

# Коментарі компанії АЛЛЕРГАН щодо лікарського засобу ОЗУРДЕКС®



На офіційному сайті Державної служби України з лікарських засобів та контролю за наркотиками (далі – Держлікслужба) розміщено розпорядження № 8553-1.1.1/4.0/17-18 про заборону конкретних серій лікарського засобу ОЗУРДЕКС®, а саме: E81083, E80567, E79922, E79891, E79233F, E79233. Водночас в іншому розділі офіційного сайту згадується вже про заборону всіх серій, що компанія «АЛЛЕРГАН Україна» вважає помилковим, з огляду на рекомендації регуляторного органу у сфері контролю якості лікарських засобів Республіки Ірландія (HPRA) про те, що препарат згаданих вище серій потрібно не знищувати, а перемістити в карантин, а інші серії поки що не відкликаються. Більше того, згідно зі згаданими рекомендаціями у країнах Європейського Союзу рішення про доцільність використання імплантату всіх серій приймає офтальмолог на підставі оцінки користі від використання даного препарату та ризиків відстрочення терапії, якщо інші методи лікування не підходять або недоступні.

## Шановний лікар!

Для уникнення поширення неправдивої інформації та забезпечення коректної комунікації з прооперованими пацієнтами пропонуємо Вам ознайомитися зі стислим описом цього випадку та рекомендаціями HPRA щодо застосування лікарського засобу ОЗУРДЕКС® на території Європейського Союзу.

Звертаємо Вашу увагу, що вся інформація щодо рекомендацій HPRA із застосування лікарського засобу ОЗУРДЕКС® у країнах ЄС надається виключно для ознайомлення лікарів та на даний час не є рекомендаціями для застосування на території України.

### Стислий опис

Під час планової інспекції в процесі виробництва була виявлено силіконова частка, приблизно 300 мікрон у діаметрі, у розподілених імплантатах ОЗУРДЕКС®. Було підтверджено, що силіконова частка входить до складу втулки голки.

Деякі партії імплантату ОЗУРДЕКС®, що вже поставлені на ринок ЄС, мають цей дефект. Більшість партій мають 2–4% дефектних одиниць продукції, але також повідомляється про випадки до 22%. Партії імплантату ОЗУРДЕКС® з дефектом відкликаються з ринку ЄС.

Інші партії, додаткові дослідження яких не виявили дефект, будуть відкликані одразу після того, як у кожну з країн буде поставлена достатня кількість імплантатів ОЗУРДЕКС®, які підтверджено не будуть містити цього дефекту.

До того часу, поки не буде доступний продукт без дефекту, HPRA рекомендує практикуючим лікарям розглянути альтернативні методи лікування та використовувати ОЗУРДЕКС® тільки, якщо жодний з інших методів лікування не підходить, враховуючи стан захворювання кожного окремого пацієнта.

За рекомендацією HPRA рішення про доцільність використання імплантату ОЗУРДЕКС® повинен приймати офтальмолог на підставі оцінки користі від використання ОЗУРДЕКС®, додаткових потенційних ризиків введення силіконової частки разом з імплантатом ОЗУРДЕКС® та ризиків відстрочення терапії, якщо інші методи лікування не підходять або недоступні.

HPRA рекомендує використовувати імплантат ОЗУРДЕКС® тільки після всебічного обговорення дефекту, його потенційних додаткових ризиків та будь-яких альтернативних методів лікування з пацієнтом.

У випадку продовження терапії з використанням імплантату ОЗУРДЕКС® необхідно проводити регулярний огляд і звертати особливу увагу на небажані явища, та негайні повідомляти про ті небажані явища, що вірогідно можуть бути пов'язані з імплантатом ОЗУРДЕКС®.

### Клінічні наслідки для безпеки продукту

Під час планової інспекції в процесі виробництва була виявлено на стороння силіконова частка на зразку імплантату ОЗУРДЕКС®.

Ця частка з силіконової втулки голки. Силіконова втулка голки є невід'ємною частиною імплантату ОЗУРДЕКС®, і частка не є стороною контамінантом. Розмір частки становить приблизно 300 мікрон у діаметрі. Додаткові дослідження відібраних зразків продукту показали, що партії продукту, що вже поставлені на ринок ЄС, можуть містити дефектний продукт. Проте характер проведених досліджень не дає можливості точно встановити, чи така силіконова частка може бути в інших партіях продукту, а також не встановлена однозначно основна причина наявності частки.

### Клінічні наслідки

Ризики, пов'язані з введенням силіконової частки разом з імплантатом ОЗУРДЕКС®, не можуть бути точно визначені внаслідок недостатнього обсягу інформації. Аналогічно, досвід введення в око інших силіконових речовин не може бути прямо екстраполований на цей випадок. Проте для деяких пацієнтів негайна потреба та користь від використання імплантату ОЗУРДЕКС® може переважувати загальний ризик ін'єкції імплантату ОЗУРДЕКС®, у тому числі додаткові потенційні ризики ін'єкції силіконової частки: затъмарення зору під впливом частки, внутрішньоочне запалення та небажані реакції з боку рогівки.

У випадку використання імплантату ОЗУРДЕКС® практикуючим лікарям слід здійснювати додатковий нагляд за пацієнтами, а пацієнтам необхідно бути пильними відносно цієї проблеми. Практикуючі лікарі повинні повідомити пацієнтів про цей дефект.

Лікарі та пацієнти повинні знати про наступні симптоми:

- неконтрольоване або стійке запалення у пацієнтів, яким вводився імплантат ОЗУРДЕКС®, що не відповідає загально-прийнятому перебігу хвороби, що зазвичай спостерігається після введення імплантату ОЗУРДЕКС® у склоподібне тіло;
- довготривалі щільні плаваючі помутніння в полі зору, присутні впродовж більше ніж 12 міс після останнього введення імплантату ОЗУРДЕКС®, що не пов'язані з основним офтальмологічним захворюванням;
- будь-які ознаки небажаних реакцій рогівки, пов'язані з невеликим (~300 мікрон) чужорідним тілом у передній камері ока, що не зникають;
- будь-яке підвищення внутрішньоочного тиску у пацієнтів, у яких раніше не спостерігалося підвищення внутрішньоочного тиску після введення імплантату ОЗУРДЕКС®;
- поява синіх часточок (~300 мікрон) у склоподібному тілі або передній камері ока під час обстеження.

Якщо Вам потрібна додаткова інформація стосовно оцінки користь/ризик, досліджень та застосованих заходів, ТОВ «АЛЛЕРГАН Україна» надасть таку інформацію на ваш запит у найкоротший строк.

### Контактна особа компанії

Л. Венгер, спеціаліст з питань фармаконагляду ТОВ «АЛЛЕРГАН Україна», тел.: +38 (050) 469-03-34.

Вищезазначене розпорядження Держлікслужби винесено у відповідь на рішення НРРА від 27 вересня 2018 р. № IE/II/60/01 про відкликання окремих серій імплантату ОЗУРДЕКС®, у яких було виявлено дефект.

Саме тому ТОВ «АЛЛЕРГАН Україна» звернулося до Держлікслужби з офіційним запитом про уточнення на сайті опублікованої інформації, а також розміщення в публічному доступі додаткових клінічних даних.

#### Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтических працівників

**ОЗУРДЕКС®.** Склад. 1 імплантат містить 700 мг дексаметазону. **Форма випуску.** Імплантат для інтратривреального введення. **Фармакотерапевтична група.** Офтальмологічні протизапальні засоби. **Код ATX S01B A01. Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з макулярним набряком, який виник внаслідок оклюзії центральної вени сітівки або оклюзії гіпоки вени сітівки; із запаленням заднього сегмента ока у вигляді нейінфекційного ув'єту; з порушенням зору внаслідок діабетичного макулярного набряку, у яких псевдофакінне око або для яких некортикостероїдна терапія неефективна чи неприйнятна. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; гостра або потенційна окулярна або періокулярна інфекція, включаючи більшість вірусних захворювань рогівки і кон'юнктиви, зокрема активний герпетичний епітеліальний кератит (деревоподібний кератит), вакцинальна хвороба, вітряна віспа, мікобактеріальні інфекції й грибкові хвороби; розвинута глаукома (при недостатній ефективності медикаментозної терапії); афакі з розривом задньої капсули кришталіка; наявність імплантованих передньокамерних інтраокулярних лінз, ірис-кліпс інтраокулярної лінзи, задньокамерної інтраокулярної лінзи з трансклеральним фіксацією при одночасному розриві задньої капсули кришталіка. **Побічні ефекти.** Найчастішими побічними реакціями, про які повідомляється, є такі, що часто спостерігаються при кортикостероїдній терапії або пов'язані з процедурою інтратривреальної ін'єкції (підвищення внутрішньоочного тиску, утворення катаракти та субкон'юнктивальні або інтратривреальні крововиливи відловідно). Рідшими але серйознішими побічними реакціями були: ендофталміт, некротичний ретиніт, відшарування рогівки та слузотечі з рогівки. **Категорія відпуску.** За рецептром. З детальною інформацією можна ознайомитися в інструкції для застосування лікарського засобу. Р.п. № UA/12292/01/01. Термін дії посвідчення необмежений з 01.08.2018 р.

Компанія «АЛЛЕРГАН Україна» також звертається до українських лікарів.

Прес-служба  
«Українського медичного часопису»  
за матеріалами, наданими  
ТОВ «АЛЛЕРГАН Україна»

## РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

### Хронобиология стресса, или Почему вечерний стресс опаснее

#### Актуальність

Гипоталамо-гіпофізарно-надпочечниковая (ГГН) и симпатоадреналовая (СА) оси играют центральную роль в формировании комплексного ответа на стрессовые стимулы. Первичный отклик обусловлен реакцией СА структур и проявляется возрастанием частоты сердечных сокращений. В то же время вторичный ответ формируется активностью ГГН оси, проявляясь более медленно нарастающей секрецией глюкокортикоидов, включая кортикостерон (у животных) и кортизол (у людей). Таким образом, кортизол служит основным гормональным маркером стрессового ответа при активации ГГН оси. Известно, что активность секреции кортизола в условиях острого психологического стресса зависит от возраста, пола и исходного аффективного статуса. Кроме того, полная или частичная депривация сна способствует повышению базового уровня активности ГГН оси, а уменьшение продолжительности или изменение качества сна коррелируют с возрастанием уровня секреции кортизола на фоне острого психологического дистресса.

В недавнем исследовании, проведенном учеными Университета Хоккайдо (Hokkaido University), Япония, установлено, что реакции центральных регуляторных осей в условиях острых психологических влияний менее острь в вечернее время, чем утром. Таким образом, проживание стрессовых событий в вечернее время связано с менее выраженной секреторной гормональной активностью, что потенциально формирует основу для большей психофизиологической уязвимости организма к стрессовым влияниям в вечернее время. Работа опубликована в издании «Neuropsychopharmacology Reports» 27 ноября 2018 г.

#### Материалы и результаты исследования

Цель исследования — изучение вероятных различий в особенностях формирования ответа ГГН оси на психологический стресс в зависимости от времени суток. В работе приняли участие 27 здоровых добровольцев с обычным режимом работы, отдыха и ночного сна. Первоначально авторы исходили из тезиса о том, что кортизол, являясь центральным гормоном стрессовой регуляции, секretируется в течение нескольких часов после активации ГГН оси в ответ на стрессовый стимул. Это обеспечивает организму планомерное накопление энергии перед лицом опасности и выбора между битвой или бегством. Кроме того, был учтен факт, согласно которому уровень кортизола в то или иное время суток обусловлен индивидуальными циркадными ритмами — при этом максимум концентрации указанного гормона приходится на ранние утренние часы, а минимальные — на вечерний период.

На исходном этапе исследования у добровольцев проведена оценка суточного ритма секреции кортизола слюны для описания базового уровня напряжения регуляторных систем. После этого добровольцев разделили на две группы. Участникам первой утром через два часа после пробуждения предлагалось пройти стресс-тест. Добровольцам второй группы аналогичный стресс-тест было предложено пройти в вечернее время, приблизительно через 10 ч после их обычного пробуждения. Исследование проводилось в течение 15 мин, включая подготовку, презентацию и задания на выполнение счета в уме. Забор образцов слюны проводили за полчаса до начала теста, непосредственно после выполнения теста и далее с десятиминутными интервалами в течение последующих 30 мин. Проанализировав полученные данные, авторы установили, что уровень кортизола значительно возрастал у добровольцев, выполнивших стресс-тест утром, тогда как у участников параллельной группы такие явления не были зафиксированы. Наряду с этим показатели частоты сердечных сокращений, отражающие реaktivность симпатической нервной системы, не имели достоверных различий при оценке данных параллельных групп испытуемых.

#### Выводы

Резюмируя итоги работы, авторы отметили, что соматическая реакция на утренние стрессовые влияния комплексная, сочетающая в себе активацию как СА, так и ГГН осей. Однако реакция организма на стресс в вечерние часы, похоже, ограничена лишь СА ответом. Исходя из этого, результаты исследования позволяют говорить о большей уязвимости организма именно вечером. «Тем не менее, оценивая стрессовую реактивность и планируя соответствующие превентивные действия, очень важно учитывать уникальность биоритмов каждого отдельного человека, а также время суток», — подчеркнули авторы.

Hokkaido University (2018) Beware of evening stress. ScienceDaily, Nov. 27.

Yamanaka Y., Motoshima H., Uchida K. (2018) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis differentially responses to morning and evening psychological stress in healthy subjects. Neuropsychopharmacol. Rep., Nov. 27 [Epub. ahead of print].



Наталья Савельева-Кулик