



Лекция 1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ БИОЭТИКА И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ



Фармацевтическая биоэтика – область биоэтики, изучающая моральные, правовые, социальные, экологические, биологические и юридические проблемы, возникающие при создании, клинических испытаниях, регистрации, производстве, доведении до потребителя и использовании лекарственных препаратов, других фармацевтических препаратов и БАД с целью защиты здоровья населения и отдельных людей, качества их жизни, физической и психической неприкосновенности личности, защиты человеческого достоинства

Дифференциация современной биоэтики

Биомедицинская этика

Разделы, рассматривающие этические проблемы:
генетики и евгеники;
репродукции человека;
контрацепции;
стерилизации;
аборта; новых технологий зачатия; оподотворения и вынашивания;
трансплантологии;
трансфузиологии;
психиатрии; генных технологий; смерти и эвтаназии

БИОЭТИКА

Биоэтика создания и клинических испытаний ЛС

Разделы:

- конструирование БАВ, использование биологических моделей для определения безопасности и эффективности ЛС;
- перенос экспериментальных данных а клинику человека;
- испытание новых ЛС на человеке

Теоретико-философская биоэтика

Философские аспекты биологических, медицинских, ветеринарных и фармацевтических наук. Биоэтика в различных социокультурных контекстах, история биоэтики.

Фармацевтическая биоэтика

Разделы, рассматривающие этические проблемы:

- формирование запроса и стимулирование сбыта аптечных товаров, этические аспекты рекламы;
- производства, контроля качества, регистрации, сертификации;
- дистрибуции и этической конкуренции на рынке;
- обеспечение амбулаторных и стационарных больных;
- Консультирование потребителей по эффективному и безопасному применению ЛС;

Этические проблемы в системе доклинических и клинических испытаний ЛС

Цель доклинических исследований ЛС – получение научными методами оценки и доказательств их эффективности и безопасности.

Доклинические исследования включают в себя химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования.

Доклинические исследования в Украине проводятся согласно международным правилам лабораторной практики – **Good Laboratory Practice – GLP** – это процедуры и требования в отношении оценок ЛС и использования экспериментальных животных при этом.

Доклинические исследования ЛС проводятся в соответствии с международными правилами, с максимальной гуманностью умерщвления и проведения самих экспериментов.







Требования этичности эксперимента

- ❏ В принципе использование животных для научных целей нежелательно;
- ❏ - по возможности следует применять методы, не требующие использования животных;
- ❏ При существующем уровне знаний использование животных является неизбежным;
- ❏ Моральный долг ученого – гуманно относиться к подопытным животным, по возможности не причинять им боли и неудобств и постоянно стремиться изыскивать способы получения того же результата без привлечения живых животных;
- ❏ - животным, предназначенным для медико-биологических исследований, следует обеспечивать наилучшие из возможных условия их содержания.

В последнее время для решения этических проблем руководствуются концепцией «трех R» Рассела и Берча: **замена** (replacement), **уменьшение** (reduction), **повышение качества** (refinement).



Альтернативные методы экспериментирования

- улучшенная система хранения и использования информации, а также обмен информацией об экспериментах, уже проведенными над животными, во избежание повторения таких процедур;
-  использование физических и химических приемов, а также прогнозов, основанных на физических и химических свойствах молекул;
-  - использование математических и компьютерных моделей, в том числе моделирование количественных отношений типа «структура – действие»; моделирование биохимических и физиологических процессов;
-  использование *in vitro*-методов, в том числе подклеточных фракций, кратковременного хранения слоев ткани, суспензии клеток, а также клеточное и органотипичное выращивание;
-  использование низших организмов с ограниченной чувствительностью;
-  использование позвоночных животных на ранних этапах их онтогенеза;
-  эксперименты с участием людей, включая участников-добровольцев, для выявления побочных эффектов, после выведения ЛС на рынок.



«Чем полнее будет проделан опыт на животных, тем менее часто больным придется быть в положении опытного объекта со всеми печальными последствиями»
И.П. Павлов

Необходимость проведения ДИ ЛС

- Проведенные исследования на животных в соответствии с современными требованиями являются основой для оценки их безопасного использования в медицинской практике;
- 📌 Эксперименты на животных необходимы для развития медико-биологических наук, поскольку позволяют лучше понимать законы и механизмы жизненных процессов;
- 📌 Изучение повреждающего действия исследуемого препарата на организм экспериментальных животных позволяет определить, какие органы и ткани наиболее чувствительны к данному веществу и на что следует обратить особое внимание при клинических испытаниях.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические исследования (КИ) – изучение клинических, фармакологических, фармакодинамических свойств исследуемого препарата у человека, включая процессы всасывания, распределения, изменения, выведения, с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности ЛС, данных об ожидаемых побочных эффектах от применения ЛС и эффектах взаимодействия с другими ЛС.

В процессе КИ новых ЛС выделяют 4 взаимосвязанные фазы:

1. Определение безопасности ЛС и установление диапазона переносимых доз. Исследования проводят с участием здоровых мужчин-добровольцев, в исключительных случаях – больных.
2. Определение эффективности и переносимости ЛС. Подбирается минимальная эффективная доза, определяются широта терапевтического действия и поддерживающая доза. Исследования проводят на больных той нозологией, для которой предназначен исследуемый препарат (50-300 человек).
3. Уточнение эффективности и безопасности ЛС, его взаимодействие с другими ЛС в сравнении со стандартными методами лечения. Исследования проводят у большого числа пациентов (тысячи больных).
4. Пострегистрационные (маркетинговые) исследования изучают токсические действия препарата при длительном приеме, выявляют редкие побочные эффекты.

ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ:

открытое, когда все участники испытаний знают, какой препарат получает больной;

✉ - простое слепое – больной не знает, а исследователь знает, какое лечение было назначено;

✉ в двойном слепом – ни штат исследователей, ни больной не знают, получает ли он препарат или плацебо;

✉ тройное слепое – ни штат исследователей, ни проверяющий, ни больной не знают, каким препаратом лечится больной.



КИ проводятся в соответствии с международным стандартом – **Good Clinical Practice (GCP)**

Принципы GCP

- ❏ КИ должны проводиться в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинской декларацией и отраженными в GCP и нормативных требованиях;
- ❏ До начала исследования должна быть проведена оценка соотношения прогнозируемого риска и неудобств с ожидаемой пользой для субъекта исследования (польза оправдывает риск).
- ❏ Права, безопасность и благополучие субъекта исследования имеют первостепенное значение и должны превалировать над интересами науки и общества.
- ❏ Информация (доклиническая и клиническая) об исследуемом продукте должна быть достаточной для обоснования предполагаемого КИ;
- ❏ КИ должны отвечать научным требованиям и быть четко и подробно описаны в протоколе;
- ❏ КИ должны проводиться в соответствии с протоколом, утвержденным Этическим советом организации и независимым этическим комитетом;
- ❏ Ответственность за оказываемую субъектом медицинскую помощь и принятие решений медицинского характера несет врач;

Принципы GCP (продолжение)

- ❏ Все привлекаемые к проведению исследования лица должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт для выполнения возложенных на них задач;
- ❏ Добровольное информированное согласие должно быть получено у каждого субъекта до его включения в эксперимент;
- ❏ Всю полученную в КИ информацию необходимо регистрировать, передавать и хранить таким образом, чтобы были обеспечены точность и правильность ее представления, интерпретации и верификации;
- ❏ Конфиденциальность записей, позволяющих идентифицировать субъектов исследования, должна быть обеспечена с соблюдением права на частную жизнь;
- ❏ Производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними необходимо осуществлять в соответствии с правилами добротной производственной практики (**good manufacturing practice – GMP**);
- ❏ Для обеспечения качества каждого аспекта исследования должны быть внедрены соответствующие системы и операционные процедуры.








ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ

Основными задачами этического комитета являются:




- 📌 Проведение качественной этической экспертизы материалов КИ ЛС с целью защиты испытуемых от возможных негативных последствий применения ЛС;
- 📌 Уточнение степени этической обоснованности проведения КИ ЛС и предполагаемой эффективности и безопасности изучаемых ЛС;
- 📌 Подготовка заключений о целесообразности проведения КИ ЛС.



Для проведения оценки рисков и ожидаемой пользы ЭК должен убедиться что:

-  Необходимые данные не могут быть получены без привлечения к исследованию людей;
-  Исследование рационально спланировано с учетом минимизации дискомфорта и инвазивных процедур для испытуемых;
-  Исследование служит получению важных результатов, направленных на совершенствование диагностики и лечения данного заболевания;
-  Исследование базируется на результатах лабораторных данных и экспериментов на животных, а ожидаемые данные лишь подтвердят его обоснованность;
-  Ожидаемая польза от исследования превышает потенциальный риск, а потенциальный риск, является минимальным;
-  Исследователь обладает достаточной информацией о предсказуемости любых возможных неблагоприятных последствий исследования;
-  Испытуемым и их законным представителям предоставлена вся информация, необходимая для получения их осознанного добровольного согласия.









НВ!!! ЗАПРЕЩЕНО ПРОВЕДЕНИЕ КИ С УЧАСТИЕМ:

-  **Несовершеннолетних, не имеющих родителей;**
-  **Беременных женщин, за исключением случаев, если проводятся КИ ЛС, предназначенных для беременных женщин, и когда полностью исключен риск нанесения вреда беременной женщине и плоду;**
-  **Лиц отбывающих наказание в местах лишения свободы, а также лиц, находящихся под стражей в следственных изоляторах, без их письменного информированного согласия.**

Этические критерии формы рекламирования ЛС





1. **Формулировки и иллюстрации должны соответствовать научным данным о медико-биологических свойствах конкретного препарата;**
2. **Рекламный материал служит лишь напоминанием, его содержание может быть сокращено, но он обязательно должен содержать информацию о фирме-производителе, оптовой фирмой с целью получения дополнительных сведений;**
3. **Реклама для широких слоев населения должна помогать людям принимать разумные решения по использованию ЛС, отпускаемых без рецепта;**
4. **Реклама не должна злоупотреблять заботой людей о своем здоровье;**
5. **Язык рекламного материала должен быть понятен гражданам, но обязательно соответствовать одобренным научным данным о медико-биологических свойствах препарата.**

Реклама ЛС не должна:

-  Обращаться к несовершеннолетним;
-  Содержать ссылки на конкретные случаи излечения от заболеваний;
-  Содержать выражение благодарности физическим лицам в связи с использованием объекта рекламирования;
-  Создавать представления о преимуществах объекта рекламирования путем ссылки на факт проведения исследований, обязательных для государственной регистрации объекта рекламирования;
-  Содержать утверждения или предположения о наличии у потребителей рекламы тех или иных заболеваний либо расстройств здоровья;
-  Способствовать созданию у здорового человека впечатления о необходимости применения объекта рекламирования (кроме ЛС, применяемых для профилактики заболеваний);
-  Создавать впечатления ненужности обращения к врачу;
-  Гарантировать положительное действие объекта рекламирования, его безопасность, эффективность и отсутствие побочных действий;



Реклама ЛС не должна (продолжение):

-  Представлять объект рекламирования в качестве БАД и пищевой добавки или иного не являющегося ЛС товара;
-  Содержать утверждения о том, что безопасность и/или эффективность объекта рекламирования гарантированы его естественным происхождением;
-  Использовать образы медицинских и фармацевтических работников, за исключением такого использования в рекламе медицинских услуг, средств личной гигиены;
-  Касаться показаний по таким заболеваниям как туберкулез, заболевания, передаваемые половым путем, иные серьезные инфекционные заболевания, онкологические заболевания, психические заболевания и хроническая бессонница, сахарный диабет и иные болезни обмена веществ, «острый живот».

Характерные нарушения этических норм в работе мед. представителей:

- ✉ Предложение врачам готовых рецептурных бланков – 99%
- ✉ Предоставление бесплатных образцов без просьбы врача – 73%
- ✉ Предложение поощрения за продвижение рекламируемого препарата – 90%
- ✉ Проведение медицинскими представителями некорректных сравнений рекламируемых препаратов с аналогами – 90%
- ✉ Некорректное поведение медицинских представителей – 10%

ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ ХХ ВЕКА ОБОСТРИЛАСЬ СИТУАЦИЯ В ОБЛАСТИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛС.

Постоянно увеличивается число сообщений о нежелательных побочных реакциях. В глобальной базе данных ВОЗ по данной проблеме содержатся миллионы сообщений.

Реакцией на создавшуюся ситуацию стало формирование нового медио-фармацевтического направления в науке «фармацевтическая бдительность» (фармаконадзор, Pharmacovigilance).

Цель этого направления – обеспечение безопасности больных при применении ЛС. В том числе снижение заболеваемости и смертности вследствие их использования.



ЗАДАЧАМИ ФАРМАКОНАДЗОРА являются системные решения, обеспечивающие:

- 📌 создание национальной службы фармаконадзора;
- 📌 обучение и подготовку специалистов здравоохранения в области оценки соотношения польза/риск и рационального использования ЛС;
- 📌 изменение стереотипов в работе врачей с целью сокращения ненужного и нерационального назначения ЛС (полипрогмазия);
- 📌 изменение отношения больных к необоснованному применению лекарств, особенно, самолечение;
- 📌 реализацию образовательных и информационных программ для медицинских и фармацевтических работников и населения;
- 📌 выявление и изучение НПР.

ОБЪЕКТОМ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОНАДЗОРА ЯВЛЯЮТСЯ:

- недостаточная изученность ЛС;
- недостаточная информированность медицинских и фармацевтических работников и потребителей фармацевтической помощи;
- искажение и утаивание информации о НПР;
- медицинские ошибки;
- применение некачественных и фальсифицированных препаратов;
- использование ЛС по неизученным и неразрешенным показаниям;
- острые и хронические отравления ЛС;
- смертность, вызванная ЛС;
- злоупотребления ЛС;
- неблагоприятные взаимодействия ЛС с химическими веществами, другими ЛС и пищевыми продуктами.

История становления фармаконадзора в Украине

Впервые молодому государству в кратчайший срок жизненно необходимым было создать институции, обеспечивающие формирование и реализацию государственной политики в области ЛС.

- 1992... Созданы Фармакологический и Фармакопейный комитеты,
- 1993... Государственная инспекция по контролю за качеством ЛС, основы регламентной и правовой базы деятельности фармацевтического сектора и здравоохранения, принят Закон Украины «О лекарственных средствах»
- 1994...
- 1995...
- 1996...

Международные документы, используемые для гармонизации правового поля системы фармаконадзора в Украине

- Директива 2001/83/ЕС от 06.11.2001 «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека»
- Постановление Совета ЕС от 22.07.93 №2309/93 по вопросам фармаконадзора
- «Фармаконадзор. Правила ЕС в отношении фармаконадзора за лекарственными препаратами для человека и для применения в ветеринарии» (*THE RULES GOVERNING MEDICINAL PRODUCTS IN THE EUROPEAN UNION, VOLUME 9 – Pharmacovigilance Medicinal Products for Human and Veterinary use*), разработанного в рамках процесса ICH и принятого в ЕС)

Нормативная база осуществления фармаконадзора в Украине

Закон Украины «О лекарственных средствах» 1996 г., с изменениями и дополнениями 1998 г.

Приказы МЗ Украины:

- **27.12.2006 г. № 898 «Об утверждении Порядка осуществления надзора за побочными реакциями ЛС, разрешенных к медицинскому применению в Украине» (гармонизирован с директивами ЕС)**
- **24.07.2009 г. № 531 «Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности и эффективности ЛС в стационарах учреждений здравоохранения»**
- **01.09.2009 г. №654 «Об утверждении Плана мероприятий по улучшению осуществления послерегистрационного надзора за безопасностью и эффективностью ЛС в стационарах учреждений здравоохранения»**
- **31.08.2010 г. № 736 «О мероприятиях по внедрению мониторинга безопасности и эффективности ЛС в стационарах учреждений здравоохранения»**

Кем осуществляется фармаконадзор в Украине?

п. 1.3. Осуществление надзора за побочными реакциями лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению, возложено МЗ Украины на ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины».

*(Приказ МЗ Украины
от 27.12.2006г. №898 п.1.3)*

Действующая система фармаконадзора в Украине

Приказ МЗ № 898 от 27.12.06 г.



Министерство здравоохранения Украины



Государственный экспертный центр

Управление
послерегистрационного надзора



Региональные отделения
Управления
послерегистрационного надзора



Метод спонтанных сообщений

Структура Управления послерегистрационного надзора



Региональные отделения ГЭЦ по фармаконадзору



Основные направления работы системы фармаконадзора в Украине

- Информационное и методическое обеспечение системы здравоохранения по вопросам безопасности ЛС (в том числе, разработка и проведение специализированных и общих тренинговых программ, курсов. За последние 2 года в тренингах приняло участие 28 459 чел.)
- Осуществление сбора, анализа и обобщения информации о безопасности и эффективности применения ЛС, полученной от врачей, производителей, международных организаций.
- Осуществление контроля за функционированием ФН в системе здравоохранения и производства ЛС.
- Подготовка предложений для МЗ о полном или частичном запрещении медицинского применения ЛС, внесении дополнений или изменений в инструкцию по медицинскому применению ЛС.
- Проведение специализированной экспертной оценки перерегистрационных материалов по безопасности ЛС

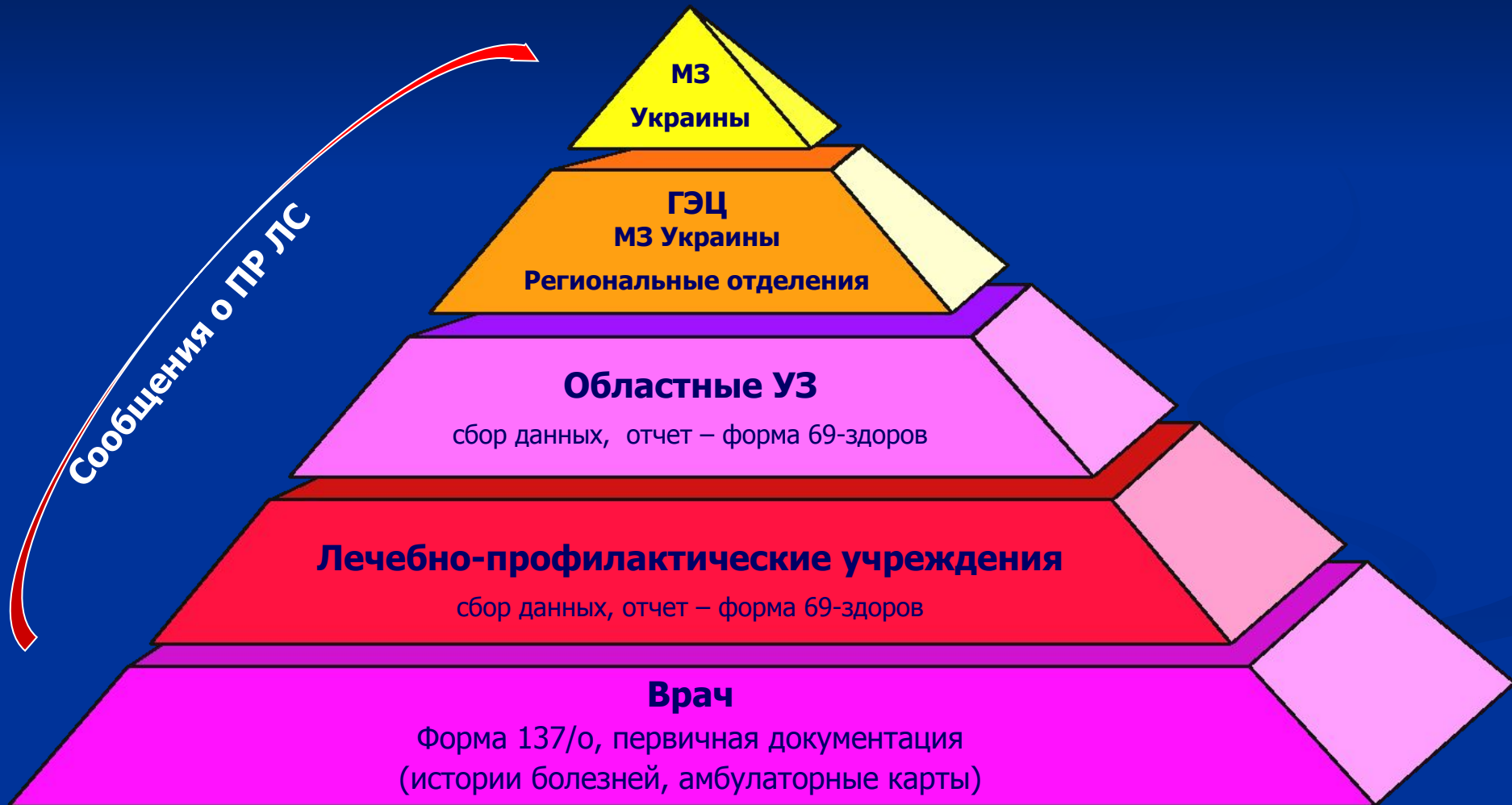
Пути получения и обмена информацией о ПР ЛС при их медицинском применении



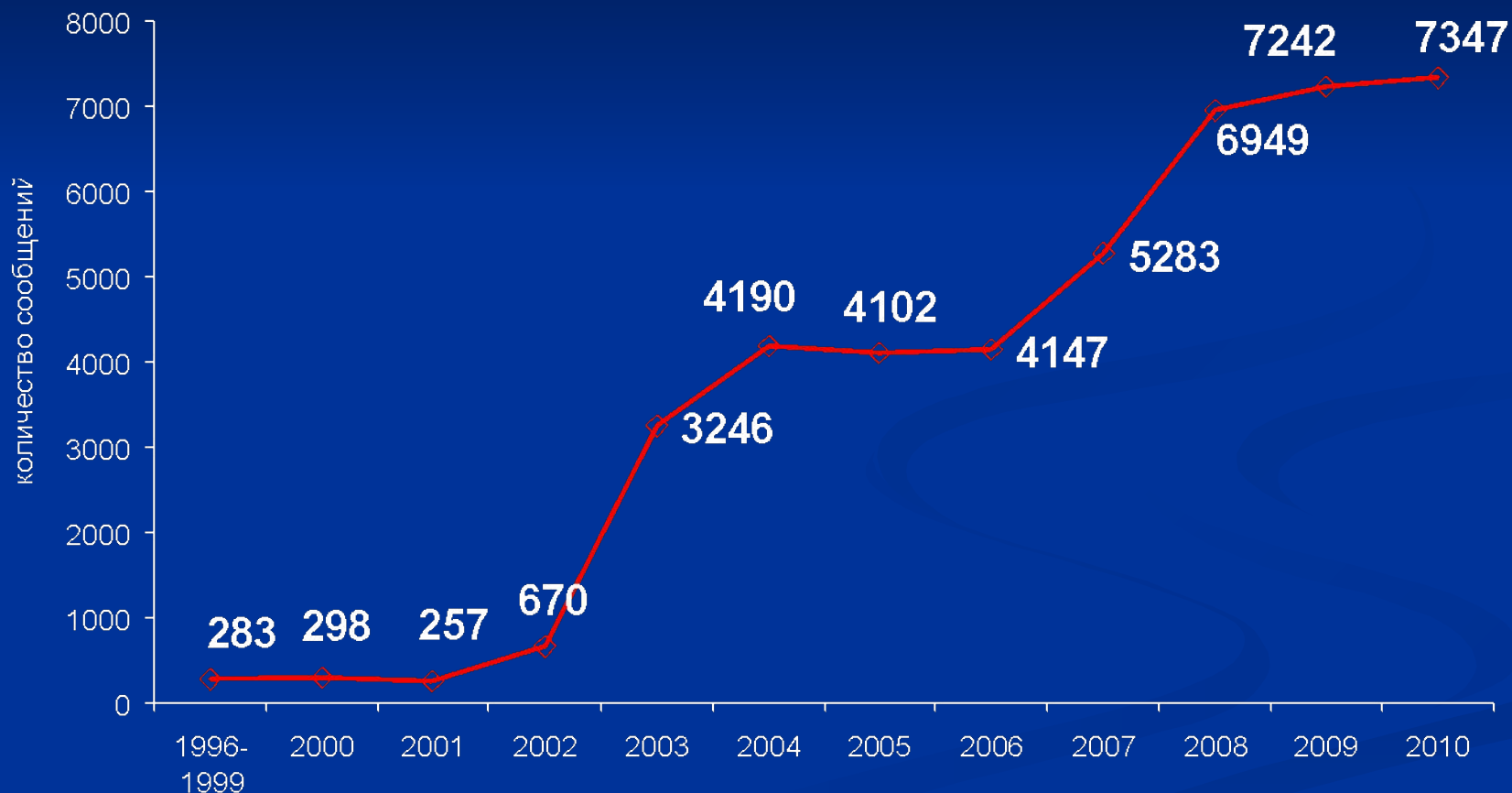
Основные методы получения информации о безопасности ЛС в пострегистрационном периоде

- **Спонтанные сообщения о подозреваемых ПР ЛС**
- **Фармакоэпидемиологические исследования**
- **Мониторинг ПР ЛС**

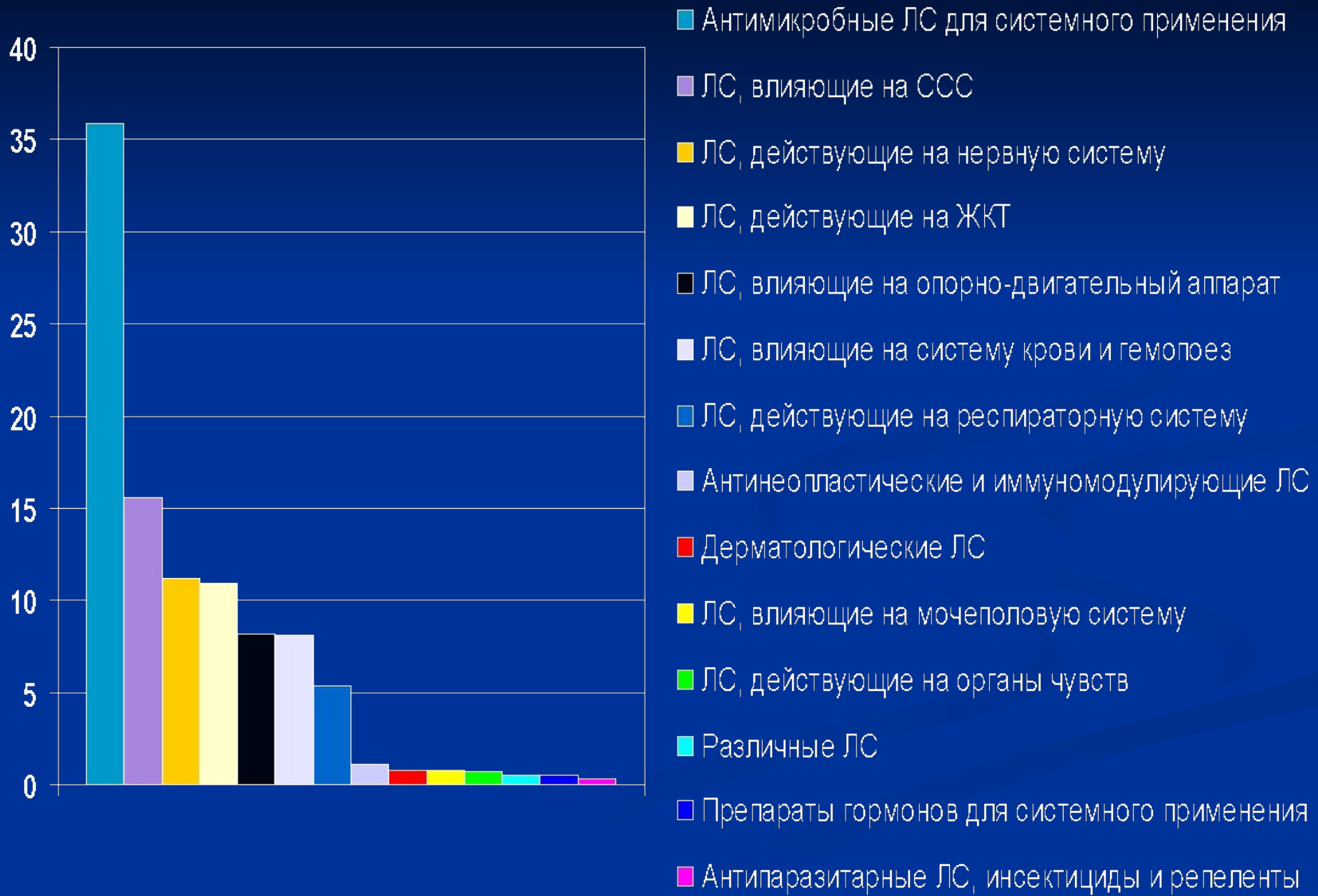
Принципиальная схема получения информации о ПР ЛС методом спонтанных сообщений в Украине от врачей



Динамика поступления спонтанных сообщений о ПР ЛС от врачей Украины



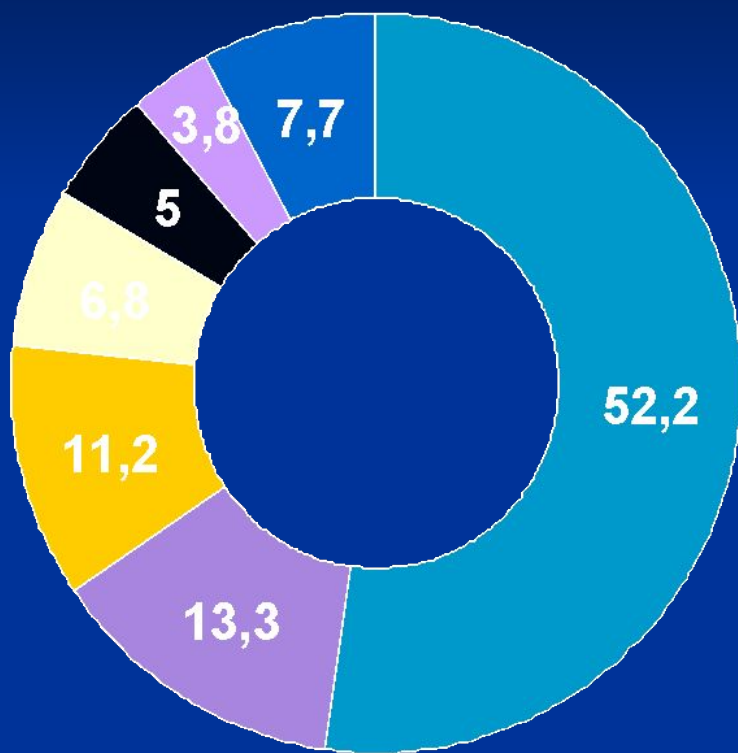
Фармакотерапевтические группы ЛС при применении которых возникали ПР (2012)



ТОП-10 ЛС (2012)

МНН	Количество
Ceftriaxone	337
Amoxicillin and enzyme inhibitor	213
Diclofenac	177
Levofloxacin	168
Amoxicillin	144
Electrolytes in combination with other drugs	142
Lamivudine/Zidovudine	130
Enalapril	116
Ciprofloxacin	114
Pentoxifylline	112

Системные проявления ПР ЛЗ (2012)



- Аллергические реакции
- Нарушения со стороны ЖКТ
- Нарушения нервной системы
- Сердечно-сосудистые нарушения
- Нарушения организма в целом
- Нарушения органов дыхания
- Другие нарушения

Распределение ПР ЛС по степени серьезности (2012)

79,5% – несерьезные ПР

20,5% – серьезные ПР

- **7,3% случая ПР стали причиной госпитализаций пациентов**
- **5,2% случаев ПР привели к временной нетрудоспособности**
- **4,7% – были угрожающие жизни пациентов**
- **3,9% – привели к продлению госпитализации пациентов**
- **0,1% – закончились летально**

Усиление регионального, в частности, административного регулирования осуществления фармаконадзора

- Четкое планирование и активизация работы РО
- Включение в состав РО главных специалистов по специальности “Терапия” МЗ АР Крым, областных УЗ и городских УЗ г. Киева и Севастополя
- Утверждение Плана мероприятий по улучшению осуществления надзора за безопасностью и эффективностью ЛС и мониторингу безопасности и эффективности ЛС в стационарах учреждений здравоохранения приказом МЗ Украины от 01.09.2009 г. №654

Результаты

- По состоянию на сегодня 27% учреждений здравоохранения принимают участие в осуществлении ФН, путем подачи сообщений О ПР ЛС
- Все учреждения здравоохранения ежегодно подают форму государственной отчетности “69-здоров” о зафиксированных у них случаях ПР ЛС
- База данных ГЭЦ МЗ Украины содержит более 46 тыс. сообщений о ПР ЛС

Потенциал национальной базы данных ПР ЛС и ее программного обеспечения (01.06.2011)

База данных содержит 46 636 сообщений о ПР ЛС

Программное обеспечение базы данных позволяет оперативно получать следующие данные о:

- ПР фармакологических групп ЛС;
- ПР отдельных ЛС и производителей;
- предвиденности ПР;
- серьезности ПР;
- системных, симптомных проявлениях ПР;
- ПР в демографических группах;
- ПР, зависящих от гендерных особенностей;
- ПР при различных заболеваниях;
- последствиях ПР
- категории ПР
- причинно-следственной связи
- средствах коррекции ПР

Используемые критерии оценки безопасности ЛС

- Частота ПР
- Соотношение количества непредвиденных к предвиденным ПР, серьезных к несерьезным ПР
- Распространенность ПР среди случаев заболеваний
- Формирование и подтверждение сигнала
- Соотношение польза/риск

Частота ПР

$$ЧПР = \frac{\text{количество зарегистрированных случаев ПР препарата за определенный период}}{\text{экспозиция пациентов (количество пациентов, принявших препарат за тот же период)}} \times 100\%$$

- Свыше 10% - очень частые, требующие обязательного проведения профиля безопасности ЛС или немедленного принятия соответствующих регуляторных решений
- 1-10% - частые, требующие или проведения изучения профиля безопасности ЛС, или предоставления планов управления рисками, или внесения ограничений/предостережений в инструкцию для медицинского применения
- 0,1-1% - нечастые
- 0,01-0,1% - редкие
- менее 0,01% - редчайшие

В течение 2012 г. в инструкции по медицинскому применению более чем 200 ЛС были внесены изменения и дополнения по результатам экспертизы перерегистрационных материалов в соответствии с существующей современной информацией по безопасности ЛС

Взаимодействие формулярной системы и фармаконадзора



Министерство здравоохранения Украины



Государственный экспертный центр

Управление
послерегистрационного надзора



Центральный
формулярный
комитет



Региональные отделения
Управления послерегис-
трационного надзора



Главный
терапевт

Региональные
формулярные
комитеты



Мониторинг стационара
по эффективности и
безопасности ЛС



Спонтанные сообщения

Клинический
провизор
(или
уполномоченн
ое лицо)

Фармакотерапевти-
ческие комиссии
учреждений
здравоохранения



Реальный вклад системы фармаконадзора Украины в процесс безопасного применения ЛС (2009-2012)

Путем формирования сигнала были внесены изменения в информацию по безопасности препаратов, действующим веществом которых является:

- кверцетин
- L-лизина эсцинат
- натрия хлорид
- декстран (раствор глюкозы, реополиглюкин)
- раствор Рингера, Рингера лактата
- тивортин
- афлубин

В 2010 г. внесены изменения и дополнения в инструкции для медицинского применения ряда инфузионных растворов и кровезаменителей в соответствии с современными данными по безопасности ЛС и экспертизы перерегистрационных материалов (созданы типовые инструкции)

Реальный вклад системы фармаконадзора Украины в процесс безопасного применения ЛС (2010)

- По результатам послерегистрационного надзора в инструкции по медицинскому применению ЛС
 - более 200 ЛС были внесены изменения и дополнения.
- Из-за достаточного количества информации и установленной причинно-следственной связи между ПР и применением Глутаргина (ФК “Здоровье”) и Эреспала (Сервье) в раздел “Побочные реакции” инструкций по медицинскому применению были внесены изменения и дополнения:
 - **Глутаргин:** изредка могут наблюдаться боль в эпигастрии, тошнота, непосредственно после применения препарата, которые проходят самостоятельно. В единичных случаях возможны **аллергические реакции** (крапивница, гиперемия, зуд)
 - **Эреспал –** изменения внесены не только в Украине, но и во всех странах, где маркируется это ЛС:
 - нарушения ССС: редко – умеренная синусовая тахикардия, уменьшающаяся при снижении дозы
 - нарушения ЖКТ: часто - расстройства пищеварения, тошнота, боль в желудке; частота неизвестна – диарея, рвота
 - нарушения нервной системы – редко - сонливость; частота неизвестна – головокружение
 - нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: редко – эритема, фиксированная пигментная эритема, высыпания, крапивница, отек Квинке; частота неизвестна – зуд
 - общие расстройства: частота неизвестна – астения (слабость), усталость