

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЗОКСІ, таблетки, вкриті плівковою оболонкою МНН – azithromycin

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання №1: Інфекції верхніх дихальних шляхів, придаткових пазух носа та середнього вуха (бактеріальний фарингіт, тонзиліт, синусит, середній отит)

Інфекції верхніх дихальних шляхів – група захворювань при яких шкідливі мікроорганізми потрапляють та розмножуються на слизових оболонках мигдаликів (тонзиліт), глотки (фарингіт), середнього вуха (середній отит) та придаткових пазух носа (синусит). Захворюваність інфекціями верхніх дихальних шляхів є досить високою в умовах клімату України та складає до 7% випадків усіх захворювань. З 1994 року і по теперішній час спостерігається слабка тенденція до збільшення захворюваності на інфекції верхніх дихальних шляхів.

Показання №2: Інфекції нижніх дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія)

Бронхіт – захворювання, що представляє собою запалення слизової оболонки бронхів. Негоспітальна пневмонія – гостре респіраторне захворювання, що представляє собою запалення тканини легень, виникає у пацієнта поза умовами лікарні та супроводжується симптомами ураження нижніх дихальних шляхів (гарячка; кашель; виділення мокротиння, можливо гнійного; біль у грудях та задишка) і змінами на рентгенівських знімках.

Поширеність гострих респіраторних захворювань в Україні є досить високою. Кількість випадків інфекційних респіраторних захворювань за рік співставна з чисельністю населення.

Показання №3: Інфекції шкіри та м'яких тканин (мігруюча еритема (I стадія хвороби Лайма), бешиха, імпетиго і вторинна піодермія)

Хвороба Лайма – це інфекційна хвороба з групи бактеріальних зоонозів (захворювань, якими переважно хворіють тварини), яку спричинюють специфічні бактерії – борелії. Хворобу передають кліщі. Характеризується вона переважним ураженням шкіри у вигляді вогнищевих почервонінь, а також нервової системи, опорно-рухового апарату і серця. Поширена у Північній Америці та Європі, і є другою за швидкістю зростання інфекційною хворобою в США після ВІЛ-інфекції.

Бешиха – інфекційно-алергічна хвороба шкіри з вогнищем запалення (яскраво червоні плями із чіткими контурами), що супроводжується сильною гарячкою та іншими проявами інтоксикації.

Імпетиго – інфекційне захворювання шкіри, що спричинюється стафілококами і стрептококами, розвитку якого сприяють мікротравми, недотримання гігієни шкіри, ослаблення імунітету. Імпетиго може розвинути як ускладнення різних дерматозів (екзема,

дерматит, короста), що супроводжуються свербіжем. Піодермія – будь-яке гнійничкове захворювання шкіри, яке спричинюють бактерії (стафілококи та стрептококи).

Захворюваність гнійничковими та інфекційно-запальними захворюваннями шкіри та підшкірної клітковини неухильно зростає в останні роки. Частка інфекційних захворювань шкіри серед усіх дерматологічних хвороб складає близько 5,5%.

Показання №4: Інфекції, що передаються статевим шляхом (неускладнені генітальні інфекції, спричинені Chlamydia trachomatis).

Венеричні захворювання (захворювання, що передаються статевим шляхом – ЗПСШ) – це запальні захворювання статевих органів та нижніх сечовивідних шляхів (уретра), які викликаються різними збудниками: бактеріями, найпростішими, грибами, вірусами. На сьогодні більше 1 мільйонів випадків захворювань, що передаються статевим шляхом, відбувається щодня у всьому світі. Щорічно 357 мільйонів випадків ЗПСШ припадає на 4 хвороби: уrogenітальний хламідіоз, гонорею, сифіліс та трихомоноз. Для багатьох з цих хвороб характерний малосимптомний перебіг хвороби, що значно ускладнює своєчасну діагностику і зменшує можливості профілактики. Частина з цих хвороб призводять при тривалому перебігу до безпліддя та можливості передачі від матері до дитини. Прогноз сприятливий, при своєчасному адекватному лікуванні.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Лікарський засіб ЗОКСІ є антибактеріальним засобом, який застосовується для лікування інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів, придаткових пазух носа та середнього вуха; інфекційних захворювань нижніх дихальних шляхів; інфекційних захворювань шкіри та м'яких тканин; інфекції, що передаються статевим шляхом, які є чутливими до діючої речовини – азитроміцину.

Згідно з даними доклінічних досліджень, азитроміцин є ефективним щодо багатьох інфекцій. Знищення патогенних мікроорганізмів та нормалізація мікрофлори, зупинення розповсюдження інфекційних захворювань є основною метою застосування.

Протягом 10 років ефективність азитроміцину при інфекціях нижніх дихальних шляхів вивчалася в 29 великих рандомізованих контрольованих дослідженнях (5901 хворих, з них – 762 діти). Тривалість застосування препаратів порівняння зазвичай становила 10 днів. Ефективність як 3-денного, так і 5-денного курсів терапії азитроміцином була високою і зіставною з 10-денними курсами препаратів порівняння. У 5 дослідженнях азитроміцин був ефективніший за препарати порівняння (ко-амоксиклав, еритроміцин, бензилпеніцилін і цефтибутен). Переносимість терапії була в цілому порівнянної, хоча в 4 дослідженнях азитроміцин викликав небажані ефекти рідше, за інші препарати. Азитроміцин рідше викликав шлунково-кишкові розлади при лікуванні.

Ефективність азитроміцину при інфекціях нижніх дихальних шляхів у дітей так само висока, як і у дорослих. За клінічною ефективністю, яка перевищує 90%, азитроміцин при таких інфекціях не поступається еритроміцину, джозаміцину, ко-амоксиклаву і цефаклору.

В багатоцентровому подвійному сліпому дослідженні виявлена висока ефективність азитроміцину при мікоплазмових пневмоніях у дітей. При негоспітальних пневмоніях у дітей

(39 осіб отримували азитроміцин 10 мг/кг 1 раз в день і 34 - ко-амоксиклав 40 мг/кг в 3 прийоми) клінічна ефективність склала відповідно 100% і 94%. При цьому у дітей, які отримували азитроміцин, одужання наставало швидше, а частота побічних ефектів терапії була менше.

Висока ефективність коротких курсів азитроміцину (3-денний курс 500 мг дорослим і 10 мг/кг – дітям, 1 раз/добу) при лікуванні гострих респіраторних захворювань доведена проспективним непорівняльним дослідженням в 235 медичних центрах (1574 дорослих і 781 дитини). Лікування або швидке поліпшення спостерігалось більш ніж в 96% випадків, повне знищення збудників - в 85,4%.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Резистентність деяких мікроорганізмів до азитроміцину варіює у різних країнах, тому ефективність лікування залежить від ступеню чутливості збудника до активних компонентів. При призначенні лікарського засобу ЗОКСІ слід враховувати місцеву поширеність резистентності. У підсумку багатьох порівняльних досліджень макролідів, була продемонстрована подібна клінічна та бактеріологічна ефективність азитроміцину, кларитроміцину, діритроміцину, мідекаміцину, мідекаміцину ацетату, роксітроміцину, джозаміцину, еритроміцину у дорослих та дітей при інфекціях нижніх дихальних шляхів, включаючи гострий бронхіт, загострення хронічного бронхіту, негоспітальну пневмонію, у тому числі мікоплазмову.

Будь-які дані щодо застосування лікарського засобу ЗОКСІ при лікуванні вагітних жінок відсутні.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Азитроміцин, як і інші макроліди, відноситься до найменш токсичних антибіотиків. Загальна частота розвитку побічних ефектів до азитроміцину – 9% (еритроміцину – 30-40%, кларитроміцину – 16%). Частота виникнення побічних реакцій під час застосування азитроміцину, які потребують відміни препарату, складає – 0,8%.

Безпека азитроміцину вивчена у 46 дослідженнях, проведених у Центральній та Східній Європі. В них були узагальнені дані щодо 2650 дорослих та 1006 дітей, які отримували азитроміцин, та 831 дорослий та 375 дітей, які отримували інші антибіотики різних груп. Побічні реакції були відмічені у 5,3% дорослих та 7,2% дітей, які отримували азитроміцин, та у 14,9% дорослих та 19,2% дітей, які отримували препарати порівняння. Дострокове припинення лікування було відмічено у 0,09% дорослих та 0,4% дітей, які отримували азитроміцин, та у 2,3% дорослих та 2,1% дітей, які отримували інші препарати.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик 1	Що відомо 2	Запобіжні заходи 3
Розвиток діареї, пов'язаної з <i>Clostridium difficile</i>	Діарея, особливо у тяжких випадках, персистуюча та/чи геморагічна, під час чи після лікування препаратом може бути	Якщо виникають підозри на псевдомембранозний коліт, слід одразу припинити прийом препарату і негайно розпочати

	симптомом хвороби, спричиненої <i>Clostridium difficile</i> , найбільш тяжкою формою якої є псевдомембранозний коліт.	лікування підтримуючими засобами та застосовувати специфічну терапію (наприклад пероральний прийом ванкомицину). Засоби, що пригнічують моторику кишечника, протипоказані у цій клінічній ситуації.
Суперінфекція	Застосування левофлоксацину може призвести до надмірного росту нечутливих до препарату мікроорганізмів.	Слід повідомити лікаря, якщо в анамнезі колись спостерігалась суперінфекція. При надмірній нечутливості можна лікуватись за допомогою належних лікарських засобів.
Ураження печінки	Повідомлялося про випадки зниження детоксикаційної функції, підвищення рівнів печінкових ферментів, ураження печінки, гепатиту та печінкової недостатності.	Необхідно звернутися до лікаря, якщо виникають прояви та симптоми захворювання печінки, як анорексія, жовтяниця, чорна сеча, свербіж чи болі в ділянці живота.
Розвиток алергічних реакцій у пацієнтів з підвищеною чутливістю	Існує ризик алергічних реакцій, які виникали рідко у пацієнтів з підвищеною чутливістю; діапазон від шкірних бульозних реакцій до набряку Квінке та анафілактичного шоку.	Перш ніж приймати лікарський засіб ЗОКСІ необхідно повідомити лікаря про схильність до алергічних реакцій, в т.ч. до азитроміцину та інших макролідів.
Ризик розвитку шкірних реакцій	Під час прийому препарату є ризик розвитку шкірних реакцій на зразок висипань різного типу, форми та локалізації, сверблячки, набряків.	Перш ніж приймати лікарський засіб ЗОКСІ необхідно повідомити лікаря про схильність до шкірних реакцій. Впродовж застосування препарату повідомляти лікаря про виникнення подібних реакцій.
Ризик подовження інтервалу QT у пацієнтів групи ризику	Згідно з результатами досліджень, при застосуванні доз, вищих за терапевтичні, спостерігалось подовження QT-інтервалу, а крім того при нормальних дозах препарату може спостерігатися подовження QT у пацієнтів, що отримують протиаритмічні засоби, у пацієнтів з супутніми захворюваннями серцево-судинної системи, у пацієнтів літнього віку.	Необхідно повідомляти лікаря про будь які проблеми з серцем.

Ерготизм	Порушення метаболізму ерготаміну при одночасному застосуванні з препаратом.	Необхідно повідомити лікаря про прийом ерготаміну.
Загострення myasthenia gravis	Можлива м'язова слабкість, яка може мати особливе значення для хворих на міастенію gravis.	Повідомити лікаря, якщо в анамнезі присутня міастенія gravis.
Порушення згортання крові, кровотечі при одночасному прийомі з кумариновими антикоагулянтами	Повідомлялося про випадки подовження протромбінового часу у 2 рази та розвитку кровотечі у пацієнтів, що приймали кумаринові антикоагулянти одночасно з препаратом.	Необхідно повідомити лікаря про прийом антикоагулянтів перед початком лікування для корекції дози. При появі ознак кровотечі слід негайно звернутися до лікаря.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (У тому числі причини, чому вважається потенційним ризиком)
Взаємодія з іншими лікарськими засобами через сумісний метаболізм	Через свої фармакокінетичні особливості лікарський засіб ЗОКСІ має з обережністю застосовуватися одночасно з препаратами, що метаболізуються у печінці системою цитохромів, через високий ризик розвитку уражень печінки, побічних реакцій та передозування. Брак досвіду одночасного застосування не дозволяє повністю оцінити даний ризик, тому одночасно використовувати ЛЗ ЗОКСІ з зазначеними засобами не рекомендується.
Застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок	Через свої фармакокінетичні особливості лікарський засіб ЗОКСІ має з обережністю застосовуватися у пацієнтів з порушенням функції нирок. У пацієнтів із серйозною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації < 10 мл/хв) спостерігалось 33 % збільшення системної експозиції з азитроміцином. Брак досвіду одночасного застосування не дозволяє повністю оцінити даний ризик, тому одночасно використовувати ЛЗ ЗОКСІ з зазначеними засобами не рекомендується.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЇ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей	Через високий вміст діючих речовин недостатність застосування діючих речовин препарату у дитячій популяції та ризик побічних реакцій препарат протипоказаний для застосування у педіатричній практиці.
Застосування у вагітних та жінок що годують груддю	З огляду на можливі ушкодження печінки та ЦНС в організмі, який росте, з метою попередження можливих ускладнень ЗОКСІ не повинен застосовуватись у вагітних та жінок, які годують груддю.

VI.2.5 Резюме заходів з мінімізації ризиків

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить інформацію про те як застосовувати лікарський засіб, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як звичайні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовано.

Післяреєстраційні дослідження не плануються.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	30.10.2017	Важливі ідентифіковані ризики: 1.Розвиток діареї, пов'язаної з <i>Clostridium difficile</i> . 2.Суперінфекція. 3.Ураження печінки. 4.Розвиток алергічних реакцій у пацієнтів з підвищеною чутливістю. 5.Ризик розвитку шкірних реакцій. 6.Ризик подовження інтервалу QT у пацієнтів групи ризику. 7.Ерготизм. 8.Загострення myasthenia gravis. 9.Порушення згортання крові, кровотечі при одночасному прийомі з кумариновими антикоагулянтами. Важливі потенційні ризики: 10. Взаємодія з іншими лікарськими засобами через сумісний метаболізм. Відсутня інформація: 11. Застосування у дітей 12. Застосування у вагітних та жінок що годують груддю.	Поданий під час процедури реєстрації
1.1	30.06.2018	Доповнено розділ « Важливі потенційні ризики » ризиком щодо пацієнтів з порушеною функцією нирок: - Застосування у пацієнтів з порушенням функції нирок.	Затверджений під час процедури реєстрації
1.2	16.03.2023	Оновлено V частину ПУР інформацією щодо рутинних заходів з мінімізації ризиків. Оновлено VI частину ПУР інформацією щодо рутинних заходів з мінімізації ризиків. Доповнено Додаток 3 інформацією щодо реєстрації лікарського засобу у світі: - Республіка Казахстан, реєстрація з 2022 року; - Республіка Узбекистан, реєстрація з 2022 року.	Поданий ПУР під час процедури перереєстрації

		Оновлено проект ІМЗ та зазначено інформацію щодо важливості звітування про побічні реакції та відсутність ефективності лікарського засобу в розділ «Побічні реакції».	
1.3	08.05.2023	Оновлено I частину ПУР інформацією про адміністративні дані.	Поданий ПУР під час процедури перереєстрації