

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ЦЕФОТАКСИМ-ВІСТА, порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г (Cefotaxime)

- **Бактеріальна пневмонія.**

Пневмонія – це запалення легень. Ця патологія займає 30–40 % від усіх захворювань легень, а у структурі загальної захворюваності – лише 0,33 %. Із кожних 100 осіб щорічно 1 хворіє на пневмонію. За останні 30 років летальність від пневмонії зросла від 1 до 9 %. Захворюваність на пневмонію у європейських країнах коливається від 2 до 15 випадків на 1000 осіб на рік. В Україні захворюваність на негоспітальну пневмонію (НП) складає близько 400 випадків на 100 000 дорослого населення. Ризик розвитку пневмонії збільшується з віком. За даними National Center for Health Statistics, США, у людей літнього віку захворюваність на НП у 2 рази вища, ніж в осіб молодого віку; частота госпіталізацій при цьому захворюванні з віком збільшується більш ніж у 10 разів. Летальність при пневмонії серед хворих віком понад 60 років у 10 разів вища, ніж в інших вікових групах, і досягає 10–15 % при пневмококових пневмоніях. Серед пацієнтів літнього віку частіше спостерігається тяжкий перебіг пневмонії, тому у них потреба в госпіталізації є вищою. Показники захворюваності у країнах, що розвиваються, приблизно у 5 разів вище у порівнянні з розвиненими країнами.

- **Ускладнені інфекції нирок та верхніх сечовивідних шляхів.**

В Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності ані циститу, ані пієлонефриту. У США з приводу інфекції нирок та сечових шляхів (ІСШ) реєструється біля 7 мільйонів звернень на рік, у тому числі, понад 2 мільйонів відвідувань з приводу циститу. В Україні щорічно збільшується поширеність ІСШ, переважно за рахунок хронічного пієлонефриту (ХПН), оскільки на його долю в структурі вказаної групи хвороб припадає більше 90% випадків. Так, у 2015 році питома вага хронічного пієлонефриту за причинами розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) І стадії склала 7%; захворюваність серед загальної кількості хворих на ХХН становила 25764 (60,3/100 000 населення), поширеність – 392131 (917,1/100000 населення). Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок. Від 50 до 70 % жінок принаймні раз у своєму житті переносять епізод дизурії, зумовлений циститом, а у 30-40 % з них розвивається рецидивуючий перебіг ІСШ. У чоловіків захворюваність на гострий цистит коливається в межах 600-800 випадків на мільйон чоловічого населення в рік. ІСШ є найбільш поширеною інфекцією у дітей до 2 років та займають друге-третє місце серед усіх інфекцій дитячого віку, поступаючись захворюванням дихальних шляхів та кишковим інфекціям.

- **Серйозні інфекції шкіри та м'яких тканин.**

В економічно розвинених країнах інфекції шкіри та м'яких тканин становлять 1/3 всіх інфекційних захворювань. Інфекції шкіри та м'яких тканин різнобічні та пов'язані із ускладненнями. Вони часто потребують госпіталізації. Такі інфекції часто потребують хірургічних процедур (крім терапії антибіотиком) і можуть залучати більш глибокі тканини (наприклад, сполучну тканину або м'язи). Зараз інфекції шкіри та м'яких тканин складніші для лікування, оскільки спектр бактерій, що викликають інфекцію, складніший, а деякі мікроорганізми розвинули стійкість до антибіотикотерапії [Lipsky та інші, 2012]. Впродовж останніх десятиліть важкі інфекції шкіри та м'яких тканин поряд із пневмоніями й абдомінальними інфекціями формують тріаду головних джерел розвитку сепсису, на які в структурі причин виникнення септичних станів припадає відповідно 10, 55-60 і 25 %

- **Інфекції статевих органів, спричинені гонококами.**

В світі щорічно виявляється близько 60 млн. випадків захворювання. На думку ряду експертів, рівень захворюваності в деяких країнах Європи недооцінюється з причин, пов'язаних з неадекватною діагностикою, звітністю та наглядом за розповсюдженістю захворювання. Значно вищим, ніж в Європі, є рівень захворюваності гонококовою

інфекцією в США, де в 2012 році було зареєстровано 107,5 випадків захворювання на 100 тис. населення. Згідно з офіційною статистикою ВООЗ за рівнем поширення гонореї Україна займає перші позиції в світі.

- ***Внутрішньочеревні інфекції (включаючи перитоніт).***

Однією з найбільш складних проблем ургентної хірургії та інтенсивної терапії залишається лікування гнійно-запальних захворювань органів черевної порожнини і їх ускладнень, оскільки летальність при цих патологічних процесах коливається від 19 до 70%. Інтраабдомінальні інфекції (IAI) у хірургічних стаціонарах, що надають ургентну допомогу, приблизно у 90% випадків мають позашпитальне походження. Для цих інфекцій притаманна поліетіологічність і з залученням як грамнегативних, так і грампозитивних анаеробних та аеробних мікроорганізмів. Перитоніт, як ускладнення перебігу гострих хірургічних захворювань органів черевної порожнини, зустрічається у 15-20 % хворих, летальність становить від 6 до 35 %. Перитоніт у 3-4 % випадків ускладнює перебіг гострого апендициту у хворих віком 30-40 років, досягаючи 14,5-16 % випадків у пацієнтів похилого віку, а у 2,2 % спостережень є наслідком апендектомії. Перитоніт є другою найпоширенішою причиною смерті у пацієнтів, що одержують безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз.

- ***Гострий бактеріальний менінгіт.***

В розвинених країнах частота бактеріальних менінгітів становить близько 3 випадків на 100 000 осіб, вірусних – близько 10 випадків на 100 000 осіб. Поширеність менінгітів в Україні коливається у межах 2-6 %, у США – 0,9-1,85 %.

Менінгіт є найбільш поширеною формою нейроінфекції. У розвинутих країнах середня частота гнійних менінгітів складає 3 на 100 тис. населення на рік. В Україні щорічно на менінгіти хворіє від 900 до 1200 дорослих людей, летальність складає 4–15 %. Захворювання центральної нервової системи інфекційної природи посідають друге місце серед причин первинної інвалідизації населення, поступаючись лише судинній патології.

- ***Хвороба Лайма, або кліщовий бореліоз (зокрема II та III стадії).***

Хвороба Лайма є найпоширенішою кліщовою інфекційною хворобою країн північної півкулі і вагомим медичною проблемою з огляду на можливість ураження багатьох органів і систем, схильність до хронізації, що може бути причиною тривалої втрати працездатності та появи інвалідності. У період 2000 по 2010 р.р. захворюваність на Лайм-бореліоз в Україні зросла у 21,9 рази з 58 до 1275 випадків (у показниках з 0,12 до 2,77 на 100 тис. населення). Загальна кількість офіційно зареєстрованих за цей період випадків встановила 4596. Тенденція до подальшого зростання прогнозується і надалі. Про це свідчить той факт, що за період з 2011 по 2016 роки по Україні зареєстровано 13061 випадків, тобто за більш короткий період часу захворюваність різко збільшилась.

- ***Бактеріємія.***

Бактеріємія – серйозна інфекція, яка пов'язана з багатьма ускладненнями та смертю. Грамнегативні бактерії були зареєстровані в якості найбільш поширеної причини бактеріємії в багатьох країнах, але й інфекції, викликані іншими бактеріями, становлять проблему в лікарнях, особливо у хворих з ослабленою імунною системою. Сепсис – це системна запальна реакція у відповідь на інфекцію, тобто інфекція є обов'язковою умовою розвитку сепсису. Сепсис може ускладнювати перебіг інфекції різної локалізації. Більше 90 % випадків сепсису зумовлено бактеріями. У групі пацієнтів з сепсисом летальність становить 10,4 % і збільшується прямо-пропорційно тяжкості стану: при важкому сепсисі летальність становить уже 31,2 %, при септичному шоці – 58,3 %, при поліорганій недостатності – 81,8 %.

- ***Ендокардит.***

Протягом останніх 10–15 років відзначають підвищення захворюваності інфекційним ендокардитом, що може бути зумовлено кількома чинниками:

- поширенням операцій, що виконуються на серці;
- вроджених вад серця (10–20 %);
- набутих вад серця (37–76 %);
- постін'єкційними абсцесами після введення різних лікарських засобів;
- нозокоміального інфекційного ендокардиту, пов'язаного з широким використанням інвазивної інструментальної техніки (катетерів, штучних водіїв ритму серця, шунтів), які вводять у серце і судини;
- інфекційного ендокардиту наркоманів.

Інфекційний ендокардит може виникати в будь-якому віці. До епохи антибіотиків найчастіше захворювання визначалось у осіб середнього віку, в останні десятиріччя пік захворюваності змістився до 50-річного віку, в 5 разів збільшилася кількість тих, які захворіли у віці старше 60 років. Чоловіки хворіють в 2 рази частіше, ніж жінки. У більшості пацієнтів інфекція уражає аортальний (28–45 %), мітральний (5–36 %) або обидва клапани (до 35 %).

Для періопераційної профілактики інфекційних ускладнень

Післяопераційні інфекційні ускладнення зустрічаються після 1-3,1 % всіх хірургічних процедур і на них припадає близько 2,0% всіх випадків смерті через за інфекції. Основна мета антибактеріальної терапії при лікуванні інтраабдомінальних інфекцій – запобігання їх локального поширення, поширення через кров, а також – зниження тяжкості пізніх ускладнень.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Цефотаксим – це антибіотик із групи цефалоспоринів III покоління для парентерального введення широкого спектру дії.

У рекомендаціях щодо лікування позалікарняної пневмонії цефотаксим у поєднанні з макролідом показаний як емпіричне лікування стаціонарних пацієнтів, які не перебувають у відділенні реанімації, з пневмонією як альтернатива респіраторним фторхінолонам, а також у стаціонарних пацієнтів із відділенням реанімації разом із азитроміцином або фторхінолоном.

Для цілеспрямованого лікування цефотаксим можна використовувати як лікарський засіб першої лінії для лікування пневмонії, обумовленої стійкістю до пеніциліну *Streptococcus pneumoniae* та продукцією бета-лактамази *Haemophilus influenzae*. [<https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/community-acquired-pneumoniaguidelines/printarticle/419038/>]

Цефотаксим показаний як препарат другої лінії для парентеральної антимікробної терапії при тяжкому гострому неускладненому пієлонефриті [Grabe M. et al., 2015]. Цефотаксим показаний для лікування легкого та локалізованого внутрішньолікарняного вторинного перитоніту, спричиненого *Enterobacteriaceae*, *Anaerobes* та *Enterococcus* (цефуросим/цефотаксим/цефтриаксон+метронідазол) [Hecker et al., 2019].

У настановах CDC та Prevention guidelines [MMWR, Recommendations and Reports Vol. 64 № 3, 5 червня 2015 р.] цефотаксим рекомендований як альтернативне лікування артрити та артрито-дерматитного гонококового синдрому, дисемінованої гонококової інфекції та гонококового абсцесу шкіри у новонароджених, неускладненої гонококової інфекції шийки матки, уретри і прямої кишки.

Цефотаксим рекомендовано використовувати для лікування менінгіту, оскільки він активний проти *Haemophilus influenzae* типу B, *Neisseria meningitidis* і *Streptococcus pneumoniae*, які є найбільш частими збудниками бактеріального менінгіту. Відповідно до європейських рекомендацій, заснованих на доказах, цефотаксим рекомендований для лікування бактеріального менінгіту, у тому числі у немовлят, дітей раннього віку та дорослих [van de Beek, 2016].

Цефотаксим можна використовувати для лікування сепсису та бактеріємії. У огляді Fuchs [Fuchs A. та співавтори, 2016] у кількох дослідженнях повідомлялося про використання цефотаксиму у комбінації із ампіциліном для лікування серйозної бактеріальної інфекції (менінгіт, бактеріємія, інфекції сечовивідних шляхів).

Протимікробну профілактику слід проводити лише за показаннями на основі опублікованих клінічних рекомендацій [Boyle K. K та співавтори., 2018]

У Bratzler та співавтори. у огляді про антимікробну профілактику повідомляють, що цефотаксим може бути рекомендований при трансплантації печінки, нирки, підшлункової залози. [Batzler D. W та співавтори, 2013].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає достатньо інформації про застосування цефотаксиму при застосуванні у період вагітності та годування груддю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Гіперчутливість до цефотаксиму, антибіотиків цефалоспоринового ряду та до інших β -лактамних антибіотиків та анафілактичні реакції.	При застосуванні цефотаксиму повідомлялося про реакції підвищеної чутливості, такі як ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, загальне нездужання, анафілактичний шок, висипання, кропив'янка, свербіж.	Перед початком лікування слід встановити, чи є у пацієнта в анамнезі тяжкі реакції підвищеної чутливості до цефотаксиму, інших цефалоспоринів або інших типів бета-лактамних засобів. Слід з обережністю застосовувати цефотаксим пацієнтам із наявністю в анамнезі нетяжкої підвищеної чутливості до інших бета-лактамних препаратів.
Гематологічні реакції.	При лікуванні цефотаксимом можуть розвиватися лейкопенія, нейтропенія і, рідше, пригнічення діяльності кісткового мозку, панцитопенія та агранулоцитоз, особливо при тривалому лікуванні. Повідомлялося по кілька випадків з появою еозинофілії та тромбоцитопенії, які швидко зникали після припинення лікування. Повідомлялося також про випадки виникнення гемолітичної анемії.	Якщо лікування триває довше 7-10 днів, необхідно проведення контролю складу крові. У разі відхилень від норми показників аналізу крові (гемограми) лікування слід припинити.
Серйозні побічні реакції з боку шкіри.	Повідомлялося про тяжкі бульозні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса-Джонсона або токсичний	Пацієнтам слід перш ніж вони будуть продовжувати лікування цефотаксимом негайно звернутися до лікаря,

	епідермальний некроліз при застосуванні цефотаксиму.	якщо виникнуть реакції з боку шкіри та/або слизової оболонки.
Нейротоксичність.	Насамперед у пацієнтів з нирковою недостатністю, застосування високих доз бета-лактамних антибіотиків, включаючи цефотаксим, може призвести до енцефалопатії (такі як порушення/втрата свідомості, ненормальні рухи, сплутаність свідомості та судоми).	Пацієнтам слід перш ніж вони будуть продовжувати лікування цефотаксिमом негайно звернутися до лікаря, якщо такі реакції виникають.
<i>Clostridium difficile</i> асоційований коліт (гостре запалення стінки товстої кишки, яке супроводжується проносом).	У перші тижні лікування може виникати псевдомембранозний коліт, що проявляється тяжкою тривалою діареєю.	Важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефотаксиму виникла діарея. Слід обміркувати припинення терапії цефотаксिमом та застосування відповідних засобів проти <i>Clostridium difficile</i> .

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Нефротоксичність при супутньому застосуванні з нефротоксичними препаратами (аміноглікозидами, сильнодіючими діуретиками).	При одночасному застосуванні з нефротоксичними лікарськими засобами (аміноглікозидами) і сильнодіючими діуретиками (етакринова кислота, фуросемід), колістином, поліміксином підвищується ризик розвитку ниркової недостатності. У цих пацієнтів необхідно контролювати ниркову функцію.
Застосування цефотаксиму з лідокаїном.	Цефотаксим-Віста не слід застосовувати разом з <i>лідокаїном</i> : <ul style="list-style-type: none"> • при внутрішньовенному введенні; • дітям віком до 30 місяців; • пацієнтам з гіперчутливістю до лідокаїну в анамнезі; • пацієнтам з блокадою серця; • пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю.
Вплив на результати лабораторних досліджень.	Під час терапії цефалоспоринами можлива поява хибнопозитивної проби Кумбса, це явище може також виникнути під час лікування цефотаксिमом і може завадити дослідженню крові перехресним методом. Рекомендується використання глюкозооксидазних методів визначення рівня цукру в крові через можливість розвитку хибнопозитивних результатів при використанні неспецифічних реактивів (Бенедикта, Фелінга або Клінікеста).
Суперінфекція.	Тривале застосування може призводити до підвищеного росту

	нечутливих мікроорганізмів, що потребує припинення лікування. Якщо під час лікування виникає суперінфекція, слід застосовувати антимікробну терапію.
--	--

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності та годування груддю.	Цефотаксим проникає через плацентарний бар'єр. Дослідження, проведені на тваринах, не виявили тератогенної дії цефотаксиму. Однак безпека використання цефотаксиму під час вагітності у людини не визначалася, тому лікарський засіб не слід застосовувати під час вагітності. Цефотаксим проникає в грудне молоко. Не може бути виключений вплив на фізіологічну кишкову флору немовляти, що може призвести до діареї, колонізації дріжджоподібними грибами або сенсibiliзації дитини. Тому необхідно вирішити: чи тимчасово припинити грудне вигодовування, чи остаточно припинити лікування, зваживши користь грудного вигодовування для дитини та користь від лікування для матері.

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.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

Не застосовано.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	29.04.22	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	07.07.22	Змін в проблемах безпеки не було.	Внесно інформацію в розділи: ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ. Модуль CVII. Ідентифіковані та потенційні ризики. МОДУЛЬ CVII. ІДЕНТИФІКОВАНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ. ЧАСТИНА VII. Додатки. Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка. Додаток 12. Інші супровідні/допоміжні дані.