

**За сторінками журналу
«WHO Pharmaceuticals Newsletter»**

Агомелатин

Риск розвитку токсического поражения печени

Європа. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовало принять дополнительные меры для агомелатина (Valdoxan® и Thymanax®), чтобы свести к минимуму риск токсического повреждения печени. Агомелатин используется для лечения большого депрессивного расстройства у взрослых. Информационный буклет будет предоставляться всем пациентам, принимающим Вальдоксан, для того, чтобы они знали о риске для печени и о признаках нарушения функции печени. Этот буклет содержит также информацию о важности мониторинга функции печени. Предупреждения в информации о препарате будет усилено для того, чтобы подчеркнуть необходимость оценки функции печени у пациентов как до начала, так и регулярно во время лечения.

Медицинские работники должны следовать следующим рекомендациям:

– У каждого пациента следует проводить исследования функции печени, и лечение не следует начинать у пациентов с трансаминазой, превосходящей в 3 раза верхний предел нормы.

– Необходимо регулярно контролировать функцию печени во время лечения, через 3, 6, 12 и 24 недели, а также по клиническим показаниям.

– Лечение должно быть немедленно прекращено, если увеличение сывороточных трансаминаз в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, или если у пациентов наблюдаются симптомы или признаки потенциального повреждения печени.

– Следует проинформировать пациентов о симптомах потенциального повреждения печени, важности мониторинга функции печени и рекомендовать немедленно прекратить прием агомелатина, срочно обратиться за медицинской консультацией, если появляются такие симптомы.

Источник: Press release, EMA, 26 September 2014 (www.ema.europa.eu)

Азитромицин

Сыпь с эозинофилией и системными симптомами

Канада. Министерство здравоохранения Канады сообщило, что был выполнен обзор по безопасности с целью оценки возможной связи между антибиотиком азитромицином (Zithromax®, Zmax® и его генериков) и симптомокомплексом, называемым DRESS, которое расшифровывается как лекарственная реакция/сыпь с эозинофилией и системными симптомами. Этот обзор был инициирован в связи с поступившей в Министерство здравоохранения Канады информацией о побочной реакции.

Азитромицин принадлежит к группе антибиотиков – макролидов и представлен в виде раствора для питья, таблеток и инъекционной формы.

DRESS описывает группу редких, но серьезных и потенциально опасных для жизни побочных реакций на лекарства. Эти реакции обычно возникают от двух недель до двух месяцев после начала лечения. У пациентов могут развиваться такие симптомы, как лихорадка, тяжелая кожная сыпь с опухшим лицом или шелушение кожи на больших участках тела. Могут также произойти аномальные изменения в клетках крови или функции органов, таких как печень и почки. Причины возникновения DRESS при приеме некоторых препаратов неизвестны.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что DRESS может произойти при использовании азитромицина. Кроме того, DRESS – известный риск для подобного антибиотика, – кларитромицина. Другие серьезные,

редкие аллергические кожные реакции, такие как токсический эпидермальный некролиз (TEN) и синдром Стивенса-Джонсона (SJS) описаны в инструкции по применению азитромицина. Общие черты между всеми тремя состояниями могут сделать затруднительной раннюю диагностику. Обновленная информация по назначению азитромицина включает возможный риск развития DRESS.

Важно, чтобы медицинские сотрудники и пациенты были информированы о возможности возникновения этих редких серьезных побочных реакций, а также знали меры для раннего выявления DRESS в связи с тем, что его лечение отличается от лечения TEN и SJS.

Источник: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 21 October 2014 (www.hc-sc.gc.ca)

Клопидогрель

Связь с приобретенной гемофилией

Египет. Египетский центр по фармаконадзору (EPVC) предупредил о связи клопидогреля с развитием гемофилии.

Клопидогрель – антиагрегантный препарат. Он показан для профилактики атеротромбоза при инфаркте миокарда и ишемическом инсульте, установленном заболевании периферических артерий, остром коронарном синдроме, включающим инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, нестабильную стенокардию и острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST.

Клопидогрель также назначается в сочетании с аспирином для профилактики атеротромботических и тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий у пациентов, которым нельзя проводить лечение антагонистами витамина К.

EPVC сделал следующие рекомендации:

- Приобретенная гемофилия должна быть быстро распознана, чтобы свести к минимуму время, когда пациент подвергается риску развития кровотечения и во избежание массивного кровотечения.
- Следует рассматривать развитие гемофилии, если подтверждается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) с или без кровотечения.
- Лечение пациентов с подтвержденным диагнозом приобретенной гемофилии должно осуществляться соответствующими специалистами, клопидогрель следует прекратить, а инвазивные процедуры – избегать.

Источник: Egyptian Pharmaceutical Vigilance Center (EPVC), Newsletter. November 2014, Volume 5, Issue 11, (See WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2014 for information on Risk of acquired haemophilia in the UK).

Колистин (полимиксины)

Рекомендации для безопасного применения препарата у пациентов с тяжелыми инфекциями, устойчивыми к стандартным антибиотикам

Европа. ЕМА была рассмотрена безопасность и эффективность антибиотиков, содержащих колистин или колестиметат натрия (известные как полимиксины), было рекомендовано внести изменения в их информацию по применению для обеспечения безопасного использования при лечении тяжелых инфекций, которые устойчивы к стандартным антибиотикам.

Препараты на основе полимиксина были доступны с начала 1960-х годов, но их использование быстро сократилось из-за наличия антибиотиков с меньшим количеством возможных побочных эффектов. Отчасти из-за такого ограниченного использования, колестиметат натрия сохранил активность в отношении ряда бактерий, которые стали устойчивыми к обычно используемым антибиотикам. Поэтому в последние годы опять вернулись к использованию полимиксинов. Однако появились опасения, что информация по применению, касающаяся, в частности, дозировки и фармакокинетики препаратов, требует обновления. В связи с этим Европейская комиссия предложила ЕМА рассмотреть имеющиеся

данные и сделать рекомендации о том, следует ли изменить маркетинговые решения и информацию по применению этих препаратов.

Агентство проанализировало имеющиеся клинические, фармакологические и фармакокинетические данные и считает, что на данном этапе информацию о препарате следует обновить на всей территории ЕС с учетом того, что в настоящее время известно.

– Дозы должны всегда быть выражены в МЕ колистиметата натрия. Для решения вопроса, связанного с тем, что активность колистиметата натрия и колистина в ЕС и в других регионах, таких как США и Австралия выражаются по-разному, было рекомендовано в информации о препарате включить следующую таблицу:

Колистиметат натрия, МЕ	Колистиметат натрия, мг	Активность, базирующаяся на колистине (СВА), мг
12 500	1	0,4
150 000	12	5,0
1 000 000	80	34,0
4 500 000	360	150,0
9 000 000	720	300,0

- Для лечения серьезных инфекций новорожденных, вызванных аэробными грамотрицательными микроорганизмами, когда возможности лечения пациентов ограничены. Рассматривается возможность совместного назначения другого антибактериального препарата.
- Дозировка устанавливается в соответствии с руководящими принципами лечения. Так как доступно ограниченное количество данных, рекомендуемая суточная доза для взрослых составляет 9 000 000 МЕ в 2 или 3 приема в виде медленной внутривенной инфузии; больным в критическом состоянии назначают нагрузочную дозу 9 000 000 МЕ. Дозы должны быть уменьшены в соответствии с клиренсом креатинина у пациентов с почечной недостаточностью. У детей предложенная суточная доза составляет от 75 000 до 150 000 МЕ/кг в 3 приема.
- При внутривенном введении колистиметат натрия в значительной степени не проникает через гематоэнцефалический барьер. В случае необходимости рекомендуется вводить взрослым дозы 125 000 МЕ при внутрижелудочковом введении и не больше этой дозы – при интратекальном введении.
- Использование внутривенного колистиметата натрия вместе с другими препаратами, которые потенциально нефротоксичны или нейротоксичны, следует проводить с большой осторожностью. Ингаляционный путь введения колистиметата натрия может применяться для лечения хронических легочных инфекций, вызванных синегнойной палочкой, у взрослых и детей с муковисцидозом. Рекомендуемая суточная доза для взрослых составляет от 1 до 2 млн МЕ 2–3 раза в 1 день, а у детей – от 0,5 до 1 млн МЕ 2 раза в 1 день и регулируется в соответствии с тяжестью состояния и реакции.

В настоящее время проводится дальнейшее изучение качества и эффективности колистиметата натрия, что может привести к последующим изменениям информации о нем.

Источник: Press release, EMA, 24 October 2014 (www.ema.europa.eu)

Иммуноглобулины

Риск образования тромбов

Канада. Министерство здравоохранения Канады сообщило о проведенном обзоре по безопасности негипериммунных иммуноглобулинов (далее – иммуноглобулины) с целью проверки информации, представленной в «Canadian product monograph», о риске тромбообразования. Выполнение обзора было вызвано теку-

щей оценкой информации об этих препаратах, побочных явлениях, предоставленной производителями, двумя научными медицинскими публикациями, а также регулируемыми действиями со стороны FDA (США).

Иммуноглобулины являются большой и разнообразной группой препаратов, получаемых из крови человека, и их использование в клинических условиях широко варьирует от региона к региону. Было установлено, что имеется достаточно оснований для обновления информации об иммуноглобулинах.

Министерством здравоохранения Канады были предприняты следующие действия:

- Обновлена информация «Canadian product monograph», касающаяся всех иммуноглобулинов. Были обновлены разделы, касающиеся предупреждения и мер предосторожности в связи с риском развития тромбоза. Описан тип событий, которые могут произойти, а также факторы риска.
- Продолжается мониторинг случаев тромбоза при применении всех иммуноглобулинов с особым акцентом на лекарственные формы для внутримышечного и подкожного введения.

Источник: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 9 October 2014 (www.hc-sc.gc.ca)

Понатиниб

Риск образования тромбов и закупорки артерий

Европа. ЕМА проанализировала пользу и риск понатиниба (Iclusig®), препарата, используемого для лечения лейкемии, и рекомендовала усилить предупреждение в информации о препарате, направленной на минимизацию риска образования тромбов и тромбоза артерий.

Понатиниб разрешен для применения у пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ) и острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), которые не могут принимать или переносить некоторые другие препараты этого же класса (известные как «ингибиторы тирозинкиназы»).

Баланс пользы и риска понатиниба остается положительным во всех разрешенных показаниях, а начальная доза остается 45 мг в сутки.

Информация о препарате будет обновляться с акцентом на риск понатиниба. Специалистам здравоохранения будет предоставляться обновленная информация по снижению доз понатиниба у пациентов с хронической формой ХМЛ, которые хорошо реагируют на лечение, и которые могут быть особенно подвержены риску закупорки кровеносных сосудов. Лечение понатинибом должно быть прекращено, если в течение трех месяцев лечения не получен ответ на лечение. Необходимо следить за пациентами с высоким артериальным давлением или признаками заболеваний сердца.

Медицинские работники должны следовать следующим рекомендациям:

- До начала терапии понатинибом следует оценить сердечно-сосудистый статус пациента и регулярно его контролировать в процессе лечения.
- Лечение понатинибом следует остановить, если через три месяца не наблюдается полный гематологический ответ. Изменение дозы или прерывание лечения (временной или постоянной) следует рассматривать с точки зрения ответа на токсичность.
- Если используется сниженная доза понатиниба, то осуществляется наблюдение за пациентами для поддержания терапевтического ответа.

При принятии решения о снижении дозирования следует принимать во внимание целый ряд факторов, в том числе сердечно-сосудистый риск, побочные эффекты, а также время до цитогенетического ответа.

Источник: Press release, EMA, 24 October 2014 (www.ema.europa.eu)

Составители: член-корреспондент НАМН Украины Т. Бухтиарова, кандидат медицинских наук Т. Ефимцева