

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

для лікарського засобу

ЦЕФОСУЛЬБІН®, порошок для розчину для ін'єкцій, 0,5 г/0,5 г

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Інфекції дихальних шляхів (верхніх і нижніх відділів)

Фарингіт – гостре або хронічне запалення слизової оболонки глотки. Близько 616 мільйонів випадків бактеріального запалення цього захворювання фіксується щороку у всьому світі.

Тонзиліт – це хронічний запальний процес в області піднебінних мигдалин. У різних регіонах України на частку гострого запалення доводиться 3-7% від загального числа зареєстрованих захворювань і від 17 до 42% всіх інфекційних форм¹.

Синусит (синоніми: синуїт, риносинусит) – запалення слизової оболонки однієї або декількох придаткових пазух носа. В Україні показник поширеності досяг 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність 5–15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону^{2,3}.

Бронхіт – захворювання дихальної системи, при якому в запальний процес втягуються бронхи. Поширеність хронічного запалення становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому⁴. Захворюваність хронічного запалення бронхів в Україні становить приблизно 182,5-192,8 на 100 тис. дорослого населення⁵.

Пневмонія – гостре інфекційне захворювання, яке характеризується осередковим ураженням респіраторних відділів легень. Захворюваність складає в середньому від 10-13,8 на 1000 населення. Ця патологія займає 30-40% від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності – 0,33%. Поширеність в Україні складає більш як 400 на 100 тис. населення. Запалення легенів займають четверте місце серед причин смерті⁶.

Інфекції сечовивідних шляхів (верхніх і нижніх відділів)

Інфекція сечовивідних шляхів (ІСШ) - синдром, що включає в себе гострі інфекції верхніх і нижніх шляхів, які вивидять сечу, чоловічих статевих органів і безсимптомну наявність бактерій у сечі.

Пієлонефрит - інфекційне захворювання з переважним ураженням основної частини системи нирок. Захворюваність в дитячому віці становить 7,3-27,5 випадків на 1 000, у

-
- ¹ Грип та гострі респіраторні вірусні інфекції: адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2014. 109 с. [Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 499 від 16.07.2014 р /Реєстр медико-технологічних документів. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_499_GRYP/2014_499AKN_GRYP_GRI.pdf (дата звернення 04.10.17)
 - ² Гострий риносинусит: уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: 2016. 41 с. [Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р. /Реєстр медико-технологічних документів. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/57-hostri-zapalni-zakhvoriuvannia-verkhnikh-dykhalnykh-shliakhiv-ta-vukha> (дата звернення 04.10.17)
 - ³ Гострий риносинусит : адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. ДП «ДЕЦ МОЗ України. 2016. 218 с. [Інтернет ресурс] : наказ МОЗ України № 85 від 11.02.2016 р /Реєстр медико-технологічних документів. URL: <http://mtd.dec.gov.ua/index.php/uk/reiestr-mtd/item/57-hostri-zapalni-zakhvoriuvannia-verkhnikh-dykhalnykh-shliakhiv-ta-vukha> (дата звернення 04.10.17).
 - ⁴ Хронічне обструктивне захворювання легені : адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. 2013. 146 с. / Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.13. URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2013_555_HOZL/2013_555hozl_ykpm.pdf (дата звернення: 04.08.17).
 - ⁵ Хронічний бронхіт і його загострення: погляд на проблему /О. Я. Дзюблик та ін. *Укр. пульмонолог. журнал.* 2015, № 3, С. 44–48
 - ⁶ Регеда М.С., Регеда М.М., Фурдичко Л.О. Пневмонія: Монографія. Вид. шосте, доп. та перероб. Львів, 2012. С. 162

дорослих - 0,82-1,46 на 1 000⁷. Щорічно реєструється до 1,3 млн. нових випадків гострого запалення⁸. Поширеність - 1% населення. Жінки хворіють в 2-5 разів частіше за чоловіків в будь-якому віці, дівчатка у віці від 2 до 15 років - в 6 разів частіше хлопчиків. У чоловіків це запальне захворювання частіше виникає в літньому віці внаслідок доброякісного розростання тканин передміхурової залози, і поширеність його вище, ніж у жінок (15-30% проти 5-6%).

Цистит - запалення слизової оболонки сечового міхура. Третина дорослого населення переносять, принаймні, один епізод гострого запалення протягом життя. 25-35% жінок у віці 20-40 років протягом одного року мають один епізод запалення слизової оболонки сечового міхура (0,5-0,7 епізоду на 1 жінку в рік)⁹.

Перитоніт, холецистит, холангіт та інші інфекції черевної порожнини

Перитоніт - запалення черевної порожнини, гостре або хронічне, що супроводжується місцевими та загальними симптомами і порушенням функцій життєво важливих органів і систем організму¹⁰. Летальність при цьому захворюванні завжди залишалася однією з найвищих і досягала при післяопераційних хірургічних запаленнях черевної порожнини 55-90%.

Гострий холецистит - гостре запальне захворювання жовчного міхура. Захворювання жовчного міхура і жовчовивідних шляхів - поширена патологія внутрішніх органів. В останні роки захворюваність на гостре запалення жовчного міхура в країні зросла в 5 разів. Видаленню жовчного міхура піддається щорічно від 350 000 до 500 000 чоловік, летальність при цьому близька до 1,5%.

Холангіт - запальне захворювання поза- і внутрішньопечінкових жовчних шляхів, що має гострий або хронічний рецидивуючий перебіг¹¹. Захворювання відзначається серед представників всіх рас, але так зване азіатське запалення частіше зустрічається в країнах Південно-Східної Азії. Найбільш часто дана патологія виникає серед дорослих, середній вік виникнення становить 50-60 років. Захворювання зустрічається приблизно з однаковою частотою серед чоловіків і жінок. Це важке захворювання, що має досить високий ризик летального результату, який за даними різних авторів варіює від 13% до 88%¹².

Септицемія

Сепсис - генералізоване запальне захворювання всього організму, що виникає в результаті циркуляції в крові чужорідних мікроорганізмів і продуктів їх життєдіяльності.

Сепсис - одна з основних причин захворюваності і смертності новонароджених. Дані по поширеності сепсису в різних країнах значно варіюють: у США - 300 випадків на 100 000 населення, у Франції - 95 випадків на 100 000 населення, в Австралії і Новій Зеландії - 77 на 100 000 населення¹³. Вітчизняні дані відсутні.

Менінгіт

Менінгіт - запалення оболонок головного мозку і спинного мозку. У світі реєструють 3-10 випадків запалення оболонок мозку, яке викликане таким мікроорганізмом як менінгокок, на 100 000 населення. Найбільш часто вражає новонароджених (середня частота близько

7 Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования / под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с

8 Рафальский В.В., Страчунский Л.С., Кречикова О.И. И соавт. Резистентность возбудителей амбулаторных инфекций мочевыводящих путей по данным многоцентровых микробиологических исследований УТИАР-I и УТИАР-II // Урология. – 2004. – No2. – С.1-5

9 Hooton T.M., Scholes D., Hughes J.P. et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol.335. – P.468-474]. Щорічно має місце 26-36 млн. випадків гострого циститу [Лоран О.Б., Синякова Л.А., Косова И.В.. Лечение и профилактика хронического рецидивирующего цистита у женщин // Consilium medicum. – 2004. – Т.6, No7. – С. 460-466

10 Перитонит, Попов В.А., М.Медицина, 1987г.; Хирургические болезни, 2-е издание М.И. Кузин ред., М. Медицина, 1995г.

11 <http://old.smed.ru/guides/43964/doctor/#article>

12 <http://old.smed.ru/guides/43964/doctor/#article>

13 <http://www.medsecret.net/ginekologiya/neotlozhnye-sostoyaniya/159-sepsis-i-septicheskij-shok>

400 на 100 тис. на рік) і дітей до 2 років (близько 20 на 100 тис. на рік), в меншій мірі - дорослих: 1-2 на 100 тис. на рік¹⁴.

Летальність залишається неприйнятно високою, перебуваючи в межах 10-25% в розвинених країнах і досягаючи 54-70% в країнах з обмеженими ресурсами¹⁵. До 5-40% пацієнтів, які перенесли це захворювання, можуть мати серйозні наслідки, що істотно знижують якість життя¹⁶.

Інфекції шкіри та м'яких тканин

Інфекційні захворювання м'яких тканин (ІЗМТ) - інфекції, що вражають органічні ділянки шкіри та порушують цілісність шкіряних покривів, є одним з найбільш частих видів інфекцій¹⁷.

У 2004 році у Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великобританії 1,3 мільйона пацієнтів були госпіталізовані з приводу таких інфекцій, в тому числі з-за структурних змін у підшкірно-жировому шарі шкіри людини, що призводять до порушення мікроциркуляції крові і відтоку лімфи (52,7%), локальної хірургічної інфекції (15,8 %), ураження нижніх кінцівок при підвищеному рівні цукру крові (15,3%), змертвіння м'яких тканин на місцях, що містяться між виступаючими частинами скелета та поверхнею постілі в ослаблених та тяжкохворих, що тривалий час перебувають у нерухомому положенні (12 %). В Україні частота захворювання становить від 480 до 700 тис. пацієнтів на рік. Щороку в Україні звертаються за допомогою близько 1,5 млн хворих із тривалими дефектами тканин, що дуже погано загоюються; близько 500 тис. хворих із синдромом ураження нижніх кінцівок при підвищеному рівні цукру крові¹⁸.

Інфекції кісток та суглобів

Серед інфекційних захворювань кісток основне місце займає остеомієліт. Остеомієліт – інфекційне захворювання кісткової тканини. Це захворювання може розвиватися в будь-яких кістках, в тому числі в тілах хребців і в кістках обличчя, але частіше уражаються стегнова і великогомілкова кістки, особливо ті відділи кісток, які забезпечують їх зростання в довжину. Гостре запалення кісткової тканини спостерігається, за даними літератури, досить часто і становить 10 - 30 % серед гнійно-запальних захворювань у дітей. Інвалідність у дітей з ускладненим перебігом та його вторинними наслідками значна – до 30%.

Інфекційний артрит - інфекція рідини і тканин суглоба, зазвичай викликається бактеріями, але також вірусами або грибами. Щорічна частота бактеріального запалення тканин суглобу становить 2-10 випадків на 100 000 населення, а серед хворих на системне захворювання сполучної тканини з переважним ураженням дрібних суглобів і людей, що мають клапанні протези, ці значення досягають 30-70 на 100 000. Частота летальних випадків при бактеріальному запаленні істотно не змінилася за останні 25 років і становить 5-15%.

Запальні захворювання органів малого таза, ендометрити, гонорея та інші інфекції статевих органів.

Урогенітальні інфекції - інфекції, що викликають запальні захворювання в статевій і сечовивідній системах чоловіків і жінок.

Симптоми можуть бути дуже різними, в залежності від збудника інфекції. Наприклад, запалення, що викликає такий мікроорганізм як гонокок, є одним з найбільш поширених захворювань, що передаються статевим шляхом. В Сполучених Штатах фіксується більш

14 Mace S.E. (2008) Acute bacterial meningitis. Emergency Medicine Clinics of North America, vol. 26, no 2, pp. 281–317

15 Wall E.C., Cartwright K., Scarborough M., Ajdukiewicz K.M., Goodson P., Mwambene J., Zijlstra E.E., Gordon S.B., French N., Faragher B., Heyderman R.S., Lalloo D.G. (2013) High mortality amongst adolescents and adults with bacterial meningitis in sub-Saharan Africa: an analysis of 715 cases from Malawi. PLoS ONE, vol. 8, no 7.

16 Busl K.M., Bleck T.P. (2013) Bacterial infections of the central nervous system. Current Infectious Disease Reports, vol. 15, no 6, pp. 612–630

17 В.Б.Белобородов, Т.Н.Кузьменко Российская медицинская академия последипломного образования, Москва. Практические рекомендации по диагностике и лечению инфекций кожи и мягких тканей, встречающихся в амбулаторной практике. Справочник поликлинического врача. 2006;05

18 <http://health-ua.com/article/25091-nfektc-shkri--myakih-tkanin--suchasn-poglyadi--strategiya-antibiototerap>

ніж 800 000 такої інфекції щороку¹⁹. Це захворювання характеризується ураженням переважно слизових оболонок сечостатевого органів. Спостерігаються також і ураження слизової порожнини носа, рота, очей і прямої кишки. Ураження очей, викликане цим мікроорганізмом у новонароджених дітей з'являється в результаті попадання гонококів в очі під час проходження голівки плоду через родові шляхи інфікованої матері. У 2,7% обстежених новонароджених виділені гонококи з слини і шлункового вмісту. Інфекції в порожнині рота і носа реєструються у 7% чоловіків-гомосексуалістів і у 45-95% жінок²⁰. Ендометрит - запальний процес, що розташований в поверхневому шарі матки. Гостре запалення діагностують в 2,1% випадків всіх гінекологічних захворювань. У структурі запальних захворювань внутрішніх статевих органів зустрічається в 0,9% випадків²¹.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

2007 році було проведено дослідження з метою порівняння безпеки та ефективності комбінованого лікування цефоперазоном та сулбактамом порівняно з кліндаміцином та гентаміцином у лікуванні внутрішньочеревних захворювань. До цього дослідження були залучені 76 пацієнтів, що лікувались у Медичному університеті короля Георга на кафедрі хірургії. 47 пацієнтів приймали цефоперазон-сулбактам, а 29 пацієнтів – кліндаміцин та гентаміцин. Тридцять три пацієнти (70%), що приймали цефоперазон-сулбактам, та 15 пацієнтів (52%), що приймали кліндаміцин та гентаміцин, вилікувались від інфекції, не мали рецидивів протягом 1 місяця після закінчення лікування, та не вживали будь-яких інших антибіотиків протягом періоду спостереження (P = 0,17).

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Не існує доказів того, що результати лікування будуть відрізнятися у пацієнтів іншої раси, статі, віку. Препарат ефективно застосовують немовлятам. Однак всебічних досліджень застосування недоношеним немовлятам або новонародженим не проводилося. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенціальну користь та можливий ризик терапії.

Препарат проникає крізь плацентарний бар'єр. Лікування вагітних проводять лише тоді, коли можлива користь для матері переважає потенційний ризик для плода.

У грудне молоко виділяється тільки невелика частка введеної дози сульбактаму та цефоперазону. Хоча обидві складові препарату проникають у незначній кількості в грудне молоко, препарат слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Підвищення чутливості препарату (включаючи швидко розвиваючу реакцію розвитком	до з Існують повідомлення про розвиток тяжких, а інколи і летальних реакцій підвищеної чутливості у пацієнтів, які отримували терапію антибіотиками. Виникнення таких реакцій більш імовірно в осіб з відомою підвищеною чутливістю до багатьох алергенів в анамнезі.	Застосування комбінованого препарату протипоказане пацієнтам з підвищеною чутливістю на антибіотики, такі як сульбактам, пеніциліни чи цефалоспорины в анамнезі.

19 Серов В.Н., Баранов И.И. Лечение урогенитальных инфекций у женщин в современных условиях // РМЖ. 2004. №8. С. 564

20 <http://medpuls.net/guide/dermatovenereology/lechenie-gonorei>

21 <http://www.medsecret.net/ginekologiya/vospalenie/113-endometrit>

<p>небезпечного зниження артеріального тиску та тяжкі форми відшарування шкіри з ускладненнями з боку шкіри та слизових оболонок (Гіперчутливість (включаючи анафілаксію та серйозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз))</p>	<p>Підвищена чутливість може проявлятися у вигляді висипань на шкірі, набряку підшкірної клітковини, різкого зниження артеріального тиску, швидким розвитком ускладнень з боку шкіри та слизових оболонок, відшаруванням шкіри.</p>	<p>У випадку виникнення підвищеної чутливості при застосуванні препарату, слід припинити його застосування та звернутися до лікаря. Приймайте цей препарат як це зазначено в інструкції для медичного застосування або відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічної реакції.</p>
<p>Часті випорожнення на фоні прийому ліків антибіотиків (Суперінфекція, включаючи <i>Clostridium difficile</i>-асоційовану діарею (CDAD))</p>	<p>Найчастішими побічними ефектами препарату, як і інших антибіотиків, були прояви з боку травного тракту у вигляді частих випорожнень (діареї), нудоти і блювання, запалення кишечника, підвищеної чутливості слизової оболонки порожнини рота. Як і при застосуванні інших антибіотиків, тривале лікування препаратом може призвести до посиленого росту резистентної мікрофлори. Тяжкість проявів може коливатися від помірних випорожнень до летального запалення товстого кишечника. Лікування антибактеріальними засобами пригнічує нормальну флору товстої кишки, що призводить до посиленого росту такого мікроорганізму як <i>C. Difficile</i>, який в подальшому продукує токсичні речовини.</p>	<p>У процесі лікування необхідно ретельно контролювати стан пацієнтів. При появі небажаних явищ, необхідно припинити використання препарату і звернутися за медичною допомогою. Приймайте цей препарат як це зазначено в інструкції для медичного застосування або відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічної реакції.</p>
<p>Однчасне застосування з такою групою антибіотиків, як аміноглікозиди (Однчасне застосування з аміноглікозидами)</p>	<p>Змішування препарату з антибіотиками групи аміноглікозидів в одному шприці призводить до взаємної інактивації; якщо ці групи антибактеріальних агентів повинні бути застосовані одночасно, то вводити їх потрібно в різні місця з інтервалом в 1 годину. Препарат підвищує ризик розвитку токсичного впливу на нирки антибіотиків групи аміноглікозидів та</p>	<p>У випадку одночасного застосування з антибіотиками групи аміноглікозидів необхідно контролювати функції нирок та печінки упродовж усього курсу лікування. Не змішувати препарат з іншими антибіотиками в одному шприці.</p>

	препарату, що вивидить сечу, такого як фуросемід.	Приймайте цей препарат як це зазначено в інструкції для медичного застосування або відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічної реакції.
Небезпечні порушення з боку крові та виникнення кровотечі (Небезпечні гематологічні порушення та кровотеча)	Лікування може призводити до розвитку дефіциту вітаміну К. Механізм цього явища, ймовірно, пов'язаний із пригніченням кишкової мікрофлори, що в нормі синтезує даний вітамін. Зустрічалися випадки незначного зменшення кількості клітин крові, зниження рівня гемоглобіну, подовження часу зсідання крові.	Необхідно контролювати час згортання крові, проводити розгорнутий загальний аналіз крові, за необхідності призначити прийом вітаміну К. Приймайте цей препарат як це зазначено в інструкції для медичного застосування або відповідно до рекомендацій лікаря, це дозволить мінімізувати ризик розвитку побічної реакції.

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Застосування пацієнтів порушеннях печінки	у при функції Препарат значною мірою виділяється з жовчю. У пацієнтів із хворобами печінки та/або закупоркою жовчовивідних шляхів період знаходження лікарського засобу в крові подовжується, а виділення із сечею збільшується. Необхідно періодично перевіряти, чи не виникли під час тривалого лікування прояви порушень функцій систем органів, включаючи порушення функції печінки. У випадках тяжкої закупорки/обструкції жовчовивідних шляхів, тяжких хвороб печінки або при наявності супутніх порушень функції нирок може бути необхідною корекція дози.
Застосування пацієнтів порушеннях нирок	у при функції Препарат підвищує ризик розвитку токсичного впливу на нирки антибіотиків групи аміноглікозидів та препарату, що вивидить сечу, такого як фуросемід. Слід бути готовими до періодичних проявів порушень діяльності нирок. Це особливо стосується новонароджених, зокрема недоношених, а також інших немовлят. Необхідно періодично перевіряти, чи не виникли під час тривалого лікування прояви порушень функцій нирок.
Передозування	Передозування препарату може спричинювати прояви, що являють собою посилені побічні ефекти. Високі концентрації у спинномозковій рідині можуть спричинювати неврологічні реакції, зокрема судоми.

	Важливо притримуватися рекомендованої дози лікарем відповідно до дозування, що зазначено в інструкції для медичного застосування.
Застосування для лікування немовлят	<p>Препарат може суттєво знижувати запас концентрації такого білку крові як альбумін; при лікуванні новонароджених із підвищеним рівнем білірубіну підвищує ризик розвитку тяжкого порушення центральної нервової системи. Препарат ефективно застосовують немовлятам. Однак всебічних досліджень застосування недоношеним немовлятам або новонародженим не проводилося. Тому перед початком лікування недоношених немовлят або новонароджених слід ретельно оцінити потенціальну користь та можливий ризик терапії.</p> <p>Необхідно періодично перевіряти, чи не виникли під час тривалого лікування прояви порушень функцій систем органів, включаючи порушення функції нирок, печінки та кровотворної системи.</p>

Відсутня інформація.

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності	Препарат проникає крізь плацентарний бар'єр. Лікування вагітних проводять лише тоді, коли можлива користь для матері переважає потенційний ризик для плода.
Застосування у період годування груддю	У грудне молоко виділяється тільки невелика частка введеної дози препарату. Слід з обережністю призначати жінкам, які годують груддю.

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

В якості основного заходу з мінімізації ризиків для даного препарату передбачається наявність інструкції для медичного застосування, які містять інформацію про те, як застосовувати лікарський засіб, про ризики й рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи щодо мінімізації ризиків. Цей препарат не має додаткових заходів щодо 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

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.1	21.12.2018	Зміни відсутні	Зміни опису огляду епідеміології захворювання та резюме проблем безпеки у VI частині.