

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

### **Азитромицин**

#### **Риск потенційно фатального порушення ритма серця**

**США.** Управління США по контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) издало попередження для здоров'я о том, що азитромицин (Zitromax® или Zmax®) може викликати патологічні зміни електричної активності серця і привести до потенційно фатального порушення серцевого ритму. До пацієнтам з особливим ризиком розвитку такого стану відносяться ті, у яких виявлені відомі фактори ризику, такі як удлиннение інтервала QT, низькі рівні калію или магнія в крові, низька частота серцевих скорочень, а також хворі, які приймають препарати для лікування порушень ритму серця. FDA опублікувало повідомлення про безпеку застосування препарату на основі свого огляду наукових досліджень, в тому числі досліджень, виконаних виробником препарату, які показали, що азитромицин може викликати патологічні зміни електричної активності серця. FDA рекомендувало спеціалістам здоров'я при виборі виду лікування пацієнтів групи підвищеного ризику з серцево-судинними захворюваннями враховувати можливість розвитку трепетання передсердь і фатального порушення серцевого ритму при прийомі азитромицину. FDA звертає увагу на те, що при виборі антибактеріального препарату необхідно оцінити потенціальний ризик, пов'язаний з удлиннением інтервала QT при прийомі азитромицину. Також необхідно з обережністю підходити до вибору альтернативного препарату з класу макролідів і інших (наприклад, фторхінолона), які також можуть викликати удлиннение інтервала QT или інші серйозні небажані реакції. Показаннями до застосування азитромицину, затвердженими FDA, є: гострі бактеріальні ускладнення хронічного обструктивного захворювання легких, гострий бактеріальний синусит, внегоспітальна пневмонія, фарингіт/тонзиліт, неосложненні шкірні інфекції, уретрити, цервіцити, язвенні захворювання геніталій.

*Література: FDA Drug Safety Communication, US FDA, 12 March, 2013 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).*

### **Леналідомід**

#### **Ризик серйозних побічних реакцій з боку печінки**

**Об'єднане Королівство.** Регуляторне агентство по лікарським засобам і медичним изделиям (MHRA) повідомляє, що необхідно проводити ретельний моніторинг функції печінки при призначенні леналідоміду (з обов'язковим гематологічним контролем), особливо у пацієнтів, в анамнезі яких є вказівка на вірусну інфекцію или призначення одночасно з іншими препаратами, які асоціюються з ураженням печінки. MHRA також рекомендувало лікарям, призначаючи препарат, розглядати необ'яснені погіршення функції печінки як можливі леналідомід-індуковані ураження. Зазвичай після припинення прийому леналідоміду функція печінки відновлюється. Після повернення патологічних показувачів функції печінки до початкових даних, лікування леналідомідом може бути продовжено в низьких дозах. Слід нагадати, що леналідомід виводиться переважно через нирки. Це важливо для регулювання дози леналідоміду у пацієнтів з нирковою недостатністю, щоб уникнути високих рівнів препарату в плазмі, які можуть підвищити ризик гепатотоксичності, а також гепатотоксичних побічних реакцій. В клінічних дослідженнях підвищення рівня ферментів печінки спостерігається у 1–10 пацієнтів з кожних 100 з множинною мієломою, які лікувалися леналідомідом, однак більшість цих змін були несерйозними. Серйозні (потенційно фатальні) ураження печінки, такі як гостра печінкова недостатність, токсичний гепатит, гепатоцелюлярний гепатит, холестатичний гепатит спостерігалися у < 1 % пацієнтів, які лікувалися леналідомідом. Леналідомід показаний в комбінації з дексаметазоном для лікування множинною мієломою у пацієнтів, які отримували раніше хоча б одне лікування.

*Література: Drug Safety Update, January, 2013, V.6, Issue 6, A2 MHRA ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).*

---

---

## **Денозумаб**

### **Редкие случаи атипичного перелома бедренной кости при продолжительном приеме**

**Объединенное Королевство.** Регуляторное агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (MHRA) сообщило о редких случаях атипичного перелома бедренной кости у женщин с остеопорозом в период менопаузы, получавших продолжительное время ( $\geq 2,5$  лет) лечение денозумабом в дозе 60 мг (Prolia®) в открытом исследовании 3-й фазы (FREEDOM). Во время лечения денозумабом пациенты с новой или нетипичной болью в области бедер или паха должны быть обследованы для исключения неполного перелома бедренной кости. Если перелом подозревается, лечение следует приостановить. Два случая атипичного перелома бедра были подтверждены. У 8 928 пациентов, получавших денозумаб в дозе 60 мг в рамках исследования, эти случаи встречались крайне редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $> 10/10\ 000$ ). Риск атипичного перелома бедра наблюдался также при приеме денозумаба в дозе 120 мг (Xgeva®). Структура перелома, которая наблюдается при приеме денозумаба в дозе 60 мг, схожа с атипичным переломом бедра при длительной терапии бифосфатами. Профессионалы в области здравоохранения отмечают, что в подвертальной и диафизарной части бедренной кости атипичные переломы бедра могут происходить практически без травм или быть небольшими. В случае обнаружения перелома необходимо обследовать противоположное бедро, так как атипичные переломы бедра при приеме денозумаба часто бывают билатеральными (как это наблюдается при терапии бифосфонатами). Денозумаб в дозе 60 мг принимается 1 раз каждые 6 месяцев для лечения остеопороза у женщин в период постменопаузы при повышенном риске переломов и для предупреждения потери костной ткани, связанной с гормональной аблацией у мужчин с раком простаты, увеличивающим риск переломов. Денозумаб в дозе 120 мг принимается 1 раз каждые 4 недели для предупреждения случаев повреждения костей (патологические переломы, метастазирование в кость у взрослых при солидных опухолях). (See WHO Pharmaceuticals Newsletter No 6, 2012, for fatal cases of severe symptomatic hypocalcaemia in UK).

*Литература: Drug Safety Update, February, 2013, V. 6, Issue 7, A1 MHRA (www.mhra.gov.uk).*

## **Телапревир**

### **Серьезные кожные реакции**

**Канада.** Vertex Pharmaceuticals (Canada) Incorporated совместно с Департаментом здравоохранения Канады сообщает о новой важной информации в разделе безопасности относительно серьезных кожных реакций, которые могут возникнуть при комбинированном лечении с применением препарата теллапревир (INCIVEK™). Теллапревир в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином показан для лечения хронического гепатита С генотипа 1 у взрослых пациентов с компенсированным заболеванием печени.

В сообщениях о побочных реакциях у пациентов, получавших комбинированную терапию с теллапревиром, были отмечены фатальные и нефатальные серьезные кожные реакции, включая токсичный эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, лекарственные реакции, сопровождающиеся эозинофилией и системными симптомами. О фатальных случаях с прогрессирующими высыпаниями и системными проявлениями сообщалось у пациентов, которые продолжали получать комбинированную терапию после констатации серьезных кожных реакций. В случае появления серьезных кожных реакций, включая высыпание с системными проявлениями или прогрессирующими кожными проявлениями, прием теллапревира в комбинации с пегинтерфероном альфа и рибавирином должен быть немедленно прекращен. Следует немедленно отменить прием других препаратов, способных вызвать серьезные кожные реакции. Пациентам необходимо безотлагательно оказать медицинскую помощь. В инструкции по применению теллапревира добавлено предупреждение о серьезных кожных реакциях, отражающих новую информацию. Рекомендуется информировать пациентов о потенциально возможных серьезных кожных реакциях, которые требуют urgentного лечения в стационаре, и которые могут привести к смерти. Лечащий врач решает вопрос о необходимости дальнейшего лечения или немедленного прекращения введения теллапревира или других медикаментов. Рекомендацию о продолжении лечения может дать только врач-профессионал. (See WHO Pharmaceuticals Newsletter No 1, 2013 for new boxed warning – serious skin reactions in the USA).

*Литература: Advisories, Warnings and Recalls Health Canada, 22, February 2013 (www.hc-s.c.gc.ca).*

---

---

## **Тетразепам-содержащие препараты**

### **Обзор**

**Европа.** Европейское Медицинское Агентство (ЕМА) провело обзор данных по серьезным кожным реакциям, которые наблюдаются при лечении препаратами, содержащими тетразапам. Эти препараты назначаются при лечении болезненных мышечных спазмов (судорог), главным образом, у пациентов с ревматологической патологией. Медицинское Агентство Франции провело анализ данных по всем побочным реакциям, в том числе по кожным реакциям, и результаты представлены в Национальную базу фармаконадзора Франции. Анализ показал, что побочные эффекты со стороны кожи встречаются с высокой частотой и связаны с приемом препаратов группы бензодиазепинов. В обзоре указаны случаи от незначительных кожных проявлений до синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, многоформенной эритемы и лекарственных реакций с эозифилией и симптомами системной патологии. Европейское Медицинское Агентство планирует пересмотреть все доступные данные по безопасности тетразапам-содержащих препаратов, в частности кожные реакции, для оценки риск/польза препаратов этой группы. Агентство приглашает врачей-профессионалов, лечебные учреждения и пациентов направлять для рассмотрения соответствующие данные.

*Литература: Press release, EMA, 18 January 2013 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).*

### **Лароипрант и ниацин**

#### **Больше не назначается, так как углубленное исследование показало, что лечебные свойства препаратов не превышают риски**

**Объединенное Королевство (1).** Комитет по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным препаратам (CHMP) рекомендовал не назначать новым пациентам лечение препаратом Тредаптив (Tredaptive™). Tredaptive™, показан для лечения дислипидемии, особенно у пациентов с комбинированной смешанной дислипидемией и у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Тредаптив является фиксированной комбинацией с пролонгированным высвобождением никотиновой кислоты (1000 мг) и лароипранта (20 мг). Препарат применяли в комбинации со статином, когда холестерол-снижающее действие статина было недостаточным, или как монотерапию в случаях, когда пациентам не показаны статины. Предварительные результаты исследования показали, что прием препарата в дополнение к симвастатину не оказывает значительного благоприятного воздействия по снижению риска возникновения основных сосудистых катастроф, таких как инфаркт и инсульт, по сравнению с лечением только статинами. К тому же наблюдалась более высокая частота возникновения не фатальных, но серьезных нежелательных явлений у пациентов, принимавших препарат в комбинации с симвастатином, по сравнению с пациентами, принимавших только симвастатин. Такими явлениями были кровотечения (внутричерепное и желудочно-кишечное), миопатия, инфекции и первые признаки диабета. В свете последних доказательств, баланс польза/риск для данного препарата признан отрицательным, и препарат был отозван.

**Европа (2).** Комитет по лекарственным препаратам для человека Европейского агентства по лекарственным препаратам (CHMP) подтвердил приостановку разрешения на продажу препаратов Тредаптив (Tredaptive™), Пелзонт (Pelzont®) и Треваклин (Trevaclyn®) (никотиновая кислота/лароипрант), назначаемых для лечения взрослых пациентов с дислипидемией (аномально высокое содержание уровней жиров в крови, таких как триглицериды и холестерин). Владелец торговой лицензии (Merck Sharp & Dohme Ltd ) сообщил, что предпринимает меры для приостановки доступности данных препаратов в Европейском Союзе. CHMP рекомендует пациентам, которые в настоящее время принимают эти препараты, проконсультироваться с врачом. Врач не должен назначать Тредаптив, Пелзонт или Треваклин и должен рассмотреть альтернативные варианты лечения пациентов. После рассмотрения результатов большого долгосрочного клинического исследования (HPS2-THRIVE) CHMP сделал вывод, что польза от приема Тредаптива, Пелзонта и Треваклина не превышает риск, и разрешение на их продажу должно быть приостановлено.

*Литература: (1) Drug Safety Update, January 2013, V. 6, Issue 6, S1 MHRA ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).*

*(2) Press release, EMA, 18, January 2013 ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)).*

---

---

## **Рофлюмиласт**

### **Риск суицидального поведения**

**Объединенное Королевство.** Регуляторное агентство по лекарственным средствам и медицинским изделиям (MHRA) сообщило, что рофлюмиласт (Daxas®) не показан пациентам с депресией в анамнезе, связанной с суицидальными мыслями или поведением. Пациенты и попечители должны сообщить врачу или лицу, обеспечивающему препаратами о любых изменениях в поведении или настроении. Такие симптомы включают появление суицидальных мыслей и членовредительства. Прием рофлюмиласта следует прекратить, если выявлено ухудшение психических симптомов или суицидальное поведение. Если у пациентов уже имеются психические расстройства или если сопутствующая терапия другими препаратами может также вызвать психиатрические симптомы, лечение рофлюмиластом может быть начато или продолжено только после тщательной оценки соотношения польза/риск. Рофлюмиласт является ингибитором фосфодиэстеразы-типа-4 (PDF4), который используется как поддерживающая терапия тяжелого хронического обструктивного легочного заболевания (COPD), связанного с хроническим бронхитом. Препарат показан для лечения взрослых пациентов с частыми обострениями в анамнезе в качестве «дополнительного» средства к лечению бронходилататором.

*Литература: Drug Safety Update, January 2013, V. 6, Issue 6, S2 MHRA ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).*

---

**Составители: к.м.н. Ефимцева Т. К.; к.м.н. Покровская С.В.**