

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 13 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. Ибрутиниб

Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении».

Ибрутиниб — противоопухолевое средство, применяемое в клинической практике для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной мантийноклеточной лимфомой, с хроническим лимфоцитарным лейкозом; для лечения взрослых пациентов с макроглобулинемией Вальденстрема (MB), которые получили по крайней мере один курс терапии, или в качестве первой линии терапии у пациентов, непригодных для химиотерапии.

МНРА, Великобритания

Меры предосторожности при применении Желудочковые тахикардии

В рандомизированных контролируемых исследованиях ибрутиниба выявлен повышенный риск развития желудочковой тахикардии. В 2017 г. по результатам постмаркетинговых отчетов и отчетов клинических исследований было выявлено 11 случаев желудочковой тахикардии / фибрилляции желудочков и 6 случаев внезапной сердечной смерти у пациентов на фоне приема ибрутиниба. В 12 из 17 случаев данные НР развивались при отсутствии каких-либо нарушений со стороны сердца в истории болезни пациентов. Также было выявлено два спонтанных сообщения о развитии желудочковой тахикардии, роль ибрутиниба в которых не исключалась.

Рекомендуется обновить информацию об ибрутинибе и включить «желудочковые тахикардии» как частую нежелательную реакцию. Рекомендуется временно прекратить прием ибрутиниба пациентами при развитии признаков или симптомов желудочковой тахикардии: сердцебиение, боль в груди, одышка, головокружение, обморок. Перед возобновлением приема ибрутиниба необходи-

мо провести полную клиническую оценку риска развития данной нежелательной реакции.

Реактивация вируса гепатита В

Данные о реактивации вируса гепатита В не были доступны из клинических испытаний, поскольку все пациенты были предварительно подвергнуты скринингу на статус гепатита В, и пациенты с положительным результатом были исключены из исследований.

В обзоре было выявлено 8 случаев реактивации вируса гепатита В, в которых роль ибрутиниба считалась вероятной или возможной. Рекомендуется обновить информацию об ибрутинибе и включить «реактивацию вируса гепатита В» как нечастую нежелательную реакцию.

Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам определять серологический статус вируса гепатита В до начала терапии ибрутинибом. Пациентам при положительной серологической реакции вируса гепатита В перед началом лечения необходима консультация соответствующего врача-специалиста.

Оппортунистические инфекции

В постмаркетинговых исследованиях было выявлено 157 случаев аспергиллеза среди пациентов, принимавших ибрутиниб, 43 из которых были смертельными. В обзоре также было выявлено 44 случая пневмоцистной пневмонии Йировеца без летальных исходов. Рекомендуется врачам, в связи с большим количеством смертельных случаев, рассмотреть профилактику в соответствии со стандартом лечения для всех пациентов, которые подвергаются повышенному риску развития оппортунистических инфекций.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, август 2017 г., <https://www.gov.uk/drug-safety-update>*

2. Кларитромицин

Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении» инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата с МНН — кларитромицин.

Кларитромицин — полусинтетический антибиотик группы макролидов. Применяется для терапии инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных чувствительными к нему микроорганизмами.

FDA, США

Меры предосторожности при применении

В случае развития тяжелых острых реакций гиперчувствительности, таких как анафилаксия, синдром Стивенса — Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами, пурпура Шенлейна — Геноха и острый генерализованный экзантематозный пустулез, необходимо немедленно прекратить прием кларитромицина и начать соответствующую терапию.

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

3. Умеклидиния бромид

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Умеклидиния бромид — М-холиноблокирующее средство. Применяется в качестве поддерживающей бронхолитической терапии, направленной на облегчение симптомов хронической обструктивной болезни легких.

FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих умеклидиния бромид:

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: боль в горле.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в желудке, зубная боль.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: миалгия.

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

4. Интерферон альфа-2b

Риск реактивации вируса гепатита В.

Интерферон альфа-2b — относится к фармакотерапевтической группе «цитокины». Препарат оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие.

FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих интерферон альфа-2b — риск реактивации вируса гепатита В у пациентов с сочетанной инфекцией HCV/HBV.

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

5. Валганцикловир (акт. в-во валганцикловира гидрохлорид)

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Валганцикловир (акт. в-во валганцикловира гидрохлорид) — противовирусное средство. Применяется для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ)-ретинита у пациентов, больных СПИДом, а также для профилактики ЦМВ-инфекции после трансплантации солидных органов у пациентов из группы риска.

FDA, США

Возможные нежелательные реакции при применении

Нежелательные явления, возникшие у ≥ 5 % пациентов с ЦМВ-ретинитом или после трансплантации солидных органов (данные клинических исследований):

Нарушения со стороны нервной системы: астения, чувство тревоги.

Нарушения со стороны органа зрения: боль в области глаза.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: язвенный стоматит.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: озноб.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: снижение клиренса креатинина, гематурия.

Нежелательные явления, возникшие с частотой менее 5 % у пациентов с ЦМВ-

ретинитом или после трансплантации солидных органов (данные клинических исследований):

Нарушения психики: расстройство вкуса (дисгевзия).

Нарушения со стороны органа зрения: макулярный отек.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: снижение слуха / глухота.

Нарушения со стороны сердца: аритмии.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: панкреатит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: целлюлит.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боль в конечностях.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: сепсис, боль в послеоперационном периоде.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: увеличение концентраций аспаратаминоминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) в сыворотке крови.

Пострегистрационные данные:

Нарушения со стороны иммунной системы: анафилактические реакции.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, гранулоцитопения.

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

6. Гидрохлоротиазид + ирбесартан

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — гидрохлоротиазид + ирбесартан.

Гидрохлоротиазид + ирбесартан — гипотензивное комбинированное средство (антагонист рецепторов ангиотензина II + диуретик). Назначается пациентам, которым показана комбинированная терапия, при артериальной гипотензии умеренной или тяжелой степени тяжести.

FDA, США

Возможные нежелательные реакции при применении

НР, наблюдавшиеся при применении комбинации гидрохлоротиазид + ирбесартан в монотерапии:

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: желтуха.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: тромбоцитопения.

НР, наблюдавшиеся при применении ирбесартана в монотерапии:

Нарушения со стороны органа слуха: шум в ушах.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: повышение концентрации креатинфосфокиназы.

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

7. Левоцетиризин

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — левоцетиризин.

Левоцетиризин — противоаллергическое средство, блокирует H1-гистаминовые рецепторы. Применяется при аллергическом рините и конъюнктивите, сенной лихорадке, крапивнице.

FDA, США

Возможные нежелательные реакции при применении

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих левоцетиризин, информацией о риске развития следующих НР:

Нарушения со стороны нервной системы: фебрильные судороги, двигательные нарушения (включая дистонию, окулогирный криз), экстрапирамидальные симптомы, миоклония, орофациальная дискинезия.

Нарушения со стороны сосудов: артериальная гипотензия.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаза.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: острый генерализованный экзантематозный пустулез.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: гломерулонефрит.

Влияние на течение беременности, послеродовые и перинатальные состояния: мертворождение.

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

8. Перампанел

Риск развития DRESS-синдрома

Перампанел — противоэpileптическое средство, селективный неконкурентный антагонист ионотропных α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионат-(АМРА) глутаматных рецепторов постсинаптических нейронов. Применяется в качестве вспомогательного средства для лечения приступов у пациентов с эпилепсией при наличии или отсутствии вторично-генерализованных приступов.

FDA, США

Меры предосторожности при применении

Лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) были зарегистрированы у пациентов, принимающих перампанел, в том числе с летальным исходом. DRESS-синдром проявляется лихорадкой, сыпью, лимфаденопатией и/или отеком лица, а также развитием гепатита, нефрита, гематологических нарушений, миокардита, миозита. Часто присутствует эозинофилия. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, такие как лихорадка или лимфаденопатия, могут присутствовать, даже при отсутствии сыпи. При развитии данных признаков или симптомов пациент должен немедленно прекратить прием перампанела и обратиться к врачу.

Возможные нежелательные реакции при применении

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром).

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

9. Рабепразол (активное вещество: рабепразол натрия)

Сообщение о внесении изменений в разделы «Меры предосторожности при применении» и «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС с МНН — рабепразол.

Рабепразол (акт. в-во: рабепразол натрия) — ингибитор протонной помпы, относится к классу антисекреторных веществ, производных бензимидазола. Подавляет секрецию желудочного сока за счет специфического ингибирования H^+/K^+ -АТФазы на секреторной поверхности париетальных клеток желудка.

FDA, США

Меры предосторожности при применении

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.

Возможные нежелательные реакции при применении

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: агранулоцитоз, гемолитическая анемия, панцитопения.

Нарушения со стороны иммунной системы: системная красная волчанка, кожная красная волчанка, анафилаксия, ангионевротический отек.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: дефицит витамина B₁₂, гиперамониemia.

Нарушения со стороны психики: делирий, дезориентировка.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: вертиго.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: интерстициальная пневмония.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: рабдомиолиз.

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

10. Даклизумаб

Сообщение о внесении изменений в раздел «Меры предосторожности при применении».

Даклизумаб — относится к фармакотерапевтической группе «иммунодепрессивное средство». Назначается с целью профилактики острого отторжения органа у пациентов, перенесших трансплантацию почки. Применяется в рамках иммуносупрессивной терапии вместе с циклоспорином и глюкокортикоидными стероидами.

FDA, США

Меры предосторожности при применении

Поражение печени

Прием даклизумаба может привести к серьезным повреждениям печени, включая аутоиммунный гепатит и печеночную недостаточность, в том числе с летальным исходом. Необходимо проводить мониторинг уровня печеночных ферментов, чтобы уменьшить риск повреждения печени.

Иммунообусловленные нарушения

Кожные реакции

У пациентов с кожными заболеваниями, включая экзему или псориаз, применение

даклизумаба может привести к усугублению данных состояний. Также даклизумаб увеличивает риск развития дерматита, экземы, псориаза, лекарственной сыпи, мультиформной эритемы, узловатой эритемы, эксфолиативной сыпи и язвы в полости рта.

Аутоиммунная гемолитическая анемия

При развитии признаков или симптомов аутоиммунной гемолитической анемии (например, бледность, усталость, темная моча, желтуха, одышка) необходимо прекратить прием даклизумаба и обратиться к врачу.

Иммунообусловленный колит

Известны случаи развития колита, язвенного колита, болезни Крона, микроскопического колита, воспаления кишечника, проктита, проктоколита. При развитии признаков и симптомов колита (например, боли в животе, лихорадка, длительная диарея, кровь в стуле) необходимо обратиться к врачу.

Инфекции

Зарегистрированы случаи развития цитомегаловирусной инфекции.

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

11. Левотироксин натрия

Сообщение о внесении изменений в раздел «Возможные нежелательные реакции при применении» инструкции ЛС.

Левотироксин натрия — является синтетическим левовращающим изомером тироксина. Применяется при гипотиреозе, эутиреоидном зобе; при диффузном токсическом зобе: после достижения эутиреоидного состояния антигипотиреозными средствами (в виде комбинированной или монотерапии); в качестве заместительной терапии и для профилактики рецидива зоба после оперативных вмешательств на щитовидной железе; в качестве супрессивной и заместительной терапии при злокачественных новообразованиях щитовидной железы, в основном после оперативного лечения; в качестве диагностического средства при проведении теста тиреоидной супрессии.

FDA, США

FDA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению

ЛС, содержащих левотироксин натрия, информацией о риске развития следующих НР:

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, гиперактивность, нервозность, тревожность, раздражительность, эмоциональная неустойчивость, бессонница.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: тремор, мышечная слабость, мышечный спазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, рвота, боль в животе.

Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение показателей функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: выпадение волос, гиперемия, сыпь, крапивница, зуд.

Нарушения со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности.

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

12. Зипрасидон

Риск развития лунатизма, расстройства пищевого поведения во сне.

Зипрасидон — нейролептик. Применяется для лечения шизофрении у взрослых; для лечения маниакальных и смешанных эпизодов умеренной степени тяжести, вызванных биполярным расстройством.

Health Canada, Канада

Было опубликовано сообщение о риске развития лунатизма и расстройства пищевого поведения во сне при приеме зипраси-

дона. Согласно данному сообщению, всего в регуляторный орган Канады поступило 13 сообщений. В 2 случаях связь между приемом атипичных нейролептиков и риском развития НР была вероятной. В 6 случаях — возможной, 5 случаев не смогли оценить, в связи с отсутствием дополнительной информации.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, сентябрь 2017 г., http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_index-eng.php*

13. Лоперамид

Риск развития нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы.

Лоперамид — противодиарейное средство. Применяется в качестве симптоматической терапии острой и хронической диареи различного генеза, а также для регуляции стула у пациентов с илеостомой.

MHRA, Великобритания

MHRA опубликовало сообщение о внесении, на основании результатов пострегистрационных исследований, дополнений в инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих лоперамид, информацией о риске развития сердечно-сосудистых нежелательных реакций при приеме высоких доз лоперамида или при его злоупотреблении: удлинение интервала QT, желудочковая тахикардия типа «пируэт», сердечная недостаточность, в том числе со смертельным исходом.

Источник: *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA, август 2017 г., <https://www.gov.uk/drug-safety-update>*

Отчет подготовили сотрудники УЭБЛС