

## Резюме плану управління ризиками

Цефіксим Дева, порошок для оральної суспензії, 100 мг/5 мл

Міжнародна непатентована назва: *Cefixime*

### Частина VI.2. Елементи резюме для громадськості

#### Частина VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Встановлено, що середній отит частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок. Приблизно 80% усіх дітей протягом життя можуть захворіти на середній отит. [*Amina Danishyar, John V. Ashurst. Acute Otitis Media. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan*]

На Півдні, Середньому Заході та серед жінок спостерігається вищий рівень синуситу. Найбільше страждають діти віком до 15 років і дорослі віком від 25 до 64 років. [*Battisti AS, Modi P, Pangia J. Sinusitis. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.*]

Бета-гемолітичний стрептокок групи А (GABHS) є найважливішою бактеріальною причиною гострого фарингіту, що становить від 15% до 30% випадків у дітей. [*Sanjeeb Sharma, Sh. Praveen, Kh. Sulochana Devi, Biswajeet Sahoo, Waikhom Shashi Singh, Thokchom Devaraj Singh. Prevalance of Streptococcus pyogenes infection in children aged between 5 to 15 years with acute tonsillopharyngitis and its antibiogram. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences 13(11):50-55*]

Інфекції нижніх дихальних шляхів (ІНДШ), викликані *S.pneumoniae*, спричиняють значну захворюваність і смертність у всьому світі, особливо серед людей похилого віку, пацієнтів з ослабленим імунітетом і тих, хто страждають від хронічних респіраторних захворювань. [*Marco Mantero, Stefano Aliberti, Chiara Azzari, Maria Moriondo, Francesco Nieddu, Francesco Blasi and Marta Di Pasquale. Role of Streptococcus pneumoniae infection in chronic obstructive pulmonary disease patients in Italy. Ther Adv Respir Dis 2017, Vol. 11(10) 403–407*]

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій, які щороку вражають 150 мільйонів людей у всьому світі. [*Ana L. Flores-Mireles, Jennifer N. Walker, Michael Caparon, Scott J. Hultgren. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. Nat Rev Microbiol. 2015 May; 13(5) 269–284*]

Гонорея, передача від статевого члена до піхви становить приблизно 50% за статевий акт, а передача від піхви до статевого члена становить приблизно 20% за акт. [*Robert D. Kirkcaldy, Emily Weston, Aluisio C. Segurado, Gwenda Hughes. Epidemiology of Gonorrhoea: A Global Perspective. Sex Health. 2019 September ; 16(5): 401–411*]

#### Частина VI.2.2. Резюме результатів лікування

Цефіксим Дева клінічно ефективний для лікування інфекцій, спричинених мікроорганізмами, чутливими до цефіксиму, зокрема:

- інфекції верхніх дихальних шляхів (у тому числі запалення середнього вуха) та інші інфекції верхніх дихальних шляхів (синусит, фарингіт, тонзиліт бактеріальної етіології) у випадку відомої або підозрюваної стійкості збудника до інших часто використовуваних антибіотиків, або у разі ризику неефективності лікування;
- інфекції нижніх дихальних шляхів (включаючи гострий бронхіт та загострення хронічного бронхіту);
- інфекції сечовивідних шляхів (у тому числі цистит, цистоуретрит, неускладнений пієлонефрит).

Клінічно ефективний при лікуванні інфекцій, спричинених найпоширенішими патогенними мікроорганізмами, включаючи *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella species*, *Haemophilus influenzae* (бета-лактамазопозитивні та бета-лактамазонегативні), *Branhamella catarrhalis* (бета-лактамазопозитивні та бета-лактамазонегативні) та *Enterobacter species*. Має високий ступінь стабільності у присутності бета-лактамаз.

Більшість штамів ентерококів (*Streptococcus faecalis*, *Streptococci* групи D) та *Staphylococci* (зокрема коагулазопозитивні, коагулазонегативні та метициліностійкі штами) стійкі до цефіксиму. Крім того, більшість штамів *Pseudomonas*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes* та *Clostridia* стійкі до цефіксиму.

У клінічних дослідженнях цефіксим та амоксицилін дали еквівалентні результати щодо бактеріологічної та клінічної ефективності, побічних реакцій і частоти рецидивів через 1 місяць у дітей з гострим середнім отитом. Цефіксим був значно ефективнішим у випадках, викликаних *H.influenzae*. Цефіксим є кращим, коли *H.influenzae* є доведеним або підозрюваним етіологічним агентом, як, наприклад, у випадку неефективного лікування амоксициліном. Найважливішою перевагою цефіксиму перед іншими доступними на даний момент препаратами є його дозування один раз на добу, що може підвищити дотримання режиму лікування, а отже, успіх лікування.

У непорівняльному дослідженні 73 дорослих із гострим синуситом, підтвердженим рентгенівським дослідженням, отримували цефіксим у дозі 400 мг один раз на день протягом приблизно 10 днів. Наприкінці лікування 60 пацієнтів (82%) вилікувалися, у 2 (2,7%) відбулося покращення, а у 7 (9,6%) терапія була невдалою; 4 пацієнти не підлягали оцінці. Під час подальшого спостереження рецидивів не спостерігалось. *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* і *Branhamella (Moraxella) catarrhalis* були основними патогенами перед лікуванням, на які припадало 65% усіх бактеріальних ізолятів. Загалом 84% збудників були знищені після лікування. Цефіксим добре переносився, помірні шлунково-кишкові розлади були найчастішими побічними реакціями (3 з 4 пацієнтів з побічними реакціями). [P. Gehanno, I. Boucot, P. Berche and J. Uhlich. *Clinical Efficacy and Tolerability of Cefixime in the Treatment of Acute Sinusitis. Drugs 42 (Suppl, 4): 1991: 19-24*]

У відкритому, контрольованому, рандомізованому багатоцентровому дослідженні 160 дітей, які страждають на фарингіт та/або тонзиліт, отримували цефіксим у дозі 8 мг/кг маси тіла один раз на день протягом 5 днів або 20 000 МО пеніцилін V/кг маси тіла 3 рази на добу протягом 10 днів. 151 дитина підлягала оцінці клінічної ефективності. У групі цефіксиму 65 (86,7%) дітей одужали, у семи (9,3%) відбулося суттєве покращення, у одного (1,3%) стався рецидив, у двох (2,7%) терапія була невдалою. З пацієнтів, які отримували пеніцилін V, 69 (90,8%) вилікувалися, п'ять (6,6%) мали покращення, в одного (1,3%) стався рецидив і в одного (1,3%) терапія була невдалою. Усунення початкових патогенів відбулося у 57 (82,6%) пацієнтів, які отримували цефіксим, і у 60 (88,2%), які отримували пеніцилін V. Через 3-4 тижні після закінчення лікування спостерігалось шість рецидивів у групі цефіксиму та вісім у групі лікування пеніцилін V групи. [D. Adam, Cefixime Study Group, U. Hostalek, K. Tröster. *5-Day Cefixime Therapy for Bacterial Pharyngitis and/or Tonsillitis: Comparison with 10-Day Penicillin V Therapy. Infection 1995: 23: S84-S86*]

Пацієнти з гнійним загостренням хронічного бронхіту були рандомізовані для отримання одноразової добової дози 400 мг цефіксиму або 250 мг цефалексину перорально 4 рази на добу. Пацієнти були чоловіки із середнім віком 63 роки. З 86 пацієнтів 71 (82%) мали бронхіт, спричинений одним мікроорганізмом (29 *Haemophilus influenzae*, 27 *Branhamella catarrhalis*, 9 грамнегативними кишковими мікроорганізмами, 6 *Streptococcus pneumoniae*), тоді як більше

ніж один збудник був причиною хвороби у 15 пацієнтів (18%). Загалом 70,8% у групі цефіксиму та 50% у групі цефалексину клінічне одужали. [Abraham Verghese, Donna Roberson, John H. Kalbfleisch and Felix Sarubbi. *Randomized Comparative Study of Cefixime versus Cephalexin in Acute Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1990, 34(6) 1041-1044*]

У нашому дослідженні цефіксим застосовували двічі на день протягом 7-10 днів під час лікування 65 пацієнтів, які страждають на ІСШ. Дослідження не тільки оцінювало ефективність цефіксиму в лікуванні ІСШ, але й показало його безпеку та переносимість більшістю пацієнтів, тому його можна використовувати як альтернативний препарат для лікування ІСШ. Після введення цефіксиму 65 пацієнтам 61 пацієнт повністю одужав (на основі симптомів і R/E сечі). При цьому 3 пацієнти не з'явилися під час процедури спостереження, а в 1 пацієнта цефіксим не показав очікуваного терапевтичного ефекту. Загалом цефіксим у лікуванні ІСШ був високоефективним із ефективністю 93,85%. Отже, цефіксим можна використовувати як альтернативу для лікування ІСШ. [Mukesh Kumar Chaudhary, Ghyanshyam Pandey, Mahendra Godar, Ramesh Gautam and Subash Gurung. *Efficacy of Cefixime in the Treatment of Urinary Tract Infection. World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2015: 4(04):987-994*]

У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 209 чоловіків і 124 жінок із неускладненою гонореєю порівнювали три режими одноразового лікування: 400 мг або 800 мг цефіксиму, що вводили перорально, і 250 мг цефтріаксону, що вводили внутрішньом'язово. Загальні показники одужання становили 96% для дози 400 мг цефіксиму (89 з 93 пацієнтів) (95% довірчий інтервал, 93,5-97,8%); 98% для дози 800 мг цефіксиму (86 із 88 пацієнтів) (95% довірчий інтервал, 94,6–100%); і 98 відсотків для цефтріаксону (92 з 94 пацієнтів) (95-відсотковий довірчий інтервал, 94,9-100%). Рівень одужання був подібним у чоловіків і жінок, а інфекція глотки була ліквідована у 20 з 22 пацієнтів (91%). Тридцять дев'ять % із 303 ізолятів гонококів до лікування мали один або більше типів антимікробної резистентності; ефективність усіх трьох режимів лікування не залежала від форми резистентності. [H. Hunter Handsfield, William M. McCormack, Edward W. Hook Iii, John M. Douglas, Jr, Jean M. Covin, Michael S. Verdon, Cindy A. Reichart, Josephine M. Ehret, The Gonorrhea Treatment Study Group. *A Comparison of Single-Dose Cefixime with Ceftriaxone as Treatment For Uncomplicated Gonorrhea. The New England Journal of Medicine 1991: 325(19):1337-1341*]

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

#### **Діти**

Препарат застосовувати дітям віком від 6 місяців. Безпека та ефективність застосування цефіксиму дітям віком до 6 місяців не встановлені, тому застосовувати цефіксим даній категорії пацієнтів не рекомендується.

#### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії**

Дані про конкретні популяції відсутні.

Дані щодо дитячого населення немає.

## Частина VI.2.4. Резюме проблем безпеки

### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакція гіперчутливості	Препарат протипоказаний пацієнтам з підтвердженою гіперчутливістю до антибіотиків групи цефалоспоринів або до інших компонентів лікарського засобу та підвищеною чутливістю до пеніцилінів.	Якщо у пацієнтів є реакції гіперчутливості на цефалоспорины, пеніциліни або на інші лікарські засоби, вони не повинні застосовувати цей препарат

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Псевдомембранозний коліт	Виникнення псевдомембранозного коліту.	<i>Лікування:</i> промивання шлунка, симптоматична та підтримуюча терапія. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз лише незначною мірою сприяє виведенню цефіксиму з організму.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Зміни на гемограмі	Існує ризик виникнення побічних реакцій з боку системи крові та лімфатичної системи: еозинофілія, гранулоцитопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитоз, нейтропенія, гемолітична анемія, гіпопротромбінемія (кровотечі та синці без видимих причин), тромбофлебіт, подовження тромбінового та протромбінового часу, агранулоцитоз.	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення згортання крові	Існує ризик виникнення побічних реакцій з боку системи крові та лімфатичної системи: подовження тромбінового та протромбінового часу.	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз	Повідомлялося про тяжкі реакції з боку шкіри, такі як токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона, у деяких пацієнтів, які приймають цефіксим.	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Важкість у шлунку, блювота, втрата апетиту і Метеоризм	Ці побічні ефекти спостерігаються дуже часто.	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Рідкий стул або діарея	Ці побічні ефекти спостерігаються часто.	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Антибіотико-асоційований коліт (наприклад, псевдомембранозний коліт), суперінфекції через резистентні бактерії або бластоміцети	У разі розвитку запалення кишечника (псевдомембранозного коліту), що характеризується псевдо-оболонками, лікар призначить відповідні методи лікування	Припинити прийом препарату

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гепатит, холестаза	Ці побічні ефекти спостерігаються дуже рідко.	Припинити прийом препарату

### Важливі потенційні ризики

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Надмірний ріст нечутливих мікроорганізмів	При застосуванні препарату можуть виникати побічні реакції з боку травного тракту, тому цефіксим слід з обережністю призначати пацієнтам, які мають в анамнезі кровотечі, захворювання травного тракту, особливо такі як виразковий коліт, регіонарний коліт або ентерит, а також при порушенні функції печінки. Тривале застосування цефіксиму може спричинити надлишковий ріст нечутливих мікроорганізмів, у тому числі порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може призвести до надмірного росту <i>Candida albicans</i> та розвитку кандидозу слизової оболонки рота.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Позитивні результати тесту Кумбса	Повідомлялося про позитивні результати тесту Кумбса під час лікування антибіотиками групи цефалоспоринів. Якщо тест Кумбса позитивний, слід враховувати, що це може бути пов'язано з взаємодією з лікарськими засобами.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</b>
Одночасне застосування з антикоагулянтними препаратами	Як і у випадку з іншими цефалоспоринами, у кількох пацієнтів відмічено збільшення протромбінового часу. Тому слід бути обережними у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію.

### Відсутня інформація

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Ефективність і безпека застосування цефіксиму у дітей до 6 місяців	Ефективність та безпека застосування цефіксиму у дітей до 6 місяців не встановлена.

<b>Ризик</b>	<b>Що відомо</b>
Застосування у період вагітності або годування груддю	Даних щодо застосування препарату у період вагітності немає. Цефіксим проникає через плаценту. На період лікування препаратом слід припинити годування груддю. Не слід застосовувати лікарський засіб у період вагітності або годування груддю, окрім випадків крайньої необхідності за призначенням лікаря.

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

Всі лікарські засоби мають інструкцію для медичних з детальною інформацією про те, як застосовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи в цих документах відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

У цих ліків немає додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Не застосовується.

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

Не застосовується.