



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

13.09.2018 № 014-2241/18

На № \_\_\_\_\_ от \_\_\_\_\_

О новых данных по безопасности  
лекарственного препарата  
Такролимус



2249189

Субъекты обращения  
лекарственных средств

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения в рамках исполнения государственной функции по организации и проведению фармаконадзора лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств письмо ООО «Атолл» о новых данных по безопасности лекарственного препарата «Такролимус (МНН: такролимус), капсулы 0.5 мг, 1 мг, 5 мг».

Приложение: на 4 л. в 1 экз.

М.А. Мурашко



ООО «Атолл»

ИНН/КПП: 6345021323/634501001

Р/с: 40702810654060005946

ООО «Атолл» в Самарском отд. 6991 ОАО «Сбербанк России»

К/с: 3010181020000000607 БИК: 043601607

Юрид. адрес: 445351, Самарская обл., г. Жигулёвск, ул. Гидростроителей, д. 6

Факт. адрес: 445351, Самарская обл., г. Жигулёвск, ул. Гидростроителей, д. 6

Тел./факс: (84862) 3-41-09, 2-26-87, 7-18-54

28 августа 2018 года

***Информационное письмо  
для специалистов здравоохранения***

***Тема: препарат Такролимус, капсулы 0,5; 1; 5 мг, производства ООО «Озон», Россия  
Новая проблема безопасности: неконтролируемый перевод пациентов с одного  
препарата такролимуса на другой (в рамках одной лекарственной формы и дозировки)***

**Уважаемые специалисты в сфере здравоохранения!**

ООО «Атолл» выражает вам свое почтение и информирует о новом идентифицированном риске в области фармакобезопасности, выявленном в ходе пострегистрационного мониторинга безопасности препарата «Такролимус, капсулы 0,5 мг, 1 мг, 5 мг, производства ООО «Озон», Россия» (далее по тексту «Такролимус»). Риск связан с переводом пациентов с одного препарата такролимуса на другой (по схеме бренд-генерик или генерик-бренд) без должного контроля.

Следует отметить, что данный риск, в целом, не является новым для препаратов такролимуса. Согласно клиническим рекомендациям РФ по мониторингу и взаимозаменяемости оригинальных и генерических иммунодепрессантов с узким терапевтическим индексом, опубликованным на сайте Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова Минздрава РФ, около 21 % пациентов при замене принимаемых препаратов такролимуса нуждаются в титровании дозы.

В исследовании Motreg J.D. и соавторов (2011 г) 43 из 103 пациентов нуждались в изменении дозы после замены оригинального препарата такролимуса (Програф) на воспроизведенное лекарственное средство (у 51,2% пациентов потребовалось увеличение, а у 48,8% пациентов – снижение дозы генерика).

McDevitt–Potter L. и соавторы (2011 г) также отметили, что после перевода на генерик около 21% пациентов нуждались в титровании (подборе) дозы. Таким образом, замена на альтернативный препарат с тем же международным непатентованным наименованием

требует мониторинга фармакокинетики и, при необходимости, повторного подбора дозы препарата.

Согласно опыту Abdulnour Н. и соавторов, у одного из 4 детей, переведенных на генерик такролимуса без врачебного контроля, развилось отторжение трансплантата.

На период анализа данного риска ООО «Атолл» предлагает следующие рекомендации для практикующих специалистов в области трансплантологии:

*-при переводе пациента с одного препарата такролимуса на другой (даже в рамках одной лекарственной формы и дозировки) необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови;*

*-нельзя смешивать различные препараты такролимуса для достижения нужной дозировки;*

*-при переводе пациента с одного препарата такролимуса на другой, мониторинг концентрации такролимуса в крови необходимо проводить до двух раз в неделю в зависимости от переносимости препарата пациентом;*

*-мониторинг концентрации такролимуса в крови необходимо проводить до стабилизации концентрации;*

*-перевод пациента с одного препарата такролимуса на другой необходимо осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии;*

*-при возникновении серьезных побочных реакций на фоне перевода пациента с одного препарата такролимуса на другой, таких как диарея, рвота, сильные отеки, тремор и др., и если данные реакции не удается купировать на протяжении нескольких дней, необходимо рассмотреть вопрос о коррекции иммуносупрессивной терапии;*

*-обо всех случаях наступления нежелательных реакций при внесении изменений в иммуносупрессию такролимусом просим сообщать ООО «Атолл» либо в регуляторный орган по контактными данным, указанным в конце данного письма.*

Действия ООО «Атолл»:

-ООО «Атолл» продолжит сбор и анализ случаев применения препарата «Такролимус» при переводе пациентов с одного препарата такролимуса на другой по схеме бренд-генерик или генерик-бренд.

-ООО «Атолл» продолжит информировать Росздравнадзор и медицинские учреждения, в которые поступает препарат, о необходимости контроля состояния пациентов и других мерах, необходимых для снижения рисков последствий фармакотерапии.

**Информация для специалистов в области трансплантологии, содержащаяся в инструкции по применению лекарственного препарата:**

«Рекомендации по мониторингу терапевтической концентрации такролимуса в крови:

Выбор дозы препарата Такролимус основывается на данных клинической оценки отторжения и переносимости препарата у каждого конкретного больного. С целью оптимизации дозирования используется определение концентрации такролимуса в цельной крови с помощью иммунных методов, включая полуавтоматический иммуноферментный анализ на микрочастицах (МИФА). Сравнение данных о концентрации такролимуса в крови, опубликованных в литературе, с индивидуальными клиническими показателями необходимо проводить с осторожностью и на основании знания и понимания используемого метода оценки.

В послеоперационном периоде важно контролировать минимальные концентрации такролимуса в цельной крови. Для определения минимальных концентраций такролимуса в крови необходимо получить образцы крови через 12 часов после приема препарата, непосредственно до приема следующей дозы. Частота определения концентрации такролимуса в крови должна зависеть от клинических потребностей. Так как такролимус является препаратом с низким значением клиренса, после корректировки дозы время достижения равновесной минимальной концентрации такролимуса в крови может составлять несколько дней. Минимальную концентрацию такролимуса в крови следует контролировать примерно два раза в неделю во время раннего посттрансплантационного периода и затем периодически в ходе поддерживающей терапии. Минимальную концентрацию такролимуса в крови также необходимо контролировать после изменения дозы препарата Такролимус, режима иммуносупрессии или после совместного применения с лекарственными средствами, оказывающими влияние на концентрацию такролимуса в цельной крови.

Результаты клинических исследований свидетельствуют о том, что лечение капсулами Такролимус является наиболее успешным в тех случаях, когда минимальная концентрация такролимуса в крови не превышает 20 нг/мл. Интерпретируя данные о концентрации такролимуса в цельной крови, важно оценивать клиническое состояние пациента.

В клинической практике в ранний посттрансплантационный период минимальная концентрация такролимуса в цельной крови обычно варьирует в пределах 5-20 нг/мл после трансплантации печени и 10-20 нг/мл после трансплантации почки и сердца. В дальнейшем, в ходе поддерживающей терапии после трансплантации печени, почки и сердца, концентрации такролимуса в крови варьируют от 5 до 15 нг/мл».

*«Терапия препарата требует тщательного контроля со стороны персонала, обладающего соответствующей квалификацией и имеющего в распоряжении необходимое оборудование. Назначать препарат или вносить изменения в иммуносупрессивную терапию могут только врачи, имеющие опыт проведения иммуносупрессивной терапии у пациентов с пересаженными органами.*

*Бесконтрольный перевод пациентов с одного препарата такролимуса на другой (включая переход с обычных капсул на пролонгированные капсулы) является небезопасным. Это может привести к отторжению трансплантата или повышению частоты побочных эффектов, включая гипо- или гипериммуносупрессию вследствие возникновения клинически значимых различий в экспозиции такролимуса. Пациенту следует принимать одну из лекарственных форм такролимуса с соблюдением рекомендованного режима дозирования.*

*Изменение лекарственной формы или режима дозирования следует осуществлять только под контролем специалиста в области трансплантологии. После перевода необходимо проводить тщательный мониторинг концентрации такролимуса в крови и корректировать дозу лекарственного средства для поддержания системной экспозиции такролимуса на адекватном уровне».*

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

**Отдел фармаконадзора ООО «Атолл»:**

[ozon@ozon-pharm.ru](mailto:ozon@ozon-pharm.ru)

445351, Россия, Самарская область, г.Жигулёвск, ул.Гидростроителей, д.6.

Контактный телефон: +7 905 306 43 75

Контактный телефон в Москве: +7 916 641 95 57

**Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения:**

[pharm@roszdravnadzor.ru](mailto:pharm@roszdravnadzor.ru)

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

Директор ООО «Атолл»



ООО «Управляющая компания» в лице  
Секретаря Правления Грядунова П.Е.