Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Оптицеф (таблетки, вкриті плівковою оболонкою)

Оптицеф (гранули для оральної суспензії)

Міжнародна непатентована назва: Cefixime

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріального походження)

Інфекції верхніх дихальних шляхів включають гострий риносинусит (запалення носа та приносових пазух), гострий середній отит (запалення середнього вуха), фарингіт/тонзиліт (запалення глотки та глоткових мигдаликів).

Гострий середній отит (ГСО) – це запалення слизової оболонки всіх порожнин середнього вуха, але передусім слизової оболонки барабанної порожнини. Причиною середнього отиту є бактеріальна, вірусна чи вірусно-бактеріальна інфекція на фоні зниження захисних реакцій організму. Актуальність зазначеної проблеми в дитячій популяції підтверджена численними статистичними даними. Так, 71 % дітей до трирічного віку переносять ГСО, до 95% дітей мають хоча б один епізод гострого середнього отиту за перші сім років життя. За даними дослідників, 62,4 % дітей до однорічного віку переносять ГСО одноразово, а 17,3 % – три і більше епізодів цього захворювання.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту)

Пневмонія – захворювання, яке має інфекційне походження і характеризується запаленням легеневої тканини.

Пневмонія і в XXI ст. залишається важливою медико-соціальною проблемою. Це зумовлено передусім її значною поширеністю, досить високими показниками інвалідності та смертності, а також значними економічними витратами внаслідок цього захворювання. Так, пневмонія залишається головною причиною дитячої смертності у світі. Щорічно вона забирає життя приблизно 1,4 мільйона дітей та є причиною 18 % усіх випадків дитячої смертності до п'ятирічного віку. Кожного року в усьому світі реєструється близько 155 мільйонів випадків захворювання на пневмонію в дитячій популяції. Показник летальності від пневмонії серед дитячого населення нашої країни в середньому становить 13,1 на 10 тис., а захворюваність у країнах СНГ, у тому числі й по Україні, – від 4 до 20 випадків на 1000 дітей віком від 1 місяця до 15 років.

Інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит)

Інфекції сечостатевої системи являють собою одну з найбільш актуальних проблем сучасної нефрології (галузь медицини, що вивчає функції та хвороби нирок). Щорічно в світі реєструють близько 150 млн. випадків інфекцій сечовивідних шляхів. У структурі

амбулаторних інфекційних захворювань вони займають друге місце після інфекцій дихальних шляхів.

Серед жінок захворюваність на інфекції сечостатевої системи значно вище, ніж серед чоловіків, та перевищує 23 випадки на 1 тис. на рік. Серед чоловіків інфекції сечовивідних шляхів зустрічаються набагато рідше, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями уретри (довга та вузька уретра перешкоджає проникненню інфекції у верхні відділи сечовидільної системи). Захворюваність інфекціями сечостатевої системи серед чоловіків у віці 21-50 років становить всього 6-8 випадків на 10 тис. чоловіків в рік.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріального походження)

Застосування цефіксиму 45 дітям з гострим синуситом та 50 дітям з гострим отитом призвело до одужання та поліпшення стану у 45 (100 %) та 48 (96 %) пацієнтів відповідно. Застосування цефіксиму призводило до ефективного знищення виділених мікроорганізмів.

Результати великого клінічного дослідження Wu DH. (1991), в якому взяли участь 25863 дитини з гострим отитом, вказують на високу ефективність (86 %) та добру переносимість цефіксиму при лікуванні отиту у дітей.

У іншому дослідженні порівнювали ефективність цефіксиму (400 мг 1 раз на добу, 6 днів) та амоксіциліну (500 мг 4 рази на добу, 6 днів) у 60 пацієнтів з гострим гнійним синуситом та загостренням хронічного гнійного синуситу. Ефективність лікування склала 96,4 % та 67,3 % для цефіксиму та амоксициліну відповідно. Бактеріологічний аналіз показав, що цефіксим і амоксицилін призводили до знищення 92 % і 84 % виділених збудників відповідно. Слід зазначити, що при застосуванні цефіксиму не спостерігалося виникнення побічних реакцій, на відміну від застосування амоксициліну.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (у тому числі гострий бронхіт і загострення хронічного бронхіту)

У дослідженні Ludwig E. 60 пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту та 12 пацієнтів з пневмонією застосовували цефіксим у дозі 400 мг. Видужання та поліпшення стану спостерігалося у 59 (98 %) та 12 (100 %) пацієнтів відповідно. За результатами іншого дослідження ефективність цефіксиму при лікуванні пацієнтів з пневмонією склала 100 % (12/12).

Були проаналізовані зведені дані 8 порівняльних досліджень клінічної та бактеріологічної ефективності цефіксиму та інших антибіотиків (амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, цефаклор, цефалексин, цефуроксиму аксетил) у хворих з гострими захворюваннями нижніх дихальних шляхів. За результатами даного огляду ефективність (одужання/поліпшення стану) цефіксиму склала 94 %, ефективність лікування іншими антибактеріальними засобами суттєво відрізнялася, від 97 % для цефуроксиму аксетилу та цефаклору до 79 % для амоксициліну/клавуланату. Ефективність знищення збудників для цефіксиму склала 92 %, для інших антибіотиків варіювала у діапазоні від 76 % (цефаклор) до 98 % (цефуроксим).

У більшості інших робіт, що включали пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень, клінічна ефективність цефіксиму коливалася від 80 до 93 %.

Інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит)

У дослідженні Ludwig E. цефіксим був ефективний у пацієнтів з інфекціями сечовивідних шляхів (ІСШ): 80 (94 %) пацієнтів видужали, у 4 (5 %) спостерігалося поліпшення стану, у 1 (1 %) – відсутність ефекту. В іншому дослідженні ефективність цефіксиму при лікуванні неускладнених ІСШ склала 88,57 %.

В роботі німецьких авторів, що включала 80 жінок (вік 18-35 років) з неускладненими ІСШ, в результаті одноразового прийому цефіксиму (400 мг), офлоксацину (200 мг), ко-тримоксазолу (960 мг) або плацебо бактеріологічне одужання досягнуто в 89,4; 89,4; 84,2 та 26,3 % випадків відповідно.

При порівнянні ефективності цефтібутену (200 мг 2 рази на добу) та цефіксиму (200 мг 2 рази на добу) не виявило статистично значимої різниці ефективності даних препаратів при лікуванні ускладнених ІСШ.

Була визначена порівнювана ефективність цефіксиму (400 мг 1 раз на добу, 7 днів) і амоксициліну/клавуланату (625 мг 3 рази на добу, 7 днів) при лікуванні безсимптомної бактеріурії (виділення бактерій з сечею) у вагітних. Проте прийом амоксициліну/клавуланату в порівнянні з цефіксимом достовірно частіше (13 та 1,7 % відповідно) супроводжувався розвитком небажаних реакцій.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Даних про застосування препарату під час вагітності немає. Цефіксим проникає через плаценту. Немає даних про проникнення цефіксиму в грудне молоко. Не слід застосовувати препарат у період вагітності або годування груддю, крім випадків крайньої необхідності за призначенням лікаря.

Безпека та ефективність застосування цефіксиму дітям віком до 6 місяців не встановлені, тому застосовувати цефіксим даній категорії пацієнтів не рекомендується. Цефіксим у лікарській формі «гранули для оральної суспензії» застосовувати дітям віком від 6 місяців. Дітям віком до 12 років не рекомендується застосовувати Оптицеф, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Рекомендовано застосовувати препарат в іншій лікарській формі зазначеній категорії пацієнтів.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані фактори ризику

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість (гостра тяжка алергічна реакція)	Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на наявність перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та цефалоспоринами. Дані реакції реєструвалися рідко, частіше після введення антибактеріальних засобів парентерально (лікарський препарат потрапляє в організм людини, оминаючи шлунково-кишковий тракт). Тяжкі, іноді з летальним наслідком, реакції гіперчутливості (включаючи серйозну алергічну реакцію, яка починається дуже швидко та може призвести до смерті (анафілаксія) спостерігалися при застосуванні антибактеріальних засобів, включаючи цефіксим. При виникненні алергічної реакції застосування препарату слід негайно припинити та призначити відповідну терапію.	Перед застосуванням цефіксиму необхідно розпитати пацієнта щодо наявності у нього реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорини або на інші лікарські засоби. Антибіотики слід застосовувати з обережністю пацієнтам з наявністю в анамнезі будь-яких форм реакцій гіперчутливості, особливо після застосування лікарських засобів.
Пронос, викликаний застосуванням антибіотиків та/або псевдомембранозний коліт (гострий запальний процес в товстій кишці, що розвивається в результаті прийому антибіотиків)	При застосуванні майже всіх антибіотиків були зареєстровані такі ускладнення як пронос, викликаний застосуванням антибіотиків та/або псевдомембранозний коліт; тяжкість проявів псевдомембранозного коліту може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю, тому важливо розглядати можливість даного діагнозу в усіх пацієнтів, у яких під час або після застосування антибіотику виникла діарея.	При виникненні діареї слід розглядати можливість припинення терапії цефіксимом і застосування специфічного лікування *Clostridium difficile* (мікроорганізм, токсини якого викликають дане ускладнення).

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Застосування цефіксиму з препаратами, які потенційно негативно впливають на нирки (нефротоксичні препарати)	При комбінованому застосуванні цефіксиму з потенційно нефротоксичними речовинами (аміноглікозидами, колістином, поліміксином, віоміцином) або сильнодіючими діуретиками (етакриновою кислотою, фуросемідом) існує підвищений ризик розвитку тяжких порушень функції нирок.	При потребі комбінованого лікування необхідно ретельно контролювати функцію нирок протягом усього курсу терапії.
Збільшення протромбінового часу (показник часу згортання крові)	При застосуванні цефіксиму, як і при застосуванні інших цефалоспоринів, було зареєстровано збільшення протромбінового часу у деяких пацієнтів. Збільшення протромбінового часу може призводити до кровоточивості.	Цефіксим слід застосовувати з обережністю пацієнтам, які отримують препарати або речовини, що перешкоджають згортанню крові (антикоагулянти). Оскільки цефіксим може посилювати ефекти антикоагулянтів, можливе збільшення протромбінового часу з або без клінічних проявів кровотеч.
Тяжкі реакції з боку шкіри	Цефіксим може спричиняти тяжкі реакції з боку шкіри. Для гострих тяжких реакцій з боку шкіри характерний гострий початок, виражена інтоксикація, швидке прогресування ураження шкіри і слизових оболонок, ураження внутрішніх органів різного ступеня тяжкості. Тяжкі реакції з боку шкіри є рідкісними, потенційно загрозливими для життя побічними реакціями на лікарський препарат.	При виникненні тяжких шкірних побічних реакцій застосування цефіксиму слід припинити і призначити відповідне лікування.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Тяжкі порушення з боку крові	При лікуванні цефалоспоринами описані випадки медикаментозної гемолітичної анемії (групова назва захворювань крові, при яких тривалість життя еритроцитів (кров'яних червоних клітин) значно скорочується, що призводить до їх масового руйнування). Також повідомлялося про виникнення гемолітичної анемії після повторного застосування цефалоспоринів (у тому числі цефіксиму).	Після тривалого застосування цефіксиму слід перевіряти стан функції кровотворення.
Вплив на діагностичні тести	Цефіксим може стати причиною хибнопозитивних результатів при визначенні концентрації глюкози у сечі (наприклад, при застосуванні таблеток із сульфатом міді, розчинів Бенедикта або Фелінга) та при постановці реакції Кумбса (може впливати на визначення групи крові).	Для визначення глюкози в сечі рекомендується використовувати глюкозооксидазний тест.
Порушення функції печінки	Під час лікування цефіксимом існує ризик розвитку побічних реакцій з боку печінки, наприклад підвищення рівня печінкових ферментів, жовтяниця (жовте забарвлення склер, слизових оболонок, шкіри), гепатит (запальні захворювання печінки), холестаз (захворювання, при якому зменшується надходження жовчі в дванадцятипалу кишку).	Слід виявляти обережність при призначенні цефіксиму пацієнтам з порушеною функцією печінки.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення з боку нервової системи	Застосування цефіксиму може викликати підвищення ризику виникнення енцефалопатії (загальна назва незапальних уражень головного мозку з порушенням його функції), особливо у випадках передозування та у пацієнтів з порушеною функцією нирок. Енцефалопатія може проявлятися мимовільними скороченнями м'язів тіла, порушенням свідомості, руховими розладами.	Необхідно дотримуватися рекомендованих доз та режиму застосування, особливо для пацієнтів з порушеною функцією нирок.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності або годування груддю	Даних про застосування препарату під час вагітності немає. Цефіксим проникає через плаценту. Немає даних про проникнення цефіксиму у грудне молоко. Не слід застосовувати препарат у період вагітності або годування груддю, крім випадків крайньої необхідності за призначенням лікаря.
Застосування дітям	Безпека та ефективність застосування цефіксиму дітям віком до 6 місяців не встановлені, тому застосовувати цефіксим даній категорії пацієнтів не рекомендується. Цефіксим у лікарській формі «гранули для оральної суспензії» застосовувати дітям віком від 6 місяців. Дітям віком до 12 років не рекомендується застосовувати Оптицеф, таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Рекомендовано застосовувати препарат в іншій лікарській формі зазначеній категорії пацієнтів.

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

На всі ліки, що дозволені для медичного застосування, розроблені та затверджені інструкції для медичного застосування. Рутинні заходи з мінімізації ризиків – це заходи, що застосовуються для всіх лікарських засобів. Інструкція для медичного застосування – важливий інструмент мінімізації ризиків, оскільки являє собою контрольований і стандартизований формат інформування працівників з медичною, фармацевтичною освітою, пацієнтів щодо застосування лікарського засобу, містить інформацію щодо ризиків, а також рекомендації щодо їх мінімізації.

Для даного лікарського засобу не заплановані додаткові заходи з мінімізації ризиків.

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

Проведення післяреєстраційних досліджень не заплановано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	26.09.2018	Вжливі ідентифіковані фактори ризику: • Гіперчутливість • Антибіотикасоційована діарея та/або псевдомембранозний коліт • Застосування з нефротоксичними препаратами • Збільшення протромбінового часу • Тяжкі реакції з боку шкіри • Тяжкі гематологічні порушення • Вплив на діагностичні тести • Порушення функції печінки • Порушення з боку нервової системи Важливі потенційні фактори ризику: - Важлива відсутня інформація: • Застосування у період вагітності або годування груддю	-
1.0	08.08.2023	-	ПУР переглянуто в зв'язку з процедурою перереєстрації. Було проведено аналіз поточних ризиків, наразі перелік важливих ризиків є актуальним і залишається в попередній редакції.
1.1	08.11.2023	Важливі ідентифіковані фактори ризику: • Гіперчутливість • Антибіотикасоційована діарея та/або псевдомембранозний коліт • Застосування з нефротоксичними препаратами • Збільшення протромбінового часу	Відповідно до зауважень ДЕЦ від 16.11.2023 № 14060/Ф додана важлива невідома інформація «Застосування дітям»,

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
		• Тяжкі реакції з боку шкіри • Тяжкі гематологічні порушення • Вплив на діагностичні тести • Порушення функції печінки • Порушення з боку нервової системи Важливі потенційні фактори ризику: - Важлива відсутня інформація: • Застосування у період вагітності або годування груддю • Застосування дітям	доопрацьовані всі взаємопов'язані розділи ПУР; оновлено додаток 2 у зв'язку з переглядом інструкції.