

Резюме Плану управління ризиками для ЛЗ Хімотрипсин кристалічний

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Захворювання органів дихання, які супроводжуються накопиченням густого в'язкого мокротиння:

Трахеїти - запалення слизової оболонки трахеї. Щорічна захворюваність на трахеїт складає 0,1 випадок на 100 тис осіб [Martin-Loeches I., Povoas P., Rodríguez A. TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2015 Nov;3(11):859-68; Casazza G., Graham M.E., Nelson D. Pediatric Bacterial Tracheitis-A Variable Entity: Case Series with Literature Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Mar;160(3):546-549]. **Бронхіти** - поширене захворювання нижніх дихальних шляхів, що характеризується запальним процесом в слизовій оболонці бронхів. Статистика свідчить, що бронхіт найчастіше відзначається у чоловіків віком до 40 років [Синопальников А.И. Острый бронхит у взрослых // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005. №3. - С. 15-20]. **Бронхоектатична хвороба** - захворювання характеризується незворотніми змінами бронхів (розширенням, деформацією), які супроводжуються неповноцінністю роботи та розвитком хронічного гнійно-запального процесу в бронхіальному дереві. Бронхоектатична хвороба зустрічається у 0,5-1,5% населення, розвиваючись переважно в дитячому та молодому віці (від 5 до 25 років) [Козачок М. М. Клінічна пульмонологія. Посібник / М. М. Козачок, Л. О. Висотюк, М. М. Селюк. — К: ТОВ «ДСГ Лтд», 2005 р. — 436 с.; Наказ МОЗ України від 13.01.2005 № 18 «Пульмонологія»]. **Пневмонія** – або запалення легенів відноситься до гострих інфекційних захворювань. Збудниками пневмонії можуть бути різновиди вірусів, бактерій, грибків. У США пневмонія стає причиною госпіталізації 1525 осіб на 100 тис населення. Поширеність пневмонії в Україні складає більш як 400 на 100 тис. населення, в Російській федерації – 348,1, в США щорічно реєструється 4 млн. випадків цієї патології [File T.M., Marrie T.J. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. *Postgrad Med.* 2010;122(2):130-41; Регада М.С., Регада М.М., Челпанова І.В., Мироненко С.І. Пневмонія: Монографія. Вид. п'яте, доп. та перероб. – Львів, 2012.- С 155].

Абсцеси легенів - вогнище запалення легеневої тканини з її розпадом і утворенням гнійної порожнини. Частота абсцесу легенів у дітей становить 0,7 на 100 тис прийомів до лікаря на рік [Tan T.Q., Seilheimer D.K. Pediatric lung abscess: Clinical management and outcome. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:51-5.].

Ателектаз - це патологічний стан, при якому легеня або його частина спадається (відбувається зближення та стиснення стінок легкого, при цьому повітря з даної ділянки виходить) і вимикається з газообміну. Статистика поширеності ателектазу легень після операцій різко відрізняється, коливаючись від 2 до 40% [Ruben D. R., Jane B., 2015; Регада М. С., 2008].

Бронхіальна астма з підвищеною секрецією – це хронічне запальне захворювання дихальних шляхів, що проявляється нападами задишки, які часто супроводжуються кашлем і можуть переростати у приступи задухи. Поширене хронічне захворювання дихальної системи, яким страждають від 1% до 18% людей в різних країнах. Зараз більше 300 млн. чоловік в світі страждає на це захворювання і число їх постійно зростає [Юдина Л.В. Современные подходы к выбору лекарственных средств для лечения бронхиальной астмы // Клінічна імунологія, алергологія, інсектологія. – 2008. - № 1. – С. 20-24].

У хірургії і травматології :

Інфекції в місцях хірургічних втручань – це інфекції, які виникають впродовж 30 днів після операції та уражають місце розрізу та глибокі тканини в області оперативного втручання. Частота інфекцій в місцях хірургічних втручань може сягати 20%, в залежності від хірургічної процедури. Найчастіше такі інфекції викликають *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.* та *Escherichia coli* [Owens C.D., Stoessel K. Surgical site infections: epidemiology, microbiology and prevention. *J Hosp Infect.* 2008;70 Suppl 2:3-10].

Опіки - це травма шкіри або інших органічних тканин, яка заподіюється, в основному, високими температурами, а також випромінюванням, радіоактивністю, електрикою, тертям або контактом з хімічними речовинами. За оцінками, щорічно відбувається 180 000 випадків смерті, викликаних опіками, переважна більшість з них відбувається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу [Нагайчук В.І. Сучасні підходи до надання допомоги хворим з опіками / В. І. Нагайчук // Мистецтво лікування. – 2010. – № 5. – С. 24–27].

Пролежні - омертвіння шкіри, підшкірної клітковини і інших тканин при тривалому тиску на них в умовах порушення кровообігу. Пролежні утворюються у ослаблених хворих, які досить тривалий час лежать на тих ділянках тіла, де шкіра прилягає до кісткових виступів. За результатами дослідження, проведеного в США, близько 17% всіх госпіталізованих пацієнтів знаходяться в групі ризику по розвитку пролежнів або вже мають їх [Ометюх І. В., Рега Н. І., Господарський І. Я., Ефективність лікування пролежнів у пацієнтів відділення паліативної допомоги комунальної 4-ї міської клінічної лікарні м. Львова. Медсестринство. 2016. № 2, с. 4-9].

Тромбофлебіт - це гостре або хронічне запалення венозної стінки. Тромбофлебіт супроводжується утворенням тромбу в ураженій вені. Захворювання переважно вражають вени нижніх кінцівок, проте можуть спостерігатися і в судинах іншої локалізації. За статистикою, у 10% всіх людей відзначаються ознаки тромбофлебіту [Лопіт В.М. Тактика хірургічного лікування гострого варикотромбофлебіту в басейні малої підшкірної вени: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.03 / Лопіт Василь Михайлович ; Держ. ВНЗ Ужгород. нац. ун-т. - Ужгород, 2016. - 137 с].

Гнійні рани - це пошкодження шкірних покривів і підлягаючих тканин з формуванням гнійного вогнища. Ранові інфекції є найбільш розповсюдженим видом внутрішньогоспітальних інфекцій, їх частка сягає 38% [Horan T.C., Gaynes R.P., Martone W.J., Jarvis W.R., Emori T.G. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13(10):606-8].

В оториноларингології:

Гнійні синусити - це запалення придаткових пазух носа, що виникає як ускладнення при гострому нежиті, грипі, скарлатині, кору та інших інфекційних захворюваннях. За даними літератури, 5-15% дорослого населення страждають данною формою синуситу. Синусит є одним з найбільш часто діагностованих захворювань в США, що охоплюють близько 16% дорослого населення в рік [Пискунов Г. З. и др. Проблемы общего и местного консервативного лечения острого и хронического гайморита // Российская ринология. — 1994. — № 1. — С. 5–15].

Гострі і підгострі ларинготрахеїти і бронхіти з густим в'язким мокротинням, після трахеотомії для полегшення видалення густого в'язкого ексудату.

Ларинготрахеїт - захворювання запальної природи, що характеризується ураженням тканин гортані та трахеї. Щорічна захворюваність складає 0,1 випадок на 100 тис осіб [Martin-Loeches I., Povoas P., Rodríguez A. TAVeM study. Incidence and prognosis of ventilator-associated tracheobronchitis (TAVeM): a multicentre, prospective, observational study. Lancet Respir Med. 2015 Nov;3(11):859-68; Casazza G., Graham M.E., Nelson D. Pediatric Bacterial Tracheitis-A Variable Entity: Case Series with Literature Review. Otolaryngol Head Neck Surg. 2019 Mar;160(3):546-549].

Гострий бронхіт - запальне захворювання бронхів, що характеризується запаленням слизової оболонки бронхів, появою у хворого кашлю, задишки. На гострий бронхіт хворіє близько 5% дорослих на рік, 95% хворих звертаються за медичною допомогою, в більшості випадків їм потрібна лікарняний лист практики [Синопальников А.И. Острый бронхит у взрослых // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2005. №3. - С. 15-20].

Гострі і підгострі гнійні середні отити і евстахіїти із в'язким ексудатом - це запалення вуха та слухової труби. У світі на гострі гнійні середні отити страждають від 1-46%

населення розвинених країн та 65-330 млн осіб країн, що розвиваються. Щорічно в світі реєструється 31 млн. нових випадків гострого гнійного середнього отиту, 22,6% - гострі гнійні середні отити у дітей молодше 5 років. У 30,82 випадках на 10000 населення захворювання супроводжується зниженням слуху. У світі щорічно від ускладнень гострих гнійних середніх отитів помирає 28000 осіб [Никифорова Г.Н., Старостина С.В. Наружный отит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: Методические рекомендации. 2014 – XX с. Рекомендации рассмотрены и утверждены на заседании Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов от 11-12 ноября 2014 года; Lorenzo M., Luca R., Federico M., Marcella M., Liza V. B., Alessandro B., Domenico G., Chiara B., Giorgio T. Burden of Disease Caused by Otitis Media: Systematic Review and Global Estimates PLoS One. 2012; 7(4): e36226].

В офтальмології :

Великі тромбози центральної вени сітківки - хвороба органу зору, викликана порушеннями кровообігу в центральній вені або в її гілках. Порушення прохідності центральної вени сітківки виникає у 214 осіб з 100 тис. В 67,2% випадків уражається одна з гілок центральної вени [Shahid H., Hossain P., Amoaku W.M. The management of retinal vein occlusion: is interventional ophthalmology the way forward? Br J Ophthalmol. 2006 May;90(5):627-39; Сакович В. М., Устименко С. Б., Березнюк Л. Г., Гарькава Н. А., Цурбан І. В. Клінічний випадок лікування пацієнта з тромбозом центральної вени сітківки та посттромботичною макулопатією // Сучасні аспекти судинно-ендокринних захворювань та їх ускладнень. Міждисциплінарний підхід: матеріали наук.-практ. конфер. з міжн. участю, 01 - 02 березня 2018 р. – Київ, 2018].

Гостра непрохідність центральної артерії сітківки - непрохідність центральної артерії сітківки та її гілок викликається закупоркою їх тромбом, або спазмом судини, або емболією. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше, ніж жінки, і в більш молодому віці (середній вік 62,4 і 65,8 року відповідно). Оклюзія центральної артерії сітківки зустрічається частіше, ніж оклюзія її гілок. [Безкоровайна І. М. Офтальмологія : Навчальний посібник для студентів вищих медичних закладів III-IV рівнів акредитації. - Полтава : Дивовіт, 2012. - 248 с.. 2012; Сомов Е.Е. Очні хвороби і травми / Е.Е.Сомов, - СПб, Рік випуску 2008 - 236 с].

Найбільш частими ускладненнями проникної травми ока є **помутніння склоподібного тіла** – 52,7% [Івасюк Л. В. Пенішкевич Я. І. Вплив ендотоксинів грамнегативної та грампозитивної мікрофлори на інтенсивність протеолізу в склистому тілі ока кроликів з проникним пораненням склери // Буков. мед. вісн.. – 2009. – 13, № 2. – С. 69-72].

Екстракція катаракти - одна зі старих методик хірургічного видалення катаракти. Катаракта посідає перше місце в Україні за поширеністю серед захворювань очей. Середній рівень поширеності катаракти за період з 2009 по 2012 роки склав 539 864 пацієнтів серед усього населення (1171,6 на 100 тис.), та 537624 пацієнтів серед дорослого населення (1421,5 на 100 тис.) [Наказ МОЗ України № 49 від 28.01.2016].

VI.2.2 Резюме результатів лікування

ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій – це препарат, що містить хімотрипсин який розщеплює білки та продукти його розпаду. Проявляє протизапальну дію, оскільки фактори запалення являють собою білки.

У клінічних дослідженнях, діюча речовина препарату ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій мала виражену активність:

- при лікуванні захворювань органів дихання, які супроводжуються накопиченням густого в'язкого мокротиння – трахеїти, бронхіти, бронхоектатична хвороба, пневмонія, абсцеси легенів, ателектаз, бронхіальна астма з підвищеною секрецією загалом у 60 пацієнтів [Leggat P. O., Verity D. J. Chronic Bronchitis. Br Med J. 1961 Jul 8; 2(5244): 88–90; Шпак О. И., Венгерова О.А., Евтушенко О.А. Применение

протеолитических ферментов трипсина и химотрипсина в бронхологической практике. Український пульмонологічний журнал. 2004. N 3 С.44-45].

- при профілактиці ускладнень після операції на легенях, опіки і пролежні, тромбофлебіт, гнійні рани загалом у 107 пацієнтів [Кушта Ю.Ф., Фартушок Н.В., Стенлі М., Ібрагім А. Застосування трипсину (хімотрипсину) при лікуванні хворих на карбункул будь-якої локалізації. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2007. Т.7 Вып. 1/2 С.78-79; Suhas K., Palli S. Proteases and tissue repair: peri operative role of chymotrypsin: trypsin in surgical patients. Int Surg J. 2019 Jan;6(1):283-286].
- при гнійних синуситах, гострих і підгострих ларинготрахеїтах і бронхітах з густим в'язким мокротинням, після трахеотомії для полегшення видалення густого в'язкого ексудату, при гострих і підгострих гнійних середніх отитах і євстахіїтах із в'язким ексудатом загалом у 77 пацієнтів [Звіт про проведення обмежених клінічних випробувань лікарського засобу "Хімотрипсин" (кристалічний порошок по 5 та 10 мг). Київ., 1999; Пониделко С. Н., Глазников Л. А., 2010].
- при великих тромбозах центральної вени сітківки, гострої непрохідності центральної артерії сітківки, помутнінні скловидного тіла травматичного і запального походження, екстракції катаракти загалом у 20 пацієнтів [Harris G. S. Alpha-Chymotrypsin in Cataract Surgery. Can Med Assoc J. 1961 Jul 22; 85(4): 186–188].

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування препарату за наступних умов:

- Застосування у період вагітності або годування груддю
- Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами
- Діти

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Алергічні реакції (Підвищена чутливість до препарату)	Застосування препарату може викликати серйозні алергічні реакції, у тому числі анафілактичний шок, що може становити загрозу для життя.	Слід часто контролювати стан пацієнтів у яких вже є алергічні реакції.
Застосування у пацієнтів з порушеннями роботи печінки (Гостра дистрофія і цироз печінки)	Застосування цього препарату може викликати порушення роботи печінки, особливо якщо у Вас – цироз печінки.	У разі наявності у хворих порушень роботи печінки протипоказано приймати цей препарат.
Інфекційне запалення печінки (Інфекційний гепатит)	Застосування цього препарату може викликати порушення роботи печінки, особливо якщо у Вас – інфекційне запалення печінки.	У разі наявності у хворих порушень роботи печінки протипоказано приймати цей препарат.
Стан, що характеризується підвищеною кровоточивістю (Геморагічний діатез)	Застосування цього препарату може викликати підвищену кровоточивість.	У разі наявності у хворих порушень згортання крові

		протипоказано приймати цей препарат.
--	--	--------------------------------------

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Інфекційне захворювання легенів (Декомпенсовані форми туберкульозу легенів)</i>	Слід з обережністю застосовувати ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ у пацієнтів із туберкульозом легенів.
<i>Утворення організмом особливих білків у відповідь на введення препарату (Імуногенність)</i>	У відповідь на введення препарату іноді можуть вироблятися спеціальні білки імунної системи, що зв'язуються із препаратом (антитіла). Це має наслідки у вигляді зниження дії препарату або розвиток небажаних реакцій зі сторони імунної системи.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування в період годування груддю</i>	Якщо Ви годуєте груддю, застосування препарату не рекомендується.
<i>Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами</i>	Немає досвіду застосування препарату пацієнтам які керують автотранспортом або іншими механізмами
<i>Діти</i>	Оскільки безпечність та ефективність застосування препарату у дітей не є доведеною, препарат не можна застосовувати дітям.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків наведені нижче.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ – Утворення організмом особливих білків проти препарату (Імуногенність)

Заходи з мінімізації ризику: «Утворення організмом особливих білків проти препарату (Імуногенність)».

Мета й обґрунтування: Інформування спеціалістів охорони здоров'я та ефективна мінімізація ризику «Імуногенність».

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків

Ключові моменти:

1. Підготовка та узгодження листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з Регуляторним органом.
2. Публікація листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників на сайті Регуляторного органу.
3. Підготовка переліків розповсюдження серед спеціалістів системи охорони здоров'я затвердженого листа-звернення до медичних та фармацевтичних

- працівників за регіонами.
4. Розповсюдження листів-звернень безпосередньо спеціалістам охорони здоров'я.
 5. Отримання зворотного зв'язку від спеціалістів охорони здоров'я.
 6. Оцінка ефективності та підготовка заключного звіту.

Мета й обґрунтування:

Пацієнти та фахівці охорони здоров'я повинні розуміти ризик утворення антитіл до компонентів ЛЗ ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій та знати процедури, пов'язані з належним управлінням цим ризиком, для того, щоб мінімізувати його виникнення і тяжкість.

Пропоновані заходи:

Затвердити та розповсюдити лист-звернення до медичних та фармацевтичних працівників, що містить основну інформацію про ризик та дії, що необхідно застосувати у разі його виявлення.

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

Власником реєстраційного посвідчення пропонуються додаткові заходи з мінімізації ризику «Імуногенність» у післяреєстраційному періоді

Дослідження / Захід (вид, назва та категорія)	Мета	Досліджувана проблема безпеки	Статус (планується, розпочато)	Дата надання проміжних або заключного звітів (запланована або фактична)
Підготовка листа-звернення до медичних та фармацевтичних працівників з приводу імуногенності у відповідь на введення ЛЗ ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій (Dear healthcare professional letter)	Виявлення та ефективна мінімізація ризику утворення антитіл до компонентів ЛЗ ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій	Утворення антитіл до компонентів ЛЗ ХІМОТРИПСИН КРИСТАЛІЧНИЙ, ліофілізат для розчину для ін'єкцій	Планується	2021 р. – заплановано надання звіту

VI.2.7 Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР перераховані у таблиці нижче.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.1	04.09.2019	Імуногенність	Додана проблема безпеки –

			потенційний ризик «Імуногенність».
			Запропоновано додаткові заходи з мінімізації ризику «Імуногенність».
		-	Додано частину II модуль CVII ПУР. Оновлено частини I, II, III, V, VI, VII (додаток 10, 11 та 12) ПУР.