

รายงานการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสารความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ ประจำเดือนกรกฎาคม 2556
ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงานและวิชาการ

ในเดือนกรกฎาคม 2556 ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพ กองแผนงาน วิชาการได้มีการดำเนินงานด้านข้อมูลข่าวสารความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ที่สำคัญสรุปได้ ดังนี้

1. รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาทั้งสิ้น 4,828 ฉบับ ได้แก่
 - 1.1 รายงานจากโรงพยาบาลเครือข่าย 4,792 ฉบับ ในจำนวนนี้เป็นรายงานทางอินเทอร์เน็ต 3,927 ฉบับ (ร้อยละ 81.9) และจากแบบฟอร์มรายงาน 865 ฉบับ โดยรวมเป็น ADR ที่ร้ายแรงร้อยละ 22.7
 - 1.2 รายงานจากผู้ประกอบการยาจำนวน 32 ฉบับ เป็น ADR ที่ร้ายแรง 9 ฉบับ (ร้อยละ 28.1)
 - 1.3 รายงานจากร้านยาจำนวน 4 ฉบับ ไม่มีรายงาน ADR ที่ร้ายแรง
2. รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการวัดอุณหภูมิ 1 ฉบับ เป็นอาการไม่ร้ายแรงจาก maculopapular rash บริเวณที่ทา ก.ย.15 ทั้งนี้ ไม่ได้รับรายงานเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพอื่น
3. ระบบเตือนภัยเร่งด่วนขององค์การอนามัยโลก ในเดือนกรกฎาคม 2556 ได้รับการแจ้งเตือนข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกจำนวน 2 รายการ ดังนี้
 - 3.1 การเรียกคืนยาฉีด AmBisome[®] (amphotericin B 50,000 units) 50 mg ของบริษัท Gilead Sciences International Limited สหราชอาณาจักร เฉพาะรุ่นการผลิตที่มีปัญหา เนื่องจากวาล์วของระบบการผลิตมีการรั่วซึมทำให้ผลิตภัณฑ์เกิดปัญหาการปราศจากเชื้อ
 - 3.2 ผลิตภัณฑ์ hydroxyethyl starch (HES) เกี่ยวกับข้อแนะนำของคณะกรรมการประเมินความเสี่ยงด้านยาของสหภาพยุโรปที่จะระงับการจำหน่ายยา HES เนื่องจากความเสี่ยงของการเป็นพิษต่อไตมากกว่าประโยชน์จากการใช้ยา ขณะนี้เจ้าของผลิตภัณฑ์อยู่ระหว่างอุทธรณ์ให้ทบทวนข้อมูลความปลอดภัยของยาดังกล่าวอีกครั้ง
4. ระบบเตือนภัยเร่งด่วนของภูมิภาคอาเซียน (Post marketing alert system; PMAS) ในเดือนกรกฎาคม 2556 ได้มีการแลกเปลี่ยนข้อมูลเตือนภัยกับประเทศสมาชิกอาเซียน ดังนี้
 - 4.1 ประเทศไทยได้รับรายงาน PMAS จากประเทศสมาชิกอาเซียนจำนวนรวม 59 รายงาน ดังนี้
 - (1) จากประเทศอินโดนีเซีย รวม 41 รายการ ได้แก่
 - การเรียกคืนและการยกเลิกการอนุญาตยาแผนโบราณจำนวน 4 รายการ เนื่องจากตรวจพบตัวยาแผนปัจจุบัน
 - การเรียกคืนและยกเลิกการอนุญาตเครื่องสำอาง รวม 37 รายการ ทั้งหมดมีสาเหตุจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพมาตรฐานไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดของ ASEAN Cosmetic Directive (ACD) เช่น มีสารห้ามใช้ hydroquinone, สี CI 45170 เป็นต้น
 - (2) จากประเทศสิงคโปร์ถึงการเรียกคืนและแจ้งเตือนผู้บริโภคเกี่ยวกับผลิตภัณฑ์เครื่องสำอางจำนวน 11 รายการ เนื่องจากผลิตภัณฑ์มีคุณภาพมาตรฐานไม่สอดคล้องตามข้อกำหนดของ ACD

(3) จากประเทศบรูไนดารุสซาลามถึงการห้ามจำหน่าย (ban) ยาแผนโบราณจำนวน 6 รายการ เนื่องจากตรวจพบตัวยาแผนปัจจุบัน เช่น phenolphthalein, sibutramine, sildenafil เป็นต้น

(4) จากประเทศอินโดนีเซีย จำนวน 1 รายการ ได้แก่ การเรียกคืนและยกเลิกการอนุญาตผลิตภัณฑ์ Calmlet[®] (alprazolam tablet 2 mg) เนื่องจากมีการกระจายยาที่ผิดกฎหมาย

3.2 ประเทศไทยไม่มีการส่งรายงาน PMAS ให้กับประเทศอาเซียน ในช่วงเดือนกรกฎาคม 2556

4. การเฝ้าระวังข้อมูลความปลอดภัยทางอินเทอร์เน็ต รวม 4 เรื่อง รายละเอียดตามเอกสารแนบ
ได้แก่

4.1 New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives (EMA Press release, 28/06/2013)

4.2 Hydroxyethyl starch (Voluven and Volulyte) and increased risk of mortality (Therapeutic Goods Administration, 9 July 2013)

4.3 European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole (EMA Press release, 26/07/2013)

4.4 European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide (EMA Press release 26/07/2013)

สรุปประเด็นข่าวที่น่าสนใจทางอินเทอร์เน็ตประจำเดือนกรกฎาคม 2556
--

1. New restrictions on use of medicines containing ergot derivatives

EMA Press release, 28/06/2013

รายงานข่าวจาก European Medicines Agency (EMA) แจ้งว่า Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) ของ EMA ได้แนะนำให้จำกัดการใช้ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergot โดย ไม่ควร ใช้ยาดังกล่าวในการรักษาผู้ป่วยที่มีปัญหาการไหลเวียนของเลือด ปัญหาเกี่ยวกับความจำ และการรับรู้รู้สึก และการป้องกันการปวดศีรษะไมเกรน เนื่องจากผู้ป่วยเหล่านี้มีความเสี่ยงจากการใช้ยามากกว่าประโยชน์ ซึ่งเป็นความเสี่ยงของการเกิด fibrosis และ ergotism (อาการเป็นพิษจาก ergot) ในขณะที่หลักฐานทางวิชาการเกี่ยวกับประโยชน์จากการใช้ยาในข้อบ่งใช้เหล่านี้ยังมีจำกัด

ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergot ที่มีข้อบ่งใช้ดังกล่าวจะถูกระงับการจำหน่ายชั่วคราวในสหภาพยุโรป แต่สำหรับข้อบ่งใช้อื่นยังคงใช้ได้ เช่น dementia, Alzheimer's disease, การรักษาอาการปวดศีรษะไมเกรนแบบเฉียบพลัน เป็นต้น การเกิด fibrosis เป็นอาการร้ายแรงและบางครั้งถึงแก่ชีวิต การวินิจฉัยอาการดังกล่าวเป็นไปได้ยากและเป็นอาการแบบถาวร (irreversible) ตัวอย่างของตัวยาคืออนุพันธ์ ergot เช่น dihydroergocristine, dihydroergotamine, dihydroergotoxine, nicergoline, dihydroergocryptine (ผสมกับ caffeine) เป็นต้น

ในประเทศไทย ยาที่มีส่วนประกอบของอนุพันธ์ ergot เช่น dihydroergocristine ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแบบไม่ใช่นิยามใหม่ จำนวนกว่า 20 ตำรับ และ dihydroergotamine ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับแบบไม่ใช่นิยามใหม่ จำนวน 5 ตำรับ ทั้งนี้ ในฐานะข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาไม่ได้รับรายงานอาการ fibrosis ที่มีความสัมพันธ์กับยากลุ่มอนุพันธ์ ergot และได้รับรายงานการเกิด ergotism จากยากลุ่มอนุพันธ์ ergot จำนวนรวม 11 ราย ได้แก่ จากยา ergotamine tartrate + caffeine 8 ราย ยา ergotamine 2 ราย และยา dihydroergotamine 1 ราย

Ref: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/06/WC500144861.pdf

2. Hydroxyethyl starch (Voluven and Volulyte) and increased risk of mortality

Therapeutic Goods Administration, 9 July 2013

รายงานข่าวจาก Therapeutic Goods Administration (TGA) ประเทศออสเตรเลีย แจ้งว่า จากเอกสารวิชาการที่ระบุว่า การใช้ hydroxyethyl starch ในผู้ป่วยบางกลุ่มโดยเฉพาะผู้ป่วย sepsis อาจ

เพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตและการทำ dialysis ซึ่งองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา Health Canada และ Medicines and Healthcare products Regulatory Agency ของสหราชอาณาจักรได้แจ้งเตือนข้อมูลความปลอดภัยในการใช้ยาดังกล่าวแล้วนั้น

Hydroxyethyl starch เป็นยาที่ใช้รักษาและป้องกันการเกิด hypovolaemia ในประเทศออสเตรเลียมีผลิตภัณฑ์สุขภาพดังกล่าว 2 ชื่อการค้า ได้แก่ Voluven และ Volulyte ซึ่ง TGA อยู่ระหว่างทบทวนข้อมูลความปลอดภัยของ hydroxyethyl starch รวมทั้งประสานงานกับ Fresenius Kabi เจ้าของผลิตภัณฑ์เพื่อปรับปรุงข้อมูลผลิตภัณฑ์ของ Voluven และ Volulyte โดยเพิ่มเติมส่วน contraindication ของยาในการใช้กับผู้ป่วย sepsis และผู้ป่วยโรคตับรุนแรง (severe liver disease) และเพิ่มเติมส่วน Precautions เกี่ยวกับผลต่อไตและการแข็งตัวของเลือดผิดปกติ

TGA แนะนำแพทย์ว่า ไม่ควรใช้ hydroxyethyl starch ในผู้ป่วย sepsis, renal failure ที่ต้องทำ dialysis ตับล้มเหลวรุนแรง fluid overload, severe hyperchloraemia, hypernatraemia ผู้ป่วยที่มีเลือดออกภายในกะโหลกศีรษะและผู้ป่วยที่มี hypersensitivity กับ hydroxyethyl starch

ในประเทศไทย hydroxyethyl starch ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับมากกว่า 20 ตำรับ ประเภทยาใหม่และประเภทไม่ใช่นยาใหม่ ในชื่อการค้าต่างๆ เช่น Voluven[®] ของบริษัท บริษัทเฟรเซเนียส คาบี (ไทยแลนด์) จำกัด TETRASPAN[®] 6% SOLUTION FOR INFUSION ของบริษัท บี.บราวน์ (ประเทศไทย) จำกัด เป็นต้น ขณะนี้ศูนย์เฝ้าระวังความปลอดภัยด้านผลิตภัณฑ์สุขภาพอยู่ระหว่างประสานรวบรวมข้อมูลเพื่อนำเสนอมาตรการความเสี่ยงที่เหมาะสมต่อไป

Ref: <http://www.tga.gov.au/safety/ews-medicine-hydroxyethyl-starch-130709.htm>

3. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole

Benefit of oral ketoconazole does not outweigh risk of liver injury in fungal infections

EMA Press release 26/07/2013

รายงานข่าวจาก European Medicines Agency (EMA) แจ้งว่า คณะกรรมการ Medicinal Products for Human Use (CHMP) ภายใต้ EMA ได้ออกคำแนะนำให้ระงับการอนุญาตจำหน่ายยาที่มีส่วนประกอบของ ketoconazole ชนิดรับประทานชั่วคราวในสหภาพยุโรปเนื่องจากความเสี่ยงของการเป็นพิษต่อตับมากกว่าประโยชน์จากการใช้ยาในการรักษาเชื้อรา ผู้ป่วยที่ใช้ยา ketoconazole ชนิดรับประทาน ควรปรึกษาแพทย์เพื่อปรับเปลี่ยนการรักษา แพทย์ควรหยุดสั่งจ่ายยาดังกล่าวและทบทวนการใช้ยาในผู้ป่วย

สืบเนื่องจากการระงับการจำหน่ายยา ketoconazole ชนิดรับประทานในประเทศฝรั่งเศส เนื่องจากความเป็นพิษต่อตับในระดับสูงและยังมีทางเลือกอื่นในการรักษาที่มีความปลอดภัยมากกว่า และ

เนื่องจาก ketoconazole ชนิดรับประทานมีการจำหน่ายในสหภาพยุโรปมากกว่าหนึ่งประเทศ เป็นเหตุให้ EMA ต้องประเมินข้อมูลความปลอดภัยของยาดังกล่าวด้วย ซึ่งผลการประเมินของ EMA สรุปได้ว่า ถึงแม้ว่าความเป็นพิษต่อตับของ ketoconazole จะเป็นที่ยอมรับอยู่แล้ว (known side effect) แต่เกิดในระดับที่สูงมากกว่ายารักษาเชื้อราตัวอื่นและในช่วงระยะแรกของการรักษาในขนาดยาปกติ นอกจากนี้ข้อมูลประสิทธิผลของยา ketoconazole ชนิดรับประทานในทางคลินิกยังมีจำกัดและยังมีทางเลือกในการรักษาอื่น จึงแนะนำให้ระงับการอนุญาตจำหน่ายยาที่มีส่วนประกอบของ ketoconazole ชนิดรับประทานชั่วคราว

ส่วนยา ketoconazole ในรูปแบบใช้เฉพาะที่ เช่น ครีม ขี้ผึ้ง แชมพู เป็นต้น มีการดูดซึมของตัวยายเข้าสู่กระแสเลือดต่ำมากจึงยังคงการอนุญาตไว้ และสำหรับการใช้ยา ketoconazole ในผู้ป่วย Cushing's syndrome ซึ่งเป็นการใช้ยานอกเหนือจากข้อบ่งใช้ตามเอกสารกำกับยานั้น หน่วยงานติดตามกำกับด้านยาของแต่ละประเทศจะมีการดำเนินการให้ผู้ป่วยมียาใช้อย่างต่อเนื่อง ทั้งนี้ ความเห็นของคณะกรรมการ CHMP จะส่งต่อไปยัง European Commission เพื่อออกเป็นมาตรการทางกฎหมายต่อไป

จากการตรวจสอบเบื้องต้นพบว่า ในประเทศไทยยา ketoconazole ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับประเภทไม่ใช่นยาใหม่จำนวนมากกว่า 200 ตำรับทั้งรูปแบบยารับประทาน ยาครีม แชมพู เป็นยาที่อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติแผนปัจจุบัน (ฉบับที่ 2) พ.ศ. 2555 และจากฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2532 พบอาการไม่พึงประสงค์เกี่ยวกับตับจากการใช้ยา ketoconazole จำนวน 25 ราย ได้แก่ hepatitis 22 ราย hepatic enzymes increased, hepatocellular damage และ hepatomegaly อย่างละ 1 ราย เป็นอาการที่ร้ายแรงร้อยละ 64

Ref: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf

4. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide

Changes aim mainly to reduce the risk of neurological side effects

EMA Press release 26/07/2013

รายงานข่าวจาก European Medicines Agency (EMA) แจ้งว่า คณะกรรมการ Medicinal Products for Human Use (CHMP) ภายใต้ EMA ได้ออกคำแนะนำให้ปรับปรุงข้อบ่งใช้ของยาที่มีส่วนประกอบของ metoclopramide และจำกัดขนาดและระยะเวลาการใช้ยาดังกล่าวเพื่อลดความเสี่ยงของอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงทางด้านระบบประสาท

ยาที่มีส่วนประกอบของ metoclopramide ได้รับอนุญาตจำหน่ายโดยการแยกพิจารณาในแต่ละประเทศของสหภาพยุโรปในข้อบ่งใช้ที่แตกต่างกัน เช่น ในภาวะคลื่นไส้อาเจียนภายหลังเคมีบำบัด การรักษาด้วยรังสีหรือการผ่าตัด การคลื่นไส้อาเจียนที่เกิดร่วมกับปวดศีรษะไมเกรน การเคลื่อนไหวของทางเดินอาหารผิดปกติ เป็นต้น EMA ได้ทบทวนข้อมูลความปลอดภัยของ metoclopramide เกี่ยวกับอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นที่ยอมรับ

อยู่แล้ว (known ADR) ทางด้านระบบประสาท เช่น short-term extrapyramidal disorders, tardive dyskinesia (ภาวะการเคลื่อนไหวที่ควบคุมไม่ได้) เป็นต้น พบว่า ผู้ป่วยเด็กมีความเสี่ยงของ ADR ดังกล่าวมากกว่า ผู้ป่วยกลุ่มอื่น และความเสี่ยงจะมากขึ้นเมื่อใช้ขนาดยาเพิ่มขึ้นหรือใช้ยาเป็นระยะเวลานาน ทำให้การใช้ยาในระยะเวลานานมีความเสี่ยงจากการใช้ยามากกว่าประโยชน์ นอกจากนี้ ยังพบข้อมูล ADR ที่ร้ายแรงจำนวนน้อยมาก (very rare: <1/100,000) เกี่ยวกับหัวใจและการไหลเวียนของเลือดจากการใช้ยาชนิด metoclopramide อีกด้วย

คณะกรรมการ CHMP จึงมีคำแนะนำว่า ควรใช้ยา metoclopramide ติดต่อกันไม่เกิน 5 วัน ไม่ควรใช้ยาในเด็กอายุต่ำกว่า 1 ปี และสำหรับเด็กอายุมากกว่า 1 ปี-ควรใช้เป็นยาทางเลือกที่สองเฉพาะภาวะคลื่นไส้อาเจียนภายหลังเคมีบำบัดและภายหลังการผ่าตัด สำหรับผู้ใหญ่-อาจใช้ยาในการป้องกันและรักษาภาวะคลื่นไส้อาเจียน เช่น จากเคมีบำบัด รังสีรักษา การผ่าตัด หรือคลื่นไส้อาเจียนจากการปวดศีรษะไมเกรน (ไม่ควรใช้ในโรคเรื้อรัง เช่น gastroparesis, dyspepsia และ gastro-oesophageal reflux disease และไม่ควรใช้เป็นยาเสริมในการผ่าตัดหรือการรักษาด้วยรังสีถ้าผู้ป่วยไม่มีอาการ) นอกจากนี้ CHMP ยังแนะนำให้จำกัดขนาดยาสูงสุดที่ใช้ทั้งในเด็กและผู้ใหญ่ (กำหนดไว้ที่ 0.5 mg/kg ต่อวัน) และควรยกเลิกสูตรยาที่มีความแรงสูงกว่าขนาดยาสูงสุดที่กำหนดออกจากตลาดด้วย ทั้งนี้ ความเห็นของคณะกรรมการ CHMP จะส่งต่อไปยัง European Commission เพื่อออกเป็นมาตรการทางกฎหมายต่อไป

จากการตรวจสอบเบื้องต้นพบว่า ในประเทศไทยยา metoclopramide ได้รับอนุมัติทะเบียนตำรับประเภทไม่ใช้ยาใหม่จำนวนมากกว่า 120 ตำรับทั้งรูปแบบยาเม็ด ยาน้ำเชื่อม และยาฉีด และจากฐานข้อมูลเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์จากการใช้ผลิตภัณฑ์สุขภาพของสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2528 พบรายงาน ADR ของยา metoclopramide ทั้งหมด 2,048 รายงาน เป็น extrapyramidal disorders จำนวน 873 รายงาน (ร้อยละ 42.6) และร้ายแรงร้อยละ 28.4

Ref: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf