

АНАЛИЗ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе рекомендаций российских и зарубежных регуляторных органов об ограничении обращения лекарственных средств и/или о необходимости внесения изменений в инструкции по их медицинскому применению в связи с изменением оценки профиля безопасности сотрудниками ЦЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 23 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Алемтузумаб

Алемтузумаб — моноклональные антитела против антигенов лимфоцитов CD52, обладающие противоопухолевым и иммуносупрессивным действием, которые применяются для лечения хронического лимфолейкоза и кожной Т-клеточной лимфомы.

В октябре 2017 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих алемтузумаб, информацией о риске развития острого бескаменного холецистита.

FDA информирует об увеличении риска развития острого бескаменного холецистита при применении алемтузумаба. Время появления у пациентов симптомов острого бескаменного холецистита варьировало от 24 часов до 2 месяцев после применения препарата.

Для подтверждения диагноза острого бескаменного холецистита проводилась компьютерная томография или ультразвуковая диагностика. Пациентов лечили консервативно антибактериальными препаратами без хирургического вмешательства, но в ряде случаев была проведена холецистэктомия.

Симптомы острого бескаменного холецистита включают боль в правом подреберье, иногда — в эпигастрии, лихорадку, тошноту и рвоту. При возникновении первых симптомов данного заболевания пациенты подлежат незамедлительной госпитализации в хирургический стационар. Абсолютным показанием к хирургическому лечению является подозрение на перфорацию, гангрену, флегмону желчного пузыря. При отсутствии осложнений допустима выжидательная тактика под прикрытием массивных суточных доз антибиотиков широкого спектра действия. Антибиотики должны быть эффективны в отношении кишечной микрофлоры, типичной для инфекции желчных путей.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylevelingchanges/>

2. Атазанавир

Атазанавир — азапептидный селективный ингибитор протеазы ВИЧ-1. Ингибирует вирус-специфический процессинг вирусных Gag-Pol протеинов в ВИЧ-инфицированных клетках, предотвращая образование зрелых вирионов и инфицирование других клеток.

В октябре 2017 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих атазанавир, информацией о риске развития острого бескаменного холецистита.

Перед применением и во время терапии атазанавиром пациентам следует соблюдать питьевой режим, а также провести исследования мочи и крови (биохимический анализ — АЛТ, АСТ, глюкоза, амилаза, щелочная фосфатаза, общий билирубин, креатинин). При стабильном снижении скорости клубочковой фильтрации необходимо заменить препарат.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylevelingchanges/>

3. Беклометазон

Беклометазона дипропионат — глюкокортикостероид, оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. Применяется для лечения аллергического ринита, вазомоторного ринита, бронхиальной астмы.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих беклометазона дипропионат, информацией о риске нарушений зрения, а также риске развития центральной серозной ретинопатии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

4. Бупренорфин + налоксон

Бупренорфин + налоксон — опиоидный анальгетик, частичный агонист μ -опиодных рецепторов с некоторой антагонистической активностью в отношении κ -опиодных рецепторов. Применяется для купирования острого и хронического болевого синдрома различного генеза.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих комбинацию бупренорфин + налоксон, информацией о риске развития андрогенного дефицита.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

5. Бупренорфин

Бупренорфин — частичный агонист μ -рецепторов и антагонист κ -рецепторов. Применяется при болевом синдроме высокой интенсивности (после оперативных вмешательств, у онкологических больных, при инфаркте миокарда, почечной колике, ожогах).

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бупренорфин, информацией о риске развития надпочечниковой недостаточности, гепатотоксичности, а также риске взаимодействия с бензодиазепиновыми или другими психотропными средствами.

Угнетение ЦНС и дыхания, кома и смерть могут развиваться в результате одновременного использования бупренорфина с бензодиазепинами или другими психотропными веществами (седативные средства, снотворные средства, анксиолитики, транквилизаторы, миорелаксанты, общие анестетики, антипсихотики, другие опиоиды, алкоголь).

Рекомендовано назначать бупренорфин, только в случаях, когда другие препараты не эффективны. Одновременное применение опиоидных анальгетиков и бензодиазепиновых препаратов повышает риск наступления смерти, связанной с употреблением наркотиков, по сравнению с использованием исключительно опиоидных анальгетиков.

В случае назначения бензодиазепинового препарата или другого психотропного вещества одновременно с опиоидным анальгетиком, необходимо назначать самые низкие эффективные дозы при минимальном временном интервале одновременного применения. Следует внимательно следить за пациентами с признаками седации и симптомами угнетения дыхания. Пациентов необходимо информировать о возможных расстройствах, связанных с употреблением психоактивных веществ и предупреждать о рисках передозировки и смерти, связанных с использованием таких депрессантов, как алкоголь и наркотики.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

6. Блинатумомаб

Блинатумомаб — антитело-конструкт, биспецифический активатор Т-клеток селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Применяется для лечения пре-В-клеточного отрицательного по филадельфийской хромосоме рецидивирующего или рефрактерного острого лимфобластного лейкоза.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих блинатумомаб, информацией о риске развития поражения черепно-мозговых нервов (тройничного, отводящего и лицевого).

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

7. Ванкомицин

Ванкомицин — антибиотик группы гликопептидов. Оказывает бактерицидное действие, нарушая синтез клеточной стенки, проницаемость цитоплазматической мембраны и синтез РНК бактерий. Применяется при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний тяжелого течения, вызванных чувствительными к ванкомицину возбудителями.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ин-

струкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ванкомицина гидрохлорид, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Было выявлено, что при системном приеме ванкомицина, может развиваться острая почечная недостаточность (ОПН). Дополнительными факторами риска ОПН у пациентов, получающих ванкомицин, являются прием препаратов, обладающих нефротоксическим эффектом, а также нарушения функции почек в анамнезе.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

8. Гуанфацин

Гуанфацин — гипотензивное средство, центральный $\alpha 2$ -адреномиметик.

В ноябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гуанфацин, информацией о риске развития «рикошетной» гипертензии и гипертензивной энцефалопатии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

9. Даклизумаб

Даклизумаб — рекомбинантное гуманизованное антитело класса IgG1, обладает иммуносупрессивными свойствами. Применяется для лечения рецидивирующе-ремиттирующего рассеянного склероза.

В ноябре 2017 Комитет по оценке рисков, связанных с безопасностью лекарственных средств (PRAC), Европейского медицинского агентства (ЕМА) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даклизумаб, информацией о риске поражения печени.

В результате исследований у 1,7% пациентов, получавших даклизумаб, были выявлены серьезные нарушения в работе печени, такие как аутоиммунный гепатит, гепатит и желтуха.

Врачам рекомендовано наблюдать за уровнем трансаминаз и билирубина в крови пациентов как минимум раз в месяц, и в течение 6 месяцев после отмены препарата. Препарат противопоказан пациентам с болезнями пе-

чени или печеночной недостаточностью. Пациенты, имеющие в анамнезе гепатит В или С перед началом лечения должны получить консультацию гепатолога. Рекомендовано не начинать лечение пациентов с уровнем АЛТ или АСТ, более чем в 2 раза превышающих нормальные значения. Следует прекратить лечение препаратом пациентов с уровнем АЛТ или АСТ, более чем в 3 раза превышающих нормальные значения, независимо от уровня билирубина. Необходимо информировать пациентов о риске повреждения печени.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

10. Даклатасвир

Даклатасвир — ингибитор неструктурного белка 5А (NS5А), многофункционального протеина, необходимого для репликации вируса гепатита С, подавляет два этапа жизненного цикла вируса — репликацию вирусной РНК и сборку вирионов. Применяют в комбинированной терапии для лечения хронического гепатита С у пациентов с компенсированным заболеванием печени (включая цирроз).

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих даклатасвир, информацией о риске реактивации вируса гепатита В.

FDA информирует о риске реактивации вируса гепатита В у пациентов с коинфекцией вирусом гепатита С (ВГС) и вирусом гепатита В (ВГВ). Рекомендовано до начала лечения даклатасвиром проверить всех пациентов на предмет наличия инфекции ВГВ. В некоторых случаях развивался фульминантный гепатит и печеночная недостаточность с летальным исходом. Следует проводить мониторинг пациентов с коинфекцией ВГС/ВГВ для выявления обострения гепатита или реактивации ВГВ во время лечения ВГС и после него.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

11. Дапаглифлозин

Дапаглифлозин — селективный обратимый ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). SGLT2 является основным переносчиком, участвующим в процессе реабсорбции глюкозы в почечных

канальцах. Результатом действия дапаглифлозина является снижение концентрации глюкозы натощак и после приема пищи, а также снижение концентрации гликозилированного Hb у пациентов с сахарным диабетом II типа.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дапаглифлозин, информацией о риске снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови.

Регуляторный орган США (FDA) сообщает о случаях снижения концентрации бикарбонатов в плазме крови до уровня 13 ммоль/л на фоне совместного применения дапаглифлозина и метформина.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

12. Интерферон альфа-2b

Интерферон альфа-2b — высокоочищенный рекомбинантный протеин. Оказывает противовирусное, иммуностимулирующее и антипролиферативное действие. Применяют при лечении вирусных инфекций и онкологических заболеваний.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон альфа-2b, информацией о риске развития перикардита.

FDA информирует, что у некоторых пациентов после 7 месяцев применений интерферона появилась боль в груди, сухой кашель, усталость и одышка. Ультразвуковое исследование сердца выявило экссудативный перикардит без тампонады. После отмены интерферона альфа-2b и назначения ибупрофена, симптомы перикардита исчезали. Перикардит развивался как у пациентов с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы, так и без нее.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

13. Клоназепам

Клоназепам — противоэпилептическое, противосудорожное, анксиолитическое, миорелаксирующее, седативное лекарственное средство. Уменьшает возбудимость подкор-

ковых областей головного мозга (лимбическая система, таламус, гипоталамус) и нарушает их взаимодействие с корой. Угнетает полисинаптические спинальные рефлексы.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клоназепам, информацией о риске развития нарушений психики.

FDA информирует о риске развития парадоксальных реакций (агрессивные вспышки, гнев, спутанность сознания, галлюцинации, острое возбуждение, раздражительность, тревожность, бессонница) при приеме клоназепама. При длительном лечении клоназепамом некоторых форм эпилепсии возможно увеличение частоты припадков.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

14. Клопидогрел

Клопидогрел — пероральное антиагрегантное средство. Пролекарство, один из активных метаболитов которого является ингибитором агрегации тромбоцитов. Применяется для профилактики тромботических осложнений у пациентов с атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и церебральными нарушениями.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клопидогрел, информацией о риске развития неспособности распознавать основные вкусы (агевзии).

FDA сообщает, что наряду с нарушениями вкусового восприятия клопидогрел может вызывать развитие агевзии, которая регрессирует через несколько месяцев после прекращения приема препарата.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetyletchingchanges/>

15. Луразидон

Луразидон гидрохлорид — атипичный антипсихотик, применяется для лечения острой шизофрении и биполярной депрессии.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС,

содержащих луразидона гидрохлорид, информацией о риске развития реакций гиперчувствительности (крапивница, отеки глотки и языка, одышка) и гипонатриемии.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

16. Левоцетиризин

Левецетиризин — R-энантиомер цетиризина, конкурентный антагонист гистамина, блокирует H₁-гистаминовые рецепторы. Применяется для симптоматического лечения аллергических ринитов, конъюнктивита, поллиноза, крапивницы и дерматозов.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих левоцетиризин, информацией о риске нефизиологического расстройства сна (ночные кошмары).

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

17. Оксибутинин

Оксибутинин — спазмолитическое, миотропное лекарственное средство, м-холиноблокатор. Устраняет спазмы, понижает тонус гладких мышц желудочно-кишечного тракта, мочевыводящих путей, матки, мочевого пузыря. Применяется при недержании мочи, ночном энурезе у детей, нейрогенном мочевом пузыре.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих оксибутинин, информацией о риске развития нарушений памяти.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

18. Парацетамол

Парацетамол — анальгетик-антипиретик. Обладает анальгезирующим, жаропонижающим и слабым противовоспалительным действием. Механизм действия связан с ингибированием синтеза простагландинов, преимущественным влиянием на центр терморегуляции в гипоталамусе. Применяется для купирования болевого синдрома различного генеза, при лихорадке.

В декабре 2017 года ЕМА сообщил о приостановлении оборота препаратов парацетамола с модифицированным (продолжительным) высвобождением. Причиной такого решения получили случаи передозировки указанным препаратом. Как сообщается на портале регуляторного органа, парацетамол в таких препаратах высвобождается медленно, обычные методы лечения передозировки (особенно высокими дозами), разработанные для продуктов с немедленным высвобождением, не подходят. Передозировка парацетамолом может привести к серьезному повреждению печени или смерти. Поскольку на сегодняшний день не удается выявить механизмы по минимизации рисков передозировки препаратами парацетамола с модифицированным высвобождением, данный продукт в силу своих серьезных побочных явлений целесообразно отозвать с рынка.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

19. Пэгинтерферон альфа-2а

Пэгинтерферон альфа-2а — пегилированный интерферон альфа-2а, иммуномодулятор с противовирусным действием. Применяется при лечении хронического гепатита В и С.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пэгинтерферон альфа-2а, информацией о риске развития инфекционного абсцесса конечности.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

20. Сукральфат

Сукральфат — гастропротекторное средство, применяемое для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастрита, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, гиперфосфатемии у пациентов с уремией, находящихся на гемодиализе.

В августе 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих сукральфат, информацией о риске развития фатальных осложнений, включая легочную и церебральную эмболии. Не применять внутривенно.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

21. Торемифен

Торемифен — антиэстрогенное противоопухолевое средство. Применяется для лечения эстрогензависимого рака молочной железы у женщин в постменопаузном периоде.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих торемифен, информацией о риске развития гепатотоксичности.

Гепатотоксичность, включающая повышение активности трансаминаз сыворотки 3-й и 4-й степени, гипербилирубинемия, желтуху, гепатит и жировую дистрофию печени, была отмечена на фоне приема торемифеном. При лечении торемифеном необходимо периодически проводить функциональные тесты печени.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

22. Цефоперазон

Цефоперазон — цефалоспориновый антибиотик III поколения, действует бактерицидно, нарушая синтез клеточной стенки ми-

кроорганизмов. Применяется для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к цефоперазону микроорганизмами.

В сентябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих цефоперазон, информацией о риске развития эксфолиативного дерматита.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>

23. Эксенатид

Эксенатид — миметик инкретина, усиливает глюкозозависимую секрецию инсулина, улучшают функцию β -клеток, подавляет повышенную секрецию глюкагона. Применяется в качестве дополнительной терапии при сахарном диабете второго типа.

В октябре 2017 года FDA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эксенатид, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Источник: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/>