

ИНФОРМАЦИЯ УП «ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗ И ИСПЫТАНИЙ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ»

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Риск развития экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных, матери которых принимали вышеуказанные лекарственные средства в течение третьего триместра беременности

FDA проинформировало специалистов о внесении дополнений в раздел «Беременность» инструкции по медицинскому применению антипсихотических лекарственных средств (для всего класса). Новые данные содержат информацию о потенциальном риске развития экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных, матери которых принимали вышеуказанные лекарственные средства в течение третьего триместра беременности.

Данные изменения основаны на информации, полученной из базы данных побочных реакций FDA. С 29 октября 2008 года было получено 69 сообщений о развитии экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных. В сообщениях были описаны симптомы, которые включали: возбуждение, повышенный или пониженный тонус, тремор, сонливость, нарушения дыхания и трудности при кормлении. Уровень содержания лекарственного средства в крови не определялся, что не давало возможности оценить, являлись ли вышеуказанные нарушения результатом токсичности антипсихотического лекарственного средства или результатом синдрома отмены. Симптомы экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных развивались в течение первого месяца жизни. Степень тяжести симптомов варьировала: у некоторых новорожденных симптомы исчезали в течение нескольких часов или дней без специального лечения, а другим требовалась интенсивная терапия и более длительная госпитализация. Для лечения абстинентного синдрома у новорожденных применяли фенобарбитал и бензодиазепины.

В большинстве случаев были дополнительные факторы риска развития абстинентного синдрома, такие как недоношенность, врожденные пороки развития, акушерские и перинатальные осложнения (плацентарная недостаточность и преэклампсия), включая сопутствующее применение других лекарственных средств (антидепрессанты, бензодиазепины, небензодиазепиновые снотвор-

ные средства, опиоиды). Однако несколько случаев показали, что применение только антипсихотических лекарственных средств беременной женщиной привели к развитию экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденного.

Антипсихотические лекарственные средства используют для лечения симптомов психиатрических заболеваний, таких как шизофрения и биполярные нарушения.

Симптомы экстрапирамидных нарушений и абстинентного синдрома у новорожденных включают: возбуждение, повышение или снижение мышечного тонуса, тремор, сонливость, тяжёлые нарушения дыхания, а также трудности при кормлении. У некоторых новорожденных симптомы исчезают в течение нескольких часов или дней и не требуют специального лечения, другим новорожденным может потребоваться более длительное пребывание в стационаре.

Специалисты здравоохранения должны быть проинформированы о последствиях применения антипсихотических лекарственных средств во время беременности. Пациентам не следует прекращать приём этих средств, если они забеременели, не посоветовавшись с врачом, так как резкое прекращение их приёма может вызвать серьезные осложнения лечения основного заболевания.

Дополнительная информация для пациентов:

- сообщите своему врачу, если Вы планируете беременность или беременны, когда принимаете антипсихотические лекарственные средства;

- не посоветовавшись с врачом, не прекращайте принимать данные лекарственные средства, если Вы забеременели. Резкое прекращение приёма может привести к серьёзным осложнениям лечения;

- поговорите со своим врачом, если у Вас есть беспокойство по поводу любого лечения, которое Вы получаете во время беременности.

Дополнительная информация для врачей:

- необходимо знать, что антипсихотиче-

ские лекарственные средства проникают через плаценту;

- если беременная женщина в 3-ем триместре принимала антипсихотики, повышается риск развития экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных;

- необходимо оценить соотношение риск/польза применения антипсихотических лекарственных средств во время беременности;

- при развитии экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома необходим мониторинг новорожденных. У некоторых новорожденных симптомы исчезают в течение нескольких часов или дней без специального лечения, а другим может потребоваться более длительная госпитализация.

На основании полученных данных раздел «Беременность» инструкции по медицинскому применению антипсихотических лекарственных средств дополнен информацией **о потенциальном риске развития экстрапирамидных нарушений и/или абстинентного синдрома у новорожденных, матери которых принимали вышеуказанные лекарственные средства в течение третьего триместра беременности.**

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA drug safety communication: antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborn. Safety announcement 22.02.2011. The way of access: www.fda.gov.

2. FDA Safety Antipsychotic drug: class labeling change – treatment during pregnancy and potential risk to newborns. Safety announcement 22.02.2011 The way of access: www.fda.gov.

*Материал подготовила А. М. Кучко,
Республиканская клиническо-
фармакологическая лаборатория*

ТАМОКСИФЕН

Недостаточная терапевтическая эффективность у медленных метаболизаторов по CYP2D6

Тамоксифен представляет собой противоопухолевое средство, назначаемое в целях профилактики рецидива рака молочной железы у пациенток с гормоноположительным статусом опухоли. Однако реализация фармакологического действия тамоксифена обеспечивается не самим соединением, а его активным метаболитом, имеющим название

эндоксифен и образующимся в ходе метаболической биотрансформации с участием изофермента системы цитохрома CYP2D6. С учетом имеющихся в популяции различий метаболизирующей активности данного изофермента вполне закономерными явились данные клинических наблюдений и ряда клинических исследований в отношении определенной взаимосвязи между вариабельностью терапевтической эффективности тамоксифена и фармакогенетическими различиями в активности данного изофермента. В феврале 2009 года в медицинском издании «Журнал клинической онкологии» были опубликованы результаты исследования на 282 женщинах с инвазивной формой гормоноположительной опухоли в анамнезе. Пациенткам после проведения операции на протяжении 5 лет назначался тамоксифен в целях снижения риска рецидива рака молочной железы. В ходе исследования было выявлено, что у пациенток с низкой активностью CYP2D6 (медленные метаболизаторы, гомозиготы по рецессивному аллелю) риск развития рецидива в 9,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые определялись как хорошие метаболизаторы. У пациенток с промежуточной метаболизирующей активностью (гетерозиготы по рецессивному аллелю) риск рецидива был повышен в 4,5 раза. Данным исследованием была подтверждена важность определения активности CYP2D6 при инициации терапии тамоксифеном, в особенности при наличии альтернативного лечения.

Следует также отметить, что распространенность гомозигот и гетерозигот по рецессивному аллелю в популяции достаточно значимая: медленные метаболизаторы составляют до 10 % популяции, индивидуумы с промежуточной метаболизирующей активностью – 35 %.

Принимая во внимание зависимость оказываемого терапевтического эффекта от степени метаболизирующей активности CYP2D6, следует учитывать возможные последствия взаимодействия при одновременном назначении с лекарственными средствами, способными оказывать ингибирующее действие на данный изофермент. К лекарственным средствам, обладающим выраженной ингибирующей способностью, относится ряд антидепрессантов: флуоксетин, пароксетин, бупропион и дулоксетин. Определенной способностью ингибировать активность CYP2D6 обладает также антигистаминное средство дифенгидрамин, а также цинакалцет, амиодарон, хлорохин, пропafenон, иматиниб, тербинафин.

На основании имеющихся на сегодняш-

ний день сведений в отношении зависимости терапевтического эффекта от метаболизирующей активности *CYP2D6* рекомендованы следующие изменения в инструкцию по медицинскому применению.

Раздел «Особые указания и предостережения» должен быть дополнен следующей информацией:

Данными, опубликованными в медицинской литературе, было продемонстрировано, что медленные метаболизаторы по изоферменту *CYP2D6* имеют более низкие плазменные концентрации эндаксифена, одного из наиболее важных активных метаболитов тамоксифена.

Одновременное назначение лекарственных средств, которые проявляют ингибирующее действие в отношении изофермента *CYP2D6*, может приводить к снижению концентрации активного метаболита эндаксифена. Исходя из этого, следует избегать одновременного назначения сильных ингибиторов *CYP2D6* (таких, как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион) при проведении лечения тамоксифеном.

Раздел «Лекарственные взаимодействия» дополняется следующей информацией:

Имеются данные о снижении на 65–70 % плазменной концентрации активной формы лекарственного средства, а именно активного метаболита эндаксифена, в результате фармакокинетического взаимодействия с ингибиторами изофермента *CYP2D6*. В ходе ряда исследований было выявлено снижение эффективности тамоксифена при одновременном назначении с некоторыми антидепрессантами группы ингибиторов обратного захвата серотонина (например, пароксетином). Поскольку нельзя исключить снижение эффективности тамоксифена при назначении с сильными ингибиторами *CYP2D6* (такими, как пароксетин, флуоксетин, хинидин, цинакалцет или бупропион), следует, насколько это возможно, избегать их одновременного назначения.

Раздел «Фармакодинамические свойства» должен быть дополнен следующей информацией:

Полиморфизм по активности изофермента *CYP2D6* может быть связан с различиями в достигаемом клиническом эффекте. У медленных метаболизаторов может наблюдаться снижение терапевтического эффекта. В полной мере последствия проведения лечения тамоксифеном у медленных метаболизаторов по *CYP2D6* изучены не были.

CYP2D6 генотип

Имеющиеся клинические данные позволяют предположить, что у пациенток,

являющихся гомозиготами по рецессивному аллелю, может наблюдаться снижение терапевтической эффективности тамоксифена при лечении рака молочной железы. Данные клинические исследования большей частью были проведены на женщинах в постменопаузе.

Раздел «Фармакокинетические свойства» дополняется следующей информацией:

Основная часть тамоксифена первоначально метаболизируется с участием изофермента *CYP3A4* до N-десметилтамоксифена и затем с участием *CYP2D6* до другого активного метаболита – эндаксифена. У пациенток с пониженной активностью изофермента *CYP2D6* концентрация эндаксифена приблизительно на 75 % ниже, чем у пациентов с нормальной активностью *CYP2D6*. Одновременное назначение сильных ингибиторов *CYP2D6* приблизительно в той же степени способствует снижению плазменной концентрации эндаксифена.

На сегодняшний день рекомендации по применению не дополняются указанием об обязательном генотипировании пациенток по активности *CYP2D6* до назначения лечения тамоксифеном, хотя данные тест-системы уже имеются. Не исключается, что данная рекомендация в ближайшее время может потребоваться, в особенности для пациенток, имеющих терапевтическую альтернативу профилактики рецидива рака молочной железы (например, ингибиторы ароматазы).

ЛИТЕРАТУРА

1. CHMP Pharmacovigilance Working Party. Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralized Procedures — Human. Tamoxifen and the risk of variability in clinical response due to *CYP2D6* genetic variants or when given with *CYP2D6* inhibitors. Final SmPC and PL wording Agreed by the PhVWP. CMDh/585784/2010.-23/09/2010.
2. Lash T.L. et al. Evidence and practice regarding the role for *CYP2D6* inhibition in decision about tamoxifen therapy. *J Clin Oncol* 2010; 28(8):1273-5.
3. Wegman P. et al. Genotype of metabolic enzymes and the benefit of tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res* 2005, 7:R284-R290.
4. Goetz M.P. et al. The impact of cytochrome P4502D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Research Treat.* 2007; 101(1):113-21.
5. Goetz M.P. et al. Pharmacogenomic determinants of outcome with tamoxifen therapy: findings from the randomized North Central

Cancer Treatment Group adjuvant breast cancer trial 89-30-52. Breast Cancer Res Treat 2004, 88:S35.

6. Jin Y. et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst 2005, 97:30-39.

*Материал подготовила С. Б. Сеткина,
Республиканская клиническо-
фармакологическая лаборатория*

АВАСТИН (Bevacizumab)

Риск развития остеонекроза челюсти

Roche, производитель лекарственного средства АВАСТИН (bevacizumab), при одобрении Комитета по лекарственным средствам для использования человеком (CHMP) Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), проинформировал специалистов здравоохранения о внесении дополнений в разделы «Предостережения и особые указания» и «Побочные реакции» инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства информации о риске развития остеонекроза челюсти.

Пересмотр основан на данных клинических испытаний, спонтанных сообщений, полученных при применении Авастина у онкологических пациентов, которым внутривенно вводились бисфосфонаты накануне либо одновременно с Авастином. Было получено 55 сообщений о развитии остеонекроза челюсти. Частота развития данной побочной реакции оценена как очень редкая, менее чем 1 на 10 000 пациентов. Следует соблюдать осторожность при совместном или последовательном применении Авастина и бисфосфонатов.

В инструкцию по медицинскому применению в раздел «Предостережения и особые указания» вносится информация:

Были получены сообщения о развитии остеонекроза челюсти у онкологических пациентов при применении Авастина. Большинству из этих пациентов до лечения Авастином или одновременно с ним внутривенно вводились бисфосфонаты, приём которых является фактором риска развития остеонекроза челюсти. Следует соблюдать осторожность при совместном или последовательном применении Авастина и бисфосфонатов.

Инвазивные стоматологические процедуры также являются установленным фактором риска. Стоматологическое обследование и проведение соответствующего превентивного лечения следует проводить до начала

терапии Авастином. Если возможно, то пациентам, которые ранее получали или получают терапию бисфосфонатов внутривенно, следует избегать инвазивных стоматологических процедур.

Раздел «Побочные реакции»

Случаи развития остеонекроза челюсти были зарегистрированы у пациентов, получавших Авастин, большинство из которых имели установленные факторы риска для развития остеонекроза челюсти, в частности применение бисфосфонатов внутривенно и/или в анамнезе стоматологические заболевания, требовавшие инвазивных стоматологических процедур.

ЛИТЕРАТУРА

1. EMA/CHMP/739938/2010 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 15-19 November 2010. Additional safety information. The way of access: www.ema.europa.eu.

2. Информационное письмо компании Roche от 01.12.2010. Остеонекроз челюсти у онкологических пациентов в ассоциации с бевацизумабом (Авастином) и одновременным или предшествующим применением бисфосфонатов.

3. SPC Avastin (bevacizumab), утверждённая ЕМА 17.01.2011.

*Материал подготовила А. М. Кучко,
Республиканская клиническо-
фармакологическая лаборатория*

АКТЕМРА (Tocilizumab)

Риск развития анафилактической реакции

Roche, производитель лекарственного средства Актемра® (тоцилизумаб), при одобрении Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), проинформировал специалистов здравоохранения о внесении дополнительной информации в разделы «Предостережения и особые указания» и «Побочные реакции» инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства о возможном риске развития анафилактических реакций.

Актемра® (тоцилизумаб) — лекарственное средство для лечения ревматоидного артрита со средней или высокой степенью активности у взрослых как при его применении в виде монотерапии, так и в комбинации с метотрексатом и/или с другими базисными противовоспалительными препаратами.

В ходе пострегистрационного мониторинга безопасности лекарственного сред-

ства Актемра® было получено сообщение о серьёзной анафилактической реакции с летальным исходом у взрослого пациента с ревматоидным артритом. Пациент также получал преднизолон и лефлюномид. Во время четвёртой инфузии тоцилизумаба у пациента наблюдалось головокружение и снижение систолического давления. Инфузия была прекращена. Следующее введение Актемры® было проведено после премедикации стероидами и антигистаминными лекарственными средствами. В момент введения у пациента наблюдалось головокружение и гипотензия. Несмотря на проведенное неотложное медицинское вмешательство, у пациента развилось апноэ и он перестал реагировать на внешние раздражители. Пациент умер в течение 24 часов от начала анафилактической реакции.

В ходе проведения клинических испытаний наблюдались клинически значимые реакции гиперчувствительности, требующие прекращения лечения у 0,3 % пациентов, получающих Актемру®.

Как во время, так и после применения Актемры® специалисты здравоохранения должны быть внимательны при появлении признаков развития реакций гиперчувствительности или анафилактических реакций. Если развилась анафилактическая реакция или другие серьёзные реакции гиперчувствительности, необходимо:

- немедленно прекратить применение тоцилизумаба;
- соответствующее лечение должно быть проведено немедленно;
- тоцилизумаб не следует назначать повторно.

В инструкцию по медицинскому применению вносится дополнительная информация в разделы:

«Предостережения и особые указания»

Серьёзные реакции гиперчувствительности были зарегистрированы при применении Актемры®. У пациентов, у которых реакция гиперчувствительности развилась во время предыдущего введения, при повторном введении данная реакция может быть более тяжёлой (возможно с летальным исходом), даже если пациенту проводилась премедикация стероидами и антигистаминными лекарственными средствами. При развитии анафилактической реакции соответствующее лечение должно быть проведено немедленно. Если анафилактическая реакция или другие серьёзные реакции гиперчувствительности развились во время введения Актемры®, введение следует немедленно прекратить и не назначать повторно.

«Побочные реакции»

Уровень развития анафилактических реакций (6/3778 пациентов — 0,2 %) был выше в несколько раз при применении лекарственного средства в дозе 4 мг/кг, по сравнению с дозой 8 мг/кг. Клинически значимые реакции гиперчувствительности, связанные с применением Актемры® и требующие прекращения лечения, были зарегистрированы в ходе проведения контролируемых, открытых клинических испытаний, в общей сложности у 13 из 3778 пациентов (0,3 %). Эти реакции обычно наблюдались в период времени при введении 2-5 инфузий тоцилизумаба. Во время пострегистрационного мониторинга были получены сообщения о развитии анафилактических реакций с летальным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Direct Healthcare Professional Communication on the association of tocilizumab (Ro-Actemra) with anaphylaxis 02 December 2010. The way of access: www.mhra.gov.uk.
2. SPC, утверждённая ЕМА 13.01.2011.

*Материал подготовила А. М. Кучко,
Республиканская клиническо-фармакологическая лаборатория*

КУБИЦИН (*Daptomycin*)

Риск развития эозинофильной пневмонии

Novartis, производитель лекарственного средства Кубицин (*daptomycin*), при одобрении Европейского Медицинского Агентства (ЕМА), проинформировал специалистов здравоохранения о внесении дополнительной информации в разделы «Предостережения и особые указания» и «Побочные реакции» инструкции по медицинскому применению данного лекарственного средства о возможном риске развития эозинофильной пневмонии.

Кубицин (*daptomycin*) применяют для лечения тяжёлых инфекций кожи и мягких тканей, инфекционного эндокардита с бактериемией, вызванной золотистым стафилококком (*Staphylococcus aureus*).

Эозинофильная пневмония — редкое заболевание, при котором в легких появляется инфильтрат, состоящий из эозинофилов. К наиболее распространённым симптомам эозинофильной пневмонии относятся: лихорадка, кашель, затрудненное дыхание, одышка. При обследовании определяется повышенное содержание эозинофилов в легочной ткани или жидкости бронхоальвеолярного

лаважа, наряду с диффузными инфильтратами на рентгенограмме. Были отмечены случаи развития эозинофильной пневмонии с нормальным количеством периферических эозинофилов. Отсутствие периферических эозинофилов не исключает диагноз эозинофильной пневмонии. Опасным осложнением эозинофильной пневмонии может стать дыхательная недостаточность.

С момента регистрации Даптомицина (с 2006 года) были получены сообщения о развитии эозинофильной пневмонии при применении данного лекарственного средства. В большей части случаев пациенты получали Даптомицин по неутверждённым показаниям, хотя была отмечена взаимосвязь между развитием эозинофильной пневмонии и применением по утверждённым показаниям. Точная частота развития эозинофильной пневмонии, связанной с применением Кубицина, неизвестна, на сегодняшний день по данным спонтанных сообщений она оценена как очень низкая (<1/10 000).

Соотношение риск/польза по утверждённым показаниям остаётся благоприятным.

Дополнительная информация для специалистов:

• Эозинофильная пневмония — редкая серьёзная побочная реакция, которая может развиваться при применении Кубицина.

• Наиболее частые симптомы эозинофильной пневмонии включают лихорадку, кашель, затруднённое дыхание, одышку. В большинстве случаев симптомы появлялись после 2-х недель применения.

• Медицинским работникам следует незамедлительно реагировать на первые признаки развития эозинофильной пневмонии при применении Кубицина. Необходимо немедленно прекратить лечение Даптомицином и при необходимости начать терапию кортикостероидами.

• Если у пациента подозревалась или была подтверждена эозинофильная пневмония, не рекомендуют повторно назначать Кубицин.

В инструкцию по медицинскому применению в раздел «Предостережения и особые указания» вносится дополнительная информация:

Сообщалось о развитии эозинофильной пневмонии у пациентов, получающих Кубицин. В большинстве случаев у пациентов

развилась лихорадка, одышка, дыхательная недостаточность и диффузные инфильтраты в легких. Большинство симптомов заболевания появилось после более чем 2-х недель лечения Кубицином. Улучшение у пациентов отмечалось, когда терапия Кубицином была прекращена и начато лечение стероидами. Было отмечено повторное развитие эозинофильной пневмонии при повторном применении Кубицина. Пациенты, у которых развились признаки и симптомы эозинофильной пневмонии при лечении Кубицином, должны немедленно пройти медицинское обследование, в том числе, при необходимости, бронхоальвеолярного лаважа, чтобы исключить другие причины развития эозинофильной пневмонии (например, бактериальная инфекция, грибковая инфекция, паразиты, другие лекарственные средства). Приём Кубицина следует немедленно прекратить и по мере необходимости начать лечение системными стероидами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Daptomycin: risk of eosinophilic pneumonia. Drug Safety Update February 2011, vol. 4 issue 7. The way of access: www.mhra.gov.uk.

2. Direct Healthcare Professional Communication on the association of daptomycin (Cubicin) with eosinophilic pneumonia. The way of access: www.mhra.gov.uk.

3. FDA Drug Safety Communication: Eosinophilic pneumonia associated with the use of Cubicin (daptomycin). Safety Announcement 29.07.2010. The way of access: www.fda.gov.

4. SPC, утверждённая ЕМА 16.02.2011.

*Материал подготовила А. М. Кучко,
Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория*

Адрес для корреспонденции:

220037, Республика Беларусь
г. Минск, пер. Товарищеский, 2а,
УП «Центр экспертиз и испытаний
в здравоохранении»,
тел. + 17 299 53 58.
rcpl@rceth.by

Сеткина С.Б.

Поступила 14.03.2011 г.