

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Цефтазидим, порошок для приготування розчину для ін'єкцій, 1000 мг Міжнародна непатентована назва: Цефтазидим

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Внутрішньолікарняна пневмонія (ВЛП) розвивається у 0,5–1 % госпіталізованих хворих та є другою за частотою (після інфекцій сечових шляхів) внутрішньолікарняною інфекцією. Захворюваність серед госпіталізованих пацієнтів у віці до 35 років складає близько 0,5 %, серед осіб старше 65 років — 1,5 % і більше. Серед пацієнтів хірургічних відділень і палат інтенсивної терапії цей показник зростає до 15–20 %, а серед хворих, що знаходяться на штучній вентиляції легень (ШВЛ) — до 18–60 %. Летальність від ВЛП коливається в межах 10–30 %, а серед хворих, що знаходяться на ШВЛ, може досягати 70 %.

Муковісцидоз (кістозний фіброз) є найбільш поширеним летальним спадковим захворюванням у осіб європеїдної раси. Середня тривалість життя хворих на муковісцидоз у наш час становить 38 років. За даними МОЗ України, зареєстровано 670 дітей хворих на муковісцидоз. Не зважаючи на те, що при муковісцидозі уражається багато органів, найбільш значущими для визначення прогнозу для життя є інфекції дихальних шляхів, прогресування яких є однією з основних причин смерті пацієнтів з муковісцидозом.

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, смертність при цьому складає 4–15 %.

Хронічне запалення середнього вуха (хронічний середній отит) має велике медичне та соціальне значення. Це пов'язано із значною поширеністю захворювання та його медико-соціальними наслідками (глухота, тяжкі внутрішньочерепні ускладнення, що загрожують життю хворого). Поширеність хронічних гнійних середніх отитів є високою – 13,7–20,9 на 1000 населення. За даними ВООЗ, на хронічний гнійний середній отит хворіють 65–330 млн осіб, 60 % з них (39–200 млн) мають значне зниження рівня слуху.

Злоякісний зовнішній отит є агресивним інфекційно-запальним процесом, що потенційно загрожує життю хворого. Хвороба бере початок у зовнішньому слуховому ході і поступово поширюється по м'яким тканинам до кісток черепа, викликаючи остеомієліт (гнійне запалення кістки). Смертність від цього захворювання знизилась після початку застосування антибактеріальних препаратів, але і досі залишається на рівні 33–53 %, зростаючи до 80 % при залученні у запальний процес черепно-мозкових нервів.

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є однією з найважливіших проблем сучасної урології. Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (такі, що виникають у осіб з аномаліями сечової системи, на фоні супутніх захворювань (цукровий діабет тощо), після інструментальних втручань на органах сечової системи) можуть призводити до розвитку тяжких гнійно-септичних ускладнень, сепсису. У жінок ризик ІСШ у 30 разів вище ніж у чоловіків. Неускладнені ІСШ виявляються в 15 % жінок у віці 15–39 років та в 10 % жінок у віці 40–79 років. Однак у похилому віці інфекції сечовивідних шляхів частіше виникають у чоловіків.

Інфекції шкіри і м'яких тканин характеризуються високою поширеністю, тяжкістю перебігу та високими показниками смертності. Серед хірургічної патології інфекції шкіри та м'яких тканин займають до 35–45 %. Небезпека даної патології також пояснюється

можливістю розвитку таких загрозливих станів як важкий сепсис та септичний шок. Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин характеризується летальністю до 24 %, а такі як некротизуючий целюліт та фасціїт – до 50 %.

Поширеною патологією хірургічного профілю є запальні захворювання органів черевної порожнини. Для них характерне швидке прогресування інфекційного процесу та розвиток серйозних ускладнень, які при відсутності своєчасної кваліфікованої допомоги призводять до смерті пацієнтів. Так, гострий апендицит, гостра кишкова непрохідність, гострий холецистит та інші гострі запальні захворювання органів черевної порожнини часто ускладнюються розвитком перитоніту, смертність від якого коливається у межах від 10 % до 60 %, а при госпітальному перитоніті може сягати 90 %.

Антибіотикопрофілактика розвитку інфекційних ускладнень після хірургічних втручань дозволяє знизити частоту післяопераційної інфекції в середньому з 10 % до 1-2 %.

Запальні захворювання опорно-рухового апарату мають значне 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 реципієнтів суглобових протезів ці значення досягають 30-40 та 40-68 на 100 000 осіб відповідно. Смертність дітей від остеомієліту коливається у межах від 2,7 % до 3,2 %.

На сьогоднішній день у світі налічується близько 3 млн. хворих з кінцевою стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН). Діаліз для них є важливим компонентом лікування. Перитонеальний діаліз з приводу ХНН отримує близько 100 000 людей у світі. Діалізний перитоніт є небезпечним ускладненням перитонеального діалізу на фоні втрати функціональних властивостей очередини, що розвивається у 20 % пацієнтів.

Бактеріємія – потрапляння бактерій у кров, - може ускладнюватися розвитком сепсису (поширення інфекції в організмі з утворенням осередків інфекції у різних органах). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно в світі сепсис розвивається у більш ніж 30 млн осіб, і можливо, забирає життя 6 млн.

Нейтропенічна лихоманка – це лихоманка у пацієнтів із зниженою кількістю білих кров'яних тілець у крові, що спостерігається при ряді серйозних захворювань, у т.ч. онкологічних. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією у 80 % випадків пов'язана з розвитком інфекції. У зв'язку з високим ризиком розвитку бактеріальних інфекцій, що загрожують життю, таким пацієнтам необхідне призначення антибактеріальної терапії.

У зв'язку з великою кількістю операцій актуальною проблемою залишається профілактика і лікування ускладнень, які розвиваються в післяопераційному періоді. Частота виникнення інфекційних ускладнень, пов'язаних з операцією на простаті, коливається у межах 2,6-15,5 %, ризик розвитку бактеріємії становить до 4 %. Ускладнення, що виникають в післяопераційному періоді, та пов'язані з активацією інфекції – біль та дискомфорт при сечовипусканні, поява крові у сечі, запалення уретри, нирок, поширення інфекції у організмі.

Причинним фактором усіх наведених захворювань є бактерії. Саме тому основна роль у лікуванні їх належить антибіотикотерапії. Вчасне призначення ефективного антибактеріального препарату, яким є ЛЗ Цефтазидим, 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, порошок для розчину для ін'єкцій, розроблений у відповідності до оригінального препарату Fortum (ГлаксоСмітКляйн С.П.А, Італія). Дані про ефективність та безпеку ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, ґрунтуються на результатах

клінічних досліджень та тривалому досвіді застосування у медичній практиці діючої речовини препарату – цефтазидиму.

Згідно результатів клінічних досліджень за участю 3570 пацієнтів з різними інфекціями, що супроводжувалися лихоманкою, цефтазидим був ефективним у 92,6 % випадків (клінічне одужання або покращення стану пацієнтів). У порівняльних дослідженнях 1340 пацієнтів отримували цефтазидим, 1180 – інші антибактеріальні препарати (аміноглікозиди, бета-лактамі антибіотики). У порівняльних дослідженнях ефективність цефтазидиму (клінічне одужання або покращення стану пацієнтів) становила 91,1 %, інших антибіотиків - 84,8 %. Результати клінічних досліджень свідчать про високу ефективність цефтазидиму в якості монотерапії (використання одного лікарського засобу) та використанні схем, що включають поєднання цефтазидиму з іншими антибактеріальними препаратами.

У клінічному дослідженні за участю 67 пацієнтів порівнювали ефективність застосування цефтазидиму і цефотаксиму в однаковому дозуванні (2 г) для лікування пневмонії (запалення легень) та перитоніту (запальний процес у черевній порожнині). Загальний успіх (клінічне одужання або покращення стану пацієнтів) зафіксовано у 87 % пацієнтів, що отримали цефтазидим, та у 77 % пацієнтів, що отримували цефотаксим.

Ефективності і безпеку застосування цефтазидиму та тобраміцину порівнювали у клінічному дослідженні за участю 77 пацієнтів із захворюваннями сечовивідної системи. Клінічне одужання було зафіксоване у 82 % пацієнтів, що отримували цефтазидим, у порівнянні з 74 %, що отримували тобраміцин. Враховуючи потенційну нефротоксичність (негативний вплив на нирки) аміноглікозидів, до яких належить тобраміцин, для лікування інфекцій сечовивідної системи доцільніше застосовувати цефтазидим.

Наведені дані свідчать про ефективність та безпеку цефтазидиму при його медичному застосуванні для лікування захворювань, які є показаннями до медичного застосування ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій.

VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування.

Досвід застосування діючої речовини цефтазидим, що входить до складу препарату ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Гіперчутливість (алергічні реакції) до діючої речовини цефтазидиму, до будь-якого іншого цефалоспоринової або до будь-якої з допоміжних речовин та/або тяжка гіперчутливість в анамнезі (наприклад, анафілактична реакція) до будь-якого іншого типу	У пацієнтів із підвищеною чутливістю до цефтазидиму або до іншого цефалоспоринової або до будь-якої з допоміжних речовин можуть розвиватися реакції гіперчутливості при застосуванні препарату. Такі реакції можуть мати тяжкий перебіг.	Перед початком лікування слід з'ясувати, чи були у пацієнта раніше алергічні реакції на цефтазидим, цефалоспоринові антибіотики або інші бета-лактамі антибіотиків. Слід з обережністю призначати препарат пацієнтам, у яких були несерйозні реакції

бета-лактамних агентів (пеніциліни, монобактами або карбапенеми)		гіперчутливості на інші бета-лактамні антибіотики. У разі виникнення тяжких реакцій гіперчутливості лікування цефтазидимом слід негайно припинити та розпочати відповідні невідкладні заходи.
Коліт (запалення кишечника), асоційований з антибіотиками, псевдомембранозний коліт (запалення кишечника, спричинене бактерією <i>Clostridium difficile</i>).	При застосуванні антибіотиків повідомлялося про випадки псевдомембранозного коліту різного ступеня тяжкості: від легкого до такого, що загрожує життю.	У разі тривалої та значної діареї, появи спазмів у животі лікування препаратом слід негайно припинити, провести обстеження пацієнта та за необхідності призначити специфічне лікування <i>Clostridium difficile</i> . Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.
Підвищений ризик нефротоксичності (токсичного впливу на нирки) при одночасному лікуванні високими дозами цефалоспоринів та нефротоксичними лікарськими засобами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики (сечогінні препарати)	Одночасне застосування високих доз цефалоспоринів і нефротоксичних препаратів, таких як антибіотики-аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики (наприклад, фуросемід), може несприятливо впливати на функцію нирок	При одночасному лікуванні цефтазидимом і нефротоксичними препаратами, такими як аміноглікозиди або сильнодіючі діуретики (наприклад, фуросемід), слід дотримуватися рекомендованих дозувань.
Підвищений ризик токсичності та тяжких побічних реакцій у пацієнтів із нирковою недостатністю	Цефтазидим виводиться нирками, тому дозу слід зменшувати відповідно до ступеня ураження нирок. Повідомлялося про випадки неврологічних ускладнень, таких як тремтіння, мимовільні скорочення м'язів, судоми, порушення роботи головного мозку та порушення свідомості у хворих із нирковою недостатністю, для яких доза цефтазидиму не була відповідно зменшена.	Пацієнтам із порушеннями функції нирок дозу препарату слід зменшити, керуючись рекомендаціями із дозування для цієї категорії пацієнтів.

Надмірне збільшення кількості нечутливих мікроорганізмів	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>)	Слід дотримуватися рекомендованих схем лікування препаратом, проводити визначення чутливості бактерій до препарату. У випадку надмірного росту нечутливих мікроорганізмів слід припинити лікування або вжити інших необхідних заходів. Дуже важливо постійно контролювати стан хворого .
---	---	--

Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо
Застосування цефтазиму у вагітності	Дані щодо лікування цефтазидимом вагітних обмежені. Дослідження на тваринах не вказують на шкідливий вплив препарату на вагітність, плід та подальший розвиток дитини. Призначати препарат вагітним слід тільки тоді, коли користь від його застосування переважає можливий ризик.

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

Для ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, розроблені рутинні заходи з фармаконагляду, вони внесені до інструкції для медичного застосування у вигляді рекомендацій щодо застосування та застережень. Додаткові заходи з мінімізації ризиків не передбачені.

VI.2.6. План запропонованого після реєстраційного розвитку.

Дослідження ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, не заплановані.

VI.2.7. Зведені таблиця змін у плані управління ризиками з часом.

Версія	Дата затвердження	Проблеми безпеки	Коментар
1.0	20.11.2018	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none"> • Реакції гіперчутливості. • Нефротоксичність при одночасному застосуванні ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, з 	Не застосовується

		<p>аміноглікозидами або сильнодіючими діуретиками.</p> <ul style="list-style-type: none">• Антибіотикасоційована діарея та псевомембранозний коліт.• Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів при тривалому застосуванні.• Нейротоксичність у пацієнтів із нирковою недостатністю.• Серйозні побічні реакції з боку шкіри.• Розлади з боку крові (еозинофілія, тромбоцитоз, лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфоцитоз, гемолітична анемія та агранулоцитоз) <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none">• Вплив на результати діагностичних досліджень. <p>Відсутність інформації:</p> <ul style="list-style-type: none">• Застосування ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, вагітним жінкам.• Введення ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, шляхом постійної внутрішньовенної інфузії немовлятам та дітям віком ≤ 2 міс.• Введення ЛЗ Цефтазидим, порошок для розчину для ін'єкцій, дітям, маса тіла яких < 40 кг, із порушеною функцією нирок.	
1.1	Не затверджена. ПУР було подано на експертизу до ДЕЦ разом з	<p>Важливі ідентифіковані ризики:</p> <ul style="list-style-type: none">• Гіперчутливість до діючої речовини цефтазидиму, до будь-якого іншого цефалоспорину або до будь-якої з допоміжних речовин	Оновлення специфікації ризиків відповідно до оновлення референтних ризиків https://www.hma.eu/464.html

	РОЗБ у січні 2022	<p>та/або тяжка гіперчутливість в анамнезі (наприклад, анафілактична реакція) до будь-якого іншого типу бета-лактамних агентів (пеніциліни, монобактами або карбапенеми)</p> <ul style="list-style-type: none">• Коліт, асоційований з антибіотиками, псевдомембранозний коліт• Підвищений ризик нефротоксичності при одночасному лікуванні високими дозами цефалоспоринів та нефротоксичними лікарськими засобами, такими як аміноглікозиди або потужні діуретики.• Підвищений ризик токсичності та тяжких побічних реакцій у пацієнтів з нирковою недостатністю• Надмірне збільшення кількості нечутливих мікроорганізмів. <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none">• Застосування цефтазиму у період вагітності <p>Відсутня інформація: відсутня</p>	
2.0	04.05.2023	Без змін	<p>Оновлення інформації щодо процедури подання у Ч. I.</p> <p>Уточнення даних щодо специфікації ризиків у версії ПУР 1.0 у Ч. VI.2.7.</p> <p>Оновлення міжнародного статусу реєстрації у Додатку 3.</p>