

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов

Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением профиля безопасности, проведенный экспертами УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 27 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: сартаны (ирбесартан, кандесартан, лозартан, олмесартан), гидрохлоротиазид, диметилфумарат, иммуноглобулин человека нормальный, омализумаб, такролимус, терифлуномид, тофацитиниб, устекинумаб, финголимод, эверолимус, атезолизумаб, пембролизумаб, винорелбин, даратумумаб, иматиниб, ипилимумаб, леналидомид, лenvатиниб, метотрексат и рамуцирумаб.

Ключевые слова: нежелательные реакции; постмаркетинговые исследования; профиль безопасности; лекарственные средства; инструкции по медицинскому применению; фармаконадзор

Для цитирования: Анализ административных решений зарубежных регуляторных органов. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(3):152–158. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-152-158>

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

Analysis of Administrative Decisions of Foreign Regulatory Authorities

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the limitation of circulation of medicines and/or the need for changes in the instructions for their medical use due to changes in the safety profile, conducted by experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products revealed 27 administrative decisions of foreign regulatory authorities. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: sartans (irbesartan, candesartan, losartan, olmesartan), hydrochlorothiazide, dimethylfumarate, human normal immunoglobulin, omalizumab, tacrolimus, teriflunomide, tofacitinib, ustekinumab, fingolimod, everolimus, atezolizumab, pembrolizumab, vinorelbine, daratumumab, imatinib, ipilimumab, lenalidomide, lenvatinib, methotrexate and ramucirumab.

Key words: adverse reactions; postmarketing studies; security profile; drugs; instructions for medical use; pharmacovigilance

For citation: Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(3):152–158. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-152-158>

***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Данная информация носит справочный характер

АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СРЕДСТВА

Сартаны (ирбесартан, кандесартан, лозартан и олмесартан) — группа антигипертензивных средств, блокирующих рецепторы ангиотензина II (подтип AT1) в различных тканях, включая ткани коркового вещества надпочечников, мозга, почек, печени, гладкой мускулатуры сосудов, сердца, и препятствующих развитию эффектов ангиотензина II. Уменьшают артериальную вазоконстрикцию, общее периферическое сосудистое сопротивление, давление в малом круге кровообращения, снижают давление заклинивания в легочной артерии, тормозят выво-

ждение альдостерона. Сартаны применяют для лечения артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, снижения риска развития инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка.

В июле 2018 г. в ходе проверки в субстанции валсартана, произведенной компанией Zhejiang Huahai, Китай, были обнаружены примеси N-нитрозодиметиламина (НДМА) и N-нитрозодиэтиламина (N-НДЭА), что привело к пересмотру требований к безопасности всех лекарственных средств (ЛС), содержащих данное действующее вещество¹. Примеси N-НДМА и N-НДЭА относятся к группе нитрозаминов и классифицируются как возможные канцерогенные вещества для человека.

¹ EU authorities take further action in ongoing review of sartans: Zhejiang Huahai placed under increased supervision; Aurobindo Pharma stopped from supplying irbesartan to the EU. Press release 15/10/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zhejiang-huahai-placed-under-increased>

Данные меры были распространены на другие сартаны, что позволило выявить незначительное содержание N-НДЭА в активной фармацевтической субстанции лозартана, произведенного Hetero Labs, Индия.

Специалисты Европейского Союза (ЕС) и США в ходе проверок производственной площадки Chuannan Duqiao, Linhai, Zhejiang, Китай, обнаружили несоблюдение требований надлежащей производственной практики (GMP), в частности, технологии определения примесей в субстанции валсартана, поэтому было запрещено использовать субстанции валсартана указанного производителя для производства готовых форм в ЕС.

В сентябре 2018 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, ЕМА) расширило список возможных примесей в субстанции валсартан и опубликовало обновления, касающиеся оценки риска, связанного с содержанием примеси N-НДЭА в активной субстанции лозартана, производимого Hetero Labs, Индия. Проведенное ЕМА исследование N-НДЭА показало, что это соединение так же, как и N-НДМА, относится к группе нитрозаминов и классифицируется как возможное канцерогенное вещество для человека².

Аналогичные исследования будут проводиться в отношении еще четырех препаратов — кандесартан, ирбесартан, лозартан и олмесартан. Подобно валсартану, они имеют специфическую циклическую структуру (тетразол), в процессе синтеза которой могут образовываться примеси, в том числе НДЭА.

Оценка безопасности затронула все ЛС, содержащие валсартан. Препараты на основе фармацевтической субстанции производства Zhejiang Huahai и Zhejiang Tianyu, Китай, в которых содержание НДМА превышало допустимый уровень, были отозваны производителями.

В октябре 2018 г. были прекращены поставки в ЕС ЛС, содержащих активную фармацевтическую субстанцию ирбесартана, произведенную Aurobindo Pharma, Индия, после обнаружения в ней небольшого количества НДЭА³.

ЕМА продолжает анализ примесей, присутствующих в сартанах, и изучение их потенциального влияния на пациентов.

В июне 2018 г. Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований было принято решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ирбесартан, информацией о риске развития анафилактического шока⁴.

ДИУРЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Гидрохлоротиазид — диуретик, который снижает реабсорбцию ионов натрия и хлора в проксимальных канальцах почек, увеличивает выведение с мочой ионов магния и снижает выведение ионов кальция и мочевой кислоты. Угнетает реактивность сосудистой стенки по отношению к сосудосуживающему влиянию медиаторов, снижая концентрацию ионов натрия в цитоплазме миоцитов сосудов, уменьшает объем циркулирующей крови, понижает артериальное давление. Применяется для лечения артериальной гипертензии.

В сентябре 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гидрохлоротиазид, информацией о риске развития немеланомного рака кожи⁵.

По результатам двух эпидемиологических исследований, проведенных в Дании, был установлен повышенный риск развития немеланомного рака кожи (базальноклеточной карциномы и плоскоклеточной карциномы) после применения высоких суммарных доз гидрохлоротиазида. Была выявлена кумулятивная дозозависимая взаимосвязь между приемом гидрохлоротиазида и развитием немеланомного рака кожи. Предположительно механизмом развития немеланомного рака кожи может являться мощное фотосенсибилизирующее действие препарата⁶.

Рекомендовано информировать пациентов, принимающих гидрохлоротиазид, о риске развития немеланомного рака кожи, а также о таких профилактических мерах, как ограничение воздействия солнечного света и УФ-лучей на кожу. Пациентам необходимо проверять кожу на нали-

² Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines. Press release 21/09/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines>

³ EU inspection finds Zhejiang Huahai site non-compliant for manufacture of valsartan: EMA and national authorities considering impact on other active substances produced at the site. Press release 28/09/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-inspection-finds-zhejiang-huahai-site-non-compliant-manufacture-valsartan-ema-national>

⁴ AVAPRO (NDA-020757) (IRBESARTAN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/20/2018 (SUPPL-69). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1651>

⁵ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/595691/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

⁶ Там же.

чие подозрительных новообразований и, в случае их обнаружения, следует пройти обследование, в том числе и гистологическое исследование биопсийного материала.

ИММУНОТРОПНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Диметилфумарат — иммуномодулятор. Применяется для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим ремиттирующим рассеянным склерозом.

В сентябре 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих диметилфумарат, информацией о риске развития тромбоцитопенической пурпуры и тромбоцитопении⁷.

Иммуноглобулин человека нормальный — препарат иммуноглобулинов класса G, обладающих активностью антител различной специфичности. Применяется для лечения тяжелых форм бактериальных и вирусных инфекций и послеоперационных осложнений, сопровождающихся бактериемией и септикопиемическими состояниями.

В августе 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иммуноглобулин человека нормальный, информацией о риске развития обратимого волчаночноподобного синдрома⁸.

Омализумаб — селективный иммунодепрессант на основе рекомбинантных гуманизированных моноклональных антител к иммуноглобулину (Ig) G1 κ , способных селективно связываться с IgE человека. Применяется для лечения персистирующей атопической бронхиальной астмы и хронической идиопатической крапивницы.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих омализумаб, информацией о риске развития иммуногенности⁹.

Такролимус — иммунодепрессант, связывается с цитозольным белком (FKBP12). Комплекс FKBP12-такролимус специфически и конку-

рентно ингибирует кальциневрин, обеспечивая кальцийзависимое блокирование путей передачи Т-клеточных сигналов и предотвращая транскрипцию дискретного ряда лимфокинных генов. Такролимус подавляет образование лимфокинов (интерлейкин-2 (ИЛ-2), ИЛ-3, γ -интерферон), активацию Т-клеток, экспрессию рецептора ИЛ-2, а также зависимую от Т-хелперов пролиферацию В-клеток. Применяется для предупреждения отторжения аллотрансплантата печени, почки и сердца у взрослых пациентов, а также для лечения тяжелых форм атопического дерматита.

В октябре 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих такролимус, информацией о риске реактивации вирусных гепатитов (гепатитов В, С, Е)¹⁰.

Терифлуномид — иммуномодулятор, селективно и обратимо подавляет активность митохондриального фермента дигидрооротатдегидрогеназы, необходимого для синтеза пиримидина *de novo*, и тем самым блокирует пролиферацию активированных Т- и В-лимфоцитов, вовлеченных в патологические процессы при рассеянном склерозе. Применяется для лечения взрослых пациентов с рецидивирующе-ремиттирующим рассеянным склерозом.

В октябре 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих терифлуномид, информацией о риске развития дислипидемии¹¹.

Тофацитиниб — селективный иммунодепрессант, ингибирует янус-киназы 1, 2, 3 (тирозинкиназы семейства JAK). Ингибирование янус-киназы-1 и янус-киназы-3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют интегрирующую роль в процессах активации лимфоцитов, их пролиферации, функционирования и торможения передачи сигнала, что при-

⁷ Там же.

⁸ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 July 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/414645/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting_en.pdf

⁹ XOLAIR (BLA-103976) (OMALIZUMAB). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/01/2019 (SUPPL-5234). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=338>

¹⁰ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 29–31 October 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/758152/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-29-31-october-2018-prac-meeting_en.pdf

¹¹ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 1–4 October 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/689235/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf

водит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Применяется для лечения ревматоидного артрита у взрослых пациентов.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тофацитиниб, информацией о риске развития ангионевротического отека и крапивницы¹².

Устекинумаб — иммунодепрессант, препарат на основе полностью человеческих моноклональных антител класса IgG1k, высокоспецифичных к субъединице p40 человеческих ИЛ-12 и -23. Блокирует биологическую активность ИЛ-12 и -23, предотвращая их связывание с рецептором ИЛ-12R-β1, экспрессируемым на поверхности иммунных клеток. Применяется при терапии бляшечного псориаза и псориазического артрита.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих устекинумаб, информацией о риске развития интерстициальной, эозинофильной и криптогенной организующейся пневмонии¹³.

Финголимод — иммунодепрессант, модулирует рецепторы сфингозин-1-фосфата (S1P-рецепторы). Препарат метаболизируется в печени с помощью сфингозинкиназы до активного метаболита финголимод фосфата. Связываясь с S1P-рецепторами лимфоцитов, финголимод фосфат блокирует способность лимфоцитов покидать лимфатические узлы, что приводит к перераспределению лимфоцитов в организме, при этом не происходит уменьшения общего количества лимфоцитов. Перераспределение лимфоцитов приводит к снижению лимфоцитарной инфильтрации центральной нервной системы, уменьшению выраженности воспаления и степени повреждения нервной ткани. Применяется для лечения ремиттирующего рассеянного склероза.

В ноябре 2018 г. FDA предупредило о риске прогрессирования рассеянного склероза вплоть до потери трудоспособности (инвалидизация) после прекращения лечения финголимодом¹⁴.

Специалистам здравоохранения необходимо информировать пациентов перед началом лечения о риске потери трудоспособности после прекраще-

ния терапии финголимодом; наблюдать за пациентами после прекращения лечения финголимодом и, в случае обострения рассеянного склероза, провести соответствующую терапию.

Пациентам следует обратиться за немедленной медицинской помощью при обнаружении у себя симптомов рассеянного склероза (усталость, чувство неловкости в руках и ногах, изменения мышления, зрения и чувства равновесия) после прекращения приема финголимодом.

Рекомендовано дополнить инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих финголимод, информацией о риске прогрессирования рассеянного склероза и потери трудоспособности после прекращения лечения препаратом.

Эверолимус — иммунодепрессант, ингибирует антиген-активированную пролиферацию Т-клеток, клональную экспансию, вызываемую интерлейкинами Т-клеток (ИЛ-2, ИЛ-15). Ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, который в норме приводит к клеточной пролиферации, запускаемой связыванием факторов роста Т-клеток с соответствующими рецепторами. Блокада сигнала приводит к остановке деления клеток на стадии G1 клеточного цикла. Эверолимус ингибирует пролиферацию гемопоэтических и негемопоэтических клеток (гладкомышечных клеток). Применяется для профилактики отторжения трансплантата почки и сердца у взрослых реципиентов с низким и средним иммунологическим риском, для лечения распространенного и/или метастатического почечно-клеточного рака.

В апреле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эверолимус, информацией о риске развития следующих НР: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (острый панкреатит, холецистит, холелитиаз); нарушения со стороны сосудов (тромбоз артерий; инфекционные заболевания: сепсис и септический шок)¹⁵.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА

Атезолизумаб — препарат на основе гуманизированного моноклонального антитела из класса IgG1 с видоизмененным Fc-фрагментом; непосредственно связывается с PD-L1 и блокирует его

¹² XELJANZ XR (NDA-208246) (TOFACITINIB CITRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/18/2018 (SUPPL-6). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1237#>

¹³ STELARA (BLA-125261) (USTEKINUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/08/2018 (SUPPL-147). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1304>

¹⁴ FDA warns about severe worsening of multiple sclerosis after stopping the medicine Gilenya (fingolimod). FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-severe-worsening-multiple-sclerosis-after-stopping-medicine-gilenya-fingolimod>

¹⁵ AFINITOR (NDA-022334) (EVEROLIMUS) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/10/2018 (SUPPL-40). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=112>

взаимодействие с рецепторами PD-1 и B7.1. Способствует прекращению опосредованного PD-L1/PD-1 подавления иммунного ответа и вызывает реактивацию противоопухолевого иммунитета. Атезолизумаб не затрагивает взаимодействие рецептора PD-1 с лигандом PD-L2. Применяется для лечения местно-распространенного или метастатического уротелиального рака, распространенного немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточного рака легкого, местно-распространенного или метастатического тройного негативного рака молочной железы.

Пембролизумаб — препарат на основе гуманизованного моноклонального антитела, селективно блокирует взаимодействие между рецептором запрограммированной клеточной смерти 1 типа (PD-1) на Т-лимфоцитах иммунной системы и лигандами запрограммированной клеточной смерти 1 и 2 типов (PD-L1 и PD-L2) на опухолевой клетке. В результате ингибирования связывания рецептора PD-1 с его лигандами пембролизумаб реактивирует опухольспецифичные цитотоксические Т-лимфоциты в микроокружении опухоли и таким образом реактивирует противоопухолевый иммунитет. Применяется для лечения меланомы и немелкоклеточного рака легкого на поздних, неоперабельных стадиях заболевания.

В мае 2018 г. FDA предупредило о снижении выживаемости, связанной с приемом пембролизумаба и атезолизумаба в качестве монотерапии уротелиального рака у пациентов, которые не получали предшествующей терапии и имели сниженный уровень экспрессии лиганда PD-L1¹⁶.

В двух клинических испытаниях (KEYNOTE-361 и IMVIGOR-130) было обнаружено снижение выживаемости при монотерапии у пациентов с низким уровнем PD-L1 по сравнению с пациентами, которые получали химиотерапию на основе цисплатина или карбоплатина. Данные показали, что пембролизумаб и атезолизумаб не могут использоваться для лечения этой группы пациентов. В связи с этим в июне 2018 г. ЕМА рекомендовало ограничить применение пембролизумаба и атезолизумаба в качестве препаратов первой линии для лечения уротелиального рака мочевого пузыря на основании данных о низкой выживаемости пациентов с низким уровнем белка PD-L1¹⁷. Пембролизумаб

и атезолизумаб следует использовать только для первичного лечения рака мочеоловой системы у пациентов с высоким уровнем PD-L1.

Исследования безопасности препаратов продолжаются. На основании полученных данных регуляторными органами были пересмотрены показания к применению препаратов. Пембролизумаб следует применять для лечения локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы у пациентов, которые ранее получали химиотерапию препаратами платины. Пембролизумаб в качестве монотерапии показан для лечения локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномы у взрослых пациентов, которые не могут получать терапию цисплатином, и уровень экспрессии PD-L1 у которых составляет $\geq 10\%$.

Атезолизумаб в качестве монотерапии следует применять для лечения взрослых пациентов с локально прогрессирующей или метастатической уротелиальной карциномой в случае, если монотерапия платиной оказалась неэффективной, либо не может быть использовано лечение цисплатином и уровень экспрессии PD-L1 у пациента составляет $\geq 5\%$.

В мае 2018 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пембролизумаб, информацией о риске развития асептического менингита¹⁸.

Винорелбин — цитостатик, блокирует митоз клеток на стадии метафазы G2-M, вызывая гибель клеток во время интерфазы или при последующем митозе. Применяется для лечения рака молочной железы и немелкоклеточного рака легких.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих винорелбин, информацией о риске развития ладонно-подоплашвенной эритродизестезии¹⁹.

Даратумумаб — препарат на основе полностью человеческого моноклонального антитела, специфичного к опухолевому белку CD38, экспрессированному на всех миеломных клетках. Препарат индуцирует разрушение миеломных клеток за счет CD38-опосредованных иммунных механизмов

¹⁶ FDA Alerts Health Care Professionals and Oncology Clinical Investigators about an Efficacy Issue Identified in Clinical Trials for Some Patients Taking Keytruda (pembrolizumab) or Tecentriq (atezolizumab) as Monotherapy to Treat Urothelial Cancer with Low Expression of PD-L1. EMA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-alerts-health-care-professionals-and-oncology-clinical-investigators-about-efficacy-issue>

¹⁷ EMA restricts use of Keytruda and Tecentriq in bladder cancer. Press release 01/06/2018. Data show lower survival in some patients with low levels of cancer protein PD-L1. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-restricts-use-keytruda-tecentriq-bladder-cancer>

¹⁸ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14–17 May 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/287231/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf

¹⁹ NAVELBINE (NDA-020388) (VINORELBINE TARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/22/2018 (SUPPL-35). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1615>

(комплемент-зависимая цитотоксичность, анти-телозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность и антителозависимый фагоцитоз), апоптоза и модуляции ферментативной активности CD385. Применяется для лечения рецидивировующей множественной миеломы.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даратумумаб, информацией о риске развития анафилактических реакций²⁰.

Иматиниб — противоопухолевое средство, ингибитор протеинтирозинкиназы (Bcr-Abl тирозинкиназы), аномального фермента, продуцируемого филаделфийской хромосомой при хроническом миелолейкозе. Селективно подавляет пролиферацию Bcr-Abl-позитивных опухолевых клеток, индуцирует их апоптоз. Применяется для лечения хронического миелолейкоза (бластный криз, фаза обострения и хроническая фаза) при неудаче предшествующего лечения интерфероном альфа.

В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иматиниб, информацией о риске тромботической микроангиопатии²¹.

Ипилимумаб — препарат на основе рекомбинантного человеческого моноклонального антитела. Представляет собой IgG1κ, который связывается с цитотоксическим Т-лимфоцит-ассоциированным антигеном 4 (CTLA-4). CTLA-4 является ключевым регулятором активации Т-лимфоцитов. Ингибирование CTLA-4 блокирует тормозные сигналы каскада CTLA-4, увеличивая количество противоопухолевых Т-хелперов, которые, в свою очередь, вызывают рост числа прямых Т-киллеров. Применяется при лечении неоперабельной или метастатической меланомы у взрослых.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ипилимумаб, информацией о риске реактивации цитомегаловирусной инфекции²².

В январе 2018 г. регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пост-

регистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ипилимумаб, информацией о риске развития миозита²³.

Леналидомид — иммуномодулятор с антиангиогенными свойствами. Препарат ингибирует секрецию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-12 и фактора некроза опухоли-α) из липосахарид-стимулированных периферических мононуклеарных клеток крови. Леналидомид индуцирует пролиферацию Т-клеток и повышает синтез ИЛ-2 и интерферона-1γ, а также повышает цитотоксическую активность собственных клеток-киллеров. Препарат ингибирует пролиферацию клеток различных линий гемопоэтических опухолей и ангиогенез, блокируя образование микрососудов и эндотелиальных каналов. Применяют в комбинации с дексаметазоном для лечения множественной миеломы.

В мае 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леналидомид, информацией о риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ)²⁴. ПМЛ — демиелинизирующее инфекционное заболевание центральной нервной системы с асимметричным поражением мозга. Вызывается активацией полиомавируса человека 2, носителем которого является около 80 % населения.

Рекомендовано в случае подозрения на развитие ПМЛ провести неврологическое обследование, магнитно-резонансную томографию головного мозга и анализ спинномозговой жидкости на ДНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) или биопсии мозга с тестированием на полиомавирус человека 2. Если ПМЛ подтверждена, то лечение леналидомидом следует прекратить.

Ленватиниб — ингибитор рецепторов тирозинкиназ, избирательно подавляющий киназную активность рецепторов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) — VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Также ленватиниб оказывает ингибирующее воздействие на другие рецепторы тирозинкиназ, задействованные в проангиогенных

²⁰ DARZALEX (BLA-761036) (DARATUMUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/18/2018 (SUPPL-14). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=572>

²¹ GLEEVEC (NDA-021588) (IMATINIB MESYLATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 08/21/2018 (SUPPL-53). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=300>

²² PRAC recommendations on signals. Adopted at the 3–6 September 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/595691/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf

²³ Ipilimumab: Myositis. WHO Drug Information. 2018;32(1):22. https://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/WHO_DI_32-1.pdf

²⁴ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 14–17 May 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/287231/2018). EMA; 2018. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf

и онкогенных механизмах, включая рецепторы фактора роста фибробластов 1, 2, 3 и 4 типов (FGFR1, 2, 3 и 4), альфа-рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR α), а также рецепторы тирозинкиназ KIT и RET. Применяется при лечении прогрессирующего дифференцированного рака щитовидной железы, рефрактерного к радиоактивному йоду.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ленватиниб, информацией о риске развития осложнений при заживлении ран²⁵.

Пациентам, принимающим ленватиниб, рекомендовано предупреждать врача о запланированных операциях из-за возможного развития осложнений при заживлении ран. Следует прекратить прием ленватиниба за 6 дней до планируемой операции.

В разделе «Regulatory Matters» журнала «WHO Pharmaceuticals Newsletter» (№ 1, 2018) опубликованы сведения о том, что в 2018 г. регуляторный орган Японии (MHLW/PMDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ленватиниб, информацией о риске развития острого холецистита²⁶.

Метотрексат — противоопухолевый цитостатический препарат. Подавляет дигидрофолатредуктазу, участвующую в восстановлении дигидрофолиевой кислоты в тетрагидрофолиевую кислоту (переносчик углеродных фрагментов, необходимых для синтеза пуриновых нуклеотидов и их производных). Тормозит синтез, репарацию ДНК и клеточный митоз. К действию препарата высокочувствительны быстро пролиферирующие клетки злокачественных опухолей, костного мозга, эмбриональные клетки, клетки слизистой оболочки кишечника, мочевого пузыря и полости рта. Применяют для лечения острого лимфо- и миелобластного лейкоза, миеломной болезни, лимфомы, трофобластических опухолей, грибовидного микоза, псориаза, ревматоидного артрита, рассеянного склероза.

В апреле 2018 г. PRAC/EMA приступил к анализу рисков, связанных с ошибками при дозировании метотрексата²⁷. При терапии воспалительных заболеваний препарат следует принимать один раз в неделю, однако для лечения рака используется более высокая доза, и препарат применяется чаще. В результате пациенты с воспалительными заболеваниями совершают ошибки в дозировании, принимая препарат

ежедневно, вместо того чтобы принимать его еженедельно. В некоторых случаях это приводит к тяжелым последствиям — вплоть до летального исхода.

В ряде стран ЕС для снижения ошибок при дозировании метотрексата используются, в том числе, визуальные напоминания на упаковках препарата. Тем не менее по-прежнему фиксируются случаи возникновения у пациентов серьезных неблагоприятных реакций, в том числе с летальным исходом. В связи с этим регуляторный орган Испании (Spanish Agency for Medicines and Health Products) обратился к PRAC с просьбой продолжить расследование причин ошибок дозирования препарата для принятия мер по их предотвращению.

Рамуцирумаб — противоопухолевое средство на основе моноклонального антитела, относящегося к классу IgG1, которое специфически связывается с рецептором 2-го типа фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и блокирует связывание рецептора 2-го типа VEGF с лигандами VEGF-A, VEGF-C и VEGF-D. Рецептор 2-го типа VEGF является ключевым медиатором ангиогенеза, индуцируемого VEGF. В результате рамуцирумаб ингибирует лигандстимулированную активацию рецептора 2-го типа VEGF и компонентов его нисходящего сигнального каскада, в том числе митогенактивируемых протеинкиназ p44/p42, нейтрализуя лигандиндуцированную пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток человека, и тем самым прекращает процесс ангиогенеза опухоли. В итоге нарушается питание опухоли, прекращается процесс деления раковых клеток. Применяется для лечения рака желудка, местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого и метастатического колоректального рака.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рамуцирумаб, информацией о риске развития тромботической микроангиопатии и гемангиомы²⁸.

*Информацию подготовили эксперты
Управления экспертизы безопасности
лекарственных средств*

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
Шубникова Е.В., Дармостукова М.А.,*

*Букатина Т.М., Каперко Д.А., Вельц Н.Ю.,
Казаков А.С., Снегирева И.И., Журавлева Е.О.,
Кутехова Г.В., Терешкина Н.В., Бовина Е.М.*

²⁵ LENVIMA (NDA-206947) (LENVATINIB MESYLATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/06/2018 (SUPPL-8). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=159>

²⁶ Lenvatinib. Risk of acute cholecystitis. WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2018;(1). <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272295/WPN-2018-01-eng.pdf?ua=1>

²⁷ EMA reviewing risk of dosing errors with methotrexate. Press release 13/04/2018. Review prompted by continued reports of overdose. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-risk-dosing-errors-methotrexate>

²⁸ CYRAMZA (BLA-125477) (RAMUCIRUMAB) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/26/2018 (SUPPL-31). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1652>