

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
АМОКСИЦИЛІН-КЛАВУЛАНАТ-ВІСТА,
порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій
(Amoxicillin sodium, Potassium clavulanate)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання. Тяжкі інфекції горла, носа та вуха (такі як мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епиглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами);

Синусит - це запалення слизової оболонки навколоносових пазух, яке викликається вірусами, бактеріями, грибками або провокується алергічними процесами. До 15 % дорослого населення у світі страждають різними формами синуситів, у дітей гострий синусит зустрічається частіше. Гострий синусит - один із 10 найбільш поширених діагнозів в амбулаторній практиці. Він займає 5 місце серед захворювань, з приводу яких призначаються антибіотики. На думку вчених в структурі захворювань ЛОР-стаціонарів синусит становить від 15 до 36 %. Серед всіх захворювань вуха частота гострий середній отит становить 25-30 %. Найчастіше гострий середній отит виникає у дітей до 5 років, рідше - у дітей до 14 років і досить рідко - в осіб літнього віку. У віці до 1 року 62 % дітей переносять гострий середній отит один раз і 17 % дітей - 3 і більше разів. До 3, 5 і 7 років на отит хворіють 83 %, 91 % і 93 % дітей відповідно. Серед 20 найбільш частих діагнозів, що визначаються отоларингологами, гостре запалення вуха у варіанті гострого середнього отиту виявляється у 7,1 % випадків.

Показання: Лікування у дорослих та дітей загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу);

Бронхіт - захворювання нижніх дихальних шляхів переважно інфекційного характеру. Бронхіт буває гострим і хронічним. Гострий бронхіт - інфекційне запалення слизової оболонки бронхів. І саме ця форма хвороби заразна для здорових людей з класичним повітряно-крапельним способом передачі. Часто повторювані випадки гострого бронхіту можуть свідчити про наявність хронічного бронхіту і вимагають ретельного медичного обстеження. Статистика свідчить, що гострий бронхіт найчастіше відзначається у чоловіків у віці до 40 років. Захворювання вражає приблизно 5% дорослого населення щорічно, причому 82 % випадків відбуваються в зимовий і осінній час. У США гострий бронхіт є 9-й, а в Австралії - 5-й найбільш поширеною причиною звернення пацієнтів до лікарів загальної практики. У той же час за останнє десятиліття поширеність гострого бронхіту в країнах Західної Європи знизилася більш ніж в 2 рази (приблизно з 50 до 22 випадків на 1000 осіб на рік).

Показання: Лікування у дорослих та дітей негоспітальної пневмонії;

Негоспітальна пневмонія є однією з найважливіших проблем сучасної медицини. Захворюваність на не госпітальну пневмонію коливається в межах від 1,7 до 11,6 випадків на 1000 населення у країнах Європи. В Україні цей показник протягом 2010-2014 років коливався в межах 392,7-520 випадків на 100 тис. населення, а рівень смертності був 11,6 на 100 тис. населення у 2014 році.

Показання: Лікування у дорослих та дітей циститів;

В Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності циститу. У США з приводу інфекції сечових шляхів реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. В Україні щорічно збільшується поширеність інфекцій сечових шляхів. Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок. Бактеріюрію знаходять у 3-10 % сексуально активних та 2-20 % вагітних жінок. Від 50 до 70 % жінок принаймні раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40 % з них розвивається рецидивуючий перебіг інфекції сечових шляхів. У чоловіків захворюваність на гострий цистит коливається в межах 600-800 випадків на мільйон чоловічого населення в рік.

Показання: Лікування у дорослих та дітей пієлонефритів;

В Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності пієлонефриту. У США з приводу інфекції нирок реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік. В Україні щорічно

збільшується поширеність інфекції нирок, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. Так, у 2015 році питома вага хронічного пієлонефриту за причинами розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) I стадії склала 7%; захворюваність серед загальної кількості хворих на ХХН становила 25764 (60,3/100 000 населення), поширеність – 392 131 (917,1/100 000 населення). Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок. Бактеріурію знаходять у 3-10% сексуально активних та 2-20% вагітних жінок. У 30-40% жінок розвивається рецидивуючий перебіг інфекції нирок та сечових шляхів. Інфекції нирок та сечових шляхів є найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років та займають 2-3 місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям.

Показання: Лікування у дорослих та дітей інфекції шкіри та м'яких тканин, у т. ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;

В Україні інфекції шкіри та м'яких тканин становлять від 480 до 700 тисяч хворих на рік. Щороку в Україні за медичною допомогою звертаються близько 1,5 млн хворих з виразками на ногах внаслідок порушення кровообігу, близько 500 тисяч хворих з інфікованими ранами стопи при цукровому діабеті. В 2004 році в країнах Європи 1,3 млн пацієнтів госпіталізовані з приводу інфекцій шкіри та м'яких тканин. При ускладнених інфекціях шкіри та м'яких тканин вражаються поверхневі та глибокі структури шкіри та м'яких тканин, які часто вимагають значного хірургічного втручання. Ознаки: підвищення температури, біль, почервоніння, набряк, гнійні виділення, відмирання тканин. Фактори ризику: післяопераційні рани; травми; пролежні; укуси; опіки; обмороження; виразки шкіри; цукровий діабет; лікування гормонами та протипухлинними ліками; тяжкі супутні захворювання; вживання наркотичних речовин. Супутні захворювання: цукровий діабет, ожиріння, захворювання периферичних судин, захворювання органів шлунково-кишкового тракту, оперативні втручання на органах черевної порожнини, серцево-судинні захворювання, ВІЛ-інфекція. Лікування: антибіотики, хірургічне лікування, місцева терапія.

Показання: Лікування у дорослих та дітей інфекцій кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

Поширеність реактивного артрити серед дорослих у середньому становить 30-40 випадків на 100 тисяч осіб, коливаючись у різних країнах від 5-14 до 100 випадків на 100 000 осіб. У загальній популяції поширеність реактивного артрити складає 0,1%. Поширеність реактивного артрити в дітей за даними літератури становить 32,7 на 100 тисяч дітей, серед підлітків - 86,9 на 100 тисяч підлітків. Захворюваність на реактивний артрит в Україні становить 5 випадків на 100 тисяч населення, та щорічно зростає. За даними низки авторів, пацієнти з гострим гематогенним остеомієлітом становлять від 3 до 12,2% серед усіх хворих з гнійною хірургічною патологією. У більшості випадків (75-90%) остеомієліт розвивається в дитячому віці, що обумовлено особливостями будови та кровопостачання кісток у цьому періоді. При цьому в 15-30% випадків відзначається перехід захворювання в хронічну стадію.

Показання: Лікування у дорослих та дітей внутрішньочеревних інфекцій.

Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини і їх ускладнень, оскільки летальність при цих патологічних процесах коливається від 19 до 70%. Інтраабдомінальні інфекції у хірургічних стаціонарах, що надають ургентну допомогу, приблизно у 90% випадків мають позашпитальне походження. Для цих інфекцій притаманна поліетіологічність і з залученням як грамнегативних, так і грампозитивних анаеробних та аеробних мікроорганізмів.

Показання: Лікування інфекції статевих органів у жінок.

В світі щорічно виявляється близько 60 млн. випадків захворювання. На думку ряду експертів, рівень захворюваності в деяких країнах Європи недооцінюється з причин, пов'язаних з неадекватною діагностикою, звітністю та наглядом за розповсюдженістю захворювання. Значно вищим, ніж в Європі, є рівень захворюваності гонококовою інфекцією

в США, де в 2012 році було зареєстровано 107,5 випадків захворювання на 100 тис. населення. Згідно з офіційною статистикою ВООЗ за рівнем поширення гонореї Україна займає перші позиції в світі.

Показання: *Профілактика бактеріальних інфекцій при великих оперативних втручаннях.*

Післяопераційні інфекційні ускладнення зустрічаються після 1-3,1 % всіх хірургічних процедур і на них припадає близько 2 % всіх випадків смерті через за інфекції. Основна мета антибактеріальної терапії при лікуванні інтраабдомінальних інфекцій – запобігання їх локального поширення, поширення через кров, а також – зниження тяжкості пізніх ускладнень.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Показання. *Тяжкі інфекції горла, носа та вуха (такі як мастоїдит, перитонзиллярні інфекції, епіглотит і синусит із супутніми тяжкими системними ознаками і симптомами);*

Проведене дослідження, в якому взяло участь - 166 пацієнтів (36% чоловіків, 78% європеїдної раси), в кількох європейських країнах для визначення ефективності амоксициліну/клавуланової кислоти для лікування бактеріального синуситу. В цілому, у 74 % пацієнтів було досягнуто значне покращення на 7-й день. Переносимість препарату була хорошою, серйозних побічних ефектів не було зафіксовано. Таким чином, амоксицилін/клавуланова кислота забезпечила високу частоту клінічної відповіді у пацієнтів. [*«Amoxicillin for acute rhinosinusitis: A randomized controlled trial», Jane M. Garbutt, MD et al., 2012*].

Ефективність і безпека азитроміцину та амоксициліну/клавуланату при середньому отиті у дітей, було доведено у систематичному огляді та мета-аналізі рандомізованих контрольованих досліджень, згідно ідентифікованим 751 записам і 14 дослідженням. [*«Efficacy and safety of azithromycin and amoxicillin/clavulanate for otitis media in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials», Gabriel Dawit et al., «Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials» volume 20, Article number: 28 (2021)*].

Показання: *Лікування у дорослих та дітей загострення хронічного бронхіту (після підтвердження діагнозу);*

У проведеному дослідженні, в якому взяло участь - 48 пацієнтів з гострим бронхітом і 4 з пневмонією були рандомізовані для отримання азитроміцину, а 54 пацієнти з гострим бронхітом і 4 пацієнти з пневмонією отримували амоксицилін/клавуланову кислоту. Обидва методи лікування були однаково ефективними, з клінічним покращенням або одужанням у 92 % і 87 % пацієнтів відповідно, бактеріологічним одужанням у 89 % і 86 %, при цьому 91 % і 89 % збудників були усунені. Незначні побічні ефекти спостерігалися у 6 % і 12 % пацієнтів у двох групах відповідно. [*«Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections», P Balmes, G Clerc, et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 May;10(5):437-9*].

Показання: *Лікування у дорослих та дітей негоспітальної пневмонії;*

У проведеному дослідженні, в якому взяло участь - 48 пацієнтів з гострим бронхітом і 4 з пневмонією були рандомізовані для отримання азитроміцину, а 54 пацієнти з гострим бронхітом і 4 пацієнти з пневмонією отримували амоксицилін/клавуланову кислоту. Обидва методи лікування були однаково ефективними, з клінічним покращенням або одужанням у 92 % і 87 % пацієнтів відповідно, бактеріологічним одужанням у 89 % і 86 %, при цьому 91 % і 89 % збудників були усунені. Незначні побічні ефекти спостерігалися у 6 % і 12 % пацієнтів у двох групах відповідно. [*«Comparative study of azithromycin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of lower respiratory tract infections», P Balmes, G Clerc, et al., Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1991 May;10(5):437-9*].

Показання: *Лікування у дорослих та дітей циститів;*

У проведеному багатоцентровому, рандомізованому дослідженні ефективності амоксициліну/клавуланової кислоти, за участі 31 дорослої жінки з циститом, зафіксовано повне одужання у 85 % пацієнтів. Переносимість препарату була хорошою, серйозні небажані ефекти не було зареєстровано. Таким чином, амоксицилін/клавуланова кислота

забезпечили високу якість клінічної відповіді в пацієнтів даної групи при гарній переносимості лікування. [*ALternatives To prophylactic Antibiotics for the treatment of Recurrent urinary tract infection in women (ALTAR): study protocol for a multicentre, pragmatic, patient-randomised, non-inferiority trial*], Rebecca Forbes, Ased Ali et al., Published: 09 November 2018].

Показання: Лікування у дорослих та дітей пієлонефритів;

У проведеному багатоцентровому, рандомізованому контрольованому дослідженні ефективності амоксициліну/клавуланової кислоти, прийняло участь 502 дитини віком від 1 місяця до < 7 років з діанозом пієлонефрит. Отримані результати показали, що лікування пероральними антибіотиками є таким же ефективним, як і парентеральне введення з подальшим пероральним лікуванням пієлонефриту у дітей. [*Oral antibiotics are effective for pyelonephritis in children*] Ellen R. Wald, MD, 2007].

Показання: Лікування у дорослих та дітей інфекцій шкіри та м'яких тканин, у т. ч. бактеріальні целюліти, укуси тварин, тяжкі дентоальвеолярні абсцеси з поширеним целюлітом;

Метицилінрезистентний золотистий стафілокок, є найпоширенішою причиною інфекцій шкіри та м'яких тканин у Сполучених Штатах. У одному дослідженні (2007-2009 рр) було визначено ефективність використанням ад'ювантних антибіотиків у лікуванні інфекцій шкіри та м'яких тканин. Проаналізовано 6,8 мільйона відвідувань медичних закладів; 17 % були діти віком до 18 років. Антибіотики призначали при 85 % інфекцій шкіри та м'яких тканин; амоксицилін/клавуланова кислота показала відмінні результати одужання та незначну кількість виникнення побічних явищ. [*Clinical management of skin and soft tissue infections in the U.S. Emergency Departments*], Rakesh D et al., West J Emerg Med. 2014 Jul;15(4):491-8].

Показання: Лікування у дорослих та дітей інфекцій кісток та суглобів, у т. ч. остеомієліти.

У багатьох проведених, нерандомізованих дослідженнях у дорослих пацієнтів з хронічним остеомієлітом, з тривалістю парентеральної терапії 4–6 тижнів β-лактамами антибіотиками було зафіксовано одужання 60–90 %. [*Systemic Antibiotic Therapy for Chronic Osteomyelitis in Adults*, Brad Spellberg, Benjamin A. Lipsky «Clinical Infectious Diseases», Volume 54, Issue 3, 1 February 2012].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, в повній мірі володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **АМОКСИЦИЛІН-КЛАВУЛАНАТ-ВІСТА**.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості (Гіперчутливість (анафілаксія та тяжкі шкірні побічні реакції)).	Серйозні, а часом навіть летальні випадки підвищеної чутливості (включаючи анафілактичні реакції та тяжкі шкірні побічні реакції) спостерігаються у пацієнтів у процесі терапії пеніциліном. Ці реакції найімовірніші в осіб з аналогічними реакціями на пеніцилін в анамнезі.	Необхідно повідомити лікаря про алергічні реакції в минулому на або до будь-якої з допоміжних речовин, а також до антибіотиків пеніцилінового ряду. Необхідно негайно інформувати медичний персонал після помічених будь-яких з наступних ознак: висип, набряк повік, обличчя або губ, раптова задишка, судоми, зниження артеріального тиску, запаморочення.

		У разі виникнення алергічних реакцій слід припинити застосування препарату і розпочати відповідну альтернативну терапію.
<i>Псевдомембранозний коліт і надмірний ріст нечутливих організмів.</i>	Під час лікування препаратом були повідомлення про коліт і надмірний ріст нечутливих організмів.	Пацієнти під час лікування препаратом повинні повідомити медичний персонал про біль у верхній половині живота, діарею, в такому випадку слід припинити застосування препарату і розпочати відповідну альтернативну терапію.
<i>Розлади роботи з боку печінки, включаючи жовчний міхур та жовчні шляхи. (Гепатобіліарні розлади).</i>	Були повідомлення про розлади роботи з боку печінки під час лікування препаратом, які були потенційно небезпечними для життя.	Необхідно повідомити лікаря про алергічні реакції в минулому на або до будь-якої з допоміжних речовин, а також до антибіотиків тетрациклінового ряду. Необхідно негайно інформувати медичний персонал після помічених будь-яких з наступних ознак: біль у правому підребер'ї, слабкість, зміни з боку травлення.
<i>Вплив на нирки та сечовидільні шляхи, при якому нирки не можуть повноцінно виконувати свої функції. (Розлади з боку нирок і сечовивідних шляхів).</i>	Були повідомлення про розлади роботи з боку нирок під час лікування препаратом, які були потенційно небезпечними для життя.	Перед початком лікування пацієнти повинні повідомити свого лікаря про будь-які захворювання нирок в минулому. Під час лікування препаратом необхідно негайно повідомити медичний персонал про наступні симптоми: гострий біль у верхній ділянці живота, набряки, важкість у попереку, які можуть бути характерними для порушення роботи нирок. Застосування препарату буде припинено і розпочате відповідне лікування.
<i>Розлади з боку крові та лімфатичної системи.</i>	При лікуванні препаратом повідомлялось про: зміну показників крові, запалення лімфатичних вузлів та інші прояви з боку системи кровотворення. У таких пацієнтів будуть гірші результати лікування.	Під час лікування слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку проявів з боку системи кровотворення та лімфатичної системи.
<i>Посмикування м'язів внаслідок впливу препарату. (Судоми, що виникають внаслідок підвищеного системного впливу).</i>	При лікуванні препаратом повідомлялось про випадки виникнення судом.	Під час лікування слід ретельно спостерігати за пацієнтами щодо розвитку судом. У випадку розвитку випадків судом, лікар призначить відповідне симптоматичне лікування.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Застосування при вагітності та в період годування груддю.	Обмежені дані щодо застосування амоксициліну/клавуланової кислоти для лікування жінок під час вагітності не вказують на підвищений ризик виникнення вроджених вад у плода. Під час одного дослідження за участю вагітних жінок із передчасним розривом плідного пухиря було описано, що профілактичне застосування амоксициліну/клавуланової кислоти супроводжувалося підвищеним ризиком некротизуючого ентероколіту новонароджених. Застосування лікарського засобу під час вагітності слід уникати за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, таке застосування необхідне.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
-	-

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

Для лікарського засобу є інструкція для 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 лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

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

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	18.08.2022	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	21.02.2023	Змін у проблемах з безпеки не було.	У зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено відповідні зміни у частини та розділи, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація Адміністративні дані ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок – вкладка.