

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

ЄВРОЗИДИМ,
порошок для ін'єкцій
(цефтазидиму пентагідрат)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Запалення легень або **пневмонія**, є звичайною причиною смерті. У США вона викликає більш ніж 60 тис смертей у людей віком від 15 років і старше і призводить до госпіталізації 1525 людей на кожні 100 тис населення щороку [File T.M. Burden of community-acquired pneumonia in North American adults. Postgrad Med. – 2010. - №122(2). – P.:130-141].

Муковісцидоз — спадкове захворювання легеневої системи. В останні роки відзначається зростання числа хворих із цією патологією. В середньому на кожні 600 новонароджених один має муковісцидоз. При муковісцидозі ушкоджуються всі життєво важливі органи і системи, але тяжкість перебігу та прогноз захворювання майже у всіх хворих визначають хронічні інфекції. Поширеність інфекції яку викликає мікроб псевдомонада при муковісцидозі становить приблизно 26%-49% [Феклин В.А. и др. Микробный пейзаж дыхательных путей при муковисцидозе у детей. Вісник Вінницького національного медичного університету. — 2009. — № 13(1/2). — С. 342].

Запалення мозкових оболонок внаслідок розмноження хвороботворних мікробів (**бактеріальний менінгіт**) відноситься до групи інфекційних захворювань, що мають велике соціальне значення, особливо з огляду на високу частоту смертності та наслідків, які можуть мати місце після запалення оболонки головного мозку. Це захворювання включено в 10 найчастіших причин смерті серед інфекційних захворювань в світі особливо в країнах, що розвиваються. Наслідком вакцинації і кращої протимікробної та протигрибкової терапії є зниження частоти виникнення, рівня ускладнень і смертності від гострого менінгіту. Однак, це захворювання все ще часто виникає. Серед жителів США, що загинули через інфекційні захворювання, приблизно кожна шоста людина гине через бактеріальний менінгіт [Bhimraj A. Acute community-acquired bacterial meningitis in adults: an evidence-based review // Cleve Clin J Med. – 2012. - №79(6). – P.:393-400].

Хронічний середній отит – це довготривале запалення або інфекція зовнішнього слухового каналу. Так, поширеність хронічного гнійного середнього отиту у різних країнах коливається від 0,1% до 4,6 %, причому в останні роки спостерігається його зростання [Мишенькин Н. В. Хроническое гнойное воспаление среднего уха : руководство по оториноларингологии. – М. : Медицина, 1997. – С. 110–132; Пальчун В. Т. Болезни уха, горла, носа / В. Т. Пальчун, Н. А. Преображенский. – М. : Медицина, 1978. – С. 329–341].

Зовнішній отит – це запалення або інфекція зовнішнього слухового каналу і щорічно зустрічається приблизно у 4 з кожних 1000 людей [Никифорова Г.Н. и др. Наружный отит – этиология, патогенез, особенности фармакотерапии: Методические рекомендации. – 2014. – 20 с.].

Інфекції внаслідок потрапляння та розмноження хвороботворного збудника в сечовивідні шляхи (**інфекції сечовивідних шляхів**) є найбільш частими госпітальними інфекціями. Лише в США вони є причиною понад 7 млн візитів і більше 1 млн госпіталізацій щорічно. Вони є найбільш частими бактеріальними інфекціями у дорослих старшого віку. Інфекції сечовивідних шляхів є другими за серйозністю після інфекцій, що уражають дихальні шляхи [Patton J.P. et al. Urinary tract infection: economic considerations // Med Clin North Am. – 1991. - №75(2). – P.:495-513; Mulholland S.G. Urinary tract infection // Clin Geriatr Med. – 1990. - №6(1). P.:43-53].

В економічно розвинених країнах **інфекції шкіри та м'яких тканин** становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. У місці ураження шкіри з'являється почервоніння, свербіж, припухлість та біль. Також на поверхні шкіри можуть з'являтися зони з гнійним вмістом. За даними вітчизняних досліджень, гнійничкові інфекції шкіри становлять близько третини всіх дерматологічних патологій серед осіб працездатного віку, у військовослужбовців цей показник досягає 60%. Дуже розповсюджені ці хвороби у дітей, вони є причиною половини

звернень до лікаря [Jones M.E. et al. Epidemiology and antibiotic susceptibility of bacteria causing skin and soft tissue infections in the USA and Europe // Int. J. Antimicrob. Agent. – 2003. - №22. – P.: 406-419].

Ускладнені інфекції черевної порожнини або перитоніт є запаленням очеревини, що пов'язане з надмірним ростом мікробів. Дані інфекції є важливою причиною втрати працездатності та смертності, і є другою по частоті причиною розвитку важкого сепсису (тяжкої реакції організму на поширення інфекції) [Lopez N. Et al. Comprehensive review of abdominal infections // World J Emerg Surg. – 2011. - №6. – P.:7]. Частота гострого перитоніту може досягати 1364 випадки на кожні 100 000 населення [Grimes C.E. et al. Cost-Effectiveness of Two Government District Hospitals in Sub-Saharan Africa // World J Surg. – 2017. - № 41(9). – P.: 2187–2192]. **Перитоніт, пов'язаний з проведенням діалізу у хворих, які знаходяться на безперервному амбулаторному перитонеальному діалізі**, є найбільш поширеним ускладненням процедури очищення рідин у пацієнтів, які страждають від ниркової недостатності. Незважаючи на значні досягнення профілактики, діагностики та лікування цих інфекцій, перитоніт залишається основною причиною смертей хворих на діалізі (до 6%) [Наказ МОЗ України 11 лютого 2016 року № 89 «Уніфікований клінічний протокол вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги профілактика, діагностика та лікування інфекцій, асоційованих з перитонеальним діалізом»].

Інфекції кісток стаються, коли хвороботворний мікроб селиться та розмножується у кістці. Загальний показник захворюваності на інфекції кісток в США становить близько 20 випадків на кожні 100 000 людей щороку. Відмічають, що чоловіки частіше, ніж жінки мають такі інфекції. Також захворюваність збільшується з віком [Привольнев В. и др. Перспективы использования местной антибиотикотерапии в лечении остеомиелита // Врач. – 2016/ - № 11. – С. 12-16].

Інфекції суглобів – запалення суглобів, спричинене мікробами. Їх діагностують у кожного десятого хворого, який звернувся до лікаря зі скаргою на гострий біль в суглобі. Через те, що протезування суглобів в сучасній медицині є розповсюдженим, це неминуче тягне за собою збільшення числа хворих з такими інфекціями [Белов Б.С. и др. Бактериальный (септический) артрит и инфекция протезированного сустава (лекция) // Научно-практическая ревматология. 2017. – Т. 55, № 2. – С.:192–200].

Перебування та розмноження мікробів у крові (**септицемія**) – це один із проявів стану під назвою **бактеріємія**, що може завершитись розвитком сепсису. Тяжка реакція організму на поширення інфекції (сепсис) є найчастішою причиною смерті у дітей молодшого віку і дітей старшого віку в світі. Частою причиною розмноження мікробів в крові дітей є запалення легень [Lopez N. et al. Comprehensive review of abdominal infections // World J Emerg Surg. – 2011. - №6. – P.:7; Rudan I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia // Bull World Health Organ. – 2008. - №86(5). – P.:408-416].

Нейтропенічна лихоманка – це підвищення температури тіла у пацієнтів з нейтропенією (кількість нейтрофілів менше норми), обумовленої захворюванням або проведенням хіміотерапії або променевої терапії. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією в 80% випадків пов'язана з розвитком інфекції [Страчунский Л.С. и др. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. – 2007. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/ab/114-118.shtml>].

Трансуретральна резекція передміхурової залози є золотим стандартом хірургічного лікування хвороб передміхурової залози у чоловіків. Післяопераційні інфекції після неї спостерігається у 1,8-64% пацієнтів [Ozturk M. et al. A prospective randomized and placebo-controlled study for the evaluation of antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate. Urol Int. 2007;79(1):37-40].

VI.2.2. Резюме результатів лікування

ЄВРОЗИДИМ – це антибіотик, що вбиває мікроби шляхом руйнування їх захисної оболонки. За підсумками клінічних досліджень було доведено що діюча речовина препарату **ЄВРОЗИДИМ**, порошок для ін'єкцій – цефтазидим, мала виражену активність при лікуванні:

- пневмонії у 17 хворих [Rapp R.P. et al. Intravenous ciprofloxacin versus ceftazidime for treatment of nosocomial pneumonia and urinary tract infection. *Clin Pharm.* 1991;10(1):49-55];
- інфекцій дихальних шляхів у хворих на муковісцидоз у 120 пацієнтів [Dalzell A.M. et al. Ceftazidime treatment in cystic fibrosis: resistant organisms in sputum and faeces. *Thorax.* 1991; 46(4): 239–241];
- бактеріального менінгіту у 100 пацієнтів [Rodriguez W.J. et al. Ceftazidime in the treatment of meningitis in infants and children over one month of age. *Am J Med.* 1985;79(2A):52-55];
- хронічного середнього отиту у 52 пацієнтів [Esposito S. et al. Ceftazidime for outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) of chronic suppurative otitis media due to *Pseudomonas aeruginosa*. *J Chemother.* 2000;12(1):88-93];
- зложісного зовнішнього отиту у 9 пацієнтів [Kimmelman C.P., Lucente F.E. Use of ceftazidime for malignant external otitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1989;98(9):721-5];
- інфекції сечовивідних шляхів загалом у 43 пацієнтів [Kasanen A. et al. Ceftazidime in the treatment of urinary tract infection. *Curr Med Res Opin.* 1982;8(4):266-273; Montgomerie J.Z. et al. Ceftazidime in treatment of urinary tract infection in patients with spinal cord injury: comparison with moxalactam. *Urology.* 1990;35(1):93-5];
- інфекції шкіри та м'яких тканин у 50 пацієнтів [Solomkin J.S. et al. Ceftazidime versus tobramycin plus ticarcillin in the treatment of soft-tissue infections. *Clin Ther.* 1986;9(1):123-134];
- ускладнені інфекції черевної порожнини у 116 пацієнтів [Angeli P. et al. Switch therapy with ciprofloxacin vs. intravenous ceftazidime in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: similar efficacy at lower cost. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):75-84];
- інфекції кісток і суглобів у 101 пацієнта [Gentry L.O. Treatment of skin, skin structure, bone, and joint infections with ceftazidime. *Am J Med.* 1985;79(2A):67-74];
- перитоніту, пов'язаного з діалізом у 40 пацієнтів [Rusthoven E. et al. Effective treatment of peritoneal dialysis-associated peritonitis with cefazolin and ceftazidime in children. *Perit Dial Int.* 2001;21(4):386-389];
- сепсису та бактеріємії у 15 пацієнтів [Schrank J.H. et al. Randomized comparison of cefepime and ceftazidime for treatment of hospitalized patients with gram-negative bacteremia. *Clin Infect Dis.* 1995;20(1):56-58];
- нейтропенії та гарячки у 276 пацієнтів [Chandrasekar P.H., Arnow P.M. Cefepime versus ceftazidime as empiric therapy for fever in neutropenic patients with cancer. *Ann Pharmacother.* 2000.;34(9):989-95];
- та при профілактиці інфекцій у разі оперативного втручання на передміхуровій залозі (трансуретральної резекції) у 120 пацієнтів [Ozturk M. et al. A prospective randomized and placebo-controlled study for the evaluation of antibiotic prophylaxis in transurethral resection of the prostate. *Urol Int.* 2007;79(1):37-40].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування препарату за наступних умов:

- Одночасне застосування з хлорамфеніколом.
- Вплив на фертильність.
- Застосування у вигляді безперервної інфузії у дітей з масою менше 40 кг та порушенням функції нирок.
- Застосування у вигляді безперервної інфузії у новонароджених та дітей віком менше 2 місяців.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Попереджуваність
<i>Алергічні реакції до будь-якого компоненту препарату (Реакції гіперчутливості)</i>	При застосуванні цього препарату можливий розвиток підвищеної чутливості, наприклад алергії.	Якщо у Вас існує підвищена чутливість до компонентів ЄВРОЗИДИМу, Вам не слід приймати цей засіб.
<i>Пронос через надмірний ріст мікроба під назвою клостридія дифіциле (Антибіотик-асоційована діарея та псевдомембранозний коліт)</i>	При застосуванні препарату ЄВРОЗИДИМ може виникнути пронос (діарея), пов'язаний з надмірним ростом мікроба під назвою клостридія дифіциле.	Лікарю слід обміркувати подальше лікування ЄВРОЗИДИМом та застосування відповідних засобів проти клостридій.
<i>Однчасне застосування з препаратами, що негативно впливають на функцію нирок (Нефротоксичність при одночасному застосуванні великих доз цефалоспоринів та нефротоксичних лікарських засобів, таких як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики)</i>	Застосування цього засобу сумісно із засобами, що шкідливо діють на нирку, наприклад антибіотики, що закінчуються на «-міцин» та сечогінних засобів, може привести до шкідливої дії на нирки.	Досвід застосування препарату показав, що при дотриманні рекомендованого дозування це явище мало ймовірно.
<i>Збільшений ризик небажаних явищ у хворим з порушенням функції нирок (Нейротоксичність у пацієнтів з порушеннями функції нирок)</i>	Якщо у Вас наявні порушення роботи нирок, слід пам'ятати, що у вас можуть посилитися прояви побічних реакцій.	Для хворих з порушеннями роботи нирок доза повинна бути зменшена.
<i>Тяжкі реакції з боку крові (Тяжкі гематологічні реакції (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія))</i>	При застосуванні препарату ЄВРОЗИДИМ можливий розвиток реакцій з боку крові, наприклад зменшення вмісту білих кров'яних тілець (лімфоцитів та нейтрофілів) та інші розлади крові.	Лікарю слід обміркувати подальше лікування ЄВРОЗИДИМом та застосування відповідних заходів при розвитку реакцій з боку крові.
<i>Розвиток іншої інфекції на тлі старої через надмірний ріст нечутливого мікроба (Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів)</i>	Якщо Ви застосовуєте препарат ЄВРОЗИДИМ, слід пам'ятати, що можливе нове зараження іншими мікробами, які є нечутливими до цього засобу.	Може бути необхідне припинення лікування або вжиття інших необхідних заходів. Дуже важливо постійно контролювати стан хворого, та періодично виконувати дослідження на чутливість мікробів.
<i>Небезпечні реакції з боку шкіри (Тяжкі шкірні реакції)</i>	При застосуванні препарату ЄВРОЗИДИМ можуть розвинути тяжкі реакції з боку	При виникненні цих реакцій необхідно відмінити прийом

	шкіри, що проявляються у вигляді пухирів, почервоніння та відшарування шкіри.	препарату, звернутися до лікаря і розпочати лікування.
<i>Хибні результати деяких лабораторних аналізів (Вплив на результати тесту Кумбса та результати визначення глюкозурії при застосуванні методів відновлення міді)</i>	Препарат може впливати на визначення групи крові а також визначення цукру в сечі.	Може бути необхідне використання інших тестів для визначення групи крові а також визначення цукру в сечі.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності	Застосування у період вагітності

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Взаємодія з природним антибіотиком під назвою хлорамфеніколом (Одночасне застосування з хлорамфеніколом)</i>	Антибіотик під назвою хлорамфеніколом є речовиною, яка може ослабити дію ЄВРОЗИДИМУ або проявити протилежні ефекти.
<i>Вплив на здатність до народження потомства (Вплив на фертильність)</i>	Немає даних про вплив ЄВРОЗИДИМУ на здатність до народження потомства.
<i>Застосування у вигляді безперервної інфузії у дітей з масою менше 40 кг та порушенням функції нирок</i>	У дітей з масою менше 40 кг та порушенням функції нирок рекомендується клінічний моніторинг безпеки та ефективності при застосуванні препарату у вигляді безперервної інфузії.
<i>Застосування у вигляді безперервної інфузії у новонароджених та дітей віком менше 2 місяців</i>	У новонароджених період виведення ЄВРОЗИДИМУ із крові може бути набагато довшим, ніж у дорослих.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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 післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Зміни до ПУР перераховані у таблиці нижче.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
001/1	06.06.2019	-	У зв'язку з оновленням інструкції для медичного

			застосування, оновлено відповідні частини у Розділах I, V, VI, VII ПУР
001/2	29.07.2019	-	У зв'язку з оновленням інструкції для медичного застосування, оновлено відповідні частини у Розділах V, VI, VII ПУР