

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

**ТРИКСІЛОР,
таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг
(Цефіксим)****VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання*****Інфекції верхніх дихальних шляхів.***

Гострий середній отит - це гостре запалення середнього вуха. Причиною гострого середнього отиту є порушення імунного захисту слизової оболонки верхніх дихальних шляхів і середнього вуха, що виникає в результаті переохолодження, гострих респіраторних та інших інфекційних хвороб, травм середнього вуха. Серед всіх захворювань вуха частота гострий середній отит – запалення середнього вуха становить 25–30 %. Найчастіше гострий середній отит виникає у дітей до 5 років, рідше – у дітей до 14 років і досить рідко – в осіб літнього віку. У віці до 1 року 62 % дітей переносять гострий середній отит один раз і 17 % дітей – 3 і більше разів. До 3, 5 і 7 років на отит хворіють 83 %, 91 % і 93 % дітей відповідно. Серед 20 найбільш частих діагнозів, що визначаються отоларингологами, гостре запалення вуха у варіанті гострого середнього отиту виявляється у 7,1 % випадків.

Синусит - це запалення слизової оболонки навколоносових пазух, яке викликається вірусами, бактеріями, грибками або провокується алергічними процесами. До 15 % дорослого населення у світі страждають різними формами синуситів, у дітей гострий синусит зустрічається частіше. Гострий синусит - один із 10 найбільш поширених діагнозів в амбулаторній практиці. Він займає 5 місце серед захворювань, з приводу яких призначаються антибіотики. На думку вчених в структурі захворювань ЛОР-стаціонарів синусит становить від 15 до 36 %.

Фарингіт - це - гостре запалення слизової оболонки глотки, яке є проявом гострих респіраторних вірусних інфекцій, а так само виникає як самостійне захворювання при вдиханні холодного чи забрудненого повітря, куріння, зловживання спиртними напоями. Інфекційний фарингіт може бути спровокований різноманітними мікробами (стрепто-, стафіло-, пневмококи, а також вірусами грипу, аденовірусами, грибками). Іноді фарингіт розвивається внаслідок поширення інфекції з якого-небудь вогнища запалення, прилеглого до глотки. Так розвивається фарингіт при синуситі, риніті, карієсі зубів. Так, за даними дослідників, бета-гемолітичний стрептокок групи А є причиною гострого фарингіту у 30-40 % дітей, а у дорослому віці даний збудник підтверджується тільки у 15-20 % випадків; вірусна інфекція є етіологічним чинником у 15-40 % хворих дітей, порівняно із 30-60 % дорослих пацієнтів.

Тонзиліт - це запальний процес у піднебінних мигдалинах, збудником якого є віруси і бактерії. Гостра форма носить назву ангіна. Найчастіше збудниками її виступають бактерії стрептококів, викликаючи бактеріальний тонзиліт. Актуальність цієї проблеми зумовлена передусім високою частотою захворюваності: за даними різних авторів від 2 до 15 % усього населення хворіє на хронічний тонзиліт, в Україні цей показник сягає 1260 на 10 тис. населення.

Інфекції нижніх дихальних шляхів.

Бронхіт - захворювання нижніх дихальних шляхів переважно інфекційного характеру. Бронхіт буває гострим і хронічним. Гострий бронхіт - інфекційне запалення слизової оболонки бронхів. Статистика свідчить, що гострий бронхіт найчастіше відзначається у чоловіків у віці до 40 років. Захворювання вражає приблизно 5 % дорослого населення щорічно, причому 82 % випадків відбуваються в зимовий і осінній час. У США гострий бронхіт є 9-й, а в Австралії - 5-й найбільш поширеною причиною звернення пацієнтів до лікарів загальної практики. У той же час за останнє десятиліття поширеність гострого

бронхіту в країнах Західної Європи знизилася більш ніж в 2 рази (приблизно з 50 до 22 випадків на 1000 осіб на рік).

Пневмонія – це запалення легень. Ця патологія займає 30–40 % від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності – лише 0,33 %. Із кожних 100 осіб щорічно 1 хворіє на пневмонію. За останні 30 років летальність від пневмонії зросла від 1 до 9 %. Захворюваність на пневмонію у європейських країнах коливається від 2 до 15 випадків на 1000 осіб на рік. В Україні захворюваність на негоспітальну пневмонію (НП) складає близько 400 випадків на 100 000 дорослого населення. Ризик розвитку пневмонії збільшується з віком. За даними National Center for Health Statistics, США, у людей літнього віку захворюваність на НП у 2 рази вища, ніж в осіб молодого віку; частота госпіталізацій при цьому захворюванні з віком збільшується більш ніж у 10 разів. Летальність при пневмонії серед хворих віком понад 60 років у 10 разів вища, ніж в інших вікових групах, і досягає 10–15 % при пневмококових пневмоніях. Серед пацієнтів літнього віку частіше спостерігається тяжкий перебіг пневмонії, тому у них потреба в госпіталізації є вищою.

Інфекції нирок і сечовивідних шляхів.

Інфекції нирок та сечових шляхів (ІСШ) є найчисленнішою групою в структурі нефрологічних захворювань і посідають друге-третє місце серед інфекцій організму людини загалом. На жаль, в Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності ані циститу, ані пієлонефриту. У США з приводу ІСШ реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. Біля 15 % з всіх антибактеріальних препаратів, що призначаються у США амбулаторно, припадають на долю ІСШ, до того ж їх вартість сягає більше 1 мільярда доларів на рік. В Україні щорічно збільшується поширеність ІСШ, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90 % випадків.

Від 50 до 70 % жінок принаймні раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40 % з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСШ. ІСШ стають дедалі частішим фактором виникнення нозокоміальних інфекцій (майже 35 %), і другою, за своєю значущістю, причиною бактеріємії у хворих, які перебувають на стаціонарному лікуванні. У чоловіків захворюваність на гострий цистит коливається в межах 600-800 випадків на мільйон чоловічого населення в рік. ІСШ є найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років та займають друге-третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

ТРИКСІЛОР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг з діючою речовиною цефіксим - антибіотик групи цефалоспоринів III покоління для внутрішнього застосування. В умовах *in vitro* проявляє значну бактерицидну активність відносно широкого спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів.

Висока ефективність цефіксиму переважно при лікуванні інфекцій ЛОР-органів, дихальних і сечовивідних шляхів продемонстрована в ході клінічних досліджень як у дорослих, так і у дітей.

У дослідженні [R. Sunderland і співавт] цефіксим порівнювався з амоксициліном/клавуланатом у 302 дітей з позалікарняними інфекціями дихальних шляхів або середнім отитом. Учасники дослідження були рандомізовані в групи прийому цефіксиму і амоксициліну/клавуланату протягом 7 днів. Достовірної різниці в ефективності лікування виявлено не було (цефіксим – 93 %, амоксицилін / клавуланат – 90 %).

Хороші результати отримані при лікуванні цефіксимом хворих з різними формами синуситів. В рамках відкритого дослідження [Gehanno P.] 73 дорослих пацієнтів з гострим синуситом, які отримували цефіксим, клінічна та бактеріологічна ефективність склала 84 %.

У роботі американських авторів [Matthews B. L.] ці показники досягли 90 і 86 % відповідно.

Е. Ludwig повідомляє, що застосування цефіксиму в формі пероральної суспензії призвело до повного клінічного виліковування у 45 (100 %) дітей з гострим синуситом і 48 із 50 (96 %) дітей з гострим середнім отитом. Цефіксим також продемонстрував високу ефективність у дорослих пацієнтів із загостреннями хронічного бронхіту 59 із 60 (98%) і пневмонією – 12 хворих (100 %).

Як свідчать дані великого багатоцентрового дослідження, проведеного в Німеччині [Hausen Th.], при лікуванні цефіксимом гострих і хронічних форм А-стрептококового тонзиліту відзначені високі показники клінічної ефективності як у дітей (98,8 і 96,2 %), так і у дорослих (98 і 98, 4 % відповідно). В 4-х порівняльних дослідженнях бактеріологічна ефективність цефіксиму була аналогічна такій для пеніциліну і навіть перевершувала її.

У більшості досліджень [Lorenz J., Arthur M., Cazzola M.] що включали пацієнтів з гострими та хронічними бронхітами, клінічна ефективність цефіксиму коливалася від 80 до 93 %. Як відзначають ряд авторів, висока активність цефіксиму відносно збудників загострення неускладнених, а при певній етіології - і ускладненою ХОЗЛ позиціонує його в ряду засобів, що забезпечують не тільки виражений клінічний ефект, але і тривалий безінфекційний інтервал.

У непорівняльному пілотному дослідженні [Togashi M.], що включало 154 жінки з гострим неускладненим циститом, клінічна ефективність цефіксиму склала 98,9%, бактеріологічна - 97,9 %.

В ході порівняльних досліджень ефективність цефіксиму була порівнянною з ефективністю інших антибактеріальних препаратів при лікуванні ускладнених ІМП. Так, в подвійному сліпому дослідженні [Levenstein J.] 528 хворих були розподілені на 3 групи в залежності від схеми лікування (цефіксим 400 мг 1 р./добу., Цефіксим 200 мг 2 р./добу., Котримоксазол 480 мг 2 р./добу.). В результаті терапії ерадикація уропатогенов досягнута в 100, 97 і 98 % випадків відповідно.

У проспективному рандомізованому дослідженні, виконаному в Іспанії, брали участь 144 жінки у віці 18-75 років, що страждали на гострий неускладнений пієлонефрит. [Sanchez M.]. Після закінчення терапії клінічне лікування відзначено у 91 і 92% хворих відповідно, бактеріологічне - у всіх пацієнтів.

Важливою властивістю цефіксиму, що забезпечує високу комплаєнтність (прихильність до лікування) пацієнтів і, отже, ефективність терапії, є можливість його прийому 1 р./добу.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Алергічні реакції до цефіксиму, та інших антибіотиків. (Реакції гіперчутливості до цефалоспоринів та / або пеніциліну або будь-яких інших бета-лактамних антибіотиків).</i>	Реакції гіперчутливості частіше відзначаються у пацієнтів, в яких уже відзначалися реакції гіперчутливості, та у пацієнтів із наявністю в анамнезі алергії. При застосуванні цефіксиму повідомлялося про анафілаксію, кропив'янку, шкірні висипання, свербіж шкіри.	Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспоринони або на інші лікарські засоби. ТРИКСІЛОР слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. Пацієнтам необхідно повідомити лікаря про виникнення симптомів алергічних реакцій при

		застосуванні цефіксиму. При виникненні алергічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити.
<i>Шлунково-кишкові захворювання, пов'язані з лікуванням цефіксимом, включаючи запалення кишечника, що може викликати біль або діарею, з домішкою крові (Коліт, псевдомембранозний коліт).</i>	Тривале застосування антибактеріальних лікарських засобів може призвести до порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може призвести до надмірного розмноження Clostridium difficile і розвитку псевдомембранозного коліту, симптомами якого є біль у животі, діарея, порушення травлення.	Пацієнтам необхідно повідомити лікаря про виникнення симптомів діареї при застосуванні цефіксиму. У разі значної діареї або якщо у пацієнта виникають спазми у животі, лікування слід негайно припинити, провести подальше обстеження пацієнта та при необхідності призначити специфічне лікування Clostridium difficile. Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.
<i>Серйозні шкірні реакції.</i>	Серйозні алергічні реакції виникали з невідомою частотою та включали наступні симптоми: висипи, свербіж, набряки, утруднене дихання, пухирі на слизових оболонках порожнини рота, горла, очей, статевих органів та інших ділянках шкіри і слизових оболонок (що може бути ознаками синдрому Стівенса-Джонсона або токсичного епідермального некролізу). У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефіксимом слід негайно припинити та розпочати відповідні невідкладні заходи.	Перед застосуванням цефіксиму необхідно ретельно оцінити анамнез пацієнтів щодо наявності у них реакцій гіперчутливості на пеніциліни та цефалоспорины або на інші лікарські засоби. ТРИКСІЛОР слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з алергічними реакціями на пеніциліни. Пацієнтам необхідно повідомити лікаря про виникнення симптомів алергічних реакцій при застосуванні цефіксиму. При виникненні алергічної реакції застосування лікарського засобу слід негайно припинити.
<i>Ниркова токсичність (включаючи інтерстиціальний нефрит) при одночасному застосуванні з аміноглікозидними антибіотиками, поліміксином В, іуретинів або високими дозами петльових іуретинів</i>	При застосуванні лікарського засобу ТРИКСІЛОР можуть відзначатися зворотні зміни у показниках функції нирок. Сумісне застосування деяких препаратів (фуросеміду, аміноглікозидів, пробенециду) може спричинити посилення шкідливого впливу	Необхідно контролювати функцію нирок при застосуванні цефіксиму. У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю та у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі або перитонеальному діалізі, доза лікарського засобу ТРИКСІЛОР має бути

<i>(наприклад, фуросеміду), особливо у пацієнтів з обмеженою функцією нирок.</i>	цефіксиму на нирки.	відповідним чином зменшена. Слід з обережністю застосовувати Цефіксим-Вісту разом із препаратами, які підвищують нефротоксичність цефіксиму (фуросемід, аміноглікозиди, пробенецид).
<i>Порушення роботи печінки. (Гепатотоксичність).</i>	При застосуванні лікарського засобу ТРИКСІЛОР можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції печінки. Повідомлялось про жовтяницю, підвищення рівня печінкових ферментів, випадки гепатиту.	Необхідно контролювати функцію печінки при застосуванні цефіксиму.
<i>Порушення складу крові (Серйозні гематологічні ефекти (агранулоцитоз, панцитопенія, тромбоцитопенія, гемолітична анемія, нейтропенія).</i>	При застосуванні лікарського засобу ТРИКСІЛОР можуть відзначатися зворотні зміни у показниках щодо функції крові (тромбоцитопенія, лейкопенія та еозинофілія). Після застосування цефалоспоринів були описані випадки виникнення гемолітичної анемії, в тому числі тяжкі випадки з летальним наслідком. Також повідомлялося, що мали місце повторні випадки виникнення гемолітичної анемії після застосування цефалоспоринів у пацієнтів, у яких раніше виникала гемолітична анемія після першого введення цефалоспоринів, включаючи цефіксим.	Необхідно контролювати функцію показники крові при застосуванні цефіксиму.
<i>Зростання нечутливих організмів та стійкість до антибіотиків при тривалому застосуванні.</i>	Як і при застосуванні інших антибіотиків широкого спектра дії, тривале лікування ТРИКСІЛОР може призвести до надмірного росту нечутливих мікроорганізмів (наприклад Candida, Enterococci);	Лікарю необхідно постійно контролювати стан хворого. У разі необхідності може знадобитися припинення лікування або вживання інших необхідних заходів.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.

- Не виявлено.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування дітям віком до 6 місяців.	Немає даних щодо безпеки застосування цефіксиму у дітей віком до 6 місяців. Лікарський засіб ТРИКСІЛОР застосовують дітям віком від 12 років.
Застосування під час вагітності та годування груддю.	Даних про застосування лікарського засобу у період вагітності немає. Цефіксим проникає через плаценту. Не слід застосовувати лікарський засіб у період вагітності або годування груддю, крім випадків крайньої необхідності за призначенням лікаря.

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

Для лікарського засобу ТРИКСІЛОР, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 400 мг є інструкція для медичного застосування, що містить 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.

Цей препарат не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

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

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	01.09.2023	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	06.12.2023	Змін у проблемах з безпеки не було.	У зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено правки та доповнення до розділів а частин: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки. Додаток 2.
0.3	25.01.2024	Змін у проблемах з безпеки не було.	У зв'язку з оновленням тексту інструкції, внесено правки та доповнення до розділів а частин: ЧАСТИНА I. Загальна інформація. Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки. Додаток 2.