

## РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

### ЦЕФТАЗИДИМ (CEFTAZIDIME)

#### VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Цефтазидим – антибіотик, що порушує утворення нових бактерій.

*Лікування моно- та змішаних інфекцій, спричинених чутливими мікроорганізмами (інфекції ЛОР-органів, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, травного тракту, жовчних шляхів, черевної порожнини, кісток і суглобів, профілактика інфекцій після оперативного втручання на передміхуровій залозі).*

**Пневмонія** – це гостре інфекційне запалення легень, яке локалізується перш за все у повітряних міхурцях, що мають назву альвеоли. У здорової людини альвеоли наповнені повітрям і нормально функціонують під час дихання. А у хворого на пневмонію у альвеолах накопичуються слиз та рідина, які викликають біль при диханні та обмежують надходження кисню (<http://moz.gov.ua/article/health/jak-vberegtisja-vid-pnevmonii>). За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2011), **пневмонія** займає 3-є місце по частоті в структурі причин смерті. При цьому пневмонія обумовлює кожен 2-й летальний результат у пацієнтів похилого віку.

**Інфекції сечовивідних шляхів**, у тому числі пієлонефрит - це інфекції, що викликають порушення в нирках або сечових шляхах, що призводить до тяжких порушень здоров'я.

Під **інфекційним ураженням кісток** лікарі зазвичай мають на увазі остеомієліт. Подібне захворювання поширюється на будь-які кістки, викликає тяжкі ураження і призводить до інвалідизації пацієнта.

*Тяжкі інфекції (сепсис, перитоніт, менінгіт, інфекції у хворих зі зниженим імунітетом, інфіковані опіки).*

Проблема **перитоніту** залишається актуальною, незважаючи на всі досягнення медицини. Про це свідчать дані, згідно з якими середні показники смертності утримуються на рівні 20-30%, а при найбільш важких формах, наприклад, післяопераційному перитоніті - досягають 40-50% (Н. К. Шуркаліна, 2000 рік).

Головна причина сепсису - це інфекція. Сепсис (загальна гнійна інфекція) - це серйозна інфекційна хвороба, що виникає внаслідок поширення в тканинах організму і крові бактерій. Крім крові зараженню піддається сеча, лімфа і практично всі тканини.

**Бактеріальний менінгіт**, менінгококова інфекція - захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і несе велику небезпеку для життя людини. Найбільш схильні до розвитку інфекцій діти перших трьох років, особливо першого року життя.

*Інфекції, пов'язані з гемо- та перитонеальним діалізом і неперервним амбулаторним перитонеальним діалізом.*

Діаліз – це очищення організму людини від шкідливих речовин. При порушенні функцій нирок діаліз використовують для очищення крові від шкідливих речовин, що мали виводитись нирками (гемодіаліз), а якщо відбувається накопичення шкідливих речовин в черевній порожнині (наприклад розвиток тяжкої інфекції черевної порожнини) то здійснюють її промивання через спеціальні фільтри (перитонеальний діаліз).

#### VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ, порошок для розчину для ін'єкцій 1 г порошку у флаконі; 1 або 5, або 50 флаконів у пачці; 1 г порошку у флаконі; по 1 або 5 флаконів у блістері; по 1 блістеру у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника *Реюнг Фармасьютикал Ко., Лтд., Китайська Народна Республіка*) не проводилися, оскільки даний препарат є генериком (генерик – це відтворений препарат, який є аналогом вже зареєстрованого оригінального лікарського засобу). Дані доступної медичної літератури вважаються достатніми для проведення оцінки безпеки ЛЗ ЦЕФТАЗИДИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі в рамках запропонованих терапевтичних показань.

▪ Дев'яносто одному новонародженому було проведено 108 курсів цефтазидиму внутрішньовенно (25 мг/кг, 12 годин) протягом 15 місяців дослідження. У 14 чоловік були клінічно і бактеріологічно підтверджені інфекції. Чотири (два з бета-гемолітичними стрептококковими інфекціями групи В, один з менінгітом, викликаним *Escherichia coli* і один з септицемією *Staphylococcal aureus*) не відповіли, не дивлячись на адекватне лікування. У дев'яти випадках було отримано бактеріологічну ірадикація або клінічне поліпшення, або і те, і інше. Регулярні біохімічні та гематологічні показники контролювалися, побічних ефектів не було. Були отримані високі концентрації цефтазидиму в сироватці крові, що значно перевищують мінімальну інгібуючу концентрацію для найбільш поширених неонатальних патогенів, які підтримувалися протягом усього лікування. Проникнення в спинномозкову рідину було відмінним в восьми з дев'яти вивчених випадків. Цефтазидим теоретично грає роль антибіотика широкого спектру дії, що підходить для неонатального застосування, без явних побічних ефектів.

Джерело: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3890766/>

▪ Були розглянуті випадки 28 пацієнтів, які отримували цефтазидим в якості монотерапії в проспективних клінічних випробуваннях остеомієліту, підтвердженого біопсією. Всі ці випадки були пов'язані з інфекцією, викликаною грамнегативними аеробними бацилами, найбільш частим збудником (83% пацієнтів) була синьогнійна паличка. Спостереження після лікування за пацієнтами з гострим остеомієлітом тривало не менше 6 місяців, а спостереження за пацієнтами з хронічним остеомієлітом - не менше 12 місяців. Для більшості пацієнтів використовувався режим 2 г цефтазидиму внутрішньовенно кожні 12 год. Загальний рівень лікування склав 77% (гостре захворювання) і 60% (хронічне захворювання). Розвиток стійкості до цефтазидиму не представляв проблем, і препарат добре переносився. Цефтазидим ефективний при серйозному грамнегативному бацилярному остеомієліті, в тому числі за рахунок *P. aeruginosa*. Схема прийому два рази в день не викликала серйозної органної токсичності, що виключає необхідність контролю концентрації і робить можливим використання препарату для парентеральної терапії в домашніх умовах.

Джерело: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3124734/>

▪ Оцінювали дію більш низьких доз цефепіму (по 1 г 2 рази на день) і цефтазидиму (по 1 г 3 рази на день) при лікуванні 130 хворих (93 пацієнта отримували цефепім, 37 - цефтазидим) з важкими інфекціями шкіри і м'яких тканин (фурункули, карбункули, целюліт, піодермія, абсцеси та ін.), які найбільш часто викликаються *S. aureus*, стрептококами групи А, *Enterobacteriaceae* і *Pseudomonas aeruginosa*. Клінічний ефект спостерігався відповідно у 88% і 89% хворих, бактеріологічний - у 92% і 95%. Клінічний ефект при моноінфекції отриманий у 56 з 60 і у 20 з 21 хворих відповідно, а при поліінфекції - у 26 з 33 і у 13 з 16 хворих відповідно [Schwartz R., Das-Young L.R., Ramirez-Ronda C. et al. Current and future management of serious skin and skin-structure infection //Am. J. Med. – 1996. – Vol. 100, Suppl. 6A. – P. 90–95].

▪ Менінгіт, викликаний *Pseudomonas aeruginosa*, є рідкісним захворюванням, і оптимальна антибактеріальна терапія для цього стану ще не вивчена. Цефтазидим, досліджуваний цефалоспорин з сильною антипсевдомонадною активністю, використовувався для лікування менінгіту, викликаного *P. aeruginosa*, в Європі і Північній Америці. Тут аналізуються результати у 24 пацієнтів. Більшість пацієнтів не відповіли на інші схеми до початку терапії цефтазидимом. Дев'ятнадцять (79,2%) з цих пацієнтів були виліковані, і тільки три (12,5%) були визнані терапевтично невдалими. Отже, цефтазидим є корисним засобом для лікування грамнегативно бацилярного менінгіту і може переверщувати інші цефалоспорини, представлені на ринку, для лікування псевдомонадного менінгіту.

Джерело: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3903939/>

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

Немає.

## VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілаксію	<p>Властиві для багатьох лікарських засобів, розвиваються дуже швидко і можуть становити загрозу життю.</p> <p>Анафілактичний шок розвивається рідко та представляє собою дуже швидкий набряк обличчя та шиї, припинення дихання, холодний піт, падіння кров'яного тиску, втрату свідомості.</p> <p>Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку.</p>	<p><b>Існують.</b> <i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики та лідокаїн у минулому.</i></p> <p>З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя.</p> <p>Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату.</p> <p>При перших ознаках алергічної реакції введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
Ниркова токсичність при супутньому застосуванні нефротоксичних лікарських засобів (напр., аміноглікозиди, сильнодіючі діуретики), особливо з високими дозами цефтазидиму	Одночасне використання високих доз із нефротоксичними лікарськими засобами може негативно вплинути на функцію нирок.	<p><b>Існують.</b></p> <p>Необхідно ретельно контролювати ниркову функцію, особливо при призначенні високих доз аміноглікозидів або при тривалій терапії, у зв'язку з потенційною нефротоксичністю та ототоксичністю аміноглікозидних антибіотиків. При появі симптомів накопичення слід припинити введення препарату, зв'язатися лікарем або звернутися до лікувального закладу, вжити відповідних невідкладних заходів.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
Антибіотик-асоційована діарея та псевдомембранозний коліт	<p>Псевдомембранозний коліт – рідкісне, але досить небезпечне захворювання, що викликається бактерією в кишківнику. Прояви хвороби різноманітні, найчастіше у хворих є тривала діарея, ознаки отруєння організму токсинами, біль в животі і зміни показників у крові.</p> <p>Псевдомембранозний коліт виникає рідко.</p>	<p><b>Існують.</b></p> <p>При перших ознаках та проявах захворювання, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
Надмірний ріст нечутливих до цефтазидиму мікроорганізмів при тривалому застосуванні	Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати інфекції, спричинені не чутливими до препарату мікроорганізмами. Також може виникати грибок на статевих органах та у ротовій порожнині.	<p><b>Існують.</b></p> <p>Слід ретельно стежити за призначенням хворому препаратів.</p> <p>Слід застосовувати препарат тільки для лікування інфекцій, чутливих до цефтазидиму.</p> <p>Не можна порушувати терміни лікування і</p>

	Лікування потребує застосування додаткових препаратів.	дозування, які прописані в Інструкції до медичного застосування.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Нейротоксичність у пацієнтів з нирковою недостатністю	Нейротоксичність – це негативний вплив лікарського засобу на нервову систему. Проявами може бути енцефалопатія, судоми і кома. Виникнення даних симптомів малоймовірно при правильному дозуванні лікарського засобу пацієнтам з порушенням функції нирок.	<b>Існують.</b>  Пацієнтам з порушенням функції нирок дозу препарату потрібно зменшити (у відповідності до інструкції з медичного застосування).  При проявах, що загрожують життю необхідно викликати бригаду швидкої невідкладної допомоги.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Серйозні шкірні реакції (ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, топічний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП))	Важкі алергічні реакції, що протікають з ураженням шкіри. Виникає висип, що може розповсюдитись по всьому тілу та викликати злущення шкіри.  Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку.	<b>Існують.</b>  <i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики у минулому.</i>  З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя.  Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При перших ознаках алергічної реакції та висипів на шкірі введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Серйозні гематологічні порушення (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія)	Застосування препарату може викликати порушення з боку крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія; кровотечі та крововиливи. <b>Лейкопенія</b> – зниження кількості лейкоцитів в крові. Хворобу крові, при якій спостерігають значне зниження лейкоцитів, аж до повного зникнення з крові називають агранулоцитозом. Відбувається поступове ослаблення організму. У результаті бурхливо розвиваються інфекції (підвищення температури, гарячка, прискорений пульс, головний біль, виснаження всього організму), запальні процеси в порожнині рота, виразки у	<b>Існують.</b>  Пацієнту необхідно повідомити лікаря про застосування будь яких інших препаратів, особливо препаратів, що розріджують кров.  При перших негативних проявах слід негайно припинити введення препарату, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом

	товстому кишечнику, пневмонія та зміна картини крові, які можуть спричинити смерть.	
Вплив на правильність результату тесту Кумбса і тесту на глюкозурию при застосуванні методів, заснованих на відновленні міді	Розвиток позитивного тесту Кумбса, пов'язаного з використанням цефтазидиму, приблизно у 5% пацієнтів може перешкоджати перехресному порівнянню крові. Цефтазидим не впливає на результати глюкозурії ензимними методами але незначний вплив (хибнопозитивне) може мати місце при використанні методів відновлення міді (проби Бенедикта та Фелінга, клінітест).	<b>Існують.</b> Слід враховувати можливість недостовірної інтерпретації лабораторних показників при застосуванні цефтазидиму.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

#### **ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.**

Немає.

#### **ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ.**

<b>Ризик</b>	<b>Відомі дані</b>
Застосування у період вагітності.	Свідectво ембріотоксичної і тератогенної дії цефтазидиму не виявлено, але його слід призначати з обережністю жінкам в перші місяці вагітності і дітям грудного віку. Застосування в період вагітності можливо тільки в тому випадку, якщо очікувана користь перевищує ризик.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Вплив на фертильність.	Немає достовірної інформації про вплив лікарського засобу цефтазидим на фертильність у чоловіків та жінок.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у дітей <40 кг з нирковою недостатністю	Безпека та ефективність застосування цефтазидиму шляхом постійної внутрішньовенної інфузії дітям, маса тіла яких < 40 кг, із порушеною функцією нирок не встановлені. Рекомендується ретельний клінічний нагляд за ефективністю та безпекою застосування. Якщо дітям із порушеною функцією нирок необхідно застосувати препарат шляхом постійної внутрішньовенної інфузії, слід кліренс креатиніну скорегувати відповідно до площі поверхні тіла дитини або маси тіла.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у новонароджених та дітей ≤2 місяців	Згідно з інструкцією до медичного застосування референтного препарату: Безпека та ефективність застосування цефтазидиму шляхом постійної внутрішньовенної інфузії у немовлят та дітей ≤ 2 місяців не встановлені.  <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФТАЗИДИМ, порошок для розчину для ін'єкцій 1 г порошку у флаконі; 1 або 5, або 50 флаконів у пачці; 1 г порошку у флаконі; по 1 або 5 флаконів у блістері; по 1 блістеру у пачці (*виробництво з продукції in bulk*)

фірми-виробника Реюнг Фармасьютикал Ко., Лтд., Китайська Народна Республіка), надає лікарям, фармацевтам і іншим фахівцям сфери охорони здоров'я детальну інформацію про спосіб застосування даного препарату, ризики і рекомендації по їх мінімізації.

Всі заходи щодо мінімізації ризиків також викладені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФТАЗИДИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі.

Для даного генерика не рекомендовані будь-які додаткові заходи з мінімізації ризиків.

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

Для даного лікарського засобу не планується проведення досліджень в післяреєстраційний період.

#### **ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.**

Даний розділ не передбачений в поточній версії ПУР.

#### **ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.**

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

#### **VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.**

<b>Дата затвердження</b>	<b>Версія</b>	<b>Причина змін</b>	<b>Коментар</b>
11.12.2019	1.0	<p>Вперше розроблений, реєстрація ЛЗ.</p> <p><i>Важливі ідентифіковані ризики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілаксію.</li> <li>- Ниркова токсичність при супутньому застосуванні нефротоксичних лікарських засобів (напр., аміноглікозиди, сильнодіючі діуретики), особливо з високими дозами цефтазидиму.</li> <li>- Антибіотик-асоційована діарея та псевдомембранозний коліт.</li> <li>- Надмірний ріст нечутливих до цефтазидиму мікроорганізмів при тривалому застосуванні.</li> <li>- Нейротоксичність у пацієнтів з нирковою недостатністю.</li> <li>- Серйозні шкірні реакції (ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, топічний епідермальний некроліз).</li> <li>- Серйозні гематологічні порушення (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія).</li> <li>- Вплив на правильність результату тесту Кумбса і тесту на глюкозурію при застосуванні методів, заснованих на відновленні міді.</li> </ul> <p><i>Важливі потенційні ризики:</i></p> <p>Немає.</p> <p><i>Відсутність інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Застосування у період вагітності.</li> <li>- Вплив на фертильність.</li> <li>- Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у дітей &lt;40 кг з нирковою недостатністю.</li> <li>- Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у новонароджених та дітей ≤2 місяців.</li> </ul>	<p>Затверджено. Наказ МОЗ України № 2446 від 11.12.2019</p>
20.12.2023	1.1	<p>Розробка ПУР у зв'язку з перереєстрацією ЛЗ. Оновлено текстову частину у відповідності до вимог до складання ПУР. Зміна версії не потребувала зміни ризиків.</p>	<p>Не затверджено.</p>

13.08.2024	2.0		Затверджено. Наказ МОЗ України № 1422 від 13.08.2024
15.10.2024	2.1	<p>Розробка ПУР у зв'язку із виявленням нової інформації з безпеки. Зміна версії потребувала коригування ризиків.</p> <p><i>Важливі ідентифіковані ризики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілаксію.</li> <li>- Ниркова токсичність при супутньому застосуванні нефротоксичних лікарських засобів (напр., аміноглікозиди, сильнодіючі діуретики), особливо з високими дозами цефтазидиму.</li> <li>- Антибіотик-асоційована діарея та псевдомембранозний коліт.</li> <li>- Надмірний ріст нечутливих до цефтазидиму мікроорганізмів при тривалому застосуванні.</li> <li>- Нейротоксичність у пацієнтів з нирковою недостатністю.</li> <li>- Серйозні шкірні реакції (ангіоневротичний набряк, поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, топічний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз (ГГЕП)).</li> <li>- Серйозні гематологічні порушення (агранулоцитоз, нейтропенія, тромбоцитопенія).</li> <li>- Вплив на правильність результату тесту Кумбса і тесту на глюкозурію при застосуванні методів, заснованих на відновленні міді.</li> </ul> <p><i>Важливі потенційні ризики:</i> Немає.</p> <p><i>Відсутність інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Застосування у період вагітності.</li> <li>- Вплив на фертильність.</li> <li>- Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у дітей &lt;40 кг з нирковою недостатністю.</li> <li>- Застосування шляхом тривалої внутрішньовенної інфузії у новонароджених та дітей ≤2 місяців.</li> </ul>	15.10.2024