**Аналіз спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій, що пов'язані із застосуванням лікарських засобів при лікуванні COVID-19, та надійшли до VigiBase проміжні результати (дата звіту 17.06.2020)**

Центр моніторингу Уппсала (UMC) надає 7 глобальний звіт про випадки побічних реакцій (далі – ПР) після застосування лікарських засобів (далі – ЛЗ), що застосовуються у лікуванні COVID-19. Звіт стосується ЛЗ, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» та інших ЛЗ, що застосовуються для лікування COVID-19.

На даний час повідомлення надійшли від 5 з шести регіонів ВООЗ, причому найбільша кількість все ще походить з Європейського регіону ВООЗ. Отримані додаткові випадки рабдоміолізу, що є ускладненням на фоні відомої взаємодії лопінавір/ритонавір та аторвастатину, що зазначені в наявній інформації про лікарський засіб та у інструкції для медичного застосування лікарських засобів. Важливі реакції для ремдезивіру це порушення з боку нирок та шкірні реакції, які наразі не включені у доступну інформації про лікарський засіб США FDA або EMA.

Звіти про ПР надійшли до Національних уповноважених органів у період з 1 листопада по 7 червня 2020 року, та були надіслані до VigiBase не пізніше 7 червня. До звіту було включено повідомлення про ПР після застосування ЛЗ, де зазначено показання до застосування – Лікування короновірусної інфекції, у тому числі у формі вільного тексту, та з зазначенням відповідних лабораторних тестів. У повідомленнях, що були враховані у звіті, інформація про ЛЗ, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» або що зазначені як підозрювані/взаємодіючі та використовувались за показаннями – лікування короновірусної інфекції або COVID-19.

Від моменту попереднього аналізу виявлено 928 нових повідомлень про побічні реакції. З 6 регіонів ВООЗ загалом надійшло 2824 повідомлення, а з Європейського регіону – 64,1%. У 51,9% повідомленнях прояві були класифіковані як «серйозні». За гендерною ознакою чоловіки складали 55,7%, а жінки – 38,8%. Більшість випадків включали принаймні один із ЛЗ або речовин, що входять до випробування ВООЗ «SOLIDARITI» (тобто гідроксихлорохін або хлорохін, азитроміцин, комбінований лопінавір/ритонавір та ремдезивір), як підозрювані або взаємодіючі. Під час пошуку було виявлено меншу кількість повідомлень, що описують застосування інших лікарські засоби, які, як відомо, застосовуються при лікуванні COVID-19. Найчастіше серед таких препаратів застосувався тоцилізумаб та озельтамівір (> 100 повідомлень) тому він був включений в аналіз.

**Характеристика повідомлень про побічні реакції щодо лікарських засобів, включених до випробування «SOLIDARITI»**

***Повідомлення про ПР при застосуванні гідроксихлорохіну самостійно або у поєднанні з азитроміцином за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 1

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Вікові групи** | **Усього**  **повідомлень** | **Побічні реакції** |
| 592 | Чоловіки – 304  Жінки – 248  Стать не відома - 40 | Європейський регіон – 422  Америка – 97  Західнотихоокеанський регіон – 2  Східне середземномор’я – 47  Південно-Східна Азія – 22 | 18-44 роки – 187  45-64 роки – 166  65-74 роки – 92  75 років та старше – 88  Вікова група невідома - 53 | 1536 | 1. Порушення серцевої системи  – *пролонгація інтервалу QT* (8*7 повідомлень);*  - *прискорене серцебиття (12 повідомлень).*  2.Порушення гепатобіліарної системи  – *гепатит* (4 *повідомлення*);  *- гепатотоксичність (13 повідомлень).*  3. Психічні порушення  *– тривожність, спроба самогубства та депресія.* |

***Повідомлення про ПР при застосуванні хлорохіну (як про підозрюваний***

***або взаємодіючий ЛЗ) за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 2

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Вікові групи** | **Побічні реакції** |
| 41 | Чоловіки – 15  Жінки – 22  Стать не відома - 4 | Західно-тихоокеанський регіон – 3  Східне середземномор’я – 24 | Середній вік пацієнта – 42 роки | 1. Порушення з боку серцевої системи  – *пролонгація інтервалу QT* *(4 повідомлення).*  2. Шлунково-кишкові розлади  – *блювання (19 повідомлень), діарея (4 повідомлення), біль у верхній частині живота (8 повідомлень), нудота (7 повідомлень), зниження апетиту (4 повідомлення).*  3. Порушення органів зору – нечіткість *зору (7 повідомлень).*  4. Неврологічні порушення – *безсоння (6 повідомлень), вертиго (8 повідомлень), головний біль (5 повідомлень).* |

Серед серйозних повідомлень у пацієнтів з супутньою патологією спостерігалось по одному випадку – метгемоглобінемії, гострої дихальної недостатності, застійної серцевої недостатності, виникнення великого епілептичного нападу.

***Повідомлення про ПР при застосуванні азитроміцину за період з 25.05. по 17.06.2020***

Повідомлення щодо ЛЗ азитроміцин, значною мірою описані в розділах лікарських засобів хлорохін, гідроксихлорохін або лопінавір/ритонавір. Визначено 16 нових випадків за цей період (кумулятивно 25 випадків), де азитроміцин був зареєстрований як єдиний препарат від COVID-19. Надійшло 4 серйозні та 10 несерйозних повідомлень про випадки побічних реакцій, з п’яти різних країн, щодо 11 пацієнток жіночого роду, 2 чоловіків та одного пацієнта невідомої статі. У повідомленнях інформація про побічні реакції на ЛЗ такі як пролонгація інтервалу QT, діарея, нудота. Всі побічні реакції описані у інформації про лікарський засіб та інструкції для медичного застосування азитроміцину.

***Повідомлення про ПР при застосуванні лопінавір/ритонавір (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 3

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Вікові групи** | **Побічні реакції** |
| 132 | Чоловіки – 55  Жінки –45 | Європейський регіон – 119  Західно-тихоокеанський регіон – 2 | середній вік пацієнтів – 62 роки (у 34 повідомленнях вік не зазначено) | 1. Порушення з боку гепатобіліарної системи  *- гепатоцелюлярне ураження – (47 повідомлень)*  *- підвищення трансаміназ (9 повідомлень)*  *- гепатит (2 повідомлення)*  *- гіпербілірубінемія (6 повідомлень)*  *- підвищення печінкових ферментів (3 повідомлення).*  2. Шлунково-кишкові розлади  *– діарея (29 повідомлень)*  *- нудота (14 повідомлень)*  3. Покращення стану захворювання (несподівана терапевтична відповідь *(31 повідомлення).* Усі повідомлення про випадки походять з дослідження Capra R, De Rossi N, Mattioli F, et.al., в якому 85 пацієнтів було прийнято в дослідження з фіксованим стандартом ведення лікування (гідроксихлорохін, лопінавір/ ритонавір) або зі стандартним лікуванням плюс тоцилізумаб. Результат дослідження вказує на позитивний вплив на лікування COVID-19 тоцилізумабом, якщо застосовувати його на початку пневмонії з вираженим респіраторним синдромом з метою підвищення виживання та сприятливого клінічного перебігу.  Побічні реакції, що представляють інтерес, включають: ажитація, сплутаність свідомості, пригнічений рівень свідомості.  У поточному періоді було отримано три додаткові випадки рабдоміолізу. |

***Повідомлення про ПР при застосуванні ремдезевір за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 4

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Побічні реакції** |
| 25  (в 17 повідомляли про ремдезивір як про єдиний підозрюваний ЛЗ) | Чоловіки – 10  Жінки – 8  Стать невідома - 7 | Європейський регіон –25 | Порушеннями з боку гепатобіліарної системи: *порушення функції печінки, гіпербілірубінемія, гостра печінкова недостатність, гепатит, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня печінкових ферментів*.  Протягом оглядового періоду найчастіше повідомлялось про: *гостру ниркову недостатність, дихальну недостатність, анемію, діарею та синдром поліорганної недостатності*.  Продовжують надходити повідомлення про порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини: *висип, висип макуло-папульозний, алергічний дерматит та еритематозний висип.* |

**Повідомлення про ПР що надані до VigiBase та стосуються ЛЗ, що не входять до випробовування «SOLIDARITY», але використовувались для лікування COVID19**

Окрім лікарських засобів, що використовуються у випробовуванні ВООЗ «Солідарність», надходить велика кількість повідомлень про використання інших лікарських засобів для лікування COVID-19. У міру накопичення даних про побічні реакції для таких речовин буде описано лікування та опис повідомлених побічних реакцій. Більш детальний огляд лікарського засобу міститься у цьому звіті після того, як їх кількість складає 100 повідомлень для кожного. В цей звітний період тоцилізумаб і озельтамівір перевищили цей поріг та розглядаються окремо.

Тоцилізумаб - моноклональне антитіло до рецептору інтерлейкіну-6. Затверджені показання мають неінфекційний характер і серед них, і найбільш актуальним для його застосування при COVID-19, є синдром вивільнення цитокінів. ЛЗ застосовують для лікування COVID-19 для полегшення запального цитокінового шторму, що є частиною сильної запальної реакції на вірусну інфекцію.

***Повідомлення про ПР при застосуванні тоцилізумаб (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Вікові групи** | **Побічні реакції** |
| 96 | Чоловіки – 45  Жінки – 19  Стать невідома - 32 | Європейський регіон – 86  Америка – 7  Західно-тихоокеанський регіон – 3 | Середній вік пацієнтів – 64 роки (у 31 повідомлені відсутня інформація про вік) | Нові явища та явища, що не занесені до інформації про лікарський засіб: було повідомлено про виникнення *еозинофілії* у двох випадках. В обох випадках були зазначені інші співпідозрювані лікарські засоби.  Протягом оглядового періоду продовжують надходити повідомлення про *коагулопатії та тромбоцитарні* *розлади*. Зібрана оцінка випадків вказує що складний дисбаланс системи згортання крові, може бути викликаний прийомом ЛЗ, а також може бути клінічною картиною, захворювання COVID-19.  1. Порушення системи крові та кровотворення  *- лейкопенія*  *- тромбоцітопенія*  *-* *нейтропенія*  *- анемія*  *- бі-цитопенія*  *- гемолітична анемія*  *- лімфопенія*  *- цитопенія*  2. Порушення з боку гепатобіліарної системи  *- гепатит*  *- холестаз*  *- ураження печінки індуковане ЛЗ*  *- гепатотоксичність*  *- гіпербілірубінемія*  *- гострий гепатит*  *- гепатоцелюлярне ураження*  *- підвищені біохімічні показники функції печінки*  *- підвищення рівня трансаміназ та печінкових ферментів*  3. Порушення з боку серцево-судинної системи  - *фібриляція передсердь (1 повідомлення).* |

Протягом оглядового періоду зафіксовано випадки зараження candida endophthalmitis, цитомегаловірусною інфекцією, candida endocarditis, сепсис спричинений стафілококом та ін., зафіксовано 4 нових випадки виникнення септичного шоку, три з яких були летальними.

В оглядовому періоді зафіксовано ***4 повідомлення про перфорацію кишечника***, один випадок ішемічного коліту та один випадок мелени. В інструкції для медичного застосування тоцилізумабу не повідомлено про коліти, перфорації та крововилив, як ускладнення дивертикуліту. Надалі є попередження щодо лікування пацієнтів, щодо ризику виникнення перфорації.

***Повідомлення про ПР при застосуванні озельтамівівр (як про підозрюваний або взаємодіючий лікарський засіб) за період з 25.05. по 17.06.2020***

Таблиця 5

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Кількість повідомлень** | **Стать** | **Регіон** | **Вікові групи** | **Побічні реакції** |
| 93 (Сукупно – 129) | Чоловіки – 66  Жінки – 63 | Європейський регіон –112  Америка – 7  Західно-тихоокеанський регіон – 1 | Середній вік пацієнтів – 43 роки | 1. Найчастіше повідомляється про  Шлунково-кишкові розлади  *- нудота (18 повідомлень)*  *- блювота (11 повідомлень)*  *– діарея (11 повідомлень)*  2. Порушення з боку гепатобіліарної системи  *- гепатотоксичність*  3. Психічні та неврологічні порушення – *галюцінації.*  *4.* Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковинв  *- висип (11 повідомлень\_*  *- алергічний дерматит*  *- гіпергідроз*  *- лущення шкіри*  *- кропив’янка*  *- макулопапульозний висип* |

Дані у звітах не є повними, і жоден зі звітів у цьому аналізі не містить опису. Зважаючи на обмежену кількість даних, наявних на цій стадії пандемії, та невизначеність щодо інших невідомих факторів (таких як основне захворювання), цей звіт є не більш ніж попереднім оглядом випадків та зареєстрованих ПР. Перевірка на дублікати не проводилась. Будь-які сигнали, виявлені в майбутньому, передаватимуться окремо.