

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

ЛЗ застосовують для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до кларитроміцину:

Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа:

Тонзиліт – це хронічний запальний процес в області піднебінних мигдалин (розташовуються на кордоні між порожниною рота і глоткою). Більшість випадків бактеріального тонзиліту викликані бета-гемолітичним стрептококом групи А. Фактори ризику: порушення носового дихання при таких хворобах як аденоїди (у дітей), викривлення носових перегородок, алергічні стани, інфекційні осередки в самих найближчих органах, наприклад, гайморит (гнійний).

Ускладнення, пов'язані з місцевим поширенням збудника при тонзиліті: обмежене гнійне запалення мигдалин або оточуючих їх тканин, тобто **ангіна**), скупчення гною в клітковині заглоточного простору; флегмона шиї (запалення підшкірної клітковини); менінгіт (запалення мозку); лімфаденіт (запалення лімфовузлів), синусит (запалення придаткових пазух носа), отит (запалення вуха).

Захворюваність тонзилітом у повному обсязі не відома, дослідження показують, що 15-30% болю в горлі у дітей і 5-10% болю в горлі у дорослих – це бактеріальний тонзиліт. Щорічна кількість госпіталізацій з діагнозом гострий гнійний тонзиліт (ангіна) на рівні 1,66 на 10000 населення. Найбільш сприйнятливі до ангіни люди молодого віку^{1,2}

Фарингіт – гостре або хронічне запалення слизової оболонки глотки. Найчастіше бактеріальні фарингіти викликає бета-гемолітичний стрептокок групи А – *Streptococcus pyogenes*, який є одним з 10 провідних збудників інфекційних захворювань. Бактеріальні фарингіти виникають переважно в кінці зими або початку весни. Для них характерний раптовий початок, виражені болі в області глотки, збільшення і болючість лімфовузлів на шиї, озноб, підвищення температури до 37,5-38,0°C.

Близько 616 мільйонів випадків бактеріального фарингіту фіксується щороку у всьому світі. На додаток до симптомів, локалізованих у ротоглотці, бактеріальний фарингіт також може викликати гнійні ускладнення, такі як отит, синусит, ангіну та ін. Тяжкими ускладненнями бактеріального фарингіту є бактеріальне ураження серця (міокардит) та нирок (гломерулонефрит)^{3,4}.

Інфекції придаткових пазух носа найчастіше призводять до синуситу, тобто запалення слизової оболонки носового проходу і придаткових пазух, що супроводжується густими слизовими виділеннями із носу (іноді жовтого чи зеленого кольору), неможливістю нормально дихати, головним болем, підвищеною температурою тіла. Якщо тривалість хвороби більше 4 тижнів, то має місце хронічний синусит. Синусит може виникнути як ускладнення при грипі, тонзиліті, інших інфекційних захворюваннях, викликаних вірусами, бактеріями, грибами). Основними збудниками бактеріального синуситу є стрептокок пневмонії та гемофільна паличка.

1 Shah U.K. Tonsillitis and Peritonsillar Abscess (Updated:19.03.2018) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/871977-overview> (Last assessed: 19.03.18)

2 Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 109 с.[Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р. / Реєстр медико-технологічних документів. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_Gryp/2014_499AKN_Gryp_GRI.pdf (дата звернення 04.10.17)

3 Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 109 с.[Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р. / Реєстр медико-технологічних документів. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_Gryp/2014_499AKN_Gryp_GRI.pdf (дата звернення 04.10.17)

4 Carrillo-Marquez M.A. Bacterial Pharyngitis (Updated: 17.03.16) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/225243-overview> (Last assessed: 19.03.18)

В Україні показник поширеності синуситу становить 489,9 випадків на 10000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1000 населення залежно від сезону. Повторення загострення трапляється в 0.035% населення. Поширеність більш висока в зимові місяці, у вологому середовищі та при забрудненому повітрі. Гострий бактеріальний синусит може призводити до рідкісних, але серйозних наслідків, які включають запалення та гнійну інфекцію мозку (менінгіт). Таким чином, пацієнти з бактеріальними інфекціями отримують переваги від лікуванням антибіотиком, з метою пригнічення збудника⁵.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія):

Бронхіт – запалення бронхів (трубок, через які надходить повітря в легені), що супроводжується зміною їх структури та функції. Гострий бронхіт виникає в 44 на 1000 дорослих щорічно, а 82% випадків трапляються восени або взимку⁶. Найбільш типовим симптомом бронхіту є кашель. Тривалість одного випадку кашлю, викликаного інфекцією, різна, втім рідко перевищує 2 тижні. Поширеність хронічного бронхіту становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому⁷. Захворюваність на хронічний бронхіт в Україні становить приблизно 182,5-192,8 на 100 тис. дорослого населення⁸. Гострі бактеріальні ускладнення хронічного бронхіту характеризуються нестабільною функцією легень з погіршенням повітряного потоку і посиленням хронічних симптомів, таких як задишка, збільшення вироблення густого мокротиння, гною, а також кашлю. Бактеріальні ускладнення хронічного бронхіту є важливою причиною захворюваності та смертності та мають значний вплив на витрати на охорону здоров'я. Як повідомляється, гострі ускладнення хронічного бронхіту припадають на бактеріальну інфекцію у 50%-80% випадків (гемофільна паличка, стрептокок пневмонії, мікоплазма)⁷.

Гостра крупозна пневмонія – інфекційне захворювання, характеризується поширеним запаленням ураженням декількох сегментів, а іноді, всієї легені та оточуючої її оболонки (плеври). Супроводжується колючим болем у грудній клітині, який посилюється при глибокому диханні, кашлі.

Атипова пневмонія – група пневмоній, викликаних незвичайними збудниками (віруси, бактерії (мікоплазми, легіонелли, хламідії), гриби та найпростіші).

Захворюваність на пневмонію складає в середньому 10-13,8 на 1000 населення. Поширеність пневмонії в Україні складає більш як 400 на 100 тис. населення. Пневмонії займають четверте місце серед причин смерті. Пневмонія спостерігається у чоловіків орієнтовно в 1,5 разів частіше, ніж у жінок. Тривалість тимчасової непрацездатності від гострих пневмоній коливається від 13 до 45 днів, у середньому 26 днів.

Легеневі ускладнення при пневмонії – зменшення просвіту дихальних шляхів (обструкція), нагноєння легені, неможливість нормально дихати, що призводить до задухи. Серед інших ускладнень поширення запально-гнійного процесу в інші органи (мозок, серце, тощо). Антибактеріальну терапію необхідно починати одразу після встановлення діагнозу⁹.

Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелойд, фурункульоз, інфіковані рани)

Імпетиго - поверхневе гнійничкове захворювання шкіри. **Фолікуліт** - поверхневе запалення одного або кількох волосяних фолікулів (капсул з коренем волосся), при

5Гострий риносинусит : адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. ДП «ДЕЦ МОЗ України. 2016. 218 с. [Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р /Реєстр медико-технологічних документів. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/57-hostri-zapalni-zakhvoriuvannia-verkhnikh-dykhalnykh-shliakhiv-ta-vukha> (Дата звернення 04.10.17).

6Fayyaz J. Bronchitis [Internet]: Medscape (Updated: 20.03.18) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/297108-overview> (Last assessed: 18.03.18).

7Хронічне обструктивне захворювання легені : адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2013. 146 с. / Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.13. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ukpmd.pdf (Дата обращения: 04.08.17).

8Хронічний бронхіт і його загострення: погляд на проблему /О. Я. Дзюблик та ін. *Укр. пульмонолог. журнал*. 2015, № 3, С. 44–48.

9Негоспітальна пневмонія у дорослих осіб: етіологія, патогенез, класифікація, діагностика, антибактеріальна терапія та профілактика :адаптована клінічна настанова, заснована на доказах; уніфікований протокол надання медичної допомоги дорослим хворим на негоспітальну пневмонію / під. ред Ю. І. Фещенко та ін. Київ: НАМН України, 2016. 106 с.

поширенні процесу у глибокі тканини виникає **фурункульоз**¹⁰. **Еризипелоїд** – інфекційне захворювання, що виявляється поширеним запальним ураженням шкіри і суглобів. **Інфікування рани** (порушеної цілісності шкіри) обумовлене потраплянням туди мікроорганізмів. Імпетиго, фолікуліт фурункульоз найчастіше викликають стафілококи або стрептококи, включаючи стійкого до звичайних антибіотиків метицилін-резистентного стафілококу (MRSA). Збудником еризипелоїду є коринебактерія *Erysipelothrix rhusiopathiae*, що передається людині від свійських тварин (свині) іноді від мишей¹¹.

Захворюваність може відрізнитись залежно від регіону в промислово розвинених країнах та країнах, що розвиваються. Фактори розвитку і поширення інфекції шкіри та м'яких тканин включають основне захворювання, таке як діабет або імунну дисфункцію; відвідування лікарень, вживання ін'єкційних препаратів, подорожі, контакт з тваринами та забруднення навколишнього середовища.

Серед госпіталізованих або критично хворих пацієнтів кілька досліджень показали, що близько 4,3%-10,5% мають інфекцією шкіри або м'яких тканин¹².

Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.

Одонтогенні запальні захворювання - це велика група захворювань інфекційно-запальної природи, що зачіпає кістки щелеп, прилеглі до них м'які тканини, регіонарні лімфовузли¹³.

Одонтогенні інфекції, що складаються переважно з карієсу та хвороб пародонта (гінгівіт та пародонтит), є загальними та мають локальні (наприклад, втрати зубів) і, в деяких випадках, системні наслідки. За деякими оцінками 25% дорослих старше 60 років втратили всі зуби, приблизно половину від захворювання пародонту і половину від карієсу. Однак епідеміологія залежить також від регіону. У країнах із низьким рівнем розвитку цей показник набагато вище.

Збудниками є мікроорганізми порожнини рота: стафілококи, стрептококи, грам-позитивні і грам-негативні палички, гриби роду кандиди. У виникненні і розвитку одонтогенної інфекції відіграє значення стан імунологічного захисту організму та супутні хвороби.

Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*.

Мікобактеріальні інфекції – захворювання тварин і людини, збудниками якого є представники великої групи нетуберкульозних мікобактерій (НТМБ), що включають *M. avium complex* (МАС). Ці мікобактерії поширені повсюдно та спричиняють інфекційні ураження при вдиханні або споживанні харчових продуктів. Ці організми можуть заселяти поверхню тіла або слизових оболонок і не викликати хворобу. Знижений імунітет (наприклад, при імунодефіциті (ВІЛ/СНІД), діабеті, лікуванні ліками, що знижують імунний захист, спадкова схильність) є фактором ризику розвитку хвороби¹⁴.

НТМБ можуть спричинити прогресивне потенційно смертельне захворювання легень, особливо у людей похилого віку, викликане насамперед МАС та *Mycobacterium kansasii*; поверхнєве запалення лімфатичних вузлів (лімфаденіт, особливо шийний лімфаденіт, у дітей), викликаний в основному МАС; запальні ураження шкіри, суглобів, іноді внутрішніх органів при розповсюдженні інфекції.

Дуже часто симптоми мікобактеріозів - нагадують перебіг туберкульозу.

Захворюваність легеневиими інфекціями, викликаними НТМБ, у пацієнтів з нормальним імунітетом становить 0,72-1,92 на 100 000 жителів. Співвідношення жіночого та чоловічого

¹⁰Stevens D. L. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America *Clinical Infectious Diseases*. 2014. Vol. 59, № 2, 2014, P. e10–e52, <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>

¹¹ Zachary M. Erysipeloid (Updated: 18.04.17) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1054170-overview> (Last accessed: 03.05.18).

¹² Clarithromycin RMP Version 3.0 URL: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/upload/rmp/28105735316%2017-02-2017.pdf> (Last accessed: 03.05.18)

¹³ Клінічні аспекти одонтогенних запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки : навч.-метод. посібник для лікарів інтернів-стоматологів / І.І. Соколова та ін..Харків : ХНМУ, 2013. 68 с.

¹⁴Старкова Д.А. *Mycobacterium avium* — актуальний возбудитель микобактериоза человека. Инфекция и иммунитет. 2013. Т. 3, № 1. с. 7–14

рівня легеневої інфекції МАС 3:2¹⁵.

Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН).

В Україні рівень інфікованості *H. pylori* різних вікових груп більше 70% дорослого населення. Інфекція *H. pylori* індукує хронічний активний гастрит (запалення шлунку). Можливими ускладненнями або захворюваннями внаслідок неї можуть стати: пептична виразка шлунка та/або дванадцятипалої кишки, пухлини шлунка та кишечника. За даними МОЗ України, захворюваність виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в Україні складає 127,3 на 1000 населення, поширеність - 2299,4¹⁶.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

ЛЗ Кларитроміцин-Здоров'я, капсули є відтвореним лікарським засобом (генерик). Діюча речовина кларитроміцин – антибіотик-макролід, що пригнічує ряд збудників інфекційних захворювань, забезпечує припинення патологічного процесу в організмі. Дані великої кількості клінічних досліджень підтверджують високу ефективність та безпеку кларитроміцину в дорослих та дітей.

Інфекції верхніх дихальних шляхів, тобто носоглотки (тонзиліт, фарингіт), та інфекції придаткових пазух носа:

Клінічний успіх (поліпшення/зникнення більшості симптомів) або одужання (зникнення усіх симптомів) 5-денного режиму лікування бактеріального **фарингіту/тонзиліту** кларитроміцином спостерігали у 91,1% (210/231) пацієнтів¹⁷.

Одужання/поліпшення стану (без потреби подальшого антибактеріального лікування) спостерігали у 97% (128/132) пацієнтів із гострим **синуситом**¹⁸.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (бронхіт, гостра крупозна пневмонія та первинна атипова пневмонія):

10-денне лікування бактеріального загострення хронічного бронхіту кларитроміцином (500 мг/добу) сприяє одужанню 80% (203/254) пацієнтів¹⁹.

7-денне застосування кларитроміцину сприяло досягненню клінічного успіху у 84,8% (430/507) пацієнтів із **пневмонією**, рівень знищення збудника – 85,8% (158/184)^{20,21}.

Інфекції шкіри та м'яких тканин (імпетиго, фолікуліт, еризипелоїд, фурункульоз, інфіковані рани)

Оскільки ці інфекції найчастіше спричинені мікроорганізмами, кожен з яких може бути не чутливим до кларитроміцину, як препарати першого вибору можна застосовувати інші антибіотики. На цей час кларитроміцин відіграє роль тільки у лікуванні деяких інфекцій шкіри та м'яких тканин (наприклад інфекцій, спричинених *Corynebacterium minutissimum*²², *acne*

15 Koirala J. Mycobacterium Avium Complex (MAC) (Mycobacterium Avium-Intracellulare [MAI]) (Updated: 14.11.17) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/222664-overview> (Last accessed: 18.05.18)

16 Пептична виразка шлунка та дванадцятипалої кишки: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 109 с. [Інтернет ресурс] : Наказ МОЗ України № 613 від 03.09.14 / Реєстр медико-технологічних документів. URL: mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_613_PeptVyrzka_12paloi/2014_613AKN_PeptVyr.pdf (Дата звернення 04.05.18)

17 Quinn J., Ruoff G.E., Ziter P.S. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther.* 2003. № 25(2). P. 422-443.

18 Dubois J., Saint-Pierre C., Tremblay C. Efficacy of clarithromycin vs. amoxicillin/clavulanate in the treatment of acute maxillary sinusitis. *Int J Ear Nose Throat J.* 1993. № 72(12). P. 804-810.

19 Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. / H. Lode et al. *Eur Respir J.* 2004. № 24(6). P. 947-53.

20 Antibiotics for community-acquired pneumonia in adult outpatients / S. Pakhale et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014. Issue 10. Art. No.: CD002109. DOI: 10.1002/14651858.CD002109.pub4.

21 Cethromycin versus clarithromycin for community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety outcomes from two double-blinded, randomized, parallel-group, multicenter, multinational noninferiority studies / M.L. English et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2011. № 56(4). P. 2037-2047.

22 BIAIXIN BID®, BIAIXIN® XL, BIAIXIN® Product Monograph Date of Revision: May 31, 2016 and Control No. 191336/ 121 p. URL: <http://www.mylan.ca/-/media/mylanca/documents/english/product%20pdf/biaxin-pm-2016-05-31.pdf> (Accessed: 03.05.18)

vulgaris, бешихового запалення) та у ситуаціях, коли не можна застосовувати пеніциліни. Лікування кларитроміцином пацієнтів (n=440) з інфекціями шкіри та м'яких тканин середнього або помірного ступеня тяжкості у дозі 250-500 мг/день упродовж 5-14 днів сприяло зникненню симптомів інфекції у 91% пацієнтів та було таким же ефективним, як лікування з використанням бета-лактамних антибіотиків^{23,24}.

Гострі та хронічні одонтогенні інфекції.

На цей час кларитроміцин відіграє роль тільки у лікуванні деяких інфекцій та у ситуаціях, коли не можна застосовувати пеніциліни (наприклад, алергії).

Дисеміновані або локалізовані мікобактеріальні інфекції, спричинені *Mycobacterium avium* або *Mycobacterium intracellulare*. Локалізовані інфекції, спричинені *Mycobacterium chelonae*, *Mycobacterium fortuitum* або *Mycobacterium kansasii*.

Додавання кларитроміцину до комбінованої схеми лікування мікобактеріальних інфекцій підвищує ефективність викорінення збудника на 50-60%. Лікування пацієнтів із легеневою формою інфекції, на тлі зниженого імунітету, із додаванням макролідних антибіотиків дозволяє вірогідно підвищити виживання таких пацієнтів²⁵.

Ерадикація *H. pylori* у пацієнтів з виразкою дванадцятипалої кишки при пригніченні секреції соляної кислоти (активність кларитроміцину проти *H. pylori* при нейтральному рН є вищою, ніж при кислому рН).

Застосування методу "потрійної терапії" сприяє знищенню *H. Pylori* у 75% (4999/6659) пацієнтів, "послідовної терапії" у 83% (4998/6042) пацієнтів. У склад обох схем включено кларитроміцин 500 мг²⁶.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Кларитроміцин використовується протягом багатьох років. Безпека кларитроміцину по суті є порівняною з стандартною терапією для пацієнтів, які отримують в даний час зареєстровану дозу, і для яких враховані протипоказання та застереження щодо застосування.

Використання таблеток кларитроміцину не вивчалось у дітей у віці до 12 років (таблетки кларитроміцину не є відповідною фармацевтичною формою для цього населення).

Безпека кларитроміцину під час вагітності та грудного вигодовування не встановлена. Немає даних про вплив кларитроміцину на фертильність у людей.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Різка зниження кількості білих кров'яних тілець, що робить інфекції більш імовірними /Агранулоцитоз	Повідомлялось про випадки агранулоцитозу при застосуванні препаратів кларитроміцину, однак частоту за наявними даними встановити неможливо.	Ризику можна запобігти. Слід дотримуватись дозового режиму і тривалості лікування призначеного лікарем. Пацієнту необхідно повідомити лікаря, якщо він приймає будь-які інші

23Parish L.C. Clarithromycin in the treatment of skin and skin structure infections: two multicenter clinical studies. Clarithromycin Study Group. 66. Int J Dermatol. 1993. № 32(7). P. 528-532.

24Ferreira A., Bolland M.J., Thomas M.G. Meta-analysis of randomised trials comparing a penicillin or cephalosporin with a macrolide or lincosamide in the treatment of cellulitis or erysipelas. Infection. 2016. № 44(5). P. 607-615.

25Koirala J. Mycobacterium Avium Complex (MAC) (Mycobacterium Avium-Intracellulare [MAI]) (Updated:14.11.17) URL: <https://emedicine.medscape.com/article/222664-overview> (Accessed:18.05.18)

26Sequential versus standard triple first-line therapy for Helicobacter pylori eradication / O.P. Nyssen et. al. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016. Issue 6. Art. No.: CD009034. DOI: 10.1002/14651858.CD009034.pub2.

		<p>препарати, щоб запобігти наслідкам взаємодії, що можуть посилити несприятливі явища від застосування препарату. При появі будь-яких несприятливих явищ або відчутної відсутності ефекту (поліпшення стану) протягом лікування слід звернутись за порадою до лікаря.</p>
<p>Підвищений ризик токсичності у пацієнтів із важкою печінковою недостатністю у поєднанні з проблемами нирок / Ризик підвищеної токсичності у хворих з важкою печінковою недостатністю в поєднанні з порушеннями функції нирок</p>	<p>Кларитроміцин виводиться головним чином через печінку. Також кларитроміцин здатний впливати на рівень в організмі інших препаратів, що знешкоджуються та виводяться печінкою. У пацієнтів, що мають тяжке ураження цього органу у поєднанні із супутнім ураженням нирок, котрі також відіграють важливу роль у виведенні ліків із організму, можливе підвищення рівня кларитроміцину та супутніх препаратів у крові. Це створює ризик підвищеної токсичності цих лікарських засобів та підвищення ймовірності розвитку небажаних реакцій.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Препарат не можна застосовувати пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю, одночасному застосуванні кларитроміцину (та інших сильних інгібіторів СYP3A4) колхіцину. Пацієнт повинен повідомити лікаря, якщо він має проблеми з печінкою, нирками та застосовує будь-які інші лікарські засоби. Для пацієнтів з порушеннями нирок може знадобитись зменшення дози. Одночасне застосування кларитроміцину з ломітапідом протипоказане через можливість помітного підвищення рівня трансаміназ.</p>
<p>Розлади шлунку, тяжка діарея, іноді з домішками крові, викликана <i>Clostridium difficile</i>, запалення кишечника/ <i>Clostridium difficile</i>-асоційовану діарею (CDAD), псевдомембранозний коліт</p>	<p>Лікування антибактеріальними агентами змінює нормальну мікрофлору товстої кишки, що приводить до розростання <i>C. Difficile</i>. Ця бактерія виробляє токсини, які сприяють розвитку пошкоджень та запалення стінок кишківника. Ця інфекція може бути стійкою до антимікробної терапії та вимагати хірургічних методів втручання. <i>C. difficile</i> асоційовану діарею слід підозрювати у всіх пацієнтів з діареєю після застосування антибіотиків. Розвиток цієї патології можливий через два місяці після введення антибактеріальних засобів.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Пацієнту слід припинити прийом таблеток та звернутись до лікаря, якщо під час лікування з'являються симптоми розладів роботи кишечника (нудота, біль, блювання, сильна діарея), або упродовж 2 місяців після лікування виникає сильна діарея.</p>

	<p>Тяжкість стану може варіювати від легкої діареї до діареї із домішками крові, смертельно небезпечного запалення товстого кишківника (псевдомембранозний коліт).</p> <p>Повідомлялось про випадки псевдомембранозного коліту (запалення товстого кишечника) при застосуванні препаратів кларитроміцину, однак частоту за наявними даними встановити неможливо.</p>	
<p>Серйозні порушення серцевого ритму, що можуть призвести до зупинки серця / Кардіоваскулярні події (включаючи подовження інтервалу QT / <i>torsade de pointes</i>)</p>	<p>Порушення серцевого ритму при застосуванні кларитроміцину зустрічається в 1 з 100 користувачів. Макроліди та кларитроміцин, асоціюються з подовженням інтервалу QT на електрокардіограмі, включаючи потенційно небезпечну для життя шлуночкову тахікардію типу <i>torsade de pointes</i>, що може закінчитись зупинкою серця. Цей ризик підвищений при застосуванні кларитроміцину в схильних категорій пацієнтів:</p> <ul style="list-style-type: none"> – зі сповільненим серцебиттям (брадікардія), або тяжкими порушеннями роботи серця (наприклад, серцевою недостатністю, ішемічною хворобою) – з вродженим або зареєстрованим подовженим інтервалом QT; - які наразі проходять лікування із застосуванням інших активних речовин, які, як відомо, подовжують інтервал QT; - з порушенням електролітного обміну, особливо у випадку гіпокаліємії (зниження рівня калію в крові) і гіпомагніємії (зниження рівня магнію в крові); – пацієнти літнього віку. 	<p>Ризику можна запобігти. Кларитроміцин не можна застосовувати пацієнтам з вродженим або встановленим набутим подовженням інтервалу QT або зі шлуночковою аритмією в анамнезі, пацієнтам з електролітним дисбалансом (гіпокаліємія або гіпомагніємія, через ризик подовження інтервалу QT), пацієнтам, що паралельно проходять лікування із застосуванням астемізолу, цизаприду, пімозиду, терфенадину, раналазину. Перед початком лікування пацієнт повинен повідомити та обговорити з лікарем:</p> <ul style="list-style-type: none"> - будь-які серцеві проблеми в даний час або в минулому; - діагностоване тривале збільшення QT інтервалу особисто або у когось із сім'ї; - всі супутні ліки; - діагноз порушення балансу солей калію та магнію в крові або умови, які можуть викликати ці порушення.
<p>Взаємодія з препаратами, що застосовують для лікування мігрені (сильного головного болю) / Взаємодія з алкалоїдами різкож:</p>	<p>У пацієнтів, які приймали кларитроміцин одночасно з ерготаміном або дигідроерготаміном спостерігався швидкий розвиток ерготизму внаслідок підвищення їх рівня в крові. Ерготизм призводить до надмірного</p>	<p>Ризику можна запобігти. Не можна застосовувати кларитроміцин одночасно з алкалоїдами різкожів, наприклад ерготаміном, дигідроерготаміном.</p>

ризик ерготоксичності	звуження кровоносних судин у організмі. Це може зменшити кровоплин до життєво важливих органів і збільшити ризик серйозних побічних ефектів, таких як високий кров'яний тиск, інфаркт (змертвіння тканин серцевого м'яза), інсульт (змертвіння тканин мозку) та гангрена (смерть тканин, як правило, в руці або нозі, що може вимагати хірургічної ампутації).	
Взаємодія зі статинами (клас препаратів, що часто призначають лікарі для зниження рівня холестерину в крові), що перетворюються СУР3А4 (важливий фермент в організмі, переважно в печінці та кишечнику): ризик рабдоміолізу (розрив м'язових волокон) / Взаємодія з статинами, що метаболізуються СУР3А4: ризик рабдоміолізу	Інгібітори ГМГ-КоА-редуктази редуктази, широко відомі як статини, і використовуються для зниження рівня холестерину (типу жиру) у крові. Ці статини значною мірою метаболізуються (перетворюються) СУР3А4 і одночасне застосування із кларитроміцином підвищує їх концентрацію у плазмі крові. Статини можуть викликати рабдоміоліз (стан, який спричиняє розрив м'язової тканини, що може призвести до пошкодження нирок) та ознак міопатії (м'язовий біль або м'язова слабкість).	Ризику можна запобігти. Не можна застосовувати кларитроміцин одночасно з інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази (статини), що значною мірою метаболізуються СУР3А4 (ловастатин або симвастатин). Пацієнт повинен проконсультуватись із лікарем перш ніж приймати кларитроміцин, якщо він застосовує будь-який інший препарат для зниження рівня холестерину, оскільки потрібна корекція дози. Якщо неможливо уникнути одночасного застосування кларитроміцину із такими препаратами необхідний моніторинг стану пацієнтів щодо виявлення ознак і симптомів міопатії.
Взаємодія з мідазоламом та іншими триазолобензодіазепінами (клас препаратів, що використовуються перш за все для лікування тривоги), метаболізуються СУР3А4 (важливий фермент в організмі, переважно в печінці та кишечнику): ризик надмірної седатії (спокій) / Взаємодія з мідазоламом та ін.	Надходили повідомлення про постмаркетингові взаємодії ліків та появу ефектів з боку центральної нервової системи (ЦНС) (наприклад, сонливість, сплутаність свідомості) при одночасному застосуванні кларитроміцину та триазоламу. При застосуванні таблеток ін'єкційного мідазоламу з таблетками кларитроміцину спостерігали зростання рівня мідазоламу в організмі.	Ризику можна запобігти. Одночасне застосування кларитроміцину та перорального мідазоламу заборонено. З обережністю слід застосовувати одночасно кларитроміцин та триазолбензодіазепіни, такі як триазолам, внутрішньовенний або оромукозний мідазолам. Пацієнту слід повідомити лікаря, якщо він застосовує інші подібні препарати (бензодіазепінів, які метаболізуються СУР3А,

<p>триазолобензодіазепін ами, що метаболізуються через CYP3A4: ризик надмірної седатії</p>		<p>включаючи триазолам і алпразолам). За такими пацієнтами слід спостерігати, враховуючи можливе збільшення фармакологічних ефектів з боку ЦНС.</p>
<p>Взаємодія з колхіцином (препарат, що застосовується для лікування хвороби суглобів (подагри): ризик токсичності колхіцину / Взаємодія з колхіцином: ризик токсичності колхіцину</p>	<p>Кларитроміцин та інші макроліду пригнічують перетворення колхіцину в печінці, що призводить до підвищення його рівня в організмі. Повідомлялося про розвиток колхіцинової токсичності (у тому числі з летальним наслідком) при одночасному застосуванні кларитроміцину і колхіцину, особливо у пацієнтів літнього віку, у тому числі на тлі ниркової недостатності.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Заборонено одночасне застосування кларитроміцину з колхіцином. Пацієнту слід проконсультуватись із лікарем перш, ніж приймати кларитроміцин, якщо він нещодавно застосовував колхіцин.</p>
<p>Взаємодія з пероральними антикоагулянтами (препаратами, що зупиняють згортання крові): ризик кровотечі / Взаємодія з пероральними антикоагулянтами: ризик кровотечі</p>	<p>Одночасне застосування кларитроміцину, відомого як інгібітор CYP3A (фермент печінки, що бере участь у перетворенні деяких лікарських засобів в організмі), і препарату, що головним чином метаболізується CYP3A, може призвести до підвищення концентрації останнього в крові та посилення або подовження його терапевтичного ефекту і побічної дії. При одночасному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі, значного підвищення показника МНС (міжнародне нормалізоване співвідношення) та протромбінового часу (час за який утворюється згусток із клітин крові, що перешкоджає кровотечі).</p>	<p>Ризику можна запобігти. Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте препарати, що зменшують згортання крові (розріджують кров). Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час. Застосування пероральних антикоагулянтів прямої дії, таких як дабігатран, рівароксабан та апіксабан, сумісно з кларитроміцином вимагає обережності, особливо для пацієнтів, які мають високий ризик виникнення кровотечі.</p>
<p>Взаємодія з пероральними гіпоглікемічними засобами/інсуліном (препарати, що зменшують рівень цукру в крові): ризик гіпоглікемії (зниження рівня цукру в крові нижче норми) / Взаємодія з пероральними</p>	<p>При одночасному застосуванні з певними гіпоглікемічними засобами, такими як натеглілід і репаглілід, кларитроміцин може пригнічувати фермент CYP3A (фермент печінки, що бере участь у перетворенні деяких лікарських засобів), що може спричинити гіпоглікемію.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Повідомте лікаря, якщо ви приймаєте препарати, що знижують рівень цукру в крові (такі як похідні сульфонілсечовини та/або інсулін). У таких пацієнтів рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.</p>

гіпоглікемічними засобами/інсуліном: ризик гіпоглікемії		
Серйозні алергічні реакції / Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу	<p>Як і інші антибіотики, кларитроміци може викликати гіперчутливість (алергію). У менше, ніж 1 на 1000 користувачів кларитроміцину можуть траплятись алергічні реакції. З невизначеною частотою повідомлялось, про такі реакції, як анафілаксія, ангіоневротичний набряк, що можуть бути серйозним і навіть, загрожувати життю. Анафілаксія є цілим рядом реакцій тіла, що розвиваються раптово та включає такі симптоми як утруднене дихання, хрипи, кашель, утруднення ковтання, набряк горла, низький кров'яний тиск, кропив'янку, свербіж і висип. При ангіоневротичному набряку спостерігається набряк глибоких шарів шкіри, а також слизової оболонки горла і кишечника.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Кларитроміцин не слід застосовувати людям, які мають підвищену чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату. Пацієнти повинні бути уважними до ознак та симптомів алергії і звернутись до лікаря відразу при їх появі.</p>
Стійкість збудника до дії антимікробного засобу / Резистентність	<p>Деякі збудники здатні виробляти стійкість до дії антибактеріальних засобів. Внаслідок цього не відбувається знищення збудника і інфекція може поширюватись, що загострить основне захворювання. На тлі лікування антибіотиками може посилюватись ріст нечутливих збудників, включаючи як резистентні види, так і стійкі до лікуванні даним антимікробним агентом, види бактерії, грибів.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Перш ніж застосовувати препарат проконсультуйтеся з лікарем. Для підтвердження доцільності призначення кларитроміцину при лікуванні певних інфекцій слід проводити додаткові тести на чутливість та враховувати місцеві рекомендації щодо поширення збудників. При появі симптомів суперінфекції та відсутності ефекту, слід переглянути доцільність лікування захворювання кларитроміцином чи призначення додаткового протимікробного засобу.</p>
Гостре запалення підшлункової залози (орган, що утворює гормон інсулін та ферменти необхідні для нормального	<p>Про розвиток гострого панкреатиту при використанні кларитроміцину повідомлялось із невідомою частотою. Хвороба дає про себе знати оперізуючим болем у животі, здебільшого в лівому підбер'ї,</p>	<p>Слід дотримуватись дози та режиму лікування призначеного лікарем. Пацієнту необхідно повідомити свого лікаря, якщо він приймає, нещодавно</p>

<p>травлення у кишковопорошківому каналі (гострий панкреатит)</p>	<p>нудотою, відрижкою, блюванням, здуттям живота.</p>	<p>приймав будь-які інші лікарські засоби, оскільки може знадобитися зміна дози, або може знадобитися проведення регулярних тестів.</p>
<p>Серйозні алергічні реакції з боку шкіри (стан шкіри, що спричиняє болісні пухирі та виразки шкіри, слизових оболонок, особливо у роті) та (втрата шкіри, що залишає плями схожі на опіки) / Серйозні шкірні реакції, такі як гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висип із еозинофілією та системними проявами (DRESS)</p>	<p>При лікуванні кларитроміцином повідомлялось про серйозні шкірні реакції, такі як генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (рідко призводили до смерті). При синдромі Стівенса-Джонсона та токсичному епідермальному некролізі, крайній шар шкіри (епідерміс) відділяється від сусіднього шару (дерми) через алергічну реакцію. Синдром Стівенса-Джонсона є більш м'якою формою цього стану. Ознаки та симптоми синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу – це грипоподібні симптоми, м'язовий та суглобовий біль, набряк язика та / або обличчя, червона чи фіолетова горіла шкіра, висип, який поширюється, пухирі на шкірі й слизових оболонках (наприклад, очей, носу і роту) і відшарування шкіри. Гострий генералізований екзантематозний пустульоз характеризується множинними крихітними поверхневими пустулами (утворення гнійничкового характеру), які покривають майже всю поверхню тіла.</p>	<p>Ризику можна запобігти. Кларитроміцин не слід застосовувати людям, які мають підвищену чутливість до макролідних антибіотиків та до інших компонентів препарату. Кларитроміцин слід припинити застосовувати при перших проявах висипань на шкірі, ушкоджень слизової оболонки або інших ознаках алергічного ушкодження шкіри.</p>
<p>Гостре пошкодження нирок</p>	<p>Про розлади роботи нирок повідомлялось при використанні кларитроміцину з невідомою частотою. Інші менш поширені побічні ефекти включають запалення нирок або неможливість функціонування нирок (втома, набряк або набряки ніг або проблеми з сечовипусканням).</p>	<p>Ризику можна запобігти. Заборонено застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю. Пацієнту слід проінформувати лікаря, якщо він має проблеми з нирками та приймає будь-які інші лікарські засоби, оскільки</p>

		<p>може знадобитись корекція дози.</p> <p>У таких пацієнтів тривалість лікування не повинна перевищувати 14 днів</p>
Серйозні ушкодження печінки	<p>Аномальна функція печінки є поширеним побічним ефектом кларитроміцину, який може впливати на 1 з 10 пацієнтів.</p> <p>Пожовтіння шкіри (жовтяниця), подразнення шкіри, знебарвлений стілець, темна сеча, біль, свербіж або чутливість у ділянці живота, втрата апетиту (анорексія), зміна смакових відчуттів (гіркота) можуть бути ознакою того, що печінка не працює належним чином.</p> <p>Про печінкову недостатність та жовтяницю повідомлялось з невідомою частотою. Це порушення функції печінки може бути тяжкого ступеня, та зазвичай воно оборотне. В деяких випадках повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, яка в основному була асоційована з серйозними основними хворобами та/або супутнім медикаментозним лікуванням</p>	<p>Ризику можна запобігти.</p> <p>Заборонено застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю.</p> <p>Пацієнту слід повідомити свого лікаря, якщо він має серйозні розлади печінки, нирок, приймає інші лікарські засоби або колись раніше мав проблеми з печінкою.</p> <p>Необхідно негайно припинити застосування кларитроміцину при виникненні таких ознак і симптомів гепатиту, як анорексія, жовтяниця, потемніння сечі, свербіж або чутливість у ділянці живота.</p>
Погіршення та втрата слуху	<p>Даний побічний ефект пов'язаний із іншими препаратами цієї групи антибіотиків. Як можливі побічні реакції на кларитроміцин були зареєстровані порушення слуху, включаючи глухоту та / або шуму у вусі.</p> <p>При відміні препарату своєчасному лікуванні ризик має оборотний характер, як правило.</p> <p>Є певна залежність ризику розвитку цих явищ від дози та тривалості лікування препаратом.</p>	<p>Пацієнти повинні повідомити лікаря при появі симптомів порушення слуху</p>
Психіатричні розлади	<p>Безсоння - це поширений побічний ефект, який може виникати у більше, ніж 1 із 100 і менше, ніж 1 із 10 пацієнтів. Тривога, нервозність - це рідкісні побічні ефекти, які можуть виникати більше, ніж у 1 із 1000 – менше, ніж 1 із 100 пацієнтів.</p> <p>Психотичні розлади (хвороба, що спричиняє ненормальне мислення та сприйняття), незрозумілий стан,</p>	<p>Слід дотримуватись дози та режиму лікування призначеного лікарем.</p> <p>Пацієнту необхідно повідомити свого лікаря, якщо він приймає, нещодавно приймав будь-які інші лікарські засоби, оскільки може знадобитися зміна дози.</p>

	<p>деперсоналізація (мріюче сприйняття), депресія, дезорієнтація, галюцинація (здатність бачити речі, які насправді не існують), аномальні мрії та манія повідомляються з використанням кларитроміцину з невідомою частотою (неможливо оцінити з наявних даних). Є певна залежність ризику розвитку цих явищ від дози препарату.</p>	<p>При появі відповідних симптомів із боку психіки, слід повідомити лікаря.</p>
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p>Використання при порушенні імунітету</p>	<p>У хворих на СНІД та інших пацієнтів з порушенням імунної системи, які застосовували високі дози кларитроміцину протягом тривалого часу для лікування мікобактеріальних інфекцій, не завжди можна відрізнити побічні реакції, пов'язані із застосуванням препарату, та симптоми основного або супутніх захворювань.</p> <p>У дорослих пацієнтів, які отримували кларитроміцин у добовій дозі 1000 мг, найчастішими побічними ефектами були нудота, блювання, спотворення смаку, біль у животі, діарея, висипання, здуття живота, головний біль, запор, порушення слуху, підвищення вмісту печінкових ферментів (АЛТ та АСТ) в сироватці крові. Нечасто виникали розлади дихання, безсоння та сухість у роті.</p> <p>У цих пацієнтів з порушенням імунної системи проводили оцінку лабораторних показників, аналізуючи ті показники, що виходять за межі значного аномального рівня (тобто крайньої верхньої або нижньої межі) для визначеного тесту. За цим критерієм, у 2–3 % цих пацієнтів, які приймали 1000 мг кларитроміцину на добу, спостерігалось значне аномальне підвищення рівнів АЛТ та АСТ і аномальне зниження кількості лейкоцитів та тромбоцитів у крові. У меншого відсотка пацієнтів спостерігалось підвищення рівнів азоту сечовини крові</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Використання під час вагітності та лактації</p>	<p>Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності або годування груддю не встановлена. Спираючись на результати проведених досліджень на тваринах, та досвід застосування у людей, можливість шкідливого впливу на розвиток ембріона і плода не може бути виключена. Деякі обсерваційні дослідження, в яких оцінювався вплив кларитроміцину під час першого або другого триместра вагітності, встановили підвищений ризик невиношування вагітності порівняно з відсутністю антибактеріальної терапії або використання інших антибактеріальних засобів у цей самий період. Доступні епідеміологічні дослідження ризику виникнення вроджених вад розвитку при застосування макролідів включно з кларитроміцином під час вагітності показали суперечливі результати. Кларитроміцин не слід застосовувати у</p>

	період вагітності без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Кларитроміцин виділяється у грудне молоко у малих кількостях. Було встановлено, що кількість кларитроміцину, що вживає немовля, яке знаходиться виключно на грудному вигодовуванні, становить приблизно 1,7 % від дози для матері з поправкою на її вагу.
--	--

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

Лікарський засіб відпускається за рецептом. В якості основного заходу з мінімізації ризиків для даного препарату передбачається наявність інструкції для медичного застосування та короткої характеристики, які містять інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, про ризик й рекомендації щодо його мінімізації.

Цей препарат не має додаткових заходів щодо мінімізації ризиків.

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

Не застосовується.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія безпеки	Дата	Проблема	Коментар
1.0	22.05.18	<p>Важливі ідентифіковані ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Агранулоцитоз; • Ризик підвищеної токсичності у хворих з важкою печінковою недостатністю в поєднанні з порушеннями функції нирок; • <i>Clostridium difficile</i>-асоційована діарея (CDAD), псевдомембранозний коліт; • Кардіоваскулярні події (включаючи подовження інтервалу QT / <i>torsade de pointes</i>); • Взаємодія з алкалоїдами ріжок: ризик ерготоксичності • Взаємодія з статинами, що метаболізуються CYP3A4: ризик рабдоміолізу; • Взаємодія з мідазоламом та ін. триазолобензодіазепінами, що метаболізуються через CYP3A4: ризик надмірної седатії; • Взаємодія з колхіцином: ризик токсичності колхіцину; • Взаємодія з пероральними антикоагулянтами: ризик кровотечі; 	Поданий за процедурою “Перереєстрація”

		<ul style="list-style-type: none"> • Взаємодія з пероральними гіпоглікемічними засобами/інсуліном: ризик гіпоглікемії; • Серйозні реакції гіперчутливості негайного типу; • Резистентність; • Гострий панкреатит; • Серйозні шкірні реакції, такі як гострий генералізований екзантематозний пустульоз, синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, висип із еозинофілією та системними проявами (DRESS); • Гостре пошкодження нирок; • Серйозні ушкодження печінки; • Погіршення та втрата слуху; • Психіатричні розлади ; <p>Важливі потенційні ризики: Використання при порушенні імунітету;</p> <p>Відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Використання під час вагітності та лактації 	
1.1	17.09.18	Без змін	Згідно з зауваженнями експертів доопрацьовані: ЧАСТИНА III, ЧАСТИНА V.
2.0	12.02.21	Без змін	Поданий за процедурою “Внесення змін”. Ризики “Ризик підвищеної токсичності у хворих з важкою печінковою недостатністю в поєднанні з порушеннями функції нирок”, “Кардіоваскулярні події (включаючи подовження інтервалу QT / <i>torsade de pointes</i>)”, “Взаємодія з пероральними антикоагулянтами: ризик кровотечі”, “Використання під час вагітності та лактації”

			були доповнені оновленою інформацією.
2.1	27.03.24	Без змін	Поданий за процедурою “Внесення змін”. Ризик “Кардіоваскулярні події (включаючи подовження інтервалу QT / <i>torsade de pointes</i>)” був доповнений інформацією.
2.2	06.08.24	Без змін	Згідно з зауваженнями експертів доопрацьован розділ VI.2.7. Затвердилась зміна заявника з Товариства з обмеженою відповідальністю "Фармацевтична компанія "Здоров`я" на Товариство з обмеженою відповідальністю "Корпорація "Здоров`я" (наказ МОЗ № 732 от 29.04.2024).