



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

РУКОВОДИТЕЛЬ

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109074
Телефон: (495) 698 45 38; (495) 698 15 74

29.04.2020 № ОИ-787/20

На № _____ от _____

О безопасности применения
лекарственного препарата
Ацетилцистеин

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств и специалистов в области здравоохранения письмо ОАО «Марбиофарм» о безопасности применения лекарственного препарата Ацетилцистеин.

Приложение: на 3 л. в 1 экз.



2364028

Субъекты обращения
лекарственных средств

А.В. Самойлова

ОАО «Марбиофарм»

424006, Россия, Республика Марий Эл
г. Йошкар-Ола, ул. К.Маркса, д. 121
тел.: (8362) 42-03-12
факс: (8362) 45-00-00
e-mail: marbiopharm@marbiopharm.ru
ИНН 1215001662 ОГРН 1021200771790

**Информационное письмо для
специалистов здравоохранения**

О необходимости соблюдения указаний
инструкции по медицинскому
применению сорбитол содержащего ЛП
Ацетилцистеин порошок для
приготовления раствора для приема
внутри производства ОАО «Марбиофарм»

Уважаемый специалист в области здравоохранения!

ОАО «Марбиофарм» свидетельствует Вам свое почтение и напоминает о необходимости соблюдения указаний инструкции по медицинскому применению (ИМП) сорбитол содежащего лекарственного препарата (ЛП) Ацетилцистеин порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг, 200 мг (далее по тексту Ацетилцистеин, 100 мг и Ацетилцистеин, 200 мг) производства ОАО «Марбиофарм» в части «Противопоказания». Проведение превентивных мер в ситуациях, способствующих развитию метаболических нарушений, помогает своевременной адекватной коррекции и предупреждению развития жизнеугрожающих состояний у лиц с функциональными расстройствами пищеварения при муковисцидозе.

Препарат противопоказан при непереносимости фруктозы, так как содержит сорбитол.

Резюме:

Следует различать наследственную непереносимость фруктозы и пищевую непереносимость фруктозы, при патологии желудочно-кишечного тракта, когда количество потребляемой фруктозы больше, чем может поглощать тонкий кишечник.

Препарат содержит сорбитол, пациентам с редкими наследственными проблемами, связанными с непереносимостью фруктозы данное лекарственное средство противопоказано.

При функциональных нарушениях органов желудочно-кишечного тракта допускается применение препарата после подробного анализа анамнеза, дополнительного лабораторного обследования, пробы с нагрузкой фруктозой, дополнительных тестов. Порог применения лекарственных препаратов для пациентов (в том числе с заболеванием муковисцидоз) с непереносимостью некоторых сахаров, при состоянии дефицита фермента, необходимого для расщепления фруктозы составляет 5 мг/кг/день [2]. Не превышать общий уровень нагрузки фруктозой (при применении лекарственных препаратов и продуктов питания) в дозе 10 – 40 мг/кг/день [2].

Превышение порога 140 мг/кг/день может вызвать желудочно-кишечный дискомфорт и слабительный эффект [2] у здоровых лиц.

Описание проблемы безопасности:

В период с января 2020 г по настоящее время в базе АИС-Фармаконадзор Росздравнадзора зарегистрировано 7 случаев нежелательных реакций при применении ЛП Ацетилцистеин порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 100 мг (далее по тексту Ацетилцистеин, 100 мг) производства ОАО «Марбиофарм».

Случаи НР (диарея, покраснение, частый жидкий стул, рвота, дискомфорт в животе, боль в животе, тошнота) при применении ЛП Ацетилцистеин, 100 мг развиваются у детей с муковисцидозом. Лечение проводилось амбулаторно, по назначению врача разовой дозы 200

мг 2 раза в день детям от 2 лет. В одном случае препарат назначен ребенку с муковисцидозом в возрасте 1 года, что противопоказано инструкцией по медицинскому применению.

Ацетилцистеин – отхаркивающее (муколитическое) средство, применяемое при заболеваниях органов дыхания, сопровождающихся образованием вязкой трудно отделяемой мокроты, в том числе при муковисцидозе.

Муковисцидоз – болезнь наследственного характера, передающаяся по аутосомно-рецессивному типу, при течении которого поражаются железы экзокринной системы на фоне изменений уровня электролитов в эпителиальных клетках. В результате чего страдают такие системы органов как дыхательная, пищеварительная, потовая и половая. Выделяют три формы муковисцидоза, в том числе легочно-кишечная форма (80%), которая сопровождается постоянными процессами гниения и брожения, учащенными актами дефекации, болями в животе.

При муковисцидозе происходит закисление кишечного содержимого. В таких случаях не рекомендуется применение продуктов, усиливающих газообразование в кишечнике, что может привести к болям в животе, газообразованию, учащению стула, диарее.

Фруктоза является основным сахаром, содержащимся во фруктах, овощах и меде. Свободная фруктоза, принимаемая перорально в виде моносахарида или ферментативно отщепляемая от сахарозы, всасывается непосредственно кишечником. Транспортируется через кишечный эпителий транспортерами GLUT-5 (пассивный) и GLUT-2 (активный) [2].

Исследования показывают, что поглощение фруктозы зависит от дозы и облегчается одновременным приемом глюкозы [2]. Насыщение абсорбционной способности достигается при дозах около 0,5 г / кг массы тела, выше которых значительная часть субъектов проявляет признаки мальабсорбции фруктозы [2]. Исследования по концентрации фруктозы в плазме проведены у 19 здоровых субъектов после перорального приема 50 г фруктозы [2] и у 8 здоровых взрослых после тестового приема 0,5 г / кг фруктозы [2]. В обеих группах исследуемых показан пик фруктозы в плазме крови через 30 минут (tmax).

Сорбитол усваивается со скоростью, намного меньшей, чем у фруктозы, и поглощение, по-видимому, зависит от дозы и концентрации. Когда сорбитол вводится в виде однократной пероральной дозы, всасывающая способность кишечника оценивается не более 2–10 г фруктозы; кроме того, было высказано предположение, что при совместном применении сорбит и фруктоза конкурируют за абсорбцию [2].

Фруктоза и сорбитол используются в качестве вспомогательных веществ в различных лекарственных формах: пероральных (таблетки, капсулы, суспензии) и для местного применения (кремы, эмульсии). Сорбитол (и редко фруктоза) также используется в качестве стабилизатора белка / пептида в некоторых лекарственных препаратах для парентерального применения, таких как препараты крови (иммуноглобулины) и вакцины [2].

Поскольку сорбит быстро превращается *in vivo* во фруктозу с помощью сорбитдегидрогеназы в печени, системные проблемы безопасности, касающиеся фруктозы, также применимы и к сорбитолу [2].

При приеме внутрь в больших количествах сорбит (и в меньшей степени фруктоза) может вызывать слабительные эффекты и желудочно-кишечный дискомфорт [2].

В норме фруктоза должна абсорбироваться в тонком кишечнике, при непереносимости она достигает толстого, там ферментируется бактериями с выделением газа, в том числе водорода и метана, что клинически проявляется метеоризмом, болью в животе, диареей. Таким пациентам должны быть запрещены все медикаменты, содержащие сахар и сорбитол, входящие в состав гранул, драже, порошков и таблеток, если количество их превышает 80 мг в 100 г продукта [1].

Европейским медицинским агентством (ЕМА) установлен для пациентов предел перорального приема фруктозы с продуктами питания в дозе 10 - 40 мг / кг / день [2].

ЛП Ацетилцистеин порошок для приготовления раствора для приема внутрь производства ОАО «Марбиофарм» содержит вспомогательное вещество сорбитол в количестве 0,7527 г в 1 пакетике для ЛП Ацетилцистеин, 100 мг и 0,6507 г в 1 пакетике для ЛП Ацетилцистеин, 200 мг.

Дети по назначению врача принимали ЛП Ацетилцистеин, 100 мг по 2 пакетика 2 раза в день. При таком режиме применения количество сорбитола составляет 1,5054 г на один прием.

Таким образом, необходимо различать наследственную непереносимость фруктозы (мальабсорбция фруктозы, фруктоземия) – патология пищеварения, обусловленная врожденным дефицитом фермента альдозазы В и пищевую непереносимость фруктозы – нарушение всасывания фруктозы, которая является проблемным, но доброкачественным состоянием. Пищевая непереносимость фруктозы происходит, когда количество потребляемой фруктозы больше, чем может поглощать тонкий кишечник. Неусвоенная фруктоза действует как осмотическая нагрузка, которая может вызывать диарею и другие желудочно-кишечные симптомы у лиц с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта при муковисцидозе.

Для снижения нагрузки сорбитолом рекомендуется применение ЛП Ацетилцистеин порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 200 мг производства ОАО «Марбиофарм» с количеством сорбитола в 1 пакетике 0,6507 г.

Источник: 1. Нагорная Н.В. и др. Наследственная непереносимость фруктозы//Здоровье ребенка –№3(54), 2014

2. 9 October 2017 EMA/CHMP/460886/2014 Committee for Human Medicinal Products (CHMP) Information for the package leaflet regarding fructose and sorbitol used as excipients in medicinal products for human use

Сообщение о нежелательных реакциях и медицинская информация:

Ацетилцистеин включается в комплексное лечение муковисцидоза с такими препаратами как дорназа альфа (ингаляционно), панкреатин (перорально), урсодезоксихолевая кислота (перорально) и др. В случае сложных клинических проявлений с мультиморбидностью лечение полифармацевтическими препаратами иногда неизбежно и может привести к улучшению качества жизни. Однако особое внимание следует уделить проведению превентивных мер в ситуациях, способствующих развитию метаболических нарушений. В описанных случаях у лиц особой группы популяции – дети с муковисцидозом – были желудочно-кишечные нарушения при приеме сорбитол содержащего лекарственного препарата Ацетилцистеин порошок для приготовления раствора для приема внутрь.

В инструкции по медицинскому применению содержится противопоказание для применения препарата лицами с непереносимостью фруктозы. Не существует научно установленных и общепринятых безопасных доз для пациентов с пищевой непереносимостью сорбитола. Это подчеркивает важность фармаконадзора, особенно в случае применения у лиц с орфанными заболеваниями. Настоятельно рекомендуется подробный анализ анамнеза, дополнительного лабораторного обследования, пробы с нагрузкой фруктозой, дополнительных тестов перед назначением сорбитол содержащих лекарственных препаратов.

Обо всех случаях нежелательных реакций просим незамедлительно сообщать в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения либо владельцу регистрационного удостоверения:

Отдел безопасности лекарственных средств:

marbiopharm@marbiopharm.ru

424006, Россия, Республика Марий Эл, г. Йошкар-Ола, ул. К.Маркса, д. 121,

Контактный телефон: (8362) 42-03-12, 68-51-66 факс: (8362) 45-00-00

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения:

pharm@roszdravnadzor.ru

109074, Россия, Москва, Славянская пл., д.4, стр.1, каб.211

Уполномоченное лицо
по фармаконадзору
ОАО «Марбиофарм»



Р.Ф. Хамидуллина