

# **Резюме Плану Управління Ризиками для ЛЗ ЦЕФАЛЕКСИН, гранули для оральної суспензії**

## **VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ**

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання.**

#### **Показання для застосування 1. Лікування інфекцій ЛОР-органів і дихальних шляхів (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, пневмонія)**

Оториноларингологія - хвороби носа, гортані, глотки і вуха. Ці органи об'єднані в одну систему в силу анатомічної близькості. Ознаки бактеріального запалення в ЛОР-області: гноетечіння (з вуха, носа, наявність гнійних пробок в мигдалинах), почервоніння, набряк слизової оболонки, головний біль, підвищення температури тіла.

Найбільш поширені захворювання порожнини носа - аденоїди, риніти, гайморити, синусити.

Із захворювань вуха часто зустрічаються отити, тимпаніти, евстахіїти.

До поширених захворювань горла відносяться ларингіти, фарингіти, хронічні тонзиліти і ін.

За захворювання, що зачіпають ЛОР-органи - найпоширеніші. Практично немає людини, яка б з цими проблемами не стикалася.

Ураження дихальних шляхів займають провідне місце в інфекційній патології, є наймасовішими.

Респіраторними інфекціями різної етіології щорічно хворіє кожна людина, а деякі і не раз за рік.

Бронхіт - запалення слизової оболонки бронхів. Бронхіт супроводжує більшості інфекцій дихальних шляхів і виявляється загальними симптомами інтоксикації, характеризується кашлем як сухим, так і вологим з відходженням мокротиння слизового або слизово-гнійного характеру.

Пневмонія - запалення легеневої тканини, викликається бактеріями, зокрема пневмококком, проте зустрічаються і пневмонії іншої етіології.

#### **Показання для застосування 2. Лікування інфекцій сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, ендометрит, вульвовагініт)**

Сечовидільна система людини включає сечовипускальний канал, сечовий міхур, сечоводи і нирки. Анатомічно і фізіологічно сечові шляхи тісно пов'язані з органами репродуктивної системи, тому найбільш часта форма патології сечових шляхів-інфекційні захворювання – хвороби сечостатевої системи.

Гострий цистит супроводжується частими хворобливими сечовипусканнями малими порціями сечі каламутного кольору. Відзначаються різноманітні болі над лобком, що посилюються в кінці сечовипускання.

Хронічний цистит зазвичай супроводжує різні захворювання сечовидільної системи (сечокам'яної хвороби, аденомі передміхурової залози, патології сечівника ). При його загостренні відзначаються симптоми, аналогічні гострому процесу.

Пієлонефрит – запалення миски нирки, порожнини, куди збирається сеча. Це найнебезпечніша з висхідних інфекцій сечових шляхів.

Простатит – одна з поширених форм інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків. Часто зустрічаються хронічні форми. Небезпечною інфекцією для репродуктивного здоров'я чоловіків є епідидиміт (запалення придатка яєчка). Запальні захворювання чоловічих статевих органів представлені: баланопоститом (запалення голівки статевого члена і крайньої плоті), уретритами (запалення уретри).

До запальних захворювань жіночих статевих органів відносять вагініт (запалення піхви), цервіцит (запалення шийки матки), ендометрит (запалення слизової оболонки матки), аднексит (запалення придатків матки).

### **Показання для застосування 3. Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піодермія, лімфаденіт)**

Первинними інфекціями шкіри називають такі інфекції, при яких шкіра, навколо місця локалізації інфекційного процесу не пошкоджена. В більшості випадків викликають розвиток первинних інфекцій шкіри *Staphylococcus aureus* і стрептококи групи А (*Str. Pyogenes*).

Вторинні інфекції шкіри розвиваються, якщо шкіра в місці локалізації інфекційного процесу вже була пошкоджена. Найбільш часто вторинному інфікуванню, в 80-90% випадків зумовленого стрептококами і стафілококами, піддаються такі пошкодження шкіри, як порізи, опіки, рани, в тому числі хірургічні.

Клінічні симптоми - набряк шкірних покривів, гіпертермія (38-39 ° С), лейкоцитоз, анемія, важка інтоксикація, порушення свідомості. При впливі слабкого дратівного фактора руйнується шкірний епідермальний бар'єр і формується підостра або хронічна запальна реакція, викликана проникненням в епідерміс антигенів. У разі впливу на шкіру сильних агресивних зовнішніх факторів відбувається руйнування клітин епідермісу, дерми, а також більш глибоких тканин, формування некрозів. Перебіг гострий.

За експертними оцінками, в Україні інфекції шкіри і м'яких тканин становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік.

### **Показання для застосування 3. Лікування інфекцій кісткової тканини і суглобів (остеомієліт).**

Остеомієліт - це запальний процес гнійно-некротичного характеру, яке вражає кісткову тканину, що оточує окістя і кістковий мозок. Збудниками остеомієліту є стафілококи та стрептококи. Остеомієліт, що виник вперше, називається гострим. Якщо хвороба має затяжний перебіг захворювання з загостреннями, то це хронічний перебіг. Найчастіше, при остеомієліті в процес запалення втягується вся кісткова тканина, включаючи і кістково-мозкову область. При хронічному процесі остеомієліту виникає кістковий склероз і деформації. Остеомієліт викликають такі збудники, як золотистий стафілокок епідермальний стафілокок (70% випадків), стрептокок, ентеробактерії і синьогнійна паличка. Розрізняють остеомієліт гострий, хронічний, вогнепальний, посттравматичний, гематогенний, остеомієліт щелепи, остеомієліт суглобів і хребта.

Остеомієліт суглобів проявляє себе у вигляді сильної болі в області ураженого суглоба. Рухи хворого сильно скуті. Найчастіше, пацієнт не може не сидіти, стояти, при даного роду локалізації остеомієліту. При хронічному перебігу остеомієліту суглоба хворий ризикує придбати серйозні наслідки, у вигляді руйнування суглобів. Єдиним виходом при подібному перебігу є ендопротезування.

## **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

*Цефалексин: лікування стрептококового фарингіту*

*Парвін Н. Azimi. Генрі Г. Cramblett Антоніо Дж дель Росаріо Худо Кронфолла Ralph E. Haynes Milo D. Hilty. Журнал педіатрії*

Двадцять п'ять чоловік з стрептококовим фарингітом групи А були оброблені цефалексином, стійким до кислоти полусинтетическим похідним цефалоспоринової групи С. Всі пацієнти відповіли позитивно клінічно. Бактеріологічно два пацієнти мали рецидив стрептококів групи А після припинення терапії. Цефалексин можна розглядати як ефективну альтернативну терапію пеніциліну у осіб, які страждають на алергію до останнього.

*Цефалексин в порівнянні з ампіциліном для лікування отиту.*

*Stechenbergh BW, Anderson D, Chang MJ, Dunkle L, Wong M, Van Reken D, Pickering LK, Feigin RD.*

Цефалексин порівнювали з ампіциліном для лікування отиту у рандомізованому дослідженні. Бактеріологічний діагноз був підтверджений тимпаноцентезом у 179 осіб. Ніяких загальних статистично значущих відмінностей між цими двома групами не було відзначено; проте 20 пацієнтів, які отримували цефалексин, погано реагували на терапію, тоді як тільки п'ять реципієнтів ампіциліну погано реагували. Значна різниця ( $P$  менше 0,05) між двома режимами була відзначена при відновленні *Neisseria meningitidis*. П'ятдесят відсотків людей, інфікованих вірусом грипу *H. influenzae*, які лікувалися цефалексином, погано реагували; жоден пацієнт, який отримував ампіцилін, погано не реагував. Наші дані свідчать про те, що використання моногідрату цефалексину не є виправданим для лікування середнього отиту через грип *H. influenzae*, навіть коли ізолят виявляється чутливим до цього препарату *in vitro*. У пацієнтів з отитом, викликаним *Staphylococcus aureus*, який стійкий до пеніциліну, цефалексин може забезпечити ефективне лікування.

*Лікування інфекцій дихальних шляхів за допомогою цефалоспоринових антибіотиків / Роджер Фінч*

*Огляд літератури 34 Suppl 2 (Додаток 2): 180-204 · DOI: 10.2165 / 00003495-198700342-00014 · PubMed*

Інфекції дихальних шляхів є одними з найбільш поширених причин призначення антибіотиків. Їх діагноз в співтоваристві зазвичай обмежується клінічними критеріями, а мікробіологічна інформація часто відсутня. Госпіталізовані пацієнти з інфекціями дихальних шляхів частіше піддаються діагностичному відбору, але труднощі залишаються в надійному визначенні мікробної етіології, тим самим забезпечуючи впевнену основу для відбору антибіотиків. Розглядаючи роль цефалоспоринових в лікуванні інфекцій дихальних шляхів, було розглянуто понад 500 опублікованих статей. Розглянуто фармакокінетичні міркування і підкреслені обмеження існуючої методології. Висновки взяті з порівняльних і не порівняльних досліджень і щодо рекомендованих в даний час схем. Хоча цефалоспоринові широко використовуються для лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів, жоден з них не вважається ідеальним, особливо там, де *Neisseria meningitidis* є патогенним. У разі інфекцій нижніх дихальних шляхів стабілізовані  $\beta$ -лактамази парентеральні цефалоспоринові стали широко використовуватися для лікування пневмонії у госпіталізованих пацієнтів, особливо там, де грампозитивні кишкові палички мають етіологічне значення. Однак слід підкреслити відсутність активності цих препаратів проти *Legionella* spp., *Mycoplasma pneumoniae* і *Coxiella burnetii*. Ще однією областю зростаючого використання є лікування інфекційних загострень у пацієнтів, які страждають на кістозний фіброз легенів, де *Pseudomonas aeruginosa* є патогенним; Цефалоспоринові, зокрема, виявилися корисною альтернативою антибіотиків пеніциліну.

*Лікування інфекцій сечовивідних і статевих шляхів цефалексином*

*Ян Еріксен, Торі Мідтведт і Том Берган*

*Скандинавський журнал інфекційних захворювань 02 Січ 2015*

12 пацієнтів з інфекцією сечовивідних і статевих шляхів (ІМШ) лікувалися цефалексином, 750 мг з 6-годинним інтервалом, протягом 14 днів, що призводило до 75% -ної успішності лікування, про що свідчить проходження обстеження через два тижні. Побічні ефекти, спостерігалися у 4 пацієнтів. Симптомами були важкі шлунково-кишкові розлади, в тому числі набряк язика, порушення центральної нервової системи, легка тромбоцитопенія та еозинофілія. Передбачається, що цефалексин не повинен бути першим препаратом вибору в лікуванні ІМШ. Однак це може бути корисно в окремих випадках (щодо чутливості збудників). Схема дозування повинна керуватися дослідженнями функції нирок.

*Sep 12, 91 (3A): 36S-39S.*

*Азитроміцин в порівнянні з цефалексином при лікуванні інфекцій шкіри.*

*Меллорі СБ 1.*

У цьому рандомізованому дослідженні, порівнювалася короткострокова терапія азитроміцином один раз в день (500 мг на 1-й день, потім 250 мг / сут в дні 2-5) з цефалексином (500 мг два рази на день протягом 10 днів) в лікуванні пацієнтів з інфекціями шкіри і клітчатки. У 25 центрах в дослідження було включено в цілому 361 пацієнт, а 148 - для оцінки ефективності. Основні збудники, *Staphylococcus aureus* і *Streptococcus pyogenes* відповідали за приблизно дві третини випадків інфекції в двох групах лікування. Клінічні показники лікування і поліпшення для двох видів лікування можна було порівняти; 96% з азитроміцином і 99% з цефалексином. По завершенні терапії обидва методи лікування викоринювали приблизно 98% патогенів. Загалом, обидва агента добре переносилися.

*Азитроміцин проти цефалексину для лікування остеомієліту у відділенні невідкладної допомоги: рандомізоване дослідження*

*в Глобальному журналі наук про охорону здоров'я 8 Лютий 2016 з 38*

*Хамед Ба, Мортеза Зорі, Азам Базрафшан*

Мета: Метою даного дослідження було вивчення ефективності азитроміцину проти цефалексину для профілактики інфекції у пацієнтів з остеомиєлітами, якими управляли в відділенні невідкладної допомоги. Метод: Це рандомізоване контрольоване дослідження порівнювало короткострокову терапію азитроміцину один раз в день (500 мг до відновлення рани, потім 250 мг / день протягом 5 днів) з цефалексином (1000 мг до відновлення рани, потім 250 мг кожні 6 годин для 5 днів) при лікуванні пацієнтів з остеомиєлітом. Всього для дослідження було обрано 366 пацієнтів, і 303 були оцінені для остаточного аналізу. Результати: після закінчення терапії частота спостерігавшоїся інфекції становила 9,6% в групі цефалексину (15 пацієнтів, відношення = 0,77, довірчий інтервал 95%, 0,56 до 1,06) і 5,4% в групі азитроміцину (8 пацієнтів, відношення 1,42, 95% довірчий інтервал, 0,80 до 2,52). Дослідження показали вищу профілактичну ефективність цефалексину під час дослідження ( $P = 0,197$ ). Висновок. Наше дослідження показало, що азитроміцин в якості профілактики при ураженні кісток має менший ефект, ніж цефалексин, але азитроміцин легше використовувати і більш економічний в порівнянні з цефалексином.

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

Показання для застосування 1. Лікування інфекцій ЛОР-органів і дихальних шляхів (фарингіт, середній отит, синусит, ангіна, бронхіт, пневмонія)

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки

Показання для застосування 2. Лікування інфекцій сечостатевої системи (пієлонефрит, цистит, уретрит, простатит, епідидиміт, ендометрит, вульвовагініт)

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки

Показання для застосування 3. Лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин (фурункульоз, абсцес, флегмона, піодермія, лімфаденіт)

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки

Показання для застосування 4. Лікування інфекцій кісткової тканини і суглобів (остеомиєліт).

До сих пір не проводились достовірні випробування впливу на такі групи як вагітні та годуючі жінки

### **VI.2.4. Резюме проблем безпеки**

#### **ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ**

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<b>Підвищена чутливість до цефалоспоринів, пеніцилінів або до інших бета-лактамічних антибіотиків, а також до допоміжних речовин препарату, алергічні реакції</b>	Гіперчутливість - це реакція на повторне попадання препарату чи його аналогів в організм, при умові що при першому контакті з ним відбулася імунна відповідь (виработка антитіл). Можлива поява порушень з боку імунної системи: анафілактичні (загальні) реакції, набряк обличчя та шиї, кистей рук та стоп. Можливий розвиток алергічних реакцій теж як прояв гіперчутливості.	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ. Уважно вивчати алергологічну історію пацієнтів., уникати застосування препарату з іншими антибіотиками
<b>Тяжкі шкірні реакції</b>	Можливий розвиток реакцій шкіри - висипання, почервоніння, свербіж, кропив'янка, набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (як прояв алергічних реакцій до цефалоспоринів та аналогів, такі реакції можуть бути проявом як первинної алергії так і проявом гіперчутливості). При появі подібних реакцій прийом препарату треба припинити)	Внесення інформації до інструкції для застосування ЛЗ.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<b>Застосування у пацієнтів з нирковою недостатністю</b>	Під час лікування слід регулярно контролювати функції нирок. У хворих із нирковою недостатністю можливі побічні реакції з боку нервової системи: головний біль, слабкість, запаморочення, збудження; галюцинації, сплутаність свідомості, судоми, та з боку нирок та сечовидільної системи: оборотні порушення функції нирок, токсичний вплив на нирки, запалення нирок. При поєднанні з високоактивними сечогінними (етакринова кислота, фуросемід) або потенційно токсичними для нирок лікарськими засобами (аміноглікозиди, поліміксин, колістин, амфотерицин, капреоміцин, ванкоміцин) цефалоспорини можуть підвищувати негативний вплив на нирки.

<b>Псевдомембранозний коліт</b> (особливий тип запального процесу кишкового)	Можливий розвиток побічних реакцій з боку травного тракту - діарея, нудота, блювання, втрата апетиту, запалення кишкового, псевдомембранозний коліт, грибкові ураження кишкового, ротової порожнини, дисбактеріоз. При виникненні тяжкої діареї, характерної для псевдомембранозного коліту, рекомендується припинити застосування препарату

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<b>Застосування у період вагітності або годування груддю.</b>	Дані досліджень про тератогенну дію препарату відсутні; у період вагітності його можна призначати тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик. Цефалексин проникає у грудне молоко, тому на період лікування доцільно припинити годування груддю.

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

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять 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.

Для препарату заявником не плануються додаткові заходи з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки.

Достатньо рутинних заходів з мінімізації ризиків, які детально відображені в інструкції для медичного застосування.

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

Оскільки немає запланованих заходів у референтного препарату, застосовується рутинний фармаконагляд

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

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар

<b>1.0</b>	29.09.2017	Подано у структурі згідно Положення	
<b>1.1</b>	10.10.2017	За поданням регуляторного органу змінений зміст розділів поданого ПУР, видалена інформація, пов'язана з рекомендаціями щодо проведення проби на переносимість, врахована інформація з безпеки	У зв'язку зі змінами інформації з безпеки інструкції, приведені у відповідність розділи ПУР