

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Кларитроміцин Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 250 мг
Кларитроміцин Ананта, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 500 мг

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Поширеність **тонзиліту** у світі складає від 2 до 15 % усього населення. Хвороба особливо поширена серед дітей – 50 % пацієнтів вічком від 5 до 15 років.

Фарингіт, як і звичайна вірусна інфекція, трапляється досить часто. Частота захворюваності збільшується в сезон з вересня до травня, а пік припадає на лютий-березень. У дитячому віці гострий фарингіт зустрічається частіше, ніж у дорослому. Діти до 5 років переносять фарингіт по 6-8 разів на рік.

У країнах Європи за медичною допомогою з приводу **гострого запалення слизової оболонки придаткових пазух носа** щорічно звертаються 8,4-12 % дорослого населення. Не є винятком і наша країна. У 69 % випадків гостре запалення слизової оболонки придаткових пазух носа відмічають у холодний період року.

Бронхіт – широко поширене захворювання респіраторного тракту. Гострий бронхіт є поширеним у всьому світі і є однією з п'яти найпопулярніших причин звернення за медичною допомогою. Гострий бронхіт виникає у 44 на 1000 дорослих щорічно, а 82 % випадків трапляються восени або взимку. Найбільш типовим симптомом бронхіту є кашель. Захворюваність на хронічний бронхіт в Україні становить приблизно 182,5–192,8 на 100 тис. дорослого населення.

У віці немовлят **крупозна пневмонія** майже не спостерігається, трохи частіше буває у дітей з 2 до 5 років, але у найбільш типовій формі спостерігається тільки у дітей з 5–15 років.

Щороку на **пневмонію** хворіють близько 450 мільйонів людей, 7 відсотків населення планети; вона також стає причиною близько 4 мільйонів смертей.

За експертними оцінками, в Україні **інфекції шкіри і м'яких тканин** становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік.

Імпетиго зазвичай уражує немовлят та дітей молодшого віку від 2 до 5 років, та становить 15 % всіх захворювань шкіри.

Фолікуліт – поширена шкірна хвороба, яка може розвинутися в будь-якому віці. У групі ризику перебувають люди з низьким соціальним рівнем життя, маленькі діти та вагітні жінки.

Еризипелойд відносять до професійних хвороб. Захворюваність серед людей відносно низька. У більшості країн переважає захворюваність серед людей, які професійно контактують з птахами, рибами, худобою.

Фурункульоз одна з найпоширених хвороб шкіри. Виникає часто у ослаблених людей, які перенесли важкі інфекційні хвороби, страждають на важкі хронічні захворювання або у разі надмірного фізичного навантаження

Частота **інфікованих ран** складає від 25 до 30 %, та не має тенденції до зниження. Всі випадкові рани, будучи інфікованими, несуть загрозу виникнення різних ускладнень, нерідко небезпечних для життя пацієнта. Смертність, спричинена відкритими пошкодженнями, по Україні, складає 8-15 % і не має тенденції до зниження.

Одонтогенні інфекції – це хвороби, які можуть виникнути через несвоєчасне лікування карієсу. Велика соціальна значимість одонтогенних інфекцій обумовлюється переважним ураженням людей працездатного віку (73 випадків припадає на вік 30-50 років). Загальна летальність від ускладнень одонтогенної патології коливається від 11 до 24 %.

Мікобактеріальні інфекції широко поширені у всьому світі. У Сполучених Штатах поширеність коливається від 1,4 до 6,6 на 100 000 населення. Відзначено сезонну тенденцію в мікобактеріальних інфекціях з піками наприкінці зими/навесні та спадами восени. Жінки мають вищу поширеність, до 1,6 рази проти чоловіків.

У структурі поширеності хвороб органів травлення на виразку дванадцятипалої кишки припадає 12,83 %. Найчастіше хворіють на виразкову хворобу чоловіки від 20 до 50 років. *Helicobacter pylori* – це широко розповсюджений збудник інфекцій шлунка. *H. Pylori* спричиняє 95 % виразок дванадцятипалої кишки.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

За даними багатоцентрового європейського дослідження за участю 310 дітей, які страждають на гострий синусит, та 15 дітей з ринітом, ефективність кларитроміцину при синуситі склала 97,3%, а при риніті – 93,8%.

За даними великого європейського багатоцентрового дослідження, при лікуванні тонзиліту або фарингіту у 1065 дітей кларитроміцин був ефективним у 95% випадків.

[Farhat CK. Use of clarithromycin in respiratory infection in pediatrics Modern Pediatr 1995; 31(2): 4-12]

У великому багатоцентровому дослідженні ефективність кларитроміцину при лікуванні типових позалікарняних пневмоній (131 дитина) склала 94%, а атипових пневмоній (64 дитини) – 98%, ефективність при бронхітах (179 дітей) була досягнута у 95% випадків. В цілому при лікуванні інфекцій дихальних шляхів майже у 3 тис. дітей ефективність кларитроміцину була розцінена як "відмінна" (зникнення всіх симптомів) у 74,6%, як "хороша" (зникнення основних симптомів) - у 21,7%, "помірна" (зменшення симптоматики) - в 1,3% випадків.

[<https://medi.ru/info/10876/>]

У багатоцентрових дослідженнях показано, що при застосуванні кларитроміцину по 250 мг 2 рази на день клінічний ефект спостерігався у 252 із 266 пацієнтів з інфекціями шкіри та м'яких тканин (95%), а бактеріологічний – у 303 із 330 пацієнтів (92%); клінічний (96%) та бактеріологічний (92%) ефект препаратів порівняння (еритроміцин по 250 мг 4 рази на день або цефадроксил по 500 мг 2 рази на день) були подібними.

[<https://cyberleninka.ru/article/n/klaritromitsin-odna-iz-pervyh-pozitsiy-v-ryadu-makrolidov-obzor/viewer>]

Проведено дослідження з метою порівняння безпеки та ефективності кларитроміцину та амоксициліну у 142 пацієнтів з гострим гайморитом. Показники ефективності кларитроміцину та амоксициліну склали 91 % та 89 % відповідно. Про серйозні небажані явища не повідомлялось.

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8111512/>]

Результати досліджень демонструють ефективність кларитроміцину при лікуванні мікобактеріальних інфекцій у пацієнтів із синдромом набутого імунodefіциту (СНІД). Кларитроміцин зазвичай добре переноситься при застосуванні доз, необхідних для лікування цих інфекцій (1000 або 2000 мг/день).

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7691518/>]

Наявні дані свідчать, що застосування омепразолу у комбінації з кларитроміцином та тинідазолом давало 100 % ефективність у лікуванні пацієнтів з інфекцією *H. pylori* через 1 тиждень застосування.

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863239/>]

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності не встановлена. Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена. Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p><i>Анафілаксія/гіперчутливість (включаючи серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та спричинену ліками еозинофілію із системними симптомами (DRESS))</i></p>	<p>Встановлено, що при застосуванні лікарського засобу можливі алергічні реакції (у тому числі шкірні висипання, свербіж). Але не виключається можливість виникнення більш серйозних алергічних реакцій при підвищеній індивідуальній чутливості. Деякі реакції гіперчутливості є потенційно небезпечними для життя пацієнта. Виникнення алергічних реакцій залежить від індивідуальної чутливості до діючої речовини. Тяжкі шкірні реакції можуть бути від звичайних подразнювальних висипів до рідкісних, небезпечних для життя захворювань. Групу ризику складають пацієнти, які мають в анамнезі алергічні реакції на препарат. У пацієнтів, які отримували терапію кларитроміцином були зареєстровані випадки тяжких шкірних реакцій гіперчутливості.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Ризику можна запобігти, якщо не застосовувати препарат пацієнтам із підвищеною чутливістю до макролідних антибіотиків або будь-яких допоміжних компонентів препарату. При перших проявах підвищеної чутливості пацієнтам слід негайно припинити застосування препарату та звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. Дотримання рекомендацій щодо дозування.</p>
<p><i>Подовження інтервалу QT або шлуночкова серцева аритмія в анамнезі, включаючи torsades de pointes</i></p>	<p>Кларитроміцин може посилювати подовження інтервалу QT, що підвищує ризик серйозних розладів серцебиття, які потенційно можуть призвести до раптового летального наслідку. Ризик підвищений у пацієнтів літнього віку, тих, що мають серцеві захворювання, подовження інтервалу QT в минулому; порушення обміну речовин (зниження рівня калію, кальцію, магнію в крові); супутньому застосуванні з іншими лікарськими засобами, що спричиняють подовження інтервалу QT.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Лікарський засіб застосовувати лише за призначенням лікаря. Особлива увага потрібна хворим літнього віку, при захворюваннях серця, при порушеннях електролітного балансу. Забороняється застосовувати препарат пацієнтам з подовженням інтервалу QT та шлуночковими серцевими</p>

		аритміями в анамнезі. Перед призначенням препарату лікарю слід обстежити пацієнта з метою виключення можливих факторів ризику.
<i>Псевдомембранозний коліт</i>	Існує ризик виникнення псевдомембранозного коліту (запалення стінки товстої кишки). Він може мати різний ступінь тяжкості, від легкого до такого, що загрожує життю. Діарея (рідкі випорожнення), що виникла під час або після лікування може бути симптомом даного захворювання. Групу підвищеного ризику складають пацієнти, що мають вже існуючі захворювання шлунково-кишкового тракту.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі тривалої та значної діареї або виникнення спазмів, лікування слід негайно припинити, провести подальше обстеження пацієнта та, якщо необхідно, призначити відповідне лікування. Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.
<i>Тяжкі порушення функції печінки, пов'язані з прийомом лікарських засобів</i>	При застосуванні цього лікарського засобу інколи повідомлялося про печінкову недостатність з летальним наслідком, що була пов'язана з супутнім прийомом лікарських засобів.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі проявів таких симптомів як анорексія, потемніння сечі, свербіж або біль у ділянці живота необхідно негайно припинити застосування препарату та одразу повідомити про це лікаря.
<i>Ниркова недостатність</i>	У пацієнтів з порушенням функції нирок дозу лікарського засобу необхідно відкорегувати відповідно до стану тяжкості порушення нирок.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо

		<p>дозування. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід зменшувати дозу відповідно до ступеня ураження нирок. Термін лікування не перевищувати більше ніж 14 днів.</p>
<i>Антимікробна стійкість</i>	<p>Кларитроміцин має обмежений спектр антибактеріальної дії. Деякі мікроорганізми є нечутливими до кларитроміцину. У випадках коли підтверджено, що інфекція викликана нечутливими мікроорганізмами застосування кларитроміцину є недоцільним.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. У разі лікування полімікробних інфекцій, якщо є підозра на наявність нечутливих мікроорганізмів слід розглядати застосування додаткових антибіотиків.</p>
<i>Ризик підвищення токсичності у пацієнтів тяжкою печінковою недостатністю у поєднанні з нирковою недостатністю</i>	<p>Кларитроміцин виводиться головним чином через печінку. У пацієнтів із захворюваннями печінки та супутніми захворюваннями нирок підвищується частота та вираженість побічних реакцій.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Не застосовувати пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю та супутньою нирковою недостатністю.</p>
<i>Взаємодія зі статинами, що метаболізуються СУР3А4: ризик рабдоміолізу</i>	<p>Відомо, що при одночасному застосуванні цього лікарського засобу з такими препаратами, як ловастатин або симвастатин існує ризик пошкодження скелетних м'язів.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Не застосовувати одночасно кларитроміцин із ловастатином та симвастатином.</p>
<i>Взаємодія з алкалоїдами ріжків: ризик токсичності ріжків</i>	<p>Відомо, що при одночасному застосуванні кларитроміцину з алкалоїдами ріжків існує ризик гострого ерготизму (отруєння), що характеризувався порушенням кровообігу, викликаного спазмом артерій та вен, кінцівок та інших тканин, включаючи центральну нервову систему.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Протипоказано одночасно застосовувати кларитроміцин разом з алкалоїдами ріжків.</p>
<i>Взаємодія з мідазоламом та іншими</i>	<p>Відомо, що при одночасному застосуванні кларитроміцину з психоактивними речовинами із снодійним та заспокійливим ефектами існує ризик появи</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Слід проводити</p>

<p><i>триазолобензодіа зепінами, що метаболізуються СУР3А4: ризик надмірної седації</i></p>	<p>побічних ефектів з боку центральної нервової системи, у вигляді сонливості та сплутаності свідомості.</p>	<p>ретельний моніторинг стану пацієнта при одночасному призначенні кларитроміцину з триазолобензодіазепінами. У жодному разі не застосовувати одночасно кларитроміцин з пероральним мідазоламом.</p>
<p><i>Взаємодія з колхіцином: ризик токсичності колхіцину</i></p>	<p>Ризик побічних явищ, навіть з летальними наслідками, при застосуванні колхіцину з кларитроміцином зростає у пацієнтів літнього віку та пацієнтів з нирковою недостатністю.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Протипоказано одночасно застосовувати кларитроміцин з колхіцином.</p>
<p><i>Взаємодія з пероральними антикоагулянтами: ризик кровотечі</i></p>	<p>Відомо, що при одночасному застосуванні кларитроміцину з варфарином існує ризик виникнення серйозної кровотечі. Доки пацієнти отримують одночасно кларитроміцин та пероральні антикоагулянти, потрібно часто контролювати показник МНС та протромбіновий час.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. У разі одночасного призначення кларитроміцину з пероральними антикоагулянтами необхідно часто контролювати показник міжнародного нормалізованого співвідношення та протромбіновий час.</p>
<p><i>Гострий панкреатит</i></p>	<p>Існують повідомлення про випадки гострого запалення підшлункової залози у пацієнтів, які отримували лікування препаратами кларитроміцину.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення перших симптомів потрібно припинити застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.</p>
<p><i>Агранулоцитоз</i></p>	<p>Серйозні порушення з боку крові (агранулоцитоз) роблять імунітет більш слабким і вразливим для різних інфекцій. При застосуванні препарату повідомлялося про випадки тяжких реакцій з боку крові.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі</p>

		виникнення перших симптомів потрібно припинити застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Серцево-судинні події</i>	Епідеміологічні дослідження, що вивчають ризик розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків при застосуванні макролідів, показали мінливі результати. В ході деяких спостережних досліджень виявлено рідкий короткостроковий ризик розвитку аритмії, інфаркту міокарда та смертності від серцево-судинних захворювань, пов'язаний із застосуванням макролідів, включаючи кларитроміцин. Врахування цих результатів слід порівнювати з перевагами лікування при призначенні кларитроміцину.
<i>Психічні розлади</i>	Психічні розлади є побічними ефектами макролідних антибіотиків, включаючи кларитроміцин. При застосуванні цього лікарського засобу повідомлялось про такі побічні реакції, як безсоння, тривожність, нервозність, сплутаність свідомості, галюцинації та кошмарні сновидіння.
<i>Взаємодія з пероральними гіпоглікемічними засобами/інсуліном: ризик гіпоглікемії</i>	Одночасне застосування кларитроміцину та пероральних гіпоглікемічних засобів (таких як похідні сульфонілсечовини) та/або інсуліну може спричинити виражену гіпоглікемію. Рекомендований ретельний моніторинг рівня глюкози.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування під час вагітності та лактації</i>	Безпека застосування кларитроміцину у період вагітності 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 виключений. Кларитроміцин не слід призначати вагітним без ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, особливо у І триместрі вагітності. Кларитроміцин проникає в грудне молоко людини в невеликих кількостях. Було встановлено, що кількість кларитроміцину, що вживає немовля, яке заходиться виключно на грудному вигодовуванні, становить приблизно 1,7 % від дози для матері з поправкою на її вагу. Безпека застосування кларитроміцину у період годування груддю не була встановлена.

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.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

За звітний період власником РП була виявлена нова інформація, щодо важливих ризиків.

Нижче у “Таблиця 1” наведені зміни, щодо нових ризиків, які були виявлені власником РП у звітний період (версія ПУР 2.1) порівняно з попереднім періодом (версія ПУР 1.0).

Таблиця 1

Тип ризиків	Версія ПУР 1.0 від 14.03.2017	Версія ПУР 2.1 від 22.02.2023
	Попередній період	Звітний період
Важливі ідентифіковані ризики	<ul style="list-style-type: none">– Псевдомембранозний коліт– Летальна печінкова недостатність– Подовження інтервалу QT– Ниркова недостатність– Медикаментозна шкірна реакція, що супроводжується еозинофілією та системними проявами (DRESS)– Хвороба Шенлейна-Геноха– Синдром Стівенса-Джонсона– Анафілактичний шок– Токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла)– Загострення міастенії– Гепатоцелюлярний та/або холестатичний гепатит з жовтяницею або без неї	<ul style="list-style-type: none">– Анафілаксія/гіперчутливість (включаючи серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та спричинену ліками еозинофілію із системними симптомами (DRESS));– Подовження інтервалу QT або шлуночкова серцева аритмія в анамнезі, включаючи <i>torsades de pointes</i>;– Псевдомембранозний коліт;– Тяжкі порушення функції печінки, пов’язані з прийомом лікарських засобів;– Ниркова недостатність;– Антимікробна стійкість;– Ризик підвищення токсичності у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю у поєднанні з нирковою недостатністю;– Взаємодія зі статинами, що метаболізуються CYP3A4: ризик рабдоміолізу;– Взаємодія з алкалоїдами ріжків: ризик токсичності ріжків;– Взаємодія з мідазоламом та іншими триазолобензодіазепінами, що метаболізуються CYP3A4: ризик надмірної седатії;– Взаємодія з колхіцином:

		<p>ризик токсичності колхіцину;</p> <ul style="list-style-type: none"> – Взаємодія з пероральними антикоагулянтами: ризик кровотечі; – Гострий панкреатит; – Агранулоцитоз.
Важливі потенційні ризики	<ul style="list-style-type: none"> - Суперінфекція – Колхіцинова токсичність (у тому числі з летальним наслідком) при сумісному застосуванні кларитроміцину і колхіцину 	<ul style="list-style-type: none"> – Серцево-судинні події; – Психічні розлади; – Взаємодія з пероральними гіпоглікемічними засобами/інсуліном: ризик гіпоглікемії.
Відсутня інформація	<ul style="list-style-type: none"> – Застосування поза показаннями 	<ul style="list-style-type: none"> – Застосування під час вагітності та лактації.