

З.А. Алачева

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

# Прекращение обращения препаратов, содержащих фузафунгин

**Контактная информация:**

Алачева Залина Ахмедовна, врач-педиатр отделения неотложной педиатрии НЦЗД

**Адрес:** 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1, **тел.:** +7 (499) 134-08-39, **e-mail:** zalinaalacheva89@gmail.com**Статья поступила:** 22.04.2016 г., **принята к печати:** 26.04.2016 г.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) в письме от 15.04.2016 г. проинформировала субъекты Российской Федерации о прекращении действия регистрационных удостоверений и отзыве разрешений на применение лекарственного препарата Биопарокс (MHN — фузафунгин) [1], производитель — компания «Les laboratoires Servier» (Франция). Прекращено обращение всех фузафунгинсодержащих препаратов. Решение принято в соответствии с рекомендациями Европейского медицинского агентства [1].

Рассмотрение данного вопроса комитетом по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), являющегося частью Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency's, EMA), началось в сентябре 2015 г. по просьбе итальянского агентства по лекарственным препаратам [2]. Основанием послужило увеличение числа сообщений о серьезных аллергических реакциях (бронхоспазме, анафилактическом шоке), развившихся у взрослых и детей после использования спреев, содержащих фузафунгин, в некоторых случаях приведших к летальному исходу [1, 3]. В связи с этим была инициирована процедура изучения и оценки имеющихся данных об эффективности и безопасности фузафунгинсодержащих препаратов [3].

Фузафунгин — антибактериальное лекарственное средство для местного применения, выделенное из культуры гриба *Fusarium lateritium*. Препараты с содержанием фузафунгина продаются на протяжении более чем 50 лет. Они зарегистрированы под различными торговыми наименованиями: Биопарокс (Servier, Франция), Fusaloyos (Danval, Испания), Locabiotol (Servier, Франция) и Locabiosol (STADA, Германия) [2].

В России применялся только один препарат в форме дозированного аэрозоля для местного применения — Биопарокс. Препарат был заявлен как средство для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний

верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ринофарингит, ларингит, тонзиллит, синусит), состояния после тонзиллэктомии. [4]. Компанией-производителем в инструкции к препарату указано, что «в условиях *in vitro* препарат оказывает антимикробное действие на следующие микроорганизмы, что позволяет предполагать аналогичный эффект *in vivo*: стрептококк группы A (*group A Streptococci*), пневмококк (*Pneumococci*), стафилококк (*Staphylococci*), некоторые штаммы нейсерий (*Neisseria*), некоторые анаэробы, грибы рода кандиды (*Candida albicans*) и микоплазму (*Mycoplasma pneumoniae*). [4]. Фузафунгин, согласно инструкции к препарату, оказывает выраженный противовоспалительный эффект за счет снижения концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  и подавления синтеза свободных радикалов макрофагами при сохранении фагоцитоза» [4]. Вместе с тем общеизвестен факт, что этиология большинства острых респираторных инфекций дыхательных путей (ринит, фарингит, ринофарингит, ларингит) — вирусная, и противомикробные препараты не оказывают никакого действия на вирусы, ввиду чего возникает вопрос о целесообразности и необходимости применения таких препаратов. Если речь идет о бактериальных инфекциях (стрептококковый тонзиллит, синусит), то необходима системная антибактериальная терапия препаратами с доказанной чувствительностью и эффективностью. Применение фузафунгина не описано ни в одних клинических рекомендациях. Инструкция по применению препарата содержит следующую информацию о фармакокинетике: «Фузафунгин в основном распределяется в ротоглотке и полости носа. В плазме крови фузафунгин может обнаруживаться в очень низкой концентрации (не более 1 нг/мл), что не влияет на безопасность применения препарата» [4]. Указание на отсутствие системного фармакологического действия не может служить критерием безопасности препарата. В сентябре 2015 г. компанией «Les

Z.A. Alacheva

Scientific Centre of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Authorisation for Fusafungine-Containing Medicines is Revoked

laboratories Servier» были введены новые противопоказания: дети в возрасте до 12 лет (ранее фузафунгин был противопоказан к применению у детей в возрасте до 30 мес), пациенты, предрасположенные к аллергическим реакциям и бронхоспазму (ранее указывалось в качестве меры предосторожности при применении лекарственного препарата) [4].

В Кохрейновском обзоре от 23 мая 2015 г. проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований по применению антибиотиков при остром ларингите у взрослых [5]. В обзоре обсуждаются данные 3 исследований, в 2 из которых применяли пенициллин и эритромицин. Третье исследование проведено в России с использованием фузафунгина. В него были включены 145 пациентов с симптомами острого ларинготрахеита. Участников рандомизировали на 3 группы: 1 — фузафунгин (7 сут), 2 — фузафунгин с кларитромицином (7 сут), 3 — без антибактериальной терапии. Авторы исследования описали эффективность лечения на  $5 \pm 1$ -е сут при применении фузафунгина ( $n = 93$ ;  $p = 0,04$ ) и фузафунгина с кларитромицином ( $n = 97$ ;  $p = 0,05$ ) по сравнению с отсутствием лечения [5]. Однако при этом никаких существенных различий в дни  $8 \pm 1$  и  $28 \pm 2$  обнаружено не было [5]. Кроме того, L. Reveiz и A. F. Cardona отметили низкое и очень низкое качество всех исследований; были обнаружены нарушения дизайна исследования, отмечались неточности и противоречивость результатов [5]. Таким образом, авторы обзора пришли к выводам, что применение антибиотиков неэффективно при остром ларингите, к объективным улучшениям они не приводят, их рутинное использование нецелесообразно. Некоторое субъективное улучшение состояния пациентов, использовавших фузафунгин, на 5-е сут болезни не может быть аргументом для рекомендаций использования данного средства в клинической практике [5]. Кроме данного обзора отсутствуют исследования, в которых была бы

продемонстрирована какая-либо значимая эффективность фузафунгина.

Экспертиза PRAC показала, что большинство аллергических реакций, связанных с применением фузафунгина, проявляются бронхоспазмом. Последние возникают редко (от 1 и более случаев на 10 тыс. пациентов, но не более 1 на 1000 человек), однако могут быть жизнеугрожающими [6]. В извещении итальянского агентства по лекарственным препаратам PRAC по фузафунгину изложены данные поиска в базе данных Eudra Vigilance, по результатам которого было показано, что из случаев аллергических реакций, связанных с лечением фузафунгином, 6 имели фатальный исход [6].

Для оценки эффективности препарата экспертами PRAC были изучены все имеющиеся данные с момента получения разрешения к применению. В результате анализа появилось заключение о том, что в настоящий момент отсутствует достаточная доказательная база, которая подтверждала бы эффективность терапии фузафунгином по всем зарегистрированным показаниям [1]. Не имеется достаточных доказательств о развитии антибактериальной резистентности, однако полностью исключить риск нельзя.

По результатам проведенного исследования эксперты PRAC заключили, что риск применения фузафунгинсодержащих лекарственных препаратов превышает пользу, рекомендована приостановка действия таких регистрационных удостоверений на территории Европейского союза [1]. На основании данных рекомендаций Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре (CMDh) вынесла решение о запрете продажи фузафунгинсодержащих лекарственных препаратов. Компания Les laboratoires Servier приняла решение о прекращении обращения препаратов не только в странах Европейского союза, но и по всему миру [3].

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Автор сообщения подтвердил отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор). Письмо от 15.04.2016 № 01у-782/16 «О лекарственном препарате Биопарокс». [Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zdravookhraneniya (Roszdravnadzor). Pis'mo ot 15 Apr 2016 № 01u-782/16 «O lekarstvennom preparate Bioparoks». (In Russ).] Доступно по: <http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2016/4/18/1460990852.66906-1-24759.pdf>. Ссылка активна на 20.04.2016.
2. [ma.europa.eu](http://ma.europa.eu) [Internet]. European Medicines Agency. Fusafungine containing medicinal products for oromucosal and nasal use [cited 2016 Apr 01]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Fusafungine\\_for\\_oromucosal\\_and\\_nasal\\_use/human\\_referral\\_prac\\_000054.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Fusafungine_for_oromucosal_and_nasal_use/human_referral_prac_000054.jsp).
3. Brooks M. PRAC: take Fusafungine nose/mouth sprays off market in EU. *Medscape* [Internet]. 2016 Feb 12 [cited 2016

Apr 20];[about 1 p.]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/858890>.

4. [rlsnet.ru](http://rlsnet.ru) [интернет]. Биопарокс® (Bioparox®). Инструкция по применению [доступ от 20.04.2016]. [Bioparoks® (Bioparox®). Instruktsiya po primeneniyu. (In Russ).] Доступно по ссылке [http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_605.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_605.htm).

5. Reveiz L, Cardona AF. Antibiotics for acute laryngitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(5):CD004783. doi: 10.1002/14651858.CD004783.pub5.

6. European Medicines Agency. Notification to the PRAC/EMA secretariat of a referral under article 31 of directive 2001/83/EC [cited 2016 Apr 20]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Fusafungine\\_31/Procedure\\_started/WC500193297.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Fusafungine_31/Procedure_started/WC500193297.pdf).