

Мониторинг безопасности лекарственных средств — международная информация

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 16 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: дулоксетин, сертралин, пароксетин, циталопрам, десвенлафаксин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, пароксетин, венлафаксин, вортиоксетин, мirtазапин, рisperидон, клозапин, арипипразол, кветиапин, оланзапин, лакосамид, габапентин, прегабалин.

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

Для цитирования: Мониторинг безопасности лекарственных средств — международная информация. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(4):211–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-211-213>

***Контактное лицо:** Шубникова Елена Владимировна; shubnikovaev@expmed.ru

Drug Safety Monitoring—International 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 limiting the use of some medicinal products and/or the need to introduce changes in patient information leaflets due to changes in the medicines' safety profiles. The analysis helped to identify 16 administrative decisions that contain information on the following medicines registered in Russia: duloxetine, sertraline, paroxetine, citalopram, desvenlafaxine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, milnacipran, paroxetine, venlafaxine, vortioxetine, mirtazapine, risperidone, clozapine, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, lacosamide, gabapentin, pregabalin.

Key words: adverse reactions; postmarketing studies; safety profile; drugs; patient information leaflet; pharmacovigilance

For citation: Drug safety monitoring—international information. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(4):211–213. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-4-211-213>

***Corresponding author:** Elena V. Shubnikova; shubnikovaev@expmed.ru

Данная информация носит справочный характер

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Антидепрессанты

Дулоксетин — ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, обладает центральным механизмом подавления болевого синдрома. Применяется для лечения депрессии, болевой формы диабетической невропатии.

В августе 2019 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «Особые указания и меры предосторожности» инструкций по медицинскому применению лекарственных средств (ЛС), содержащих дулоксетин, информацией о риске развития послеродового кровотечения¹. Обсервационное исследование показало повышенный риск послеродовых кровотечений у женщин, принимавших дулоксетин в III триместре беременности, по сравнению

с женщинами, которые не принимали дулоксетин во время беременности, — 36/1000 и 23/1000 соответственно (скорректированный относительный риск: 1,53; 95% доверительный интервал 1,08–2,18). При лечении беременных дулоксетин следует применять только в случае, если потенциальная польза оправдывает риск для плода и матери.

Сертралин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами. Применяется для лечения депрессии, обсессивно-компульсивного, панического и посттравматического стрессовых расстройств.

В мае 2019 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих сертралин, информацией о риске развития макулопатии²; в июне

¹ Cymbalta (duloxetine hydrochloride). Product Monograph Updates. Health Product InfoWatch — August 2019. Health Canada; 2019. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/health-product-infowatch/health-product-infowatch-august-2019.html#a3>

² 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

2020 г. — о риске развития микроскопического колита³.

Пароксетин — селективный ингибитор обратного захвата серотонина. Оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие. Применяется для лечения депрессии.

В марте 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих пароксетин, информацией о риске развития микроскопического колита⁴.

Циталопрам, десвенлафаксин, эсциталопрам, флуоксетин, флувоксамин, милнаципран, пароксетин, сертралин, венлафаксин, вортиоксетин — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина.

В октябре 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих эти антидепрессанты, информацией о риске развития послеродового кровотечения⁵.

Миртазапин — блокатор центральных пресинаптических и постсинаптических α_2 -адренорецепторов, усиливает центральную норадренергическую и серотонинергическую передачу. Седативное действие обусловлено блокадой гистаминовых H1-рецепторов. Блокирует серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₄-рецепторы и оказывает периферическое α_1 -адреноблокирующее действие. Применяется для лечения депрессий.

В марте 2020 г. PRAC/EMA на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении разделов «Особые указания и меры предосторожности» и «Нежелательные реакции» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих миртазапин, информацией о риске развития амнезии и DRESS-синдрома⁶.

Антипсихотические средства (нейролептики)

Рisperидон обладает высоким сродством к серотониновым 5-HT₂- и дофаминовым D₂-рецепторам.

Связывается с α_1 -адренорецепторами и, с несколько меньшей аффинностью, с гистаминовыми H₁-рецепторами и α_2 -адренорецепторами. Применяется для лечения шизофрении, поведенческих расстройств у пациентов с деменцией, маний при биполярных расстройствах.

В январе 2019 г. Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих рисперидон, информацией о риске развития сомнамбулизма⁷; в феврале 2020 г. — о риске развития синдрома Стивенса—Джонсона и токсического эпидермального некролиза⁸.

Клозапин блокирует дофаминовые рецепторы ЦНС и препятствует дофаминовой передаче в базальных ганглиях и в лимбической части переднего мозга. Оказывает слабое блокирующее действие в отношении дофаминовых D₁-, D₂-, D₃- и D₅-рецепторов и выраженное — в отношении D₄-рецепторов. Обладает холиноблокирующими, периферическими α -адренолитическими свойствами, является антагонистом гистаминергических и серотонинергических рецепторов. Применяется для лечения маниакально-депрессивного психоза, эмоциональных и поведенческих расстройств, тяжелых расстройств сна.

В январе 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих клозапин, информацией о риске развития обстипации⁹.

Арипипразол является частичным антагонистом дофаминовых D₂- и серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов и антагонистом серотониновых 5-HT₂-рецепторов. Применяется для лечения шизофрении, острых маниакальных эпизодов биполярного расстройства I типа.

В феврале 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло

³ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/257435/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf

⁴ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9–12 March 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/111214/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-march-2020-prac-meeting_en.pdf

⁵ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 28 September — 1 October 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/513083/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-28-september-1-october-2020-prac-meeting_en.pdf

⁶ PRAC recommendations on signals. Adopted at the 11–14 May 2020 PRAC meeting (EMA/PRAC/257435/2020). EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-11-14-may-2020-prac-meeting_en.pdf

⁷ RISPERDAL (NDA-020272) (RISPERIDONE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/25/2019 (SUPPL-82). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=76>

⁸ RISPERDAL (NDA-020272) (RISPERIDONE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-85). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=76>

⁹ FDA strengthens warning that untreated constipation caused by schizophrenia medicine clozapine (Clozaril) can lead to serious bowel problems. Risk increased at higher doses or when taken with other constipating medicines. 01/28/2020, FDA Drug Safety Communication. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/134733/download>

решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих арипипразол, информацией о риске развития окулогерического криза и DRESS-синдрома¹⁰.

Кветиапин проявляет высокое сродство к серотониновым 5HT₂-рецепторам, дофаминовым D₁- и D₂-рецепторам головного мозга. Обладает также высоким сродством к гистаминовым и α ₁-рецепторам и менее выраженным — к α ₂-рецепторам. Применяется для лечения острых и хронических психозов.

В феврале 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих кветиапин, информацией о риске развития острого генерализованного экземаатозного пустулеза¹¹.

Оланзапин проявляет сродство к серотониновым 5-HT_{2A/2C}-, 5HT₃-, 5-HT₆-рецепторам, D₁-, D₂-, D₃-, D₄-, D₅-дофаминовым рецепторам, блокирующим эффектом в отношении M₁-, M₂-, M₃-, M₄- и M₅-холинорецепторов; также обладает сродством к α ₁-адрено- и гистаминовым H₁-рецепторам рецепторам. Применяется для лечения шизофрении, маниакального эпизода, биполярного расстройства, депрессии.

В апреле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих оланзапин, информацией о риске развития гиперсаливации¹².

Противосудорожные препараты

Лакосамид селективно повышает медленную инактивацию натриевых потенциалзависимых каналов, уменьшая повышенную возбудимость нейрональных мембран. Кроме того, связывается с белком ответа на коллапсин-2 (collapsin response mediator protein-2, CRMP-2), который

экспрессируется в нервной системе и участвует в процессах нейрональной дифференциации и контроле аксонального роста. Применяется для лечения парциальных эпилептических припадков.

В январе 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих лакосамид, информацией о риске развития судорог¹³.

Габапентин и прегабалин — структурные аналоги гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), не обладающие ГАМК-ергическими свойствами и не влияющие на захват и метаболизм ГАМК. Взаимодействуют с α ₂- δ -субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов, снижают поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении нейропатической боли. Применяются для лечения парциальных судорог и нейропатической боли.

В декабре 2019 г. FDA предупредило о риске развития дыхательной недостаточности при совместном применении ЛС, содержащих габапентин и прегабалин, с препаратами, угнетающими функцию ЦНС (опиоиды, антидепрессанты, антигистаминные средства), а также у пациентов с заболеваниями легких (ХОБЛ) и пожилых. Анализ базы данных FDA о нежелательных реакциях (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS) и медицинской литературы 2012–2017 гг. показал, что 12 из 49 случаев развития дыхательной недостаточности на фоне приема габапентиноидов закончились летальным исходом¹⁴.

В апреле 2020 г. FDA рекомендовало дополнить инструкции по медицинскому применению ЛС, содержащих габапентин и прегабалин, информацией о риске развития дыхательной недостаточности при совместном применении с депрессантами ЦНС, а также у пациентов с заболеваниями легких (ХОБЛ)¹⁵.

*Информацию подготовили эксперты УЭБЛС
Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Кутехова Г.В.*

¹⁰ ABILIFY (NDA-021436) (ARIPRAZOLE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-44). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=38>

¹¹ SEROQUEL (NDA-020639) (QUETIAPINE FUMARATE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 02/05/2020 (SUPPL-69). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=141>

¹² ZYPREXA (NDA-020592) (OLANZAPINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/23/2020 (SUPPL-74). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=462>

¹³ VIMPAT (NDA-022253) (LACOSAMIDE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 01/09/2019 (SUPPL-41). FDA; 2019. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=919>

¹⁴ FDA warns about serious breathing problems with seizure and nerve pain medicines gabapentin (Neurontin, Gralise, Horizant) and pregabalin (Lyrica, Lyrica CR). When used with CNS depressants or in patients with lung problems. FDA; 2019. <https://www.fda.gov/media/133681/download>

¹⁵ GRALISE (NDA-022544) (GABAPENTIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/02/2020 (SUPPL-26). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2227>

LYRICA (NDA-022488) (PREGABALIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/03/2020 (SUPPL-17). FDA; 2020 <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=638>