



## Информация по мониторингу 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 Управления экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 11 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: ранитидин, фамотидин, низатидин, пантопразол, ондансетрон, домперидон.

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

**Для цитирования:** Информация по мониторингу безопасности лекарственных средств. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(2):104–106. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-104-106>

\***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; [shubnikovaev@expmed.ru](mailto:shubnikovaev@expmed.ru)

## Drug Safety Monitoring Information

Experts of the Department for Evaluation of Medicinal Products' Safety of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products analysed administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recall of medicines and/or the need to amend the prescribing information due to changes in their safety profile. The analysis helped to identify 11 administrative decisions that contain information on the following medicines registered in Russia: ranitidine, nizatidine, famotidine, pantoprazole, ondansetron, domperidone.

**Key words:** adverse reactions; post-authorisation studies; security profile; medicinal products; prescribing information; pharmacovigilance

**For citation:** Drug safety monitoring information. *Bezопасnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(2): 104–106. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-2-104-106>

\***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; [shubnikovaev@expmed.ru](mailto:shubnikovaev@expmed.ru)

*Данная информация носит справочный характер*

### СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ

#### H<sub>2</sub>-антигистаминные средства

**Ранитидин, фамотидин, низатидин** — блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов II, III и IV поколений, тормозят выработку париетальными клетками соляной кислоты и пепсина. Применяются для лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, изжоги, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона.

В апреле 2019 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 лекарственных средств (ЛС), содержащих ранитидин, фамотидин, низатидин, информацией о риске развития почечной недостаточности<sup>1</sup>.

В сентябре 2019 г. FDA<sup>2</sup> и Европейское агентство по лекарственным средствам<sup>3</sup> (European Medicines Agency, EMA) инициировали исследование безопасности ЛС, содержащих ранитидин, после обнаружения в них небольшого количества примеси N-нитрозодиметиламина (N-nitrosodimethylamine, NDMA). NDMA — это органическое соединение класса нитрозаминов, около 90% которых являются канцерогенными. NDMA присутствует в некоторых продуктах питания и в воде и, исходя из имеющихся данных, не причиняет вреда при приеме внутрь в небольших количествах.

EMA разработало рекомендации для фармацевтических компаний, касающиеся предотвращения

<sup>1</sup> ZANTAC 75 (NDA-020520) (RANITIDINE HYDROCHLORIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/04/2019 (SUPPL-37). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1911>

AXID AR (NDA-020555) (NIZATIDINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/09/2019 (SUPPL-10). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1916>

PEPCID AC (NDA-020325) (FAMOTIDINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/09/2019 (SUPPL-33). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1915>

<sup>2</sup> Zantac (ranitidine): Safety information — NDMA found in samples of some ranitidine medicines 09/13/2019. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/safety/medwatch-safety-alerts-human-medical-products/zantac-ranitidine-safety-information-ndma-found-samples-some-ranitidine-medicines>

<sup>3</sup> EMA to review ranitidine medicines following detection of NDMA. Press release 13/09/2019. EMA; 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma>

образования нитрозаминов при производстве ЛС. ЕМА продолжает сотрудничество с национальными регуляторными органами, Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) и международными партнерами с целью принятия эффективных мер для предотвращения появления примесей в препаратах и уменьшения канцерогенного риска у пациентов<sup>4</sup>.

В апреле 2020 г. FDA объявило о выводе с рынка всех отпускаемых по рецепту и без рецепта ЛС, содержащих ранитидин. Новые исследования, проведенные экспертами FDA на основании информации, полученной от сторонних лабораторий, подтвердили, что содержание NDMA в ранитидине увеличивается даже при соблюдении нормальных условий хранения препарата, и чем дольше хранится ранитидин, тем выше в нем уровень этого соединения. Также было обнаружено, что содержание NDMA значительно увеличивается в образцах, хранящихся при температуре выше комнатной. Все это может привести к увеличению уровня NDMA в ЛС, содержащих ранитидин, выше допустимой нормы<sup>5</sup>.

В апреле 2020 г. Комитет по лекарственным средствам для применения у человека ЕМА (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP/EMA) рекомендовал приостановить в странах Европейского союза медицинское применение ЛС, содержащих ранитидин, в связи с наличием в них примеси NDMA<sup>6</sup>.

Имеющиеся данные по безопасности не позволяют утверждать, что риск развития рака при приеме ранитидина повышен. Кроме того, остались нерешенными вопросы относительно источника образования NDMA в ранитидине. В ряде исследований была продемонстрирована возможность образования NDMA в результате деградации ранитидина с повышением количества примеси в течение допустимого срока хранения препарата. Результаты исследований возможности образования NDMA из ранитидина в организме носят противоречивый характер. Пациентам, которые ранее применяли ранитидин, было рекомендовано обратиться к врачу для назначения альтернативной терапии препаратами, подавляющими секрецию соляной кислоты.

## Ингибиторы протонного насоса

**Пантопризол** — ингибитор  $H^+-K^+-ATP$ -азы. Блокирует заключительную стадию секреции соляной кислоты, снижает уровень базальной и стимулированной секреции соляной кислоты в желудке. Применяется для лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки (в том числе ассоциированной с *Helicobacter pylori*) или желудка, рефлюкс-эзофагита, синдрома Золлингера—Эллисона.

В мае 2019 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора ЕМА (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC/EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пантопризол, информацией о риске развития микроскопического колита<sup>7</sup>.

## Противорвотные средства

**Ондансетрон** — противорвотный препарат центрального действия, селективно блокирующий серотониновые 5-НТ3-рецепторы. Предупреждает возникновение рвотного рефлекса. Применяется для профилактики и лечения тошноты и рвоты.

В июле 2019 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ондансетрон, информацией о риске возникновения врожденных дефектов развития плода<sup>8</sup>.

Данные эпидемиологического исследования, включавшего 1,8 млн беременных женщин, показали, что применение ондансетрона в первом триместре было ассоциировано с повышенным риском развития пороков орофациальной области у плода — расщелины губы и/или неба (три дополнительных случая на 10000 пролеченных женщин; скорректированный относительный риск 1,24; 95% доверительный интервал 1,03–1,43).

Ондансетрон не рекомендуется применять в первом триместре беременности. Женщинам детородного возраста следует рассмотреть возможность применения контрацептивных средств во время лечения ондансетроном.

**Домперидон** — противорвотный препарат центрального действия, блокирующий дофаминовые D2-рецепторы. Устраняет ингибирующее влияние

<sup>4</sup> Update on nitrosamines in EU medicines. Press release 03/03/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-nitrosamines-eu-medicines>

<sup>5</sup> FDA requests removal of all ranitidine products (Zantac) from the market. For immediate release: April 01, 2020. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-all-ranitidine-products-zantac-market>

<sup>6</sup> Suspension of ranitidine medicines in the EU. Press release 30/04/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/suspension-ranitidine-medicines-eu>

<sup>7</sup> PRAC recommendations on signals Adopted at the 13–16 May 2019 PRAC meeting (EMA/PRAC/265212/2019). EMA; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-13-16-may-2019-prac-meeting_en.pdf)

<sup>8</sup> PRAC recommendations on signals. Adopted at the 8–11 July 2019 PRAC meeting (EMA/PRAC/347675/2019). EMA; 2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-8-11-july-2019-prac-meeting_en.pdf)

дофамина на моторную функцию ЖКТ и повышает эвакуаторную и двигательную активность желудка. Применяется для лечения тошноты и рвоты различного генеза.

В июне 2019 г. Французское национальное агентство по безопасности лекарственных средств и товаров медицинского назначения (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM) ввело запрет на применение домперидона у детей младше 12 лет<sup>9</sup>.

В связи с недостаточной эффективностью и риском развития потенциально опасных

нежелательных реакций со стороны сердца, а именно аритмий типа «пируэт» (torsades de pointes) и внезапной сердечной смерти, домперидон можно применять только взрослым и подросткам старше 12 лет, имеющим массу тела более 35 кг. Рекомендуемую максимальную суточную дозу 30 мг необходимо делить на три приема по 10 мг с равными интервалами. Длительность лечения не должна превышать одну неделю.

*Шубникова Е.В., Дармостукова М.А.,  
Букатина Т.М.*



Подписку на журнал  
«Безопасность и риск фармакотерапии»  
можно оформить в любом почтовом отделении России.

- Подписной индекс в каталоге Агентства «Роспечать»  
«Издания органов научно-технической информации» — 57940
- В региональных агентствах подписки  
Урал-Пресс ([www.ural-press.ru](http://www.ural-press.ru)) — 57940
- По объединенному каталогу  
«Пресса России» ([www.pressa-rf.ru](http://www.pressa-rf.ru)) — T57940

<sup>9</sup> La dompéridone (Motilium et génériques) ne doit plus être utilisée chez l'enfant de moins de 12 ans — Point d'information 28/06/2019. ANSM; 2019. <https://www.an-sm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-domperidone-Motilium-et-generiques-ne-doit-plus-etre-utilisee-chez-l-enfant-de-moins-de-12-ans-Point-d-information>