

## VI. 2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ.

### VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання.

Еритроміцин – макролідний антибіотик бактеріостатичної дії природного походження. У великих концентраціях і відносно високочутливих мікроорганізмів може мати бактерицидний ефект. Його активність відносно грампозитивних, грамнегативних бактерій дозволяє застосовувати препарат при інфекційно-запальних захворюваннях, спричинених чутливими до препарату мікроорганізмами: пневмонія, інфекції ЛОР-органів (отит, синусит, тонзиліт), гнійно-запальних захворюваннях шкіри та її придатків; дифтерії, еритразмі, гонореї, сифілісі, лістеріозі, хворобі легіонерів, інфекції у стоматології та офтальмології, а також при інфекціях, що спричинені мікроорганізмами, стійкими до бета-лактамних антибіотиків, пеніциліну, тетрацикліну, левоміцетину, хлорамфеніколу, стрептоміцину. *[Діюча інструкція для медичного застосування ЛЗ Еритроміцин, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні]*

**Пневмонія** - гостре інфекційне захворювання, переважно бактеріальної етіології, яке характеризується ураженням респіраторних відділів легень. В Україні в 2015 р., за даними офіційної статистики, захворюваність дорослих на пневмонію склала 394,2 на 100 тис. населення, а смертність — 11,6 на 100 тис. населення, тобто померло майже 3 % з тих, хто захворів на пневмонію. Пневмонія і в XXI столітті залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено, в першу чергу, її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідизації та смертності, а також значними економічними втратами внаслідок цього захворювання. Найчастіше хворіють маленькі діти (вік до двох років) і літні люди (старше 65 років). *[Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика]*

**Інфекційно-запальні захворювання ЛОР-органів** - дуже велика група запальних захворювань, кожне з яких людина переносить кілька разів у житті. У цю групу входять запальні хвороби навколосових пазух (риносинусити), глотки і мигдалин (тонзилофарингіти, ангіни) і середнього вуха (отити).

Сьогодні тонзиліт є одним з найбільш поширених захворювань ЛОР-органів. Більшість випадків гострого тонзиліту і загострень хронічного доводиться на період розпаду гострих респіраторно-вірусних інфекцій, хоча він зустрічається також і в міжсезоння, і в літню пору. Гострі фарингіти (тонзиліти) складають від 1% до 2% відсотків усіх звернень за медичною допомогою. Отит досить поширене захворювання: у перші 3 роки життя отитом хворіє (хоча б 1 раз) 80% дітей. Дорослі хворіють отитом дещо рідше: 24-63% осіб.

В Україні показник поширеності гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів досяг 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60–65% амбулаторних пацієнтів оториноларингологів. *[Гострий риносинусит. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. 2016 р.]*

**Гнійно-запальні захворювання шкіри і підшкірної клітковини** є найпоширенішими гнійними захворюваннями. У медичній практиці хірурга вони зустрічаються майже в 70% всіх випадків. Серед гнійно-запальних захворювань шкіри та підшкірної клітковини розрізняють, фурункули, карбункули, гідраденіт, абсцес, флегмону і рожу.

**Дифтерія** - гостра респіраторна інфекційна хвороба, що викликається корінеформними бактеріями, які характеризуються вираженою інтоксикацією і явищами фіброзного запального

процесу в носоглотці, гортані, трахеї, носі, що можуть давати важкі ускладнення (круп, міокардит, полірадікулоневрит). [Рябенко Є.Б., Рябенко Н.Б., Карпенко В.А. *Заходи профілактики захворювань на дифтерію. Український медичний альманах, 2011, том 14, № 5*]

Реєструється постійне зниження захворюваності на дифтерію. За останні 10 років зареєстровано 116 випадків (у 2014 році 4, у 2013 році – 6, у 2012 – 5. 1995 рік для дифтерії був роком максимальної реєстрації випадків (5 277 випадків при інтенсивному показнику 10,25 випадків на 100 тис. населення) – це був "пік" масового поширення інфекції. Виникненню епідемії сприяв низький рівень охоплення дітей, особливо дорослих, профілактичними щепленнями. [http://undicz.dsns.gov.ua/files/2015/5/18/2\\_3.pdf](http://undicz.dsns.gov.ua/files/2015/5/18/2_3.pdf)

**Гонорія** — венерична інфекційна хвороба, яка перебігає із запаленням сечостатевої системи людини. Хворобу спричиняє гонокок. Гонорею відносять до найпоширеніших бактеріальних інфекцій: за даними ВООЗ щорічно у світі захворює не менше 150-180 млн людей. [Вікіпедія *Гонорея*.]

<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%BE%D0%BD%D0%BE%D1%80%D0%B5%D1%8F>

Гонорея - інфекція, яка широко поширена серед осіб молодого віку. Пік захворюваності припадає на 18-24 роки як у чоловіків, так і у жінок. Гонококові інфекції у новонароджених зазвичай виникають в результаті контакту дитини з гнійним ексудатом шийки матки під час проходження по родових шляхах матері. [А. А. Кубанова, С. В. Сехин, С. Б. Якушин, А. А. Кубанов. *Антибактериальная терапия гонореи в свете последних международных рекомендаций. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, №4, Том 4, 2002*]

**Сифіліс** - типове венеричне захворювання з хронічним перебігом, яке характеризується ураженням шкіри, слизових оболонок, внутрішніх органів, хрящово-кісткової системи, центральної нервової системи. Хворобі притаманна послідовність змін стадій. [Вікіпедія. *Сифіліс*]

<https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D0%B8%D1%84%D1%96%D0%BB%D1%96%D1%81>

Ряд проведених досліджень засвідчує, що за останні роки суттєво змінилась епідеміологія сифілісу. Встановлено, що захворюваність на сифіліс розвивається хвилеподібно. Підвищення захворюваності відмічалось з інтервалами приблизно в 15-17 років. У другій половині ХХ сторіччя найбільш інтенсивний ріст захворюваності сифілісом спостерігався у 1995-1996 роках. Рівень захворюваності у цей період був більш ніж у 5 разів вище рівня захворюваності у 60-ті роки, коли реєструвались мінімальні показники захворюваності. Пік захворюваності на сифіліс припав на 1996 рік, коли інтенсивний показник був 150,8 випадків на 100000 населення. Підвищення захворюваності сифілісом у ці роки спостерігалось практично у всіх регіонах України. Починаючи з 1998 року відмічається зниження захворюваності. Статистичні дані за 2012 р. по Україні склали: число виявлених випадків – 5334 або 11,7 на 100 тис. населення. Наведені дані - це офіційна статистка, яка відображає, по різних оцінках, від 10% до 40% реальної кількості випадків сифілісу. [Г.М. Бондаренко, С.В. Унучко, Т.В. Губенко, В.П. Матюшенко *Клініко-епідеміологічні особливості сифілісу на сучасному етапі*., ДУ «Інститут дерматології та венерології НАМН України»].

**Лістеріоз** – інфекційне захворювання, збудником якого є лістерії. Воно характеризується розмаїттям шляхів і чинників передачі збудника, різноманітністю клінічних проявів з ознаками ураження центральної нервової системи, органів репродукції, розвитком септицемії (зараження крові). Захворювання інколи перебігає у формі тривалого безсимптомного носійства, а також супроводжується високою смертністю у новонароджених та в осіб з імунодефіцитами (Тартаковський С. и др., 2002; Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., 2009). Останнім часом лістеріоз привертає підвищену увагу через збільшення кількості випадків

захворювання та зростання рівня смертності. Захворювання реєструють у більшості випадків у вигляді масових спалахів, пов'язаних з вживанням різноманітних продуктів (Lianou A., Sofos J.N., 2007; Cone L.A. et al., 2008; Cairns B.J., Payne R.J.H., 2009). За даними ВООЗ, кожного року виявляють кілька тисяч випадків лістеріозу, підтвердженого виділенням збудника. Захворювання спостерігають в усіх регіонах світу, однак найчастіше – у країнах з високим рівнем економіки, як у вигляді епідемічних спалахів, так і окремих випадків (Mengesha D. et al., 2009). Останнім часом захворювання на лістеріоз найчастіше пов'язують з харчовими продуктами, тому його відносять до патологій, асоційованих з вживанням їжі (food-borne diseases). [Л. М. Вовк. Лістеріоз (Огляд літератури) Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія, 2009]

**Хвороба легіонерів - легіонельоз** - бактеріальна інфекція, що проявляється важкою пневмонією (запалення легень), вираженою інтоксикацією (отруєнням), а також порушеннями функцій центральної нервової системи і нирок. В даний час відомо більше 40 видів легіонел (збудників захворювання); для людини патогенно 22 види. Найбільш частий збудник (більше 90%) - *L. pneumophila*. [Легіонельоз (хвороба легіонерів) – симптоми хвороби, профілактика і лікування, причини захворювання, діагностика. <http://mediclub.com.ua/index.php?newsid=11169>]

Легіонельоз реєструється у всіх країнах світу. У 1993 році в Європі захворювання було виявлено у 19, у 1998 році - у 28 країнах. У США в період з 1976 по 2004 рік, зареєстровано 12 спалахів легіонельозу з 582 випадками захворювань, з яких 40 (6,82%) закінчились смертельно. За даними ВООЗ понад 25% випадків легіонельозу пов'язані з перебуванням у готелях та транспорті під час міжнародних туристичних подорожей, тому виявлення джерела інфікування у кожному з випадків є проблематичним. Результати епідеміологічного розслідування спалахів і окремих випадків легіонельозу, зареєстрованих на судах Чорноморського пароплавства України у 1986-1991 роках, Ахтирському заводі "Сільгоспмаш" Сумської області у 1990 році, сімейний спалах легіонельозу в Одесі у 2001 році підтверджують, що виникнення захворювання зумовлене використанням у промисловості і побуті систем рециркуляторного типу, кондиціонерів, які використовувались як джерела водяного аерозолі. [МОЗ України Наказ 08.08.2007 N 463 Про затвердження методичних рекомендацій "Епідеміологія, лабораторна діагностика та профілактика легіонельозу"]

**Бета-лактамі антибіотики (β-лактамі антибіотики, β-лактами)** - група антибіотиків, які об'єднують наявність у структурі β-лактамного кільця. До бета-лактамів відносяться підгрупи пеніцилінів, цефалоспоринів, карбапенемів і монобактамі. Подібність хімічної структури зумовлює однаковий механізм дії всіх β-лактамів (порушення синтезу клітинної стінки бактерій), а також перехресну алергію до них у деяких пацієнтів.

Група макролідів розроблялася як альтернативний варіант групі бета-лактамів, на які у бактерій розвинулася резистентність (стійкість), а кількість алергічних реакцій у пацієнтів зросла. Макроліди є альтернативними засобами лікування сифілісу при непереносимості пеніциліну, а також ангіни і пневмонії. Таким чином основні фактори і причини застосування макролідів, у тому числі еритроміцину:

- Підвищення резистентності пневмококів до бензилпеніциліну.
- Підвищення частоти виявлення штамів, які продукують бета-лактамази, і зниження ефективності найбільш часто вживаних пеніцилінів.
- Підвищення частоти виникнення інфекцій дихальних шляхів і сечостатевої системи, викликаних атипичними збудниками, які локалізуються внутрішньоклітинно (мікоплазмами, хламідіями, легіонелами).

*[Альтроцин-S.новий препарат традиционного эритромицина в лекарственной форме, обеспечивающей удобство применения. Еженедельник Аптека № 33 (304) 27 августа 2001]*

## **VI. 2.2. Резюме результатів лікування.**

Макроліди – клас найбільш безпечних антибактеріальних препаратів, які мають високу ефективність щодо більшості респіраторних грамнегативних, грампозитивних (зокрема штамів, що продукують β-лактамази) і атипичних мікроорганізмів. Така ефективність може бути зумовлена тим, що макроліди у високих концентраціях накопичуються в тканинах дихальної системи (мигдаликах, слизових оболонках придаткових пазух носа і бронхів, паренхімі легенів). [Л.В. Яковлева, О. М. Шаповал, Л. В. Гладкова Аналіз даних літератури щодо вивчення наслідків віддаленого впливу мідекаміцину на репродуктивну та імунну системи при застосуванні в дитячому віці. Дитячий лікар 5 (26) 2013]

У 1997 році заявником були проведені клінічні дослідження препарату «Еритроміцин» (таблетки по 0,1 г і 0,25 г з кишковорозчинною оболонкою), виробництва ПАТ «Вітаміни» м. Умань. Обмежені клінічні дослідження проводились у формі відкритого дослідження на 30 хворих на кафедрі інфекційних захворювань Дніпропетровської Державної Медичної Академії, в клініці інфекційних захворювань на базі міської клінічної інфекційної лікарні (м. Дніпропетровськ).

Препарат Еритроміцин виробництва ПАТ «Вітаміни» застосовувався у основній групі (15 чол.) В контрольній групі застосовувався препарат порівняння «Erythromycin» в таблетках, виробництва швейцарської фірми «Rivopharm» (15 чол.).

Клінічні діагнози:

- Лакуарна ангіна;
- Гострий фарингіт;
- Рожа обличчя, кінцівок;
- Скарлатина;
- Бак. носії збудника інфекції.

Дані клінічних і лабораторних показників в динаміці захворювання, в основній і контрольній групі достовірно не відрізнялись. В обох групах застосування етіотропного лікування привело до клінічного одужання хворих: нормалізації загального стану, пульсу, АТ, температури тіла, а також нормалізації лабораторних показників дослідження сечі (зменшення кількості лейкоцитів) і крові. Так, у хворих обох груп відмічалось достовірне зниження в периферичній крові загального рівня лейкоцитів і паличкоядерних нейтрофілів, зниження СОЕ, збільшення рівня гемоглобіну і лімфоцитів.

Також необхідно відмітити, що в групах не виникало необхідності у зниженні дози препарату або його відміні. Не було відмічено також у хворих обох груп порушень зі сторони шлунково-кишкового тракту у вигляді нудоти, блювання, послаблень, запору, болі в животі. Також не було відмічено збільшення печінки та селезінки, не спостерігалось і алергічних реакцій.

На основі результатів клінічних досліджень була проведена сумарна оцінка клінічної ефективності і переносимості досліджуваного препарату і препарату для порівняння.

Основна група: ефективність дуже добра у 7 хворих (46,6 %), добра у 8 (53,4 %).

Контрольна група: ефективність дуже добра у 8 хворих (53,4 %), добра у 7 (46,6 %).

Основна група: переносимість дуже добра у 9 хворих (60 %), добра у 6 (40 %).

Контрольна група: переносимість дуже добра у 9 хворих (60 %), добра у 6 (40 %).

Висновок:

1. Лікарський препарат «Еритроміцин» (в таблетках з кишковорозчинною оболонкою), виробництва ПАТ «Вітаміни» м. Умань, проявляє виражені антибактеріальні властивості по відношенню чутливих до препарату збудників гострих бактеріальних інфекцій.
2. Лікарський препарат «Еритроміцин» (в таблетках з кишковорозчинною оболонкою), виробництва ПАТ «Вітаміни» м. Умань, добре переноситься хворими і не викликає патологічних змін лабораторних показників при клінічному обстеженні хворих.
3. На основі результатів обмежених клінічних досліджень препарату «Еритроміцин» (в таблетках з кишковорозчинною оболонкою), виробництва ПАТ «Вітаміни» м. Умань, можливо рекомендувати його до широкого застосування в медичній практиці.

*[Звіт про проведення обмежених клінічних досліджень препарату «Еритроміцин» (таблетки з кишковорозчинних покриттям), виробництва Уманського ВАТ «Вітаміни», м. Дніпропетровськ, 1997 р. Державна медична академія кафедра інфекційних захворювань]*

#### **VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування.**

На сьогоднішній день в Україні профіль безпеки препарату Еритроміцин є добре вивченим. Ефективність застосування цього лікарського засобу в цільовій популяції підтверджена тривалим застосуванням в післяреєстраційному періоді.

Тому, на даний час немає необхідності у проведенні подальших досліджень ефективності препарату Еритроміцин, таблетки, вкриті оболонкою по 100 мг.

#### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки**

##### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
Тяжкі алергічні реакції, у тому числі зі сторони шкіри.  (Анафілактичні реакції (анафілактичний шок, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз));	При застосуванні еритроміцину можливе виникнення серйозних шкірних алергічних реакцій, що характеризуються ураженням шкіри та слизових оболонок і які можуть бути потенційно небезпечними для життя пацієнта.  Виникнення таких алергічних реакцій не залежать від дози прийнятого препарату і є результатом індивідуальної підвищеної чутливості організму людини на препарат.	Перед застосуванням еритроміцину слід зібрати докладний анамнез пацієнта, що стосується реакції підвищеної чутливості до еритроміцину, інших макролідів або інших алергенів. Якщо у зв'язку із застосуванням еритроміцину розвивається реакція підвищеної чутливості, слід негайно припинити прийом препарату і розпочати симптоматичне лікування.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.  (Диспепсичні розлади (нудота, блювання, діарея, біль в епігастрії));	При застосуванні препарату можливе виникнення побічних реакцій з боку травної системи: нудота, блювання, діарея, біль в шлунку.	При появі описаних ефектів препарат слід відмінити.

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Захворювання печінки, що пов'язані з виведенням жовчі.  (Порушення функції печінки, включаючи підвищення рівня амінотрансфераз, холестатичний гепатит з/без жовтяниці);	При застосуванні препаратів еритроміцину повідомлялось про порушення функції печінки, включаючи підвищення рівня «печінкових» ферментів у сироватці крові, що свідчить про процес ураження клітин печінки. Також тривале застосування препарату може привести до захворювань печінки, які пов'язані з проблемами виведення жовчі.
Порушення ритму серця.  (Подовження інтервалу QT на ЕКГ, шлуночкова тахікардія, шлуночкові аритмія, в тому числі аритмія типу «torsades pointes»);	При застосуванні препарату існує ризик виникнення порушень ритму серця на фоні змін показників електрокардіограми (подовження інтервалу між зубцями Q і T).  Такі порушення ритму серця можуть привести до тяжких наслідків: зупинка кровообігу і раптова смерть.
Біль, набряк, слабкість та підвищення чутливості в м'язах при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що застосовуються для зниження холестерину в крові.  (Рабдоміоліз з/без ниркової недостатності	При одночасному застосуванні еритроміцину з препаратами, що знижують рівень холестерину (наприклад, ловастатин, симвастатин) підвищується ризик захворювання, що називають рабдоміолізом.  Це захворювання супроводжується болями та слабкістю у м'язах та супроводжується викидом міоглобіну (білка, завданням якого є перенесення кисню) в кров, що відбувається внаслідок пошкодження скелетних м'язів.

при одночасному застосуванні з інгібіторами HMG-CoA редуктази (ловастатин, симвастатин));	
Гостре запалення стінки товстої кишки (Псевдомембранозний коліт);	Лікування антибактеріальними препаратами призводить до порушення нормальної флори товстого кишечника та може спричинити надмірний ріст бактерій, токсини яких є основною причиною виникнення гострого запалення стінки товстої кишки (псевдомембранозного коліту). Захворювання може виникнути як безпосередньо під час прийому препарату, так і протягом 2 місяців після закінчення антибактеріальної терапії. Про випадки розвитку псевдомембранозного коліту від легкої форми до такої, що становить загрозу для життя, повідомлялось при застосуванні майже всіх антибактеріальних препаратів. Тому важливо враховувати можливість виникнення псевдомембранозного коліту у пацієнтів з діареєю після прийому антибактеріальних препаратів.

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Обмежена інформація про безпечне застосування у дітей до 3 років;	Відсутня достатня інформація щодо безпечного застосування лікарського засобу у дітей до 3 років. Тому, препарат застосовують дітям від 3 років згідно з рекомендаціями зазначеними в інструкції для медичного застосування у розділі «Спосіб застосування і дози».
Обмежена інформація про безпечне застосування у період вагітності та годування груддю.	Немає адекватних і контрольованих досліджень за участю вагітних жінок. Препарат проникає через плаценту, але концентрація в сироватці крові плода низька. Тому під час вагітності цей препарат слід використовувати тільки у разі крайньої необхідності з урахуванням співвідношення ризик/користь. Еритроміцин виділяється в грудне молоко, тому на період лікування годування груддю слід припинити.

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

Для всіх проблем безпеки ЛЗ Еритроміцин, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 100 мг, які описані в цьому документі, достатніми є запобіжні заходи, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Також цей ЛЗ має інструкцію для медичного застосування та коротку характеристику лікарського засобу, які забезпечують пацієнтів, лікарів і фахівців в області охорони здоров'я інформацією про належне та безпечне застосування лікарського засобу, про всі ризики та рекомендації щодо їх мінімізації.

Препарат Еритроміцин, таблетки, вкриті оболонкою, кишковорозчинні по 100 мг не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовується.

**ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.**

<b>Дослідження/захід (включаючи номер дослідження)</b>	<b>Мета</b>	<b>Досліджувана проблема безпеки/ефективності</b>	<b>Статус</b>	<b>Дата надання проміжних і заключного звітів</b>
-	-	-	-	-

**ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.**

Не застосовується.

**VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками.**

Не застосовується (перша версія ПУР).

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>