

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 0.2	ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг
		ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг	АЦЕТИЛЦИСТЕЇН (ACETYLCYSTEINE)
ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г	

VI.2 ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання

Гострі та хронічні захворювання бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння.

Серед гострих захворювань бронхолегеневої системи (ГЗБЛС), що супроводжуються підвищеним утворенням в'язкого мокротиння, найчастіше зустрічаються *гострий бронхіт* (ГБ), *бронхопневмонія*, *бронхіоліт*, *бронхіальна астма* (БА) із мукостазом та *легеневі ускладнення*, пов'язані з оперативним втручанням.

Зокрема, в Україні щорічно на гострі *респіраторні захворювання* (ГРЗ) хворіють 10–14 млн осіб, що становить 25–30% усієї захворюваності та близько 75–90% інфекційної захворюваності в країні. Поширеність ГБ у світі на сьогодні становить близько 5% загального населення. На *бронхіоліт* хворіють зазвичай діти. Так, близько 18% від загальної кількості госпіталізованих дітей віком до 1 року становлять діти з бронхіолітом. При цьому від 2 до 6% госпіталізованих пацієнтів потребують інтенсивної терапії для респіраторної підтримки.

Показники захворюваності на БА досягають 18%. У дітей цей показник коливається в межах 5–10%.

Найзначнішою серед інфекцій причиною смерті дітей у всьому світі є *пневмонія*, щороку забираючи життя понад 700 000 дітей віком до п'яти років або близько 2000 щодня. Згідно з даними офіційної статистики МОЗ, в Україні захворюваність дорослих на пневмонію становить 519,7 на 100 тис. населення, летальність – 10,3 на 100 тис. населення.

До найпоширеніших хронічних захворювань бронхолегеневої системи (ХЗБЛС), що характеризуються наявністю густих і в'язких слизових або слизисто-гнійних виділень, відносять *хронічне обструктивне захворювання легень* (ХОЗЛ), *емфізему з бронхітом*, *хронічний бронхіт* (ХБ) та *бронхоектатичну хворобу*. За оцінками, поширеність ХОЗЛ зростає з віком, особливо у віці старше 60 років, та коливалась в різних країнах від 7,8 до 19,7 %. Також досить високу розповсюдженість ХОЗЛ (3–11 %) виявлено серед тих, хто ніколи не курив. Емфізема, як частина ХОЗЛ, є захворюванням, яке також вражає велику кількість людей у всьому світі. На сьогодні було діагностовано захворювання у понад 3,8 млн. осіб.

Основним симптомом, що поєднує обидві категорії захворювань є розвиток змін реологічних властивостей секрету бронхів, гіперпродукція в'язкого мокротиння та порушення мукоциліарного кліренсу (МКК). МКК є основним вродженим захисним механізмом легень, порушення якого супроводжується кашлем, відходженням в'язкого слизового мокротиння, хрипами, задишкою та може спричинити серйозну бронхіальну обструкцію внаслідок накопичення слизу в дихальних шляхах.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 0.2	ПАНКАЛОП® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг
		ПАНКАЛОП® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г

Передозування парацетамолом.

Парацетамол – ефективний простий знеболювальний засіб, який у терапевтичних дозах добре переноситься дорослими та дітьми. У багатьох країнах він доступний без рецепта. На жаль, його доступність пов'язана з епізодами отруєнь. У світовій практиці парацетамол виступає основною причиною гепатотропних отруєнь. Зокрема, саме парацетамол уже досить тривалий період є популярним препаратом для суїцидальних спроб у США, Великій Британії, Данії та інших країнах. На території України отруєння парацетамолом зустрічаються досить рідко.

Застосування парацетамолу у звичайних терапевтичних дозах рідко викликає інтоксикацію, однак навмисне або несвідоме застосування високих доз препарату призводить до централобулярного некрозу гепатоцитів та смерті. Небезпечні гепатотоксичні реакції можуть бути викликані прийомом парацетамолу у дозі понад 4–10 г/добу для дорослих. Для дітей молодше 6 років небезпечна одноразова доза становить 200 мг/кг. Потенційно летальна доза для дорослої людини становить 20 г/добу і більше. Ризик передозування препарату та виникнення токсичних ефектів найвищий у пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки, хронічною серцево-легеневою недостатністю, нирковою недостатністю, хронічним алкоголізмом, у пацієнтів з виснаженням та кахексією (особи зі зниженим рівнем глутатіону в печінці), а також у вагітних.

Гепатотоксичність пов'язана з перетворенням невеликої частини прийнятої дози в N-ацетил-п-бензохінонімін. У терапевтичних дозах N-ацетил-п-бензохінонімін детоксифікується шляхом кон'югації з глутатіоном у печінці, але коли захисні внутрішньоклітинні запаси глутатіону виснажуються, може виникнути пошкодження печінки та нирок. Одужання хворого може настати після будь-якої стадії перебігу отруєння, але описано й блискавичні форми інтоксикації, які вимагають негайного вирішення питання трансплантації печінки з огляду на виражену печінкову недостатність. Сумнівний прогноз у хворих може бути при появі симптомів наростаючої печінкової недостатності, при енцефалопатії, судомах, нирковій недостатності з ознаками метаболічного ацидозу.

VI.2.2 Резюме результатів лікування

Гострі та хронічні захворювання бронхолегеневої системи, що супроводжуються підвищеним утворенням мокротиння.

Дані про ефективність ацетилицестеїну (АЦ) в лікуванні респіраторних захворювань були отримані в плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні (КД) (*De Flora S. et al., 1997*). Було встановлено, що тривалий прийом цього препарату супроводжується достовірним зменшенням частоти виникнення грипу та грипозоподібних інфекцій, порівняно із плацебо (25 % проти 79%).

Результати Кокрейнівського систематичного огляду (*Chalumeau M., Duijvestijn Y.C., 2013*) 6 КД (n=497) за участю дітей із гострими інфекціями верхніх та нижніх дихальних шляхів без хронічних бронхолегеневих захворювань констатували здатність АЦ знижувати частоту, інтенсивність та тривалість симптомів ГРЗ, а також високу безпеку при застосуванні у дітей віком старше 2 років.

Ефективність АЦ для запобігання розвитку загострень хронічного бронхіту чи ХОЗЛ, а також оцінка того, чи відрізняється суттєво відповідь на терапію при застосуванні низьких (≤ 600 мг на добу) і високих (> 600 мг на добу) доз АЦ була продемонстрована у метааналізі 13 КД, за участю 4 155 пацієнтів з ХОЗЛ (група АЦ, n = 1 933; плацебо, або контрольна група, n = 2 222) (*Cazzola M. et al., 2015*). Результати показали, що у пацієнтів, які отримували АЦ, значно та послідовно зменшувалась кількість загострень ХБ або ХОЗЛ, хоча такий протективний ефект був більш очевидним у пацієнтів без обструкції дихальних шляхів.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 0.2	ПАНКАЛОП® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг
		ПАНКАЛОП® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г

Застосування високих доз АЦ також характеризувалось ефективністю у хворих на ХОЗЛ, в яких захворювання було діагностовано на основі спірометричних критеріїв. АЦ добре переносився, і ризик розвитку побічних реакцій не залежав від величини дози.

За даними *D. Stav, M. Raz et al., (2009)*, застосування АЦ в дозі 1200 мг/добу протягом 12 тижнів у пацієнтів із помірним та тяжким ХОЗЛ сприяло позитивній динаміці показників функціональної здатності легень у спокої та після фізичного навантаження: збільшувалися ємність вдиху та форсована життєва ємність легень, зменшувалося співвідношення залишкового об'єму та загальної ємності легень. Водночас хворі, які приймали препарат, продемонстрували більшу толерантність до фізичного навантаження. Також відмічалось зниження ступеня емфіземи у пацієнтів із ХОЗЛ за рахунок пригнічення синтезу еластази.

В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому КД (*Sharafkhah M. et al., 2018*) за участю 60 пацієнтів на штучній вентиляції легень із високим ризиком розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) лікування пероральним АЦ у дозі 600 мг 2 р/добу супроводжувалося меншою частотою виникнення ВАП порівняно із плацебо (26,6 проти 46,6%), меншою тривалістю перебування у відділенні інтенсивної терапії та стаціонарного лікування загалом, більшою часткою повного одужання.

Передозування парацетамолом.

АЦ давно визнано ефективним антидотом, що мінімізує ризик і тяжкість гострого ураження печінки у разі раннього застосування після передозування парацетамолу.

Ефективність АЦ у лікуванні пацієнтів з уже встановленою фульмінантною печінковою недостатністю, спричиненою передозуванням парацетамолу, було продемонстровано у рамках проспективного рандомізованого контрольованого КД *R Keays, P M Harrison et al, 1991* за участю 50 пацієнтів (група стандартна терапія + АЦ, n = 50; контрольна група, n = 50). Результати показали, що у пацієнтів, які отримували АЦ, відзначалась менша частота виникнення набряку головного мозку (40% (10/25) проти 68% (17/25)), ниркової недостатності та гіпотензії, що потребують інотропної підтримки (48% (12/25) проти 80% (20/25)) та підвищення рівня виживання (48% проти 20%).

Також у короткому огляді семи КД *Kathryn Woodhead, Bernard A Foex, 2018* було визначено, що пероральний N-ацетилцистеїн настільки ж ефективний, як і внутрішньовенний N-ацетилцистеїн у лікуванні передозування парацетамолу та є безпечною альтернативою для пацієнтів, яким внутрішньовенне введення препарату неможливе чи протипоказане.

У багатоцентровому відкритому КД вивчалась ефективність перорального АЦ у лікуванні передозування парацетамолу у 2540 пацієнтів, які отримували навантажувальну дозу АЦ 140 мг на кілограм маси тіла, а потім кожні чотири години по 70 мг на кілограм (додаткових 17 доз). В результаті, було зафіксовано, що рання терапія АЦ зменшує смертельний ризик, а також 72-годинний режим перорального N-ацетилцистеїну настільки ж ефективний, як і 20-годинний внутрішньовенний режим. Зокрема, гепатотоксичність розвинулась у 6,1% пацієнтів групи ймовірного ризику при застосуванні АЦ протягом 10 годин після прийому парацетамолу та у 26,4 % таких пацієнтів, коли терапія була розпочата через 10–24 години після передозування. Серед пацієнтів із групи високого ризику, які отримували лікування через 16–24 години після передозування парацетамолу, гепатотоксичність розвинулась у 41% (показник нижчий, ніж у контрольній групі). При введенні N-ацетилцистеїну протягом восьми годин (після передозування парацетамолу) препарат мав захисний ефект, незалежно від початкової концентрації ацетамінофену в плазмі крові, але ефективність зменшувалась з подальшою затримкою. Серед пацієнтів, у яких лікування N-ацетилцистеїном було розпочато протягом 16 годин, летальних випадків не виникало.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 0.2	ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг
		ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає даних щодо ефективності застосування АЦ у вагітних жінок та жінок, які годують грудьми.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Блокування дихальних шляхів бронхіальним секретом, що перешкоджає надходженню у достатній кількості кисню у дітей віком до 2 років.</p> <p><i>(Підвищений ризик обструкції дихальних шляхів у дітей віком до 2 років).</i></p>	<p>При застосуванні муколітичних засобів, включно з АЦ, у дітей віком до 2 років може розвиватися бронхіальна обструкція. Це пов'язано з фізіологічними особливостями дихальної системи у дітей цієї вікової групи, зокрема обмеженою здатністю очищення секретії дихальних шляхів. Тому, муколітичні засоби не слід застосовувати дітям віком до 2 років.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування лікарських засобів (ЛЗ) Панкалор® Форте, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г та Панкалор® Форте, таблетки шипучі по 600 мг (Панкалор® Форте). АЦ заборонено застосовувати у дітей віком до 2 років.</p>
<p>Серйозні реакції підвищеної чутливості або алергічні реакції, включно з анафілактичним шоком.</p> <p><i>(Тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок).</i></p>	<p>При застосуванні АЦ можуть дуже рідко спостерігатися тяжкі алергічні реакції (у вигляді анафілактичного шоку, анафілактичної / анафілактоїдної реакції, ангіоневротичного набряку тощо), особливо в осіб із підвищеною чутливістю до АЦ або допоміжних речовин).</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ Панкалор® Форте. При наявності підвищеної чутливості до АЦ або будь-якої з допоміжних речовин препаратів, не слід їх приймати. У разі появи будь-яких клінічних проявів алергічних реакцій (висипання, свербіж, набряки підшкірної клітковини, задишка тощо) застосування препаратів слід негайно припинити та відразу звернутися за консультацією до лікаря.</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Серйозні побічні реакції з боку шкіри, що супроводжуються утворенням пухирів та відшаруванням зовнішнього шару шкіри та слизових оболонок. <i>(Серйозні побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).</i>	У рідкісних випадках при застосуванні АЦ можуть спостерігатися висипи у вигляді пухирів на шкірі та/або слизових оболонках (синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз), які є життєво небезпечними та потребують надання невідкладної медичної допомоги. Тому не слід застосовувати АЦ при наявності підвищеної чутливості до будь-якого з компонентів препаратів.
Негативні наслідки, обумовлені впливом АЦ на згортання крові. <i>(Клінічні ефекти пов'язані з антикоагулянтним та антиагрегантним ефектами АЦ).</i>	Зниження агрегації тромбоцитів при застосуванні АЦ було підтверджено певними дослідженнями. Однак клінічне значення цього ще не встановлено.
Негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, обумовлений застосуванням високих доз АЦ. <i>(Гастротоксичність спричинена застосуванням високих доз АЦ).</i>	Відомо, що передозування АЦ може проявлятися шлунково-кишковими симптомами, такими як нудота, блювання і діарея, які усуваються застосуванням симптоматичної терапії.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю.	Немає достовірних даних щодо безпеки застосування АЦ під час вагітності. Дослідження на тваринах не свідчили про репродуктивну токсичність. Потенційний ризик для людини невідомий. З огляду на зазначене, АЦ не слід застосовувати у період вагітності без нагальної потреби (коли користь для матері явно перевищує можливий ризик для плода). Також наразі недостатньо даних про проникнення АЦ та/або його метаболітів у грудне молоко. Однак ризики для немовляти не можуть бути виключені. Тому при необхідності застосовувати АЦ грудне вигодовування необхідно припинити або відмовитися від цієї терапії.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД», УКРАЇНА	ПЛАН УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ версія 0.2	ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, таблетки шипучі по 600 мг
		ПАНКАЛОР® ФОРТЕ, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г

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

Всі форми випуску ЛЗ під торговою назвою **Панкалор® Форте** мають інструкції для медичного застосування (ІМЗ), які містять інформацію про застосування ЛЗ, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Ці препарати 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 **Панкалор® Форте** у післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ **Панкалор® Форте** за власної ініціативи.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблеми безпеки	Коментарі
0.1	17/03/2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики:</p> <ol style="list-style-type: none"> Підвищений ризик обструкції дихальних шляхів у дітей віком до 2 років. Тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок. <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ol style="list-style-type: none"> Серйозні побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Клінічні ефекти пов'язані з антикоагулянтним та антиагрегантним ефектами АЦ. Гастротоксичність спричинена застосуванням високих доз АЦ. <p>Відсутня інформація:</p> <ol style="list-style-type: none"> Безпека застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю. 	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Панкалор® Форте був сформований заявником на основі референтної інформації про важливі ризики застосування АЦ та заходи щодо управління ними.
0.2	22/05/2023	<p>Важливі ідентифіковані ризики.</p> <ol style="list-style-type: none"> Підвищений ризик обструкції дихальних шляхів у дітей віком до 2 років. Тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок. 	Перелік важливих ідентифікованих та потенційних ризиків, а також відсутньої інформації для ЛЗ Панкалор® Форте

Важливі потенційні ризики.

1. Серйозні побічні реакції з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.
2. Клінічні ефекти пов'язані з антикоагулянтним та антиагрегантним ефектами АЦ.
3. Гастротоксичність спричинена застосуванням високих доз АЦ.

Відсутня інформація.

1. Безпека застосування у вагітних жінок та жінок, які годують груддю.

не змінювався.

Версія ПУР була оновлена у зв'язку із отриманням рекомендацій експертів ДЕЦ МОЗ України щодо необхідності внесення доповнень в ІМЗ цих ЛЗ.

Зміни до ПУР були внесені лише у відповідні розділи та додатки.

Версію ПУР для ЛЗ **Панкалор® Форте, гранули для орального розчину по 600 мг/3 г** затверджено Наказом МОЗ України № 620 від 12.04.2024.

Версію ПУР для ЛЗ **Панкалор® Форте, таблетки шипучі по 600 мг** затверджено Наказом МОЗ України № 794 від 07.05.2024.