

**Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
*Фламівікс 200, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг***

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Епідеміологія захворювання дає інформацію про:

1. Ступінь захворювання або стану:
 - в різних групах людей;
 - в різних регіонах світу.
2. Причини і наслідки, пов'язані із захворюванням.
3. Контроль захворювання.

Фарингіт

Захворюваність на фарингіт дуже висока в усьому світі.

Фарингіт є причиною приблизно 12 мільйонів щорічних відвідувань амбулаторної допомоги в Сполучених Штатах. Входить до 20 найпоширеніших груп первинної діагностики.

Діти переносять більше 5 інфекцій верхніх дихальних шляхів на рік і в середньому одну стрептококову інфекцію кожні 4 роки. Виникнення у дорослих становить приблизно половину цього показника.

Хвороби органів дихання в Україні є достатньо поширеними та складають 19,8 % у дітей, та 31,3 % у дорослих. У загальній популяції дітей віком від 0 до 17 років є хвороби органів дихання, у структурі яких захворюваність на гострий фарингіт складає 7,32 %.

Джерела інформації:

1. *«Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського. – К.: ДУ «УІСД МОЗ України», 2016. – 452 с.»*.
2. <https://emedicine.medscape.com/article/225243-overview> // Medical manual Medscape // Bacterial Pharyngitis // Joseph Adrian L Buensalido // 11.11.2022 р.

Тонзиліт

Поширеність патології у світі складає від 2 до 15 % усього населення.

Хоча захворювання частіше зустрічається взимку та ранньою весною, захворювання може виникнути в будь-який час року.

Хвороба, особливо поширена серед дітей: 50 % пацієнтів – віком від 5 до 15 років, найчастіше – у ранньому шкільному віці.

Джерело інформації:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544342/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Tonsillitis // Jackie Anderson; Elizabeth Paterek. // 18.09.2022 р.

Середній отит

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, середнього отиту (СО) зокрема, є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань вуха, що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних показників. СО є найчастішою бактеріальною хворобою немовлячого і дитячого віку: майже всі діти мали принаймні 1 епізод або

приблизно третина переносять 3 або більше епізодів СО в перші 3 роки життя. Європейські дані свідчать про 268 випадків СО на 1000 дітей за рік.

Хвороба має великий медичний, соціальний та економічний вплив. СО завжди потребує істотних клінічних і фінансових затрат, які включають щонайменше один візит до лікаря, виписування знеболювальних і переважно антибіотиків.

Джерело інформації:

1. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/04/2021_688_kn_gso.pdf // МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ // ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР // КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ // ГОСТРИЙ СЕРЕДНІЙ ОТИТ // 2021 р.

Хронічний бронхіт

Бронхіт – запалення бронхів (трубок, через які повітря надходить в легені), що супроводжується зміною їх структури та функції.

Найбільш типовим симптомом бронхіту є кашель. Поширеність бронхіту становить шосту частину поширеності усіх хвороб органів дихання в цілому. Захворюваність на хронічний бронхіт в Україні становить приблизно 182,5–192,8 на 100 тис. дорослого населення. Гострі бактеріальні ускладнення хронічного бронхіту характеризуються нестабільною функцією легень з погіршенням повітряного потоку і посиленням хронічних симптомів, таких як задишка, збільшення вироблення густого слизу (мокротиння), гною, а також кашлю. Бактеріальні ускладнення хронічного бронхіту є важливою причиною захворюваності та смертності та мають значний вплив на витрати на охорону здоров'я. Як повідомляється, гості ускладнення хронічного бронхіту припадають на бактеріальну інфекцію у 50–80 % випадків (гемолітична паличка, мікоплазма, стрептокок пневмонії).

Джерела інформації:

1. <https://emedicine.medscape.com/article/297108-overview//> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Bronchitis // Jazeela Fayyaz // 24.03.2021 р.
2. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2013_555_hozl_kn.pdf // МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ // ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР // Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах // ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ // 2013 р.
3. Хронічний бронхіт і його загострення: погляд на проблему / О.Я. Дзюблик та ін. / Укр.пульмонол. журнал, 2015 р, № 3, С. 44–48.

Цистит

Цистит – запалення стінок сечового міхура.

У жінок цистит зустрічається набагато частіше, ніж у чоловіків, що пояснюється більшою шириною і меншою довжиною жіночого сечовипускного каналу. Захворюваність на ІСШ становить 12 % у жінок, виходячи з щорічної захворюваності. Захворюваність на цистит у чоловіків відносно низька. За оцінками, це менше 10 випадків на рік на 10 000 чоловіків віком до 65 років.

Цистит зустрічається набагато частіше, ніж пієлонефрит, з оціночним співвідношенням від 18 до 28 епізодів циститу на кожен епізод пієлонефриту.

Джерело інформації:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482435/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Cystitis // Raymund Li; Stephen W. Leslie. // 06.01.2023 р.

Пієлонефрит

Пієлонефрит — це бактеріальна інфекція, що викликає запалення нирок, і є одним із найпоширеніших захворювань нирок.

Пієлонефрит у Сполучених Штатах виявляється з частотою 15–17 випадків на 10 000 жінок і 3-4 випадків на 10 000 чоловіків на рік. На гострий пієлонефрит найчастіше хворіють молоді

сексуально активні жінки. Групи з екстремальним віком, такі як люди похилого віку та немовлята, також знаходяться в групі ризику через відхилення в анатомії та зміни в гормонах. Вагітні жінки також можуть бути в групі ризику, і у 20–30 % випадків розвивається гострий пієлонефрит, як правило, протягом другого та початку третього триместру. Гострий пієлонефрит не має расової схильності.

Дані відносно поширеності в Україні відсутні.

Джерело інформації:

1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519537/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Acute Pyelonephritis // Mariya Belyayeva; Jordan M. Jeong. // 18.09.2022 р.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Ефективність – це здатність лікарського засобу досягати бажаного ефекту.

Фарингіт

Пацієнти з клінічним діагнозом гострий фарингіт/тонзиліт застосовували цефіксим. У 86,7 % пацієнтів спостерігалось одужання, а у 9,3 % стан значно покращився.

Джерело інформації:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8992100/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. Cefixime Study Group // D Adam, U Hostalek, K Tröster // 1996 р.

Тонзиліт

Пацієнти з клінічним діагнозом гострий фарингіт/тонзиліт застосовували цефіксим. У 86,7 % пацієнтів спостерігалось одужання, а у 9,3 % стан значно покращився.

Джерело інформації:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8992100/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // 5-day therapy of bacterial pharyngitis and tonsillitis with cefixime. Comparison with 10 day treatment with penicillin V. Cefixime Study Group // D Adam, U Hostalek, K Tröster // 1996 р.

Середній отит

З 50 пацієнтів з гострим середнім отитом цефіксим призвів до клінічного одужання або покращення у 48 (96 %) пацієнтів.

Лікування цефіксимом було успішним у 100 % (30/30) пацієнтів з гострим середнім отитом.

Джерела інформації:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9797422/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // Cefixime in the treatment of respiratory and urinary tract infections // E Ludwig // 1998 р.
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22286619/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // Clinical role of Cefixime in community-acquired infections // Sh Dreshaj, T Doda-Ejupi, I Q Tolaj, A Mustafa, S Kabashi, N Shala, Nj Geca, A Aliu, A Daka, N Basha // 2011 р.

Хронічний бронхіт

У 167 пацієнтів з клінічним діагнозом загострення хронічного бронхіту на 11-й день після лікування пероральним цефіксимом один раз на добу було досягнуто клінічного успіху в 91 і 89 % випадків у групах 5-денного та 10-денного лікування відповідно.

Джерело інформації:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9797418/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // Comparison of 5-day and 10-day cefixime in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis // J Lorenz // 1998 p.

Цистит

Показник клінічної ефективності для 26 випадків неускладненого циститу становив 96,2 % при лікуванні цефіксимом.

Джерело інформації:

1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2694832/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // Treatment of urinary tract infection with cefixime // M Fujisawa, M Sasaki, H Fujii, K Okamura, M Miyata, H Hashimoto, S Yachiku, K Yamauchi, S Yamaguchi, N Inagaki // 1989 p.

Пієлонефрит

У дослідженні 46 пацієнтів із гострим пієлонефритом отримували цефіксим. Після закінчення терапії збудники були ерадиковані (ліквідовані) у 44 пацієнтів. Одразу після закінчення терапії 44 (95,7%) пацієнта було клінічно виліковано, у 2 пацієнтів відбулося покращення.

Джерело інформації:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2079374/> // National library of medicine National // Center for Biotechnology information // Pubmed // Effectiveness and tolerance of cefixime in the treatment of acute pyelonephritis // L Weissbach, A Segal, K Tröster // 1990 p

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Безпека та ефективність цефіксиму не були встановлені для дітей віком до 6 місяців.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Гіперчутливість до цефалоспоринів та/або до пеніцилінів, або інших бета-лактамних антибіотиків.</i>	<p>Встановлено, що при застосуванні лікарського засобу можливі алергічні реакції, такі як анафілаксія та ангіоневротичний набряк. Деякі реакції гіперчутливості є потенційно небезпечними для життя пацієнта. Виникнення алергічних реакцій залежить від індивідуальної чутливості до діючої речовини. Анафілаксія є цілим рядом реакцій тіла, що розвиваються раптово та включають такі симптоми, як утруднене дихання та ковтання, хрипи, кашель, набряк горла, низький кров'яний тиск, кропив'янку, свербіж і висип.</p> <p>При ангіоневротичному набряку спостерігається набряк глибоких шарів шкіри, а також слизових оболонок горла і кишечника.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Перед початком лікування цефіксимом слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі реакції гіперчутливості на цефалоспоринони, пеніциліни або на інші лікарські засоби. З обережністю призначають препарат пацієнтам за наявності алергічних реакцій, особливо на пеніциліни, цефалоспоринони та</p>

		інші лікарські засоби. При розвитку алергічної реакції на цефіксим слід негайно відмінити препарат і призначити відповідне лікування.
<i>Тяжкі шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.</i>	<p>У деяких пацієнтів, які отримували цефіксим, спостерігалися серйозні побічні реакції шкіри, такі як епідермальний токсичний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип на шкірі з еозинофілією і системними проявами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.</p> <p>При синдромі Стівенса-Джонсона та токсичному епідермальному некролізі крайній шар шкіри (епідерміс) відділяється від сусіднього шару (дерми) через алергічну реакцію. Синдром Стівенса-Джонсона є більш м'якою формою цього стану. Ознаки та симптоми синдрому Стівенса-Джонсона та токсичного епідермального некролізу – це грипоподібні симптоми, м'язовий або суглобний біль, набряк язика та/або обличчя, червона або фіолетова горіла шкіра, висип, який поширюється, пухирі на шкірі і слизових оболонках (наприклад, очей, носу і роту) і відшарування шкіри.</p> <p>При DRESS синдромі спостерігаються лихоманка, шкірні висипи, ураження внутрішніх органів (печінки, нирок, серця і ін.). Найбільш розповсюдженим симптомом захворювання є лихоманка (підвищення температури тіла), яка зазвичай досягає 38–40 °С. Іншим поширеним симптомом захворювання є висип, який спочатку проявляється у вигляді рожевих пухирців з свербіжем або без нього. Зазвичай висип починається у верхній частині тулуба або обличчя. Висип прогресує та розповсюджується на нижні кінцівки. Для даного захворювання характерен набряк обличчя.</p> <p>Гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП) – це важка шкірна реакція, що характеризується гострим початком (як правило, протягом 48 годин) появи переважно невеликих нефолікулярних пустул на еритематозній шкірі.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Пацієнти повинні бути проінформовані лікарем про ознаки та симптоми серйозних шкірних проявів, за такими пацієнтами повинен бути ретельний нагляд. Лікування слід припинити при першій появі шкірного висипу, уражень слизових або будь-яких інших ознак гіперчутливості шкіри. У випадках виникнення серйозних шкірних побічних реакцій слід і призначити відповідне лікування та/або вжити необхідних запобіжних заходів.</p>
<i>Тубулоінтерстиціальний нефрит.</i>	<p>При застосуванні цефіксиму можливий розвиток гострої ниркової недостатності (включаючи тубулоінтерстиціальний нефрит). Цей ризик виникає при застосуванні класу цефалоспоринових антибіотиків.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. При виникненні симптомів гострої ниркової недостатності слід негайно припинити застосування цефіксиму і призначити</p>

		відповідну терапію.
Застосування пацієнтам зі значно порушеною нирковою функцією.	Цефіксим можна застосовувати при порушенні функції нирок, однак при значному порушенні функції нирок даний лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування для пацієнтів із кліренсом креатиніну нижче 20 мл/хв та пацієнтів, які знаходяться на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі або гемодіалізі.
Псевдомембранозний коліт.	При застосуванні цефіксиму були зареєстровані випадки псевдомембранозного коліту. Антибіотики широкого спектра дії порушують нормальну мікрофлору товстої кишки і можуть призвести до надмірно швидкого зростання клостридій. Токсин, продукований <i>Clostridium difficile</i> , є основною причиною розвитку діареї, спричиненої антибіотиками. При тривалому застосуванні препарату можливе порушення нормальної мікрофлори кишечника, що може викликати розвиток тяжкої діареї та псевдомембранозного коліту. Симптоми псевдомембранозного коліту можуть розвиватися під час або після припинення лікування антибіотиками.	Моніторинг ранніх симптомів. При застосуванні препарату пацієнтам із захворюваннями шлунково-кишкового тракту в анамнезі, особливо коліту, необхідні застережні заходи. При легких формах псевдомембранозного коліту, спричинених застосуванням антибіотика, може бути достатнім припинення застосування лікарського засобу. Якщо після відміни препарату симптоми коліту не зменшуються необхідно призначити антибіотик вибору, яким є ванкоміцин. Також обов'язково необхідно виключити інші можливі причини коліту.

<p><i>Позитивна пряма реакція Кумбса та хибно позитивний аналіз сечі на глюкозу.</i></p>	<p>Застосування будь яких антибіотиків з групи цефалоспоринів, може призводити до хибно-позитивної реакції при визначенні глюкози в сечі за допомогою розчинів Бенедикта, Фелінга або при застосуванні таблеток із сульфатом міді.</p> <p>Під час лікування цефіксимом повідомлялося про позитивну пряму реакцію Кумбса та хибно- позитивний аналіз сечі на глюкозу.</p>	<p>Слід мати на увазі, що позитивний результат тесту Кумбса може бути зумовлений застосуванням цього лікарського засобу.</p> <p>За наявності відповідних симптомів необхідно припинити лікування цефіксимом та призначити відповідне обстеження і терапію.</p>
<p><i>Збільшення протромбінового часу у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію.</i></p>	<p>При застосуванні інших цефалоспоринів повідомлялося про підвищення протромбінового часу.</p> <p>Також цефіксим може посилювати фармакологічні ефекти антикоагулянтів, що призводить до збільшення протромбінового часу з або без проявів кровотечі.</p>	<p>Слід дотримуватися обережності тим пацієнтам, які отримують антикоагулянтну терапію (наприклад, антикоагулянти кумаринового типу, такі як варфарин).</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p><i>Застосування під час вагітності та лактації.</i></p>	<p>Даних про застосування препарату під час вагітності немає. Цефіксим проникає через плаценту.</p> <p>Не слід застосовувати препарат у період вагітності або годування груддю, крім випадків призначення лікарем у разі нагальної потреби.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p><i>Застосування дітям до 10 років.</i></p>	<p>Дітям віком до 10 років рекомендується застосовувати препарат в іншій лікарській формі.</p>

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу 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.

VI.2.6 ПЛАН ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	03.05.2017	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none">– Гіперчутливість/гіперчутливість до пеніцилінів (включаючи анафілактичну реакцію);– Шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS);– Інтерстиціальний нефрит;– Застосування пацієнтам зі значно порушеною нирковою функцією;– Псевдомембранозний коліт;– Позитивна пряма реакція Кумбса та хибно позитивний аналіз сечі на глюкозу;– Збільшення протромбінового часу у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію. Важливі потенційні ризики: <ul style="list-style-type: none">– Застосування під час вагітності та лактації Відсутня інформація <ul style="list-style-type: none">– Застосування дітям до 7 років	
2.0	01.06.2023	Важливі ідентифіковані ризики: <ul style="list-style-type: none">– Гіперчутливість до цефалоспоринів та/або до пеніцилінів, або інших бета-лактамних антибіотиків.– Тяжкі шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз.– Тубулоінтерстиціальний нефрит.– Застосування пацієнтам зі значно порушеною нирковою функцією.– Псевдомембранозний коліт.– Позитивна пряма реакція Кумбса та хибно позитивний аналіз сечі на	Попередній ідентифікований ризик «Гіперчутливість/гіперчутливість до пеніцилінів (включаючи анафілактичну реакцію)» було переіменовано на «Гіперчутливість до цефалоспоринів та/або до пеніцилінів, або інших бета-лактамних антибіотиків»; Попередній ідентифікований ризик «Шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром

		<p>глюкозу.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Збільшення протромбінового часу у пацієнтів, які отримують антикоагулянтну терапію. <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування під час вагітності та лактації. <p>Відсутня інформація</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування дітям до 10 років. 	<p><i>Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS)» було переіменовано на «Тяжкі шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, медикаментозний висип з еозинофілією та системними проявами (DRESS) та гострий генералізований екзантематозний пустульоз»;</i></p> <p><i>Попередній ідентифікований ризик «Інтерстиціальний нефрит» було переіменовано на «Тубулоінтерстиціальний нефрит».</i></p> <p><i>Відсутня інформація «Застосування дітям до 7 років» була переіменована на «Застосування дітям до 10 років»</i></p>
--	--	---	---