

2

2016

БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
"Научный центр экспертизы средств медицинского применения"
Министерства здравоохранения Российской Федерации



«Безопасность и риск фармакотерапии» —
рецензируемый научно-практический медицинский журнал.

Основан в 2013 году.
Выходит 4 раза в год.
Подписной индекс: 70988.

ISSN 2312-7621



Редакция журнала не несет ответственности
за содержание рекламных материалов.

Точка зрения авторов может не совпадать с
мнением редакции журнала.

К публикации принимаются только статьи,
подготовленные в соответствии с правилами
для авторов.

Авторские экземпляры не предусмотрены.

С текстом журнала и с правилами для авторов
можно ознакомиться на сайте журнала:
<http://journals.regmed.ru>

С подробным изложением пунктов
«Единых требований к рукописям, представляемым
в биомедицинские журналы», разработанным
Международным комитетом редакторов
медицинских журналов, в частности этических
вопросов, можно ознакомиться на сайте
www.ICMJE.org



БЕЗОПАСНОСТЬ И РИСК ФАРМАКОТЕРАПИИ

№2 2016

Апрель – июнь

Рецензируемый научно-практический журнал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Издатель

Издательский дом «Фолиум»

Главный редактор

Лехахин В. К.

Заместитель

главного редактора

Романов Б. К.

Научный редактор

Аляутдин Р. Н.

Ответственный секретарь

Дармостукова М. А.

Редакционная коллегия

Букатина Т. М.

Вельц Н. Ю.

Затолочина К. Э.

Казаков А. С.

Максимов М. Л.

Меркулов В. А.

Пастернак Е. Ю.

Снегирева И. И.

Редакционный совет

Астахова А. В. (Россия)

Исмаил Н. М. (Малайзия)

Каспаров С. (Великобритания)

Муравьев Ю. В. (Россия)

Немировский А. (США)

Олефир Ю. В. (Россия)

Стен Олссон (Швеция)

Айвор Ральф Эдвардс (Швеция)

Сеткина С. Б. (Республика Беларусь)

Спасов А. А. (Россия)

СОДЕРЖАНИЕ

К читателям 4

Обзоры и оригинальные статьи

О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина
*К. Э. Затолочина, Р. Н. Аляутдин, Е. О. Журавлева,
Е. Ю. Пастернак, М. А. Дармостукова, Е. Ю. Колесникова,
Б. К. Романов* 5

Типовой мастер-файл системы фармаконадзора (МФСФ)
*Б. К. Романов, Р. Н. Аляутдин, С. В. Глаголев,
В. А. Поливанов* 11

О повышении безопасности использования новых оральных
антикоагулянтов прямого действия
*Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова, А. С. Казаков,
Т. М. Букатина, Е. О. Журавлева, Р. Н. Аляутдин,
Б. К. Романов* 28

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2:
риск кетоацидоза
*Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц,
М. А. Дармостукова, Е. Ю. Колесникова, Р. Н. Аляутдин,
Б. К. Романов* 33

Информация о решениях зарубежных регуляторных
органов
*Т. М. Букатина, Е. Ю. Пастернак, Б. К. Романов,
Р. Н. Аляутдин, В. К. Лехахин, А. С. Казаков,
К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Е. О. Журавлева, Н. Ю. Вельц,
Г. В. Кутехова* 40

Разное

Форма извещения о побочном действии, нежелательной
реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического
эффекта лекарственного средства 43

К сведению авторов 45

Свидетельство о регистрации средства массовой информации:
ПИ № ФС77-54707 от 17 июля 2013 г.

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2
Тел.: +7 (495) 214-62-34. Факс: +7(499) 190-49-53
E-mail: Romanov@expmed.ru

Дизайн, верстка: Издательский дом «Фолиум»
Подписано в печать 01.05.2016
Тираж 200 экз.



ISSN 2312-7821

SAFETY AND RISK OF PHARMACOTHERAPY

Research and practice journal

No. **2** 2016

April – June

Founder

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation
of Medicinal Products» of the Ministry
of Health of the Russian Federation

Publisher

Folium Publishing Company

Editor-in-Chief

Lepakhin V. K.

Deputy Editor-in-Chief

Romanov B. K.

Scientific Editor

Alyautdin R. N.

Executive secretary

Darmostukova M. A.

Editorial Board

Bukatina T. M.
Velts N. Yu.
Zatolochina K. E.
Kazakov A. S.
Maximov M. L.
Merkulov V. A.
Pasternak E. Yu.
Snegireva I. I.

Editorial Council

Astakhova A. V. (Russia)
Nafeeza Mohd Ismail (Malaysia)
Kasparov Sergey (UK)
Muravyov Y. V. (Russia)
Alexander Nemirovsky (USA)
Olefir J. V. (Russia)
Sten Olsson (Sweden)
Ivor Ralph Edwards (Sweden)
Setkina S. B. (Republic of Belarus)
Spasov A. A. (Russia)

CONTENTS

Editorial 4

Reviews and original articles

On the interchangeability of calcineurine inhibitors
*K. E. Zatolochina, R. N. Alyautdin, E. O. Zhuravleva,
E. Yu. Pasternak, M. A. Darmostukova, E. Yu. Kolesnikova,
B. K. Romanov.* 5

Typical pharmacovigilance system master file (PSMF)
*B. K. Romanov, R. N. Alyautdin, S. V. Glagolev,
V. A. Polivanov* 11

On improving the safety of new direct acting oral anticoagulants
*N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov,
T. M. Bukatina, O. E. Zhuravleva, R. N. Alyautdin,
B. K. Romanov.* 28

Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk
of ketoacidosis
*T. M. Bukatina, R. N. Alyautdin, A. S. Kazakov,
N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova* 33

Information on the decisions of foreign regulatory authorities
*T. M. Bukatina, E. Yu. Pasternak, B. K. Romanov,
R. N. Alyautdin, V. K. Lepakhin, A. S. Kazakov,
K. E. Zatolochina, I. I. Snegireva, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Kolesnikova, E. O. Zhuravleva, N. Yu. Velts,
G. V. Kutekhova* 40

Other

Form of report on adverse drug reaction. 43

Information for authors. 45

Mass media registration certificate:

PI No. FS77-54707 dated 17 July 2013

Address: 127051, Moscow, Petrovsky boulevard 8-2

Tel.: +7 (495) 214-62-34. Fax: +7(499) 190-49-53

E-mail: Romanov@expmed.ru

Design, layout: Folium Publishing Company

Passed for printing 01.05.2016

Circulation of 200 copies

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГРЛС	— Государственный реестр лекарственных средств
ЕАЭС	— Европейско-Азиатский экономический союз
ЛП	— лекарственный препарат
ЛС	— лекарственное средство
МДОРЛС	— Международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата
МДР	— Международная дата регистрации
МЗ	— Министерство здравоохранения
МЗ СР	— Министерство здравоохранения и социального развития
МНН	— международное непатентованное наименование
МФСФ	— мастер-файл системы фармаконадзора
ННР	— непредвиденная нежелательная реакция
НПФ	— надлежащая практика фармаконадзора
НР	— нежелательная реакция
НЦЭСМП	— Научный центр экспертизы средств медицинского применения
НЯ	— нежелательное явление
ОПР	— отношение польза / риск
ПВО	— поствакцинальное осложнение
ПОБ	— периодический обновляемый отчет
ПОБЛС	— периодический отчет о безопасности лекарственного средства
РФ	— Российская Федерация
СД ПСС	— степень достоверности причинно-следственной связи
СНР	— серьезная нежелательная реакция
СНЯ	— серьезное нежелательное явление
ФГБУ	— Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗ	— Федеральный закон
ЦМЭБРИЛС	— Центр мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования лекарственных средств
ЦЭБЛС	— Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
АЕ	— Adverse Event (нежелательное явление)
ADR	— Adverse Drug Reaction (нежелательная лекарственная реакция)
ASR	— Annual Safety Report (Ежегодный отчет о безопасности)
CCDS	— Company Core Data Sheet (Перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения)
CCSI	— Company core safety information (Основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения)
CIOMS	— Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций по медицинским наукам)
CTD	— Common Technical Document (Общий технический документ)
DSUR	— Development Safety Update Report (Отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата)
EMA	— The European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)
FDA	— Food and Drug Administration (Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
GVP	— Good Pharmacovigilance Practice (Правила качественной практики фармаконадзора)
IBD	— International birth date (Международная дата регистрации)
ICH	— The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения)
ICSR	— Individual case safety report (Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции)
MedDRa	— Medical Dictionary for regulatory activities (словарь медицинских терминов)
OTC	— Over the counter (Препараты, отпускаемые без рецепта)
PASS	— Post-authorisation safety study (Пострегистрационное исследование безопасности)
PSMF	— Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системы фармаконадзора)
PSUR	— Periodic Safety Update Reports (Периодический отчет по безопасности лекарственного средства)
SAE	— Serious Adverse Event (серьезное нежелательное явление)
SAR	— Suspect Adverse Reaction (подозреваемая серьезная реакция)
SARR	— Suspect Adverse Reaction Report (Отчет о подозреваемой серьезной реакции, оформленный в соответствии с CIOMS-формой – Council for International Organizations of Medical Sciences – ассоциированный партнер UNESCO)
SUSAR	— Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (непредвиденная подозреваемая серьезная нежелательная реакция)

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Для субъектов обращения лекарственных средств для медицинского применения первая половина 2016 года прошла в ожидании вступления в силу новой нормативной правовой базы в сфере обращения лекарственных препаратов (включая фармаконадзор) в Российской Федерации и в государствах-членах Евразийского экономического союза.

С 1 января 2016 года вступили в силу очередные поправки в Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Существенные изменения претерпели требования к оформлению документов о системе фармаконадзора при государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации, при этом не изменились (по состоянию на момент подготовки этого материала) требования к оформлению документов при подтверждении государственной регистрации, при проведении клинических исследований и при пострегистрационном обращении лекарственных препаратов для медицинского применения в Российской Федерации.

Согласно пп. 12 п. 4 статьи 18. «Подача и рассмотрение заявления о государственной регистрации лекарственного препарата для медицинского применения», раздел документации административного характера в регистрационном досье должен включать в себя план управления рисками (данное требование распространяется только на биологические лекарственные препараты для медицинского применения) и документ о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Нормативные правовые документы, регламентирующие и разъясняющие содержа-

ние документа о системе фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата по состоянию на конец мая 2016 года еще не были утверждены.

В условиях отсутствия нормативных требований (по состоянию на момент подготовки этого материала) этот документ может быть представлен одним из трех следующих вариантов:

1. Детальное описание системы фармаконадзора (Detailed Description of the Pharmacovigilance System, DDPS). Требования к данному документу изложены в «Руководстве по организации системы мониторинга по безопасности лекарственных средств (фармаконадзора) в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений» от 05.09.2009.

2. Мастер-файл системы фармаконадзора (Pharmacovigilance system master file, PSMF). Требования к данному документу изложены в проекте Правил надлежащей практики фармаконадзора (Правила GVP для ЕАЭС), вступление в силу которых ожидается в 2016 году.

3. Документом произвольной формы, содержащим описание системы фармаконадзора держателя или владельца регистрационного удостоверения лекарственного препарата.

Рекомендуемым нами форматом в настоящее время и на перспективу является мастер-файл системы фармаконадзора, содержащий подробное описание системы фармаконадзора, применяемой держателем регистрационного удостоверения.

Информация о том, как правильно подготовить мастер-файл системы фармаконадзора представлена в этом номере нашего журнала.

*Заместитель главного редактора,
заместитель генерального директора по научной работе
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России,
доктор медицинских наук Романов Б. К.*

О ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТИ ИНГИБИТОРОВ КАЛЬЦИНЕВРИНА

К. Э. Затолочина¹, Р. Н. Аляутдин², Е. О. Журавлева², Е. Ю. Пастернак²,
М. А. Дармостукова², Е. Ю. Колесникова², Б. К. Романов²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего профессионального образования
«Российский университет дружбы народов», 117198, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 24.12.2015. Принята к печати 01.02.2016.

Резюме. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус, являются основными иммуносупрессорами при трансплантации органов, однако особенности их фармакокинетики позволяют отнести их к группе средств с узким терапевтическим диапазоном. В России используются более 10 воспроизведенных препаратов циклоспорина и такролимуса. В обзоре обсуждены проблемы взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных препаратов этих иммуносупрессоров. Рассмотрены фармакокинетические и технологические факторы, влияющие на биоэквивалентность ингибиторов кальциневрина. Представлены результаты исследований взаимозаменяемости этих препаратов в развитых странах.

Ключевые слова. Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин, такролимус, биоэквивалентность, взаимозаменяемость.

Библиографическое описание: Затолочина КЭ, Аляутдин РН, Журавлева ЕО, Пастернак ЕЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ, Романов БК. О взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (2): 7–14.

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин и такролимус являются основными иммуносупрессорами при трансплантации органов.

Вместе с тем установлено, что интервал между иммунодепрессивной и токсической дозами для этой группы препаратов очень невелик, что позволило отнести их к лекарственным препаратам (ЛП) с узким терапевтическим диапазоном [1].

Эти иммуносупрессоры были синтезированы в 70-е – 80-е годы прошлого столетия и в настоящее время в клинической практике используется значительное число воспроизведенных препаратов (ВП) этих ЛП.

Например, в России в настоящее время зарегистрированы более 10 ВП циклоспорина и такролимуса.

Поиски оптимизации финансовых затрат в трансплантологии неизбежно приводят к широкому использованию ВП.

Однако, проблемы эквивалентности и эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов остаются предметом дискуссий.

Согласно ФЗ № 429 от 22.12.2014 взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат с доказанной терапевтической эк-

вивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения.

Таким образом, биоэквивалентность ЛП является одним из основных факторов при определении взаимозаменяемости [2].

По определению FDA при оценке этого параметра доверительные интервалы исследуемых параметров (C_{max} , t_{max} и AUC) при сопоставлении воспроизведенный/оригинальный препараты (А/В; при доверительном интервале 90%) не должны выходить за пределы интервала 80%–125% (–20%/+25%) [3].

Соответствующие исследования и клинический опыт позволили использовать эти параметры как стандартные и обеспечивающие безопасность большинства воспроизведенных препаратов [4, 5].

Этот уровень достоверности используется в настоящее время во многих странах [6, 7].

В случае необходимости интервал достоверности может быть расширен до 69,84%–143,19% для высоковариабельных препара-

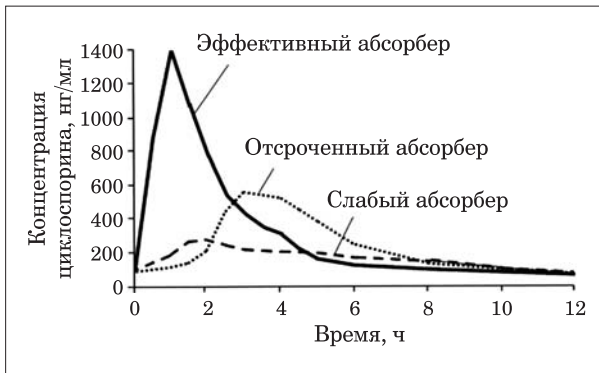


Рис. 1. Индивидуальные различия всасываемости циклоспорина

тов или сужен для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Используемые в клинической практике ВП, успешно конкурируют с оригинальными препаратами.

Так, анализ применения воспроизведенных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему за период 1984–2008 годы показал, что клиническая эффективность оригинальных и ВП не различалась [8].

Исследование включало анализ применения бета-блокаторов, диуретиков, блокаторов кальциевых каналов, клопидогрела и симвастина.

Аналогичные результаты были получены для сердечно-сосудистых препаратов с узким терапевтическим диапазоном — пропafenона, прокаинамида, варфарина [8].

Согласно фармакоэпидемиологическим исследованиям проведенным в Голландии в 2009 году 57% всех рецептурных прописей были обеспечены ВП [9].

Вместе с тем, успешное применение ВП относится не ко всем группам лекарственных препаратов.

Ингибиторы кальциневрина, циклоспорин (ЦС) и такролимус (ТЛ) относятся к ЛП с узким терапевтическим диапазоном, что априорно позволяет прогнозировать более высокие риски при замене оригинального препарата на ВП.

Например, выживаемость трансплантата после операции составляет 88% при иммуносупрессии оригинальным циклоспорином и 78% при применении ВП [10].

Не исключено, что при замене оригинального препарата на воспроизведенный для других групп ЛП возможны аналогичные различия, однако это не вызывает столь серьезных последствий.

Существенная разница при использовании оригинальных и воспроизведенных ингибиторов кальциневрина может быть вызвана несколькими причинами.

Особенности фармакокинетики. Одной из причин вариабельности фармакокинетики ингибиторов кальциневрина могут быть полиморфизмы генов, кодирующих микросомальные ферменты, участвующие в метаболизме и транспорте ЦС и ТЛ [11]. ЦС относится к высоколипофильным ЛП, с медленной и неполной абсорбцией.

Важной фармакокинетической особенностью ЦС является высокая вариабельность биодоступности, составляющая от 10% до 89%.

Влияние на всасывание препарата из ЖКТ оказывает состав пищи, присутствие желчи, состав желчи, а также секреторная активность поджелудочной железы, секреция желез двенадцатиперстной кишки и тонкого кишечника, а также моторика этого отдела кишечника [12, 13].

По скорости всасывания препарата пациенты разделяются на эффективных, слабых и отсроченных «абсорберов» (рис. 1).

Этот фактор в значительной степени учитывается при клинических испытаниях, и в меньшей степени при назначении препарата пациенту в широкой медицинской практике [14].

ЦС относится к субстратам р-гликопротеина (р-ГП) — транспортной системы, расположенной в том числе в ворсинках энтероцитов и влияющей на интерстициальную абсорбцию и метаболизм ЦС.

Основной функцией р-ГП- является обеспечение выведения липофильных соединений, проникающих через мембрану в энтероциты.

р-ГП расположен в апикальной части мембран зрелых энтероцитов и потенциально может снижать всасывание многих липофильных соединений.

ЦС относится к ингибиторам р-ГП, что приводит к изменению фармакокинетических параметров препарата.

ЦС интенсивно распределяется в периферических тканях, его V_d составляет 3–55 л/кг. В крови 41%–58% препарата связывается с эритроцитами, от 33 до 47% связаны с липопротеинами плазмы крови, а остальная часть препарата — с гранулоцитами и лимфоцитами.

В этой связи большое значение на фармакокинетику ЦС оказывает гематокрит и содержание липопротеинов в плазме крови [15].

ЦС является субстратом цитохрома P450 3A (СУР3А), частота мутаций которого довольно высока.

Так, по данным Y. Wang и соавт. (2012) у европейцев, китайцев, японцев, корейцев, африканцев частота мутаций соответственно составляет 4%–95%, 71%–76%, 71%–85%, 70%, 59%–61%.

Авторы отмечают, что мутация СУР3А4*1G достоверно увеличивала риск отторжения трансплантата у пациентов, иммуносупрессия которых вызывалась ЦС [16].

Другой ингибитор кальциневрина ТЛ также относится к липофильным соединениям и имеет схожий с ЦС фармакокинетический профиль.

Для ТЛ характерен эффект первого прохождения через печень. Метаболизм этого препарата обеспечивается ферментами СУР3А4, но в основном СУР3А5.

Полиморфизмы этих ферментов могут быть причиной различий содержания ТЛ в плазме крови у пациентов.

Li и соавт. отмечают, что это приводит к необходимости коррекции дозы ТЛ в 1,3–1,5 раза.

Полученные авторами данные показали, что при планировании применения ТЛ необходимо проведение анализа наличия полиморфизмов гена, кодирующего СУР3А5 [17].

Гены, кодирующие важный для фармакокинетики ингибиторов кальциневрина р-ГП, также имеют полиморфизмы.

Вместе с тем, мнение о влиянии полиморфизмов гена р-ГП на фармакокинетику ТЛ неоднозначно, последние исследования не подтверждают влияния этого полиморфизма на фармакокинетику ТЛ [18].

Вспомогательные вещества. Применение сурфактантов является классическим способом солюбилизации липофильных препаратов. Полисорбат 80, Кремофор LE 35 и Кремофор RH40 используются в производстве препаратов ингибиторов кальциневрина.

Следует иметь в виду, что эти сурфактанты не только способствуют растворению ЦС и ТЛ, но также способны блокировать активность рГП.

Полисорбат 80, Кремофор EL в опытах *in vitro* увеличивали всасывание липофильного

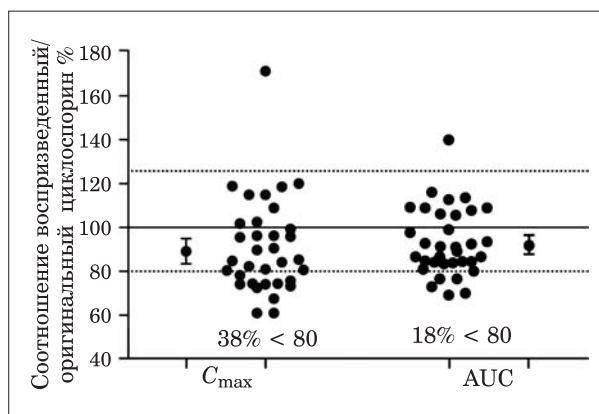


Рис. 2. Анализ биоэквивалентности препаратов циклоспорина (Jonston A., 2013)

дигоксина за счет угнетения его «выкачивания» из цитоплазмы энтероцитов.

Однако, влияние сурфактантов на всасывание ЛП может оказаться более сложным.

Показано, что Кремофор RH40 увеличивал всасывание ЛП из кишечника за счет механизма иного, чем блокада рГП. В этих экспериментах верапамил — активный блокатор рГП, не влиял на угнетающее действие Кремофора RH40 [19].

Таким, образом, используемые сурфактанты не только увеличивают растворимость ЛП, но также способны влиять на биодоступность субстратов рГП [20].

Эти соединения в различных комбинациях входят в состав лекарственных форм ЦС и ТЛ, что может быть фактором риска при замене воспроизведенных препаратов блокаторов кальциневрина.

Оценка биоэквивалентности. Фармакокинетическая вариабельность ингибиторов кальциневрина может приводить к значительному разбросу показателей C_{max} и AUC.

Однако, при оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов статистика позволяет получить оптимизированные результаты.

Иллюстрацией такой возможности может служить исследование Jonston A. Основой для анализа послужил отчет фармацевтической компании об оценке биоэквивалентности оригинального и воспроизведенного препаратов циклоспорина (А/В).

При доверительном интервале 90% показатели C_{max} и AUC находятся в интервале 80%–125%, указывая на наличие биоэквивалентности этих ЛП.

При этом анализ индивидуальных результатов выявил, что у 38% испытуемых показа-

тели C_{\max} и у 18% показатели AUC находятся вне этого интервала (рис. 2).

Сужение интервала до 90%–111,11% приведет к тому, что препараты не будут считаться эквивалентными [10].

По мнению ряда авторов используемые критерии биоэквивалентности 80%–125% при 90% доверительном интервале недостаточны для получения объективного результата в случае ЛП с узким терапевтическим диапазоном [20].

Действительно, Европейское агентство по лекарственным средствам для ЛП этой категории рекомендовало использовать при анализе параметров C_{\max} и AUC интервал 90%–111,11% [6, 21].

Вместе с тем, анализ, проведенный Molnar и соавт. показал, что в 32 исследованиях с использованием препаратов ЦС и 12 исследованиях с препаратами ТЛ несмотря на ужесточение критериев были выявлены соответственно два и три ВП, не соответствующие критериям биоэквивалентности.

Авторы считают, что в настоящее время проведено не достаточно стандартизованных полномасштабных клинических исследований, позволяющих установить реальные причины, осложняющие оценку взаимозаменяемости ингибиторов кальциневрина [22].

Таким образом, несмотря на повышение требований к критериям оценки биоэквивалентности ингибиторов кальциневрина, замена оригинальных препаратов на ВП по-прежнему остается фактором риска.

Ограниченное число исследований в этой области затрудняет прогнозирование результатов замены препаратов у конкретного пациента.

Заключение. Представленные материалы указывают на необходимость внимательного отношения к потенциальным рискам, связанным с заменой оригинальных препаратов ингибиторов кальциневрина на воспроизведенные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant.* 2009; 28: 655–60.
2. Романов БК, Бунятян НД, Олефир ЮВ и соавт. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2015;2:3–8.
3. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products — general considerations. 2003, доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
4. Theusher N. Доступно на <http://learnpkpd.com/2011/01/24/where-did-the-80-125-bioequivalence-criteria-come-from>.
5. Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. 1998 [Accessed 2010 Jan 21]. Доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>.
6. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev 5. September 2012.
7. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М., Гриф и К, 2014.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. *JAMA.* 2008;300:2514–2526.
9. Foundation for Pharmaceutical Statistics. Facts and figures 2010. The Hague, The Netherlands: February 2011. Доступно на <http://www.sfk.nl/english>.
10. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm* 2013;20:302–307.
11. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014; 70(6): 685–93.
12. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree, JB et al. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm. Res.* 1994; 11: 151–155.
13. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant Proc.* 1994; 26: 2935.
14. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation.* 1996; 62:1744.
15. Wasan KM, Ramaswamy M, Kwong M. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine. *Aaps pharmsci.* 2002. Article 30.
16. Wang Y, Zhang M, Lu F. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients. *Chinese Medical Journal.* 2012; 125: 4233–4238.
17. Cornaire G, Woodley JF, Saivin S, et al. Effect of polyoxyl 35 castor oil and Polysorbate 80 on the intestinal absorption of digoxin in vitro. *Arzneimittelforschung.* 2000; 50(6): 576–9.

18. Li Y, Yan L, Shi Y, Bai Y, et al. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Springerplus*. 2015; 4: 637.
19. Rong G, Jing L, Deng-Qing L, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2010; 42: 3455–3458.
20. Shen Q, Li X, Li W. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(4): 1044–9.
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev 1/Corr. London: January 2010.
22. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: 3163.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Затолочина Карина Эдуардовна. Ассистент кафедры общей и клинической фармакологии, канд. мед. наук

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, строение 2

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник Научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник Научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р мед. наук

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Затолочина Карина Эдуардовна,
Zatolochina@exrmed.ru

ON THE INTERCHANGEABILITY OF CALCINEURINE INHIBITORS

**K. E. Zatolochina¹, R. N. Alyautdin², E. O. Zhuravleva², E. Yu. Pasternak²,
M. A. Darmostukova², E. Yu. Kolesnikova², B. K. Romanov²**

¹ Peoples' Friendship University of Russia, 117198, Russia, Moscow

² Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Summary. Calcineurin inhibitors, cyclosporine and tacrolimus, are the main immunosuppressants used in solid organ transplantation, but the peculiarities of their pharmacokinetics allow to classify them to a group of medicines with a narrow therapeutic range. Currently in Russia more than 10 generic drugs of cyclosporine and tacrolimus are used. In this review the problem of interchangeability of cyclosporine and tacrolimus is discussed. The pharmacokinetic and technological factors that affect the bioequivalence of calcineurin inhibitors are presented.

Key words: calcineurine inhibitors, cyclosporine, tacrolimus, bioequivalence, interchangeability.

For citation: Zatolochina KE, Alyautdin RN, Zhuravleva EO, Pasternak E. Yu., Darmostukova MA, Kolesnikova EYu, Romanov BK. On the interchangeability of calcineurine inhibitors. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2016; (2): 7–14.

REFERENCES

1. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28: 655–60.
2. Romanov BK, Bunyatyan ND, Olifir YuV et al. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. Scientific centre for expert evaluation of medicinal products bulletin. 2015; 2: 3–8.
3. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry: bioavailability and bioequivalence studies for orally-administered drug products — general considerations. 2003, доступно на <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM389370.pdf>.
4. Theusher N. Доступно на <http://learnpkpd.com/2011/01/24/where-did-the-80-125-bioequivalence-criteria-come-from/>.
5. Food and Drug Administration. Therapeutic equivalence of generic drugs: letter to health practitioners. 1998 [Accessed 2010 Jan 21]. Доступно на <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/AbbreviatedNewDrugApplicationANDAGenerics/ucm073182.htm>.
6. European Medicines Agency. Committee for Human Medicinal Products. Questions & Answers: positions on specific questions addressed to the Pharmacokinetics Working Party. EMA/618604/2008 Rev 5. September 2012.
7. Guideline for drug expertise. M., Grif & K, 2014.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. *JAMA*. 2008;300:2514–2526.
9. Foundation for Pharmaceutical Statistics. Facts and figures 2010. The Hague, The Netherlands: February 2011. Доступно на <http://www.sfk.nl/english>.
10. Johnston A. Equivalence and interchangeability of narrow therapeutic index drugs in organ transplantation. *Eur J Hosp Pharm* 2013; 20: 302–307.
11. Lunde I, Bremer S, Midtvedt K et al. The influence of CYP3A, PPARA, and POR genetic variants on the pharmacokinetics of tacrolimus and cyclosporine in renal transplant recipients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):685–93.
12. Mueller EA, Kovarik JM, van Bree, JB et al. Influence of a fat-rich meal on the pharmacokinetics of a new oral formulation of cyclosporine in a crossover comparison with the market formulation. *Pharm. Res*. 1994; 11: 151–5.
13. Holt DW, Mueller EA, Kovarik JM, et al. The pharmacokinetics of Sandimmun Neoral: a new oral formulation of cyclosporine. *Transplant Proc*. 1994; 26: 2935.
14. Keown P, Landsberg D, Halloran P, et al. A randomized, prospective multicenter pharmacoepidemiologic study of cyclosporine microemulsion in stable renal graft recipients. *Transplantation*. 1996; 62:1744.
15. Wasan KM, Ramaswamy M, Kwong M. Role of plasma lipoproteins in modifying the toxic effects of water insoluble drugs: studies with cyclosporine. *Aaps pharmsci*. 2002. article 30.
16. Cornaire G, Woodley JF, Saivin S, et al. Effect of polyoxyl 35 castor oil and Polysorbate 80 on the intestinal absorption of digoxin in vitro. *Arzneimittelforschung*. 2000;50(6): 576–9.
17. Li Y, Yan L, Shi Y, Bai Y, et al. CYP3A5 and ABCB1 genotype influence tacrolimus and sirolimus pharmacokinetics in renal transplant recipients. *Springerplus*. 2015;4:637.
18. Rong G, Jing L, Deng-Qing L, et al. Influence of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on the pharmacokinetics of tacrolimus in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Proc*. 2010; 42:3455–8.
19. Shen Q, Li X, Li W. Enhanced intestinal absorption of daidzein by borneol/menthol eutectic mixture and microemulsion. *AAPS PharmSciTech*. 2011; 12(4): 1044–9.
20. Wang Y, Zhang M, Lu F. CYP3A4 genetic polymorphisms predict cyclosporine-related clinical events in Chinese renal transplant recipients. *Chinese Medical Journal*. 2012; 125: 4233–8.
21. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98. Rev 1/Corr. London: January 2010.
22. Molnar AO, Fergusson D, Tsampalieros AK. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: 3163.

AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya st., Moscow, 117198, Russian Federation
Zatolochina KE. Asst of Department of General and clinical pharmacology. PhD

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Zhuravleva EO. Research scientist of Center of Expertise of Drug Safety

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre of Expertise of drug safety

Kolesnikova EY. Senior research scientist Centre of expertise of drug safety

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products. MD, DSc (Med)

ТИПОВОЙ МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА (МФСФ)

Б. К. Романов¹, Р. Н. Аляутдин¹, С. В. Глаголев², В. А. Поливанов³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

² Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, 109074, Москва, Россия

³ Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств
Росздравнадзора, 109074, Москва, Россия

Статья поступила 04.02.2016. Принята к печати 15.04.2016.

Резюме: Представлен типовой шаблон мастер-файла системы фармаконадзора (МФСФ), разработанный авторами на основе Правил надлежащей практики фармаконадзора для стран ЕАЭС. Рассмотрены все возможные варианты описания системы фармаконадзора держателя регистрационного удостоверения лекарственного средства, возможные типы МФСФ и входящих в его состав стандартных операционных процедур. Даны практические рекомендации по подготовке и ведению МФСФ.

Ключевые слова: шаблон, мастер-файл, система фармаконадзора, МФСФ, безопасность, лекарственное средство, лекарственный препарат, фармаконадзор.

Библиографическое описание: Романов БК, Аляутдин РН, Глаголев СВ, Поливанов ВА. Типовой мастер-файл системы фармаконадзора. Безопасность и риск фармакотерапии. 2016; (2): 15–34.

В соответствии с Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС и решением ЕАЭС № 108 от 23.12.2014 о реализации этого соглашения — до 31.12.2025 все лекарственные средства, зарегистрированные в государствах-членах ЕАЭС, должны быть приведены в соответствие с едиными союзными требованиями и правилами.

Распоряжением ЕАЭК № 185 от 29.12.2015 были приняты вступающие в силу в 2016 г. Правила надлежащей практики фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP) для ЕАЭС. Правила GVP содержат раздел 3. «Мастер-файл системы фармаконадзора». Этот раздел и связанные с ним другие разделы Правил GVP для ЕАЭС содержат инфор-

мацию о Мастер-файле системы фармаконадзора (МФСФ).

На основе этой информации авторами подготовлен типовой МФСФ (шаблон) с минимально необходимыми данными, который в качестве примера содержит вымышленные названия компаний. Обязательная часть шаблона выполнена обычным шрифтом, а его переменная часть выполнена курсивом или многоточием, указывающими на необходимые сведения, или на необходимость выбора или заполнения. Типовой МФСФ рекомендуется к сведению регуляторных органов и экспертов и в качестве возможного прототипа для держателей регистрационных удостоверений ЛС.

МАСТЕР-ФАЙЛ СИСТЕМЫ ФАРМАКОНАДЗОРА

Описание системы фармаконадзора (*выбрать один из трех возможных вариантов*):

А. Одна система фармаконадзора на все лекарственные препараты держателя регистрационных удостоверений.

Б. Несколько систем фармаконадзора для лекарственных препаратов различных категорий (вакцины и т.д.) держателя регистрационных удостоверений.

В. Система фармаконадзора охватывает лекарственные препараты более чем одного держателя регистрационных удостоверений.

Номер, дата и место соглашения держателей регистрационных удостоверений на ведение мастер-файла: ...

Тип мастер-файла (*выбрать один из трех возможных вариантов*):

- А. Описание системы фармаконадзора одного лекарственного препарата.
 Б. Описание системы фармаконадзора нескольких препаратов различных категорий.
 В. Описание системы фармаконадзора всех лекарственных препаратов.

Название и номер Мастер-файла системы фармаконадзора (выбрать один из трех возможных вариантов, соответствующих типу):

А-Аспирин-Ромашка-таб. 0,5 № 10-01

Б-Аспирин-Ромашка-таб. 0,5 № 10, Парацетамол-Ромашка-таб. 0,2 № 10-01

В-Аспирин-Ромашка-таб. 0,5 № 10, Парацетамол-Ромашка-таб. 0,2 № 10,

Нисемулид-Ромашка-таб. 0,1 № 10-01

Версия Мастер-файла системы фармаконадзора:

001-2016-01-20 (№ «1» от «20» января 2016 г.).

Ранее внесенные изменения в мастер-файл:

№ п/п	Версия мастер-файла	Дата внесения изменения	Тип изменения (а-г)*
1			
2			
3			

* Типы изменений, о которых следует незамедлительно информировать уполномоченное лицо по фармаконадзору (УЛФ):

а) изменения в мастер-файле системы фармаконадзора или его местонахождения, которые должны сообщаться в регуляторные органы;

б) добавление корректирующих и/или предупредительных мероприятий в мастер-файл системы фармаконадзора (например, по результатам аудитов и инспекций) и управление отклонениями от процессов, указанных в системе управления качеством системы фармаконадзора;

в) изменения, внесенные в содержащуюся в мастер-файле информацию, которые удовлетворяют критериям надлежащего контроля системы фармаконадзора (в рамках мощности системы, функционирования и соблюдения требований);

г) изменения в установленной договоренности о представлении мастер-файла системы фармаконадзора в регуляторные органы (если изменения не вносились — в ячейках таблицы указывается «изменения не вносились»)

РЕГУЛЯТОРНЫМ ОРГАНАМ, КОНФИДЕНЦИАЛЬНО!

Информация, содержащаяся в настоящем Мастер-файле системы фармаконадзора, официально наделена правом исключительного пользования и подлежит защите в случае несанкционированного ее разглашения в соответствии с действующим законодательством. Все страницы настоящего документа содержат конфиденциальную информацию. Если документ не адресован именно вам, или вы не являетесь его полномочным получателем, настоятельно рекомендуем не использовать, не распространять, не публиковать, не копировать и не хранить данную информацию в электронном виде без получения письменного разрешения со стороны владельца авторского права.

Авторское право и право собственности: ООО «Ромашка» (2016).

Глобальная доступность информации о безопасности лекарственных препаратов, зарегистрированных в государствах-членах ЕАЭС обеспечена указанием местонахождения постоянно поддерживаемого Мастер-файла системы фармаконадзора (основное место осуществления деятельности по фармаконадзору уполномоченным лицом по фармаконадзору): ООО «Ромашка».

Веб-адрес: www.romashka.ru

Юридический адрес: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.

Физический (фактический) адрес: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.

Контактный телефон; факс; E-mail: 8(903)0000000; 8(499)0000000; GVP@romashka.ru

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

ГРЛС	— Государственный реестр лекарственных средств
ЕАЭС	— Европейско-Азиатский экономический союз
ЛП	— лекарственный препарат
ЛС	— лекарственное средство
МДОРЛС	— Международная дата одобрения разрабатываемого лекарственного препарата
МДР	— Международная дата регистрации
МЗ	— Министерство здравоохранения
МЗ СР	— Министерство здравоохранения и социального развития
МНН	— международное непатентованное наименование
МФСФ	— мастер-файл системы фармаконадзора
ННР	— непредвиденная нежелательная реакция
НПФ	— надлежащая практика фармаконадзора
НР	— нежелательная реакция
НЦЭСМП	— Научный центр экспертизы средств медицинского применения
НЯ	— нежелательное явление
ОПР	— отношение польза / риск
ПВО	— поствакцинальное осложнение
ПОБ	— периодический обновляемый отчет
ПОБЛС	— периодический отчет о безопасности лекарственного средства
РФ	— Российская Федерация
СД ПСС	— степень достоверности причинно-следственной связи
СНР	— серьезная нежелательная реакция
СНЯ	— серьезное нежелательное явление
ФГБУ	— Федеральное государственное бюджетное учреждение
ФЗ	— Федеральный закон
ЦМЭБРИЛС	— Центр мониторинга эффективности, безопасности и рационального использования лекарственных средств
ЦЭБЛС	— Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
АЕ	— Adverse Event (нежелательное явление)
ADR	— Adverse Drug Reaction (нежелательная лекарственная реакция)
ASR	— Annual Safety Report (Ежегодный отчет о безопасности)
CCDS	— Company Core Data Sheet (Перечень основных данных по лекарственному препарату держателя регистрационного удостоверения)
CCSI	— Company core safety information (Основная информация по безопасности держателя регистрационного удостоверения)
CIOMS	— Council for International Organizations of Medical Sciences (Совет международных организаций по медицинским наукам)
CTD	— Common Technical Document (Общий технический документ)
DSUR	— Development Safety Update Report (Отчет по безопасности разрабатываемого лекарственного препарата)
EMA	— The European Medicines Agency (Европейское агентство по лекарственным средствам)
FDA	— Food and Drug Administration (Управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США)
GVP	— Good Pharmacovigilance Practice (Правила качественной практики фармаконадзора)
IBD	— International birth date (Международная дата регистрации)
ICH	— The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения)
ICSR	— Individual case safety report (Индивидуальное сообщение о нежелательной реакции)
MedDRa	— Medical Dictionary for regulatory activities (словарь медицинских терминов)
OTC	— Over the counter (Препараты, отпускаемые без рецепта)
PASS	— Post-authorisation safety study (Пострегистрационное исследование безопасности)
PSMF	— Pharmacovigilance system master file (Мастер-файл системы фармаконадзора)
PSUR	— Periodic Safety Update Reports (Периодический отчет по безопасности лекарственного средства)
SAE	— Serious Adverse Event (серьезное нежелательное явление)
SAR	— Suspect Adverse Reaction (подозреваемая серьезная реакция)
SARR	— Suspect Adverse Reaction Report (Отчет о подозреваемой серьезной реакции, оформленный в соответствии с CIOMS-формой – Council for International Organizations of Medical Sciences — ассоциированный партнер UNESCO)
SUSAR	— Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (непредвиденная подозреваемая серьезная нежелательная реакция)

Оглавление

	Стр.
<i>Обязательная информация</i>	6
1. УЛФ, ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в МФСФ	7
2. Организационная структура держателя регистрационного удостоверения	10
3. Деятельность по фармаконадзору, передаваемая на аутсорсинг	11
4. Источники получения данных по безопасности	13
5. Компьютерные системы и базы данных	15
6. Процессы	15
7. Применение системы фармаконадзора	20
8. Система качества	21
9. Аудит	21
<i>Приложения *</i>	23
Приложение 1. Письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям законодательства	23
Приложение 2. Соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата	23
Приложение 3. Соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками	23
Приложение 4. Иные коммерческие соглашения	23
Приложение 5. Оказание услуг по фармаконадзору – УЛФ	23
Приложение 6. Оказание услуг по фармаконадзору – ввод данных по безопасности	23
Приложение 7. Оказание услуг по фармаконадзору – подготовка ПОБ	23
Приложение 8. Оказание услуг по фармаконадзору – представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде	23
Приложение 9. Оказание услуг по фармаконадзору – оценка данных по безопасности	23
Приложение 10. Оказание услуг по фармаконадзору – делегирование деятельности по МФСФ	23
Приложение 11. Лицензии на приобретенное программное обеспечение	24
Приложение 12. СОП «Мониторинг данных по фармаконадзору»	24
Приложение 13. СОП «Минимизация риска»	24
Приложение 14. СОП «Оценка данных по безопасности»	24
Приложение 15. СОП «Оценка информации по профилю безопасности лекарственного препарата»	24
Приложение 16. СОП «Экспресс-отчетность по безопасности лекарственных препаратов»	24
Приложение 17. СОП «Периодическая отчетность по безопасности лекарственных препаратов»	24
Приложение 18. СОП «Взаимосвязи с уполномоченными регуляторными органами»	24
Приложение 19. СОП «Информирование потребителей о лекарственных препаратах»	24
Приложение 20. План по качеству	24
Приложение 21. Документы, подтверждающие обучение УЛФ	24
Приложение 22. Отчеты по аудиту	24
Приложение 23. Отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий	25
Приложение 24. Документы и отчеты по средствам и оборудованию	25
Приложение 25. Отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер	25
Приложение 26. Документ, определяющий иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами	25
Приложение 27. План обеспечения непрерывности процесса	25
Приложение 28. Рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями законодательства	25
Приложение 29. Перечень лекарственных препаратов	25

* — Нумерация приложений указывается в порядке их упоминания в МФСФ.

ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1. УЛФ, ответственное за создание и ведение системы фармаконадзора, описанной в МФСФ

1.1. Описание обязанностей, гарантирующих наличие у УЛФ полномочий по системе фармаконадзора с целью обеспечения соответствия регуляторным требованиям.

1.1.1. Обязанности УЛФ, являющегося физическим лицом, определяются должностной инструкцией УЛФ.

1.1.2. В отношении ЛП, на которые распространяется система фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений, УЛФ имеет следующие обязанности:

- УЛФ, назначенное держателем регистрационных удостоверений, должно иметь соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору.

- УЛФ должно иметь навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспертизы или иметь доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика и быть в постоянном распоряжении держателя регистрационных удостоверений.

- УЛФ должно проживать и работать в одном из государств-членов ЕАЭС (в которых зарегистрированы лекарственные препараты).

- УЛФ отвечает за создание и функционирование системы фармаконадзора держателя регистрационных удостоверений и, следовательно, имеет достаточно полномочий для оказания влияния на осуществление деятельности по фармаконадзору и систему качества системы фармаконадзора, содействие, соблюдение и повышение уровня соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

- УЛФ должно обладать полномочиями и ответственностью в отношении мастер-файла системы фармаконадзора с тем, чтобы обеспечивать и повышать уровень соблюдения требований законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза.

- УЛФ обязано выполнять обзор профилей безопасности ЛП и чрезвычайных ситуаций по изменению профилей безопасности;

- УЛФ обязано владеть полной информацией об условиях и обязанностях, установленных при выдаче регистрационных удостоверений, и других обязательствах, имеющих отношение к безопасности или безопасному применению ЛП;

- УЛФ обязано владеть полной информацией о мерах минимизации рисков;

- УЛФ обязано принимать участие в изучении и утверждении протоколов пострегистрационных исследований безопасности;

- УЛФ обязано владеть полной информацией о пострегистрационных исследованиях по безопасности, проведение которых назначено уполномоченным органом государств-членов, включая результаты таких исследований;

- УЛФ обязано дополнять планы управления рисками;

- УЛФ обязано обеспечивать выполнение функций по фармаконадзору и представлять все документы, имеющие отношение к фармаконадзору, согласно требованиям законодательства государств-членов, международных договоров и актов, составляющих право Союза;

- УЛФ обязано обеспечивать необходимое качество, включая точность и полноту, данных по фармаконадзору, представляемых в уполномоченные органы государств-членов;

- УЛФ обязано представлять полные и своевременные ответы на запросы уполномоченных органов государств-членов о представлении дополнительной информации, необходимой для оценки пользы и риска ЛП;

- УЛФ обязано представлять любую информацию, имеющую отношение к оценке соотношения «польза – риск», в уполномоченные органы государств-членов;

- УЛФ обязано оказывать помощь в подготовке регуляторных мер в ответ на чрезвычайные ситуации безопасности (например, изменения в рекомендациях по медицинскому применению, срочные ограничения и доведение информации до пациентов и медицинских работников);

- УЛФ обязано функционировать в качестве единого контактного лица по фармаконадзору для уполномоченных органов государств-членов, а также в качестве контактного лица для инспекций по фармаконадзору с обеспечением 24-часового доступа.

- УЛФ обязано осуществлять контроль функционирования всех аспектов системы фармаконадзора, включая ее систему качества (например, стандартные операционные процедуры, контрактные договоренности, операции по базе данных, выполнение требований системы качества, соблюдение требований к представлению данных в части полноты и своевременности, представлению периодических обновляемых отчетов по безопасности, отчетов об аудитах и к обучению персонала по фармаконадзору).

- УЛФ обязано располагать информацией о валидационном статусе базы данных нежелательных реакций на лекарственные препараты, включая все выявленные в ходе валидации недочеты и предпринятые корректирующие действия.

- УЛФ обязано располагать информацией обо всех существенных изменениях, внесенных в базу данных (например, изменения, которые могут оказать влияние на деятельность по фармаконадзору).

- УЛФ обязано осуществлять контроль функционирования всей системы и профилей безопасности всех лекарственных препаратов при делегировании выполнения специфических заданий под своим наблюдением лицам с соответствующей квалификацией и обучением, например, осуществление деятельности в качестве экспертов по безопасности определенных лекарственных препаратов. Такое делегирование выполняемых функций должно быть надлежащим образом документировано.

1.2. Краткое резюме с основной информацией о роли УЛФ.

Держатель регистрационного удостоверения должен назначить и иметь в постоянном распоряжении УЛФ в государствах-членах, обладающее требуемой квалификацией.

Держатель регистрационных удостоверений сообщает фамилию и контактную информацию об УЛФ в уполномоченные органы государств-членов. При изменении данной информации держатель регистрационных удостоверений должен проинформировать уполномоченные органы государств-членов в срок, устанавливаемый законодательством государств-членов.

В каждой системе фармаконадзора может быть только одно УЛФ.

Услуги УЛФ может использовать более одного держателя регистрационных удостоверений в общих или отдельных системах фармаконадзора, или лицо может выполнять функции УЛФ более чем для одной системы фармаконадзора одного держателя регистрационных удостоверений при условии, что УЛФ в состоянии выполнять все свои обязанности.

В дополнение к назначению УЛФ уполномоченные органы государств-членов вправе требовать назначения контактного лица по фармаконадзору на национальном уровне, подчиненного УЛФ. Контактное лицо на национальном уровне может выполнять функции УЛФ.

Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ достаточные полномочия по управлению деятельностью по фармаконадзору и системой качества.

Держатель регистрационного удостоверения предоставляет УЛФ доступ к МФСФ, а также соответствующие полномочия и обеспечивает получение информации о любых изменениях в мастер-файле.

Полномочия, касающиеся системы фармаконадзора и МФСФ, должны позволять УЛФ вносить изменения в систему, планы управления рисками, а также в подготовку регулирующих действий в ответ на чрезвычайные ситуации по изменению профиля безопасности.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает наличие всех систем и процессов, позволяющих УЛФ выполнять возложенные на него обязанности.

С этой целью держатель регистрационного удостоверения разрабатывает механизмы, при помощи которых УЛФ получает всю необходимую информацию и имеет доступ ко всем данным, которые ему могут потребоваться, например:

- информация о чрезвычайных ситуациях по изменениям профиля безопасности и другая информация в отношении оценки соотношения «польза – риск» лекарственных препаратов, на которые распространяется система фармаконадзора;

- информация о продолжающихся и закончившихся клинических исследованиях и прочих исследованиях, о которых знает держатель регистрационного удостоверения и которые могут иметь отношение к безопасности лекарственных препаратов;

– информация из иных источников, кроме источников держателя регистрационного удостоверения, например, источников, с которыми держатель регистрационного удостоверения имеет контрактные договоренности;

– процедуры фармаконадзора, которые разрабатывает держатель регистрационного удостоверения на каждом уровне с целью обеспечения согласованности и соблюдения требований в пределах организации.

УЛФ получает информацию от руководящего персонала о результатах постоянных обзоров системы качества и предпринятых мерах, данные о соответствии требованиям, планируемыми аудитам системы фармаконадзора.

УЛФ имеет полномочия инициировать аудит в случае необходимости.

Руководящий персонал предоставляет УЛФ копию плана корректирующих и предупредительных мероприятий после каждого аудита, чтобы УЛФ могло убедиться в принятии соответствующих корректирующих мероприятий.

Держатель регистрационного удостоверения обеспечивает возможность получения информации УЛФ из базы данных нежелательных реакций, имеющейся в его распоряжении.

Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора перед тем, как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты должны надлежащим образом документироваться.

1.3. Контактная информация об УЛФ:

Иванов Иван Иванович.

Почтовый (фактический) адрес: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д.1.

Телефон; факс; E-mail: 8(903)0000000; 8(499)0000000; GVP@romashka.ru

Рабочий (фактический) адрес: 141100, Россия, МО, г. Мытищи, ул. Мира, д. 1.

1.4. Информация о применении резервных соглашений в случае отсутствия УЛФ.

В случае делегирования определенных задач УЛФ иному исполнителю перечень делегированных задач включается в приложения с указанием описания делегированной деятельности и лиц, которым она была делегирована.

1.5. Описание квалификации и опыта УЛФ, имеющих отношение к деятельности по фармаконадзору.

1.5.1. Квалификация УЛФ.

1.5.1.1. УЛФ имеет соответствующие теоретические и практические знания по осуществлению деятельности по фармаконадзору. УЛФ имеет навыки управления системами фармаконадзора, а также проведения экспертизы или иметь доступ к проведению экспертизы в таких областях, как медицина, фармацевтические науки, а также эпидемиология и биостатистика.

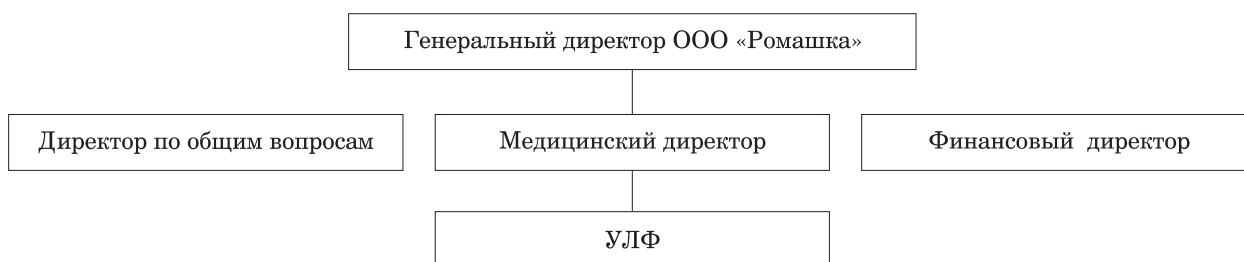
1.5.1.2. Держатель регистрационного удостоверения проводит обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора перед тем, как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты надлежащим образом документированы.

1.5.2. Опыт УЛФ

УЛФ имеет достаточный опыт работы, имеющей отношение к деятельности по фармаконадзору.

2. Организационная структура держателя регистрационного удостоверения.

2.1. Организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения УЛФ в организации.



2.2. Адрес места нахождения, по которому осуществляется деятельность по фармаконадзору, включая сбор и оценку индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, ввод сообщений в базу данных по безопасности, подготовку периодического обновляемого отчета по безопасности, выявление и анализ сигналов, ведение планов управления рисками, управление проведением предрегистрационных и пострегистрационных исследований и управление изменениями, вносимыми в информацию по безопасности лекарственного препарата.

Веб-адрес: *www. GVPromashka.ru*

Адрес местонахождения: *100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.*

1. Деятельность по фармаконадзору, передаваемая на аутсорсинг ООО «Ромашка» не осуществляет деятельность и (или) услуг по выполнению обязательств по фармаконадзору, переданных на аутсорсинг.

или

а. Подтверждение взаимосвязи с другими организационными структурами

i. Соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата. Выносится в Приложения (если есть)

ii. Соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками. Выносится в Приложения (если есть).

iii. Иные коммерческие соглашения. Выносится в Приложения (если есть)

б. Местонахождение имеющихся соглашений о деятельности по фармаконадзору, передаваемой на аутсорсинг.

Адрес местонахождения: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.

с. Описание системы имеющихся соглашений о деятельности по фармаконадзору, передаваемой на аутсорсинг.

Участвующие стороны	Принятые обязательства	Лекарственные препараты, по которым осуществляется фармаконадзор	Государства-члены, на территориях которых осуществляется фармаконадзор
1. ООО «Перец»	ООО «Перец» осуществляет деятельность по совместному маркетингу ЛП ООО «Ромашка»	Ромашка™ РУ № 000001 от 01.01.2016	Российская Федерация Республика Беларусь Республика Казахстан
2. ООО «Фиалка»	ООО «Фиалка» осуществляет оказание услуг по фармаконадзору для ООО «Ромашка»	Все ЛП, разработчиком и держателем регистрационных удостоверений на которые является ООО «Ромашка»	Российская Федерация Республика Беларусь Республика Казахстан
3. ООО «Роза»	ООО «Роза» осуществляет аудит системы фармаконадзора ООО «Ромашка»	Все ЛП, разработчиком и держателем регистрационных удостоверений на которые является ООО «Ромашка»	Российская Федерация Республика Беларусь Республика Казахстан
4. ООО «Дурман»	ООО «Дурман» осуществляет техническое обеспечение системы фармаконадзора ООО «Ромашка»	Все ЛП, разработчиком и держателем регистрационных удостоверений на которые является ООО «Ромашка»	Российская Федерация Республика Беларусь Республика Казахстан

3.1. Копии подписанных соглашений о деятельности, переданной на аутсорсинг.

3.1.1. Оказание услуг по фармаконадзору — УЛФ. Выносится в Приложения (если есть)

.....

3.1.2. Оказание услуг по фармаконадзору — ввод данных по безопасности. Выносится в Приложения (если есть)

.....

3.1.3. Оказание услуг по фармаконадзору — подготовка ПООБ. Выносится в Приложения (если есть)

.....

3.1.4. Оказание услуг по фармаконадзору — представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде.

Выносится в Приложения (если есть)

.....

3.1.5. Оказание услуг по фармаконадзору — оценка данных по безопасности.

Выносится в Приложения (если есть)

.....

3.1.6. Оказание услуг по фармаконадзору — делегирование деятельности по МФСФ
Выносится в Приложения (если есть)

.....

4. Источники получения данных по безопасности.

4.1. Сбор сообщений, получаемых по запросу, и спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные в ЕАЭС.

Место нахождения медицинской информации о сборе индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты, зарегистрированные в ЕАЭС:

1. Российская Федерация: деятельность по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на все лекарственные препараты, зарегистрированные в ЕАЭС осуществляется в медицинском отделе ООО «Ромашка».

Веб-адрес: www.romashka.ru

Юридический адрес: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.

Физический (фактический) адрес: 100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.

Контактный телефон; факс; E-mail: 8(903)0000000; 8(499)0000000; GVP@romashka.ru

2. Республика Беларусь: деятельность по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на все лекарственные препараты, зарегистрированные в ЕАЭС осуществляется в медицинском отделе ООО «Ромашка-Беларусь».

Веб-адрес: www.romashka.by

Юридический адрес: 220008, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости, д. 20.

Физический адрес: 220030, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Немига, д. 1.

Контактный телефон; факс; E-mail: +375(17)2099074; +375(17)2099074; GVP@romashka.by

3. Республика Казахстан: деятельность по сбору индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях на все лекарственные препараты, зарегистрированные в ЕАЭС осуществляется в медицинском отделе ООО «Ромашка-Казахстан».

Веб-адрес: www.romashka.kz

Юридический адрес: 010000, Республика Казахстан, г. Астана, ул. Кенесары, д. 66.

Физический адрес: 050010, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Кабанбай батыра, д. 69.

Контактный телефон; факс; E-mail: +7 (727) 2919512; +7 (727) 2919513; GVP@romashka.kz

Информация о третьих сторонах:

- партнеры по лицензии: ...
- местные дистрибьюторские соглашения: ...
- местные маркетинговые соглашения: ...

4.2. Список текущих исследований, регистров, программ поддержки или наблюдений, спонсируемых держателем регистрационного удостоверения.

4.2.1. Интервенционные исследования, регистры, программы поддержки или наблюдений

№	Статус (проводится или завершено в течение последних 2 лет)	Государство	Лекарственный препарат	Основная цель (название протокола)
Исследования, регистры, программы поддержки или наблюдений не проводятся				

4.2.2. Неинтервенционные исследования, регистры, программы поддержки или наблюдений.

№	Статус (проводится или завершено в течение последних 2 лет)	Государство	Лекарственный препарат	Основная цель (название протокола)
1	Проводится	Россия	Аспирин-Ромашка-таб. 0,5 №10-01	Клиническая апробация «Повышение клинической эффективности лечения у больных ишемической болезнью сердца»
2	Завершено в 2015 г.	Россия	Аспирин-Ромашка-таб. 0,5 № 10-01	Клиническая апробация «Повышение клинической эффективности лечения у больных ОРВИ»

4.3. Компьютерные системы и базы данных.

4.3.1. Расположение компьютерных систем и баз данных.

Компьютерные системы и базы данных, используемые для получения, верификации, представления информации по безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам расположены в *офисе ООО «Ромашка»*.

Веб-адрес: *www.romashka.ru*

Юридический адрес: *100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д. 1.*

Физический (фактический) адрес: *100100, Россия, г. Москва, ул. Мира, д.1.*

Контактный телефон; факс; E-mail: *8(903)0000000; 8(499)0000000; GVP@romashka.ru*

4.3.2. Функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных.

Функциональные возможности и эксплуатационная ответственность за компьютерные системы и базы данных обеспечивают получение, верификацию, представление информации по безопасности и оценки ее соответствия поставленным задачам надлежащим образом применимо к деятельности по фармаконадзору с полным объемом компьютеризации в рамках системы фармаконадзора. Валидация функциональных возможностей компьютерной системы основана на *имеющейся лицензии на приобретенное программное обеспечение (Microsoft Windows, Microsoft Office)*. Смена контроля *не осуществляется*. Структура испытаний – в рамках срока гарантийной поддержки производителей компьютерных систем и баз данных. Резервные процедуры и архивы электронных данных, необходимые для соблюдения требований фармаконадзора, и имеющаяся документация — *резервное копирование электронных данных осуществляется 1 раз в 12.00 каждый рабочий день*.

Система на бумажных носителях (когда электронная система используется только для срочного представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях) — *описываются управление и механизмы, используемые для обеспечения целостности и доступа к данным осуществляются на основе принятой номенклатуры дел держателя регистрационно-го удостоверения*.

5. Процессы.

5.1. Целями процессов по обеспечению качества системы фармаконадзора являются:

- выполнение постоянного мониторинга данных по фармаконадзору (*обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Мониторинг данных по фармаконадзору»*);
- разработка и внедрение мер минимизации риска при определении их необходимости (*обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Минимизация риска»*);
- надлежащая оценка данных по безопасности вне зависимости от источника их получения (со стороны пациентов, медицинских и фармацевтических работников, опубликованных в медицинской литературе, выявленных в ходе пострегистрационных исследований) (*обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Оценка данных по безопасности»*);
- выполнение научной оценки всей информации по профилю безопасности лекарственного препарата, включая информацию о нежелательных реакциях, развившихся в том числе при применении не в соответствии с утвержденной общей характеристикой лекарственного препа-

рата (далее — ОХЛП) или инструкцией по медицинскому применению (листочком-вкладышем) *(обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Оценка информации по профилю безопасности лекарственного препарата»);*

– выполнение требований законодательства по представлению в уполномоченный орган государства-члена информации о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности лекарственных препаратов. С целью надлежащего выполнения данной функции и обеспечения качества, целостности и полноты представляемой информации, надлежащей валидации сигналов, а также исключения дублирования сообщений должны быть разработаны и внедрены соответствующие стандартные операционные процедуры *(обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Экспресс-отчетность по безопасности лекарственных препаратов», и СОП «Периодическая отчетность по безопасности лекарственных препаратов»);*

– обеспечение эффективной взаимосвязи с уполномоченными органами государств-членов, включая информирование об изменениях профиля безопасности лекарственных препаратов и новых рисках, мастер-файле системы фармаконадзора, системы управления рисками, мер минимизации риска, периодического обновляемого отчета по безопасности, корректировочных и предупредительных мерах, пострегистрационных исследованиях по безопасности *(обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Взаимосвязи с уполномоченными регуляторными органами»);*

– обеспечение соответствия информации о лекарственных препаратах (ОХЛП, ИМП (ЛВ)) современному уровню научных знаний; обеспечение медицинских работников и пациентов информацией по безопасности *(обеспечено разработкой, внедрением и поддержанием СОП «Информирование потребителей о лекарственных препаратах»).*

5.2. Документация системы качества.

5.2.1. Руководства и процедуры в письменной форме.

5.2.1.1. План по качеству.

План по качеству определяет основные цели системы качества и процессы, которые должны быть внедрены для достижения поставленных целей.

В качестве плана по качеству используется актуальная версия Плана по качеству ООО «Ромашка» на текущий год.

5.2.1.2. Руководство по качеству.

Процедуры по качеству представляют собой описание установленного порядка выполнения процессов и могут иметь форму стандартных операционных процедур и рабочих инструкций или руководств.

Руководство по качеству определяет область распространения системы качества, процессы системы качества и их взаимосвязь.

В качестве основного Руководства по качеству используется актуальная версия Правил надлежащей практики фармаконадзора (GVP) для Евразийского экономического союза (ЕАЭС) с официального веб-сайта Коллегии Евразийской экономической комиссии (ЕАЭК): <http://www.eurasiancommission.org>.

5.2.1.3. Отчеты по качеству.

Отчеты по качеству включают в себя полученные результаты работы системы либо подтверждения выполняемой деятельности.

Подготовка отчетов по качеству осуществляется в рамках системы менеджмента качества ООО «Ромашка».

5.2.1.4. Документация по организационной структуре и обязанностям персонала.

Организационная структура держателя регистрационного удостоверения, включая указание положения УЛФ в организации представлена в разделе 2.1 настоящего МФСФ.

Обязанности УЛФ представлены в разделе 1.1 настоящего МФСФ.

5.2.1.5. План обучения и отчеты по проведенному обучению.

Согласно п. 1.5.1.2 настоящего МФСФ — держатель регистрационного удостоверения проводит обучение УЛФ в области своей системы фармаконадзора перед тем, как УЛФ займет должность уполномоченного лица. Обучение и его результаты надлежащим образом докумен-

тированы – имеются документы, подтверждающие прохождение УЛФ тематического семинара по безопасности лекарств.

5.2.1.6. Инструкции по соответствию процессов управления.

.....

5.2.1.7. Инструкции по критическим процессам фармаконадзора, включая обеспечение непрерывности процесса.

.....

5.2.1.8. Индикаторы выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторинга надлежащего выполнения функций по фармаконадзору.

К индикаторам выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторинга надлежащего выполнения функций по фармаконадзору относятся:

1. Внесение информации о всех выявленных случаях побочного действия ГЛС в базу данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор и в базу данных ООО «Ромашка».

2. Внесение информации о всех выявленных случаях СНЯ при проведении клинических исследований в базу данных АИС-Росздравнадзор-МКИ БЛС и в базу данных ООО «Ромашка».

3. Отправка письмом информации о всех выявленных случаях СНЯ при проведении клинических исследований в Минздрав России (для Совета по Этике).

4. Внесение всех ПОБ в базу данных АИС-Росздравнадзор-Фармаконадзор и в базу данных ООО «Ромашка».

5. Внесение всех РОБ в базу данных АИС-Росздравнадзор-МКИ БЛС и в базу данных ООО «Ромашка».

5.2.1.9. Отчеты по аудиту и последующему аудиту системы качества включая полученные данные и результаты.

.....

5.2.1.10. Методы мониторинга эффективности функционирования системы качества.

Методы мониторинга эффективности функционирования системы качества и, в частности, ее способность выполнения задач системы качества основаны на оценке индикаторов выполнения процессов, которые используются для постоянного мониторинга надлежащего выполнения функций.

5.2.1.11. Отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий.

.....

5.2.1.12. Документы и отчеты по средствам и оборудованию, включая проверку функциональных свойств, деятельность по квалификации и валидации, которые подтверждают выполнение всех стадий, предусмотренных соответствующими требованиями, протоколами и процедурами;

.....

5.2.1.13. Отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер.

.....

5.3. Дополнительная документация по системе качества держателя регистрационного удостоверения.

Держатель регистрационного удостоверения должен утвердить в виде документа в письменной форме организационную структуру, определяющую иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами.

.....

5.4. План обеспечения непрерывности процесса.

План обеспечения непрерывности процесса включает в себя:

– определение событий, которые могут существенно повлиять на персонал организации в целом либо на структуры и процессы фармаконадзора в частности;

– резервные системы на случай необходимости экстренного обмена информацией внутри организации, с другими организациями, выполняющими функции по фармаконадзору, с другими разработчиками, держателями регистрационных удостоверений и уполномоченными органами государств-членов.

5.5. Описание процессов, процедур обработки и регистрации данных при выполнении деятельности по фармаконадзору.

.....

5.5.1. Постоянный мониторинг соотношения «польза – риск» лекарственного препарата

.....

5.5.2. Результат оценки и процесс принятия решения о соответствующих мерах

.....

5.5.3. Процесс генерирования, верификации и оценки сигналов, получение выходных данных из баз данных по безопасности, обмен данными с клиническими отделами и т.д.

.....

5.5.4. Система управления рисками и мониторинг результатов внедрения мер минимизации рисков.

В случае если в этом процессе задействовано несколько подразделений, порядок их взаимодействия определяется письменными процедурами или соглашениями;

.....

5.5.5. Сбор, верификация, получение последующей информации, оценка и представление информации об индивидуальных случаях нежелательных реакций.

В процедурах по данному разделу должно быть четкое разграничение локальных и международных видов деятельности.

.....

5.5.6. Планирование, составление и представление периодических обновляемых отчетов по безопасности.

.....

5.5.7. Представление потребителям, медицинским работникам и в уполномоченные органы государств-членов информации о проблемах по безопасности;

.....

5.5.8. Внесение изменений, касающихся безопасности, в ОХЛП и ИМП (ЛВ).

Процедуры должны охватывать внутренний и внешний обмен данными.

.....

6. Применение системы фармаконадзора.

Мониторинг функционирования системы фармаконадзора ООО «Ромашка» проводится непрерывно. Контроль основных результатов осуществляется методами фармаконадзора согласно п. 6.2.1.8. настоящего МФСФ.

6.1. Оценка правильности представления индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях.

Рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями законодательства государств-членов, могут быть представлены после получения из регуляторных органов результатов запроса об информации по случаям НР и отчетам по безопасности.

6.2. Описание контрольных показателей, используемых для контроля качества представленной информации и деятельности по фармаконадзору.

6.2.1. Информация, полученная от уполномоченных регуляторных органов.

ООО «Ромашка» не получало информацию от уполномоченных органов государств-членов в отношении качества представления сообщений о нежелательных реакциях, ПОВ или другие представляемые данные.

6.2.1. Анализ своевременности представления ПОВ в уполномоченные регуляторные органы.

Последние ПОВ в уполномоченные органы представлялись ООО «Ромашка» своевременно.

6.2.2. Анализ своевременности внесения изменений по безопасности по сравнению с установленными конечными сроками.

Изменения по безопасности вносились своевременно, до достижения установленных конечных сроков.

Необходимые изменения по безопасности, которые были выявлены, но еще не были поданы в уполномоченный орган — *дата и описание, если имеются.*

6.2.3. Анализ выполнения обязательств согласно плану управления рисками либо других обязательств или требований, имеющих отношение к фармаконадзору.

ООО «Ромашка» выполняет все обязательства (в соответствующих случаях) согласно плану управления рисками, имеющих отношение к фармаконадзору.

6.2.4. Описание и пояснение цели применения системы фармаконадзора.

Цель применения системы фармаконадзора ООО «Ромашка» - выявление, оценка и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов ООО «Ромашка».

7. Система качества.

Описание системы управления качеством в рамках структуры организации и применения системы качества в фармаконадзоре является составной частью системы качества ООО «Ромашка».

Документально оформленные процедуры и процессы, имеющие отношение к деятельности по фармаконадзору, с указанием их взаимосвязи с другими функциями и подходами к оценке процедур также является составной частью системы качества ООО «Ромашка».

Список этих документов содержит номер документа, наименование, дату вступления в силу (для стандартных операционных процедур, рабочих инструкций, руководств и т.д.) и описание доступа к документам. Указаны стандартные операционные процедуры, принадлежащие провайдером услуг и другим третьим сторонам.

Управление ресурсами в ходе осуществления деятельности по фармаконадзору осуществляется руководством ООО «Ромашка» с учетом штатной расстановки сотрудников, участвующих в осуществлении деятельности по фармаконадзору.

Место хранения квалификационных документов сотрудников — ООО «Ромашка».

Места нахождения персонала — на рабочем месте в рабочее время.

Обучение сотрудников проводится на основании программы внутреннего и внешнего обучения, место хранения документов об обучении — ООО «Ромашка».

Инструкции по критическим процессам являются составной частью системы качества ООО «Ромашка».

Персонал ООО «Ромашка» соответствующим образом обучен осуществлению деятельности по фармаконадзору. Это касается не только персонала в подразделениях фармаконадзора, но и лиц, которые могут получать сообщения по безопасности.

8. Аудит.

8.1. Планирование аудита системы обеспечения качества в системе фармаконадзора осуществляется в ООО «Ромашка» следующими двумя методами:

– *планово: с периодичностью, регламентированной законодательством.*

– *внепланово: по указанию уполномоченных регуляторных органов, либо при получении информации о предстоящем инспекторате системы фармаконадзора ООО «Ромашка» (до проведения инспектората).*

8.2. Запланированные и завершённые аудиты системы фармаконадзора:

№	Даты (начала и завершения)	Область проведения аудита специфические виды деятельности по фармаконадзору или места выполнения функций по фармаконадзору	Состояние завершения	Операционные области взаимодействия, имеющие отношение к выполнению обязательств
1	<i>Завершен</i>	...
2

8.3. Комментарии по аудитам, в ходе которых были получены значимые результаты.

В перечне проведенных аудитов должны быть указаны результаты, которые были оценены как существенные или критические, а также краткое описание плана корректирующих или предупредительных действий с конечными сроками исполнения.

Должна быть указана ссылка на полный отчет о проведенном аудите, документы с планом корректирующих и предупредительных мер.

Комментарии, корректирующие и предупредительные меры, а также информация о нахождении отчета о проведении аудита должны быть включены в мастер-файл системы фармаконадзора до тех пор, пока не будут в полной мере осуществлены корректирующие и (или) предупредительные действия, то есть комментарии удаляются только после того, как будут продемонстрированы результаты осуществления корректирующих действий и (или) представлено подтверждение (в том числе независимой стороной) значительного улучшения системы.

8.4. Процессы регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений.

Описание процессов регистрации, обработки и устранения выявленных в системе управления качеством отклонений в качестве средства управления системой фармаконадзора и обеспечения основания для проведения аудита или инспекции являются составной частью системы менеджмента качества ООО «Ромашка».

ПРИЛОЖЕНИЯ

	<i>Приложение 1</i>
Письменные соглашения с описанием функций и обязанностей по мастер-файлу системы фармаконадзора, его представлению и поддержанию, а также осуществлению фармаконадзора согласно требованиям законодательства.	
	<i>Приложение 2</i>
Соглашение о совместном маркетинге лекарственного препарата	
	<i>Приложение 3</i>
Соглашение о выполнении деятельности по фармаконадзору подрядчиками	
	<i>Приложение 4</i>
Иные коммерческие соглашения	
	<i>Приложение 5</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — УЛФ	
	<i>Приложение 6</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — ввод данных по безопасности	
	<i>Приложение 7</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — подготовка ПОБ	
	<i>Приложение 8</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — представление индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях в электронном виде	
	<i>Приложение 9</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — оценка данных по безопасности	
	<i>Приложение 10</i>
Оказание услуг по фармаконадзору — делегирование деятельности по МФСФ	
	<i>Приложение 11</i>
Лицензии на приобретенное программное обеспечение	
	<i>Приложение 12</i>
СОП «Мониторинг данных по фармаконадзору»	
	<i>Приложение 13</i>
СОП «Минимизация риска»	
	<i>Приложение 14</i>
СОП «Оценка данных по безопасности»	

СОП «Оценка информации по профилю безопасности лекарственного препарата»	Приложение 15
СОП «Экспресс-отчетность по безопасности лекарственных препаратов»	Приложение 16
СОП «Периодическая отчетность по безопасности лекарственных препаратов»	Приложение 17
СОП «Взаимосвязи с уполномоченными регуляторными органами»	Приложение 18
СОП «Информирование потребителей о лекарственных препаратах»	Приложение 19
План по качеству	Приложение 20
Документы, подтверждающие обучение УЛФ	Приложение 21
Отчеты по аудиту	Приложение 22
Отчеты по результатам выполненных процедур по фармаконадзору, подтверждающие выполнение предусмотренных этапов и действий	Приложение 23
Документы и отчеты по средствам и оборудованию	Приложение 24
Отчеты, подтверждающие контроль отклонений от установленной системы качества, принятие предупредительных и корректирующих мероприятий, оценку эффективности принятых мер	Приложение 25
Документ, определяющий иерархическую взаимосвязь управляющего и контролирующего персонала, а также обязанности и функции персонала, систему управления ресурсами	Приложение 26
План обеспечения непрерывности процесса	Приложение 27
Рисунки (графики), подтверждающие своевременность представления информации в соответствии с требованиями законодательства	Приложение 28
Перечень лекарственных препаратов	Приложение 29

Перечень лекарственных препаратов, которые зарегистрированы ООО «Ромашка» в государствах-членах и в третьих государствах, на которые распространяется мастер-файл системы фармаконадзора, включая наименования лекарственных препаратов, международные непатентованные наименования действующих веществ и наименование государства, в котором действует регистрационное удостоверение, номера регистрационных удостоверений:

.....

Перечень должен быть структурирован согласно действующим веществам, и в соответствующих случаях должен содержать указание на существование специфических требований к контролю безопасности лекарственного препарата (например, введение мер минимизации рисков, описанных в плане управления рисками).

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, строение 2

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р мед. наук.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения, Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Глаголев Сергей Владимирович. Начальник отдела мониторинга эффективности и безопасности медицинской продукции, канд. мед. наук

Центр по мониторингу эффективного, безопасного и рационального использования лекарственных средств Росздравнадзора, Российская Федерация, 109074, Москва, Славянская площадь, 4/2

Поливанов Виталий Анатольевич. Директор

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Романов Борис Константинович
Romanov@expmed.ru

TYPICAL PHARMACOVIGILANCE SYSTEM MASTER FILE (PSMF)

B. K. Romanov¹, R. N. Alyautdin¹, S. V. Glagolev², V. A. Polivanov³

¹ *Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow*

² *Roszdraznador of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow*

³ *Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational Use of Medicinal Products
Roszdraznador of the Russian Federation, 109074, Russia, Moscow*

Abstract. *The typical pharmacovigilance system master file (PSMF) is presented. MPSF was created on the basis of the Rules of good pharmacovigilance practice for the members of Eurasian economic Union countries. Possible ways of the description of the pharmacovigilance system, all the possible types of MPSP and constituent standard operating procedures are considered. Practical recommendations on preparation and using of MFSF are given.*

Key words: *typical, safety, pharmacovigilance system master file, pharmacovigilance system, master file, drug, medicinal products, pharmacovigilance.*

For citation: *Romanov BK, Alyautdin RN, Glagolev SV, Polivanov VA. Typical pharmacovigilance system master file (PSMF). Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2016; (2): 15–34.*

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 8/2 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Center of Expert Evaluation of Medical Application Products, MD, DSc (Med)

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhS, DSc, prof.

Roszdraznador of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Glagolev SV. Director of Center for Monitoring of Effective and Safety of Medicinal Products. PhD.

Center for Monitoring of Effective, Safety and Rational use of Medicinal Products, Roszdraznador of the Russian Federation, Slavjanskaja sq. 4/1, Moscow, 109074, Russian Federation

Polivanov VA. Director of Center

О ПОВЫШЕНИИ БЕЗОПАСНОСТИ НОВЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ ПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова, А. С. Казаков, Т. М. Букатина,
Е. О. Журавлева, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127051, Москва, Россия*

Статья поступила 04.04.2016. Принята к печати 11.04.2016

Резюме: *Одной из основных причин смертности и инвалидности в мире являются тромботические заболевания, эффективным средством профилактики которых являются антикоагулянты. Вместе с тем, использование антикоагулянтов сопровождается высоким риском развития кровотечений, в том числе и фатальных. Безопасность антикоагулянтов во многом определяется наличием антидотов. Оральные антикоагулянты прямого действия до настоящего времени не имели специфических антагонистов. Идаруцизумаб в настоящее время является специфическим антагонистом дабигатрана, что увеличивает безопасность использования последнего.*

Ключевые слова: *риск развития кровотечений, дабигатран, антидот, идаруцизумаб.*

Библиографическое описание: *Вельц НЮ, Дармостукова МА, Казаков АС, Букатина ТМ, Журавлева ЕО, Аляутдин РН, Романов БК. О повышении безопасности использования новых оральных антикоагулянтов прямого действия. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2): 35–40.*

Тромботические осложнения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями являются одной из основных причин инвалидности и смертности во всем мире.

Использование антикоагулянтов в настоящее время — это единственный эффективный метод профилактики тромбозов, имеющий бесспорные доказательства их эффективности при первичной и вторичной профилактике тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском их развития и, прежде всего, ишемического инсульта. Наибольшей доказательной базой по эффективности в настоящее время обладает варфарин, который многие годы оставался единственным препаратом группы антикоагулянтов непрямого действия и фактически не имел альтернативы как средство профилактики тромбоэмболических осложнений.

Использование варфарина имеет множество особенностей: назначение препарата и дальнейший контроль необходимо осуществлять с помощью периодического определения МНО, тщательно соблюдать специфическую диету и учитывать взаимодействие варфарина с другими лекарственными препаратами. Также для варфарина характерны длительный латентный период и значительная про-

должительность действия. Кроме того, существует проблема резистентности и широкого диапазона индивидуальной чувствительности [1].

Несмотря на разработанные схемы подбора дозы варфарина, основной опасностью при его назначении является риск кровотечений, которые развиваются почти в 26% случаев, из них «серьезные» (т.е. приводящие к смерти, госпитализации или ее продлению) в том числе фатальные — почти в 4,2% [2].

В последние несколько лет были созданы три новых оральных антикоагулянта (НОАК) с механизмом действия, принципиально отличным от непрямых антикоагулянтов — дабигатран, ривароксабан и апиксабан. Дабигатран является избирательным прямым ингибитором тромбина, ривароксабан и апиксабан относятся к избирательным прямым антагонистам активированного X фактора свертывания крови. Эти препараты отличаются большей предсказуемостью действия и не требуют индивидуального подбора дозы и регулярного контроля показателей, характеризующих состояние свертывающей системы крови при повседневном использовании, соблюдения диеты, имеют короткий латентный период и меньший период полувыведения.

Как и варфарин, все они снижают общий риск развития ишемического инсульта, однако кровотечение при их применении остается основной опасностью [3].

На основании клинических исследований, которые включали более 50000 пациентов со всего мира, FDA США пришло к выводу, что все три препарата были либо эквивалентны, либо более эффективны, чем варфарин в предотвращении ишемических инсультов, с приемлемым риском кровотечения. На настоящий момент нет единого мнения о том, что какой-либо из НОАК является более эффективным и/или безопасным, предпочтительность того или иного из них в клинической терапии определяется множеством факторов.

Дабигатран был первым за последние 50 лет новым пероральным антикоагулянтом, одобренным после варфарина. После того, как он появился на рынке, дабигатран стал активно использоваться и в настоящее время его ежегодный мировой оборот превышает 1 млрд. \$. Но вместе с ростом продаж дабигатрана начали появляться опасения по поводу фатальных кровотечений, особенно у пожилых людей, которые имеют более высокий риск развития этого грозного осложнения.

К концу 2011 года в регуляторных органах накопилось достаточно большое количество сообщений о случаях тяжелых кровотечений и смертности среди пациентов, принимавших дабигатран. В докладе QuarterWatch были проанализированы все неблагоприятные события, представленные в системе отчетности FDA США в 2011 году. Было зарегистрировано 2367 сообщений о кровотечении и 542 случая смерти пациентов, получавших дабигатран [4].

Несомненно, при использовании препарата в клинической практике факторы риска кровотечений могут контролироваться сложнее, чем в условиях клинических исследований. В ходе таких исследований производят регулярный контроль МНО, даже если пациент не входит в группу испытуемого препарата, а в клинической практике нет подобной необходимости. НОАК не имеют тех ограничений, которые присущи варфарину, что позволяет расширить группу пациентов. Так, новые антикоагулянты часто назначаются пожилым людям, у которых более высокий риск развития кровотечений. Также дополнительное повышение риска геморрагических

осложнений возможно в момент перехода с приема варфарина на НОАК.

Внутричерепные кровоизлияния — основная причина смертельных исходов всех геморрагических осложнений на фоне приема антикоагулянтов. В случае приема пероральных антикоагулянтов кровоизлияние протекает тяжелее спонтанного и ассоциировано с большим риском смерти. Это связано с возрастанием длительности кровотечения и большим объемом гематомы в сравнении со спонтанным кровоизлиянием. Спонтанная гематома в среднем продолжает увеличиваться в размерах в течение 6 ч, коагулопатическая — в течение 24 ч [5].

Несмотря на то, что на фоне приема «новых» антикоагулянтов интракраниальных кровоизлияний происходит меньше, их тяжесть сопоставима с варфарин-ассоциированными осложнениями, и частота фатального исхода (по крайней мере, в течение 30 суток после события) одинакова независимо от вида антикоагулянта.

Так, доля фатальных кровоизлияний в исследовании RE-LY в 2012 году на фоне приема варфарина составила 36%, 110 мг дабигатрана — 41%, 150 мг дабигатрана — 35% [6].

В 2013 году FDA завершило сравнительное исследование антикоагулянтных препаратов дабигатран и варфарин. Специалисты ведомства оценивали безопасность ЛС по показателям риска ишемического инсульта, внутричерепного и желудочно-кишечного кровотечений, инфаркта миокарда и смерти.

В исследование были включены пожилые пациенты, начавшие принимать дабигатран или варфарин через шесть месяцев после диагностирования фибрилляции предсердий. Все 134 тыс. человек (37,5 тыс. человеко-лет наблюдений) получали медицинскую помощь в рамках федеральной программы медицинского страхования Medicare.

Изучив информацию об обращении пациентов за медпомощью, специалисты FDA пришли к выводу, что на фоне приема дабигатрана, по сравнению с варфарином, у больных чаще развивается гастроинтестинальное кровотечение (34,2 и 26,5 случая на тысячу человеко-лет соответственно), но риск ишемического инсульта (11,3 и 13,9), внутричерепного кровотечения (3,3 и 9,6) и смерти (32,6 и 37,8) ниже, чем при приеме варфарина. Вероятность инфаркта миокарда на фоне приема дабигатрана и варфарина находится

на одном уровне, отмечается в отчете экспертов [7].

В России дабигатран зарегистрирован в 2010 году. По данным АИС Росздравнадзора с момента регистрации до марта 2016 года было выявлено 330 случаев нежелательных реакций при применении данного лекарственного средства, 43 из которых являлись кровотечениями. Наиболее часто у больных развивалось кровотечение различных отделов ЖКТ — 14 (32,56%), носовое — 8 (18,6%) и послеоперационное кровотечение — 7 (16,28%). Зарегистрирован 1 случай внутричерепного кровотечения, что составляет 2,33%. 5 случаев (11,62%) закончились летальным исходом.

Те не менее, дабигатран оказался высокоэффективным ЛС при профилактике ишемических инсультов у пациентов с мерцательной аритмией. В 2013 году FDA, а также Европейское агентство лекарственных средств (ЕМА) повторно подтвердили положительный профиль польза – риск препарата дабигатрана, и заявили, что этот лекарственный препарат обеспечивает важные преимущества для здоровья пациентов при надлежащем применении [8].

Вместе с тем, безопасность антикоагулянтов во многом определяется наличием антидотов, способных быстро и эффективно устранять возникающие геморрагические осложнения.

Для варфарина антидотом является витамин К, который способен снизить воздействие данного антикоагулянта на свертывающую систему крови. Отсутствие антагонистов новых оральных антикоагулянтов прямого действия в значительной степени снижало профиль их безопасности.

В июне 2015 года на Конгрессе Международного общества по тромбозу и гемостазу были представлены результаты промежуточного анализа III фазы клинического исследования, нового препарата идаруцизумаб (Praxbind), который приводит к быстрой и полной нейтрализации эффекта дабигатрана и сохраняется как минимум в течение 12 ч после применения.

Идаруцизумаб — это гуманизированный фрагмент антител, или Fab-специфический агент, разработанный для купирования эффектов дабигатрана. Идаруцизумаб связывается специфично только с молекулами дабигатрана, нейтрализуя его антикоагулянтный эффект, не влияя на каскад коагуляции [9].

Были изучены безопасность и эффективность идаруцизумаба в трех рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаниях, включающих 283 здоровых добровольца, принимающих дабигатран. У здоровых добровольцев, которым был назначен идаруцизумаб, было немедленное снижение концентрации дабигатрана в крови, продолжающееся в течение не менее 24 часов. В этом исследовании, наиболее распространенным побочным эффектом от использования Praxbind была головная боль.

В другое исследование были включены 123 пациента, принимающих дабигатран, которые получали Praxbind из-за неконтролируемого кровотечения или потому, что они нуждались в срочной операции. Было показано, что эффект антикоагулянта дабигатран был полностью устранен у 89% пациентов в течение четырех часов с момента получения Praxbind. В этом исследовании наиболее частыми побочными эффектами были гипокалиемия, спутанность сознания, запор, лихорадка и пневмония.

В 2015 г. идаруцизумаб был представлен в соответствии со схемой ускоренной регистрации в FDA США, ЕМА и Управление здравоохранения Канады для применения пациентами, которым требуется срочное купирование действия дабигатрана. FDA США предоставило идаруцизумабу статус орфанного препарата и признало его применение инновационным решением [10].

Идаруцизумаб в настоящее время является единственным специфическим средством для купирования действия антикоагулянтов, представленным органам регулирования. Берингер Ингельхайм планирует зарегистрировать препарат идаруцизумаб во всех странах, в которых лицензирован дабигатран, так и наличие специфического антидота увеличивает безопасность использования дабигатрана в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Задионченко ВС. Место Варфарина в лечении и профилактике тромбоемболий. Русский медицинский журнал. 2011; 26: 1648–1657.
2. Steiner T, Rosand J, Diringer M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke, 2006; 37(1): 256–262.
3. Ellis, F. Unger Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. [Электронный ресурс]: F. Ellis. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm405148.htm> (дата обращения: 28.03.2016).
4. Donati M. The dabigatran case: the importance of transparency [Электронный ресурс]: Department

of Medical and Surgical Sciences, Pharmacology Unit, University of Bologna Focus Farmacovigilanza [Сайт]. URL: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/dabigatran-case-importance-transparency> (дата обращения: 29.03.2016).

5. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. *The Neurohospitalist*, 2011; 1(3): 148–159.
6. Cohen, D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses [Электронный ресурс]. URL: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/761385/5> (дата обращения: 28.03.2016).
7. Neale, T. Pradaxa Safety as Expected in New FDA Study [Электронный ресурс]: URL: <http://www.mdrpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/45758> (дата обращения: 28.03.2016).
8. As the benefits and safety of Pradaxa® (dabigatran etexilate) are once again confirmed, Boehringer Ingelheim continues to look for new ways for Pradaxa® to help more patients [Электронный ресурс]. URL: https://www.boehringer-ingelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/15_may_2014_dabigatranetexilate.html (дата обращения: 28.03.2016).
9. Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Алпатов АН и соавт. Лекарственные препараты моноклональных антител нового поколения (проблемы и перспективы). *Биопрепараты* 2015; (1): 21–35.
10. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa: Praxbind approved for specific emergency situations [пресс-релиз]. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm> (дата обращения: 29.03.2016).

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Вельц Наталья Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Казakov Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Журавлева Евгения Олеговна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Аляутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, д-р. мед. наук

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Вельц Наталья Юрьевна,
Velts@expmed.ru

ON IMPROVING THE SAFETY OF NEW DIRECT ACTING ORAL ANTICOAGULANTS

**N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova, A. S. Kazakov, T. M. Bukatina,
O. E. Zhuravleva, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov**

*Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Russia, Moscow*

Abstract: *One of the main causes of death and disability in the world are the thrombotic complications. Using of anticoagulants is the effective method of preventing of these life-threatening conditions. However, the use of anticoagulants involves a significant risk of the bleeding. Safety of anticoagulants predominately are determined by the availability of specific antidotes. Until now new oral directly acting anticoagulants do not have any specific antagonists. Idarutsizumab is the dabigatran-specific antagonist which increases its safety.*

Key words: *the risk of bleeding, dabigatran, antidote, idarutsizumab.*

For citation: *Velts NYu, Darmostukova MA, Kazakov AS, Bukatina TM, Zhuravleva OE, Alyautdin RN, Romanov BK. On improving the safety of new direct acting oral anticoagulants. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2016; (2): 35–40.*

REFERENCES

1. Zadionchenko, VS. Instead of warfarin in the treatment and prevention of thromboembolic. Russian Medical Journal. 2011; 26: 1648–1657.
2. Steiner T, Rosand J, Diring M. Intracerebral hemorrhage associated with oral anticoagulant therapy: current practices and unresolved questions. Stroke, 2006; 37(1): 256–262.
3. Ellis, F. Unger Atrial fibrillation and new oral anticoagulant drugs. [Electronic resource]: URL: <http://www.fda.gov/Drugs/NewsEvents/ucm405148.htm> (Cited: 28.03.2016).
4. Donati, M. The dabigatran case: the importance of transparency [Electronic resource]. URL: <http://www.pharmaco-vigilance.eu/content/dabigatran-case-importance-transparency> (Cited: 29.03.2016).
5. Aguilar MI, Brott TG. Update in Intracerebral Hemorrhage. The Neurohospitalist. 2011; 1(3): 148–159.
6. Cohen, D. Dabigatran: how the drug company withheld important analyses [Electronic resource]. URL: <http://www.bmj.com/bmj/section-pdf/761385/5> (Cited: 28.03.2016).
7. Neale, T. Pradaxa Safety as Expected in New FDA Study [Electronic resource]. URL: <http://www.medpagetoday.com/Cardiology/Arrhythmias/45758> (Cited: 28.03.2016).
8. As the benefits and safety of Pradaxa® (dabigatran etexilate) are once again confirmed, Boehringer Ingelheim continues to look for new ways for Pradaxa® to help more patients [Electronic resource]. URL: https://www.boehringer-ingenelheim.com/news/news_releases/press_releases/2014/15_may_2014_dabigatranetexilate.html (Cited: 28.03.2016).
9. Avdeeva ZhI, Soldatov AA, Alpatova NA et al. Preparations of next generation monoclonal antibodies (issues and prospects). Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (1): 21–35.
10. FDA approves Praxbind, the first reversal agent for the anticoagulant Pradaxa: Praxbind approved for specific emergency situations [press release]. [Electronic resource]. URL: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm467300.htm>. (Cited: 29.03.2016).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation

Velts NYu. Research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Bukatina TM. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety. PhD.

Zhuravleva OE. Research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of the Centre of expertise of drug safety. MD, PhD, DSc (Med), Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Application Products, PhD, DSc (Med).

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2: РИСК КЕТОАЦИДОЗА

Т. М. Букатина, А. С. Казаков, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Колесникова, Р. Н. Аляутдин, Б. К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127051, Москва, Россия

Статья поступила 10.04.2016. Принята к печати 21.04.2016

Резюме: Ингибиторы SGLT2 образуют новый класс гипогликемических препаратов. Несмотря на благоприятные фармакокинетические свойства, на данный момент существует неоднозначное мнение относительно их безопасности. Это связано с увеличением количества сообщений в FDA и EMA о риске развития серьезной нежелательной реакции – кетоацидоза, который не указан в инструкции в числе возможных побочных эффектов. На фоне терапии ингибиторами SGLT2 кетоацидоз у пациентов с сахарным диабетом 2 типа развивается на фоне умеренного повышения уровня глюкозы (200 мг/дл/11,1 ммоль/л). В статье рассматриваются сообщения о кетоацидозе, обусловленном угнетением SGLT2 и описываются предположительные внутренние патофизиологические механизмы, связанные с этим классом лекарственных средств.

Ключевые слова: ингибиторы SGLT2, кетоацидоз, сахарный диабет 2 типа, механизмы.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Казаков АС, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Колесникова ЕЮ., Аляутдин РН, Романов БК.. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2: риск кетоацидоза. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (2):40–47.

Селективные ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) образуют новую группу гипогликемических лекарственных средств, действие которых связано с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках за счет обратимой блокады специфических транспортных систем.

Первым представителем этой фармакологической группы препаратов стал дапаглифлозин, зарегистрированный в Европе в ноябре 2012 г. в качестве дополнительного средства к диете и физическим упражнениям в комбинации с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин, а также для применения в виде монотерапии у больных диабетом при непереносимости метформина. В 2013 году FDA США одобрило канаглифлозин, а в 2014 году эмпаглифлозин и дапаглифлозин для терапии сахарного диабета 2 типа [1, 2].

Лекарственные средства этой группы на данный момент разрешены для применения в качестве монотерапии или в комбинации с метформином, препаратами сульфонилмочевины (СМ), пиоглитазоном или инсулином у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [3]. Ингибиторы SGLT2 рекомендованы в качестве дополнения к метформину наряду с други-

ми препаратами, такими как СМ, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП 4), производных тиазолидиндиона и базального инсулина. Также ингибиторы SGLT2 могут использоваться как второй дополнительный препарат к указанным выше [4].

У большинства пациентов с сахарным диабетом 2 типа имеет место прогрессирующее ухудшение функции бета-клеток, что делает необходимым последующее добавление инсулина [5].

Показано, что за 6-летний период у ~53% пациентов, получавших препараты СМ, стала необходима дополнительная терапия инсулином.

Комбинирование инсулина с пероральными антидиабетическими препаратами, такими как СМ, метформин или пиоглитазон позволяет снизить дозу инсулина. Метформин может предотвращать увеличение веса, связанное с инсулином при использовании этой комбинации.

Рекомендуется прекращать назначение СМ при использовании базальной дозы инсулина и при увеличении прандиального инсулина [6].

Производные СМ могут вызвать увеличение веса и увеличение риска гипогликемии

при использовании в сочетании с инсулином. Комбинирование тиазолидиндиона с инсулином связано с увеличением веса, отеками и повышенным риском развития застойной сердечной недостаточности [7]. В настоящее время комбинированная терапия инкретинами, агонистами GLP-1 рецепторов, ингибиторами DPP4 и инсулином обеспечивает контроль уровня глюкозы, массы тела, и дозы инсулина [4].

Новая группа лекарственных веществ, ингибиторы SGLT2, обладают благоприятными свойствами, которые теоретически делают их почти идеальными средствами для использования с инсулином: возможность перорального введения, существенное снижение уровня гемоглобина A1c (HbA1c), снижение веса и систолического артериального давления.

Применение препаратов этой группы выявило их превосходство по сравнению со стандартным лечением пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний. У здоровых взрослых людей фильтруется почками каждый день приблизительно 180 г глюкозы, практически все из которых реабсорбируются и возвращаются в кровоток. Это достигается за счет активности связанных с натрием транспортных белков SGLT2 и SGLT1, расположенных в проксимальных извитых канальцах почек [1]. Эти белки связаны с мембраной клеток и способны транспортировать глюкозу против градиента концентрации. Основная часть отфильтрованной глюкозы (до 90%) поглощается SGLT2 в проксимальной части канальцев (сегменты 1 и 2). SGLT2 имеет низкое сродство к глюкозе, но высокую транспортную емкость за счет их значительной плотности, поэтому может транспортировать глюкозу в клетки канальца достаточно быстро. Оставшаяся в моче глюкоза реабсорбируется SGLT1, который расположен дистальнее вдоль канальца. SGLT1 имеет высокое сродство к глюкозе, но низкую транспортную мощность. Это определяет функцию SGLT1 как «чистильщика», дополняющего функции SGLT2 и транспортирующего в клетки эпителия около 10% профильтрованной глюкозы. Действие SGLT2 и SGLT1 не зависит от инсулина. Поглощаемая клетками эпителия почечных канальцев глюкоза возвращается в кровь через системы облегченного транспорта глюкозы, известные как GLUT4 [8, 9]. Система SGLT не зависит от инсулина, в отличие от GLUT4.

При сахарном диабете повышение уровня глюкозы в плазме крови приводит к увеличению количества отфильтрованной в первичную мочу глюкозы до уровня, когда транспортные возможности белков SGLT2 и SGLT1 достигают насыщения и реабсорбция глюкозы обеспечивается на максимальной мощности. Любое дальнейшее увеличение содержания глюкозы в плазме крови, например, как в случае неконтролируемого сахарного диабета 2 типа, приводит к избытку глюкозы в фильтрате. При этом транспортные системы апикальной мембраны не в состоянии вернуть в кровь всю профильтрованную из плазмы глюкозу, что приводит к развитию глюкозурии. Порог глюкозурии является переменной величиной, но обычно появление глюкозы в моче наблюдается при ее концентрации в плазме крови приблизительно 200 мг/дл. У здоровых людей, порог появления глюкозы в моче обычно не превышает, однако в литературе описана редкая патология — семейная почечная глюкозурия, вызванная утратой функции транспортной системы в результате мутации в гене SGLT2. Эта генетическая патология протекает, как правило, бессимптомно и не связана с развитием диабета [10, 11].

При диабете 2 типа повышение уровня глюкозы в крови обусловлено ее поступлением из печени, и реабсорбцией в почках, значительно более выраженной по сравнению с нормой. Реабсорбция глюкозы в почках на фоне диабета может возрастать и превышать на 20% показатели в норме. Это приводит к тому, что на фоне выраженной гипергликемии глюкоза в моче может не определяться. При диабете отмечена повышенная экспрессия мРНК SGLT2.

Таким образом, блокада транспортной системы SGLT2 вносит вклад в снижение уровня глюкозы в крови.

В Российской Федерации в настоящее время зарегистрированы и находятся в обращении ингибиторы SGLT2 под торговыми наименованиями:

- «Инвокана» (канаглифлозин),
- «Форсига» (дапаглифлозин),
- «Джардинс®» (эмпаглифлозин) [12].

Канаглифлозин показан для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых больных в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и в составе

комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. При монотерапии и при дополнении к терапии метформином, метформином и производными СМ, а также метформином и пиоглитазоном согласно их инструкциям по применению могут развиваться следующие нежелательные реакции: запор, жажда, сухость во рту, полиурия и поллакиурия (включая увеличение объема выделяемой мочи и никтурию), императивные позывы к мочеиспусканию, инфекция мочевыводящих путей (включая цистит и инфекции почек), уросепсис, баланит и баланопостит (включая кандидозный баланит и генитальные грибковые инфекции), вульвовагинальный кандидоз (включая вульвовагинальные грибковые инфекции, вульвовагинит а также вульвит и генитальные грибковые инфекции), вагинальные инфекции, постуральное головокружение, ортостатическая гипотензия, артериальная гипотензия, обезвоживание и обмороки, кожная сыпь и крапивница.

При применении канаглифлозина в качестве дополнения к терапии инсулином или производными СМ увеличивается риск развития гипогликемии. Могут наблюдаться следующие изменения лабораторных показателей: повышение концентрации сывороточного калия, креатинина и мочевины сыворотки, ЛПНП, гемоглобина, снижение сывороточной концентрации мочевой кислоты [12].

Дапаглифлозин назначается для лечения сахарного диабета 2 типа у взрослых больных в сочетании с диетой и физическими упражнениями для улучшения гликемического контроля в качестве монотерапии и в составе комбинированной терапии с метформином, производными СМ (включая в комбинации с метформином), тиазолидиндионами, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (включая в комбинации с метформином), инсулином (включая в комбинации с одним или двумя гипогликемическими средствами для перорального применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данном лечении, стартовая комбинированная терапия с метформином. При его назначении могут развиваться следующие побочные реакции: вульвовагинит, баланит, инфекция мочевыводящих путей, вульвовагинальная грибковая инфекция, вагинальная инфекция, вульвовагинальный кандидоз, грибковая инфекция половых органов, генитальный кандидоз,

кандидозный баланит, инфекция полового члена, бактериальный вагинит, вульвит, абсцесс вульвы, пиелонефрит, вульвовагинальный зуд, дизурия, полиурия, никтурия, поллакиурия, усиление диуреза, тошнота, запор, лекарственный гепатит, аутоиммунный гепатит, повышенное потоотделение, боль в спине, снижение объема циркулирующей крови, жажда, головокружение, сыпь, обезвоживание, гиповолемия, артериальная гипотензия, аллергические реакции. Могут наблюдаться следующие изменения лабораторных показателей: дислипидемия, повышение значения гематокрита, повышение концентрации креатинина в крови, повышение концентрации мочевины в крови [12].

Эмпаглифлозин имеет такие же показания к применению, как и канаглифлозин и на фоне его применения могут развиваться следующие побочные реакции: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, гипогликемия (при совместном применении с производными сульфаниламочевины и инсулином), гиповолемия, учащенное мочеиспускание [12].

Несмотря на то, что препараты этого класса предполагают новые возможности в лечении СД 2 типа, прежде всего новый, не зависящий от инсулина механизм действия, отсутствие негативного влияния на массу тела и даже небольшое ее снижение, благоприятные фармакокинетические свойства и в целом хорошую переносимость, на сегодняшний момент, эксперты высказывают неоднозначное мнение относительно профиля безопасности и оценки соотношения «риск-польза» при применении зарегистрированных ингибиторов SGLT2 [13–16]. Одна из причин — это увеличение количества публикаций в научных журналах и сообщений, поступающих в FDA, регуляторные органы безопасности лекарственных средств стран Европы о риске развития диабетического кетоацидоза. Данная нежелательная реакция не указана в инструкциях по применению ни для одного из препаратов класса ингибиторов SGLT2 котранспортеров.

Как известно, диабетический кетоацидоз является одним из угрожающих жизни осложнений сахарного диабета, характеризующийся гипергликемией, ацидозом, кетонемией или кетонурией, развивающимся при дефиците инсулина в сочетании с эффектами повышения контринсулярных гормонов (катехоламины, глюкагон, кортизол и гормон

роста). Тριάдой симптомов эугликемического диабетического кетоацидоза являются метаболический ацидоз, кетоз, нормогликемия. Сопутствующими факторами его развития могут быть недостаточное питание и злоупотребление алкоголем. За счет увеличения почечной глюкозурии нормогликемия может поддерживаться при абсолютном или относительном дефиците инсулина, а также его отсутствии. Основную группу риска составляют больные СД 1 типа, в редких случаях пациенты с диагнозом СД 2 типа. Основываясь на фармакологии и механизме действия ингибиторов SGLT2, возможны несколько предположительных биологических механизмов, которые могут привести к увеличению потенциала препаратов данного класса в риске развития диабетического кетоацидоза. Несмотря на то, что большинство описанных случаев развития кетоацидоза при применении ингибиторов SGLT2 связывают с сопутствующими факторами, существуют внутренние метаболические эффекты ингибиторов SGLT2, которые могут способствовать развитию данного осложнения.

Диабетический кетоацидоз диагностировался у ряда больных сахарным диабетом 2 типа во время второй и третьей фазы клинического исследования тофоглифлозина. Исследования на грызунах показали, что ингибиторы SGLT2 могут приводить к увеличению содержания в-оксимасляной кислоты при полном голодании и при ограничении их в пище.

Установлено, что эмпаглифлозин способствует увеличению концентраций в-оксимасляной кислоты в плазме крови и моче, а также неэтерифицированных жирных кислот (NEFA) при голодании или недостаточности питания, что может привести к активации липолиза и повышению уровня жирных кислот и как следствие к образованию кетоновых тел. Это еще более важно при относительной недостаточности инсулина или малом потреблении углеводов [16]. При ингибировании SGLT2 повышается концентрация ионов Na^+ в жидкости почечных канальцев в результате снижения их реабсорбции. Увеличение положительного электрического заряда в просвете канальцев может привести к активации отрицательно заряженных кетоновых тел, приводящее к снижению клиренса кетонов мочи. В результате уровень кетонов в плазме увеличивается. Это может затруднить (в сочетании с нормогликемией) раннюю диагностику кетоацидоза у пациентов [16].

В недавних исследованиях на животных установлено, что ингибирование SGLT2 транспортеров может привести к усилению печеночного кетогенеза. Предполагают, что это может быть связано с увеличением секреции кисспептина-1 в печени. Экспрессированные SGLT2 транспортеры в альфа-клетках поджелудочной железы могут участвовать в механизме регуляции чувствительности к глюкозе б-клеток поджелудочной железы. Ингибирование этого процесса приводит к увеличению секреции глюкагона [16].

Постмаркетинговые сведения о развитии диабетического кетоацидоза у пациентов с диагнозом сахарный диабет 1 и 2 типов на фоне приема канаглифлозина, дапаглифлозина или эмпаглифлозина в международные регуляторные органы стали поступать почти сразу после их регистрации и введения в клиническую практику. Следует отметить, что назначение ингибиторов SGLT2 у больных сахарным диабетом 1 типа — незарегистрированное показание.

С марта 2013 года по май 2015 год в управление контроля качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США поступило 73 сообщения о развитии диабетического кетоацидоза у больных сахарным диабетом на фоне применения ингибиторов SGLT2 [17]. По состоянию на июнь 2015 года в Европейскую базу данных по фармаконадзору (Eudravigilance, EV) поступило 147 сообщений о случаях диабетического кетоацидоза: 96 случаев связаны с назначением канаглифлозина, 46 сообщений — с дапаглифлозином и 5 случаев — с эмпаглифлозином. Из них в 50 случаях диабетический кетоацидоз диагностировали у больных сахарным диабетом 2 типа [16, 17]. Согласно представленным данным, средний промежуток времени развития данного осложнения составляет две недели с момента начала приема ингибитора SGLT2. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечается атипичность в клинической манифестации: 200 мг/дл или 11,1 ммоль/л, тогда как диабетический кетоацидоз развивается при гликемии выше 250 мг/дл (13,9 ммоль/л). Отмечается высокий уровень метаболического ацидоза, сопровождающийся повышенным содержанием кетонов в крови или моче. Такая атипичная клиническая картина диабетического кетоацидоза у пациентов с сахарным диабетом типа 2 может приводить к задержке диагностики и начала лечения. Развитие диабетического кетоацидоза сопровождалось инфекциями, уросепсисом, травмами, снижением

потребления жидкости и снижением дозы инсулина. Кроме гипoinsулинемии, выделяют такие потенциальные факторы, способствующие развитию метаболического ацидоза, как гиповолемия, острая почечная недостаточность, гипоксемия, снижение перорального приема препаратов и употребление алкоголя в анамнезе. Тем не менее, примерно в половине случаев пусковые факторы развития диабетического кетоацидоза не установлены [17, 18].

Ингибиторы SGLT2, новый класс гипогликемических средств, снижающих реабсорбцию глюкозы в проксимальных канальцах и увеличивающих ее экскрецию с мочой с последующим снижением уровня глюкозы в плазме крови. При правильном использовании у больных сахарным диабетом 2 типа, они проявляют терапевтические преимущества по сравнению с другими гипогликемическими средствами: уменьшение массы тела, низкий риск развития гипогликемии, умеренное снижение систолического артериального давления.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что ингибиторы SGLT2 могут быть связаны с диабетическим кетоацидозом из-за наличия вторичных кетогенных эффектов по отношению к липолизу и гипергликемии. Данные свойства ингибиторов SGLT2 могут являться дополнительным фактором, в присутствии других сопутствующих условий, для возникновения диабетического кетоацидоза.

ЛИТЕРАТУРА

- Jung CH, Jang JE, et al. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; **38**(4): 261–273.
- Ушкалова ЕА. Новый класс антидиабетических препаратов — ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров. *Фарматека*. 2013; **16**:33–36.
- Городецкий ВВ, Городецкая ГИ, Ших ВЕ и соавт. Возможности медикаментозной модуляции изоферментов цитохрома Р-450, метаболизирующих препараты сульфонилмочевины. *Ведомости «Научного центра экспертизы средств медицинского применения»*. 2014; **4**:22–26.
- Нурбекова АА. Канаглифлозин — новый препарат для лечения сахарного диабета. *Medicine*. 2015; **12**:53–62.
- Strojek KH, Yoon KH, Hruby V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011; **13**: 928–38.
- Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANAGLIFLOZIN), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes [abstract 764]. *Diabetologia*. 2012; **55**: 314.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
- Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev*, 1994. **74**:993–1026.
- Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 2011; **91**:733–94.
- Santer R, Kinner M et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*, 2003; **14**:2873–82.
- Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
- Канаглифлозин, дапаглифлозин, эмпаглифлозин. ГРЛС. Инструкции по применению. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>
- Lamos EM, Younk LM, Davis SM. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013; **9**(6): 763–75.
- Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; **5**:313–27.
- Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; **100**(8): 2849–52.
- Surya PR, Wilding JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015; **15**:155–158.
- Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. [Электронный ресурс]. URL:<http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/#>.
- FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (03.12.2015 г.). [Электронный ресурс]. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Казаков Александр Сергеевич. Начальник научно-методического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук

Вельц Наталья Юрьевна. Научный сотрудник научно-методического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук

Дармоштукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник Отдела экспертизы безопасности
МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Колесникова Елена Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-аналитического отдела
Центра экспертизы безопасности лекарственных средств

Алыутдин Ренад Николаевич. Директор Центра экспертизы безопасности лекарственных средств,
д-р. мед. наук

Романов Борис Константинович. Заместитель генерального директора по научной работе

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна,
Bukatina@expmed.ru

INHIBITORS OF SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER 2: RISK OF KETOACIDOSIS

T. M. Bukatina, A. S. Kazakov, N. Yu. Velts,
M. A. Darmostukova, E. Yu. Kolesnikova, R. N. Alyautdin, B. K. Romanov

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products», Ministry of Health of the
Russian Federation, 127051, Russia, Moscow

Abstract: SGLT2 inhibitors form a new class of hypoglycemic drugs. Despite of the pharmacodynamic profile, at the moment the opinion about their safety is controversial. This is due to increased number of reports given by FDA and EMA on the risk of serious adverse reactions — ketoacidosis, which is not specified in the instruction as a possible adverse effects. Ketoacidosis in patients with type 2 diabetes on therapy with SGLT2 inhibitors was appeared at moderately elevated glucose levels (200 mg/dL/11.1 mmol/L). The article deals with reports of ketoacidosis, caused by inhibition of SGLT2 and describes the alleged internal pathophysiological mechanisms associated with its development.

Key words: inhibitors of SGLT2, ketoacidosis, type 2 diabetes, mechanisms.

For citation: Bukatina TM, Alyautdin RN, Kazakov AS, Velts NYu, Darmostukova MA. Inhibitors of sodium-glucose cotransporter 2: risk of ketoacidosis. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2016; (2):40–47.

REFERENCES

1. Jung CH, Jang JE, et al. A Novel Therapeutic Agent for Type 2 Diabetes Mellitus: SGLT2 Inhibitor. *Diabetes Metab J*. 2014; **38**(4): 261–273.
2. Ushkalova EA. A new class of antidiabetic drugs — inhibitors of sodium-glucose cotransporter. *Farmateka*. 2013; **16**: 33–36.
3. Gorodetskiy VV, Gorodetskaya GI, Shikh EV et al. Opportunities for pharmacological modulation cytochrome P450 isoenzymes metabolizing sulfonurea derivatives. *Scientific Centre for Evaluation of Medicinal Products Bulletin*. 2014; **4**: 22–26.
4. Nurbekova AA. Canagliflozin — a new drug for the treatment of diabetes. *Medicine*. 2015; **12**: 53–62.
5. Strojek KH, Yoon KH, Hrubá V et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*, 2011; **13**: 928–38.
6. Matthews DR, Fulcher G, Perkovic V et al. Efficacy and safety of canagliflozin (CANA), an inhibitor of sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2), added-on to insulin therapy +/- oral agents in type 2 diabetes [abstract 764]. *Diabetologia*. 2012; **55**: 314.
7. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
8. Hediger MA, Rhoads DB. Molecular physiology of sodium-glucose cotransporters. *Physiol Rev*, 1994. **74**:993–1026.
9. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiol Rev*, 2011; **91**:733–94.
10. Santer R, Kinner M et al. Molecular analysis of the SGLT2 gene in patients with renal glucosuria. *J Am Soc Nephrol*, 2003; **14**:2873–82.
11. Santer R, Calado J. Familial renal glucosuria and SGLT2: from a mendelian trait to a therapeutic target. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010; **5**:133–41.
12. State Register of Medicinal Products. Canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin. Instructions for use. [Electronic resource]: URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx/>

13. Lamos EM, Younk LM, Davis SM. Canagliflozin, an inhibitor of sodium-glucose cotransporter 2, for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013; **9**(6): 763–75.
14. Kim Y, Babu AR. Clinical potential of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2012; **5**:313–27.
15. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 Inhibitors May Predispose to Ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; **100**(8): 2849–52.
16. Surya PR, Wilding JP. SGLT2 inhibition and ketoacidosis — should we be concerned?, *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2015; **15**:155–158.
17. Sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors. [Electronic source]. URL: <http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/#>.
18. FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections (03.12.2015 г.). [Electronic source]. URL: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/default.htm>.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Petrovsky Boulevard 8-2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Kazakov AS. Head of the Department of Science and Methodology of the Centre of Expertise of Drugs Safety. PhD.

Velts NY. Research scientist of the Department of Science and Methodology of the Centre of expertise of drug safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Kolesnikova EYu. Senior research scientist of Centre of expertise of Drug Safety.

Alyautdin RN. Director of Center of Expertise of Drug Safety. MD, PhD, DSc, Prof.

Romanov BK. Deputy Director General of Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products».

ИНФОРМАЦИЯ О РЕШЕНИЯХ ЗАРУБЕЖНЫХ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

При анализе административных решений 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 17 административных решений зарубежных регуляторных органов, содержащих информацию о следующих ЛС, зарегистрированных в России.

Данная информация носит справочный характер.

1. В декабре 2015 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих противоопухолевое средство клофарабин, информацией о риске развития НР с возможным летальным исходом — гепатит и печеночная недостаточность. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

2. В декабре 2015 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих противовирусное [ВИЧ] средство энфувиртид, информацией о риске развития кожного амилоидоза в месте инъекции. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

3. В декабре 2015 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих антидепрессант миртазапин, сведениями о риске развития НР: рабдомиолиз, повышение уровня креатинкиназы крови. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

4. В декабре 2015 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих противоопухолевое средство азациитидин, сведениями о риске развития некротического фасциита. *Источник: <http://www.fda.gov>.*

5. В декабре 2015 года MHRA Великобритании на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, относящихся к группе «бифосфонаты» (ЛС, содержащие алендроновую, ибандроновую, золедроновую кислоты), информацией о риске развития остеонекроза наружного слухового канала. При этом, как сообщает MHRA, данное осложнение регистрировалось у онкологических больных и па-

циентов с остеопорозом при внутривенном или пероральном назначении препаратов через два года и более с момента начала лечения. Были выделены следующие сопутствующие факторы риска: химиотерапия, прием кортикостероидов, хронические инфекционные заболевания уха, травмы уха и слухового канала, клинические признаки холеостеотомы. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам предупреждать своих больных о необходимости информировать их в случае появления симптомов поражения уха (боль, выделения из ушного канала и т.д.). *Источник: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.*

6. В январе 2016 года MHRA на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих антиангинальное средство — калиевых каналов активатор никорандил, информацией о риске развития язв желудочно-кишечного тракта, язвенных поражений кожи и слизистых оболочек, в том числе слизистой оболочки глаза. При этом выделяются следующие факторы риска развития данных осложнений: одновременный прием аспирина, нестероидных противовоспалительных препаратов, кортикостероидов (риск перфорации, изъязвления желудочно-кишечного тракта и кровотечения); пациенты с сопутствующим дивертикулитом (повышенный риск образования свищей или перфорации кишечника). Так же, как сообщает MHRA, у одного и того же больного могут диагностироваться язвенные поражения различной локализации и степени тяжести в независимости от длительности терапии. Кроме того они не поддаются стандартным методам лечения, в том числе и хирургическому. Поэтому специалисты здравоохранения на период лечения данных НР рекомендуют отменять прием ЛС, содержащего никорандил. *Источник: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.*

7. В январе 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих антидиарейное средство пропилтиоурацил, сведениями о риске развития острой печеночной недостаточности с возможным летальным исходом. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

8. В январе 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих противопаркинсоническое средство, агонист дофаминовых рецепторов прамипексол, сведениями о риске развития аллергических реакций — эритема, крапивница. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

9. В январе 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС антиангинальное средство ранолазин, сведениями о риске развития гипогликемии у больных сахарным диабетом, принимающих противодиабетические ЛП. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

10. В январе 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих м- и н-холиномиметик карбахол (раствор для внутриглазного введения), сведениями о риске развития осложнений со стороны органов зрения — миоз, повышение внутриглазного давления, зрительные нарушения, офтальмалгия. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

11. В январе 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих трандолаприл+верапамил (таблетки), сведениями о риске развития ангионевротического отека при назначении совместно с иммунодепрессантами (сиролимус, такролимус и т.д.). *Источник:* <http://www.fda.gov>.

12. FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении раздела «лекарственные взаимодействия» инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ан-

тибиотик кларитромицин, информацией о возможном взаимодействии с кветиапином. Совместное применение кларитромицина с кветиапином может привести к увеличению концентрации кветиапина в плазме, вследствие возможного ингибирования кларитромицином изофермента CYP3A4. В результате возникает повышенный риск развития таких НР, как злокачественный нейролептический синдром, сонливость, удлинение интервала QT, ортостатическая гипотензия, измененное состояние сознания. *Источник:* <http://www.rlsnet.ru>.

13. В феврале 2016 года ЕМА ЕС на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих ингибиторы SGLT2 канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин, сведениями о риске развития диабетического кетоацидоза. Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам, назначающим лекарственные препараты данной группы, информировать своих пациентов о необходимости уведомлять их в случае появления одного из симптомов кетоацидоза: резкое снижение веса, тошнота, рвота, боли в желудке, жажда, спутанность сознания, сонливость, сладкий или металлический привкус во рту и др. *Источник:* <http://www.ema.europa.eu>.

14. В феврале 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих средство лечения рассеянного склероза финголимод (капсулы 0,5 мг), сведениями о риске развития следующих осложнений — саркома Капоши, прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия, острый токсический гепатит, холестатический гепатит, базальноклеточная карцинома, отек Квинке. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

15. В феврале 2016 года FDA США на основании результатов пострегистрационных исследований приняло решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих антитела моноклональные цертолизумаба пэгол, сведениями о риске развития лагофтальма. *Источник:* <http://www.fda.gov>.

16. В марте 2016 года регуляторный орган Великобритании (MHRA) на основании

результатов пострегистрационных исследований принял решение о дополнении инструкций по медицинскому применению ЛС, содержащих противоопухолевое средство — ингибитор протеинтирозинкиназы траметиниб, информацией о риске развития перфорации желудочно-кишечного тракта, колита при монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. Согласно сообщению МНРА, наиболее высокий риск развития данных осложнений — первые два месяца с момента начала приема препарата. Кроме того были выделены следующие сопутствующие факторы риска: дивертикулит, сопутствующий прием ЛС, которые могут привести к развитию перфорации желудочно-кишечного тракта (такие как нестероидные противовоспалительные препараты или кортикостероиды). Специалисты здравоохранения рекомендуют врачам предупреждать своих больных о необходимости информировать их в случае появления сильных болей в области живота. *Источник:* <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

17. Фармаконадзорный комитет по оценке рисков (PRAC) европейского регуляторного органа (ЕМА) рекомендует отозвать разрешение на продажу ЛС, содержащих антибиотик полипептидной структуры фузафунгин. Согласно ранее опубликованным данным (сентябрь 2015 год) препараты с МНН фузафунгин, назначаемые при инфекциях верхних дыхательных путей (синусит, ринит, ринофарингит), увеличивают риск развития серьезных аллергических реакций, угрожающих жизни пациента, в том числе бронхоспазм. На основании проведенного анализа специалисты PRAC пришли к выводу, что риск развития данных НР превышает эффективность фузафунгина. Рекомендация будет направлена на дальнейшее рассмотрение и принятия окончательного решения в CMDh. До принятия окончательного решения препараты с МНН фузафунгин будут находиться в обращении ЛС. *Источник:* <http://www.ema.europa.eu>.

*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., Колесникова Е. Ю., Журавлева Е. О.,
Вельц Н. Ю., Кутехова Г. В.*

ФОРМА ИЗВЕЩЕНИЯ О ПОБОЧНОМ ДЕЙСТВИИ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ОЖИДАЕМОГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НР ФИО: Должность и место работы: Адрес учреждения: Телефон: Дата получения информации:			ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ Инициалы: № амбулаторной карты или истории болезни _____ Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Беременность <input type="checkbox"/> Срок беременности _____ недель Нарушение функции печени <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Нарушение функции почек <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> не известно Аллергия (указать на что):		
Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> повторное (дата первичного _____)					
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 1, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/ Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 2, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/ Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС) № 3, предположительно вызвавшее НР					
Международное непатентованное название (МНН)				Торговое название	
Производитель		Страна		Номер серии	
Показание к назначению	Путь введения	Разовая/ Суточная доза	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Доза, вызвавшая НР
			/ /	/ /	
ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)					
Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал					
МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

РАЗНОЕ

			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
Описание НР:			Дата начала НР: ____/____/____ Дата разрешения: ____/____/____		
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Отмечено ли повторение НР после повторного назначения ЛС? <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> ЛС повторно не назначалось <input type="checkbox"/> неприменимо					
Предпринятые меры:			<input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего лечения		
<input type="checkbox"/> Без лечения			<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия		
<input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС			<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в том числе хирургическое вмешательство)		
<input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС			<input type="checkbox"/> Другое, указать _____		
Лекарственная терапия НР (если понадобилась)					
Исход:			<input type="checkbox"/> смерть		
<input type="checkbox"/> выздоровление без последствий			<input type="checkbox"/> не известно		
<input type="checkbox"/> улучшение состояния			<input type="checkbox"/> не применимо		
<input type="checkbox"/> состояние без изменений					
<input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями (указать) _____					
Критерий серьезности (отметьте, если это подходит):			<input type="checkbox"/> врожденные аномалии		
<input type="checkbox"/> смерть			<input type="checkbox"/> инвалидность / нетрудоспособность		
<input type="checkbox"/> угроза жизни			<input type="checkbox"/> не применимо		
<input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление					
Значимая дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НР (пожалуйста, приведите даты). Сопутствующие заболевания. Анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.					

Примечание:

1. Распечатанное и полностью заполненное извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта лекарственного средства следует отправить по адресу: 109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.
2. Другим способом отправки извещения является отправка в электронной форме по адресу: pharm@roszdravnadzor.ru.
3. Для медицинских и фармацевтических организаций — рекомендуемым способом отправки является представление этой информации в Автоматизированную информационную систему «Фармаконадзор»: <http://npr.roszdravnadzor.ru>. Для получения доступа к АИС «Фармаконадзор» необходимо направить на адрес pharm@roszdravnadzor.ru сведения по следующей форме для получения на указанный E-mail пароля и логина:

Сведения, необходимые для получения персонализированного доступа к системе АИС «Нежелательные побочные реакции»

Название организации	Ф.И.О. руководителя организации	Юридический адрес	Почтовый адрес	ИНН	ОГРН	ФИО уполномоченного по фармаконадзору	Должность	Телефон	E-mail

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ

Журнал «Безопасность и риск фармакотерапии» публикует статьи, посвященные современным проблемам безопасности лекарственных средств для медицинского применения.

Текст статьи должен быть представлен в редакцию в распечатанном виде с подписями авторов и на электронном носителе или по электронной почте, набранным в текстовом редакторе Word для Windows в формате *.doc или *.docx без архивации. Название файла — фамилия первого автора.

Все статьи, присланные по электронной почте, должны быть продублированы письмом. На первой странице указываются: название работы, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью) в котором выполнена работа, город. Далее размещается резюме статьи (не более 100 слов) и ключевые слова (не более 5 слов); на английском языке следует представить: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждения (полностью), в котором выполнена работа, город, резюме статьи, ключевые слова.

Описание результатов оригинальных исследований должно быть структурировано по разделам: цель и задачи исследования, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы. Все сокращения и аббревиатуры, использованные в тексте статьи, должны быть расшифрованы (либо при первом употреблении в тексте статьи в скобках, либо в конце статьи в списке сокращений). Расшифровка сокращений и аббревиатур должна быть представлена на языке оригинала и на русском языке. Следует избегать большого количества сокращений и аббревиатур. Все имена собственные в обязательном порядке проверяются автором в соответствии со справочными изданиями (атласы, биографические справочники, энциклопедии).

В конце статьи, после списков литературы, необходимо представить сведения об авторах: название учреждения (полностью), в котором выполнена работа, фамилия, имя, отчество, место работы, должность, ученая степень и звание, номер телефона и адрес электронной почты авторов. Указать также фамилию, имя и отчество автора, с которым редакция будет иметь переписку, его адрес, телефон, адрес электронной почты.

Редакция не несет ответственности за искаженное воспроизведение имен собственных по вине автора.

Правила набора. Интервал между словами должен быть строго один пробел, возможен перенос слов. Рекомендуемый формат статьи, включая таблицы, литературу и резюме — не более 18000 знаков (до 10 страниц текста формата А4 с полями по 2 см шрифтом Times New Roman 12 кеглем через один интервал, без отступа первой строки и без табуляции). Название статьи и инициалы авторов набираются прописными буквами полужирным шрифтом, фамилии авторов набираются строчными буквами полужирным шрифтом. При обозначении единиц измерения должна использоваться система единиц СИ. Названия лекарственных средств следует писать со строчной буквы на русском языке с обязательным указанием международного непатентованного наименования, а при его отсутствии — группировочного или химического названия. Торговые названия препаратов не указываются. Числовые данные писать цифрами. В десятичных дробях использовать запятые. Сокращать: год — г., годы — гг. Математические и химические формулы должны быть написаны четко, с указанием на полях букв алфавита (русский, латинский, греческий), а также прописных и строчных букв, показателей степени, индексов. К статье может быть приложено минимальное количество таблиц и рисунков для лучшего восприятия текста. Все таблицы и рисунки должны иметь номер и название, текст статьи должен содержать ссылку на них. Рисунки выполняются в графическом редакторе CorelDRAW для Windows в формате *.cdr (CMYK одноцвет C = 0, M = 0, Y = 0, Key = 100, один слой, разрешение 300 ppt, все шрифты и объекты в кривых, размер до 1 Мб) и представляются в формате *.jpg.

К статье необходимо приложить два списка всей цитируемой литературы — на русском языке, и на английском языке, оформленных в соответствии с действующим ГОСТ Р 7.0.5–2008, и требованиями к библиографии по Ванкуверскому стилю соответственно. В тексте статьи следует указывать номер ссылки в квадратных скобках цифрами в соответствии с пристатейным затекстовым списком литературы. Ссылки нумеруются в порядке цитирования.

Статьи с пометкой «для публикации в журнале «Безопасность и риск фармакотерапии» следует направлять по адресу: 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел. +7 495 214-62-34, E-mail: Romanov@expmed.ru.

Примечание: предоставление статьи для публикации подразумевает согласие автора(ов) с данными правилами и с условиями договора публичной оферты для журнала «Безопасность и риск фармакотерапии».

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств.

Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с.

Цена: 934,63 руб.

Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты)

Часть вторая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 536 с.

Цена: 1489,71 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств.

Часть первая / Под ред. А. Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 244 с.

Цена: 622,80 руб.

Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / Под ред. А. Н. Миронова. —

М.: Гриф и К, 2012. — 212 с.

Цена: 622,80 руб.



(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:

+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95

или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru

ПЕЧАТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, РЕАЛИЗУЕМЫЕ ФГБУ «НЦЭСМП»



**Руководство по экспертизе
лекарственных средств. Том I. —**
М.: Гриф и К, 2013. — 328 с.

Цена: 748,30 руб.



**Руководство по экспертизе
лекарственных средств. Том II. —**
М.: Гриф и К, 2013. — 280 с.

Цена: 711,47 руб.

(Цены указаны с учетом НДС)

Информацию о порядке приобретения можно получить по телефонам:
+7 (499) 241-90-73; +7 (964) 538-92-94; +7 (964) 538-92-95
или на официальном сайте ФГБУ «НЦЭСМП» www.regmed.ru



**БЕЗОПАСНОСТЬ
И РИСК
ФАРМАКОТЕРАПИИ**

2
2016



Подписной индекс
ОАО Агентство «РОСПЕЧАТЬ»:
70988