

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Cefuroxime Genoptim przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ostre paciorkowcowe zapalenie migdałków podniebiennych (zapalenie migdałków) i zapalenie gardła (zapalenie gardła – zapalenie tylnej ściany gardła)

Reakcja miejscowa, która powoduje zaczerwienienie, ciepło, obrzęk i ból w wyniku zakażenia, podrażnienia lub uszkodzenia nazywa się zapaleniem. Zapalenie migdałków jest przyczyną 37% bólów gardła wśród dzieci i 5-15% u dorosłych. Każdego roku, około 10% dzieci odwiedzających lekarzy zajmujących się opieką medyczną, ma zapalenie gardła, z czego 25-50% tych pacjentów ma bakteryjne zapalenie gardła. Około 20% dzieci, u których nie występują objawy i oznaki, są nosicielami bakterii.

Na całym świecie obserwuje się całe spektrum bakterii, wirusów lub innych mikroorganizmów wywołujących zapalenie gardła. Najwyższa częstość bakteryjnego zapalenia gardła występuje u dzieci w wieku 5-10 lat. U dzieci w wieku poniżej 2 lat większość zapaleń gardła ma pochodzenie wirusowe, w rzadkich przypadkach za zapalenie odpowiedzialna jest bakteria.

Zapalenie gardła występuje we wszystkich grupach wiekowych. Nie stwierdzono predyspozycji do typu zachorowań ze względu na rasę i płeć.

Ostre bakteryjne zapalenie zatok obocznych nosa (zapalenie zatok).

Około 0,5% wszystkich infekcji górnych dróg oddechowych występuje wspólnie z zapaleniem zatok. Ostre zapalenie zatok, w zależności od metod diagnostycznych waha się od 15 do 40 epizodów na 1000 pacjentów rocznie. Z uwagi na nie w pełni rozwinięte zatoki u dzieci, częściej występuje u dorosłych. Ostre zapalenie zatok to druga najczęściej obserwowana przez lekarzy choroba zakaźna. Najbardziej dotkliwe zapalenie zatok powodowane jest przez te same wirusy, które wywołują przeziębienie. U pacjentów dorosłych leczących się w poradniach specjalistycznych zajmujących się chorobami ucha, nosa i gardła u 1/3 pacjentów diagnozowane jest ostre bakteryjne zapalenie zatok. Osetek przypadków ostrego zapalenia zatok spowodowanych bakteriami jest znacznie niższy u pacjentów korzystających z podstawowej opieki zdrowotnej. Liczbę tę szacuje się na mniej niż 2%.

Ostre zapalenie ucha środkowego (zakażenie ucha środkowego)

Ostre zapalenie ucha środkowego najczęściej występuje w wieku od 3 miesięcy do 3 lat, przy czym szczyt zachorowań obserwowany jest u dzieci w okresie od 6 do 9 miesiąca życia. W wieku jednego roku, co najmniej 60% dzieci doświadczyło 1 epizodu, a u 17% wystąpiły co najmniej 3 epizody ostrego zapalenia ucha środkowego. Ryzyko nawrotu związane jest z wiekiem początkowego wystąpienia: 60% dzieci, które miały pierwszy epizod przed ukończeniem 6 miesiąca, będą miały co najmniej dwa nawroty w ciągu kolejnych 2 lat. Jednym z czynników ryzyka dla ostrego zapalenia ucha środkowego jest ekspozycja na dym tytoniowy. Wyższy wskaźnik zachorowań obserwowany jest u płci męskiej oraz u osób, u których pierwszy epizod

choroby wystąpił we wczesnym etapie życia, oraz które nie były karmione piersią. Zaobserwowano również sezonową zależność w częstotliwości występowania zapalenia ucha środkowego, przy czym szczyt zachorowań jesienią i zimą odpowiadał równolegle wzrastającej liczbie infekcji wirusowych.

Przewlekłe zapalenie oskrzeli (zapalenie błony śluzowej oskrzeli)

Według szacunków z krajowych wywiadów przeprowadzonych przez Narodowe Centrum Statystyki Zdrowia w 2006 r., u około 9,5 miliona osób, czyli 4% populacji, zdiagnozowano zapalenie błony śluzowej oskrzeli. W jednym z badań, ostrym zapaleniem oskrzeli dotkniętych było 44 z 1000 dorosłych rocznie, a 82% epizodów wystąpiło jesienią lub zimą. Ostre zapalenie błony śluzowej oskrzeli jest powszechne na całym świecie, i jest jednym z 5 największych przyczyn korzystania przez pacjentów z pomocy lekarskiej. Nie stwierdzono różnicy w rozkładzie rasowym, jednakże zapalenie błon śluzowych oskrzeli występuje częściej u populacji o niskim statusie społeczno-ekonomicznym oraz u osób mieszkających w obszarach miejskich i wysoce uprzemysłowionych. Jeśli chodzi o występowanie względem płci, zapalenie oskrzeli dotyka częściej mężczyzn niż kobiet. Choroba występuje we wszystkich grupach wiekowych, przy czym ostre zapalenie oskrzeli jest najczęściej diagnozowane u dzieci w wieku poniżej 5 lat, podczas gdy przewlekłe zapalenie oskrzeli występuje częściej u osób powyżej 50 roku życia.

Zapalenie pęcherza moczowego.

Raporty europejskie wskazują na 18 przypadków zapalenia pęcherza moczowego na 100 000 kobiet, podczas gdy w Japonii zgłoszono tylko 3-4 przypadki na 100 000 kobiet. U pacjentów z zapaleniem pęcherza moczowego, 94% stanowią osoby rasy białej, w ok. 90% to kobiety. Wielkość gospodarstwa domowego, stan cywilny, ilość mężczyzn, jako partnerów seksualnych, stan wykształcenia i parytetem płci nie różniły się istotnie statystycznie między pacjentami z zapaleniem pęcherza moczowego, a grupą kontrolną zdrowych osób. Niemniej jednak, nowe dane, zgodnie ze standardową definicją wykazały, że wśród kobiet nieposiadających ubezpieczenia zdrowotnego, kobiet niechętnych do zawarcia związku małżeńskiego oraz posiadających większą niż inne liczbę dzieci częściej odnotowywano przypadki zapalenia pęcherza moczowego. Zapalenie pęcherza moczowego nieco częściej występuje u kobiet pochodzenia żydowskiego. Średni wiek według danych to 40 lat. Zapalenie pęcherza moczowego może wystąpić również u dzieci.

Odmiedniczkowe zapalenie nerek (zapalenie zarówno miedniczki jak i miąższu nerek)

Ogółem wskaźniki roczne wykazały 15-17 przypadków na 10 000 kobiet i 3-4 przypadków na 10 000 mężczyzn. Co roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się co najmniej 250 000 przypadków odmiedniczkowego zapalenia nerek. Ostre zapalenie nerek obserwuje się u 20-30% kobiet w ciąży z nieleczoną bezobjawową bakteriurią (obecność bakterii w moczu) (2-9,5%), najczęściej w późnym drugim i wczesnym trzecim trymestrze. Nie wykazano związku pomiędzy rasą, a występowaniem odmiedniczkowego zapalenia nerek. Pyelonephritis występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, chociaż różnica ta znacznie się zmniejsza wraz ze wzrostem wieku, szczególnie u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. U kobiet podwyższona częstotliwość zachorowań występuje u dziewcząt w wieku 0-4 lat. Szczyt zachorowań przypada na kobiety

w wieku 15-35 lat, później stopniowo zwiększa się po 50 roku życia. U kobiet w wieku ok. 80 lat obserwowany jest kolejny szczyt zachorowań na odmiedniczkowe zapalenie nerek.

U chłopców najwyższa częstotliwość zachorowań obserwowana jest w wieku 0-4 lata. Liczba zachorowań wzrasta stopniowo u mężczyzn po 35 roku życia, przy czym najwyższy poziom odnotowywany jest u mężczyzn w wieku 85 lat.

Niepowikłane infekcje skóry i tkanek miękkich

Zakażenia skóry i tkanek miękkich są powszechne i mają zasięg w zależności od stopnia nasilenia od nieznacznych, samoograniczających, powierzchownych infekcji do zagrażających życiu chorób wymagających interwencji z zastosowaniem wszystkich zasobów nowoczesnej medycyny. Klasyfikacja zakażeń skóry i tkanek miękkich może być oparta na miejscu, ciężkości lub pochodzeniu bakteryjnym. Niektóre typologie dzielą zakażenia skóry i tkanek miękkich na powikłane i niepowikłane zakażenia. Pozaszpitalne zakażenia skóry i tkanek miękkich są najczęściej powodowane przez gronkowce lub paciorkowce (rodzaj bakterii), przy czym prawie każdy organizm może samoistnie wywołać stan zapalny w tkance miękkiej. Najnowsze trendy wykazały wzrost zakażeń nie tylko wywołanych przez szpitalne bakterie *Staphylococcus aureus* (MRSA) - odpornych na metycylinę, ale także w MRSA nabytym w społeczności pozaszpitalnej. Czynniki, u podstaw których mogą leżeć zakażenia bakteryjne są choroby: cukrzyca oraz zaburzenia układu immunologicznego; hospitalizacja, wstrzykiwanie narkotyków, podróże, kontakt ze zwierzętami oraz zanieczyszczenia środowiska.

Choroba z Lyme (rodzaj infekcji przenoszony przez kleszcze).

Choroba z Lyme jest powszechna w Ameryce Północnej, Europie i Azji, a rozkład wektorów ma bezpośredni wpływ na częstość występowania choroby. Szacowana częstość występowania choroby Lyme wyniosła 206 przypadków na 100 000 mieszkańców w Słowenii i 135 przypadków na 100 000 mieszkańców w Austrii. Zwiększone występowanie zaobserwowano w Polsce, Niemczech, Bułgarii, Norwegii i Finlandii. Choroba z Lyme występuje głównie u ludzi białych, jednakże występuje u ludzi wszystkich ras. Raporty z Europy wskazują, że wśród dzieci częstotliwość występowania choroby z Lyme jest nieco większa u chłopców niż u dziewcząt w wieku 5-19 lat, jednakże w starszym wieku (> 30 lat) choroba występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn. Ogólnie, niniejszy model zachorowań w tej grupie wiekowej związany jest ze zwiększoną aktywnością na świeżym powietrzu i bezpośrednim kontaktem ze środowiskiem naturalnym, a nie z różnicą w podatności na zakażenie.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Cefuroxime jest antybiotykiem cefalosporynowym, który działa poprzez działanie bakteriobójcze na bakterie powodujące infekcje.

W jednym z badań klinicznych oceniano skuteczność cefuroksymu w leczeniu zakażeń górnych dróg oddechowych (zapalenie migdałków, zapalenie gardła, zapalenie zatok i zapalenie ucha środkowego). Porównywano działanie cefuroksymu axetil 250 mg podawanego dwa razy na dobę przez 5 dni z amoksycyliną/klawulanianem (Augmentin, AUG) 375 mg podawaną trzy razy na dobę przez 5 dni. Cefuroksym axetil okazał się być równie bezpieczny i skuteczny jak Augmentin.

W innym badaniu klinicznym cefuroxime w dawce 500 mg był podawany trzy razy na dobę u pacjentów z zakażeniem układu moczowego (zapalenie pęcherza moczowego) przez 7 dni. Mocz był sterylny po 2 dniach leczenia we wszystkich przypadkach, a 28 z 29 pacjentów było bez objawów klinicznych po 3 dniach.

W badaniu klinicznym pacjentom z niepowikłaną infekcją skóry poddawano cefuroxim w dawce 250 mg dwa razy na dobę przez 10 dni. Współczynnik wyleczenia klinicznego wynosił 88% w przypadku cefuroksymu.

Pacjentów z ostrym bakteryjnym zapaleniem zatok szczękowych (zapalenie zatok) podzielono losowo do grupy cefuroksym axetil 250 mg dwa razy na dobę lub do grupy doustnym środkiem przeciwbakteryjnym zawierającym specyficzny inhibitor beta-laktamazy. W badaniu klinicznym wskaźnik powodzenia terapeutycznego stwierdzono za istotnie wyższy u pacjentów z przyjmujących cefuroksym.

W jednym z badań klinicznych pacjenci z wczesną chorobą z Lyme byli randomizowani do grupy cefuroksymu w dawce 500 mg dwa razy na dobę przez 20 dni lub do grupy doksycykliny w dawce 100 mg 3 razy na dobę. Cefuroksym i doksycyklina okazały się skuteczne w zapobieganiu rozwojowi następstw późnej choroby z Lyme.

Firma Alkem nie przeprowadziła żadnych badań w celu oszacowania oczekiwanych korzyści dla Cefuroxime firmy Alkem ze względu na jego podobieństwo do obecnie sprzedawanego produktu referencyjnego.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności preparatu Cefuroxime u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz u dzieci w wieku poniżej 3 miesięcy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Reakcje alergiczne (reakcje nadwrażliwości)	U niewielkiej liczby osób przyjmujących cefuroksym może dojść do reakcji alergicznej. Objawy tych reakcji obejmują: - Nasiloną reakcję alergiczną. Objawy te obejmowały grudkową i swędzącą wysypkę, czasem obrzęki twarzy lub ust, powodujące trudności w oddychaniu - Wysypkę skórą, która może przechodzić w	Tak Nie należy przyjmować leku cefuroksym: - jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość) na jakiekolwiek antybiotyki z grupy cefalosporyn lub którykolwiek z pozostałych składników leku Cefuroxime. - jeśli u pacjenta wystąpiła ciężka

	pęcherze i wygląda jak małe tarcze (centralna ciemna plamka otoczona bledszą strefą z ciemną obwódką) • Rozlaną wysypkę z pęcherzami i łuszczącą się skórą. (Mogą to być objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka).	reakcja alergiczna (nadwrażliwość) na dowolne antybiotyki betalaktamowe (penicyliny, monobaktamy i karbapenemy).
Reakcja Jarischa-Herxheimera	Niewielka liczba osób przyjmujących tabletki z cefuroksymem doświadcza reakcji alergicznych lub potencjalnie ciężkich reakcje skórnych. Objawy te obejmują: reakcję Jarischa-Herxheimera. Niektórzy pacjenci mogą mieć wysoką temperaturę (gorączkę), dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni i wysypkę skórą podczas leczenia tabletkami cefuroksymu choroby z Lyme. Znane jest to jako reakcja Jarischa-Herxheimera. Objawy zwykle przechodzą po kilku godzinach lub jednym dniu.	Tak Pacjenci powinni być poinformowani, że jest to częste i zwykle samoograniczające się powikłanie leczenia antybiotykowego choroby z Lyme.
Nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów	Zakażenia grzybicze: leki takie jak cefuroksym mogą powodować rozrost drożdżaków (Candida) w organizmie, co może prowadzić do zakażeń grzybiczych (takich jak pleśniawki). To działanie niepożądane jest bardziej prawdopodobne, jeśli tabletki cefuroksymu przyjmowane są przez dłuższy czas. Ciężka biegunka (rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego): leki takie jak	Tak Należy rozważyć przerwanie terapii cefuroksymem i podaniem celowanego leczenia wobec Clostridium difficile. Nie należy podawać leków, które hamują perystaltykę jelit.

	tabletki cefuroksymu mogą powodować zapalenie okrężnicy (jelita grubego), powodując ciężką biegunkę, zwykle z krwią i śluzem, bólem żołądka oraz gorączką.	
Wpływ na wyniki badań diagnostycznych	Stosowanie tabletek z cefuroksymem może wpływać na wyniki testu poziomu cukru we krwi lub na wynik testu krwi zwanego testem Coombsa.	Tak Jeśli konieczne jest badanie krwi to osoba pobierająca próbkę powinna być poinformowana o tym, że pacjent przyjmuje tabletki z cefuroksymem
Biegunka związana ze stosowaniem antybiotyków (w tym rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego)	Leki takie jak tabletki cefuroksymu mogą powodować zapalenie jelita grubego (okrężnicy), powodując ciężką biegunkę, zwykle z krwią i śluzem, ból brzucha, gorączkę.	Tak Przed zastosowaniem leku Cefuroksymu należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką. Pacjent musi zwracać uwagę na pewne objawy; takie jak ciężka biegunka (pseudomobłoniaste zapalenie jelita grubego) podczas przyjmowania tabletek z cefuroksymem. Zredukuje to ryzyko wystąpienia powikłań.
Toksyczny wpływ na nerki (nefrotoksyczność przy jednoczesnym stosowaniu z silnymi diuretykami, aminoglikozydami lub amfoterycyną)	Należy zachować ostrożność podczas stosowania dużych dawek antybiotyków cefalosporynowych u pacjentów przyjmujących silne leki moczopędne (diuretyki), aminoglikozydy lub amfoterycynę (leki przeciwgrzybicze), ponieważ takie połączenia zwiększają ryzyko wystąpienia toksycznego działania na nerki.	Tak Regularne monitorowanie funkcji nerek jest również wskazane, jeśli jednocześnie podaje się aminoglikozydy lub silne diuretyki, takie jak furosemid. Należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli pacjent ma problem z nerkami, tak by lekarz mógł zmienić dawkę.
Silne reakcje skórne (Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)	U niewielkiej liczby osób przyjmujących tabletki cefuroksymu stwierdzono potencjalne ciężkie lub ciężkie reakcje skórne. Do objawów tych reakcji należą:	Tak W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych objawów należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką

	wysypka skórna, która może przechodzić w pęcherze, i wygląda jak małe tarcze (centralna ciemna plamka otoczona bledszą strefą z ciemną obwódką). Uogólniona wysypka z pęcherzami i łuszczącą się skórą. (Mogą to być objawy zespołu Stevensa-Johnsona lub toksycznej martwicy naskórka).	
Poważne reakcje związane z elementami krwi (leukopenia, trombocytopenia i anemia hemolityczna)	Częste objawy niepożądane, które mogą być wykazane w badaniach krwi: - Zwiększona procentowo liczba jednego z typów z białych krwinek (eozynofilia) Rzadkie objawy niepożądane, które mogą być wykazane w badaniach krwi: - Zmniejszona liczba płytek krwi (komórek pomagających w krzepnięciu) - Zmniejszona liczba białych krwinek Objawy niepożądane, które mogą być wykazane w badaniach krwi: - Zbyt szybka destrukcja krwinek czerwonych (anemia hemolityczna)	Tak W przypadku wystąpienia któregokolwiek z tych objawów należy skontaktować się z lekarzem lub pielęgniarką

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Co jest znane
Stosowanie w trakcie ciąży lub karmienia piersią	Pacjentka powinna poinformować lekarza przed zastosowaniem tabletek cefuroksymu: Jeśli jest w ciąży, jeśli podejrzewa, że jest w ciąży lub

	ma zamiar zajść w ciążę • Jeśli karmi piersią Lekarz powinien rozważyć korzyści ze stosowania leku Cefuroxime w postaci tabletek wobec ryzyka dla dziecka.
--	--

Brakujące informacje

Ryzyko	Co jest znane
Stosowanie u pacjentów z niewydolnością wątroby	Brak danych dotyczących pacjentów z niewydolnością wątroby
Wpływ na płodność	Brak danych dotyczących wpływu cefuroksymu na ryzyko płodności u ludzi. Badania reprodukcyjne na zwierzętach nie wykazały wpływu na płodność.
Stosowanie u dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia	Brak danych z badań klinicznych (dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności) ze stosowania cefuroksymu u dzieci w wieku poniżej 3 miesiąca życia

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie produkty posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która umożliwia lekarzom, farmaceutom oraz innym pracownikom służby zdrowia uzyskanie szczegółowych informacji dotyczących stosowania leku, ryzyka oraz zaleceń dotyczących jego minimalizacji. Skrócona wersja ChPL, przekazana uproszczonym językiem stanowi ulotkę dla pacjenta. Czynności określone w tych dokumentach znane są jako rutynowe czynności minimalizujące ryzyko.

Dla tego leku nie przewidziano dodatkowych czynności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Brak planowanych badań

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Jest to wersja 1.0 planu zarządzania ryzykiem