

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій МНН – цефтазидим

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Інфекції дихальних шляхів – найпоширеніші інфекційні захворювання людини [Фещенко Ю. И. Рациональная антибиотикотерапия больных с инфекциями нижних дыхательных путей / Ю. И. Фещенко, А. Я. Дзюблик // Украинский пульмонологический журнал. – 2009. – № 4. – С. 5–8.]. Вони становлять близько 18 % від загальної кількості випадків інфекційних хвороб [Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59.]. Особливо значущою проблемою є запалення легень. Щороку на запалення легень хворіє 2–3 % населення світу. У середньому від запалення легень в Україні трапляється є 10,5 смертельних випадків на 100 000 дорослого населення [Дзюблик Я. А. Особенности эпидемиологии негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей в Украине / Я. А. Дзюблик // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 4.].

Інфекції сечовивідних шляхів займають друге місце за поширеністю серед інфекційних захворювань. Протягом життя з цією проблемою стикаються близько 60 % жінок [Kunin SM. Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis. 1994; 18: 1–12; Ruden H, Gastmeier P, Dascher FD, Schumacher M. Nosocomial and community-acquired infections in Germany. Summary of the results of the First National Prevalence Study (NIDEP) // Infection. 1997;25:199-202.]. На такі інфекції хворіє багато дітей, особливо молодшого віку. Поширеність інфекцій сечовивідних шляхів серед дитячого населення становить 20–22 випадки на 1000 дітей [Stamm WE. Scientific and clinical challenges in the management of urinary tract infections. Am J Med 113(1A):1S–4S.].

Нейтропенічна лихоманка – це підвищення температури у пацієнтів із зниженою кількістю білих кров'яних тілець у крові, що спостерігається при ряді серйозних захворювань, зокрема онкологічних. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією у 80 % випадків пов'язана з розвитком інфекції. У зв'язку з високим ризиком розвитку загрожуючих життю бактеріальних інфекцій таким пацієнтам необхідне призначення антибіотиків [Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. Н. (Ред.). Практичний посібник з антиінфекційної хіміотерапії, 2007.].

Поширеною хірургічною патологією є запальні захворювання органів черевної порожнини. Якщо їх правильно і своєчасно не лікувати, вони призводять до серйозних ускладнень або навіть смерті пацієнтів. Так, гострий апендицит, гостра кишкова непрохідність, гостре запалення жовчовивідного міхура та інші гострі запальні захворювання органів черевної порожнини часто ускладнюються запаленням очеревини, смертність від якого коливається у межах від 10 % до 60 %, а при запаленні очеревини, що розвинулося під час перебування в стаціонарі, може сягати 90 % [Томнюк Н. Д. Перитонит как одна из причин летальных исходов / Н. Д. Томнюк, Е. П. Данилина,

*А. Н. Черных, А. А. Парно, К. С. Шурко / Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10.]*

Запалення м'якої мозкової оболонки сепсис (системний інфекційний запальний процес, що уражає багато органів і систем організму), є важкими інфекційними захворюваннями, що часто призводять до інвалідизації та смерті пацієнтів.

Поширеність сепсису у розвинених країнах знаходиться у межах 200–275 випадків на 100000 населення на рік. Кожен випадок сепсису несе для пацієнта загрозу смерті. Залежно від тяжкості процесу може помирати до 50–80 % таких хворих та навіть більше.

Запалення м'якої мозкової оболонки, спричинене бактеріями (бактеріальний менінгіт), входить до першого десятку причин смерті, пов'язаних з інфекційними захворюваннями. За даними МОЗ України, щорічно на гнійний менінгіт хворіє від 800 до 1200 дітей, з них 4–15 % помирає [Менінгококова інфекція та бактерійні менінгіти: клініка, діагностика та інтенсивна терапія: методичні рекомендації / [В. В. Кононенко, А. О. Руденко, С. О. Крамарев та ін.]. – К.: Ін-т епідем. та інфекц. хвороб ім. Л. В. Громашевського, 2004. – 32 с.]

На гнійно-запальні захворювання ЛОР-органів (ніс, вухо, горло) хворіє близько 75 % населення [Митрофанова, Н. Н. Клинико-эпидемиологические особенности гнойно-септических инфекций в оториноларингологическом отделении многопрофильного стационара г. Пензы / Н. Н. Митрофанова, В. Л. Мельников, Г. В. Ильина, С. Ю. Бабаев, Е. А. Гришина // Известия высших учебных заведений. Медицинские науки. – 2014. – № 2 (30). – С. 125–134.]. Гостре запалення середнього вуха складає 20–30 % випадків захворювань ЛОР-органів, найчастіше воно виникає у дітей (90 % дітей віком до 3-х років принаймні один раз перенесли гостре запалення середнього вуха) [Богомільський М. Р., Чистякова В. Р. Детская оториноларингология // Учебник для ВУЗов. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2011. – С. 78–95.]

Запальні захворювання шкіри, м'яких тканин та опорно-рухового апарату мають неабияке медико-соціальне значення через свою розповсюдженість та частий розвиток інвалідизуючих ускладнень. Показник поширеності гнійного запалення суглобів складає 2–10 випадків на 100 000 населення, а серед хворих на ревматоїдний артрит та осіб з суглобовими протезами ці значення досягають 30–40 та 40–68 на 100 000 осіб відповідно [Птушкин В. В. Современные возможности лечения фебрильной нейтропении / В. В. Птушкин, М. А. Волкова / РМЖ. – 1988. – № 22]. Смертність дітей від остеомиєліту (запалення кістки) коливається у межах від 2,7 % до 3,2 % [Притуло Л. Ф. Ретроспективный анализ диагностики и лечения острого гематогенного остеомиелита у детей с учетом клинико-anamnestических и микробиологических характеристик / Л. Ф. Притуло // Запорожский медицинский журнал. – 2012. – № 6.]

Введення антибіотиків з метою запобігання розвитку інфекційних ускладнень після хірургічних втручань дозволяє знизити частоту післяопераційної інфекції в середньому з 10 % до 1–2 %.

На сьогоднішній день у світі налічується близько 3 млн хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН). Діаліз (метод очищення крові), для них є важливим компонентом лікування. Перитонеальний діаліз (метод очищення крові через промивання черевної порожнини) з приводу ХНН отримує близько 100 000 людей у світі. При цьому у 20 % пацієнтів розвивається запалення очеревини (діалізний перитоніт), що є небезпечним ускладненням перитонеального діалізу [Тухманов Р. С. Постоянный перитонеальный диализ как эффективный способ лечения больных с терминальной

*стадией ХПН в амбулаторных условиях / Р. С. Тухманов, П. В. Астахов, В. И. Шумский // Альманах клинической медицины. – 2004. – № 7.]*

Причинним фактором усіх наведених захворювань є бактерії. Саме тому основна роль у їх лікуванні належить антибактеріальним препаратам, який знищують бактерії. Вчасне призначення ефективного антибактеріального препарату, яким є ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, є запорукою одужання пацієнтів, запобігання розвитку ускладнень та смерті пацієнтів, зменшенню економічного навантаження на суспільство.

## **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, розроблений у відповідності до оригінального препарату Fortum (Глаксо Сміт Кляйн С.П.А, Італія). Дані про ефективність та безпеку ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, ґрунтуються на результатах клінічних досліджень та тривалому досвіді застосування у медичній практиці діючої речовини препарату – цефтазидиму.

При застосуванні цефтазидиму за рекомендованими схемами 53 пацієнтам з різними інфекціями (запалення, інфекціями м'яких тканин, кісток та суглобів, сечовивідної системи, ЛОР-органів, черевної порожнини) у 39 (73,5 %) пацієнтів було відзначено одужання, у 4 (7,5 %) – покращення [*Giamarellou H, Perdikaris G, Galanakis N, Davoulos G, Mandragos K, Sfikakis P. Pefloxacin versus ceftazidime in the treatment of a variety of gram-negative-bacterial infections. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Aug;33(8):1362-7].*

Результати клінічних досліджень свідчать про високу ефективність схем, що включають поєднання цефтазидиму з іншими антибактеріальними лікарськими засобами широкого спектру дії, для лікування запалення легень, що розвинулося під час перебування на стаціонарному лікуванні, спричиненої бактеріями, що є нечутливими до більш ніж одного антибактеріального засобу [*Amonova DS, Ibadova DN. Clinical and bacteriological efficiency of two modes of ceftazidim and aminkacin dosing in patients with ventilator-associated pneumonia Lik Sprava. 2011 Jan-Mar;(1-2):110-7].* У клінічному дослідженні 21 пацієнту з запаленням легень, що розвинулося під час перебування на стаціонарному лікуванні було призначено цефтазидим у поєднанні з левофлоксацином. Клінічне одужання відзначено у 81 % пацієнтів. Переносимість лікування хороша [*Bassetti M1, Righi E, Rosso R, Mannelli S, Di Biagio A, Fasce R, Pallavicini FB, Marchetti F, Viscoli C. Efficacy of the combination of levofloxacin plus ceftazidime in the treatment of hospital-acquired pneumonia in the intensive care unit Int J Antimicrob Agents. 2006 Dec;28(6):582-5].*

У порівняльному дослідженні за участю 299 дітей з інфекціями сечовивідної системи, зокрема з пієлонефритом (бактеріальним запаленням нирки і верхніх сечовивідних шляхів), вивчали ефективність цефепіму та цефтазидиму. Хороший та задовільний клінічний результат отримано у 93 % обох груп [*Cefepime and ceftazidime are equally safe and efficacious treatment for pyelonephritis in pediatric patients. (Schaad UB, Eskola J, Kafetzis D, Fishbach M, Ashkenazi S, Syriopoulou V, Boulesteix J, De Pril V, Grès JJ, Rollin C. Cefepime vs. ceftazidime treatment of pyelonephritis: a European, randomized, controlled study of 300 pediatric cases. European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) Pyelonephritis Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1998 Jul;17(7):639-44].*

30 пацієнтів із важкою, некротизуючою формою запалення вуха отримували лікування цефтазидимом та ципрофлоксацимом. Хорошого клінічного результату було досягнуто у

всіх випадках [Pulcini C, Mahdyoun P, Cua E, Gahide I, Castillo L, Guevara N. *Antibiotic therapy in necrotising external otitis: case series of 32 patients and review of the literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Dec;31(12):3287-94. doi: 10.1007/s10096-012-1694-7.].

У дослідженні різних схем терапії бактеріального запалення м'якої мозкової оболонки 100 пацієнтів віком від 1 місяця до 15 років отримували цефтазидим та хлорамфенікол з ампіциліном. 88 % пацієнтів, що лікувалися цефтазидимом, одужали, у 2 % відзначено покращення [Rodriguez WJ, Puig JR, Khan WN, Feris J, Gold BG, Sturla C *Ceftazidime vs. standard therapy for pediatric meningitis: therapeutic, pharmacologic and epidemiologic observations Pediatric Infectious Disease.* 01 Jul 1986,5(4):408-415.]. При застосуванні цефтазидиму 29 дорослим пацієнтам із бактеріальним запаленням м'якої мозкової оболонки одужання або значне покращення відзначено у 75,9 % випадків [Norrby SR. *Role of cephalosporins in the treatment of bacterial meningitis in adults. Overview with special emphasis on ceftazidime. Am J Med.* 1985 Aug 9;79(2A):56-61.].

У клінічному дослідженні ефективності схем лікування, що включали цефтазидим у поєднанні з глікопептидним антибіотиком, у пацієнтів із запаленням очеревини, пов'язаним з постійним перитонеальним діалізом (очищенням крові через промивання черевної порожнини), з 195 епізодів запалення очеревини лікування було успішним у 95 % випадків, спричинених грампозитивними бактеріями [Schaefer F, Klaus G, Müller-Wiefel DE, Mehls O, *Mid-European Pediatric Peritoneal Dialysis Study Group (MEPPS). Intermittent versus continuous intraperitoneal glycopeptide/ceftazidime treatment in children with peritoneal dialysis-associated peritonitis. J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 136–45.].

Наведені дані свідчать про ефективність та безпеку цефтазидиму при його медичному застосуванні при захворюваннях, які є показаннями до медичного застосування ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій.

### **VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування**

Тривалий досвід застосування діючої речовини цефтазидим, що входить до складу препарату ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції.

Разом із тим, наявні дані щодо лікування цефтазидимом вагітних обмежені. Хоча дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, розвиток плоду та немовлят, призначати препарат вагітним слід тільки тоді, коли користь від його застосування переважає можливий ризик.

ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій можна застосовувати у період годування груддю. Цефтазидим виділяється у грудне молоко у невеликих кількостях, але при застосуванні рекомендованих лікувальних доз впливу на немовля, яке знаходиться на грудному годуванні, не очікується.

Не встановлені дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату шляхом постійного внутрішньовенного введення у немовлят та дітей віком  $\leq 2$  місяців.

Літнім людям з гострими інфекціями, доза введеного на добу цефтазидиму не повинна перевищувати 3 г, оскільки у них уповільнюється виведення цефтазидиму з організму. Особливо це стосується людей віком від 80 років.

## VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості	У пацієнтів із підвищеною чутливістю до цефтазидиму або до інших компонентів препарату, а також до цефалоспоринових антибіотиків, можуть розвиватися алергічні реакції при застосуванні препарату. Такі реакції можуть мати тяжкий перебіг, повідомляли про смертельні випадки.	Перед початком лікування слід визначити наявність у пацієнта в минулому тяжких реакцій гіперчутливості до цефтазидиму, цефалоспоринових антибіотиків або інших бета-лактамних антибіотиків. Протипоказано застосовувати ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, пацієнтам із підвищеною чутливістю до цефтазидиму або до інших компонентів препарату, підвищеною чутливістю до цефалоспоринових антибіотиків, у випадках, якщо пацієнти раніше мали тяжкі алергічні реакції (наприклад, анафілактичні реакції) до інших бета-лактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми). У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефтазидимом слід негайно припинити та розпочати відповідні невідкладні заходи.
Токсичний вплив на нирки при одночасному застосуванні ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, з антибіотиками-аміноглікозидами,	Одночасне застосування високих доз цефтазидиму з нефротоксичними препаратами, такими як антибіотики групи аміноглікозидів, сечогінні (наприклад, фуросемід), може несприятливо впливати на функцію нирок.	При призначенні цефтазидиму з діуретиками, аміноглікозидами слід враховувати можливість токсичного впливу на нирки та ретельно стежити за станом функції нирок пацієнтів.

<p>сильнодіючими сечогінними препаратами (наприклад, фуорсемідом)</p>	<p>з</p>	
<p>Антибіотикасоційована діарея та псевдомембранозний коліт</p>	<p>При застосуванні антибіотиків, у тому числі цефтазидиму, повідомлялося про випадки ураження кишечника – псевдомембранозного коліту. Псевдомембранозний коліт може бути різного ступеня тяжкості: від легкого до такого, що загрожує життю.</p>	<p>Стежити за станом пацієнта під час лікування. При виникненні частого стулу під час лікування цефтазидимом враховувати, що причиною її може бути псевдомембранозний коліт. У разі тривалої та значної діареї або якщо у пацієнта виникають спазми у животі лікування слід припинити, провести подальше обстеження пацієнта та при необхідності призначити специфічне лікування <i>Clostridium difficile</i> (збудник псевдомембранозного коліту).</p>
<p>Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів при тривалому застосуванні цефтазидиму</p>	<p>Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування препаратом може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад, <i>Candida</i>, <i>Enterococci</i>), що проявляється розвитком інфекцій, зокрема молочниці.</p>	<p>Дотримуватися рекомендованих схем лікування препаратом. Контролювати стан хворого під час лікування. При розвитку інфекцій, спричинених нечутливими мікроорганізмами, може бути необхідним припинення лікування або вживання інших необхідних засобів.</p>
<p>Токсичний вплив на нервову систему у пацієнтів з нирковою недостатністю</p>	<p>Цефтазидим виводиться нирками, тому при зниженні їхньої видільної функції відбувається накопичення препарату в організмі, що призводить до токсичних впливів на нервову систему. У таких випадках можуть виникати наступні симптоми: судоми, мимовільні м'язові скорочення, тремор, порушення свідомості.</p>	<p>Пацієнтам з нирковою недостатністю дозу цефтазидиму слід зменшувати відповідно до ступеня ураження нирок. При виникненні передозування концентрацію цефтазидиму у сироватці крові можна зменшити методами позаниркового очищення крові (шляхом гемодіалізу або</p>

		перитонеального діалізу)
Серйозні побічні реакції з боку шкіри	При застосуванні цефтазидиму можливе виникнення серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.	Перед початком лікування слід визначити наявність у пацієнта в минулому тяжких реакцій гіперчутливості до цефтазидиму, цефалоспоринових антибіотиків або інших беталактамних антибіотиків. Протипоказано застосовувати ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, пацієнтам із підвищеною чутливістю до цефтазидиму або до інших компонентів препарату, підвищеною чутливістю до цефалоспоринових антибіотиків, у випадках, якщо пацієнти раніше мали тяжкі алергічні реакції (наприклад, анафілактичні реакції) до інших беталактамних антибіотиків (пеніциліни, монобактами та карбапенеми). Ретельно стежити за станом пацієнтів у процесі лікування.
Розлади з боку кровоносної системи боку кровоносної системи (еозинофілія, тромбоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз, гемолітична анемія та агранулоцитоз)	Ускладнення з боку кровоносної системи, що описані в літературі, носили транзиторний характер та легкий перебіг.	Контролювати стан хворого під час лікування.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Вплив на результати діагностичних	У період застосування цефтазидиму деяких

досліджень	діагностичних тестів (тест Кумбса, методики, що базуються на відновленні міді – тести Бенедикта, Фелінга, «Клінітест») можуть бути викривленими.
------------	--

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, вагітним жінкам	Дані щодо лікування цефтазидимом вагітних обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, розвиток плоду та новонародженого. Призначати препарат вагітним слід тільки тоді, коли користь від його застосування переважає можливий ризик.
Введення ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, шляхом постійної внутрішньовенної інфузії немовлятам та дітям віком $\leq 2$ місяців	Безпека та ефективність застосування препарату шляхом постійної внутрішньовенної інфузії у немовлят та дітей віком $\leq 2$ місяці не встановлені.
Введення ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, шляхом постійної внутрішньовенної інфузії дітям, маса тіла яких $< 4$ кг, із порушеною функцією нирок	Безпека та ефективність застосування препарату шляхом постійного внутрішньовенного введення дітям, маса тіла яких $< 40$ кг, із порушеною функцією нирок не встановлені. Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування. Якщо дітям із порушеною функцією нирок необхідно застосувати препарат шляхом постійної внутрішньовенної інфузії, слід кліренс креатиніну скоригувати відповідно до площі поверхні тіла дитини або маси тіла.

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

Для ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, не передбачено додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Дослідження ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.



## **ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ**

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Не застосовно. ПУР надається вперше.