

## 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 УЭБЛС ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволил выявить 19 административных решений, содержащих информацию о следующих лекарственных средствах, зарегистрированных в России: амикацин, тобрамицин, гентамицин, неомицин, ципрофлоксацин, делафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин, цефтриаксон, цефтаролин, рифапентин, тигециклин, бацитрацин, эртапенем, даптомицин, эритромицин, фосфомоцин, ампициллин+сульбактам, хлорохин, гидроксихлорохин.

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

### Drug Safety Monitoring Information

Analysis of administrative decisions of foreign regulatory authorities on the recall of medicines and/or the need for changes in the instructions for their medical use due to changes in the safety profile, conducted by experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products revealed 19 administrative decisions. These decisions contained information on the following medicines registered in Russia: amikacin, tobramycin, gentamicin, neomycin, ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, lomefloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin, pefloxacin, prulifloxacin, rufloxacin, ceftriaxone, ceftaroline, rifapentine, tigecycline, bacitracin, ertapenem, daptomycin, erythromycin, fosfomycin, ampicillin+sulbactam, chloroquine, hydroxychloroquine.

**Key words:** adverse reactions; postmarketing studies; security profile; drugs; instructions for medical use; pharmacovigilance

*Данная информация носит справочный характер*

#### Противомикробные и противопротозойные средства

**Аминогликозиды** — антибактериальные препараты широкого спектра действия, необратимо угнетают синтез белка на уровне рибосом у чувствительных к ним микроорганизмов.

**Амикацин.** В марте 2020 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 (ИМП ЛС), содержащих амикацин, информацией о риске развития реакции гиперчувствительности<sup>1</sup>.

**Тобрамицин.** В апреле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих тобрамицин, информацией о риске развития анафилактических реакций, многоформной эритемы, синдрома Стивенса—Джонсона<sup>2</sup>.

В январе 2021 г. Регуляторное агентство Великобритании по контролю лекарственных средств и изделий медицинского назначения (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA) приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих **гентамицин, амикацин, тобрамицин, неомицин** информацией о повышенном риске развития глухоты у пациентов с мутациями в митохондриальной ДНК, в частности с мутацией *m.1555A>G* (замена А на G в позиции 1555 гена *12S рРНК*). Рекомендовано проводить генетическое тестирование пациентов, нуждающихся в повторной или длительной терапии аминогликозидами<sup>3</sup>.

**Фторхинолоны** — антибактериальные препараты широкого спектра действия, активны в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий. Применяются для лечения инфекционных заболеваний, в том числе опасных для жизни, когда альтернативные ЛС недостаточно эффективны. В сентябре 2020 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee,

<sup>1</sup> ARIKAYCE KIT (NDA-207356) (AMIKACIN SULFATE) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 03/13/2020 (SUPPL-4). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2214>

<sup>2</sup> TOBREX (NDA-050555) (TOBRAMYCIN) Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 04/24/2020 (SUPPL-37). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2245>

<sup>3</sup> Aminoglycosides (gentamicin, amikacin, tobramycin, and neomycin): increased risk of deafness in patients with mitochondrial mutations. MHRA; 2021. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/aminoglycosides-gentamicin-amikacin-tobramycin-and-neomycin-increased-risk-of-deafness-in-patients-with-mitochondrial-mutations>

PRAC) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих **ципрофлоксацин, делафлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин, пefлоксацин, прулифлоксацин, руфлоксацин** информацией о риске развития недостаточности (регургитации) аортального и митрального клапанов, аневризмы и расслоения аорты<sup>4</sup>.

**Цефалоспорины** — бета-лактамы антибактериальные препараты, подавляют ферменты в клеточной стенке восприимчивых бактерий, нарушая синтез белков клетки, обладают преимущественной активностью в отношении стафилококков и стрептококков.

**Цефтриаксон.** В октябре 2020 г. PRAC/EMA, а в марте 2021 г. MHRA на основании результатов пострегистрационных исследований было принято решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих цефтриаксон, информацией о риске развития энцефалопатии<sup>5</sup>.

**Цефтаролин.** В сентябре 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих цефтаролин, информацией о риске развития эозинофильной пневмонии, в 2020 г. — энцефалопатии и судорог<sup>6</sup>.

### Антибактериальные препараты других групп

**Рифапентин** — циклопентильный рифамицин, ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. Применяется для лечения туберкулеза легких. В июне 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло

решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих рифапентин, информацией о риске развития синдрома Стивенса—Джонсона и DRESS-синдрома<sup>7</sup>.

**Тигециклин** — глицилциклин, ингибирует трансляцию белка у бактерий. Применяется для лечения инфекций кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии. В июле 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих тигециклин, информацией о риске развития гипоприногенемии<sup>8</sup>.

**Бацитрацин** — полипептид, ингибирует синтез клеточной оболочки бактерий, активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В декабре 2020 г. Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих бацитрацин (инъекционные формы), информацией о риске развития анафилактических реакций и нефротоксичности (в том числе почечной недостаточности)<sup>9</sup>.

**Эртапенем** — карбапенем, ингибирует биосинтез клеточной стенки бактерий, активен в отношении аэробных и факультативных анаэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. Применяется для лечения инфекций кожи, мочевыделительной системы, органов малого таза, брюшной полости, бактериальной септицемии, внебольничной пневмонии. В сентябре 2019 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих эртапенем, информацией о риске развития острого генерализованного экзантематозного пустулеза, в 2020 г. — васкулита<sup>10</sup>.

**Даптомицин** — циклический липопептид, активен только в отношении грамположительных

<sup>4</sup> PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/458924/2020). Adopted at the 31 August—3 September 2020 PRAC meeting. EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-31-august-3-september-2020-prac-meeting_en.pdf)

<sup>5</sup> PRAC recommendations on signals (EMA/PRAC/570588/2020 Corr). Adopted at the 26—29 October 2020 PRAC meeting. EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020-prac-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-26-29-october-2020-prac-meeting_en.pdf)

Summary Safety Review — Ceftriaxone-containing products. Health Canada; 2021. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00257>

<sup>6</sup> TEFLARO (NDA-200327) (CEFTAROLINE FOSAMIL). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/13/2019 (SUPPL-22); 11/27/2020 (SUPPL-25). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safety-labelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=372>

<sup>7</sup> PRIFITIN (NDA-021024) (RIFAPENTINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 06/05/2020 (SUPPL-17). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2271>

<sup>8</sup> TIGECYCLINE (NDA-211158) (TIGECYCLINE). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 07/31/2020 (SUPPL-3). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2297>

<sup>9</sup> Summary Safety Review — Bacitracin for injection products. Health Canada; 2020. <https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/summary-safety-review-detail.php?lang=en&linkID=SSR00250>

<sup>10</sup> INVANZ (NDA-021337) (ERTAPENEM SODIUM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 09/20/2019 (SUPPL-48); 12/22/2020 (SUPPL-49). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=1798>

бактерий. Применяется для лечения осложненных инфекций кожи и мягких тканей, эндокардита. В мае 2021 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих даптомицин, информацией о риске развития тубулоинтерстициального нефрита, синдрома Стивенса–Джонсона и токсического эпидермального некролиза (Синдром Лайелла)<sup>11</sup>.

**Эритромицин** — макролид, блокирует образование белков микроорганизма, обратимо связываясь с 50S субъединицей рибосом в ее донорской части. Обладает широким спектром антибактериального действия. В декабре 2020 г. MHRA принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих эритромицин, информацией о риске удлинения интервала QT. Кроме того, был установлен риск развития кровотечений при совместном применении эритромицина с ривароксабаном<sup>12</sup>.

**Фосфомицин** — производное фосфоновой кислоты, подавляет синтез клеточной стенки бактерий, имеет широкий спектр активности против грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В апреле 2020 г. ЕМА ввело ограничения на применение фосфомицина для внутривенного введения, препарат следует назначать только для лечения серьезных и трудно поддающихся лечению инфекций (сердца, легких, крови, мозга, брюшной полости, мочевыводящих путей, кожи, мягких тканей). Кроме того, ЕМА не рекомендует применять фосфомицин *per os* и внутримышечно у детей в возрасте до 12 лет, так как недостаточно данных, подтверждающих пользу для данной категории пациентов<sup>13</sup>.

**Ампициллин+сульбактам** — комбинированное антибактериальное средство широкого спектра действия. Ампициллин — антибиотик из группы полусинтетических пенициллинов, угнетает синтез белков клеточной стенки микроорганизмов. Сульбактам — необратимый ингибитор бета-лактамаз, расширяет спектр активности ампициллина

в отношении устойчивых штаммов, резистентность которых развивается под воздействием бета-лактамаз. В октябре 2020 г. FDA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих ампициллин+сульбактам, информацией о риске развития острой ишемии миокарда с инфарктом миокарда или без него, связанной с реакцией гиперчувствительности<sup>14</sup>.

**Хлорохин и гидроксихлорохин** — производные 4-аминохинолина, применяются для лечения ревматоидного артрита, системной красной волчанки и малярии. Препараты не разрешены для лечения COVID-19 (COronaVirus Disease 2019), но применялись для лечения пациентов с этим заболеванием off-label (не по утвержденным показаниям). В апреле 2020 г. FDA предупредило о риске развития нарушений сердечного ритма (желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков и удлинение интервала QT) при применении хлорохина и гидроксихлорохина для лечения COVID-19<sup>15</sup>. В ноябре 2020 г. PRAC/ЕМА на основании результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении ИМП ЛС, содержащих хлорохин и гидроксихлорохин, информацией о риске развития психических расстройств и суицидального поведения. Пациентам, у которых в процессе лечения появились проблемы с психическим здоровьем (иррациональные мысли, беспокойство, галлюцинации, депрессия, бред, мания, мысли о самоповреждении или самоубийстве), и лицам, которые заметили такие нежелательные реакции, рекомендовано незамедлительно обратиться за медицинской помощью<sup>16</sup>.

*Информацию подготовили эксперты  
Управления экспертизы безопасности  
лекарственных средств*

*ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России  
Е.В. Шубникова, Е.О. Журавлева, Н.Ю. Вельц,  
П.М. Гюлахмедова, А.А. Дружинина*

<sup>11</sup> DAPTOMYCIN (NDA-209949)(DAPTOMYCIN). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). 05/05/2021 (SUPPL-6). FDA; 2021. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=2064>

<sup>12</sup> Erythromycin: caution required due to cardiac risks (QT interval prolongation); drug interaction with rivaroxaban. MHRA; 2020. <https://www.gov.uk/drug-safety-update/erythromycin-caution-required-due-to-cardiac-risks-qt-interval-prolongation-drug-interaction-with-rivaroxaban>

<sup>13</sup> Recommendations to restrict use of fosfomycin antibiotics. Press release 27/03/2020. FDA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/recommendations-restrict-use-fosfomycin-antibiotics>

<sup>14</sup> UNASYN (NDA-050608) (AMPICILLIN SODIUM; SULBACTAM SODIUM). Safety-related Labeling Changes Approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). FDA; 2020. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/safetylabelingchanges/index.cfm?event=searchdetail.page&DrugNameID=843>

<sup>15</sup> FDA cautions against use of hydroxychloroquine or chloroquine for COVID-19 outside of the hospital setting or a clinical trial due to risk of heart rhythm problems. FDA; 2020. <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-cautions-against-use-hydroxychloroquine-or-chloroquine-covid-19-outside-hospital-setting-or>

<sup>16</sup> Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 23–26 November 2020. 27/11/2020. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-23-26-november-2020>