

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### Цефіпракс-400, таблетки, вкриті п/о, 400 мг *цефіксим*

#### **VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання**

Цефіксим – це пероральний цефалоспорин третього покоління, який *in vitro* має бактерицидну активність щодо широкого спектру грампозитивних та грамнегативних організмів.

Препарат використовується для лікування інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до цефіксиму мікроорганізмами:

- інфекції дихальних шляхів (бронхіти, пневмонія та інше)
- інфекції ЛОР-органів (отити, фарингіти, тонзиліти, синусити)
- гострі та хронічні інфекції сечовивідних шляхів (цистити, пієлонефрити, уретрити, гонорея).

#### **Бронхіт**

Бронхіт – це запальне ураження слизової оболонки бронхів.

Здебільшого причиною бронхіту є віруси (грипу, парагрипу, адено-, риновіруси тощо) і бактерії (пневмококи, гемофільна паличка, стрептококи тощо). Рідше причиною бронхітів виступають грибки, контакт з алергенами або вдихання токсичних речовин.

У загальній структурі респіраторно-вірусних інфекцій цей діагноз займає близько 34 %.

Понад 90 % усіх гострих бронхітів мають вірусну етіологію. На цей час встановлено, що тільки *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* та *Bordetella pertussis* є первинними, бактеріальними збудниками неускладненого гострого бронхіту у дорослих. Вони спостерігаються у 5-10 % усіх випадків. Звичайне медичне обстеження не дає можливості відрізнити бактеріальні бронхіти від вірусних тільки за клінічними даними.

Гострий бронхіт – одне з найпоширеніших захворювань. Близько 5 % дорослих хворіють, а близько 6 % дітей мають принаймні один епізод на рік. Гострий бронхіт - найпоширеніший вид бронхіту. У США у 2018 році у 9,3 мільйона людей діагностували хронічний бронхіт.

#### **Пневмонія**

Пневмонія – хвороба, для якої характерне запалення легень. Зазвичай причиною є інфікування бактеріями, значно рідше – вірусами та іншими мікроорганізмами, ураження деякими медичними препаратами, ураження легень при автоімунних захворюваннях тощо.

Пневмонія – поширена хвороба, яка вражає приблизно 450 мільйонів людей на рік у всьому світі. Це відбувається приблизно в п'ять разів частіше у країнах, що розвиваються, ніж у розвинених країнах. Це основна причина смерті серед усіх вікових груп, вона призводить до 4 мільйонів смертей (7% від загальної кількості смертей у світі) щорічно. Найвищі показники смертності від пневмонії у дітей молодше 5 років, а також у дорослих старше 75 років.

Згідно даним статистики, захворювання ЛОР-органів зустрічаються досить часто. Серед причин звернення за медичною допомогою на перших місцях стоять: ангіни, алергічний риніт, гайморит і інші захворювання пазух носа.

Отит – запалення зовнішнього, середнього або внутрішнього вуха. Спричиняється інфекційним ураженням відповідного відділу вуха. Появу захворювання може спровокувати інфекція, травма вуха, алергія.

Цефипракс-400, таблетки, вкриті п/о, 400 мг

ХАОМА ХЕЛС КЕАР ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД (ХХКПЛ), Індія

Найчастіше на отит хворіють діти дошкільного віку, дорослі хворіють значно рідше.

Синусит – запалення слизової оболонки навколоносових повітряних пазух, частіше всього лобної (фронтит) та верхньощелепної (гайморит). За даними літератури у близько 70 % хворих на ГРВІ розвивається запалення навколоносових пазух (синусит). На синусити хворіють близько 15 % населення.

Інфекції сечовивідних шляхів

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) – це інфекція, яка вражає частину сечовивідних шляхів. Коли інфекція вражає нижні сечові шляхи, відома як інфекція сечового міхура (цистит), а при ураженні верхніх сечовивідних шляхів відома як інфекція нирок (пієлонефрит).

У близько 150 мільйонів людей у світі щороку розвивають інфекції сечовивідних шляхів. Інфекції сечових шляхів частіше уражають жінок, ніж чоловіків. Інфекції сечовивідних шляхів можуть проявлятися різними симптомами і особливо поширені серед жінок, з частотою близько 3-9% серед молодих жінок і 20% у жінок віком понад 65 років. Інфекції сечовивідних шляхів можуть поширюватися в кров і викликати бактеріємію.

Гонорея

Гонорея – це інфекція, що передається статевим шляхом (ПСШ), збудником є бактерія *Neisseria gonorrhoeae*. На гонорею хворіють близько 0,8% жінок та 0,6% чоловіків. Від 33 до 106 мільйонів нових випадків реєструється щороку у світі.

## VI.2.2 Резюме результатів лікування

Цефіксим – це пероральний цефалоспорин третього покоління, який *in vitro* має бактерицидну активність щодо широкого спектру грампозитивних та грамнегативних організмів. Препарат використовується для лікування інфекційно-запальних захворювань, спричинених чутливими до цефіксиму мікроорганізмами. Цефіксим був запатентований у 1979 році, схвалений для медичного використання в США у 1989 році.

Порівняльні випробування вказують на те, що клінічна та бактеріологічна ефективність цефіксиму у дозах від 200 до 400 мг на добу співставима з ефективністю багаторазових доз ко-тримоксазолу (триметоприм + сульфаметоксазол) або з амоксициліном при гострій неускладненій інфекції сечовивідних шляхів, з амоксициліном, амоксициліном/клавулановою кислотою та цефаклором при гострих інфекціях нижніх дихальних шляхів, а також амоксициліном та цефроксидином у дорослих пацієнтів із гострим тонзилітом або фарингітом.

Кілька порівняльних досліджень у дітей із гострим середнім отитом демонструють співставиму ефективність цефіксиму у дозі 8 мг/кг на добу (у 2 прийоми або у вигляді одноразової добової дози), цефаклору у дозах від 20 до 40 мг/кг на день та амоксициліну у дозу 40 мг/кг на день у 3 розділених дози.

*R. Kiani, D. Johnson, B Nelson (1988)* проводили порівняльне багатоцентрове дослідження цефіксиму та амоксициліну при лікуванні інфекцій дихальних шляхів. Загалом 560 пацієнтів отримували лікування в двох подвійних сліпих, рандомізованих багатоцентричних дослідженнях порівняння безпеки та ефективності цефіксиму (400 мг вводять один раз на день) та амоксициліну (250 або 500 мг вводять три рази на день) для лікування бактеріальних інфекцій дихальних шляхів.

80% з 244 пацієнтів, які отримували лікування при інфекціях нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), мали гострий бронхіт. *Streptococcus pneumoniae* (13%), *Haemophilus influenzae* (28%) та *Escherichia coli* (10%) були патогенами, які найчастіше виділяли з мокротиння у цих пацієнтів. Серед оцінюваних пацієнтів з позитивними результатами бактеріологічного посіву на вихідному рівні сприятлива клінічна відповідь (одужання або покращення) була отримана у 100% пацієнтів, які отримували цефіксим (22 із 22), і у 96% пацієнтів, які

Цефіпракс-400, таблетки, вкриті п/о, 400 мг

ХАОМА ХЕЛС КЕАР ПРАЙВЕТ ЛІМІТЕД (ХХКПЛ), Індія

отримували амоксицилін (23 із 24). Бактеріологічні показники ерадикації становили 100% та 83% для цефіксиму та амоксициліну відповідно.

У дослідженні інфекцій верхніх дихальних шляхів (ІВДШ) було проліковано 316 пацієнтів із фарингітом (80%) або тонзилітом (14%). Бета-гемолітичний стрептокок групи А (69%) та *H. influenzae* (8%) були патогенами, які найчастіше виділяли із зразків горлових культур цих пацієнтів. Сприятливі клінічні результати були отримані у 99% пацієнтів оцінюваної групи, яка отримувала цефіксим (n = 73), і в 98% пацієнтів групи, яка отримувала амоксицилін (n = 66). Частота бактеріологічного знищення становила 93% та 100% відповідно.

*D.R.Edelstein et al (1993)* у дослідженні за участю 114 пацієнтів порівнювали ефективність та безпеку цефіксиму та амоксициліну при лікуванні гаймориту. Найпоширенішими збудниками були *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* та *viridans* групи стрептококів.

94% пацієнтів групи цефіксиму були виліковані порівняно з 96% групи амоксициліну. Резистентність до стафілококів була проблемою в обох групах.

Застосування антибіотика 1 раз на день дає можливість покращити прихильність пацієнтів до лікування. Цефіксим пропонує додаткову перевагу, покриваючи штами бактерій, що продукують бета-лактамазу і стійкі до багатьох пеніцилінів.

Цефіксим присутній у Орієнтовному переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я.

### VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування

Дані щодо безпеки та ефективності застосування цефіксиму у вагітних, жінок, що годують груддю та дітей віком менше 6 місяців обмежені.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

| Ризик  | Що відомо   | Запобіжні заходи  |
|--|---|---|
| Гіперчутливість (алергічна реакція на ін'єкцію препарату, що виникає в результаті попереднього контакту)           | Реакції підвищеної чутливості можуть виникати з або без попереднього застосування цефіксиму.<br>Частота виникнення реакцій невідома.<br>Реакції можуть бути від несерйозних до дуже серйозних.<br>Реакції гіперчутливості можуть призвести до шоку та смерті. | Немає специфічних засобів для запобігання виникнення алергічних реакцій (реакцій гіперчутливості).<br>Ризик виникнення алергічних реакцій може бути зменшений якщо не застосовувати препарат пацієнтам, у яких раніше були алергічні реакції на цефіксим або до будь-якого іншого цефалоспорину, пеніцилінів або до будь-яких допоміжних речовин. |
| Серйозні шкірні побічні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стивенса-Джонсона та лікарський | Реакції підвищеної чутливості можуть виникати з або без попереднього застосування цефіксиму.<br>Частота виникнення реакцій невідома.  | Немає специфічних засобів для запобігання виникнення важких шкірних побічних реакцій. У випадках серйозних шкірних побічних реакцій застосування цефіксиму слід припинити та  |

|   |  |  |
|---|--|--|
| шкірний висип з еозинофілією системними симптомами (DRESS)  | Реакції можуть бути від несерйозних до дуже серйозних.   | провести відповідне лікування.   |
| Ниркова токсичність (включаючи інтерстиціальний нефрит) при одночасному застосуванні з аміноглікозидними антибіотиками, петлевими діуретиками у високих дозах (наприклад, фуросемідом), особливо у пацієнтів з обмеженою функцією нирок | Частота виникнення реакцій невідома.   | Фуросемід, аміноглікозиди підвищують нефротоксичність препарату. Слід обережно застосовувати цефіксим з аміноглікозидними антибіотиками, петлевими діуретиками у високих дозах.  |
| Псевдомембранозний коліт  | Випадки коліту та псевдомембранозного коліту, асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі цефіксиму. Тяжкість цих захворювань може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю. | Важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефіксиму виникла діарея. Слід обміркувати припинення терапії цефіксимом та застосування відповідних засобів проти <i>Clostridium difficile</i> . Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід. |
| Гепатотоксичність   | Частота виникнення реакцій невідома.   | Слід моніторити показники функції печінки.   |
| Серйозні гематологічні ефекти (агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, нейтропенія)   | Імуноопосередкована гемолітична анемія спостерігалася у пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, включаючи цефіксим. Частота реакцій невідома.  | Слід моніторити показники крові.   |
| Порушення діагностичних тестів<br>Проби Кумбса,   | Частота виникнення реакцій невідома.   | Помилково позитивна реакція на глюкозу в сечі може виникати з розчинами  |

|   |   |   |
|---|---|---|
| позитивна реакція на глюкозу в сечі   |   | Бенедикта або Фелінга або з тест-таблетками сульфата міді, але не з тестами на основі ферментативних реакцій глюкозооксидази. Під час лікування цефалоспоринами повідомлялося про помилково позитивний прямий тест Кумбса, тому слід визнати, що позитивний тест Кумбса може бути обумовлений препаратом. |
| Збільшення протромбіну часу у пацієнтів, які отримують терапію антикоагулянтами | Сумісне застосування із антикоагулянтами може посилювати ефект антикоагулянтів та ризик кровотечі. Частота виникнення реакцій невідома. | Слід моніторити протромбіновий час.   |

**ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ**

Немає.

**ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ**

| <i>Ризик</i>  | <i>Що відомо</i>   |
|---|--|
| Застосування під час вагітності та годування груддю | Дослідження розмноження проводили на мишах та щурах у дозах, що перевищують дозу для людини у 400 разів, і не виявили жодних доказів порушення фертильності чи шкоди для плода через цефіксим. У кролика при дозах, що перевищують дозу для людини в 4 рази, не виявлено тератогенного ефекту; спостерігалася висока частота абортів та смерті матері, що є очікуваним наслідком відомої чутливості кроликів до індукованих антибіотиками змін у популяції мікрофлори кишечника. Не існує адекватних та добре контрольованих досліджень у вагітних. У період вагітності або годування груддю лікарський засіб потрібно застосовувати тільки у разі крайньої необхідності під наглядом лікаря. Дані щодо ембріотоксичності відсутні, проте слід уникати застосування лікарського засобу в I триместрі вагітності. Невідомо, чи проникає цефіксим у грудне молоко. |
| Застосування дітям до 12 років                      | Цефіксим-400, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, слід застосовувати дітям старше 12 років.  |

***VI.2.5 Резюме додаткових заходів із мінімізації ризиків відповідно до проблеми безпеки***

Цей препарат не має додаткових заходів щодо мінімізації ризику.

***VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку***

План післяреєстраційного розвитку для подальшого дослідження не було внесено, оскільки дослідження не проводяться та не плануються.

***VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.***

Не застосовується.