

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.0	УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг
		ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг	ПАНКРЕАТИН (PANCREATIN)
ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг	

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Хронічний панкреатит (ХП) – це хронічний запальний стан, що зумовлює прогресуючі, незворотні зміни у паренхімі підшлункової залози (ПЗ) (атрофію, фіброз) та поступовий розвиток екзокринної та ендокринної недостатності ПЗ. Захворюваність ХП коливається в межах 6–9 нових випадків на 100 тис. населення на рік, поширеність – в межах 40–50 на 100 тис. населення. При цьому загальна кількість хворих на ХП за останні 30 років в світі збільшилась вдвічі. Якщо раніше ХП зазвичай розвивався в середньому віці (35–50 років), то за останні роки середній вік з моменту встановлення діагнозу знизився, особливо у розвинених країнах.

В Україні рівень захворюваності патологією ПЗ також зростає, зокрема якщо у 2002 р. було діагностовано 149,8 випадків ХП на 100 тис. населення, то вже у 2012 р. – 226 випадків на 100 тис. населення, з поширеністю на рівні 2471 випадку на 100 тис. населення. Серед усіх звернень у гастроентерологічні кабінети поліклінік України хворі ХП становлять 25%, а у спеціалізованих гастроентерологічних стаціонарах нашої країни ці пацієнти займають 9–12% ліжок. У 30% випадків ХП характеризується розвитком ранніх ускладнень (гнійно-септичні, кровотечі з виразок гастродуоденальної зони, тромбоз у системі портальної вени, стеноз жовчодука або дванадцятипалої кишки та ін.). Первинна інвалідизація таких пацієнтів сягає 15%. Також у пацієнтів з ХП підвищується ризик раку ПЗ, частота виникнення якого коливається від 1,2% до 3,8%. Загальний рівень смертності через 10 років після встановлення діагнозу ХП становить близько 30% та 55% через 20 років.

Панкреатектомія – операція на ПЗ, що супроводжується повним або частковим видаленням залози та найчастіше застосовується для лікування новоутворень ПЗ. У всьому світі рак ПЗ посідає 13-тє місце за частотою та 8-е місце як причина смерті. У більшості країн захворюваність становить 8–12 випадків на 100 тис. осіб на рік. При цьому лише у 15–20% пацієнтів виконується резекція ПЗ при первинній діагностиці. Сьогодні з кожним днем кількість виконаних операцій тотальної панкреатектомії неухильно зростає. Так, в США з 1998 по 2006 рр. така операція була виконана 4013 пацієнтам, при цьому кількість хворих, оперованих щорічно, зростала (1998 р. – 384, 2006 р. – 494 пацієнти). Водночас в Україні ці операції виконуються вкрай рідко.

Відомо, що внаслідок операції на ПЗ розвивається *екзокринна недостатність ПЗ* (ЕНПЗ). Після резекції голівки ПЗ зі збереженням дванадцятипалої кишки ЕНПЗ виникає у 75–86% випадків. Дистальна панкреатектомія асоційована з набагато більш варіабельною розповсюдженістю ЕНПЗ – її показники знаходяться в діапазоні 19,1–80%. Після центральної панкреатектомії відзначається нижчий ризик ЕНПЗ, поширеність якої складає 11,9%. Тотальна панкреатектомія завжди призводить до ЕНПЗ. Смертність після 5-річного післяопераційного

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.0	УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг
		ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг

періоду у пацієнтів із тотальною панкреатектомією складає близько 27%, після субтотальної панкреатектомії – 3%.

Гастректомія – це операція, яка проводиться з метою лікування раку шлунка (РШ). РШ є провідною причиною смерті від раку в усьому світі з найбільшою захворюваністю в Східній Азії. Наприклад, у 2012 р. в усьому світі було діагностовано майже мільйон (951600) нових випадків РШ, з них ~140 тис. випадків зафіксовано в Європі. У Сполучених Штатах, за оцінками, кількість нещодавно діагностованих випадків РШ у 2017 р. становила 28000. За даними канцер-реєстру України захворюваність РШ у 2019 р. склала 7484 випадків зі зниженням показника на 1,2% у порівнянні з 2018 р. У 2020 р. цей показник становив 15,6 випадків на 100 тис. осіб. Зазвичай РШ діагностується у людей літнього віку. Однак за деякими даними РШ виявляється у 5,2–19,8% пацієнтів віком ≤ 45 років. Пацієнти похилого віку мають підвищений ризик післяопераційної захворюваності та смертності. Загальний післяопераційний показник захворюваності складає близько 15%. Окрім того, відомо, що пікові концентрації ферментів ПЗ знижуються та уповільнюються у всіх пацієнтів із гастректомією. Після тотальної резекції шлунка у пацієнтів розвивається важка первинна ЕНПЗ, що призводить до розвитку ускладнень та підвищення ризику смертності.

Операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад, гастроентеростомія за Більротом II) найчастіше виконуються для лікування обструкції виходу шлунка (хронічна виразка дванадцятипалої кишки, рефрактерна до медикаментозної терапії, підозра на злоякісне утворення виразки шлунка, препілорічна виразка з рубцюванням тощо) та патологічного ожиріння. Зазвичай такі операції застосовуються у пацієнтів середнього та літнього віку.

ЕНПЗ є відомим та поширеним ускладненням після операцій на ПЗ та шлунку. Вважається, що зовнішньосекреторна функція ПЗ знижується та уповільнюється майже у всіх пацієнтів із гастректомією та гастроентеростомією за Більротом II. Наявні лише обмежені дані щодо поширеності ЕНПЗ після операцій на шлунку, однак було виявлено зв'язок між оперативним втручанням на шлунку та розвитком ЕНПЗ у всіх прооперованих пацієнтів. Наприклад, за даними КД поширеність ЕНПЗ у післяопераційному періоді (Більрот I) складає 62,3%. Також показана досить висока смертність у прооперованих пацієнтів. За даними досліджень 30-денна смертність після гастроентеростомії становить близько 30%. Вищою є смертність у пацієнтів з післяопераційними ускладненнями (58,5%) та після невідкладної операції (60%). Гастроєюностомія характеризується нижчим показником смертності – близько 16,4%.

Синдром Швахмана – Даймонда (СШД) – це рідкісне спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування з клінічною маніфестацією в неонатальному віці, що проявляється симптомами ураження шлунково-кишкового тракту, кісткового скелета і системи крові. СШД є другою за поширеністю спадковою патологією (після муковісцидозу), що призводить до первинної ЕНПЗ у немовлят і дітей. За попередніми оцінками, поширеність захворювання становить 1:50000 – 1:76000 населення. Повідомляється про більшу захворюваність серед чоловіків зі співвідношенням чоловіків та жінок 1,7:1. Прогноз захворювання залежить від своєчасної діагностики, способу життя, режиму харчування, якості терапії, регулярності спостережень, комплаєнтності між лікарем та пацієнтом, профілактики та своєчасного лікування вірусних, бактеріальних та грибкових інфекцій, а також гематологічних ускладнень. В доступних літературних даних повідомляється про тривалість життя до 30–40 років, при розвитку аплазії кісткового мозку – 14 років. При тривалій панцитопенії летальність від інфекційних ускладнень, особливо у дітей перших років життя, є високою (до 25%). Тромбоцитопенія обумовлює високий ризик смерті хворих від геморагічного синдрому. Найвищим ризиком для життя є розвиток мієлодиспластичного синдрому і гострої лейкемії.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.0	УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг
		ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг

Стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування

Захворюваність на гострий панкреатит (ГП) значно варіюється в усьому світі. Порівняно низьку захворюваність зафіксовано в Англії та Нідерландах (5–10 на 100 тис.), дещо вищу – у Німеччині (17,5 випадків на 100 тис. осіб), у Шотландії та Данії – приблизно 25–35 на 100 тис. жителів, в Сполучених Штатах та Фінляндії – близько 70–80 на 100 тис. жителів. Подібні показники захворюваності зареєстровано в Австралії. Захворюваність за межами Північної Америки, Європи та Австралії менш відома. В Україні захворюваність на ГП становить 4,6 випадків на 10 тис. населення, тобто щороку захворює близько 21 тис. людей. Із цієї кількості близько 25% страждають на гострий некротичний панкреатит. Зазвичай ГП вражає чоловіків частіше, ніж жінок та зустрічається переважно у віці 30–75 років. Рівень госпіталізації з віком збільшується. Загальна смертність хворих із ГП становить 10–15%. Пацієнти з біліарним панкреатитом, як правило, мають вищу смертність, ніж пацієнти з алкогольним панкреатитом. А за наявності гострого некротичного панкреатиту показник сягає понад 20% (аж до 40%). З хворих, які вижили, близько 65% залишаються інвалідами. У пацієнтів із тяжким захворюванням (органна недостатність), на які припадає близько 20% випадків, смертність становить близько 30%.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Ефективність та безпека замісної панкреатичної ферментної терапії (ЗФТ) за даними лабораторних критеріїв (збільшення коефіцієнта абсорбції жиру), нівелювання синдрому мальабсорбції та покращення якості життя у пацієнтів з ЕНПЗ внаслідок захворювань ПЗ підтверджено кількома незалежними мета-аналізами та оглядами. Так, систематичний огляд, який включав 7 рандомізованих клінічних досліджень (КД) за участю 282 хворих із ХП (після хірургічного втручання на ПЗ, з новоутвореннями ПЗ), продемонстрував, що замісна ферментна терапія ПЗ сприяла усуненню синдрому мальдигестії/мальабсорбції та підтриманню адекватного трофологічного статусу.

У метааналізі *C. Gan та співавт.* (2017 р.), що включив 7 рандомізованих КД із залученням пацієнтів з ЕНПЗ, показано, що ЗФТ сприяє достовірному збільшенню коефіцієнта абсорбції жиру у порівнянні з вихідним рівнем (стандартизована різниця середніх (СРС) 26,56, від 20,35 до 32,76; $p < 0,001$) та плацебо (СРС 17,97, від 12,61 до 23,34; $p < 0,001$). В іншому метааналізі, в якому узагальнено результати 14 рандомізованих КД, показано, що ЗФТ у пацієнтів з ХП сприяє значному збільшенню коефіцієнта абсорбції жиру в порівнянні з плацебо ($83,2 \pm 5,5$ проти $67,4 \pm 7,0$; $p = 0,0001$). Крім цього, ЗФТ сприяла покращенню коефіцієнта абсорбції азоту, зменшенню фекальної екскреції жиру та азоту, ваги фекалій, а також регресу абдомінального болю.

Метааналіз *D. Iglesia та співавт.* (2020 р.), що підсумував результати 6 КД, показав, що застосування ЗФТ сприяє пролонгації виживання у пацієнтів з поширеним раком ПЗ майже на 4 міс. ($12,6 \pm 12,9$ міс проти $8,7 \pm 10,7$ міс.; середня різниця 3,78 міс.; $p = 0,002$). Крім цього, у пацієнтів, які отримували ЗФТ препаратами панкреатину, відзначалася тенденція до покращення якості життя.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не застосовно.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.0	УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг
		ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування панкреатином у пацієнтів цільової групи.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Відсутні.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Звуження товстої кишки <i>(фіброзуюча колонопатія)</i>	Згідно літературних даних, звуження здухвинної, сліпої та товстої кишки у поодиноких випадках спостерігалися у пацієнтів, які отримували високі дози препаратів панкреатину протягом тривалого часу. Патогенез розвитку цієї патології залишається неясним. Однак виявлений чіткий зв'язок між дозою ферментів, які отримують хворі, і ризиком розвитку колонопатії. Зокрема, застосування панкреатину у дозах від 6500 до 68000 ОД/кг маси тіла під час кожного прийому їжі асоційовано з розвитком фіброзуючої колонопатії. Тому, у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру абдомінальних симптомів, пацієнту рекомендовано звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість розвитку цієї патології, особливо якщо він приймає понад 10000 од. ЄФ ліпази/кг/добу.
Передача вірусів від тварин людині <i>(контамінація панкреатину зоонозними вірусами)</i>	Оскільки панкреатин виробляють із підшлункової залози свиней, існує потенційний (теоретичний) ризик передачі інфекційних агентів, які можуть бути присутніми в сировині. Хоча ймовірність перенесення інфекції людині зводиться до мінімуму завдяки проведенню перевірки та інактивації певних вірусів у процесі виробництва, ризик перенесення вірусного захворювання не можна повністю виключити. До сьогоdnішнього дня зареєстрованих випадків передачі вірусів від тварин людині внаслідок застосування панкреатину не зафіксовано [43].

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Відсутня.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», Україна	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ Версія 1.0	УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг
		ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Лікарські засоби (ЛЗ) **УКРЕНЗИМ 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг** та **ФІРУЛІН 10000, капсули тверді з гастрорезистентними гранулами по 150 мг (УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН)** мають інструкції для медичного застосування (ІМЗ), що містять інформацію про застосування ЛЗ, а також про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці ЛЗ не мають додаткових заходів із мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **УКРЕНЗИМ** та ЛЗ **ФІРУЛІН** у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності цих ЛЗ за власної ініціативи.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
0.1	01.08.2022	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики. 1) Фіброзуюча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами.</p> <p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН був сформований заявником у рамках процедури реєстрації на підставі чинної на момент генерації Плану управління ризиками (Пур) інформації з безпеки застосування панкреатину.
0.2	20.12.2022	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики. 1) Фіброзуюча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами.</p>	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та

		<p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	<p>ЛЗ ФІРУЛІН не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури реєстрації зв'язку із внесенням змін до проєктів ІМЗ цих ЛЗ.</p> <p>Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додатки.</p>
0.3	03.02.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Фіброзуєча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами. <p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури реєстрації зв'язку із внесенням змін до проєктів ІМЗ цих ЛЗ.</p> <p>Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додатки.</p>
0.4	05.06.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Фіброзуєча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами. <p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури реєстрації зв'язку із внесенням змін до проєктів ІМЗ цих ЛЗ.</p>

			Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додатки.
0.5	04.08.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики. 1) Фіброзуєча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами.</p> <p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури реєстрації зв'язку із внесенням змін до проєктів ІМЗ цих ЛЗ.</p> <p>Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додатки.</p>
0.6	22.08.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики. 1) Фіброзуєча колонопатія; 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами.</p> <p>Відсутня інформація. Відсутня.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ УКРЕНЗИМ та ЛЗ ФІРУЛІН не змінювався.</p> <p>Версію ПУР було оновлено у рамках процедури реєстрації зв'язку із внесенням змін до проєктів ІМЗ цих ЛЗ.</p> <p>Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додатки.</p>
1.0	11.09.2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики. Відсутні.</p> <p>Важливі потенційні ризики.</p>	<p>Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої</p>

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД»,
Україна

ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
Версія 1.0

УКРЕНЗИМ 10000,
капсули тверді з гастрорезистентними
гранулами по 150 мг

ФІРУЛІН 10000,
капсули тверді з гастрорезистентними
гранулами по 150 мг

- 1) Фіброзуєча колонопатія;
- 2) контамінація панкреатину зоонозними вірусами.

Відсутня інформація.
Відсутня.

інформації для
ЛЗ **УКРЕНЗИМ** та
ЛЗ **ФІРУЛІН** не
змінювався.

Версію ПУР було оновлено у зв'язку із отриманням реєстраційного посвідчення та, відповідно, набуттям чинності ІМЗ препаратів.

Зміни до ПУР було внесено у відповідні розділи та додаток 2.

Версію ПУР затверджено Наказом МОЗ України № 1605 від 11.09.2023 р.