

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій МНН – ceftriaxone

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Інфекційні захворювання мають велике значення для людини через значну поширеність, серйозні ускладнення, високі показники смертності.

Інфекції дихальних шляхів – найпоширеніші інфекційні хвороби людини [Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJ; Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. Clin Microbiol Infect. 2011 Nov;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59.]. Найбільш серйозним захворюванням цієї групи є пневмонія (запалення легень). Щороку на неї хворіє 2–3 % населення світу. Показник смертності від пневмонії в Україні складає 10,5 випадків на 100 тис. дорослого населення. [Дзюблик Я. А. Особенности эпидемиологии негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей в Украине / Я. А. Дзюблик // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – № 4]. На інфекції ЛОР-органів (вуха, горла та носа) хворіє до 75 % населення. Гостре запалення середнього вуха складає 20–30 % випадків захворювань ЛОР-органів, найчастіше виникає у дітей (90 % дітей віком до 3-х років принаймні 1 раз перенесли отит).

Інфекції сечовивідних шляхів займають друге місце за поширеністю серед усіх інфекційних хвороб людини. Особливо часто хворіють жінки, діти, чоловіки похилого віку. 20–22 дітей з 1000 переносять інфекції сечовивідних шляхів [Kunin SM. Urinary tract infections in females. Clin Infect Dis. 1994;18:1–12.].

Для гострих інфекцій органів черевної порожнини характерне швидке погіршення стану та розвиток серйозних ускладнень, які при відсутності своєчасної кваліфікованої допомоги призводять до смерті пацієнтів. Так, гострий апендицит, гостра кишкова непрохідність, гостре запалення жовчного міхура та інші гострі запальні захворювання органів черевної порожнини часто ускладнюються розвитком перитоніту (запалення очеревини), смертність від якого коливається у межах від 10 % до 60 % [Томнюк Н. Д. Перитонит как одна из причин летальных исходов / Н. Д. Томнюк, Е. П. Данилина, А. Н. Черных., А. А. Парно., К. С. Шурко // Современные наукоемкие технологии. – 2010. – № 10.].

Менінгіт (запалення мозкових оболонок) та сепсис (наявність інфекції у крові) є важкими інфекційними захворюваннями з високими показниками інвалідизації та смертності пацієнтів. Поширеність сепсису у розвинених країнах знаходиться у межах 200–275 випадків на 100 тис. населення на рік. Кожен випадок сепсису несе для пацієнта загрозу смерті. Показник смертності в залежності від тяжкості процесу досягає 50–80 % та більше. Щорічно на гнійний менінгіт хворіє 800-1200 дітей, смертність при цьому складає 4–15 % [Менінгококова інфекція та бактерійні менінгіти: клініка, діагностика, інтенсивна терапія: метод. рекомендації. / [В. В. Кононенко, А. О. Руденко, С. О. Крамарев та ін.] – К.: Ін-т епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського, 2004. – 32 с.].

Запальні захворювання шкіри, м'яких тканин, кісток та суглобів є розповсюдженими та часто призводять до розвитку інвалідизуючих ускладнень. Поширеність гнійного запалення суглобів складає 2–10 випадків на 100 тис. населення, а серед хворих на ревматоїдний артрит, та пацієнтів, яким встановлено суглобові протези, ці значення досягають 30–40 та 40–68 на 100 тис. осіб відповідно. Смертність дітей від остеомієліту (гнійне заплелення кістки) коливається у межах від 2,7 % до 3,2 %.

Запальні захворювання органів малого тазу є основною причиною порушення дітородної функції у жінок. Значна поширеність їх пов'язана із ростом захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, несвоєчасним або неефективним їх лікуванням. Одним із найпоширеніших захворювань, що передаються статевим шляхом, є гонорея. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі щорічно реєструється понад 200 млн хворих на гонорею.

Хвороба Лайма (ХЛ) поширена у певних регіонах світу, де є вид кліщів, який переносить збудника хвороби захворювання – борелію. Захворюваність на ХЛ складає в різних країнах від 10 до 50 і більше (до 500) випадків на 100 тис. населення. ХЛ поширена і в Україні. При цьому захворюванні виникають ураження різних органів та систем організму: шкіри, суглобів, м'язів, нервової системи тощо.

Антибіотикопрофілактика розвитку інфекційних ускладнень після хірургічних втручань дозволяє знизити частоту післяопераційної інфекції в середньому з 10 % до 1–2 %.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

ЛЗ ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, розроблений у відповідності до оригінального препарату Роцефін, порошок для розчину для ін'єкцій (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія). Власних клінічних досліджень заявник ЛЗ ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ не проводив. Дані про ефективність та безпеку ЛЗ ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ ґрунтуються на результатах клінічних досліджень та тривалому досвіді застосування у медичній практиці діючої речовини препарату – цефтриаксону.

Так, порівняльний аналіз результатів 5 масштабних клінічних досліджень ефективності цефтриаксону та інших антибіотиків для лікування запалення легень виявив, що ефективність лікування (відсоток пацієнтів, які одужали) склала 92,9 % для цефтриаксону, 87,3 % – для цефуроксиму, 85,9 % – для амоксициліну/клавулонової кислоти [*Sánchez ME, Gómez J, Gómez Vargas J, Baños V, Ruiz Gómez J, Muñoz L, Simarro E, Soto MC, Canteras M, Valdés M. Estudio prospectivo y comparativo entre cefuroxima, ceftriaxona y amoxicilina-clavulánico en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad [Prospective and comparative study between cefuroxime, ceftriaxone and amoxicillin-clavulanic acid in the treatment of community-acquired pneumonia]. Rev Esp Quimioter. 1998 Jun;11(2):132-8. Spanish.*].

У клінічному дослідженні за участю 212 пацієнтів порівнювали ефективність цефтриаксону та амоксициліну для лікування запалення середнього вуха у дітей. Одужання або значне покращення стану було відзначено у 103 з 106 (97,17 %) пацієнтів, що лікувалися цефтриаксоном та 96 з 106 (90,57 %) пацієнтів, що отримували амоксицилін [*Zhang YM, Dong P, Lu P. [Efficacy and safety of one dose ceftriaxone vs. ten-day oral amoxicillin for treatment of acute otitis media in children]. Zhonghua Er Ke Za Zhi. 2003 Feb;41(2):135-8. Chinese.*].

У клінічному дослідженні порівнювали ефективність цефтриаксону та цефазоліну для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин. Одуjuanня було досягнуто у 34 з 42 (81 %) пацієнтів групи цефтриаксону та 32 з 42 (77 %) пацієнтів групи цефазоліну [Bradsher RW Jr, Snow RM. Ceftriaxone treatment of skin and soft tissue infections in a once daily regimen. Am J Med. 1984 Oct 19;77(4C):63-7.].

У клінічному дослідженні на участю 46 пацієнтів порівнювали ефективність доксицикліну (група 1, 23 пацієнти) та цефтриаксону (група 2, 23 пацієнти) у пацієнтів із хворобою Лайма. Після 6 місяців лікування зменшення проявів захворювання спостерігалось у 59,1 % пацієнтів групи 1 та 66,7 % групи 2, після 12 місяців – 73,7 % та 70 % відповідно [Ogrinc K, Logar M, Lotric-Furlan S, Cerar D, Ruzić-Sabljic E, Strle F. Doxycycline versus ceftriaxone for the treatment of patients with chronic Lyme borreliosis. Wien Klin Wochenschr. 2006 Nov;118(21-22):696-701.].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Тривалий досвід застосування діючої речовини цефтриаксон, що входить до складу препарату цефтриаксон, порошок для розчину для ін'єкцій, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції. Популяцією, щодо якої відсутні дані про ефективність та безпеку застосування, є вагітні жінки.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості	У пацієнтів із підвищеною чутливістю до цефтриаксону та інших антибіотиків цієї групи можуть виникати алергічні реакції, у тому числі серйозні. Траплялися смертельні випадки алергічних реакцій.	Перед призначенням препарату лікар повинен з'ясувати, чи не мав пацієнт алергічних реакцій на цефтриаксон або на інші цефалоспоринові антибіотики. Якщо такі реакції були, препарат призначати протипоказано. Якщо при застосуванні препарату у пацієнта виникають алергічні реакції, препарат необхідно відмінити, пацієнту надати відповідну допомогу.
Розвиток інфекцій, спричинених нечутливими до препарату мікроорганізмами	При застосуванні цефтриаксону у пацієнтів можуть розвиватися інфекції, спричинені нечутливими до дії антибіотика мікроорганізмами, наприклад	Призначати препарат слід лише за наявності показань до застосування. При призначенні препарату лікар повинен враховувати

	грибкові інфекції слизових оболонок тощо.	відомі дані щодо чутливості мікроорганізмів, результати визначення бактерій виділених від хворого, до цефтриаксону. Необхідно дотримуватися рекомендованих схем (дозування, тривалість застосування) лікування.
Псевдомембранозний коліт – запалення кишечника, спричинене бактерією <i>C. difficile</i>	При застосуванні цефтриаксону може розвиватися запалення кишечника, спричинене бактеріями <i>C. difficile</i> , які не є чутливими до цефтриаксону, – псевдомембранозний коліт. Псевдомембранозний коліт проявляється діареєю (проносом), який може бути від помірною до дуже важкого, навіть такого, що загрожує життю.	При розвитку діареї у пацієнтів на фоні терапії цефтриаксоном слід враховувати можливість розвитку псевдомембранозного коліту. У таких випадках необхідно подумати про доцільність припинення лікування цефтриаксоном та застосування антибіотиків, що діють на <i>C. difficile</i> – збудник псевдомембранозного коліту.
Утворення преципітатів (відкладень) кальцієвої солі цефтриаксону при поєднаному застосуванні цефтриаксону з кальційвмісними розчинами	При застосуванні цефтриаксону з кальцієм утворюються відкладення кальцієвої солі у судинах (зокрема у судинах нирок, легень). Найбільш серйозні наслідки, аж до смертельних випадків, це може мати у новонароджених.	Для розведення цефтриаксону НЕ можна використовувати розчинники, що містять кальцій (слід звертати увагу на склад розчинника, що застосовується). НЕ можна змішувати цефтриаксон та кальційвмісні розчини в одній інфузійній системі. НЕ можна вводити цефтриаксон одночасно із розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій
Утворення преципітатів (відкладень) кальцієвої солі цефтриаксону у жовчовивідних шляхах, що може призвести до	При застосуванні цефтриаксону у дозі 1 г та більше на добу спостерігалось утворення відкладень кальцієвої солі цефтриаксону у жовчовивідних	Необхідно дотримуватися обережності при застосуванні цефтриаксону у високих дозах, особливо дітям.

утворення каменів	шляхах. Такі відкладення проявляються симптомами з боку жовчовивідних шляхів (важкість, болі у правому підребер'ї, порушення травлення), виявляються при ультразвуковому обстеженні. З часом це може призвести до утворення каменів в жовчному міхурі.	При виявленні симптомів з боку жовчовивідних шляхів у пацієта, що отримує цефтриаксон, лікар повинен прийняти рішення про доцільність продовження або припинення застосування препарату, спираючись на співвідношення користь/ризик застосування препарату конкретному пацієнту.
Ризик білірубінової енцефалопатії (порушення функціонування мозку внаслідок токсичного впливу білірубіну) у недоношених та доношених новонароджених	Цефтриаксон може витіснити білірубін із зв'язку з білком крові альбуміном у новонароджених. За таких умов концентрація білірубіну в крові підвищується, він проникає до тканини мозку та спричиняє його ураження (білірубінова енцефалопатія).	Протипоказано застосовувати цефтриаксон наступним групам пацієнтів: недоношеним новонародженим до настання віку 41 тиждень, враховуючи внутрішньоутробний вік та вік після народження; доношеним новонародженим (дітям віком до 28 днів від народження) з підвищеним рівнем білірубіну в крові, зменшенні кількості білків-альбумінів у крові.
Серйозні побічні реакції з боку шкіри	При застосуванні цефтриаксону можливе виникнення серйозних побічних реакцій з боку шкіри, таких як поліморфна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Дані захворювання характеризуються тяжким перебігом, масивним ураженням шкіри, порушенням загального стану пацієнта.	Не застосовувати цефтриаксон пацієнтам із відомою підвищеною чутливістю до цефтриаксону, інших антибіотиків групи цефалоспоринів, пацієнтам із тяжкими алергічними реакціями до антибіотиків групи бета-лактамів у минулому.

<p>Серйозні побічні реакції з боку органів кровотворення, в тому числі розвиток агранулоцитозу (відсутності певного виду білих клітин крові – лейкоцитів)</p>	<p>При застосуванні цефтриаксону можуть розвиватися серйозні побічні реакції з боку органів кровотворення (руйнування еритроцитів, зменшення кількості клітин крові – лейкоцитів, тромбоцитів, еритроцитів). А також до порушення утворення одного із видів лейкоцитів – гранулоцитів.</p>	<p>При тривалому лікуванні цефтриаксоном слід регулярно проводити розгорнутий аналіз крові.</p>
<p>Ризики, пов'язані із застосуванням лідокаїну у якості розчинника при внутрішньом'язовому введенні цефтриаксону</p>	<p>Для внутрішньом'язового введення цефтриаксон розводять 1 % розчином лідокаїну. Застосування лідокаїну пов'язане з певними ризиками для пацієнтів (див. інструкцію для застосування розчину Лідокаїну 1 %).</p>	<p>Перед застосуванням лідокаїну у якості розчинника для цефтриаксону (внутрішньом'язове введення) необхідно виключити наявність протипоказань для застосування лідокаїну у пацієнта. З цією метою слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лідокаїну.</p>
<p>Ризик розвитку панкреатиту</p>	<p>Хворі, у яких розвивалася непрохідність жовчних шляхів, внаслідок застою жовчі в міхурі, мали більший ризик розвитку панкреатиту, що пов'язано з порушенням виділення ферментів підшлункової залози.</p>	<p>З обережністю застосовувати препарат у хворих, які мають застій у жовчному міхурі. При виявленні симптомів з боку жовчовивідних шляхів у пацієнта, що отримує цефтриаксон, лікар повинен прийняти рішення про доцільність продовження або припинення застосування препарату, спираючись на співвідношення користь/ризик застосування препарату конкретному пацієнту.</p>
<p>Ризик утворення каменів в нирках</p>	<p>Можуть утворюватися камені в нирках внаслідок кристалів солей діючої речовини препарату, які зникають після припинення застосування</p>	<p>З обережністю застосовувати пацієнтам, які мають камені в нирках та гіперкальціурію. В разі утворення каменів в</p>

	препарату.	нирках, зробити повторне обстеження, оскільки камені, що утворилися на фоні застосування препарату, мають оборотні зміни.
--	------------	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Однчасне застосування з пероральними антикоагулянтами – препаратами, що запобігають згортанню крові	Цефтриаксон може посилювати ефект препаратів, що запобігають згортанню крові. Рекомендується контролювати показники згортання крові під час та після застосування цефтриаксону з антикоагулянтами.
Застосування у пацієнтів з печінковою та нирковою недостатністю	У хворих з порушенням функцій нирок або печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою. Тому даній категорії пацієнтів необхідно проводити моніторинг ефективності та безпеки препарату.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування цефтриаксону вагітним жінкам	Цефтриаксон проникає через плаценту. Безпечність застосування цефтриаксону в період вагітності не вивчалась.

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

Для ЛЗ ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, не передбачено додаткових заходів з мінімізації ризиків.

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

Дослідження ЛЗ ЦЕФТРИАКСОН ЮРІЯ-ФАРМ, порошок для розчину для ін'єкцій, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно. ПУР надається вперше.