

<b>SUBSTANCJA CZYNNNA (INN)</b>	<b>Cefiksym (w postaci cefiksymu trójwodnego)</b>
<b>GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA (KOD ATC)</b>	<b>Grupa farmakoterapeutyczna: cefalosporyny trzeciej generacji; kod ATC: J01DD08</b>
<b>PODMIOT ODPOWIEDZIALNY</b>	<b>INN-FARM d.o.o., Maleševa ulica 14, 1000 Ljubljana, Słowenia</b>
<b>NAZWA HANDLOWA PRODUKTU LECZNICZEGO, KTÓREGO DOTYCZY PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM</b>	<b>Xifia, 100 mg/5 ml, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej</b>

## **VI.2. PODSUMOWANIE PLANU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM DLA PRODUKTU LECZNICZEGO Xifia PRZEZNACZONE DO PUBLICZNEJ WIADOMOŚCI**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Nagle zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli**

Częstość występowania przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz nagłego zaostrzenia przewlekłego zapalenia oskrzeli w populacji świata jest oszacowana zbyt nisko ze względu na niejednorodną definicję przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). Tradycyjnie uważa się, że przewlekłe zapalenie oskrzeli jest główną składową u 85% pacjentów chorujących na POChP. Nagłe zaostrzenia, które występują u ponad 50% pacjentów z przewlekłym zapaleniem oskrzeli oraz przewlekłą obturacyjną chorobą płuc są spowodowane bakteriami chorobotwórczymi. Zaostrzenia występują częściej u osób palących tytoń, niż u niepalących. Chociaż częstość występowania tej choroby różni się uderzająco w zależności od położenia geograficznego, etnologii, statusu socjoekonomicznego i innych czynników, w Stanach Zjednoczonych, Europie, Ameryce Łacińskiej i regionie Azji i Pacyfiku, częstość występowania przewlekłego zapalenia oskrzeli jest bardzo podobna. We najbardziej rozwiniętych krajach częstość występowania przewlekłego zapalenia oskrzeli wynosi od 3% do 17%. Jednakże, w mniej rozwiniętych częstość występowania jest większa i ocenia się, iż wynosi od 13% do 27%. Wyniki aktualnych badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych sugerują, że w populacji osób w średnim i w podeszłym wieku częstość wynosi od 5,1% do 5,4%, przy czym jest ona mniejsza w populacji osób nie palących tytoniu. W Europie częstość występowania wynosi od 3,7% do 6,7% (Ball i Make, 1998).

#### **Ostre zapalenie ucha środkowego**

Około 80% przypadków ostrego zapalenia ucha środkowego występuje u dzieci. Choroba występuje najczęściej u dzieci w wieku pomiędzy 3 miesiącem życia do 3 lat, z największą zachorowalnością pomiędzy 6 a 9 miesiącem życia. Do ukończenia 1-go roku życia u co najmniej 60% dzieci występuje jeden epizod ostrego zapalenia ucha środkowego, a u 17% występują co najmniej 3 epizody choroby. Ryzyko nawrotu wydaje się zależne od wieku, w którym wystąpił pierwszy epizod choroby; u 60% dzieci, które przeżyły pierwszy epizod choroby przed ukończeniem 6 miesiąca życia, w ciągu następnych dwóch lat występują co najmniej dwa nawroty choroby. W porównaniu do dzieci przebywających w domu, u dzieci uczęszczających do żłobków lub przedszkoli częściej występują infekcje górnych dróg oddechowych, w tym ostre zapalenie ucha środkowego. U wszystkich dzieci następujące czynniki ryzyka wpływają na występowanie choroby: choroby dróg oddechowych występujące w rodzinie, ekspozycja na dym tytoniowy, płęć męska, nawrotowe ostre zapalenie ucha środkowego występujące u rodzeństwa, początek choroby we wczesnym wieku, dzieci nie karmione piersią (Leibovitz, E, 2003).

### **Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego**

Niepowikłane ostre zapalenie pęcherza moczowego występuje przede wszystkim u zdrowych, dorosłych kobiet w okresie przed menopauzalnym, nie będących w ciąży, u których nie stwierdza się żadnych schorzeń układu moczowego. Po ukończeniu 24 lat, u 1 na 3 kobiety występuje więcej niż 1 epizod, i ocenia się że aż u 60% kobiet w ich okresie życia wystąpiło zapalenie układu moczowego. Największa zachorowalność w przypadku tego schorzenia przypada na lata aktywności seksualnej, pomiędzy 18 i 39 rokiem życia. U około 30%-40% pacjentek występuje więcej niż 1 nawrót choroby. Chociaż można ocenić, że zachorowalność w porównaniu z innymi schorzeniami jest niska, jej wpływ jest znaczący. Każdy epizod zapalenia pęcherza moczowego u studentek szkół pomaturalnych był powiązany z wystąpieniem średnio 6,1 dni z objawami choroby oraz średnio 2,4 dniami z ograniczoną aktywnością (Hooton i wsp., 2004).

### **Niepowikłane odmiedniczkowe zapalenie nerek**

Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych każdego roku ma miejsce 250 000 wizyt ambulatoryjnych i 200 000 hospitalizacji z powodu ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek, podczas gdy w Kanadzie w ciągu roku hospitalizowanych jest 10 000 kobiet. Częstość występowania ostrego odmiedniczkowego zapalenia nerek jest największa u kobiet w wieku od 15 do 29 lat, u których nie występują żadne inne choroby, a kolejno – u niemowląt oraz osób w podeszłym wieku. Chociaż ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek występuje także u mężczyzn, dzieci i kobiet w ciąży, te grupy stanowią tylko mały odsetek wszystkich przypadków (Colgan i Williams, 2014). Uwarunkowania genetyczne: Refluks pęcherzowo-moczowodowy występuje rodzinnie, dotkniętych tą chorobą jest 10% krewnych pierwszej linii. Torbielowatość nerek (często powikłane odmiedniczkowym zapaleniem nerek) jest chorobą genetyczną dziedziczną autosomalnie i dominująco.

Zwiększona częstość występowania bezobjawowego występowania bakterii w moczu u kobiet w ciąży zauważono u kobiet z niższych warstw socjoekonomicznych i wieloródek.

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Wskazaniem do stosowania cefiksymu jest **nagle zaostrenie przewlekłego zapalenia oskrzeli** wywołanego przez drobnoustroje *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* wrażliwe na antybiotyki. Porównując skuteczność i tolerancję leczenia cefiksymem w dawce 400 mg raz na dobę przez 5 dni oraz przez 10 dni u osób dorosłych z nagłym zaostreniem przewlekłego zapalenia oskrzeli opisano, że skuteczność bakteriologiczna w obu grupach pacjentów była podobna. Po 11 dniach leczenia, wyleczenie lub poprawa wystąpiły u 91% osób leczonych przez 5 dni oraz u 89% pacjentów leczonych przez 10 dni. W obu grupach pacjentów tolerancja leczenia była dobra i występowały głównie zaburzenia żołądka i jelit (Lorenz, Steinfeld, Drath i wsp., 1998).

Wskazaniem do stosowania cefiksymu jest **zapalenie ucha środkowego** wywołanego przez drobnoustroje *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharrhalis* i *Streptococcus pyogenes* wrażliwe na antybiotyki; chociaż, skuteczność leczenia w zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez *Streptococcus pyogenes* badano u mniej niż 10 pacjentów. Zapalenie ucha środkowego należy leczyć cefiksymem w postaci zawiesiny, ponieważ podczas przeprowadzonych badań klinicznych, gdzie w tej samej dawce zawiesinę porównywano z tabletką stwierdzono, iż po podaniu zawiesiny stężenie leku we krwi było większe.

Podczas randomizowanego, porównawczego badania klinicznego przeprowadzonego u dzieci w wielu od 6 miesięcy do 10 lat (n=400) leczonych cefiksymem lub lekiem porównawczym, u 69% do 70% pacjentów z każdej grupy przedmiotowe lub podmiotowe objawy choroby ustępowały pomiędzy 2 i 4-tym tygodniem leczenia; należy jednak podkreślić, że skuteczność w stosunku do izolatów bakterii *Streptococcus pneumoniae* była o 10% mniejsza w przypadku cefiksymu w porównaniu do leczenia kontrolnego.

Wskazaniem do stosowania cefiksymu jest leczenie niepowikłanych zakażeń układu moczowego wywołanego przez drobnoustroje *Escherichia coli* i *Proteus mirabilis* wrażliwe na antybiotyki. Eliminacja bakterii i ustąpienie objawów zakażenia opisano u 89,4% pacjentek płci żeńskiej (n=20) z

niewpikłanym zapaleniem pęcherza moczowego leczonych jednorazową dawką cefiksymu (Asbach, 1991).

W podwójnie zaślepionym, wielośrodkowym badaniu porównującym leczenie zapalenie pęcherza moczowego za pomocą cefiksymu lub amoksycyliny, odsetek wyleczeń klinicznych u 192 pacjentów oceniono jako 90% w grupie leczonej cefiksymem i 83% w grupie leczonej amoksycyliną, podczas gdy wyleczenie bakteriologiczne występowało odpowiednio u 92% i 84% pacjentów (Iravani Richard, Johnson, 1988).

### VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Nie dotyczy.

### VI.2.4 Podsumowanie zidentyfikowanych i potencjalnych rodzajów ryzyka

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

RYZYKO	ZIDENTYFIKOWANE	METODY ZAPOBIEGANIA
Nadwrażliwość i anafilaksja	U niektórych osób po zażyciu cefiksymu może wystąpić reakcja alergiczna z objawami takimi jak, wysypka, świąd, trudności w połykaniu lub oddychaniu, lub obrzęk twarzy, warg, gardła i języka. Ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej może być większe u niektórych osób z uczuleniem na inne antybiotyki (np. penicylinę).	Nie należy podawać cefiksymu osobom o których wiadomo, że są uczulone na cefiksym, inne antybiotyki z grupy cefalosporyn lub penicylinę.
Toksyczny wpływ na nerki podczas jednoczesnego podawania z lekami nefrotoksycznymi (np. aminoglikozydy, kolistyna, polimyksyna B i duże dawki diuretyków pętlowych), zwłaszcza u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek	Jednoczesne stosowanie cefiksymu z antybiotykami (np. aminoglikozydy, kolistyną, polimyksyną i wiomycyną) oraz lekami zwiększającymi ilość moczu wytwarzanego przez organizm (leki moczopędne – jak kwas etakrynowy i furosemid) może być szkodliwe dla nerek pacjenta, zwłaszcza jeśli pacjent ma już chorobę nerek.	Pacjent powinien mieć świadomość o zwiększonym ryzyku toksyczności dla nerek w przypadku jednoczesnego stosowania cefiksymu z antybiotykami (np. aminoglikozydy, kolistyną, polimyksyną i wiomycyną) oraz lekami zwiększającymi ilość moczu wytwarzanego przez organizm (leki moczopędne – jak kwas etakrynowy i furosemid).
Biegunka towarzysząca leczeniu antybiotykiem i rzekomoblioniaste zapalenie jelita grubego	Leki takie jak cefiksym mogą zmieniać prawidłową florę bakteryjną jelita grubego i powodować nadmierny wzrost bakterii z grupy <i>Clostridium</i> . Toksyny wytwarzane przez <i>Clostridium difficile</i> mogą uszkadzać ścianę jelita i wywołać zapalenie. U większości osób, biegunka spowodowana podawaniem antybiotyków powoduje łagodne objawy podmiotowe i przedmiotowe, jak: luźne stolce i bardziej nasilone	Jest ważne, aby przed rozpoczęciem zażywania tego leku powiedzieć lekarzowi, jeśli kiedykolwiek pacjent chorował na zapalenie jelita grubego oraz aby natychmiast przerwać zażywanie tego leku i skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ciężka lub długo trwająca biegunka, ból brzucha lub skurcze jelit podczas lub wkrótce po zakończeniu leczenia cefiksymem.

	ruchy jelita. U niektórych osób mogą wystąpić cięższe objawy jak, wodnista i ciężka biegunka, w której może znajdować się krew.	
Nadmierny wzrost drobnoustrojów opornych na antybiotyków podczas długotrwałego leczenia	Leki takie jak cefiksym mogą przejściowo zwiększać ryzyko zakażenia innymi rodzajami drobnoustrojów, na które cefiksym nie działa. Może, na przykład, wystąpić grzybica (zakażenie spowodowane przez drożdżaka o nazwie <i>Candida</i> ).	Pacjent powinien mieć świadomość o zwiększonym ryzyku zakażenia innymi rodzajami drobnoustrojów, na które cefiksym nie działa. Może, na przykład, wystąpić grzybica.
Wydłużenie czasu protrombinowego podczas jednoczesnego podawania z lekami przeciwzakrzepowymi	Jednoczesne stosowanie cefiksymu i leków przeciwzakrzepowych (leki rozrzedzające krew) takich jak warfaryna, może spowodować problemy z krzepnięciem krwi i może wydłużać czas służący do określenia tworzenia się zakrzepu.	Pacjent powinien mieć świadomość, że podczas jednoczesnego stosowania cefiksymu i leków przeciwzakrzepowych, czas protrombinowy może ulec wydłużeniu.
Ciężkie reakcje alergiczne (np. obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka, zespół nadwrażliwości polekowej (zespół DRESS), rumień wielopostaciowy)	Podczas stosowania leków podobnych do cefiksymu zgłaszano występowanie reakcji skórnych, które potencjalnie mogą być zagrażające życiu (zespół nadwrażliwości polekowej, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka). Jeśli wystąpi taka reakcja, należy natychmiast przerwać zażywanie cefiksymu.	Pacjent powinien mieć świadomość, że musi natychmiast przetrwać zażywanie cefiksymu i skontaktować się z lekarzem jeśli wystąpi: - ciężka choroba skóry z powstawaniem pęcherzy na skórze, w ustach, oczach i na narządach płciowych (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna martwica naskórka); - ciężkie wykwity skórne, gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, zwiększenie liczby białych krwinek zwanych eozynofilami (zespół nadwrażliwości polekowej); - wysypka skórna lub rany na skórze z różową lub czerwoną obwódką i jasnym środkiem, które mogą być swędzące, złuszczać się lub być wypełnione płynem. Wysypka może występować zwłaszcza na wewnętrznych powierzchniach dłoni lub podeszwach stóp (rumień wielopostaciowy).
Ciężkie zaburzenia hematologiczne (agranulocytoza, pancytopenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna)	U niektórych osób po podaniu cefiksymu mogą wystąpić ciężkie zaburzenia hematologiczne. Zmniejszenie liczby różnych komórek krwi może powodować następujące objawy: uczucie zmęczenia, nowe zakażenie i skłonność do powstawania siniaków	Jest ważne, aby pacjent miał świadomość, że mogą wystąpić takie ciężkie zaburzenia hematologiczne.

	lub krwawienia.	
Zaburzenie wyniku badania odczynu Coombsa, zaburzenie oznaczania glukozy w moczu, jeśli są one oparte na metodzie redukcji miedzi i są stosowane roztwory Benedicta lub Fehlinga, zaburzenie wyniku oznaczania ciał ketonowych w moczu, jeśli są stosowane testy zawierające nitroprusydek	Może wystąpić fałszywie dodatni wynik oznaczania glukozy w moczu, jeśli się stosuje roztwory Benedicta lub Fehlinga lub test tabletkowy z siarczanem miedzi. Fałszywy wynik nie wystąpi jeśli są stosowane testy enzymatyczne z oksydazą glukozową. Podczas leczenia antybiotykami z grupy cefalosporyn odnotowano fałszywie dodatni wynik bezpośredniego odczynu Coombsa, dlatego należy pamiętać, że dodatni wynik tego odczynu mógł być spowodowany przez lek. Może wystąpić fałszywie dodatni wynik oznaczania ciał ketonowych w moczu, jeśli stosuje się testy zawierające nitroprusydek.	Pacjent powinien powiedzieć lekarzowi, jeśli zażywa cefiksym i ma mieć wykonane: - jakiegokolwiek badanie krwi lub moczu; - oznaczenie zawartości cukru w moczu (jak test Benedicta lub Fehlinga); - badanie moczu na obecność ciał ketonowych; - badanie krwi na obecność przeciwciał, które nazywa się bezpośrednim odczynem Coombsa.  Cefiksym może wpływać na wyniki tych testów i powodować, że wynik będzie fałszywie dodatni.
Zapalenie wątroby, żółtaczka zastoinowa i zwiększenie aktywności testów wątrobowych	Leki takie jak cefiksym mogą powodować zapalenie wątroby, żółtaczkę zastoinową i zwiększenie aktywności testów wątrobowych.	Jest ważne, aby pacjent miał świadomość, że mogą wystąpić takie działania niepożądane.

### Istotne potencjalne ryzyko

<b>RYZYKO</b>	<b>ZNANE INFORMACJE</b> (w tym powód, dla którego fakt jest uznawany za potencjalne ryzyko)
Nie dotyczy	Nie dotyczy

### Istotne niezidentyfikowane informacje

<b>RYZYKO</b>	<b>ZNANE INFORMACJE</b>
Stosowanie podczas ciąży	Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania cefiksymu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebiegu porodu lub rozwój niemowlęcia. Jako środek ostrożności, cefiksymu nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba że lekarz uzna to za konieczne.
Stosowanie podczas laktacji/karmienia piersią	Nie wiadomo, czy cefiksym przenika do mleka ludzkiego. W badaniach nieklinicznych stwierdzono, że cefiksym jest wydzielany do mleka samic. Decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia cefiksymem należy podjąć uwzględniając korzyści karmienia piersią dla dziecka i korzyści z podawania cefiksymu dla kobiety. Dopóki jednak nie ma szerszych doświadczeń klinicznych, nie należy przepisywać cefiksymu matkom karmiącym piersią.
Stosowanie u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności nerek	Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania cefiksymu u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności nerek.
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia	Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności cefiksymu u dzieci młodszych, niż 6 miesięcy, w związku z tym nie należy

stosować cefiksymu w tej grupie wiekowej.
---

#### **VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań dotyczących minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Dla wszystkich produktów leczniczych jest opracowana charakterystyka produktu leczniczego, która dostarcza lekarzom, farmaceutom i innym zawodom medycznym informacji jak stosować lek, jakie są ryzyka powiązane z jego stosowaniem i jak je zminimalizować. Skrócona wersja charakterystyki produktu leczniczego jest dostępna dla innych osób pod postacią ulotki dołączonej do opakowania: informacji dla pacjenta. Dane zawarte w tych dokumentach są znane, jako rutynowe postępowanie w celu minimalizacji ryzyka.

Charakterystyka produktu leczniczego oraz ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta dla cefiksymu 100 mg/5 ml w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej znajdują się w rozdziale X EPAR (ang. European Public Assessment Report).

Dla tego produktu leczniczego nie ma żadnych działań dotyczących minimalizacji dodatkowego ryzyka.

#### **VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia**

Nie dotyczy.

#### **VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do planu zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.