

# 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](http://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](http://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](http://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](http://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, затруднённое 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](http://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](http://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](http://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](mailto:rcpl@rceth.by)

*Сеткина С.Б.*

*Поступила 14.03.2011 г.*