

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ АЦ-ХЕЛП, таблетки шипучі, 600 мг (ацетилцистеїн)

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

#### *Показання до застосування № 1: Гострий та хронічний бронхіт.*

За визначенням ВООЗ, стан при наявності продуктивного кашлю тривалістю 3 або більше місяців протягом 2 років при відсутності інших захворювань, які можуть викликати зазначені симптоми, необхідно розглядати як хронічний бронхіт (ХБ). Про хронічний бронхіт говорять тоді, коли пацієнт не визначає задишки. Типовою рисою ХБ є сезонність (рання весна, пізня осінь) загострень. Причому фази загострення і ремісії при хронічному бронхіті досить чітко розмежовані.

Хронічний бронхіт — одне із найбільш поширених захворювань серед хронічних неспецифічних хвороб легень, що має тенденцію до зростання. Серед поширеності хвороб органів дихання першість належить хронічному бронхіту. Порівняно у 2014 році показник захворюваності хронічним бронхітом становив 2697,6 на 100 тис. дорослого населення, що є значно заниженими через низьке звернення до лікарів таких пацієнтів. В найближчі роки прогнозується подальше зростання захворюваності на ХБ через погіршення екології та появи інших провокуючих факторів. Захворюваність на хронічний бронхіт

У хворих на хронічний бронхіт захворювання триває практично все життя, хоча в більшості випадків воно не чинить істотного впливу на якість життя і працездатність. Проте слід враховувати, що пацієнти з хронічним бронхітом особливо схильні до дії несприятливих погодних і професійних факторів, мають підвищений ризик виникнення гострих, респіраторних вірусних інфекцій, бактеріальних та вірусно-бактеріальних пневмоній. У частині випадків хворі з функціонально нестабільним перебігом хронічного бронхіту, особливо з гнійним ендобронхітом, з часом можлива трансформація захворювання в хронічний обструктивний бронхіт з прогресуванням бронхообструктивного синдрому, дихальної недостатності, виникнення легеневої артеріальної гіпертонії і легеневого серця.

Захворюваність на хронічний бронхіт в Україні становить 182,5 на 100 тис. дорослого населення, хоча даний показник різко занижений, що також пов'язано із низьким рівнем звернення пацієнтів із цим захворюванням до лікарів.

#### *Показання до застосування № 2: Пневмонія.*

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. 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. Однак ці показники не в повній мірі відображають рівень справжньої захворюваності і смертності. Крім того, в Україні досі відсутні статистичні показники по окремим видам пневмонії, що не дає можливості проводити відповідний аналіз і порівнювати наші дані з міжнародними.

Згідно з результатами зарубіжних епідеміологічних досліджень, захворюваність дорослих осіб (18 років та старше) на НП коливається в широкому діапазоні: від 1–11,6 випадку на 1000 осіб молодого та середнього віку і до 25–44 випадків на 1000 осіб старших вікових

груп (65 років та більше). В США щорічно реєструють 5,6 млн хворих на НП, з яких біля 1,7 млн госпіталізують. З числа останніх безпосередньо від НП щорічно помирають більше 60 тис. осіб. Протягом року загальна кількість дорослих хворих (18 років та старше) на НП в 5 країнах Європи (Великобританія, Франція, Італія, Німеччина, Іспанія) перевищує 3 млн осіб. При НП найнижчу летальність (1–3%) реєструють у осіб молодого та середнього віку без супутніх захворювань. У осіб старших вікових груп за наявності супутніх захворювань (серцево-судинне захворювання, хронічне обструктивне захворювання легень, злякисне новоутворення, алкоголізм, цукровий діабет, захворювання нирок та печінки та ін.), а також у випадку важкого перебігу НП цей показник досягає 15–30 %.

### **Показання до застосування № 3: Бронхоектатична хвороба.**

Хронічне обструктивне захворювання легені (далі - ХОЗЛ) залишається однією з найбільших проблем охорони здоров'я на сьогоднішній день. В медикосоціальному та економічному плані воно є однією з основних причин захворюваності та смертності в усьому світі; люди страждають від цього захворювання роками і передчасно вмирають від нього або від його ускладнень. Внаслідок тривалого впливу факторів ризику і старіння населення в усьому світі спостерігається прискорене зростання ХОЗЛ. Частка ХОЗЛ, як однієї з провідних причин смерті, постійно збільшується. Так, у 1990 році ХОЗЛ була на 6-му місці серед причин смерті, до 2020 року переміститься на 3-тє місце, до 2030 року, за даними останніх прогнозів – буде четвертою провідною причиною смерті у світі. Від ХОЗЛ страждає від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і більше. За результатами великих скринінгових досліджень поширеність ХОЗЛ більша у людей, які палять, ніж у тих, хто не палить, у людей старших за 40 років більше ніж у молодих, у чоловіків більше ніж у жінок. При цьому суспільство мало знає про цю проблему, а за витратами на наукові дослідження ХОЗЛ знаходиться на 13-му місці. Серед всіх хворих на ХОЗЛ тільки у половини встановлений діагноз. Це захворювання має величезний негативний економічний вплив: за даними 2011 року 1/5 частина причин втрати працездатності займає хронічне обструктивне захворювання легень, середній вік виходу на пенсію при хронічному обструктивному захворюванні легень – 54 роки (зменшений на 11 років). Збитки становлять 316000 доларів США на людину. ХОЗЛ є причиною медичних, соціальних та економічних збитків для всього світового суспільства, який, можливо, ще більш виражений в українських реаліях. За даними DALY (методологія, яка визначає, яку частину в загальну смертність і непрацездатність вносить та чи інша медична проблема, і відображає суму років, втрачених через передчасну смерть і років, що прожиті в непрацездатності з урахуванням тяжкості недуги) ХОЗЛ у 1990 році займав 12-тє місце з соціальних втрат, на нього припадало 2,1% всіх втрат, і, за прогнозами, до 2030 року він переміститься на 7-му позицію. Практика окремого визначення ХОЗЛ у медичній статистиці загальноприйнята в Європі і світі, і ХОЗЛ представлено у Міжнародній класифікації хвороб МКХ-10 в рубриці J44. До 2009 року до рубрики статистичної звітності в Україні не було окремо внесено ХОЗЛ, як самостійну нозологічну одиницю і дані офіційної статистики наводилися щодо хронічного бронхіту. В результаті поширеність хронічного бронхіту становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому. Найбільш постійна тенденція до збільшення захворюваності серед хвороб органів дихання відзначається саме щодо хронічного бронхіту. Смертність і лікарняна летальність в кілька разів перевищувала аналогічні показники при пневмонії, бронхіальній астмі та астматичних станах. Такі невмотивовано тяжкі наслідки саме хронічного бронхіту були обумовлені тим, що в статистичну звітність з цього захворювання входила також статистична звітність щодо

хронічного обструктивного захворювання легень, яке може призводити до тяжких наслідків в медичному та соціальному плані – розвитку тяжкої бронхообструкції, емфіземи, легеневої недостатності, легеневого серця, небажаних системних ефектів, інвалідності, падіння якості життя і передчасної смерті. Визначення в 2009 році ХОЗЛ в окрему графу статистичної звітності вже сьогодні дало відчутний результат. Виявлення ХОЗЛ у 2010 році зросло (у 2009 році було зареєстровано 377 267 випадків, в 2010 – 420 083, тобто було вперше виявлено 42 816 хворих).

#### **Показання до застосування № 4: Муковісцидоз.**

Муковісцидоз (МВ) – це захворювання, яке широко поширене в усіх етнічних групах. В англійській літературі вживається назва захворювання Cystic fibrosis (кістофіброз, кістозний фіброз), яка пов'язана з найбільш характерним морфологічним проявом захворювання. МВ є летальним спадковим захворюванням з автосомно-рецесивним типом успадкування. Частіше хворіє біле населення світу (в середньому 1:2 500–1:3 500 новонароджених з коливанням від 1:1 700 в Північній Ірландії і Данії до 1:40 000 у Фінляндії). У латиноамериканців МВ розповсюджений з частотою 1:5 000, у афроамериканців ця цифра становить 1:17 000, дуже рідко МВ зустрічається у представників монголоїдної раси. Різниця розповсюдження в залежності від статі несуттєва.

Точна частота МВ в Україні не встановлена. За офіційною статистикою на обліку перебуває 674 дитини з МВ. За результатами неонатального скринінгу на МВ 2013–2014 рр., середня частота даної патології в Україні становила 1:8 400. Ці дані слід вважати попередніми у зв'язку з тимчасовим припиненням з 2015 р. неонатального скринінгу на МВ та недостатністю даних щодо популяційної частоти МВ в Україні.

Природний перебіг МВ тяжкий, і без лікування більш ніж 80% випадків закінчується летально у перші роки життя. Впровадження спеціалізованої медичної допомоги при МВ забезпечило істотне підвищення виживаності пацієнтів з МВ: у розвинених країнах світу смерть від цієї патології у дитячому віці зустрічається рідко, більше половини пацієнтів – старше 18 років, очікувана середня тривалість життя для народжених після 2000 р. дітей з МВ має становити 45–50 років і більше.

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

##### **Гострий та хронічний бронхіт.**

До огляду увійшло 2011 пацієнтів з підтвердженим хронічним бронхітом, яких рандомізували до групи застосування ацетилцистеїну або плацебо. 996 пацієнтів отримували ацетилцистеїн і 1015 плацебо. Призначення ацетилцистеїну (400-600 мг / добу протягом 12-24 тижнів) пацієнтам з хронічним бронхітом дозволяє запобігти загостренню у хворих та покращити загальну симптоматику захворювання. У 351 з 723 (48,5%) пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн, не мали загострень, порівняно з 229 з 733 (31,2%) пацієнтів, які отримували плацебо. У п'яти дослідженнях 286 з 466 (61,4%) пацієнтів, які отримували ацетилцистеїн повідомили про покращення симптомів, порівняно з 160 із 462 (34,6%), що отримували плацебо.

## **Пневмонія.**

У радомізованому дослідженні взяло участь 39 пацієтів з підтвердженою позагоспітальною пневмонією, з них 21 пацієнту до звичайної схеми лікування було додано ацетилцистеїн, 18 пацієнтів ацетилцистеїн не отримували. Пацієнти з першої групи отримували ацетилцистеїн у добовій дозі 1200 мг, по 600 мг двічі на день. Основними кінцевими показниками були зміни параметрів окисного стресу, які були подібними на початку лікування в обох групах. У результаті було підтверджено зменшення окисного стресу та запальної реакції у групі, що приймала ацетилцистеїн, порівняно з пацієнтами, схема лікування яких не включала ацетилцистеїн. Також група ацетилцистеїну продемонструвала більшу позитивну динаміку на КТ. В ході дослідження зроблено висновок, що додавання ацетилцистеїну до схеми лікування пневмонії не тільки чинить муколітичну дію, а й допомагає зменшити окисно-запальні пошкодження.

## **Бронхоектатична хвороба.**

У дослідженні прийняли участь 1219 пацієнтів які були госпіталізовані з приводу ХОЗЛ. Після корекції загального стану до загальної терапії додали ацетилцистеїн. В результаті дослідження дійшли висновку, що включення ацетилцистеїну до терапії ХОЗЛ знижує ризик повторної госпіталізації на 30%. Окрім того, призначення ацетилцистеїну в дозах 1200 мг і 600 мг на добу показало зниження рівнів запальних кліти, чого не спостерігалось у хворих, які отримували плацебо.

## **Муковісцидоз.**

У дослідженні взяли участь 28 пацієнтів з клінічно підтвердженим муковісцидозом, яким було призначено ацетилцистеїн. Серійні оцінки функцій легень проводились кожні 2 тижні протягом 3 місяців. Прийом ацетилцистеїну покращував легеневе очищення за рахунок зменшення в'язкості трахеобронхального секрету більш ніж у 70% пацієнтів.

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

Невідомі дані щодо ефективності лікування відсутні.

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

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>	<b>Запобіжні заходи</b>
Одночасне застосування з протикашльовими лікарськими засобами	Ацетилцистеїн чинить пряму муколітичну дію та розріджує слиз, що може перекрити дихальні шляхи у разі зниженої здатності відкашлювання, внаслідок застосування протикашльових лікарських засобів.	Не рекомендується одночасне застосування ацетилцистеїну та протикашльових засобів, що пригнічують кашльовий рефлекс.

Збільшення об'єму бронхіального секрету	Ацетилцистеїн викликає лізис, розрідження слизу та збільшення його об'єму. Це може спричинити перебиття дизальних шляхів у пацієнтів зі зниженою здатністю відкашлювання мокротиння.	Необхідна обережність застосування пацієнтам, що не здатні ефективно відкашлювати мокротиння, за необхідності виконувати постуральний дренаж і бронхоаспірацію.
Реакції гіперчутливості (включаючи анафілактичний шок)	Ацетилцистеїн може спричинити алергічні реакції, такі як свербіж, шкірний висип та кропив'янка і в дуже рідкісних випадках може спричинити важкі шкірні реакції що вимагають медичного втручання.	Пацієнтам з алергічною реакцією в анамнезі на ацетилцистеїн або будь-яку допоміжну речовину не слід застосовувати ацетилцистеїн.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Важкі шкірні реакції (включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз)	Повідомлялось про серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайєлла або ТЕН, що виникали в рідкісних випадках внаслідок тимчасового застосування ацетилцистеїну. У більшості випадків можна було визначити принаймні ще один підозрілий лікарський засіб, який, швидше за все, був причиною слизово-шкірного синдрому. Якщо зміни шкіри та слизової оболонки знову трапляються, слід негайно звернутися за медичною допомогою та негайно припинити лікування ацетилцистеїном.
Клінічні ефекти, обумовлені антикоагулянтними та тромбоцитарними властивостями ацетилцистеїну	Зниження агрегації тромбоцитів внаслідок застосування ацетилцистеїну було підтверджено в різних дослідженнях. Клінічне значення не встановлено.
Застосування пацієнтам із виразкою шлунка та/або дванадцятипалої кишки	У дослідженнях прийом ацетилцистеїну демонстрував зниження агрегації тромбоцитів. Тому існує ризик розвитку кровотечі у пацієнтів, що мають виразку шлуку та/або дванадцятипалої кишки.
Застосування при порушеннях	Ацетилцистеїн метаболізується в стінках кишечника та печінці, виводиться нирками. У дослідженнях прийому ацетилцистеїну

функції нирок та печінки	пацієнтами, що мають порушення функції нирок та печінки спостерігалось підвищення та накопичення азотовмісних речовин в організмі.
Застосування пацієнтам з астмою	Застосування ацетилцистеїну пацієнтам, у яких спостерігається гіперактивність бронхіальної системи може призвести до бронхоспазму.

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування в період вагітності та годування груддю	Клінічні дані про застосування ацетилцистеїну вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не виявили прямих чи непрямих негативних впливів на вагітність, ембріо-фетальний розвиток, пологи та постнатальний розвиток. Інформація про проникнення в грудне молоко відсутня. Приймати препарат під час вагітності та годування груддю слід тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик.

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

Для препарату АЦ-ХЕЛП наявна інструкція для його медичного застосування, що містить 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 не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

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

Не застосовно.

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

Змін до плану управління ризиками не було, оскільки номер версії 0.1.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1			Перша версія.

0.2	13.05.2021	Застосування дитячому віці.	у	Доопрацьовано ПУР згідно зауважень експерта Державного експертного центру МОЗ України.
0.3.	30.08.2021	Доопрацьовано проект інструкції, змінено вік застосування лікарського засобу.		Узгоджено з проектом інструкції для медичного застосування інформацію щодо дозування і способу застосування ЛЗ дітям, згідно зауважень експерта Державного експертного центру МОЗ України.