

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 30 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Азелаиновая кислота

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих азелаиновую кислоту (гель для наружного применения), информацией о риске развития нарушений со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: обострение бронхиальной астмы, одышка, хрипы.

Источник: <http://www.fda.gov>

2. Афаниганиб

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих афаниганиб, информацией о риске развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдрома Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

3. Бевацизумаб

В феврале 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих бевацизумаб, информацией о риске развития перфорации кишки у пациентов с раком толстой кишки при колоректальном стентировании. Регуляторный орган Канады (Health Canada) обнаружил 6 сообщений, связанных с разрывом кишки при колоректальном стентировании, 83 сообщения, связанных с разрывом кишки при приеме бевацизумаба, 3 сообщения, связанных с

разрывом кишки при колоректальном стентировании и приеме бевацизумаба.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

4. Будесонид

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих будесонид, информацией о риске развития следующих НР:

- Нарушения со стороны нервной системы: доброкачественная внутричерепная гипертензия

- Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: ректальное кровотечение

- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: мышечные судороги, спазмы.

Источник: <http://www.fda.gov>

5. Варфарин

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих варфарин (активное вещество: варфарин натрия), информацией о риске развития кальцифилаксии или кальцифицирующей уремической артериолопатии у пациентов с/без терминальной стадией почечной болезни, в том числе с летальным исходом. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам прекратить прием варфарина при развитии данных НР и подобрать альтернативную антикоагулянтную терапию.

Источник: <http://www.fda.gov>

6. Гиосцина бутилбромид

В феврале 2017 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении следующих разделов инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих гиосцина бутилбромид (раствор для инъекций):

- «Возможные нежелательные реакции при применении». Нарушения со стороны сердца – острый инфаркт миокарда и остановка сердца. В регуляторные органы Великобритании поступило 9 сообщений о летальных исходах при применении гиосцина бутилбромида. В большинстве из этих случаев сообщалось об остром инфаркте миокарда или остановке сердца как о фатальных побочных реакциях.

- «Меры предосторожности при применении». Наличие у пациентов сопутствующего заболевания со стороны сердечно-сосудистой системы (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечная аритмия или артериальная гипертензия) повышает риск развития тахикардии, гипотензии, анафилактического шока с возможным летальным исходом при применении инъекционной лекарственной формы гиосцина бутилбромида.

Источник:

<https://www.gov.uk/drug-safety-update>

7. Глипизид

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнения в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или с пищевыми продуктами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих глипизид: усиление гипогликемического действия глипизида при совместном приеме с хинолонами.

Источник: <http://www.fda.gov>

8. Дазатиниб

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих дазатиниб, информацией о риске реактивации вирусного гепатита В.

Источник: <http://www.fda.gov>

9. Изотретиноин

В январе 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих изотретиноин (формы ЛС для перорального приема), информацией о риске развития нарушения эректильной дисфункции.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

10. Иматиниб

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих иматиниб (активное вещество: иматиниба мезилат), информацией о риске реактивации вирусного гепатита В.

Источник: <http://www.fda.gov>

11. Ингибиторы протонной помпы

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в следующие разделы инструкций по медицинскому применению ЛС ингибиторов протонной помпы.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

Для ЛС, содержащих рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия), декслансопразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка, кожная красная волчанка;

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12.

Для ЛС, содержащих эзомепразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка;

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12;

- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

Для ЛС, содержащих лансопразол:

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка

- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12, гипомагниемия;

- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

Для ЛС, содержащих пантопразол (активное вещество: пантопразол натрия):

- нарушения со стороны иммунной системы: системная и кожная красная волчанка;
- нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина В12;
- нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: переломы костей.

«Меры предосторожности при применении»

Для ЛС, содержащих рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия), декслансопразол, эзомепразол, лансопразол, пантопразол (активное вещество: пантопразол натрия), напроксен + эзомепразол:

У пациентов, которые применяли ЛС группы «Ингибиторы протонной помпы» (ИПП), были описаны случаи развития системной красной волчанки и кожной красной волчанки. Данные НР возникали как самостоятельные заболевания, так и как обострение сопутствующих аутоиммунных заболеваний. При приеме ингибиторов протонной помпы в большинстве случаев развивалась кожная красная волчанка.

При непрерывной лекарственной терапии ингибиторами протоновой помпы от нескольких недель до нескольких лет у детей, взрослых и пожилых наиболее чаще развивалась подострая форма кожной красной волчанки.

Системная красная волчанка встречается реже, чем кожная красная волчанка, у пациентов, которые применяют ИПП. Системная красная волчанка развивалась в течение нескольких дней до одного года после начала лечения ИПП. У большинства пациентов наблюдалась сыпь. Так же сообщалось об артралгии, цитопении.

Специалисты здравоохранения не рекомендуют применять ИПП не по медицинскому показанию, также не рекомендуется применять их сверх курса лечения. При развитии системной красной волчанки и кожной красной волчанки у пациентов, принимающих ИПП, необходимо прекратить их прием обратиться к врачу. При отмене ИПП состояние пациентов улучшается через 4–12 недель.

Источник: <http://www.fda.gov>

12. Йоверсол

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих йоверсол, информацией о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны иммунной системы: анафилактоидный шок, анафилактический шок, анафилактические реакции;
- нарушения со стороны органа зрения: транзиторная корковая слепота;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: мультиформная эритема, острый экзантематозный пустулез;
- общие расстройства и нарушения в месте введения: травма нерва, кровоподтек, уплотнение, гематома.

Источник: <http://www.fda.gov>

13. Канаглифлозин

В феврале 2017 года регуляторный орган ЕС (EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих канаглифлозин, информацией о риске ампутаций нижних конечностей (в основном пальцев ног).

Регуляторный орган ЕС (EMA) информирует об увеличении риска ампутаций нижних конечностей (в основном пальцев ног) у пациентов, принимающих ингибиторы SGLT2 (канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин). Пациентам рекомендуется регулярно проводить осмотр стоп и следовать рекомендациям лечащего врача по профилактическому уходу за стопами. При изменении цвета кожи, наличии ран, болезненности и чувствительности нижних конечностей пациентам необходимо как можно раньше обратиться к своему лечащему врачу.

В два клинических испытания CANVAS и CANVAS-R, продолжающиеся до сих пор, включены пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, принимающие канаглифлозин в сравнении с группой плацебо. Все пациенты с сахарным диабетом (особенно с плохо контролируемым диабетом, проблемами с сердцем и кровеносными сосудами), подвергаются повышенному риску развития инфекций и язв (трофические язвы), которые могут привести к ампутации.

Причины увеличения риска ампутации конечностей на фоне приема канаглифлозина до сих пор неясны. Врачам рекомендуется рассмотреть вопрос о возможной отмене канаглифлозина, если у пациентов при его приеме развиваются инфекции, язвы кожи ног, остеомиелит, гангрена.

Увеличение ампутаций нижних конечностей не было замечено в исследованиях с другими ЛС того же класса, дапаглифлозином и эмпаглифлозином. Так как данные этих исследований ограничены, специалисты здравоохранения не исключают возможности риска ампутаций нижних конечностей и для других препаратов ингибиторов SGLT2.

Источник: <http://www.ema.europa.eu>

14. Клиндамицин

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клиндамицин (активное вещество: клиндамицин гидрохлорид), информацией о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны иммунной системы: анафилактический шок, анафилактические реакции;
- нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: токсический эпидермальный некролиз, DRESS-синдром, синдром Стивенса-Джонсона, в том числе с летальным исходом;
- инфекционные и паразитарные заболевания: псевдомембранозный энтероколит.

Источник: <http://www.fda.gov>

15. Леветирацетам

В январе 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих леветирацетам, информацией о риске развития острой почечной недостаточности.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>

16. Мирабегрон

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ми-

рабегрон, информацией о риске развития следующих НР:

- нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение;
- нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, диарея.

Источник: <http://www.fda.gov>

17. Нитроглицерин

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих нитроглицерин (концентрат для приготовления раствора для инфузий), информацией о риске развития одышки. Применение нитроглицерина с риоцигуатом (гипотензивное ЛС, стимулятор растворимой гуанилатциклазы) может привести к гипотонии. Одновременное применение нитроглицерина и риоцигуата противопоказано в виду возможности выраженного снижения артериального давления.

Источник: <http://www.fda.gov>

18. Орлистат

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнительных сведений в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и/или с пищевыми продуктами» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих орлистат, об их взаимодействии с антиретровирусными препаратами.

Снижается эффективность и информативность вирусологического мониторинга у ВИЧ-инфицированных пациентов, одновременно принимающих орлистат и антиретровирусные препараты, такие как ритонавир, тенофовир (активное вещество: тенофовира дизопроксил фумарат), эмтрицитабин и комбинации лопинавир/ритонавир. Точный механизм неясен. Предполагается, что орлистат, взаимодействуя с антиретровирусными препаратами, снижает их системную абсорбцию. Необходимо систематически осуществлять контроль концентрации РНК ВИЧ в период проведения терапии ВИЧ-инфекции у пациентов, одновременно принимающих орлистат. В случае подтверждения увеличения вирусной нагрузки при ВИЧ-инфекции прием орлистата следует прекратить.

Источник: <http://www.fda.gov>

19. Парикальцитол

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих парикальцитол (капсулы). Безопасность и эффективность парикальцитола (в лекарственной форме — капсулы) изучались в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом и открытом несравнительном многоцентровом исследованиях продолжительностью 12 недель каждое, которые включали детей в возрасте от 10 до 16 лет.

В двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое клиническое исследование были включены 36 пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадии. В данном исследовании 18 детей получали парикальцитол в форме капсул и 18 - плацебо. Частота развития нежелательных реакций была выше в группе пациентов получавших парикальцитол, чем в группе плацебо. Были выявлены следующие НР у детей, получавших парикальцитол: боль в животе, запор, рвота, головная боль, гиперкальциемия, гиперфосфатемия.

В открытое несравнительное многоцентровое клиническое исследование были включены 13 пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, находившихся на перитонеальном диализе или гемодиализ. В ходе проведения данного исследования сообщалось о развитии следующих НР: боль в животе, диарея, тошнота, рвота, гиперкальциемия, гиперфосфатемия. Гиперкальциемия была выявлена у 3-х из 13 пациентов (23 %).

Фармакокинетика приема парикальцитола у детей в возрасте от 10 до 16 лет в двух данных клинических исследованиях была сопоставима. Побочные реакции, указанные в этих исследованиях, согласуются с известным профилем безопасности капсул парикальцитола и тем, что было сообщено в клинических исследованиях взрослых пациентов. Безопасность и эффективность капсул парикальцитола у пациентов в возрасте до 10 лет не установлена.

Источник: <http://www.fda.gov>

20. Перампанел

В ноябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов по-

стрегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих перампанел, информацией о риске развития нарушений психики: острый психоз, галлюцинации, бред, паранойя, делирий, дезориентация, ухудшение памяти.

Источник: <http://www.fda.gov>

21. Противовирусные препараты прямого действия

В декабре 2016 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению группы ЛС — противовирусные препараты прямого действия (даклатасвир; софосбувир; дасабувир, омбитасвир + паритапревир + ритонавир; симепревир; асунапревир), информацией о риске реактивации вирусного гепатита В. Регуляторный орган Канады (Health Canada) сообщает о риске реактивации вирусного гепатита В у пациентов, которые ранее были инфицированы вирусным гепатитом В или С и применяли противовирусные препараты прямого действия. Реактивация вирусного гепатита В может привести к серьезным осложнениям, таким как гепатит.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

22. Пэгаспаргаза

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пэгаспаргаза, информацией о риске нарушения толерантности к глюкозе. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам проводить мониторинг глюкозы в сыворотке крови.

Источник: <http://www.fda.gov>

23. Ривастигмин

В ноябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ривастигмин, информацией о риске развития следующих НР:

- Нарушения психики: кошмары;

– Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: гиперчувствительность, синдром Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

24. Тикагрелор

В сентябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении раздела «Меры предосторожности при применении» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих тикагрелор, информацией о риске развития брадиаритмий. Прием тикагрелор может вызвать эпизод асистолии желудочков. В пострегистрационных исследованиях известны случаи развития брадиаритмий, включая АВ-блокаду. Пациенты с синдром слабости синусового узла, с АВ-блокадой 2 и 3 степени тяжести или брадикардией, связанной с синкопальным состоянием, без кардиостимулятора, подвержены более высокому риску развития брадиаритмий.

Источник: <http://www.fda.gov>

25. Топирамат

В августе 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих топирамат, информацией о риске развития кровотечений. В обобщенном анализе плацебо-контролируемых исследований о возникновении кровотечения как нежелательной реакции чаще сообщалось при приеме топирамата в сравнении с группой плацебо (4,5 % против 3,0 % у взрослых пациентов, и 4,4 % по сравнению 2,3 % с пациентами детского возраста). В данном исследовании частота встречаемости серьезных кровотечений для топирамата и плацебо составила 0,3 % против 0,2 % для взрослых пациентов и 0,4 % против 0 % для пациентов детского возраста соответственно. Были зафиксированы следующие кровотечения: носовые кровотечения, экхимозы, усиленные менструальные кровотечения, угрожающие жизни геморагии.

Риск развития кровотечений увеличивается у пациентов, принимающих одновременно ЛП, приводящие к развитию тромбоцитопении (другие противоэпилептические препараты) или влияющие на функцию тромбоцитов или коагуляцию крови (например, аспи-

рин, нестероидные противовоспалительные препараты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, варфарин или другие антикоагулянты).

Источник: <http://www.fda.gov>

26. Трамадол

В феврале 2017 года регуляторный орган Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих трамадол, информацией о риске развития угнетения дыхания у детей и подростков. Регуляторный орган Канады (Health Canada) не рекомендует применять трамадол у пациентов до 18 лет.

Источник: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei/index-eng.php>

27. Трабектин

Регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в описание инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих трабектедин (противоопухолевое средство растительного происхождения).

Гепатотоксичность. Проведение функциональных печеночных тестов необходимо перед каждым введением трабектедина — противоопухолевого средства растительного происхождения — и сравнение результатов тестов с ранее существовавшим нарушением функции печени. При повышении показателей печеночных тестов необходимо решить вопрос о прерывании лечения, снижении дозы или прекращении терапии трабектедином на основе тяжести и длительности отклонений тестов от нормы.

Применение у пациентов с нарушением функции печени. Значение экспозиции трабектедина было (97 %) выше у пациентов с умеренными нарушениями функции печени (уровень билирубина от 1,5 до 3 раз выше ВГН, а АСТ и АЛТ менее чем в 8 раз выше ВГН) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени (показатель общего билирубина менее ВГН и значения АСТ и АЛТ менее ВГН). У пациентов с умеренными нарушениями функции печени необходимо снижение дозы трабектедина.

Не следует назначать трабектедин пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью.

стью (уровень билирубина в 3–10 раз выше ВГН при любых значениях АСТ и АЛТ).

Источник: <http://www.rlsnet.ru>

28. Циклоспорин

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих циклоспорин, информацией о риске повреждения глаз и развития инфекции.

Источник: <http://www.fda.gov>

29. Эксеместан

Регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о внесении дополнений в раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих эксеместан. ЛС, которые индуцируют СYP3A4 (например рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или

зверобой продырявленный) при сочетанном применении могут значительно снижать экспозицию эксеместана. Рекомендуется увеличение дозы эксеместана для пациентов, которые одновременно получают сильный индуктор СYP3A4.

Источник: <http://www.rlsnet.ru/>

30. Эрибулин

В октябре 2016 года регуляторный орган США (FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эрибулин (активное вещество: эрибулина мезилат), информацией о риске развития следующих НР:

– Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: синдром Лайелла (токсический эпидермальный некролиз), синдром Стивенса–Джонсона.

Источник: <http://www.fda.gov>

*Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К.,
Аляутдин Р. Н., Лепехин В. К., Казаков А. С.,
Затолочина К. Э., Снегирева И. И., Дармостукова М. А.,
Журавлева Е. О., Романова Т. В., Вельц Н. Ю.,
Максимов М. Л., Каперко Д. А., Кутехова Г. В.*