

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЛІДАЗА-БІОЛІК, ліофілізат для розчину по 64 ОД МНН – hyaluronidase

VI. 2.1 Огляд епідеміології захворювання

Лікарський засіб (ЛЗ) **ЛІДАЗА-БІОЛІК** являється ферментним препаратом, виготовленим із сім'яників великої рогатої худоби, діючою речовиною якого є гіалуронідаза. Гіалуронідаза сприяє збільшенню проникності тканин, поліпшенню руху міжтканинних рідин. Ефект препарату полягає у появі рухливості суглобів, розм'якшенні рубців, усуненні та зменшенні контрактур, розсмоктуванні гематом. Дія найбільш виражена на ранніх стадіях патологічних процесів. Лікарський засіб **ЛІДАЗА-БІОЛІК** застосовується у складі комплексної терапії при таких станах:

Контрактура суглобів

Контрактура суглобів - це обмеження рухливості в суглобі, викликане патологічними змінами у м'яких тканинах, (рубцевим стягненням шкіри, сухожилків, захворюваннями м'язів, суглоба, больовим рефлексом та ін.). Під дією рубцевих стяжок кінцівка (верхня чи нижня) можуть приймати вимушене положення.

Причинами виникнення контрактур можуть бути забої суглобів, механічні травми, у т.ч. опіки; запальні процеси; пристосовницькі реакції тощо. Можливе ураження будь-якого суглоба.

Лікування більшості видів контрактур суглобів починають з консервативних заходів: проводять активну і пасивну лікувальну гімнастику, працетерапію, масаж, парафіно- і озокеритотерапію, електростимуляцію м'язів, фонофорез з Ронідазою та Лідазою, пірогеналотерапію і водні процедури (теплі ванни, активні рухи у воді, лікувальне плавання).

Якщо контрактура суглобів не лікується вчасно, наслідки можуть бути дуже значними, до деформування суглобу або навіть деформації кінцівки, що може супроводжуватись значним больовим рефлексом. Пошкоджений суглоб при відсутності адекватного лікування може стати повністю нерухомим, що, безсумнівно, знижує якість життя.

Анкілозуючий спондилоартрит

Анкілозуючий спондилоартрит – неспецифічне запальне захворювання опорно-рухового апарата, в основі його лежить системна дезорганізація сполучної тканини на тлі виражених аутоімунних змін в організмі.

У світі на АК страждає 0,01 - 6% населення, частіше молодого віку; приблизно у 10% перші симптоми з'являються до настання статевої зрілості. Поширеність спондилоартрита з вираженим ураженням крижово-клубового зчленування і хребта становить приблизно 1 на 1000 чоловіків.

Лікування АК має бути системним та довготривалим. На першому етапі лікування необхідно зняти біль та запалення. Надалі цілями терапії є запобігання виражених деформацій скелета, трудова і соціальна реабілітація.

Медикаментозна терапія – протизапальні (для полегшення запалення, болю, ригідності); антиревматичні препарати; кортикостероїди. Фізіотерапія – для зменшення болю, запалення та набряку суглобів, зменшення контрактур (у т.ч. застосовують електрофорез з **лідазою**).

Контрактура Дюпюїтрена вражає 1,6 – 19,2% населення і становить, за літературними даними 11,8% від усіх захворювань кисті. Найчастіше зустрічається в середньому і літньому віці, переважно у чоловіків старше 40 років, у жінок, як правило, захворювання поєднується з іншою патологією кисті і діабетом.

Дані літератури підтверджують спадкову схильність до цієї хвороби, відмічається часте сімейне поширення хвороби.

Лікування в початковій стадії – консервативне, включає комплекс заходів, спрямованих на розм'якшення стягуючого рубця (масаж, лікувальна гімнастика, примочки ронідази, ін'єкції лідази, фізіотерапія, корекція положення). Прогноз щодо функції кисті не завжди сприятливий.

За захворювання має неухильно прогресуючий перебіг хвороби призводить в 67% випадків до значного порушення тонкої професійної діяльності і в 3% до інвалідності, що значно погіршує психоемоційний стан та якість всіх сфер життя.

Рубцеві зміни шкіри різного походження

Рубці – кінцевий етап загоєння глибоких дефектів шкіри чи слизової оболонки, спричинений дією фізичних, хімічних, біологічних чинників, що обумовлюють розвиток рубцевої тканини на місці дефекту.

Приблизно у 25 млн. людей у світі щорічно виникають патологічні рубці. Найчастіше страждають та звертаються за медичною допомогою люди молодого віку: 17 – 25 років – 51,4%, 26 – 35 років – 29,7%.

Найбільш ефективна комбінована терапія, при якій використовується кілька методів лікування: хірургічний, лазерна шліфовка, кріотерапія, дія тиску, ферментотерапія тощо.

За даними літератури найчастіше практиці хірургічного лікування застосовують ін'єкції лідази у комплексі з протирубцевим гелем «Контратубекс» за допомогою ультрафонофорезу. Гіалуронідаза сприяє частковому лізису основної речовини сполученої тканини. Лікувальний ефект проявляється розм'якшенням рубців.

При відсутності кваліфікованого лікування або при несвоєчасному його початку може розпочатися неконтрольований ріст рубця або розвинути дефект сполучної тканини. За 3-4 місяці він проростає судинами, за 9-12 місяців – нервовими закінченнями, а більш ніж за рік – його позбутись повністю практично неможливо.

Гематоми

Гематома – обмежене скупчення крові при закритих і відкритих ушкодженнях органів і тканин з розривом судин; при цьому утворюється порожнина, яка містить рідку або кров, що згорнулась. Може локалізуватися під шкірою, слизовими оболонками, в товщі м'язів, в стінці внутрішніх органів, в головному мозку тощо.

Основними факторами ризику виникнення гематом є травмування: забої, переломи, здавлення, ущемлення, розриви зв'язок. До факторів, які впливають на частоту розвитку і об'єм гематом, відносяться порушення проникності судин, підвищена крихкість судинної стінки, а також погіршення згортання крові.

Лікування направлено в ранні терміни (1-2 доба) на зменшення розмірів крововиливу і ступеня травматичного наб

Найбільш поширені в цивілізованих країнах трофічні виразки нижніх кінцівок. Вони зустрічаються у 4-5 хворих на 1000 населення. Захворюваність реєструється переважно у дорослого населення, а у віковій групі старше 65 років частота сягає 3,6%.

Найбільш часто ТВ розвиваються в результаті захворювань і пошкоджень артерій і вен (облітеруючі захворювання судин кінцівок, варикозна хвороба, посттромбофлебітичний синдром, аневризми, гематоми), пошкоджень і захворювань ЦНС і периферичних нервів, опіків, обморожень, хвороб обміну речовин (цукровий діабет), променевих ушкоджень.

Лікування ТВ проводиться консервативними і оперативними методами. При консервативному лікуванні призначають судиннозвужуючі, антибактеріальні засоби, вітаміни, протеолітичні ферментні препарати (лідазу), антикоагулянти та дезагреганти.

ТВ характеризується малою тенденцією до загоювання, тривалим та рецидивуючим перебігом, розвитком інвалідизації хворих, що спричиняє реальну загрозу багатьом аспектам життя та якості життя пацієнтів.

Склеродермія

Склеродермія – системне прогресуюче ураження сполучної тканини з переважанням фіброзно-склеротичних і судинних змін з поширеними вазоспастичними розладами, що розвиваються переважно в шкірі та підшкірній клітковині. Займає серед системних захворювань сполучної тканини друге місце по частоті.

За даними літератури, склеродермія може виникнути в будь-якому віці, у жінок зустрічається частіше, ніж у чоловіків у 8-10 разів.

Одним з провідних факторів склеродермії є спадковість, сприяють прояву захворювання та загостренням охолодження, травми, порушення нейроендокринних функцій, тривала вібрація.

Терапія при склеродермії має бути комплексною, багатокурсовою, та направленою на пригнічення інтенсивного колагеноутворення, пригнічення імунних та аутоімунних реакцій, на нормалізацію функцій окремих, найбільш уражених органів та систем. Роль Лідази обумовлена діючою речовиною (гіалуронідазою), яка збільшує проникненість тканин та полегшує рух рідини у міжтканинному просторі.

Склеродермія може призвести до інвалідизації, фізичної, психічної, соціальної дезадаптації, до зменшення тривалості життя.

В офтальмологічній практиці (кератити, ретинопатії)

Ретинопатія – запальне ураження сітківки очного яблука. Основною причиною є судинні порушення, які призводять до розладу кровопостачання сітківки. Поширеність серед хворих на цукровий діабет сягає 10 – 90% випадків. Частота ураження очного дна у хворих з гіпертонічною хворобою за даними різних авторів варіює 50 – 95%.

Лікування залежить від етіології захворювання, використовується лазерна коагуляція сітківки та медикаментозна терапія, спрямована на зміцнення судинної стінки, поліпшення мікроциркуляції, зменшення набряку сітківки; призначається вітамінотерапія, судинорозширювальні препарати, електрофорез з протеолітичними ферментами (у т.ч. лідазою).

Кератит – зап

рубцювання в рогівці, нормалізацію обміну сполучної тканини. Застосування лідази сприяє проникненню антибіотиків у вогнище запалення, прискорює розсмоктування крововиливів, сприяє більш ніжному рубцюванню.

Захворювання на ретинопатію та кератити можуть призвести до значного погіршення зору, навіть до сліпоти та, як наслідок, до порушення якості всіх форм життя та соціальної дезадаптації.

Продуктивний характер запалення легенів у хворих на туберкульоз легенів

Туберкульоз легень (ТЛ) – інфекційна соціально небезпечна хвороба, яка викликається мікобактеріями туберкульозу.

За даними ВООЗ щорічно на ТБ хворіє близько 10 млн. осіб, з яких 60% припадає на країни з низьким і середнім рівнем доходу (Індія, Індонезія, Китай, Нігерія, Пакистан і Південна Африка). Ризику захворіти піддаються всі вікові категорії.

Основні фактори ризику: соціальна дезадаптація, спілкування з хворими на латентний туберкульоз, паління.

Лікування туберкульозу має бути довготривалим, систематичним та комплексним, в основі якого протитуберкульозна полікомпонентна хіміотерапія. В комплексному лікуванні з успіхом використовують препарати, що містять гіалуронідазу (лідаза), як патогенетичний засіб, що впливає на формування сполучної тканини. Її лікувальну дію направлено на підвищення проникності гістогематичного бар'єру, зменшення запальної реакції, часткове розсмоктування рубцевої тканини.

За даними ВООЗ Туберкульоз (ТБ) є однією з 10 провідних причин смерті в світі. У 2016 році від ТБ померло 1,8 мільйона людей. В Україні від ТБ щорічно помирає більше 10 тис. чоловік.

Травматичні ураження нервових сплєтін та периферичних нервів

Травма периферичних нервів складає 1,5 – 3,5 % загального травматизму в мирний час, за втратою працездатності займає одне з перших місць і призводить до тяжкої інвалідизації хворих в 60-65 % випадків. Від усіх травм кінцівок ушкодження периферичних нервів становить від 1,5 до 10%. У локальних збройних конфліктах частота і тяжкість пошкоджень значно більша. Так, при веденні бойових дій в Афганістані травматичні ураження периферичних нервів склали 13,2% усіх травм.

Травмування відбувається у побуті, під час пологів, на підприємстві, під час виконання професійних обов'язків, воєнних дій тощо. Можливе травмування під час хірургічних операцій, при здавленні нервів джгутом.

Травматичні ураження нервових сплєтін та периферичних нервів призводять до тривалої втрати працездатності, у ряді випадків - до стійкої інвалідності. При ушкодженнях плечового сплєтіння до 60% потерпілих залишаються інвалідами, а при тяжких ушкодженнях плечового сплєтіння в жодному з випадків не спостерігалось повноцінного відновлення функції кінцівки.

Ревматоїдний артрит

Ревматоїдний артрит (РА) – хронічне системне сполучнотканинне захворювання з прогресуючим ураженням переважно периферичних суглобів за типом ерозивно-деструктивного поліартриту.

Фізичні методи лікування застосовують для зниження активності патологічного процесу, купірування больового синдрому, зменшення запалення суглобів, корекції імунної дисфункції, поліпшення обміну сполучної тканини та епіфізарного хряща, поліпшення локомоторної функції (у т.ч. електрофорез гіалуронідази)

Ревматоїдний артрит на сьогодні є одним з найбільш інвалідизуючих та поширених захворювань сполучної тканини (близько 1% – в світі, 0,4% – в Україні). Рівень смертності у хворих на РА принаймні у два рази вищий, ніж у загальній популяції.

Крім вищезазначеного, ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛІК** застосовують для прискорення всмоктування різних лікарських засобів (місцеві анестетики, ізотонічні розчини, міорелаксанти) при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні останніх.

VI. 2.2 Резюме результатів лікування

ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛІК** – ферментний препарат, виготовляється із сім'яників великої рогатої худоби, діюча основа якого – гіалуронідаза. Як відомо, лікарські засоби на основі гіалуронідази застосовуються в медичній практиці більше 50 років та затребувані в багатьох галузях медицини. Дослідження щодо можливості застосування лікарських засобів на основі гіалуронідази для лікування хворих продовжуються.

Гіалуронідаза спричиняє розпад її специфічного субстрату – гіалуронової кислоти, яка є «цементуючою» проміжною речовиною сполучної тканини, і тим самим призводить до збільшення проникності тканин та поліпшення руху міжтканинних рідин.

Ефект препарату полягає у появі рухливості суглобів, розм'якшенні рубців, усуненні та зменшенні контрактур, розсмоктуванні гематом. Дія найбільш виражена на ранніх стадіях патологічних процесів.

Препарати гіалуронідази покращують всмоктування лікарських препаратів, що вводяться підшкірно або внутрішньом'язово, прискорюють знеболювання при введенні місцевих анестетиків. Спільне використання препарату з місцевими анестетиками прискорює настання знеболюючого ефекту, зменшує місцеву набряклість тканин, за рахунок прискорення всмоктування скорочує тривалість анестетичного ефекту і збільшує кількість системних проявів.

За рахунок властивостей діючої речовини (гіалуронідази) ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛІК** широко застосовується в медичній практиці. На сьогоднішній день накопичено значний досвід застосування ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛІК** в Україні та в світі у комплексній терапії з метою лікування контрактури суглобів; анкілозуючого спондилоартриту; контрактури Дюпюїтрена (початкова стадія); рубцевих змін шкіри різного походження; гематом; трофічних виразок, які довго не загоюються (у тому числі променевих); склеродермії; в офтальмологічній практиці (кератити, ретинопатії); продуктивного характеру запалення легенів у хворих на туберкульоз легенів; травматичних уражень нервових сплетінь і периферичних нервів; ревматоїдного артрити та для прискорення всмоктування різних лікарських засобів (місцеві анестетики, ізотонічні розчини, міорелаксанти тощо) при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні останніх.

Таким чином, саме дотримання принципів комплексного лікування і реабілітації із застосуванням препаратів гіалуронідази, у т.ч. ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛІК**, у пацієнтів з вищезазначеними захворюваннями та патологічними станами дозволяє у більшості з них досягти прискорення видужання, відновлення порушених функцій, професійної діяльності, соціально-психологічної адаптації та, як наслідок, якості життя.

VI. 2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

На підставі наявних на сьогоднішній день даних можна стверджувати про відсутність прогалин у відомостях про ефективність ЛЗ **ЛІДАЗА-БІОЛК** у складі комплексної терапії контрактури суглобів; анкілозуючого спондилоартриту; контрактури Дюпюїтрена (початкова стадія); рубцевих змін шкіри різного походження; гематом; трофічних виразок, які довго не загоюються (у тому числі променевих); склеродермії; в офтальмологічній практиці (кератити, ретинопатії); продуктивного характеру запалення легенів у хворих на туберкульоз легенів; травматичних уражень нервових сплетінь і периферичних нервів; ревматоїдного артрити та для прискорення всмоктування різних лікарських засобів (місцеві анестетики, ізотонічні розчини, міорелаксанти тощо) при підшкірному та внутрішньом'язовому введенні останніх.

VI. 2.4 Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції	Оскільки ЛЗ ЛІДАЗА-БІОЛК – це препарат біологічного походження, що містить чужерідний білок (виготовляється із сім'яників великої рогатої худоби), при його застосуванні можуть виникати різні алергічні реакції, включаючи висипи, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, свербіж тощо	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ЛІДАЗА-БІОЛК дозволяють зменшити ризик виникнення або тяжкості перебігу АР після застосування препарату.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Порушення правил введення	Оскільки ЛЗ ЛІДАЗА-БІОЛК - препарат біологічного походження, що представляє собою ферментний препарат із сім'яників великої рогатої худоби. Спосіб введення препарату залежить від показання до застосування, у т.ч. вводиться підшкірно, під рубцевозмінені тканини, внутрішньом'язово, в офтальмологічній практиці – субкон'юнктивально, ретробульбарно. У зв'язку з цим слід суворо дотримуватися положень інструкції для медичного застосування препарату та загальноприйнятих правил асептики та антисептики, оскільки їх порушення може призводити до виникнення небажаних ускладнень, у т.ч. постін'єкційних (далі ПІУ), включаючи алергічні реакції (далі – АР).	Дотримання рекомендацій щодо правил введення ЛЗ ЛІДАЗА-БІОЛК дозволяють зменшити ризик виникнення небажаних реакцій, у т.ч. постін'єкційних ускладнень, включаючи алергічні реакції. Спеціалізована підготовка медичного персоналу та контроль за виконанням маніпуляцій по введенню препарату.
Передозування	Оскільки ЛЗ ЛІДАЗА-БІОЛК – препарат біологічного походження, що представляє собою ферментний препарат	Суворе дотримання положень інструкції для медичного застосування лікарського засобу

	із сім'яників великої рогатої худоби, спосіб введення препарату залежить від показання до застосування, у т.ч. вводиться підшкірно, під рубцевозмінені тканини, внутрішньом'язово, методами електрофорезу або аплікацій на слизові оболонки в офтальмологічній практиці – субкон'юнктивально, ретробульбарно.	ЛІДЗА-БІОЛІК щодо вимог до розведення, застосування, дозування препарату, курсу лікування тощо, дозволяє зменшити ризик виникнення ускладнень, пов'язаних з передозуванням. Спеціалізована підготовка медичного персоналу та використання сучасного обладнання при введенні препарату методом електрофорезу.
--	---	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами	Відповідні дані щодо здатності ЛЗ ЛІДЗА-БІОЛІК впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами відсутні.
Несумісність	Відповідні дані щодо несумісності ЛЗ ЛІДЗА-БІОЛІК відсутні.

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

У лікарського засобу **ЛІДЗА-БІОЛІК** є інструкція для медичного застосування, яка містить інформацію про застосування препарату, а також про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

ЛЗ **ЛІДЗА-БІОЛІК** не має спеціальних умов та обмежень для його безпечного та ефективного використання (додаткових заходів з мінімізації ризику).

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

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ **ЛІДЗА-БІОЛІК** в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **ЛІДЗА-БІОЛІК** за власною ініціативою.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).