

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу АРГЕДІН БОСНАЛЕК®, крем 1 % (silver sulfadiazine)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

- Опіки є глобальною проблемою здоров'я населення, що спричиняє майже 265 000 смертельних випадків щорічно. Переважно це трапляється в країнах з низьким та середнім рівнем доходу, практично половина трапляється в Регіоні Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) Південно-Східна Азія. Несмертельні опіки є вагомою причиною захворюваності, включаючи тривалу госпіталізацію, потворність та інвалідність, часто зі стигмами та відторгненням. В 2004 р. майже 11 мільйонів чоловік в світі отримали настільки серйозні опіки, що потребували медичної допомоги (ВООЗ, 2016).
- Рани внаслідок фізичного пошкодження шкіри є одною з найважливіших причин потрапляння бактеріальних патогенних інфекцій до внутрішніх тканин. Коли бактерії долають цей бар'єр, може виникнути інфекція. Найпоширенішою подією, що лежить в основі всіх ран, є травма. Травма може бути викликана випадково або навмисно. До останньої категорії відносяться госпітальні рани, які можна згрупувати відповідно до того, як вони набуваються, наприклад хірургічним шляхом та при використанні внутрішньовенних медичних пристроїв (Giacometti et al., 2000).

VI.2.2. Резюме результатів лікування

АРГЕДІН БОСНАЛЕК® 1% крем показаний для профілактики та лікування інфікованих опіків і ран та для лікування термічних та хімічних опіків.

Срібла сульфадіазин має широкий спектр антибактеріальної дії, який включає багато штамів бактерій, які зазвичай зустрічаються при інфекціях м'яких тканин, в т.ч. *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia* and *Candida*.

Срібла сульфадіазин вивчається з 1966 року та дотепер, література містить повідомлення про лікування багатьох пацієнтів. Зазначені дослідження дали наступні результати:

- Вивчення бактерицидної активності декількох антимікробних кремів, включаючи срібла сульфадіазин 1 % проти кількох типів мікроорганізмів, виділених з опіків та ран, продемонструвало кращу бактеріостатичну активність срібла сульфадіазину в порівнянні з іншими засобами, такими як нітрофуразон 0.2% та повідон йод 10% (Herruzo-Cabrera R, Garcia-Torres V, Rey-Calero J, et al. 1992).
- Також повідомлялось про перевагу срібла сульфадіазину в порівнянні з мафенідом при лікуванні опіків у 645 послідовних пацієнтів. Пацієнти були розподілені на 3 групи: контрольна (n=175); мафенід (n=156); срібла сульфадіазин (n=314). Срібла сульфадіазин мав перевагу в припиненні клінічної інфекції викликаной *Pseudomonas* та *Staphylococcus* (Pegg SP, Ramsay K, Meldrum L, et al. 1979).
- Ефективність різних концентрацій нітрату церію, срібла сульфадіазину, та комбінації церій/срібла сульфадіазин вивчалась в ізоляті *Pseudomonas aeruginosa*, отриманому з ран 27 різних пацієнтів. Ці данні in vitro продемонстрували, що *P.aeruginosa* була більш стійка до церія нітрату та комбінації церій/срібла сульфадіазин, ніж до срібла сульфадіазину окремо. Це виявило, що комбінація мала антагонистичну, а не синергічну дію (Hegggers JP, Ko F, & Robson MC. 1979).
- В лікуванні серйозних поразок пальцю, срібла сульфадіазин продемонстрував більшу ефективність в порівнянні з фуцидіном (de Boer P & Collinson PO. 1981).

- В порівнянні з гентаміцином місцево, крем срібла сульфадіазину був більш ефективним місцевим профілактичним засобом проти *P.aeruginosa*, але менш ефективним проти *S.aureus* та ентерококу у пацієнтів з опіками (MacMillan BG. 1971).

Враховуючи вищевикладені данні, при застосуванні за показаннями, вказаними в інструкції для медичного застосування та з урахуванням протипоказань, попереджень та застережень, срібла сульфадіазин можна вважати ефективним за затвердженими показаннями та в цілому таким, що добре переноситься.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Бракує даних щодо безпеки лікарського засобу протягом вагітності. Дослідження на тваринах демонструють відсутність ризику для плода при місцевому застосуванні срібла сульфадіазину. Адекватні контрольовані дослідження що включають вагітних жінок не проводились.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості	Реакції гіперчутливості, включаючи дерматити, еритеми та екзантеми, анафілаксію та шкірні реакції гіперчутливості з почервонінням, свербіжем, дуже рідко – з некрозом шкіри, є побічними реакціями, які можуть траплятися при застосуванні АРГЕДИН БОСНАЛЕК® 1% крему. Повідомлялось про виникнення шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Найбільший ризик виникнення цих реакцій в перші тижні лікування.	АРГЕДИН БОСНАЛЕК® 1% крем не слід призначати пацієнтам з гіперчутливістю до срібла сульфадіазину, іншим сульфонамідам, сріблу чи до будь-якого іншого компоненту препарату. При перших ознаках гіперчутливості (прогресуючий шкірний висип часто з припухлістю та враженням слизових оболонок) застосування препарату слід припинити. Лікаря слід підібрати інший лікарський засіб для лікування пацієнта з інфікованими опіками та ранами.
Гемоліз у пацієнтів з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази	При застосуванні АРГЕДИН БОСНАЛЕК® 1% крему на великих поверхнях у пацієнтів з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази може розвинути гемоліз.	Лікаря слід врахувати історію хвороби пацієнта перед призначенням АРГЕДИН БОСНАЛЕК® 1% крему. Через потенційний ризик срібла сульфадіазину викликати гемоліз у пацієнтів з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лікарю слід бути особливо обережним

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
		при призначенні лікарського засобу таким пацієнтам.
Гнійні рани та опіки з масивною ексудацією	При гнійних ранах та опіках з масивною ексудацією досить незручно, недоцільно та протипоказано лікування кремом з срібла сульфадіазином.	Лікарю не слід призначати лікарський засіб пацієнтам з ускладненими ранами та/або опіками, вкритими гноем та/або ексудатом.
Порфірія	Срібла сульфадіазин протипоказаний для пацієнтів з порфірією через те, що сульфонаміди можуть спровокувати гострий напад хвороби. Місцеве застосування срібла сульфадіазину може спричинити порфірію.	Срібла сульфадіазин слід застосовувати з обережністю для пацієнтів з порфірією. Лікарю слід бути обережним при призначенні срібла сульфадіазину пацієнтам з порфірією через те, що застосування срібла сульфадіазину може викликати серйозний напад порфірії.
Ризик перевищення терапевтичної концентрації срібла сульфадіазину	Довготривале застосування срібла сульфадіазину на великих поверхнях може підвищити ризик перевищення терапевтичної концентрації сульфонамідів в плазмі з розвитком типових побічних реакцій, особливо у пацієнтів з порушеннями функції нирок та/або печінки тривале застосування срібла сульфадіазину може спричинити накопичення срібла в печінці, нирках, сітківці ока. В окремих випадках можлива аргірія (сіре забарвлення шкіри спричинене накопиченням срібла). При нанесенні крему на великі поверхні (великі дози), особливо після серйозних опіків повідомлялося про такі ж самі побічні реакції, як при внутрішньому застосуванні сульфадіазину, такі як нудота, блювання, діарея, глосит, біль у суглобах, головний біль, сплутаність свідомості, судоми, анемія, тромбоцитопенія, еозинофілія, агранулоцитоз, медикаментозна гарячка,	Через ризик перевищення терапевтичної концентрації сульфонамідів при тривалому лікуванні уражень великої площі, необхідно контролювати формулу крові, концентрацію сульфадіазину у сироватці крові та можливу його присутність у сечі, функцію печінки та нирок. Пацієнту слід давати вдосталь лужного пиття.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	порушення функції печінки та/або нирок, гепатит, некроз печінки, кристалурія, інтерстиціальний нефрит, гіпоглікемія, токсичний нефроз, синдром Стівенса-Джонсона, ексфоліативний дерматит.	
Порушення функції печінки/нирок	Сульфонаміди при нанесенні на шкіру можуть системно всмоктуватись, після всмоктування частково перетворюватись в печінці та виводитись нирками. Повідомлялось про дуже рідкі випадки печінкової токсичності, включаючи порушення функції печінки та гепатит у пацієнтів, які приймають сульфонаміди. Крім того, через печінкове перетворення у пацієнтів з печінковою недостатністю лікарський засіб може накопичуватись. Місцеве лікування сульфонамідами слід призначати з обережністю пацієнтам з порушеннями з боку печінки. У пацієнтів з нирковою недостатністю може бути підвищений ризик виникнення побічних ефектів сульфонамідів через знижений кліренс лікарського засобу. Крім того, сульфонаміди можуть спричиняти вторичну ниркову дисфункцію, кристалурію, інтерстиціальний нефрит, а також токсичний нефроз.	Лікарський засіб не можна застосовувати без призначення лікаря. Пацієнта слід попередити про дотримання режиму дозування згідно з інструкцією. Лікарський засіб не слід застосовувати, якщо уражені великі ділянки шкіри. Слід контролювати рівень сульфонаміду в сироватці крові та можливу присутність в сечі, печінці, а також контролювати функцію нирок. Під час застосування сульфонаміду слід забезпечити гідратацію та адекватне сечовиділення. При тривалій терапії слід регулярно проводити контроль функції нирок та аналізи сечі. Пацієнтів слід попередити про необхідність консультації лікаря у випадку розвитку ниркових симптомів, таких як зміна кількості та кольору сечі, або у випадку печінкових симптомів, таких як біль у животі, постійна нудота, блювання, темна сеча та жовта шкіра та/або очі.
Мультиформна ексудативна еритема	Пацієнти, у яких діагностовано мультиформну ексудативну еритему, є групою ризику по відношенню до лікування срібла сульфадіазинном через той факт, що лікарський засіб може погіршити існуючий стан або спричинити нові побічні реакції у вказаній формі.	Потрібна обережність при застосуванні срібла сульфадіазину у пацієнтів з мультиформною ексудативною еритемою в історії або з гострою формою хвороби. Лікар повинен ретельно спостерігати за станом таких пацієнтів.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Розлади з боку системи крові	Лейкопенія як побічна реакція, яка пов'язана зі срібла сульфадіазином, може бути фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень у пацієнтів з опіками. Метгемоглобінемія є іншою побічною реакцією з боку системи крові, яка може виникнути, частіше у пацієнтів з вадами гемоглобіну. Також повідомлялося про підвищення осмолярності сироватки крові пацієнтів при тривалому застосуванні лікарського засобу або при застосуванні на великих ділянках уражень.	При застосуванні в рекомендованих дозах у відповідності до інструкції, препарат зазвичай добре переноситься. Але в окремих випадках можуть виникнути побічні реакції. Лікаря слід попередити пацієнтів про необхідність консультуватися при будь-яких рідких але серйозних ознаках розладів з боку системи крові, таких як легке виникнення синців/кровотечі, незвичайні втоми/слабкість, прискорене дихання, прискорення серцебиття, поява змін психіки/настрою.
Годування груддю	Невідомо, чи виділяється срібла сульфадіазин з материнським молоком. Відомо, що всі похідні сульфонамідів підвищують ризик ядерної жовтяниці. Це зумовлює ризик виникнення серйозної побічної реакції у немовлят через сульфонаміди у формі білірубінової енцефалопатії. Тому застосування крему протипоказано у період годування груддю.	Жінки мають бути попереджені не застосовувати місцево лікарський засіб впродовж годування груддю.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Ядерна жовтяниця у дітей	Застосування сульфонамідів у недоношених дітей та немовлят віком до 2 місяців може спричинити ядерну жовтяницю. Застосування срібла сульфадіазину у III триместрі вагітності може призвести до ядерної жовтяниці у плода. Відсутні дані, що підтверджують можливість потрапляння сульфадіазину срібла при всмоктуванні через шкіру в	Для жінок, що планують вагітність або годування груддю, сульфадіазин срібла слід призначати тільки за призначенням лікаря після оцінки співвідношення ризик/користь через ризик ядерної жовтяниці у плода та у недоношених дітей та немовлят віком до 2 місяців.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
	материнське молоко. Відомо, що сульфонаміди підвищують ризик білірубінової енцефалопатії у немовлят, тому застосування крему протипоказано у період годування груддю.	
Одночасне застосування з антикоагулянтами, пероральними протидіабетичними засобами, місцевими анестетиками, дифенілгідантоїном, циметидином	Дія деяких лікарських засобів може змінитися при одночасному застосуванні із сульфадіазином срібла. Ці взаємодії можуть знизити ефективність одних лікарських засобів та збільшити дію інших. Ці взаємодії можливі, але не завжди трапляються. Якщо сульфонамід присутній у плазмі крові у великій концентрації внаслідок всмоктування, це може знизити дію антикоагулянтів, пероральних протидіабетичних засобів, місцевих анестетиків або посилити дію дифенілгідантоїну. Повідомлялось, що одночасне застосування циметидину може підвищити частоту розвитку лейкопенії.	До початку лікування сульфадіазином срібла лікарю слід детально зафіксувати історію призначень пацієнта щодо всіх продуктів, які приймає пацієнт, включаючи призначені лікарські засоби, не призначені лікарські засоби, рослинні препарати. Пацієнта слід попередити про неможливість починати, припиняти або змінювати дозування будь-яких інших лікарських засобів без погодження з лікарем. Лікар або фармацевт можуть попередити або управляти взаємодіями, змінюючи застосування лікарських засобів або спостерігаючи за цим.
Суперінфекція	Довготривале застосування протиінфекційних лікарських засобів може спричинити розвиток суперінфекції через резистентність організмів до цих лікарських засобів. Може виникнути розвиток грибків, що супроводжується лихоманкою, але ця побічна реакція виникає дуже рідко. Частота випадків клінічно виявленої грибкової суперінфекції низька.	Лікар та фармацевт мають попередити пацієнта не вживати лікарський засіб довше ніж рекомендовано в інструкції. Пацієнт також має бути попереджений звертатися за допомогою при погіршенні симптомів або при появі нових симптомів або розвитку лихоманки.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Вагітність	Дослідження на тваринах не довели ризик для плода при місцевому застосуванні срібла сульфадіазину. Адекватних контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили. Тому препарат не слід застосовувати у період вагітності. Сульфадіазин срібла слід з обережністю призначати жінкам, які планують вагітність.

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

Всі лікарські засоби мають коротку характеристику лікарського засобу (КХЛЗ), яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, а також про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Скорочена версія тексту КХЛЗ, викладена простою мовою, представлена у формі Листка-вкладиша/Інформаційної листівки для пацієнта. Заходи, передбачені цими документами, відомі як рутинні заходи з 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	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	07.09.2017.	Важливі ідентифіковані ризики • Реакції гіперчутливості • Гемоліз у пацієнтів з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази • Порфірія • Ризик перевищення терапевтичної концентрації срібла сульфадіазину Важливі потенційні ризики • Ядерна жовтяниця у дітей Відсутня інформація • Вагітність	Перша версія ПУР
1.1	24.04.2018.	Важливі ідентифіковані ризики • Реакції гіперчутливості • Гемоліз у пацієнтів з генетичним дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази • Гнійні рани та опіки з масивною ексудацією • Порфірія • Ризик перевищення терапевтичної	Оновлення після оцінки при поданні заявки на реєстраційне посвідчення

		концентрації срібла сульфадіазину • Порушення функції печінки/нирок • Мультиформна ексудативна еритема • Розлади системи крові • Годування груддю Важливі потенційні ризики • Ядерна жовтяниця у дітей • Одночасне застосування з антикоагулянтами, пероральними протидіабетичними засобами, місцевими анестетиками, дифенілгидантоїном, циметидином • Суперінфекція Відсутня інформація • Вагітність	
--	--	---	--