАФИЛАКСИЯ**

стр. 3

**НОВИ ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО
МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ
(ПСМС)**

стр. 4

КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ (PRAC) ПРЕПОРЪЧА МЕРКИ ЗА НАМАЛЯВАНЕ НА РИСКА ОТ СЪРДЕЧНИ ПРОБЛЕМИ ПРИ УПОТРЕБА НА CORLENTOR/PROCORALAN (ИВАБРАДИН).

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

На 15.01.2015 г. Европейската комисия постанови промяна на разрешенията за употреба на лекарствени продукти Corlentor/Procoralan. 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

Прегледът на Corlentor/Procoralan започна на 8 май 2014 г. по искане на Европейската комисия по член 20 на Регламент 726/2004.

Corlentor/Procoralan е показан за симптоматично лечение на хронична стабилна ангина пекторис при възрастни с исхемична болест на сърцето с нормален синусов ритъм и при хронична сърдечна недостатъчност клас II до IV по NYHA със систолна дисфункция, при пациенти в синусов ритъм.

Разглеждането на сърдечно-съдовите рискове на продукта започна след получени неблагоприятни резултати от проучването SIGNIFY провеждано с цел, да оцени дали лечението с Corlentor/Procoralan при пациенти с коронарно сърдечно заболяване, но без сърдечна недостатъчност, намалява честотата на събития като миокарден инфаркт, сравнени с плацебо. Проучването показва, че в подгрупа пациенти със симптоматична ангина пекторис (Клас II-IV по класификацията на Канадското сърдечно-съдово общество) е имало малко, но статистически значимо увеличение на комбинирания риск от сърдечно-съдова смърт или нефатален сърдечен инфаркт при пациенти, лекувани с Corlentor/Procoralan, в сравнение с плацебо (честота на поява 3,4% срещу 2,9% годишно). Данните показват също повишен риск от брадикардия с Corlentor/Procoralan в сравнение с плацебо (17,9% срещу 2,1%) и увеличен риск от предсърдно мъждене при пациенти на лечение с Corlentor/Procoralan в сравнение с контролите (4,86% срещу 4,08%). Пациентите са започнали лечението с по-висока от препоръчаната начална доза Corlentor/Procoralan и са достигнали до доза два пъти по 10 mg дневно, която е по-висока от одобрената понастоящем максимална дневна доза (7,5 mg два пъти дневно).

Преглед на тези данни за първи път е извършен от Комитета за оценка на риска в областта на проследяване на лекарствената безопасност (PRAC). Препоръките, направени от PRAC, се основават на оценка на резултатите от проучването.

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Corlentor/Procoralan трябва да се използва само за облекчаване на симптомите при пациенти с хронична стабилна ангина пекторис, които не могат да бъдат лекувани с бета-блокери, или в комбинация с бета-блокери, в случай че заболяването не може

да бъде контролирано само с тях, тъй като наличните до момента данни не показват ползи за промяна на прогнозата по отношение намаляване на честотата на миокардни инфаркти или сърдечната смърт.

- Началната доза при ангина пекторис не трябва да надвишава 5 mg два пъти дневно и максималната дневна доза не трябва да надвишава 7,5 mg два пъти дневно.
- Пациентите, които се лекуват с Corlantor/Procoralan са с повишен риск от развитие на предсърдно мъждене, поради което е необходимо засилено наблюдение за симптомите и признаците на това състояние и да се направи внимателна преоценка на съотношението на ползите и рисковете при продължаване на лечението с Corlantor/Procoralan.
- Преди начало на лечението или когато обмислят увеличаване на дозата, се препоръчват серийни измервания на сърдечната честота, ЕКГ или амбулаторно 24-часово наблюдение с определяне на сърдечната честота.
- Сърдечната честота в покой при пациенти преди началото на лечението с ивабрадин трябва да е равна или по-голяма от 70 удара/мин.
- Проследяването на сърдечната честота в хода на лечението трябва да бъде осигурено и лечението трябва да бъде спряно, ако стойностите се понижат под 50 удара/мин.
- Съвместната употреба на Corlantor/Procoralan с verapamil или diltiazem е **противопоказана**.
- Тримесечна употреба на продукта, която не дава резултат изисква прекратяване на лечението.

Притежателят на разрешението за употреба Servier разпространи към работещите с този лекарствен продукт медицински специалисти, новата информация под формата на т. нар. Пряко съобщение до медицинските специалисти (ПСМС). ПСМС е форма на информиране, която има за цел навременно предоставяне на нова информация за безопасност за лекарствените продукти, докато настъпи промяната в одобрената лекарствена информация (кратка характеристика на продукта и листовка).

Разрешението за употреба ще има условие за провеждане на проучване на употребата, което да потвърди придържането към новата одобрена информация за продукта.

КОМИТЕТЪТ ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА ПРИ ПРОСЛЕДЯВАНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ (PRAC) ПРЕПОРЪЧА ОГРАНИЧЕНИЯ В УПОТРЕБАТА НА ВАЛПРОАТ ПРИ ЖЕНИ И МОМИЧЕТА

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

Координационната група за децентрализирани и процедури по взаимно съгласие (CMDh) одобри препоръките дадени от Комитета за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) за ограничаване употребата на продукти, съдържащи валпроат.

Представяне на проблема

Преразглеждането на одобрената информация за лекарствените продукти, съдържащи валпроат е предприето през октомври 2013 г. по искане на Британската регулаторна агенция по лекарствата и здравните продукти (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) по член 31 от Директива 2001/83/ЕС, в резултат на публикуването на нови данни относно рисковете от малформации и проблеми в развитието при деца, изложени на валпроат вътреутробно.

Първоначално прегледът е извършен от PRAC. Направените препоръки са резултат от анализ на данни от проучвания показващи проблеми в развитието при деца изложени на валпроат вътреутробно. От 30 до 40% от децата в предучилищна възраст, прохождат и проговарят по-късно, имат проблеми с паметта, лоши езикови умения и по-ниски интелектуални способности. Повишава се риска от развитие на разстройство от аутистичния спектър (около 3 пъти по-висок отколкото при общата популация) и детски аутизъм (5 пъти по-висок отколкото при общата популация). Има 11% риск от вродени малформации (като дефекти на невралната тръба и заешко небце) в сравнение с 2 до 3% риск при децата в общата популация.

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

За лечение на епилепсия и биполярно разстройство при пациентки с детероден потенциал:

- предписвайте лекарствата, съдържащи валпроат, за епилепсия и биполярно разстройство само, ако другите лечения са неефективни или към тях няма поносимост;
- посъветвайте пациентите, приемащи лекарства, съдържащи валпроат, относно ефективна контрацепция по време на лечението;
- уверете се, че лечението на епилепсия или биполярно разстройство се контролира от лекар с опит в лечението на тези заболявания;
- обмислете алтернативни лечения, ако пациентката забременее или планира бременност по време на лечение с валпроат;
- редовно преразглеждайте необходимостта от лечение и преоценявайте съотношението полза/риск за пациентки, приемащи валпроат, и за момичета, навлизащи в пубертета;
- информирайте пациентите за рисковете при прием на валпроат по време на бременност.

За профилактика на мигрена:

- не предписвайте валпроат на пациентки с детероден потенциал, ако те не използват ефективни методи за контрацепция или ако вече са бременни - това приложение е **противопоказано**;
- изключете възможността за бременност, преди да започнете лечение с валпроат при пациентка с мигрена;
- спрете лечението с валпроат при забременяване или ако се планира бременност;

- уверете се, че пациентките, които могат да забременеят, знаят, че трябва да продължат да приемат тяхното контрацептивно средство по време на цялото лечение;
- информирайте пациентите за рисковете при прием на валпроат по време на бременност.

ПРЕГЛЕДЪТ НА КОМИТЕТА ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА (PRAC) НЕ ПОТВЪРДИ УВЕЛИЧЕН РИСК ОТ СЪРДЕЧНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ ПРИ УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВА, СЪДЪРЖАЩИ ТЕСТОСТЕРОН

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

Координационната група за децентрализирани и процедури по взаимно съгласие (CMDh) постигна единодушно съгласие, че липсват убедителни доказателства за повишен риск от сърдечни проблеми при употреба на лекарства, съдържащи тестостерон, при мъже с хипогонадизъм и одобри препоръките дадени от Комитета за оценка на риска в проследяването на лекарствената безопасност (PRAC) към Европейската агенция по лекарствата (EMA) за актуализиране на информацията за тези продукти.

Представяне на проблема

Преразглеждането на одобрената информация за лекарствените продукти, съдържащи тестостерон е предприето на 27 март 2014 г. по искане на Естония по член 31 от Директива 2001/83/ЕО в резултат на опасения във връзка със съобщения за нежелани реакции на тези лекарства върху сърцето.

Първоначално прегледът е проведен от PRAC. След като направи анализ на данните от клинични изпитвания, наблюдателни проучвания, мета-анализи, данни след пускането на пазара и допълнително публикувани данни за сърдечно-съдови рискове, свързани с тестостероновата терапия, **заключи, че сигналът за повишен сърдечно-съдов риск, остава слаб и неубедителен, но информацията за продукта трябва да се актуализира в съответствие с най-актуалните налични доказателства за безопасността и с предупреждения, че лекарствените продукти, съдържащи тестостерон, трябва да се прилагат само, когато хипогонадизмът е потвърден от клинични признаци и симптоми, както и от лабораторни резултати.**

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Заместителната терапия с тестостерон трябва да се прилага само при дефицит на хормона, потвърден от клинични прояви и биохимични изследвания. Нивата на тестостерон след това трябва да се изследват редовно по време на лечението. Редовно наблюдение е необходимо и по отношение на хемоглобина, хематокрита, функцията на черния дроб и кръвния липиден профил.
- При пациенти, страдащи от тежка сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност или исхемична болест на сърцето, лечението с тестостерон може да причини сериозни усложнения, характеризирани с оток с или без конгестивна сърдечна недостатъчност. В този случай лечението трябва да се прекрати незабавно.

- Тъй като съществува вероятност тестостеронът да предизвика повишаване на кръвното налягане, при пациенти с предшестваща хипертония се препоръчва също да се подхожда с внимание.
- Има ограничени данни за безопасността и ефикасността при употребата на тези лекарства при пациенти над 65-годишна възраст. Трябва да се има предвид, че физиологичните нива на тестостерон намаляват в известна степен с възрастта, въпреки че в момента няма консенсус по отношение на съответните специфични за възрастта референтни стойности на тестостерон и прилагането на лекарства, съдържащи тестостерон, за увеличаване на тези нива при здрави възрастни мъже, представлява неразрешена употреба в ЕС.

ПО-ДОБРИ ОБУЧИТЕЛНИ МАТЕРИАЛИ В ПОДКРЕПА НА ПАЦИЕНТИТЕ, ИЗПОЛЗВАЩИ АДРЕНАЛИН АВТО-ИНЖЕКТОРИ ЗА СПЕШНО ЛЕЧЕНИЕ НА АНАФИЛАКСИЯ

Очаква се обучителните и аудио-визуални материали да насърчат подходящото използване на авто-инжекторите

Правно обвързващо решение за държавите в Европейския съюз

На 14.08.2015 г. Европейската комисия издаде окончателно правно обвързващо решение, приложимо във всички държави-членки на ЕС относно авто-инжекторите с адреналин, използвани от пациентите за спешно лечение на анафилаксия, като потвърди становището на Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба (CHMP) към Европейската агенция по лекарствата (EMA). Информацията за продукта на авто-инжекторите, съдържащи адреналин* е обновена с допълнителни предупреждения и предпазни мерки. Притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) се задължават да изготвят обучителни материали за пациентите и медицинските специалисти и да проведат допълнително фармакокинетично проучване за изясняване на скоростта и степента на абсорбция на адреналин след приложение с адреналиновите авто-инжектори.

Съдържащите адреналин (епинефрин) авто-инжектори се прилагат на хора, които са изложени на риск от анафилаксия или са имали предишни епизоди на анафилаксия. Те се използват като мярка за първа помощ в случай на извънредни ситуации, докато пациентите чакат спешна медицинска помощ.

Представяне на проблема

Прегледът на съдържащите адреналин авто-инжектори беше започнат по искане на Великобритания на 2 април 2014 г., съгласно член 31 от Директива 2001/83 / ЕС. Това стана след национален преглед на всички адреналин съдържащи автоинжекторни продукти одобрени във Великобритания, в който се прави заключение за липса на солидни доказателства, че устройствата освобождават адреналин в мускула при всеки отделен пациент. Опасението, че наличните в момента устройства могат да доставят адреналин подкожно, вместо интрамускулно обуславя сериозният риск от забавяне на терапевтичния отговор в ситуация на спешност.

След оценка на всички налични данни, СНМР потвърждава, че прилагането на лекарството чрез интрамускулна инжекция е предпочитаният начин за получаване на бърз терапевтичен ефект при анафилаксия. Въпреки това, СНМР отбелязва, че няколко фактора могат да повлияят на това дали адреналин е действително приложен интрамускулно. Те включват: *гължината на иглата; дебелината на подкожните мазнини; начинът, по който работи авто-инжекторът (например, дали той е с пружина, или не), ъгълът, под който устройството се поставя върху кожата и силата, използвана за активиране на устройството, както и колко добре потребителят следва инструкциите за инжектиране.*

В момента има ограничен брой клинични данни за това с каква скорост и в каква степен се абсорбира адреналин при използването на авто-инжектор. Ето защо е от решаващо значение да се получат допълнителни данни за по-добро разбиране на начина на абсорбцията на адреналина в тъканите на тялото, когато се прилага чрез автоматичен инжектор.

СНМР направи заключението, че обучението на потребителя е от първостепенно значение. Фирмите, които предлагат на пазара адреналинови авто-инжектори трябва да разработят по-ефективни обучителни материали за пациентите, както и за медицинските специалисти, за да се осигури оптимален начин на използване. Това включва макет за обучение, с който пациентите могат да се упражняват; аудиовизуални материали, за да се покаже в детайли как устройството ще се използва и контролен списък за лекуващия лекар, за да се гарантира, че на пациента се предоставя достатъчно информация, преди да използва авто-инжектора. Информацията за продукта на съдържащите адреналин авто-инжектори също е обновена с допълнителни предупреждения и предпазни мерки, включително препоръката, че на пациентите трябва да се предписват два броя авто-инжектори, които те трябва да носят по всяко време. Препоръчва се лицата от непосредственото обкръжение на пациента (членовете на семейството, хората, които се грижат за пациентите или преподавателите в училище) да бъдат обучени как се използва автоматичния инжектор.

Резюме на препоръките към медицинските специалисти

- Прегледът на адреналиновите авто-инжектори потвърждава, че интрамускулната инжекция е предпочитаният начин на приложение при лечение на анафилаксия, за да се получи бърз терапевтичен отговор.
- Поради несигурността дали еднократното приложение е достатъчно за всеки даден епизод, се препоръчва медицинските специалисти да предписват два броя авто-инжектори, които пациентите трябва да носят по всяко време.
- Тъй като правилното обучение на пациентите е от основно значение, лекарят или медицинската сестра ще трябва да информират и обучат пациентите за работа с устройството. За успешното провеждане на това обучение, фармацевтичните компании трябва да разработят обучителни материали за медицински специалисти и за пациенти и контролен лист за гарантиране изчерпателността на информацията. За пациентите се предвижда видео обучение и устройство за

практическо упражнение преди момента на реална употреба в условия на спешност.

* В Р. България валидни разрешения за употреба имат следните лекарствени продукти, съдържащи Adrenaline (epinephrine), инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка/спринцовка:

- Anapen Junior, 150 mcg/0.3 ml solution for injection, pre - filled siringe, Lincoln Medical Limited;
- Anapen, 300 mcg/0.3 ml solution for injection, pre - filled siringe, Lincoln Medical Limited;
- EpiPen Jr., 150 mcg/0,3 ml, solution for injection, pre - filled pen, MEDA Pharma GmbH & Co. KG
- EpiPen, 300 mcg/0,3 ml, solution for injection, pre - filled pen, MEDA Pharma GmbH & Co. KG

НОВИ ПРЕКИ СЪОБЩЕНИЯ ДО МЕДИЦИНСКИТЕ СПЕЦИАЛИСТИ (ПСМС)

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

№	Лекарствен продукт	Относно	ПРУ
1	Kadcyla (трастузумаб емтанзин)	Програма за лекарствена безопасност при бременност	F.Hoffmann-La Roche Ltd.
2	Methotrexate (метотрексат)	Допуснати лекарствени грешки при предписване, отпускане и прием на метотрексат	Sandoz Pharmaceuticals d.d.
3	Humalog 200U/ml KwikPen (инсулин лиспро)	Безопасно и правилно използване	Eli Lilly Nederland B.V
4	Xofigo (рагиев-233 хлорид)	Промяна в NIST стандартен референтен материал	Bayer Pharma AG
5	Gilenya (финголимод)	Първи докладван случай на ПМЛ при пациент с МС без предшестващо лечение с натализумаб или други имunosупресивни средства	Novartis Pharma Services Inc.
6	Atarax, Neurolax (хидроксизин хидрохлорид)	Нови ограничения за лекарствата, съдържащи хидроксизин за допълнително минимизиране на известния риск от удължаване на QT - интервала	UCB Pharma SA, Actavis Group PTC ehf
7	Insuman (рекомбинантен човешки инсулин)	Временен недостиг на Insuman Basal, Insuman Comb, Insuman Rapid, патрон 3 ml	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
8	Sovaldi; Harvoni (софосбувир; ледипасвир/софосбувир)	Риск от клинично значими аритмии наблюдавани при едновременното приложение на амиодарон със Sovaldi или Harvoni	Gilead Sciences International Ltd
9	Dexdorg (дексмедетомидин)	Актуална информация за начин на съхранение	Orion Corporation
10	Prolia, Xgeva (денозумаб)	Напомняща карта за пациента, като мярка за свеждане на риска от остеонекроза на челюстта до минимум	Amgen Europe B.V
11	Micardis (телмисартан)	Допусната грешка в т. 6 от листовката за пациента на лекарствения продукт Micardis 80 mg	Boehringer Ingelheim RCV GmbH and Co KG

12	Forxiga; Xigduo (gапаглифлозин; gапаглифлозин / метформин)	Риск от диабетна кетоацидоза	AstraZeneca AB, Bristol- Myers Squibb/ AstraZeneca EEIG	15	Paracetamol Panpharma (парацетамол)	Риск от предозиране при приложение на Paracetamol Panpharma 10 mg/ml инфузионен разтвор	Panmedica.
13	Jardiance; Synjardy (емпаглифлозин; емпаглифлозин / метформин)		Boehringer Ingelheim International GmbH	16	Insuman (рекомбинантен човешки инсулин)	Приключване на опасността от временен недостиг и възстановяване на снабдяването с лекарствени продукти: Insuman Basal, Insuman Comb, Insuman Rapid, патрон 3 ml	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
14	Invokana; Vokanamet (канаглифлозин; канаглифлозин / метформин)		Janssen-Cilag International N.V.	17	Betmiga (мирабегрон)	Нови препоръки относно риска от повишаване на артериалното налягане	Astellas Pharma Europe B.V.

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

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 лекарствени 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 отгдел „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