

# Нежелани лекарствени реакции

Издание на Изпълнителната  
агенция по лекарствата  
www.bda.bg

ISSN 1310-5779  
год. XII, брой 2, 2007

## ROZIGLITAZONE\* - СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК И РИСК ОТ ФРАКТУРИ

стр. 1

## РЕКОМБИНАНТНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ФАКТОР VIII И РАЗВИТИЕ НА ИНХИБИТОРНИ АНТИТЕЛА

стр. 2

## ЕРИТРОПОЕТИНИ - РИСК ОТ НАПРЕДВАНЕ НА ТУМОРНИЯ РАСТЕЖ И ТРОМБОЕМБОЛИЧНИ ЯВЛЕНИЯ ПРИ РАКОВО БОЛНИ ПАЦИЕНТИ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВ РИСК ПРИ ПАЦИЕНТИ С ХРОНИЧНА БЪБРЕЧНА БОЛЕСТ.

стр. 2

## ГАДОЛИНИЙ СЪДЪРЖАЩИ КОНТРАСТНИ ВЕЩЕСТВА ЗА МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНА ОБРАЗНА ДИАГНОСТИКА (МРОД) И НЕФРОГЕННА СИСТЕМНА ФИБРОЗА (НСФ)

стр. 3

### Rosiglitazone\* - сърдечно-съдов риск и риск от фрактури

Статията „Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial Infarction and Death from Cardiovascular Causes“, публикувана в New England Journal of Medicine на 21.05.2007г. (достъпна на интернет адрес - [www.nejm.org](http://www.nejm.org)) изразява загриженост от леко увеличен риск от инфаркт на миокарда и сърдечно-съдова смърт при пациенти с диабет тип 2, които провеждат лечение с rosiglitazone. Основавайки се на анализи на данните, получени от 42 клинични изпитвания (някои включващи пациенти, които не са лекувани за одобрените показания), статията показва леко увеличен риск от инфаркт на миокарда и сърдечно-съдова смърт сред приблизително 15 500-те пациенти, лекувани с rosiglitazone. Смъртните случаи по различни причини не са нарастнали значително.

Rosiglitazone е разрешен за употреба за пръв път в Европейския съюз (ЕС) през 2000 година с противопоказание за приложение при пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност. Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към EMEA осъществява непрекъснато наблюдение върху кардио-васкуларните ефекти на rosiglitazone (сърдечна недостатъчност и други сърдечни увреждания, включително и инфаркт на миокарда) и при натрупване на доказателства препоръчва промени в информацията на продукта

Завършвайки последната оценка на наличната информация, в публично изявление от 18.10.2007 г CHMP обяви своето заключение, че ползите от приложението на rosiglitazone за лечението на диабет тип 2 продължават да надвишават рисковете. Все пак е необходима промяна в информацията, с включване на предупреждения, че при пациенти с исхемична болест на сърцето rosiglitazone трябва да се използва само след щателна оценка на индивидуалния риск. В допълнение, комбинацията от rosiglitazone и инсулин трябва да се прилага само в извънредни случаи и под строго наблюдение. На предписващите се напомня да се придържат към ограниченията за приложение при пациенти със сърдечни заболявания, както е посочено в лекарствената информация. Пациентите се съветват да не спират лечението с rosiglitazone, а да го обсъдят с лекуващия лекар при следващия рутинен контролен преглед.

През февруари 2007 г. Glaxo Smith Kline (притежател на разрешението за употреба на rosiglitazone) разпространи нова информация, произтичаща от клиничното изпитване ADOPT, относно риск от костна фрактура при жени. Данните от клиничното изпитване показват, че при жени, лекувани с rosiglitazone, са наблюдавани значимо повече фрактури в областта на ходилата и в дисталната и проксимална (хумерус) част на ръцете в сравнение с пациентките на лечение с metformin или glyburide. Механизмът на получаване на наблюдаваните фрактури не е ясен. Понастоящем се провеждат допълнителни анализи на данните. Независимият комитет по безопасността препоръчва изпитването да продължи, без да бъде променено. Крайните резултати от него се очакват през 2009 година. Рискът от получаване на фрактури трябва да се вземе под внимание особено при жени, лекувани с rosiglitazone или при които се обсъжда започване на лечение с rosiglitazone.

\*Съдържащите rosiglitazone лекарствени продукти - Avandia (rosiglitazone maleate)

таблетки, Avandamet (rosiglitazone maleate и metformin hydrochloride) таблетки, Avaglim (rosiglitazone maleate и glimepiride) таблетки, са разрешени в ЕС по централизирана процедура с показание - „Лечение на захарен диабет тип 2 самостоятелно или в комбинация с други перорални антидиабетни лекарства.“

## РЕКОМБИНАНТНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ФАКТОР VIII И РАЗВИТИЕ НА ИНХИБИТОРНИ АНТИТЕЛА

Лекарствените продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII се използват за профилактика и лечение на кървене при пациенти с хемофилия тип А. Пациентите с хемофилия А имат недостиг на фактор VIII и това причинява проблеми с кръвосъсирването, кървене в ставите, мускулите и вътрешните органи. Активното вещество (октоког алфа) на тези лекарствени продукти се произвежда от клетка, която е получила ген (ДНК), който прави възможно производството на човешкия кръвосъсирващ фактор VIII, по метод наречен „рекомбинантна ДНК технология“. Тежко усложнение при лечението е недостатъчния контрол на кървенето, предизвикано от развитие на антитела срещу фактор VIII, наречени инхибиторни антитела (инхибитори). Ако това се случи лекарството не действа ефикасно. Рискът от появата на инхибитори е по-висок при пациенти с тежка хемофилия тип А в сравнение с пациенти със средно и леко протичане на болестта.

Появата на инхибитори при нелекувани преди пациенти е естествен отговор на имунната система към чужд протеин. Все пак развитието на инхибитори при многократно трансфузирани и стабилни при предварително лечение пациенти може да се дължи на характеристиките на конкретния продукт.

Европейската агенция по лекарствата, която е пряко ангажирана в проследяване на безопасността на лекарствени продукти, разрешени за употреба по централизирана процедура, преразглежда неколккратно наличните данни в резултат на което:

През октомври 2005 година бяха публикувани резултатите от първоначалния преглед на лекарствените продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII и образуването на антитела. През

2006 г се състоя среща на експертите, работещи по този проблем и докладът от срещата беше публикуван в списание „Хемофилия“.

През 2007 година Европейската агенция по лекарствата завърши прегледа на данните, събрани от 2003г. до момента. Заключениета са:

- Основавайки се на наличните данни е невъзможно да се оцени и сравни честотата на възникване на инхибитори между отделните рекомбинантни продукти, съдържащи фактор VIII.

- Има тенденция за повторна поява на ниски титри на инхибитори на F VIII при преминаване от един към друг рекомбинантен продукт, съдържащ фактор VIII, при лекувани преди пациенти с експозиция повече от 100 дни. Тъй като само за някои от случаите се е знаело, че не е имало инхибитори преди преминаването към друг продукт, не е възможно да се направи заключението дали тези наблюдения са свързани с реална повтаряемост или са в резултат на по-стриктното проследяване след преминаването към друг продукт.

- Не е необходимо да се променя установената схема на лечение с рекомбинантни продукти, съдържащи фактор VIII. Все пак в точка. 4.4 на Кратката характеристика на продукта на всеки рекомбинантен продукт, съдържащ фактор VIII е добавяно предупреждение за възникване на инхибитори, както следва:

*„Наблюдавани са случаи на повторно възникване на инхибитори (ниски титри) след преминаване от един към друг рекомбинантен продукт, съдържащ фактор VIII, при предварително лекувани пациенти, с експозиция повече от 100 дни и с анамнестични данни за развитие на инхибитори.“*

- Сътрудничеството между пациентите и центровете по хемофилия е важно за разкриването и детайлното документиране честотата на възникване на инхибитори при пациенти, страдащи от хемофилия. Медицинските специалисти и пациентите могат да допринесат за получаването на по-добри данни за честотата на инхибиторите на F VIII, чрез включване в регистри и постмаркетингови програми за наблюдение, водени в съответствие с последните препоръки и ръководства.

- Тъй като плазмените продукти, съдържащи F VIII не са обект на този преглед,

не може да бъде направено заключение, относно честотата на възникване на инхибитори във връзка с тяхното приложение.

Пациентите трябва да продължат лечението и да спазват препоръките на техните лекуващи лекари.

Ако контролът на кървене се наруши при прилагане на обичайните дози, пациентите трябва незабавно да се консултират с лекуващите ги лекари.

В Република България са разрешени за употреба следните лекарствени продукти: Kogenote, Helixate, ReFacto, Advate, Beriate.

## Еритропоетини - риск от напредване на туморния растеж и тромбоемболични явления при раково болни пациенти и сърдечно-съдов риск при пациенти с хронична бъбречна болест.

Профилът на безопасност на лекарствените продукти, съдържащи еритропоетини е обект на неколккратно преоценка от Европейската агенция по лекарствата (EMA). Тази преоценка е част от непрекъснатото проследяване на безопасността на лекарствените продукти по повод поява на нова информация за нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението им. Изпълнителната агенция по лекарствата регулярно предоставя наличната информация в издаваните бюлетини „Нежелани лекарствени реакции“ и в рубриката „Съобщения“, на интернет-страницата на агенцията. Обект на настоящото преразглеждане на данните за безопасност е връзката на приложението на еритропоетините и рискът от напредване на туморния растеж и тромбоемболичните явления при раковоболни пациенти и сърдечно-съдовия риск при пациенти с хронична бъбречна болест.

Лекарствените продукти, съдържащи еритропоетин са показани за лечение на анемия при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и в лечението на пациенти с немиелоидни малигнени образувания, подложени на химиотерапия. През май 2004г. Комитетът за лекарствени продукти в хуманата медицина (CHMP) към EMA разгледа данните за повишен риск от

сериозни сърдечно-съдови усложнения при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и възможен ефект върху туморната прогресия при пациенти с раково заболяване. Това доведе до промени в препоръките за дозиране при пациенти с рак, които провеждат химиотерапия. В допълнение лекарствената информация на продуктите за всички показания беше променена с включване на хармонизирано предупреждение за възможните стимулиращи ефекти върху туморната прогресия и кратко обобщение на наличните доказателства за преживяемост и туморна прогресия.

През октомври 2007 г. бе завършено поредното преразглеждане на данните за безопасност по повод информация от скоро проведени клинични проучвания, показващи последователно, необяснимо увеличение на смъртността при пациенти с анемия, свързана с раково заболяване, които са били на лечение с еритропоетини. В допълнение две наскоро публикувани проучвания и мета анализи, показват, че лечението на анемия с еритропоетини при пациенти с хронична бъбречна болест, целящо получаване на относително високи прицелни концентрации на хемоглобин, може да бъде свързано с увеличение на риска от смърт и сърдечно-съдова болестност. След прегледа на всички налични доказателства, Комитетът за лекарствени продукти в хуманната медицина (CHMP) към EMEA и неговата работна група по лекарствена безопасност (PhVWP) направиха заключението, че ползите от тези продукти продължават да надвишават рисковете, при употреба в съответствие с одобрените индикации, но препоръчаха следните промени в информацията на продуктите:

- Промени в точка 4.1 „Показания“, които уточняват, че еритропоетините трябва да бъдат използвани за лечението на анемия, само когато тя е симптоматично проявена.
- Промени в точка 4.2 „Дозировка“, които договарят обща прицелна стойност на хемоглобина за всички еритропоетини от 10 g/dL до 12 g/dL, заедно с предупреждението да не се надхвърля концентрация от 12 g/dL.
- Промени в точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“, в която се добавя обяснение, че проучванията са пока-

зали неизяснено леко повишение на смъртността, свързано с високи прицелни хемоглобинови концентрации. Проучванията не са показали значима полза от употребата на еритропоетини за увеличение на концентрациите на хемоглобина над необходимото ниво за контрол на симптомите на анемия и за да се избегне кръвопреливане

- Промени в точка 5.1 „Фармакодинамични свойства“, в която се включва нова информация относно резултатите от клинични изпитвания, които показват сигнификантно увеличение на смъртността при пациенти, страдащи от анемия, свързана с различни видове ракови заболявания и лекувани с еритропоетини, в сравнение с такива, на които не се прилагат еритропоетини.

Медицинските специалисти трябва да прилагат еритропоетините в пълно съответствие с одобрените Кратки характеристики на продуктите по отношение на индикациите и препоръките за дозиране.

В Република България са разрашени за употреба следните еритропоетин съдържащи лекарствени продукти: Aranesp/ Nespo, Дуперо, Mircera, NeoRecormon, Binokrit, Epoetin Alfa Hexal, Abseamed (по централизирана процедура) и Eprex (по национална процедура).

ИАЛ ще продължи да ви информира за всяка нова информация, относно безопасността на еритропоетините.

### **Гадолиний съдържащи контрастни вещества за магнитно-резонансна образна диагностика (МРОД) и Нефрогенна системна фиброза**

Нефрогенната системна фиброза (НСФ) е тежко протичащо и понякога фатално заболяване, свързано с употребата на интравенозни гадолиний-съдържащи контрастни вещества за целите на МРОД, приложени при пациенти с тежко бъбречно увреждане.

В Р. България са разрешени следните гадолиний-съдържащи контрастни вещества: Omniscan (gadodiamide); Magnevist (gadopentetic acid); Gadovist (gadobutrol); Primovist (gadoteric acid) и разрешения по централизирана процедура в Европейския съюз Vasovist (gadofosveset).

### **Нефрогенна системна фиброза**

Нефрогенната системна фиброза (НСФ) е диагностицирана за пръв път през 1997г. Съобщавана е само при пациенти с бъбречна недостатъчност. Въпреки, че повечето засегнати пациенти са били в напреднал до терминален стадий на бъбречна болест, има съобщения за няколко случая при пациенти с умерено-тежка бъбречна дисфункция. Пациенти с направена или предстояща чернодробна трансплантация също са с повишен риск за поява на това заболяване. Не са известни случаи на поява на НСФ при пациенти с нормална бъбречна функция.

Нефрогенната системна фиброза, позната също като нефрогенна фиброзираща дерматопатия (НФД) е рядко заболяване, характеризиращо се с патологично натрупване на съединителна тъкан в кожата, която става уплътнена, груба и твърда, понякога водеща до контрактури и обездвижване на ставите. НСФ се развива за период от няколко дни до няколко седмици. Първите признаци са червени или тъмни, подобни на „кръпка“ кожни образувания или изпъкнали обриви по кожата. Кожата на крайниците, а понякога и на туловището се уплътнява и причинява усещане за вдървеност. Впоследствие повърхността на кожата може да заприлича на кората на портокал. Пациентите могат да почувстват парене, сърбеж или силна остра болка на засегнатите места. Ръцете и ходилата могат да се покрият с подобни на мехури поражения. В повечето случаи загрубването на кожата пречи на ставните движения и може да доведе до контрактури (невъзможност за разгъване на ставите) и неподвижност Пациентите с НСФ могат да имат системно засягане и на други органи, включващо: бял дроб, черен дроб, мускули и сърце. При 5% от пациентите се наблюдава бързо прогресиращо, фулминантно протичане на заболяването.

Първите данни, насочващи към причинно-следствена връзка между НСФ и гадолиний-съдържащи контрастни вещества, датират от началото на 2006 г. В една статия е описано развитие на НСФ при пет от девет пациенти в терминален стадий на бъбречна болест 2-4 седмици след прилагане на гадодиамид. Малко по-късно друго проучване съобщава

за 13 пациенти в терминален стадий на бъбречна болест, развили НСФ. На всички тях е бил приложен гадоламид (медианно време на излагане 25 дни).

В световната практика са съобщени над 200 случая на НСФ, при пациенти с бъбречно увреждане след употреба на гадолиний-съдържащи контрастни вещества. Повечето от съобщенията са свързани с най-малко стабилните представители - **Omniscan** и **OptiMARK** (последният няма разрешение за употреба в ЕС). През първите месеци на 2007 година на територията на Европейския съюз се появиха съобщения за Нефрогенна системна фиброза, свързани с употребата на **Magnevist**.

**Механизмът**, по който някои гадолиний-съдържащи контрастни вещества причиняват НСФ с по-голяма вероятност от други, не е напълно изяснен. Приема се, че това се дължи на различия във физикохимичните свойства на отделните представители, които определят степента на отделяне на свободни гадолиниеви йони. Отлагането на свободни гадолиниеви йони в тъканите и органите може да стимулира НСФ чрез индукция на фиброза. Пациентите с тежко бъбречно увреждане са изложени на по-висок риск от НСФ, тъй като контрастното вещество се елиминира по-бавно от организма им - времето на полуживот на гадолиния нараства от 1,3 часа при здрави доброволци до 34.3 часа при пациенти в терминален стадий

на бъбречна недостатъчност.

**Роля на диализата** - няма достатъчно доказателства, за да се препоръча започването на диализа при пациенти с риск от развитие на НСФ след употреба на гадолиний-съдържащи контрастни вещества. В скорошно проучване провеждането на диализа на десет пациента в рамките на 2 дни от прилагането на гадоламид, не ги е предпазило от развитието на НСФ. Хемодиализа, проведена в кратък срок след прилагането на **Magnevist** при пациенти, които са на хемодиализно лечение, би могла да спомогне за отстраняване на **Magnevist** от тялото, но няма доказателства че може да се използва за профилактика или лечение на НСФ.

**Регулаторните промени**, които произтичат от тези натрупани доказателства са:

- Включване на нови противопоказания за лекарствените продукти **Omniscan** и **Magnevist** - да не се прилагат при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (степен на гломерулна филтрация  $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ).
- Допълнително предупреждение за внимателно обмисляне употребата на тези лекарствени продукти при новородени и деца до 1 годишна възраст, поради незрелост на бъбречната функция при тези пациенти.
- Допълване данните за нежелани лекарствени реакции в информаци-

ята на продуктите с дискутираните съобщения за НСФ.

За **останалите гадолиний-съдържащи** контрастни вещества се включва само ново предупреждение - Употребата при пациенти с бъбречна недостатъчност и такива с направена или предстояща чернодробна трансплантация трябва да става след внимателно обмисляне. Тъй като има съобщения за случаи на НСФ при различни гадолиний-съдържащи контрастни вещества, този риск не може да бъде напълно изключен при останалите.

Проблемът за поява на НСФ при пациенти, на които е приложен гадолиний-съдържащ контрастен продукт е обект на допълнително проучване и непрекъснато наблюдение. Всяка нова или изискваща различно поведение информация ще бъде своевременно съобщавана.

Допълнителна информация за НСФ и гадолиний-съдържащи контрастни вещества може да бъде намерена на страниците на:

European society of Urogenital Radiology (ESUR) <http://www.esur.org>.

International Center for Nephrogenic Fibrosing Dermopathy Research (ICNFDR) <http://www.icnfd.org>.

До момента в ИАЛ не са постъпвали съобщения за случаи на Нефрогенна системна фиброза след употреба на гадолиний-съдържащи контрастни вещества.



ИАЛ Ви напомня, че според изискванията на Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина, медицинските специалисти са длъжни да съобщават на притежателя на разрешението за употреба и на ИАЛ всяка подозирана сериозна или неочаквана нежелана лекарствена реакция.

Подробна информация за изпращане на съобщенията в ИАЛ е поместена на Интернет страницата на агенцията [www.bda.bg/](http://www.bda.bg/) Лекарствена безопасност/ Система за съобщаване нежелани лекарствени реакции.

Допълнителна информация при необходимост може да получите и на: тел.: 944 23 68; факс: 943 44 87; [pharmacovig@bda.bg](mailto:pharmacovig@bda.bg).

## Нежелани лекарствени реакции

Изготвено от сектор „Лекарствена безопасност“ към ИАЛ при МЗ. Разпространява се безплатно.

**Редакционна колегия:** г-р М. Попова, г-р К. Кънева, г-р Е. Николова

**Техническо изпълнение и печат** - „Екун 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](mailto:pharmacovig@bda.bg)

ISSN 1310-5779