

Новая информация из раздела безопасности использования лекарственного средства

Контроль генотоксических примесей в метформин-содержащих лекарственных средствах

10 июня 2020

Регуляторными органами стран мира выполняется работа по контролю наличия генотоксических примесей в лекарственных средствах, являющихся продуктами химического синтеза. На данный момент проводится активная работа по контролю метформин-содержащих лекарственных средств, которые относятся к числу принимаемых пациентами на протяжении длительного периода времени. В Республике Беларусь также выполняется работа по оценке и контролю потенциального риска содержания генотоксических примесей в лекарственных средствах, содержащих метформин.

Риск образования примесей нитрозаминов существует в процессе производства АФИ, готовых лекарственных форм, во время хранения, и может быть связан как с химическими реакциями на разных этапах производства, так и с используемыми растворителями, реагентами, катализаторами, оборудованием, образующимися продуктами разложения, исходным или промежуточным сырьем. Примесь N-нитрозодиметиламин (*NDMA*) классифицируется как соединение с вероятными канцерогенными свойствами на основании результатов исследований на животных. Примесь присутствует в некоторых продуктах питания и в воде, и, исходя из имеющихся данных, не причиняет вреда при приеме внутрь в небольших количествах.

В результате оценки содержания генотоксической примеси N-нитрозодиметиламина в находящихся в обращении метформин-содержащих лекарственных средствах было установлено соответствие требованиям по содержанию примеси *NDMA* (примесь не определяется или содержится в количестве ниже количественного порога определения) в используемых при производстве готовых лекарственных средств субстанциях метформина. В отношении ряда готовых лекарственных форм, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, также было подтверждено соответствие требованиям по содержанию примеси *NDMA*, работа по подтверждению соответствия содержания примесей в готовых лекарственных формах находится на стадии завершения.

В результате выполняемой работы в определенных сериях готового лекарственного средства МЕТФОГАММА 1000 и МЕТФОГАММА 850, Woerwag Pharma GmbH & Co.KG, Германия, производителем было выявлено превышение содержания примеси *NDMA*. В связи с выявленным риском Министерством здравоохранения Республики Беларусь принято решение об изъятии из обращения всех серий лекарственного средства МЕТФОГАММА 1000 и МЕТФОГАММА 850, Woerwag Pharma GmbH & Co.KG, Германия.

**Справочно: NDMA, NDEA также может содержаться в определенных количествах в питьевой воде (в результате определенных видов промышленной деятельности, таких как производство резины, пестицидов, красок, обработка кожи, переработка продуктов питания и иное; образование в результате прохождения сточных вод через почвы богатые нитратами и нитритами), в воздухе (например, при курении в закрытом помещении); может образовываться при переработке пищевой продукции (например, использование консервантов на основе нитратов / нитритов; копчение, маринование, определенные условия длительного хранения).*

Необходимо отметить, что оценка потенциального риска сделана с учетом приема метформина на протяжении длительного периода (до 70 лет) и при приеме в суточной дозе 3000 мг. Для пациентов, которые принимали данный препарат в меньшей дозе или меньшее по продолжительности время, риск не будет превышать таковой, связанный с потреблением определенных продуктов питания или воды, которые могут содержать данные соединения в минимальных количествах.

Непосредственный риск для пациентов отсутствует и отзыв определенных серий носит превентивный характер. Более высокий риск связан с резким прекращением приема данной терапии. В последующем будут приняты меры по исключению содержания следовых количеств примесей в лекарственном препарате, производителем будет обеспечено соблюдение строгих норм рекомендаций, поставки будут возобновлены при подтверждении соответствия по данному показателю, что позволит возобновить назначение ранее принимаемого лекарственного средства.

Для пациентов должны быть даны следующие рекомендации:

- метформин является эффективным лекарственным средством для контроля уровня глюкозы в крови;
- продолжение приема метформина является необходимым для контроля сахарного диабета, в случае если данное лечение рекомендовано;
- прекращение приема может сопровождаться ухудшением контроля заболевания с повышением плазменных концентраций глюкозы и связанных с этим состоянием осложнений;
- Вам не следует прекращать прием метформина, если у вас нет соответствующей рекомендации лечащего врача;
- Вам может быть выписан метформин другого производителя (или назначено иное лечение), когда Вы обратитесь к доктору за следующим рецептом на данное лекарственное средство.

Информация для специалистов:

- назначение метформина должно продолжаться в соответствии с действующим протоколом лечения;
- непосредственный риск для пациентов в случае выявления следовых количеств контролируемых примесей отсутствует и выполняемая работа по контролю и, в случае определения содержания примесей в незначительных количествах, отзыв носит превентивный характер;
- пациентам следует продолжать лечение метформином во всех случаях, когда это рекомендовано врачом. В случае, если пациенту было выписано лекарственное средство, для которого инициирован отзыв определенных серий, на некоторый период времени может быть выполнена замена на метформин

другого производителя. В отношении последующих поставок лекарственного средств производителем будет обеспечено соблюдение строгих норм рекомендаций, что позволит возобновить назначение ранее принимаемого лекарственного средства.

Министерством здравоохранения Республики Беларусь, как и регуляторными органами других стран мира, совместно с производителями субстанций и готовых лекарственных средств продолжается активная работа, направленная на обеспечение принятия эффективных мер для предотвращения присутствия канцерогенных примесей в лекарственных средствах. На территории Республики Беларусь принимаются необходимые меры в отношении недопущения наличия в обращении метформин-содержащих лекарственных средств, в которых было идентифицировано наличие примесей; установлен режим тестирования для обеспечения приемлемой безопасности метформин-содержащих лекарственных средств; разработаны требования по изменению процесса производства с последующим снижением уровня примесей ниже идентифицируемого.

1. *N-Nitrosodimethylamine in Drinking-water Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality WHO/HSE/AMR/08.03/8*
2. *ICH guideline M7(R1) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk. EMA/CHMP/ICH/83812/2013. 25 August 2015*

Источник <https://www.rceth.by/ru/Safety/DrugSafety>