

## Мониторинг зарубежной информации по безопасности лекарственных средств

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 23 административных решения, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: амитриптилин, дулоксетин, кветиапин, ламотриджин, топирамат, фенитоин, артикаин, эpineфрин, бупивакаин, оксибутинин, декслансопрозол, пантопразол, эзомепразол, фамотидин, кетоконазол, миноциклин, хинолоны и фторхинолоны (циноксацин, ципрофлоксацин, флумеквин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пемидовая кислота, прулифлоксацин, руфлоксацин), антиретровирусные препараты (абакавир, долутегра-вир, ламивудин, зидовудин, атазанавир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, дарунавир, диданозин, рилпивирин, эфавиренз, энфувиртид, этравирин, фосампrenaвир, индинавир, лопинавир, ритонавир, марави-рок, ралтегра-вир, рилпивирин, невирапин, саквинавир, типранавир), препараты прямого противовирусного действия (даклатасвир, дасабувир, элбасвир, grazопре-вир, глекапревир, пибрентасвир, софосбувир, омбитасвир, ритонавир).

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

**Для цитирования:** Мониторинг зарубежной информации по безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4):221–226. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-221-226>

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

## Monitoring of Foreign Drug Safety Information

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recoil 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 23 administrative decisions. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: amitriptyline, duloxetine, quetiapine, lamotrigine, topiramate, phenytoin, articaïne, epinephrine, bupivacaine, oxybutynin, dexlansoprazole, pantoprazole, esomeprazole, famotidine, ketoconazole, minocycline, quinolone and fluoroquinolone (cinoxacin, ciprofloxacin, flumequine, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, nalidixic acid, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, pipemidic acid, prulifloxacin and rifloxacin), antiretrovirals (abacavir, abacavir, dolutegravir, lamivudine, zidovudine, atazanavir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir, darunavir, didanosine, rilpivirine, efavirenz, enfuvirtide, etravirine, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, maraviroc, raltegravir, rilpivirine, nevirapine, saquinavir, tipranavir), direct-acting antiviral drugs (daclatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, glecaprevir, pibrentasvir, sofosbuvir, ombitasvir, ritonavir).

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

**For citation:** Monitoring of foreign drug safety information. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):221–226. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-4-221-226>

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

*Данная информация носит справочный характер*

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

#### *Антидепрессанты*

**Амитриптилин** — антидепрессант, ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина пресинаптическими нервными окончаниями нейронов, вызывает накопление моноаминов в синаптической щели и усиливает постсинаптическую

активацию нейронов. При длительном применении снижает функциональную активность β-адренорецепторов и серотониновых рецепторов головного мозга, восстанавливает функциональное равновесие нейромедиаторных систем, нарушенное при депрессивных состояниях.

В апреле 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk

Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), содержащих амитриптилин, информацией о риске развития синдрома сухого глаза<sup>1</sup>.

**Дулоксетин** — антидепрессант, ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, повышает эффективность серотонинергической и норадренергической передачи в центральной нервной системе. Обладает центральным механизмом угнетения болевого синдрома, что в первую очередь проявляется повышением порога болевой чувствительности при болевом синдроме нейропатической этиологии. Применяется для лечения депрессии и болевой формы диабетической нейропатии.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дулоксетин, информацией о риске развития интерстициальной болезни легких и эозинофильной пневмонии<sup>2</sup>.

### Нейролептики

**Кветиапин** — атипичный антипсихотик, блокатор серотонинергических (5-НТ1А, 5-НТ2А, 5-НТ2С), дофаминергических (D1, D2, D3, D4), адренергических ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), гистаминовых (H1) рецепторов. Аффинитет кветиапина к рецепторам ранжируется по убыванию следующим образом: H1 >  $\alpha_1$  > 5-НТ2А >  $\alpha_2$  > D2 > 5-НТ1А > D1 > 5-НТ2С > D3 > D4, где H1 и группа  $\alpha$  (особенно  $\alpha_1$ ) ответственны за неспецифический седативный эффект, группа 5-НТ (особенно 5-НТ2А) — за негативную симптоматику, D (особенно D2) — за антипсихотическое нейролептическое и экстрапирамидное действие. Препарат применяется для лечения острых и хронических психозов.

В ноябре 2018 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих

кветиапин, информацией о риске развития гепатита, некроза печени и печеночной недостаточности<sup>3</sup>.

### Противосудорожные средства

**Ламотриджин** — противосудорожный препарат, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирует мембраны нейронов и ингибирует высвобождение глутаминовой кислоты, играющей ключевую роль в возникновении эпилептических припадков, а также тормозит деполаризацию, вызванную глутаматом. Применяется для лечения эпилепсии и предупреждения нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанные эпизоды) у взрослых с биполярным аффективным расстройством.

С 1994 по 2017 г. в мире было выявлено 8 случаев гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, связанных с применением ламотриджина у детей и взрослых (все случаи были признаны серьезными и требовали госпитализации). В 7 случаях у пациентов наблюдалось улучшение состояния после прекращения приема ламотриджина и проведения терапии гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Один случай имел смертельный исход. У всех пациентов была проведена биопсия костного мозга, которая показала картину гемофагоцитоза. Кроме того, у всех пациентов наблюдалась вероятная временная связь между началом применения ламотриджина и развитием гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, который расценивался как тяжелая нежелательная реакция (НР) с отсроченным проявлением симптомов (приблизительно от 1 до 4 недель).

В ноябре 2018 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ламотриджин, информацией о риске развития гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза<sup>4</sup>.

**Топирамат** — противоэпилептический препарат, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы и подавляет возникновение повторных потенциалов действия на фоне длительной деполаризации мембраны нейрона. Повышает частоту активации гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов и, как следствие, увеличивает

<sup>1</sup> PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 April 2018 PRAC meeting (EMA/PRAC/211744/2018). EMA; 2018. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-april-2018-prac-meeting_en.pdf)

<sup>2</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf)

<sup>3</sup> SEROQUEL XR (NDA-022047) (QUETIAPINE FUMARATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/29/2018 (SUPPL-33). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=142>

<sup>4</sup> Lamotrigine and international reports of hemophagocytic lymphohistiocytosis. Health Product InfoWatch — November 2018 (HLH). [https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-november-2018.html#\\_Review\\_article](https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-november-2018.html#_Review_article)

ГАМК-индуцированный поток ионов хлора внутрь нейрона, потенцируя тормозную ГАМКергическую передачу. Препятствует активации глутаматных рецепторов каинатом подтипа каинат/АМПК (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота) и угнетает возбуждающую глутаматергическую передачу. Уменьшает активность некоторых изоферментов карбоангидразы. Применяется для лечения эпилепсии.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Лекарственные взаимодействия» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих топирамат, информацией о риске снижения международного нормализованного отношения и протромбинового времени при совместном применении топирамата с непрямыми антикоагулянтами, в частности варфарином<sup>5</sup>.

**Фенитоин** — противосудорожное средство, производное гидантоина. Оказывает противосудорожное, антиаритмическое, анальгезирующее и миорелаксирующее действие. Применяется для лечения эпилепсии и желудочковых аритмий.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фенитоин, информацией о риске развития брадикардии и остановки сердца<sup>6</sup>.

#### **Местноанестезирующие средства**

**Артикаин+эпинефрин** — местный анестетик. Применяется для инфильтрационной и проводниковой анестезии (в том числе в стоматологии при экстирпации зуба, пломбировании полости, obtачивании зубов для коронок).

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих артикаин+эпинефрин, информацией о риске развития метгемоглобинемии<sup>7</sup>.

**Бупивакаин+эпинефрин** — местный анестетик. Обратимо блокирует проведение импульса по нервному волокну за счет влияния на натриевые каналы, оказывает схожие эффекты на возбуждаемые мембраны в головном мозге и миокарде. Применяется для интраоперационной и послеоперационной анестезии. Добавление эпинефрина (альфа- и бета-адреномиметика), вызывающего спазм сосудов, к анестетику из группы амидов бупивакаину приводит к усилению и удлинению действия препарата.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бупивакаин+эпинефрин, информацией о риске развития метгемоглобинемии<sup>8</sup>.

#### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВЕГЕТАТИВНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ**

**Оксибутинин** — неселективный блокатор М3-холинорецепторов, снижает тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта, желче- и мочевыводящих путей (особенно гладкой мускулатуры мочевого пузыря), матки. Применяется для лечения недержания мочи.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих оксибутинин, информацией о риске развития нарушения поведения<sup>9</sup>.

#### **СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ**

**Декслансопрозол** — ингибитор протонного насоса, подавляет секрецию желудочного сока путем угнетения  $H^+/K^+-ATP$ -азы в париетальных клетках желудка. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты. Применяется для лечения эрозивного эзофагита и облегчения прояв-

<sup>5</sup> TOPAMAX (NDA-020844) (TOPIRAMATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 16/19/2018 (SUPPL-49). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1064>

<sup>6</sup> DILANTIN-125 (NDA-008762) (PHENYTOIN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/18/2018 (SUPPL-62). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=135>

<sup>7</sup> ORABLOC (NDA-022466) (ARTICAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/02/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1730>

<sup>8</sup> BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE W/EPINEPHRINE (NDA-022046) (BUPIVACAINE HYDROCHLORIDE; EPINEPHRINE BITARTRATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/02/2018 (SUPPL-9). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1725>

<sup>9</sup> DITROPAN XL (NDA-020897) (OXYBUTYNIN CHLORIDE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/26/2018 (SUPPL-36). FDA; 2018.

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=412>

лений изжоги, для симптоматического лечения рефлюкс-эзофагита.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих декслансопразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка<sup>10</sup>.

**Пантопразол** — ингибитор  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, блокирует конечный этап гидрофильной секреции соляной кислоты, снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке. Пантопразол обладает собственной противомикробной активностью в отношении *Helicobacter pylori*. Применяется для лечения язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, синдрома Золлингера—Эллисона, рефлюкс-эзофагита, в составе комбинированной терапии для эрадикации *H. pylori*.

В октябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пантопразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка<sup>11</sup>.

**Эзомепразол** — ингибитор  $H^+/K^+$ -АТФ-азы, правовращающий изомер омепразола. Снижает секрецию соляной кислоты в желудке за счет специфических целевых механизмов действия. Применяется для лечения рефлюкс-эзофагита, язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *H. pylori*.

В августе 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эзомепразол, информацией о риске развития полипов фундальных желез желудка<sup>12</sup>.

**Фамотидин** — блокатор гистаминовых  $H_2$ -рецепторов III поколения, подавляет продукцию соляной кислоты, как базальную, так и стимулированную гистамином, гастрином и в меньшей степени ацетилхолином, а также снижает актив-

ность пепсина. Применяется для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона, для профилактики синдрома Мендельсона при проведении общей анестезии.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фамотидин, информацией о риске развития рабдомиолиза, интерстициальной пневмонии и удлинения интервала QT<sup>13</sup>.

## ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ И ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА

**Кетоконазол** — противогрибковое средство, тормозит синтез эргостерола, необходимого для синтеза клеточной стенки грибов, нарушает проницаемость клеточной стенки. Применяется для лечения поражений кожи, волос и ногтей, вызванных дерматофитами или дрожжевыми грибами, микозов желудочно-кишечного тракта и глаз, кожного лейшманиоза, себорейного дерматита, системных микозов, грибкового сепсиса, вагинального кандидоза и микозов у больных с иммунодефицитом.

В июне 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих кетоконазол, информацией о риске развития хейлита<sup>14</sup>.

**Миноциклин** — антибиотик группы тетрациклинов, оказывает бактериостатическое действие на клетки чувствительных штаммов микроорганизмов за счет обратимого ингибирования синтеза белка на уровне 30S-субъединиц рибосом. Обладает широким спектром антибактериальной активности. Применяется для лечения инфекций кожи, пятнистой лихорадки Скалистых гор и других риккетсиозов, сыпного и брюшного тифа, Ку-лихорадки, инфекций дыхательных путей, орнитоза, трахомы, инфекций канала шейки матки и заднего прохода у взрослых, циклической лихорадки, чумы, туляремии, холеры, бруцеллеза,

<sup>10</sup> DEXILANT (NDA-022287) (DEXLANSOPRAZOLE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/07/2018 (SUPPL-30). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=517>

<sup>11</sup> PANTOPRAZOLE SODIUM (NDA-209463) (PANTOPRAZOLE SODIUM) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 10/10/2018 (SUPPL-5). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1693>

<sup>12</sup> NEXIUM (NDA-021153) (ESOMEPRAZOLE MAGNESIUM) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/07/2018 (SUPPL-53). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=521>

<sup>13</sup> PEPCID (NDA-019462) (FAMOTIDINE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/21/2018 (SUPPL-39). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1609>

<sup>14</sup> EXTINA (NDA-021738) (KETOCONAZOLE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/20/2018 (SUPPL-7). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1610>

сифилиса, гонореи, листериоза, сибирской язвы, ангины Венсана и актиномикоза.

В ноябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих миноциклин, информацией о риске развития лимфаденопатии<sup>15</sup>.

**Хинолоны и фторхинолоны (циноксацин, ципрофлоксацин, флуфеквин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, налидиксовая кислота, норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, пипемидовая кислота, прулифлоксацин и руфлоксацин)** — антибактериальные ЛС широкого спектра действия с активностью в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Применяются при инфекционных заболеваниях, в том числе опасных для жизни, когда альтернативные антибактериальные ЛС недостаточно эффективны.

В июле 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны, информацией о риске развития гипогликемии и гипогликемической комы, а также НР, связанных с психическим здоровьем<sup>16</sup>. Для каждого препарата группы фторхинолонов в разделе «Особые указания и меры предосторожности» описаны НР, связанные с психическим здоровьем. При этом для отдельных препаратов НР различаются. В инструкциях по медицинскому применению препаратов целесообразно НР, связанные с психическим здоровьем (нарушение внимания, дезориентация, возбуждение, нервозность, нарушение памяти и бред), выделить из НР со стороны центральной нервной системы в отдельную подгруппу.

В сентябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны, информацией о риске развития аневризмы и расслоения аорты (особенно у пожилых пациентов)<sup>17</sup>.

В декабре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований было

принято аналогичное решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих фторхинолоны (пероральная, инъекционная формы), информацией о риске развития расслоения и разрыва аорты. FDA также рекомендовало не назначать фторхинолоны пациентам с аневризмой аорты или подверженным риску развития аневризмы аорты (при атеросклеротических изменениях сосудов, гипертонии и некоторых генетических заболеваниях, таких как синдромы Марфана, Элерса–Данлоса), а также пожилым пациентам. Пациентов следует предупредить о необходимости обращения к врачу при появлении симптомов, позволяющих предположить аневризму аорты (внезапная сильная боль в области живота, груди и спины)<sup>18</sup>.

В ноябре 2018 г. Комитет по лекарственным средствам для применения у человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) EMA на основании результатов обзора PRAC/EMA принял решение приостановить продажу препаратов, содержащих цинкоксацин, флуфеквин, налидиксовую кислоту и пипемидовую кислоту<sup>19</sup>.

CHMP рекомендовал дополнить информацию для медицинских работников и пациентов сведениями о серьезных потенциальных НР (тендиниты, разрывы сухожилий, артралгия, боль в конечностях, нарушение походки, нейропатии, депрессия, хроническая усталость, нарушения памяти, сна, слуха, зрения, вкуса и обоняния), которые могут возникнуть на фоне приема фторхинолонов и спустя некоторое время после лечения. Следует отказаться от применения фторхинолонов при первых признаках НР со стороны мышц, сухожилий или суставов (боль и воспаление), а также нервной системы (признаки нейропатии, такие как боль, жжение, покалывание, онемение или слабость). Рекомендовано не использовать фторхинолоны при лечении инфекций, которые не являются тяжелыми и могут пройти без терапии антибактериальными препаратами (например, инфекции горла); при лечении небактериальных инфекций (например, небактериального хронического простатита); для предотвращения диа-

<sup>15</sup> MINOCIN (NDA-050445) (MINOCYCLINE HYDROCHLORIDE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 11/16/2018 (SUPPL-30). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1753>

<sup>16</sup> FDA reinforces safety information about serious low blood sugar levels and mental health side effects with fluoroquinolone antibiotics; requires label changes. [07-10-2018]. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-reinforces-safety-information-about-serious-low-blood-sugar-levels-and-mental-health-side>

<sup>17</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-3-6-september-2018-prac-meeting_en-0.pdf)

<sup>18</sup> FDA warns about increased risk of ruptures or tears in the aorta blood vessel with fluoroquinolone antibiotics in certain patients. FDA Drug Safety Communication. [12-20-2018]. FDA; 2018. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-about-increased-risk-ruptures-or-tears-aorta-blood-vessel-fluoroquinolone-antibiotics>

<sup>19</sup> Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release 16/11/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>

реи путешественников или повторных инфекций нижних мочевых путей, которые не распространяются за пределы мочевого пузыря; для лечения легких или умеренных бактериальных инфекций, если другие обычно рекомендуемые антибактериальные средства не могут быть использованы.

Фторхинолоны следует использовать с особой осторожностью у лиц с повышенным риском повреждения сухожилий: пожилых, с заболеваниями почек, получающих терапию системными кортикостероидами, а также перенесших трансплантации органов<sup>20</sup>.

## ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА

**Антиретровирусные препараты (абакавир, долутегравир, ламивудин, зидовудин, атазанавир, кобицистат, эмтрицитабин, тенофовир, дарунавир, диданозин, рилпивирин, эфавиренз, энфувиртид, этравирин, фосампренавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, маравирок, ралтегравир, рилпивирин, невирапин, саквинавир, типранавир) и их комбинации.** Применяются для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых и детей.

В июле 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению антиретровирусных препаратов и их комбинаций информацией о риске развития аутоиммунного гепатита<sup>21</sup>.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих абакавир+долутегравир+ламивудин, информацией о риске увеличения массы тела<sup>22</sup>.

**Препараты прямого противовирусного действия (даклатасвир, дасабувир, элбасвир, grazопревир, глекапревир, пибрентасвир, софосбувир, омбитасвир, ритонавир) и их комбинации.** Применяются для лечения вирусного гепатита С.

У некоторых пациентов на фоне приема препаратов прямого противовирусного действия наблюдалось снижение уровня глюкозы в крови (гипогликемия). В октябре 2018 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению препаратов прямого противовирусного действия и их комбинаций информацией о риске развития дисгликемии. Рекомендовано строго контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с сахарным диабетом, принимающих эти препараты, и при необходимости корректировать схему лечения диабета<sup>23</sup>.

Софосбувир — ЛС, действующее как пангенотипический ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы NS5В вируса гепатита С, необходимой для репликации вируса. Представляет собой нуклеотидное пролекарство, которое подвергается внутриклеточному метаболизму с образованием фармакологически активного аналога уридинтрифосфата (GS-461203). С помощью полимеразы NS5В соединение GS-461203 может встраиваться в строящуюся цепочку РНК вируса гепатита С и действовать как обрыватель цепи. Применяется для лечения хронического гепатита С у взрослых пациентов в комбинации с другими ЛС.

В сентябре 2018 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих софосбувир, информацией о риске развития ангионевротического отека<sup>24</sup>.

*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.*

<sup>20</sup> Disabling and potentially permanent side effects lead to suspension or restrictions of quinolone and fluoroquinolone antibiotics. Press release 16/11/2018. EMA; 2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/disabling-potentially-permanent-side-effects-lead-suspension-restrictions-quinolone-fluoroquinolone>

<sup>21</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting_en.pdf)

<sup>22</sup> TRIUMEQ (NDA-205551) (ABACAVIR SULFATE; DOLUTEGRAVIR SODIUM; LAMIVUDINE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/06/2018 (SUPPL-14). <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=167>

<sup>23</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-1-4-october-2018-prac-meeting_en.pdf)

<sup>24</sup> VOSEVI (NDA-209195) (SOFOSBUVIR; VELPATASVIR; VOXILAPREVIR) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/27/2019 (SUPPL-4). FDA; 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1361>