

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 Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России было выявлено 16 административных решения зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Бупренорфин, бупренорфин + налоксон

Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Нежелательные реакции», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами» инструкции ЛС.

Бупренорфин; бупренорфин + налоксон — агонист и антагонист опиоидных рецепторов, применяемые у пациентов с послеоперационным болевым синдромом (сильной и средней интенсивности), болевым синдромом, обусловленным травмами и ожогами, при проведении диагностических процедур.

FDA, США

«Меры предосторожности при применении»

При приеме бупренорфина, бупренорфина + налоксона более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников, клинически проявляющаяся неспецифическими симптомами: тошнота, рвота, анорексия, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. Необходимо провести тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении данного диагноза рекомендуется назначить пациентам кортикостероиды, прекратить прием бупренорфина; бупренорфина + налоксона.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром (при совместном применении со серотонинергическими препаратами)
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников (при приеме опиоидов более одного месяца).

«Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

При совместном применении бупренорфина, бупренорфина + налоксона с серотонинергическими препаратами были зарегистрированы случаи развития серотонинового синдрома.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

2. Варениклин

Риск развития психоневрологических нежелательных реакций.

Варениклин — относится к фармакотерапевтической группе лекарственных веществ, используемых при никотиновой зависимости. Применяется в качестве средства против табакокурения у взрослых.

FDA, США

У пациентов, которые принимали варениклин, были зарегистрированы серьезные психоневрологические нежелательные реакции. Данные нежелательные реакции (НР) проявлялись сменой настроения (депрессия, маниакальный синдром), психозом, галлюцинациями, бредом, гомицидальными идеями, агрессией, возбуждением, тревогой и паникой, суицидальными идеями, попытками совершения самоубийства. Пациенты, которые отказывались от курения, испытывали синдром отмены никотина, в том числе подавленное настроение. Однако данные НР были также зарегистрированы у пациентов, которые продолжали курение во время лечения варениклином.

Психоневрологические НР наблюдались у пациентов с/без сопутствующих психических заболеваний, у некоторых пациентов было отмечено обострение их психических заболеваний. При совместном применении варениклина и алкоголя некоторые НР (агрессивное

поведение, направленное на самого себя или других) усугублялись. Пациентам рекомендуется прекратить прием варениклина и немедленно обратиться к врачу при развитии возбуждения, подавленного настроения, изменения поведения или мышления, суицидальных идей и поведения. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам консультировать пациентов и медицинский персонал о риске развития данных НР. При развитии данных НР врач должен оценить соотношение «польза/риск» приема варениклина, что может потребовать проведения дальнейшей терапии под более тщательным контролем состояния пациента, либо снижение дозы варениклина или отмену его приема. Необходимы постоянный мониторинг пациентов и поддерживающая терапия до устранения симптомов НР.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

3. Дилтиазем

Взаимодействие с ивабрадином, статинами.

Дилтиазем — блокатор «медленных» кальциевых каналов, применяемый у пациентов при артериальной гипертензии, для профилактики приступов стенокардии (в том числе, стенокардии Принцметала), профилактики приступов наджелудочковых аритмий (пароксизмальная тахикардия, мерцание или трепетание предсердий).

FDA, США

Ивабрадин: совместное применение дилтиазема и ивабрадина увеличивает действие ивабрадина, что может привести к нарушению проводимости и усилению брадикардии. Специалисты здравоохранения не рекомендуют одновременно использовать дилтиазем и ивабрадин.

Статины: дилтиазем является ингибитором CYP3A4, в связи с этим он может значительно увеличить AUC некоторых статинов. При совместном применении дилтиазема и статинов увеличивается риск развития миопатии и рабдомиолиза. Специалисты здравоохранения не рекомендуют одновременно использовать дилтиазем и статины, которые метаболизируются CYP3A4. Если дилтиазем применяют совместно со статинами, то необходимо уменьшить дозу как дилтиазема, так

и статинов, проводить мониторинг пациентов и следить за развитием симптомов мышечной токсичности.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

4. Дипептидилпептидазы-4 ингибиторы (ДПП-4)

Сообщения о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкцию ЛС.

Дипептидилпептидазы-4 ингибиторы (ДПП-4) — группа гипогликемических средств, применяемых при сахарном диабете 2 типа для улучшения гликемического контроля при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок, а также у взрослых пациентов в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.

4.1. Алоглиптин

FDA, США

«Меры предосторожности при применении»

При приеме алоглиптина были выявлены случаи буллезного пемфигиоид, требовавшие госпитализации. При его отмене и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме алоглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении буллезного пемфигиоид рекомендуется прекратить прием алоглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: артралгия тяжелой степени
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезный пемфигиоид.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

4.2. Ситаглиптин

FDA, США

«Меры предосторожности при применении»

При приеме ситаглиптина были выявлены случаи буллезного пемфигоида, требовавшие госпитализации. При его отмене и проведении соответствующей местной и системной иммуносупрессивной терапии состояние пациентов полностью восстанавливалось. Пациентам рекомендуется в случае возникновения пузырей или эрозий при приеме ситаглиптина обращаться к лечащему врачу. При подозрении буллезного пемфигоида рекомендуется прекратить прием ситаглиптина и обратиться к дерматологу для проведения диагностики и назначения соответствующего лечения.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: буллезный пемфигоид.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, январь 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

4.3. Алоглиптин, линаглиптин, линаглиптин + метформин, линаглиптин + эмпаглифлозин, саксаглиптин, саксаглиптин + метформин, ситаглиптин, ситаглиптин + метформин

Health Canada, Канада

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: артралгии (сильной боли в суставах).

Описание НР

Регуляторный орган Канады получил 10 сообщений из Канады и 20 международных сообщений, связанных с риском развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4 (саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин). Было отмечено, что в 17 случаях сильная боль в суставах развивалась в течение первых 30 дней приема ингибиторов ДПП-4. Состояние пациентов улучшилось (прошла боль в суставах) при отмене ингибиторов ДПП-4. Также специалисты здравоохранения выделяют факторы риска, которые могут способствовать развитию дан-

ной НР: подагра, предшествующий ревматоидный артрит, болезнь Крона, ожирение.

В регуляторном органе США (FDA) известны 33 случая развития сильной боли в суставах при приеме ингибиторов ДПП-4.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, апрель 2017 года*, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>

4.4. Алоглиптин, саксаглиптин, ситаглиптин, линаглиптин

Health Canada, Канада

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны сердца: сердечная недостаточность.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, июнь 2017 года*, <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei index-eng.php>

5. Золедроновая кислота

Риск остеонекроза.

Золедроновая кислота — лекарственный препарат, относящийся к группе ингибиторов костной резорбции, бифосфонат. Показания к применению: метастазы в кости при злокачественных солидных опухолях (рак предстательной железы, рак молочной железы и другие) и множественная миелома, в том числе, для снижения риска патологических переломов, компрессии спинного мозга; Гиперкальциемия (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция ≥ 12 мг/дл или 3 ммоль/л), обусловленная злокачественными опухолями.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: остеонекроз (челюсти, тазобедренного сустава, бедренной кости, наружного слухового канала) у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, февраль 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

6. Калия хлорид

Дополнение сведениями раздела «Нежелательные реакции» инструкции ЛС.

Калия хлорид — препарат калия, применяемый у пациентов с гипокалиемией различного генеза; при аритмии, обусловленной гипокалиемией.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны иммунной системы: сыпь, ангионевротический отек;
- Нарушения со стороны сердца: асистолия;
- Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: диспноэ.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, январь 2017 год* (<http://www.fda.gov>)

7. Лоперамид

Сообщение о внесении изменений в разделы «Противопоказания для применения», «Меры предосторожности при применении», «Нежелательные реакции» инструкции ЛС.

Лоперамид (акт. в-во: лоперамида гидрохлорид) — агонист периферических мю-опиоидных рецепторов, противодиарейное средство, применяемое в клинической практике при симптоматической терапии острой и хронической диареи различного генеза (аллергического, эмоционального, лекарственного, лучевого; при изменении режима питания и качественного состава пищи, при нарушении метаболизма и всасывания; как вспомогательное средство при диарее инфекционного генеза) и для регуляции стула у пациентов с илеостомой.

FDA, США

«Противопоказания»

Противопоказан детям до 2 лет (США) (до 6 лет в России), в связи с риском развития остановки дыхания и серьезных осложнений со стороны сердца.

«Меры предосторожности при применении»

Пожилые пациенты

У пожилых пациентов возможны колебания интервала QT. Следует прекратить при-

ем лоперамида пожилым пациентам, принимающих препараты, которые могут привести к удлинению интервала QT (например, IA и III класс антиаритмических препаратов), а также пациентам при наличии факторов риска развития желудочковой тахикардией типа «пируэт».

Дети

Лоперамид противопоказан детям до 2 лет, в связи с риском развития остановки дыхания и серьезных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. У детей в возрасте до 2-х лет были зарегистрированы пострегистрационные случаи развития следующих НР: остановка сердца, синкопе, угнетение дыхания. Пациенты детского возраста, в отличие от взрослых, более подвержены развитию НР со стороны ЦНС таких как, изменение психического состояния, сонливость, угнетение дыхания. Также было сообщено о риске развитии паралитической кишечной непроходимости, связанной с вздутием живота. В большинстве случаев данная НР регистрировалась при острой дизентерии, передозировке лоперамидом и у детей в возрасте до 2-х лет.

Безопасность и эффективность применения лоперамида у детей с хронической диареей не установлены.

Риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы

При применении у взрослых пациентов дозы лоперамида, превышавшей рекомендованную суточную дозу, были зарегистрированы нежелательные реакции со стороны сердца: удлинение интервала QT/QTc, желудочковая тахикардия типа «пируэт», другие желудочковые аритмии, остановка сердца. Случаи синкопе и желудочковой тахикардии были также зарегистрированы у взрослых пациентов, получавших рекомендованную, согласно инструкции, дозу лоперамида. Кроме того, сообщалось о случаях остановки сердца, обморока, угнетения дыхания у педиатрических пациентов в возрасте до 2-х лет.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны сердца: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», желудочковые аритмии, остановка сердца

- Нарушения со стороны обмена веществ и питания: дегидратация.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*
(<http://www.fda.gov>)

8. Линкомицин

Внесение изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Линкомицин (акт. в-во: линкомицина гидрохлорид) — антибиотик-линкозамид, применяемый в клинической практике для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к линкомицину микроорганизмами (прежде всего, стафилококками и стрептококками, особенно микроорганизмами, устойчивыми к пенициллина, а также при аллергии к пенициллинам): сепсис, подострый септический эндокардит, хроническая пневмония, абсцесс легкого, эмпиема плевры, отит, остеомиелит (острый и хронический), гнойный артрит, послеоперационные гнойные осложнения, раневая инфекция, а также для местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, сонливость
- Нарушения со стороны сердца: остановка сердечно-легочной деятельности
- Нарушения со стороны сосудов: гипотония, тромбофлебит
- Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: зуд
- Общие расстройства и нарушения в месте введения: уплотнение, боль, раздражение, стерильный абсцесс в месте инъекции.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*
(<http://www.fda.gov>)

9. Маравирок

Дополнение раздела «Противопоказания для применения» инструкции ЛС. Безопасность применения маравирока у детей в возрасте от двух до восемна-

дцати лет (данные открытого клинического исследования).

Маравирок — противовирусное (ВИЧ) средство для терапии ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших или получавших антиретровирусную терапию, инфицированных ВИЧ-1 с тропизмом только к CCR5-ко-рецептору в комбинации с другими антиретровирусными препаратами.

FDA, США

«Противопоказания»

Противопоказано совместное применение маравирока с мощными ингибиторами изофермента CYP3A пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или с терминальной стадией почечной недостаточности (клиренс креатинина менее 30 мл/мин).

«Возможные нежелательные реакции при применении»

Данные клинического исследования в возрастной группе от 2-х до 18 лет

Опубликованы результаты открытого клинического исследования A4001031 безопасности применения маравирока у детей в возрасте от 2-х до 18 лет. Выборка включала 103 пациента с CCR5-тропной ВИЧ-1-инфекцией в возрасте от 2 до 18 лет и весом не менее 10 кг, получавших маравирок два раза в день в сочетании с оптимизированной базовой терапией. При расчете дозы маравирока учитывались площадь поверхности тела пациента, наличие и/или отсутствие сопутствующего приема сильнодействующих ингибиторов CYP3A и/или их индукторов. Средняя продолжительность терапии маравирока составила 131 неделю (72 % пациентов получили лечение в течение 48 недель, 62 % пациента из них получали лечение в течение 96 недель).

У 103 пациентов, которые принимали участие в клиническом исследовании, через 96 недель профиль безопасности был схож с профилем безопасности взрослых. Наиболее частыми побочными реакциями были: рвота (12 %), боль в животе (4 %), диарея (4 %), тошнота (4 %), головокружение (3 %). Три пациента (3 %) были исключены из клинического исследования из-за неблагоприятных событий.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год*
(<http://www.fda.gov>)

10. Питавастатин

Дополнение раздела «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Питавастатин (акт. в-во: питавастаин кальция) — гиполипидемический препарат — ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Применяется при первичной гиперхолестеринемии, включая гетерозиготную семейную гиперхолестеринемиию (гиперлипидемия IIa типа по классификации Фредриксона) или смешанную гиперхолестеринемиию (гиперлипидемия IIb типа по классификации Фредриксона), гипертриглицеридемиию (гиперлипидемия IV типа по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

FDA, США

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны нервной системы: судороги, периферическая нейропатия
- Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: гепатит, желтуха, печеночная недостаточность, в том числе с летальным исходом
- Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: эректильная дисфункция.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, ноябрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

11. Соматропин

Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Соматропин — соматотропный гормон, применяемый в клинической практике у детей при нарушении процесса роста вследствие недостаточности секреции гормона роста, при синдроме Шерешевского–Тернера, хронической почечной недостаточности у детей, сопровождающейся задержкой роста, остеопорозе, синдромах иммунодефицита, которые сопровождаются потерей массы тела. У взрослых — в качестве заместительной тера-

пии при подтвержденном выраженном врожденном или приобретенном дефиците гормона роста.

FDA, США

«Меры предосторожности при применении»

При подкожном введении соматропина в течение длительного периода возможно развитие липоатрофии. Специалисты здравоохранения рекомендуют массажировать круговыми движениями место инъекций, чтобы избежать развития липоатрофии.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции, ангионевротический отек.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

12. Тапентадол

Сообщение о дополнении информацией разделов «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Тапентадол — анальгезирующее наркотическое средство, применяемое у пациентов при хроническом болевом синдроме средней и высокой степени тяжести, требующем назначения опиоидных анальгетиков.

FDA, США

«Меры предосторожности при применении»

Недостаточность надпочечников

При приеме тапентадола более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников. Недостаточность надпочечников может включать неспецифические симптомы: тошнота, рвота, анорексия, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. При этом необходимо незамедлительно провести диагностические тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении диагноза необходимо начать лечение кортикостероидами, прекратить прием тапентадола.

Тяжелая гипотензия

Прием тапентадола может привести к развитию тяжелой гипотензии, включая ортостатическую гипотензию и обмороки.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников (при приеме опиоидов более одного месяца).
- Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: андрогенный дефицит (при хроническом употреблении опиоидов).

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

13. Фентанил

Сообщение о внесении изменений в разделы «Противопоказания», «Меры предосторожности при применении», «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Фентанил (трансдермальная терапевтическая система) — анальгезирующее наркотическое средство, применяемое для купирования хронического болевого синдрома сильной степени выраженности.

FDA, США

«Противопоказания»

- Пациенты с дыхательной недостаточностью;
- Пациенты с острой или тяжелой бронхиальной астмой без контроля врача и при отсутствии необходимого реанимационного оборудования.

«Меры предосторожности при применении»

Серотониновый синдром

При совместном применении фентанила с серотонинергическими препаратами были зарегистрированы случаи развития серотонинового синдрома. Данная НР может развиваться при приеме рекомендуемых доз. Симптомы

серотонинового синдрома проявляются нарушениями психического состояния пациентов (возбуждение, галлюцинации, кома), расстройствами вегетативной нервной системы (тахикардия, гипертермия, изменения кровяного давления), нервно-мышечными расстройствами (гиперрефлексия, нарушение координации, ригидность), расстройствами желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея). Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам прекратить прием фентанила при развитии данных симптомов.

Недостаточность надпочечников

При приеме фентанила более одного месяца зарегистрированы случаи развития недостаточности надпочечников. Недостаточность надпочечников может включать неспецифические симптомы: тошнота, рвота, усталость, слабость, головокружение, низкое кровяное давление. При этом необходимо незамедлительно провести диагностические тесты для подтверждения диагноза надпочечниковой недостаточности. При подтверждении диагноза необходимо начать лечение кортикостероидами, прекратить прием фентанила.

Тяжелая гипотензия

У пациентов с первично-сосудистым шоком при приеме фентанила может возникнуть вазодилатация, которая может привести к снижению сердечного выброса и кровяного давления.

«Возможные нежелательные реакции при применении»

- Нарушения со стороны нервной системы: серотониновый синдром;
- Нарушения со стороны половых органов и молочных желез: андрогенный дефицит (при хроническом употреблении опиоидов);
- Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: недостаточность надпочечников.

Источник: *Drug Safety Labeling Changes (SLC) database, FDA, декабрь 2016 год* (<http://www.fda.gov>)

Букатина Т. М., Пастернак Е. Ю., Романов Б. К., Аляутдин Р. Н.,
Лепяхин 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.