

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. IX, брой 2, 2004

## **VIOXX (ROFESCOXIB) - ИЗТЕГЛЯНЕ ОТ ПАЗАРА ПО ПРИЧИНИ СВЪРЗАНИ С ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ**

*стр. 1*

## **ОТНОВО ВЪВ ФОКУС: NIMESULIDE - ХАРМО- НИЗАЦИЯ НА ЛЕКАР- СТВЕНАТА ИНФОРМА- ЦИЯ**

*стр. 2*

## **FARMORUBICIN (EPIRUBICIN) - НОВИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ**

*стр. 2*

## **ИАЛ НАПОМНЯ: ТИАЗОЛИДИНДИОНИ - УСЛОВИЯ ЗА БЕЗОПАСНА УПОТРЕБА**

*стр. 3*

### **VIOXX (ROFESCOXIB) - ИЗТЕГЛЯНЕ ОТ ПАЗАРА ПО ПРИЧИНИ СВЪРЗАНИ С ЛЕКАРСТВЕНАТА БЕЗОПАСНОСТ**

На 01.10.2004г. ИАЛ блокира и изтегли от пазара лекарствените продукти съдържащи rofescoxib - Vioxx tabl. 12,5 mg; Vioxx tabl. 25 mg и Vioxx Forte tabl. 50 mg. Причините довели до това регулаторно решение произтичат от следното:

На 30.09.04 г. MSD уведоми лекарствените регулаторни агенции в това число Изпълнителната Агенция по лекарствата, че доброволно изтегля навсякъде по света лекарствените продукти Vioxx и Vioxx Forte.

Това решение е следствие от анализа на междинните резултати от клинично проучване (APROVEe), провеждано в други страни. Данните показват увеличаване на относителния риск от поява на сърдечно-съдови нежелани реакции (инфаркт на миокарда и мозъчно-съдови инциденти) в сравнение с плацебо. Обсъжда се потенциален протромботичен или атерогенен ефект на rofescoxib, но механизмът на тези нежелани реакции все още не е изяснен.

Проучването е провеждано при пациенти с полипоза на дебелото черво (индикация, която до момента не е одобрена в България) в продължение на три години. Повишеният риск е наблюдаван при продължително непрекъснато лечение с продукта (над 18 месеца), докато през първите 18 месеца от лечението такъв риск не е отчетен. Провеждането на клиничното проучване е прекратено.

Rofescoxib е нестероидно противовъзпалително лекарство от групата на селективните инхибитори на циклооксигеназа 2. Първото разрешение за употреба в България на Vioxx е от 2000г. Лекарството се прилага за лечение на остеоартроза и облекчаване на остра болка, като тази след ортопедични оперативни интервенции, след оперативна зъбна интервенция и първична дисменорея при пациенти със силна болка и се използва в над 80 гържави. Данните за консумация на Vioxx за България показват много по-ниски стойности в сравнение с употребата му в други страни, както и в сравнение с други нестероидни противовъзпалителни лекарства.

Още с появата си на пазара лекарствата от тази нова фармакологична група са обект на специален интерес по отношение на профила на нежеланите реакции и претърпяват неколкостепенна актуализация на данните за безопасност, за което ИАЛ своевременно е информирал медицинските специалисти. Наличните към момента данни, включително резултатите от проучването на Vioxx, не дават възможност да се направят изводи за кардиотоксичните ефекти на останалите представители от групата селективни COX 2-инхибитори (celecoxib, etoricoxib, parecoxib, valdecoxib, lumiracoxib).

Цялата налична информация за ефективност и безопасност на тези лекарства ще бъде повторено анализирана в рамките на започналата арбитражна процедура от Европейската комисия и Европейската агенция по лекарства в сътрудничество с експерти от националните регулаторни органи.

До завършване на оценката на тези данни ИАЛ препоръчва на лекарите да преосмислят предписаното лечение с Vioxx за съответните пациенти. При преминаване към терапия с други селективни COX-2 инхибитори е необходимо строго спазване на одобрената за тях лекарствена информация, особено по отношение на специалните предупреждения и предпазни мерки, свързани със заболяванията на сърдечно-съдовата система. За наблюдаваните нежелани реакции медицинските специалисти могат да съобщават в ИАЛ като попълнят разпространяваната с бюлетина и на страницата ни в Интернет „Жълта карта“.

## ОТНОВО ВЪВ ФОКУС: NIMESULIDE - ХАРМОНИ- ЗАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНА- ТА ИНФОРМАЦИЯ

Nimesulide е нестероидно противовъзпалително лекарство. През 2002г. продуктите съдържащи това лекарствено вещество станаха обект на арбитражна процедура в ЕС, за което ИАЛ ви информира своевременно. Повод за арбитража беше суспендирането на разрешението за употреба в две от страните-членки (Испания и Финландия) поради данни за по-висок риск от сериозни чернодробни нежелани реакции, включително смъртни случаи, в сравнение с другите лекарства от тази фармакологична група. Процедурата завърши с издаване на решение на Европейската комисия през април 2004г.

При извършената преоценка на всички налични предклинични и клинични данни за ефективност и безопасност на nimesulide се потвърждава

- **положителното съотношение между ползата и риска** при
- **ограничаване на индикациите** до остра болка, първична дисменорея и симптоматично лечение на болки при остеоартроза и
- **регуциране на максималната дневна доза** до 200 мг разпределени в два приема.

Данните за безопасност показват, че:

- **рискът от гастроинтестинални нежелани реакции е сравним** с този на други представители от групата (meloxicam, diclofenac, ibuprofen);
- **бъбречните увреждания са много редки;**
- **честотата на хепатотоксични прояви не е по-висока** в сравнение с други нестероидни противовъзпалителни лекарства според анализа на данните от пост-маркетинговите спонтанни съобщения, клинични изпитвания и епидемиологични проучвания. Не е намерено обяснение на разликата в честотата на съобщаване на такива реакции в отделните страни.

Лекарствената информация на разрешените в страната продукти, съдържащи nimesulide, е в процес на актуализация според заключенията на доклада на Европейската комисия. Напомняме на лекарите, предписващи nimesulide, да съобщават в ИАЛ случаите на чернодробни и други сериозни нежелани реакции, свързани с неговата употреба.

Ref.: CPMP Opinion Following an Article 31 Referral on Nimesulide Containing Medicinal Products, CPMP/1724/04, <http://www.emea.eu.int>

## FARMORUBICIN (EPIRUBICIN) - НОВИ ДАНИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Farmorubicin / Epirubicin / -4'-epidoxorubicin е противотуморен продукт от групата на антрациклините. Epirubicin се използва за лечение на голям брой злокачествени заболявания, чрез ин-

травенозно, интравезикално и интраартериално приложение.

В хода на процедурата по подновяване на разрешението за употреба на продукта и на основание данните от постмаркетинговите наблюдения беше актуализиран профила на безопасност на Epirubicin. Доизясняват се някои аспекти на **кардиологичната токсичност** на продукта, която може да се прояви като ранна (остра) и късна токсичност.

**Ранната кардиотоксичност** на epirubicin се изразява в синусова тахикардия и/или ЕКГ промени като неспецифични ST-T промени. Описани са тахиаритмии, включително преждевременни камерни съкращения, камерна тахикардия и брадикардия, атриовентрикуларни и бедрени блокове. Тези промени обикновено нямат прогностично значение за последващо развитие на късна кардиотоксичност и рядко са причина за прекъсване на лечението.

**Късната кардиотоксичност** се наблюдава в крайните етапи на лечението с epirubicin или в рамките на 2-3 месеца, рядко до няколко години след неговото прекратяване. Проявява се като кардиомиопатия с намалена фракция на изтласкване на лявата камера / LVEF/ и/или белези и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност. **Рисковите фактори за кардиомиопатия** включват: лъчетерапия за лява гръдна половина, висока тотална кумулативна доза на Epirubicin, активно или неактивно сърдечно-съдово заболяване, предхождаща терапия с други антрациклини или антрацендиони, едновременна употреба с други лекарствени продукти подтискащи миокардния контрактилитет, хиперхолестеринемия, тютюнопушене. Рискът от сърдечна недостатъчност се увеличава и когато кумулативната доза на Epirubicin превиши 900 мг/м<sup>2</sup>. Трябва да се отбележи обаче, че прояви на кардиомиопатия са наблюдавани и при по-ниски кумулативни дози epirubicin, както и при пациенти без рискови фактори.

Рискът от кардиомиопатия може да бъде намален чрез постоянно

мониторирани на болните и проследяване на LVEF. При първите белези на увредена сърдечна функция лечението се прекратява.

По-детайлно се разглеждат и причините за **вторични неоплазии** (остра миелогенна левкемия и миелодиспластичен синдром - AML/MDS). Рискът от развитие на AML/MDS се увеличава в зависимост от дозата на Epirubicin за цикъл лечение (интензивност на дозата) и от комбинация с други ДНК-увреждащи противотуморни лекарства. Вторичната левкемия може да има латентен период от една до три години.

Включени са предупреждения за основните рискове, свързани с другите методи на приложение на epirubicin - интравезикалното приложение на продукта може да предизвика симптоми на **химически цистит** като дизурия, полиурия, никтурия, странгурия, хематурия, некроза в стената на пикочния мехур и др.; интраартериалното приложение при локална или регионална терапия на чернодробни неоплазии може да предизвика не само прояви на системна токсичност, количествено сходна с тази след интравенозно приложение, но и специфични локални и регионални ефекти, като **гастроуогенални язви** (вероятно поради рефлукс на лекарството в артерия гастрика), **склерозиращ холангит** или обширна **некроза на перфузираната тъкан**.

Включва се и предупреждение за възможна поява на **тромбофлебити и тромбоемболии**, включително белодробна емболия (в някои случаи фатална) при употре-

бата на epirubicin, подобно на другите цитостатици.

Актуализирани са и инструкциите за употреба при интравенозното приложение на продукта като **продължителността на инфузията** от 3 до 10 мин. се променя на 3 до 20 минути в зависимост от дозата и обема на разтвора. Обръща се внимание на факта, че данните за свръхчувствителност към epirubicin, помощните вещества или антрациклини и антрацендиони са общо противопоказание за всички начини на приложение.

Добавени са и данни за потенциално **взаимодействие със cimetidine**, който повишава експозицията на epirubicin (AUC) с 50 %. Това налага преустановяване на лечението със cimetidine преди приложение на epirubicin.

По-детайлното обсъждане на рисковете при лечение с epirubicin и по-специално кардиологичната токсичност и вторични неоплазии е особено полезна за лекар-химиотерапевт при приложение на адювантна химиотерапия с Epirubicin за болни с очаквана голяма преживяемост.

### ИМАЛ НАПОМНЯ: ТИАЗОЛИДИНДИОНИ - УСЛОВИЯ ЗА БЕЗОПАСНА УПОТРЕБА

Тиазолидиндионите са нова група лекарствени вещества, агонисти на PPAR $\gamma$ -нуклеарен рецептор, действащи чрез намаляване на инсулиновата резистентност в мастната тъкан, скелетната мускулатура и черния

дроб. Към тази група продукти принадлежат rosiglitazone и pioglitazone, като разрешени за употреба в България към момента са само лекарствени продукти, съдържащи rosiglitazone.

Rosiglitazone може да се включва в комбинирана терапия на гуабет тип II, при пациенти, при които не се постига адекватен контрол на гликемията, въпреки приложението на максимално поносими дози metformin или sulfonylurea. Разрешени за употреба и подробно проучени са комбинираното приложение с metformin (при пациенти със затлъстяване) или със sulfonylurea (при противопоказания или непоносимост към метформин). *Монотерапия* с rosiglitazone е показана **само** при наличие на противопоказания или непоносимост към метформин, особено при пациенти с наднормено тегло.

Документираната непоносимост или противопоказания за приложение на метформин или метформин и сулфонилурейя насочват избора към глитазон. При това трябва да се вземат предвид основните рискове при употреба на глитазони - наддаване на тегло, задръжка на течности и дилуционна анемия, чернодробни нежелани реакции.

#### Повишаване на теглото

Повишаване на теглото е наблюдавано при всички глитазони и е дозозависимо. Приема се, че то се дължи на комбинация от задръжка на течности и преразпределение на телесната мастна тъкан към подкожието. Средно при клиничните изпитвания е наблюдавано увеличаване на те-

### 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: .....

лесното тегло до 4 kg. като то се покачва през цялото време. Необходими са допълнителни проучвания с по-голяма продължителност за да се установи дали и в кой момент този процес се стабилизира.

### **Загръжка на течности, периферен едем и сърдечна недостатъчност**

Употребата на глитазони е свързана със загръжка на течности и едем. Около 2-5% от пациентите развиват периферен едем. Съответно употребата на глитазони е **противопоказана при пациенти със сърдечна недостатъчност**. Тиазолидиндионите могат да провокират влошаване на компенсирана сърдечна недостатъчност с клиничните признаци на наддаване на тегло и периферен и/или белодробен оток. Докладвани са съобщения за развитие на сърдечна недостатъчност при употреба на глитазони и при пациенти без изходна сърдечна недостатъчност.

Във връзка с повишен риск от загръжка на течности, сърдечна недостатъчност и наддаване на тегло едновременната употреба на глитазони с инсулин е **противопоказана**.

Едновременна употреба на нестероидни противовъзпалителни средства и калциеви антагонисти теоретично би могла допълнително да увеличи риска от загръжка на течности.

Предписващите лекари и пациентите трябва да обръщат специално внимание за белези на сърдечна недостатъчност и за всяко над-

даване на тегло внимателно да се оценява водещата причина.

### **Повишено внимание за белези на чернодробно увреждане**

Първият представител от групата на глитазоните - troglitazone е изтеглен от употреба поради чернодробна токсичност. Рискът от чернодробна токсичност е значително намален при rosiglitazone и pioglitazone, но все пак и за двете вещества има единични съобщения за повишаване на чернодробните ензими, хепатоцелуларно увреждане, хепатит и чернодробна недостатъчност.

Индуцираното от глитазони чернодробно увреждане се смята за вид идиосинкразия, тъй като е непредвидимо и настъпва с честота под тази, установена в клинични изпитвания. Пациенти с чернодробно увреждане не трябва да започват лечение с глитазони, а за всички групи се препоръчва проследяване на чернодробните показатели преди началото на приложението и на всеки два месеца през първата година. Има описани случаи при употреба на troglitazone, при които нормални изходни стойности на чернодробните ензими прогресират до необратима чернодробна недостатъчност в рамките на един месец.

При поява на каквито и да било неспецифични симптоми за чернодробно увреждане (коремна болка, необяснимо гадене, повръщане, умора, анорексия, потъмняване на урината) те трябва да бъдат сериозно проу-

чени и да се прецени безопасността от продължаване на терапията с rosiglitazone / pioglitazone.

### **Лекарствени взаимодействия**

За сега няма документирани лекарствени взаимодействия на тиазолидиндионите. Трябва обаче да се има предвид факта, че rosiglitazone се метаболизира от CYP2C8 и са възможни взаимодействия с лекарства, метаболизирани от тази система.

Едновременната употреба на глитазони със сулфонилурейни продукти може да повиши риска от хипогликемия, която се наблюдава рядко при самостоятелно приложение на rosiglitazone.

Теоритично може да се очаква повишен риск от загръжка на течности при комбинирана употреба на глитазони с нестероидни противовъзпалителни средства.

В заключение, тиазолидиндионите са нова група антидиабетни средства, употребата на които за сега е запазена за случаите на непоносимост или противопоказания към метформин или сулфонилурейни средства. Основните правила за безопасната им употреба включват:

§ Съобразяване с противопоказанията за употреба при сърдечна недостатъчност и чернодробно увреждане;

§ Противопоказание за едновременна употреба с инсулин;

§ Повишено внимание в хода на приложението за загръжка на течности, наддаване на тегло и възможно развитие на чернодробно увреждане.

## **Нежелани лекарствени реакции**

Издание на Отдела за лекарствена безопасност към ИАЛ при МЗ.

Разпространява се безплатно.

**Консултант на броя:** г-р Ел. Кръстева, г.м.

**Редакционна колегия:** г-р Д. Енчева, г-р К. Кънева, г-р Л. Николова, г-р Е. 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