

Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната
агенция по лекарствата
www.bda.bg

ISSN 1310-5779
год. VIII, брой 2, 2003

УПОТРЕБА НА PAROXETINE И VENLAFAXINE ПРИ ДЕЦА

ХОРМОНОЗАМЕСТИ- ТЕЛНА ТЕРАПИЯ - НОВИ ДАННИ ЗА РИСКОВЕ ПРИ ДЪЛГОТРАЙНА УПОТРЕБА

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЖЪЛТ КАНТАРИОН - ТРИ ГОДИНИ ПО- КЪСНО

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ЖЪЛТИЯ КАНТАРИОН

УПОТРЕБА НА PAROXETINE И VENLAFAXINE ПРИ ДЕЦА

Данните за ефективност и безопасност от опита при възрастни не могат да се пренасят при деца!

Seroxat (paroxetine) е антидепресант от групата на селективните инхибитори на обратното залавяне на серотонина. Разрешен е за употреба в България от началото на 2000г. за лечение на депресия, obsесивно-компулсивно разстройство, паническо разстройство, социално тревожно разстройство и генерализирана тревожност, както и за лечение на посттравматично стресово разстройство.

Регулаторните лекарствени институции в редица европейски страни (Великобритания, Ирландия, Франция) съобщават за резултатите от няколко клинични проучвания на Seroxat за лечение на депресия при деца и юноши. Според тези резултати продукът не показва по-голяма ефективност в сравнение с плацебо и са налице данни за повишен риск от самонараняване и суицидно поведение в тази група пациенти. Различни анализи предполагат увеличение на риска между 1,5 и 3,2 пъти при paroxetine в сравнение с плацебо. На това основание в някои страни е въведено допълнително противопоказание за приложение на продукта при деца с депресия, въпреки че и до момента употребата му в тази възрастова група не е одобрена, независимо от индикациите.

Притежателят на разрешението за употреба на Seroxat, SmithKline Beecham Plc, подаде в ИАП съответната документация с цел актуализация на информацията за продукта.

Efectin и Efectin ER съдържат лекарственото вещество venlafaxine - селективен блокер на обратното захващане на серотонина и норадреналина. При възрастни Efectin е разрешен за употреба за лечение на депресивни състояния и превенция на релапс на депресивен епизод или поява на нови депресивни епизоди. Efectin ER е разрешен за употреба при възрастни за лечение на депресивни състояния и превенция на релапс на депресивен епизод, както и за лечение на тревожни разстройства - социално тревожно разстройство и генерализирано тревожно разстройство.

Данните от клинични проучвания при деца и юноши (6-17 години) с депресивно разстройство и генерализирано тревожно разстройство не доказват ефективност на venlafaxine, като едновременно с това има повишена честота на враждебност, суицидни мисли и самонараняване при пациентите с Efectin ER в сравнение с плацебо.

В проучванията при деца и юноши (6-17 години) с голямо депресивно разстройство честотата на враждебност и суицидни мисли е 2% в групата с Efectin ER и <1% за враждебност и 0% за суицидни мисли в плацебо групата. В проучванията за генерализирано тревожно разстройство честотата на абнормно поведение е била 1% в активната група и 0% в плацебо групата. В цитираните клинични проучвания няма случаи на извършено самоубийство.

Докато продължава оценката на документацията, ИАЛ напомня на медицинските специалисти, че продуктите, съдържащи *paroxetine* и *venlafaxine* не са разрешени за употреба при пациенти под 18 годишна възраст в нито една от одобрените индикации на продуктите. Възможно е индивидуалните нужди при някои пациенти да са наложили приложение на продуктите извън условията на разрешението за употреба („off-label“). Лекуващите лекари трябва да бъдат с повишено внимание за всеки признак на суицидни мисли и поведение при деца и юноши, употребяващи тези продукти. При всеки отделен пациент в тази възрастова група може да се наложи преоценка на риска и ползата от лечението, като се отчетат посочените по-горе факти. Ако решението е да се преустанови приложението на лекарството, това не трябва да става рязко, поради риска от реакции на отнемане. Пълната информация за мерките при прекъсване на лечението е отразена в Кратките характеристики на продуктите, които са на разположение от притежателите на разрешение за употреба. Обръщаме внимание, че тази нова информация не засяга употребата на продукта при пациенти над 18 г., за които има достатъчно данни за приемливо ниво на ефективност и безопасност.

Ref: MCA/CSM Current Problems in Pharmacovigilance 2003; 29: 4 Reactions, 2003, vol. 1, no. 955, pp. 2-2(1) Reactions, 2003, vol. 1, no. 971, pp. 3-3(1)

ХОРМОНОЗАМЕСТИТЕЛНА ТЕРАПИЯ - НОВИ ДАННИ ЗА РИСКОВЕ ПРИ ДЪЛГОТРАЙНА УПОТРЕБА

Повод за връщане към темата за рисковете при употреба на хормонозаместителна терапия (ХЗТ) са публикуваните резултати от проучванията UK Million Women Study и Women's Health Initiative Memory Study. Проучването **UK Million Women Study** извежда данни за повишен риск от карцином на млечната жлеза при употреба на ХЗТ. Проучването изследва ефекта на различните видове ХЗТ и *tibolone* (*Livial*®) върху 1 084 110 жени на възраст 50-64 г, които са били проследявани за развитие на карцином на

гърдата и смърт в продължение на 5 години.

В съответствие с предишни резултати, проучването потвърждава наблюдението, че естроген-заместителната терапия (ЕЗТ) е свързана с леко повишение на риска от карцином на гърдата (относителен риск 1.30 спрямо неупотребяващите). При употребата на комбинирана естроген/гестаген ХЗТ рискът е значително по-висок от този при самостоятелно естрогенно заместване (относителен риск 2.00 спрямо общата популация). При употребата на *tibolone* рискът също е значително повишен в сравнение с неупотребяващите ХЗТ, но в по-малка степен, отколкото при комбинираната ХЗТ (относителен риск 1.45 спрямо общата популация). Няма значителна разлика в риска от развитие на карцином на гърдата между различните продукти и начина на приложение в рамките на класовете естрогенни или комбиниран естроген/гестагенни препарати. За всички продукти рискът се увеличава с увеличаване продължителността на употреба. Оценено е, че десетгодишна употреба на ЕЗТ е свързана с 3-7 допълнителни случая на карцином на млечната жлеза на 1000 жени прилагали ЕЗТ и 15-23 допълнителни случая на 1000 жени при 10 годишно приложение на комбинирана естроген-гестагенна ХЗТ. Скорошната или настояща употреба на продукти за ХЗТ е свързана и с повишен риск от смъртен изход на карцином на гърдата - относителен риск 1.22 в сравнение с неупотребявалите. Това опровергава становището, че повишената честота на карцином на гърдата при употреба на ХЗТ се дължи на по-доброто проследяване на пациентите и по-ранна диагноза. Проучването UK-MWS потвърждава известното от предишни проучвания намаляване на увеличавания риск при преустановяване на ХЗТ и връщането му на нивото на популационния риск на петата година след прекъсването на терапията.

В бр.2, 2002 на бюлетина „Нежелани лекарствени реакции“ ви информирахме за резултатите от проучването Women's Health Initiative по отношение на сърдечно-съдовата заболеваемост и карцином на ендометриума. Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) е рандомизирано, двойно сляпо,

плацебо-контролирано, проспективно проучване, част от WHI, в което са проследявани 4 532 жени средно за 4,1 години.

Резултатите от WHIMS дават нови данни за повишена честота на деменция и когнитивни нарушения при жени в постменопауза, прилагащи ХЗТ. Проучването изследва ефекта на ХЗТ върху когнитивната функция при жени в постменопауза. Публикуваните данни показват увеличен риск от деменция в третиранията група. Рискът от развитие на деменция в контролната група е 22 на 10 000 жени/годишно, докато в третиранията група е установен риск от 45 на 10 000 жени/годишно - допълнителният риск се равнява на 23 случая на 10 000 жени, приемали комбинацията (относителен риск 2,05).

Тези резултати са неочаквани и са в противоречие с многобройни проучвания с естрогени, които показват положителен ефект върху когнитивните функции и особено върху паметта.

Новите данни от двете проучвания не поставят въпрос за краткотрайната употреба на ХЗТ като средство за облекчаване на тежки менопаузални симптоми и не налагат незабавна промяна в приложението на ХЗТ. За дълготрайната употреба обаче, пациентите и предписващите лекари трябва да са наясно с повишения риск от карцином на млечната жлеза и други нежелани реакции. Ето защо решението за започване на дългосрочна ХЗТ трябва да се взема индивидуално за всеки пациент, като продължаването на приложението се преоценява редовно - най-малко веднъж годишно. Таблица 1 представя обобщение на рисковете и ползите от дълготрайната употреба на ХЗТ. Обръщаме внимание, че посочените в таблицата честоти са изчислени за 5 и 10 годишни периоди, докато в проучванията WHI и UK-MWS повишението на риска от карцином на гърдата става явно още на втората година от началото на употребата на ХЗТ.

Тези публикации са повод отново да привлечем вниманието ви върху основните препоръки при приложението на хормонозаместителна терапия:

- ХЗТ трябва да се провежда с възможно най-ниската ефективна доза.
- Приложението на ХЗТ да продължава само докато ползата от облекчаването на тежките климактерични

симптоми превишава риска.

• Да се преценяват индивидуалните терапевтични цели и рисковете при конкретния пациент.

• Най-малко веднъж годишно да се прави преценка на необходимостта от продължаване на терапията.

ХЗТ трябва да се прилага в съответствие с утвърдените в кратката характеристика показания, противопоказанията и при съобразяване на рисковите фактори.

Ref: Shumaker et Al., „Oestrogen plus Progestin and Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS)“ JAMA, 289 (20); 2651; 28. 05.2003. Risks and benefits of estrogen and progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 2002; 288:321-333. www.jama.com
Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003, 362. www.thelancet.com
Beral V et al. Lancet 2002;360:942-944

ЛЕКАРСТВЕНИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ЖЪЛТ КАНТАРИОН - ТРИ ГОДИНИ ПО-КЪСНО

В брой 1 на нашия бюлетин от 2000г. в рубриката **ОТНОВО ЗА БИЛКИТЕ** ви представихме данни относно лекарствени взаимодействия със сериозни клинични последици при едновременната употреба на билкови продукти, съдържащи жълт кантарион и лекарствени продукти от различни фармакологични групи. Допълнителните данни, получени в следващите години потвърждават началните сигнали и свързаните с това регулаторни мерки за актуализация на лекарствената информация на редица продукти. Според данните от едно плацебо-контролирано проучване, извършено в Япония, жълтият кантарион значително намалява плазмените нива (около 50%) на simvastatin (Zocor).

Резултатите от 14-дневно проучване в Германия с приложение на 600mg/d екстракт от жълт кантарион при 11 пациенти, третирани с cyclosporin след бъбречна трансплантация, показват съществено повлияване на фармакокинетиката на cyclosporin.

Приложението на жълт кантарион е довело до адаптиране на дозата на cyclosporin при всичките 11 паци-

Заболяване	Възраст	Случаи на 1000 жени неупотребяващи ХЗТ	Допълнителен брой случаи на 1000 жени употребяващи ХЗТ*	
			5 г. употреба	10г. употреба
Общ риск от злокачествени заболявания за 15-20 г. период				
Рак на гърдата	50-65	32	1.5(±1.5) (за ЕЗТ) 6(±1) (за комб.ХЗТ)	5(±2) за ЕЗТ 19(±1) за комб.ХЗТ
Ендометр. Карцином	50-64	5	4 (за ЕЗТ) няма данни за КХЗТ	10 (за ЕЗТ) < 2* (комб.ХЗТ)
Овариален карцином	50-69	9	1(±1) за ЕЗТ	3(±2) за ЕЗТ
Сърдечно-съдови рискове за 5г. период				
Инсулт	50-59	3	1(±1)	Няма данни
	60-69	11	4(±3)	
ВТЕ	50-59	3	4(±2)	Няма данни
	60-69	8	9(±5)	
Ползи за 5г. период			Намален брой случаи на 1000 жени, употребяващи ХЗТ*	
Колоректален Са	50-59	3	1(±1)	2(±2)
	60-69	8	3(±2)	5-6(±4)
Фрактура на шийката на фемура	50-59	1-2	0-1(±1)	1(±1)
	60-69	7-8	2-3(±2)	5(±3)

* Стойностите са в рамките на 95 % Доверителен Интервал

енти още на третия ден, а след 10-дневна употреба на билката се е наложило дозата на cyclosporin да бъде повишена почти двукратно, за да се поддържа плазмените му концентрации в терапевтични граници. Ефектът на Hypericum perforatum върху активността на CYP 3A4 и CYP 2D6 е проучен при 12 здрави доброволци. Резултатите от проучването показват, че 14-дневното приложение на таблетка, съдържаща екстракт от жълт кантарион в доза 900 мг дневно, значително инхибира активността на CYP 3A4, измерена като промени във фармакокинетиката на alprazolam. Това предполага, че продължителната употреба на продукти, съдържащи билката, може да доведе до намалена клинична ефективност или необходимост от повишаване на дозата на всички лекарства, които са субстрати на CYP 3A4, т.е. на около 50% от лекарствата на фармацевтичния пазар.

Промените в съотношението на dextromethorphan към неговия метаболит в урината не са статистически значими, което показва липса на ефект от приложението на билката върху активността на CYP 2D6.

В резултат на тези данни продължава актуализация на информацията за редица лекарствени продукти. Лекарите трябва да от-

читат и широката употреба на тази билка по формата на извлекци или в състава на хранителни добавки и да снемат насочена анамнеза при предписване на посочените в таблицата лекарства.

Разрешенията за употреба в нашата страна растителни продукти, съдържащи жълт кантарион включват **Esbericum caps.** и **Remotiv tabl.** - за леку до средно тежки психовегетативни нарушения; чайове от растителен произход - **Hyperici herba**, **Species gastroenterocolica**, **Species nephropatica chronica** и **Herbazol tabl.** - с традиционна за нашата страна употреба при хронични стомашно-чревни и бъбречни заболявания.

Ref.: Markowitz et Al. „Effect of St. John's Wort on Drug Metabolism by Induction of Cytochrome P450 3A4 Enzyme“. JAMA, 290 (11): 1500-1504. 17.09.2003

Bauer S., et al. „Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St. John's wort in renal transplant patients“. British Journal of Clinical Pharmacology 55:203-211, Feb 2003.

<http://www.mpa.se>

Sugimoto K-I, Ohmori M, Tsuruoka S, et al. „Different effects of St. John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin“. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2001; 70:518-524

КЛИНИЧНО ЗНАЧИМИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ НА ЖЪЛТИЯ КАНТАРИОН

ЛЕКАРСТВО	ЕФЕКТ ОТ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕТО	МЕРКИ ПРИ ПАЦИЕНТИ, ПРИЕМАЩИ ЖЪЛТ КАНТАРИОН.
HIV протеазни инхибитори - Indinavir - nelvinaVir - ritonavir - sacvinaVir	Намалени серумни нива с възможна загуба на HIV-супресивния ефект	Измерване на HIV-RNA вирусното натоварване и спиране на жълтия кантарион
HIV не-нуклеозидни транспептидазни инхибитори	Намалени серумни нива с възможна загуба на HIV-супресивния ефект	Измерване на HIV-RNA вирусното натоварване и спиране на жълтия кантарион
Warfarin	Намален антикоагулантен ефект и необходимост от увеличаване на дозата на warfarin	Измерване на INR и спиране на жълтия кантарион. INR може да се увеличи след спирането му и да се наложи адаптиране на дозата на warfarin
Cyclosporin	Намалени плазмени нива с риск от отхвърляне на присадката	Измерване на плазмените нива на cyclosporin и спиране на жълтия кантарион. Нивото на cyclosporin може да се увеличи след спирането на билката и да се наложи адаптиране на дозата
Орални контрацептиви	Намалени плазмени нива с риск от нежелана бременност и интерменструално кървене	Спиране на жълтия кантарион
Антиконвулсанти - Carbamazepine - Phenobarbital - Phenytoin	Намалени плазмени нива с риск от гърчове	Измерване на плазмените нива на антиконвулсанта и спиране на жълтия кантарион. Концентрацията на антиконвулсанта може да се увеличи след спирането на билката и да се наложи адаптиране на дозата
Digoxin	Намалени плазмени нива и загуба на контрол върху сърдечния ритъм и честота	Измерване на плазмените нива на digoxin и спиране на жълтия кантарион. Нивото на digoxin може да се увеличи след спирането на билката и да се наложи адаптиране на дозата
Theophylline	Намалени плазмени нива и загуба на контрол при бронхиална астма	Измерване на плазмените нива на theophylline и спиране на жълтия кантарион. Нивото на theophylline може да се увеличи след спирането на билката и да се наложи адаптиране на дозата
Триптами: - Sumatriptan - Naratriptan - Zolmitriptan - Rizatriptan	Увеличен серотонинергичен ефект и увеличена честота на нежелани реакции	Спиране на жълтия кантарион
Антидепресанти- SSRIs - Citalopram - Fluoxetine - Fluvoxamine - Paroxetine - Sertraline	Увеличен серотонинергичен ефект и увеличена честота на нежелани реакции	Спиране на жълтия кантарион

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

Консултант на броя: доц. Огнян Танчев

Техническо изпълнение и печат - „Екип 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