

**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](http://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 (CBA), 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](http://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**