

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### **ЦЕФТРИАКСОН, порошок для розчину для ін'єкцій, 1000 мг**

*Міжнародна непатентована назва: цефтриаксон.*

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

Цефтриаксон – це антибіотик, який використовується для ряду бактеріальних інфекцій. До них відносяться інфекції середнього вуха, ендокардит, менінгіт, пневмонія, інфекції кісток та суглобів, внутрішньочеревні інфекції, шкірні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, гонорея та запальні захворювання таза. З метою запобігання розвитку інфекції препарат іноді використовується перед операціями та після укусів. Цефтриаксон можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово.

#### Інфекції середнього вуха.

Середній отит – група запальних захворювань середнього вуха. Розділяють два основних типи – гострий середній отит та гнійний середній отит.

У всьому світі гострий середній отит вражає близько 11% людей (від 325 до 710 мільйонів випадків). Половина випадків стосується дітей віком до п'яти років. У близько 4,8% розвивається хронічний гнійний середній отит (ХГСО). Загальна кількість людей з ХГСО оцінюється у 65-330 мільйонів людей. До десятирічного віку у 80% дітей відзначається принаймні один епізод середнього отиту.

#### Ендокардит

Інфекційний ендокардит- це інфекційне захворювання внутрішньої оболонки серця, як правило, клапанів. Бактерії, які найчастіше викликають захворювання – це стрептококи або стафілококи.

Кількість людей, які хворіють, становить близько 5 на 100 000 на рік. Однак цей показник залежить від регіонів світу. Чоловіки хворіють частіше ніж жінки. Ризик смерті серед тих, хто захворіли, становить 25%. Без лікування захворювання призводить до смерті.

#### Менінгіт

Менінгіт – запалення оболонок, що покривають головний і спинний мозок.

Запалення можуть спричиняти віруси, бактерії або інші мікроорганізми, рідше певні препарати. Менінгіт становить небезпеку для життя людини через близькість запалення до головного та спинного мозку, тому це захворювання класифікується як невідкладний стан.

Хоча менінгіт є захворюванням, яке підлягає обов'язковій реєстрації у багатьох країнах світу, точна кількість випадків невідома. Щорічно у Західних країнах на кожні 100 000 осіб трапляються 3 випадки менінгіту. При відповідному лікуванні ризик смерті від бактеріального менінгіту становить близько 15%.

#### Пневмонія

Пневмонія є однією з форм гострої респіраторної інфекції, що вражає легені.

Викликати пневмонію можуть віруси, бактерії, грибки та деякі найпростіші мікроорганізми. Також можливий розвиток запалення через уживання окремих медичних препаратів, як наслідок аутоімунних захворювань тощо.

Бактеріальну пневмонію найчастіше викликають пневмококи та гемофільна паличка типу Б.

Пневмонія – поширена хвороба, яка вражає приблизно 450 мільйонів людей на рік і зустрічається у всіх частинах світу. Це основна причина смерті серед усіх вікових груп, що призводить до 4 мільйонів смертей (7% від загальної кількості смертей у світі) щорічно. Найвищі показники у дітей віком до п'яти років, а також у дорослих у осіб похилого віку (старше 75 років). Захворюваність на пневмонію приблизно в п'ять разів вища у країнах, що розвиваються, ніж у розвинених країнах.

#### Інфекції сечовивідних шляхів

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) — мікробнозапальне ураження органів сечових шляхів. Пієлонефрит (ПН) – неспецифічне мікробне запалення нирки. Цистит – неспецифічне мікробне запалення слизової оболонки сечового міхура.

У близько 150 мільйонів людей щороку розвиваються інфекції сечовивідних шляхів. Інфекції сечовивідних шляхів можуть проявлятися різними симптомами та ознаками, частіше зустрічаються у жінок ніж чоловіків. Інфекції сечовивідних шляхів поширені серед жінок молодого віку з частотою 3-9% і 20% серед жінок у віці понад 65 років. При прогресуванні інфекції сечовивідних шляхів можуть спричинити бактеріємію.

#### Внутрішньочеревні інфекції

Внутрішньочеревні інфекції являють собою особливу клінічну проблему. Клінічний спектр внутрішньочеревних інфекцій дуже широкий – від неускладненого запалення сліпої кишки до генералізованого запалення очеревини.

Антимікробна терапія грає важливу роль у лікуванні внутрішньочеревних інфекцій, особливо у пацієнтів відділення інтенсивної терапії. Недостане або неадекватне антимікробне лікування найчастіше асоціюється з несприятливими наслідками. Основною метою антимікробної терапії при лікуванні внутрішньочеревних інфекцій є запобігання локального поширення або поширення потоком крові і зменшення пізніх ускладнень. Як і для інших інфекцій, важливою є раннє введення антибактеріальних засобів.

#### Гонорея

Гонорея – інфекція, що передається статевим шляхом (ІПСШ), викликана *Neisseria gonorrhoeae*, переважно вражає слизові оболонки уретри, шийки матки, прямої кишки, глотки та кон'юнктиви. Може мати місце поширення інфекції через слизову оболонку з ураженням додатка яєчка і передміхурової залози в чоловіків та ендометрію й органів малого таза в жінок.

На гонорею хворіють близько 0,8% жінок та 0,6% чоловіків. Щороку реєструються від 33 до 106 мільйонів нових випадків.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

ЛЗ Цефтриаксон – це антибіотик, який використовується для лікування ряду бактеріальних інфекцій. До них відносяться інфекції середнього вуха, ендокардит, менінгіт, пневмонія, інфекції кісток та суглобів, внутрішньочеревної інфекції, шкірні інфекції, інфекції сечовивідних шляхів, гонорея.

Клінічна ефективність та профіль безпеки цефтриаксону добре відомі. Цефтриаксон був запатентований в 1978 році і затверджений для медичного застосування в 1982.

Лікарський засіб застосовується протягом декілька десятиліть для лікування ряду бактеріальних інфекцій. Цефтриаксон є у Орієнтовному переліку основних лікарських засобів Всесвітньої організації охорони здоров'я, які є найважливішими і найефективнішими лікарськими засобами, необхідними в системі охорони здоров'я.

### VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування цефтриаксону у вагітних, жінок, що годують груддю, пацієнтам з тяжкою нирковою та печінковою недостатністю обмежені.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### Важливі ідентифіковані ризики

<i>Ризик</i>	<i>Що відомо</i>	<i>Попереджувальність</i>
Гіперчутливість (алергічна реакція на ін'єкцію препарату, що виникає в результаті попереднього контакту )	Реакції підвищеної чутливості можуть виникати з або без попереднього застосування цефтриаксону. Частота виникнення реакцій невідома. Реакції можуть бути від несерйозних до дуже серйозних. Реакції гіперчутливості можуть призвести до шоку і смерті.	Немає специфічних засобів для запобігання виникнення алергічних реакцій (реакції гіперчутливості). Ризик виникнення алергічних реакцій може бути зменшений, якщо не застосовувати препарат пацієнтам, у яких раніше були алергічні реакції на цефтриаксон або будь-який інший цефалоспорин або будь-яку з допоміжних речовин.
Імунообумовлена гемолітична анемія	У пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринів, у тому числі цефтриаксон, спостерігались випадки імунообумовленої гемолітичної анемії. Тяжкі випадки гемолітичної анемії, у тому числі з летальними наслідками, були зареєстровані у період лікування препаратом як у дорослих так і у дітей. Частота виникнення реакцій невідома.	Якщо під час застосування цефтриаксону у пацієнта виникає анемія, слід розглянути діагноз анемії, асоційованої з застосуванням цефалоспорину, та припинити застосування цефтриаксону до встановлення етіології захворювання.
Діарея, асоційована з <i>Clostridium Difficile</i>	Випадки коліту та псевдомембранозного коліту,	Слід обміркувати припинення терапії

	<p>асоційованих із застосуванням антибактеріальних засобів, були зареєстровані на тлі застосування майже всіх антибактеріальних засобів, у тому числі цефтриаксону. Тяжкість цих захворювань може коливатись від легкої до такої, що загрожує життю. Тому важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефтриаксону виникала діарея.</p>	<p>цефтриаксоном та застосування відповідних засобів проти <i>Clostridium Difficile</i>. Лікарські засоби, що пригнічують перистальтику, застосовувати не слід.</p>
<p>Преципітація (утворення осаду або преципітату) кальцію з цефтриаксоном у новонароджених.</p>	<p>У недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця описані випадки утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками. Щонайменше одному з цих пацієнтів цефтриаксон та кальцій вводили у різний час та через різні внутрішньовенні інфузійні системи. Згідно з наявними науковими даними, не зареєстровано підтверджених випадків утворення внутрішньосудинних преципітатів, окрім новонароджених, яким вводили цефтриаксон та кальційвмісні розчини або будь-які інші кальційвмісні препарати.</p>	<p>Цефтриаксон протипоказаний до застосування недоношеним новонародженим віком <math>\leq 41</math> тижня з урахуванням терміну внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження), а також доношеним новонародженим (віком <math>\leq 28</math> днів), які потребують (або очікується, що потребуватимуть) внутрішньовенного введення препаратів кальцію або інфузій кальційвмісних розчинів.</p>
<p>Гіпербілірубінемія з потенційною енцефалопатією у новонароджених.</p>	<p>У дослідженнях <i>in vitro</i>, було показано, що цефтриаксон може витіснити білірубін із зв'язку з альбуміном сироватки крові, що може призвести до ризику розвитку білірубінової енцефалопатії у недоношених</p>	<p>Цефтриаксон протипоказаний до застосування недоношеним новонародженим віком <math>\leq 41</math> тижень з урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік +</p>

	новонароджених віком $\leq 41$ тиждень з урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження), а також доношеним новонародженим (віком $\leq 28$ днів).	вік після народження), а також доношеним новонародженим (віком $\leq 28$ днів) із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом, оскільки при таких станах зв'язування білірубину, ймовірно порушене.
Нефролітіаз (камені в нирках)	Зареєстровані випадки утворення ниркових каменів, що зникали після припинення застосування цефтриаксону.	У випадку наявності симптомів слід провести ультразвукове обстеження. Рішення щодо застосування препарату пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів або гіперкальціурії приймає лікар, зважаючи на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.
Холелітіаз (камені жовчного міхура)	У випадку наявності на сонограмі тіней, слід зважити на можливість утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону. Затінення, що помилково вважалися жовчними каменями, спостерігалися на сонограмах жовчного міхура, і частота їх виникнення зростала при застосуванні цефтриаксону у дозі 1г/добу та вище. Особливої обережності слід дотримуватися при застосуванні препарату дітям. Такі преципітати зникають після припинення терапії цефтриаксоном. У рідкісних випадках утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону	У разі наявності симптомів рекомендується консервативне нехірургічне лікування і лікар має прийняти рішення про припинення застосування препарату, зважаючи на результати оцінки користі-ризиків конкретного випадку.

	супроводжувалося симптоматикою.	
Важкі шкірні побічні реакції (в тому числі мультиформна еритема, синдром Стівенса - Джонса, токсичний епідермальний некроліз)	Зареєстровані випадки тяжких небажаних реакцій з боку шкіри (синдром Стівенса-Джонса, синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), реакція на ЛЗ з еозинофілією та системними симптомами, які можуть бути небезпечними для життя або летальними, пов'язані з лікуванням цефтриаксоном. Частота цих явищ невідома.	Немає специфічних засобів запобігання виникненню алергічних реакцій. Ризик виникнення алергічних реакцій може бути зменшений, якщо не застосовувати препарат пацієнтам, у яких раніше були алергічні реакції на цефтриаксон або до будь-якого іншого цефалоспоринолу або до будь-яких допоміжних речовин.
Ризик кровотечі через посилення антикоагулянтної дії у пацієнтів, які приймають пероральні антикоагулянти	Одночасне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі.	Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антагоністу вітаміну К як під час так і після терапії цефтриаксоном.

### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

<i>Ризик</i>	<i>Що відомо</i>
Панкреатит	Випадки панкреатиту, можливо спричинені непрохідністю жовчних шляхів, були зареєстровані у пацієнтів, які отримували препарат. Більшість таких пацієнтів мали фактори ризику розвитку холестазу та утворення біліарного сладжу такі як попередня значна терапія, тяжка хвороба та повне парентеральне харчування. Не можна виключати, що ініціюючим або додатковим фактором розвитку цього порушення може бути утворення у жовчних шляхах преципітатів внаслідок застосування препарату.
Агранулоцитоз	У пацієнтів, які отримували антибактеріальні засоби класу цефалоспоринолів, у тому числі цефтриаксон, спостерігалися випадки імунообумовленої гемолітичної анемії. Частота виникнення реакцій невідома.
Системні побічні реакції, пов'язані з неправильним застосуванням	При використанні лідокаїну в якості розчинника, а також при неправильному його застосуванні можливі системні побічні реакції пов'язані з лідокаїном.

цефтриаксону в поєднанні з лідокаїном.	
--	--

### Ризики, пов'язані з відсутністю інформації

<i>Ризик</i>	<i>Що відомо</i>
Застосування під час вагітності або годування груддю	<p>Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Існують обмежені дані щодо застосування цефтриаксону вагітними жінками. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. У період вагітності, зокрема у І триместрі, цефтриаксон можна застосовувати лише у випадках, якщо користь перевищує ризик.</p> <p>Цефтриаксон проникає у грудне молоко у низьких концентраціях, але при застосуванні препарату у терапевтичних дозах не очікується жодного впливу на грудних немовлят. Проте не можна виключати ризик розвитку діареї та грибкової інфекції слизових оболонок.</p> <p>Слід враховувати можливість сенсibiliзації. Потрібно прийняти рішення щодо припинення годування груддю або припинення/відмови від застосування цефтриаксону з урахуванням користі від грудного вигодовування для дитини та користі від терапії для жінки.</p>
Застосування пацієнтам з тяжкою нирковою недостатністю	<p>У хворих з порушенням функції нирок фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою, відзначається лише незначне збільшення періоду напіввиведення (менше ніж у 2 рази), навіть у пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок.</p> <p>Відносно помірне збільшення періоду напіввиведення при порушенні функції нирок пояснюється компенсаторним збільшенням позаниркового кліренсу у результаті зменшення зв'язування з білками крові і відповідним збільшенням позаниркового кліренсу загального цефтриаксону.</p>
Застосування пацієнтам з тяжкою печінковою недостатністю	<p>У хворих з порушенням функції печінки фармакокінетика цефтриаксону змінюється незначною мірою.</p> <p>У пацієнтів з порушенням функції печінки період напіввиведення цефтриаксону не збільшується у зв'язку з компенсаторним збільшенням ниркового кліренсу. Це відбувається також у результаті збільшення вільної фракції цефтриаксону у плазмі крові, що сприяє парадоксальному збільшенню загального кліренсу препарату.</p>

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

Для ЛЗ Цефтриаксон, порошок для розчину для ін'єкцій, не передбачено додаткових заходів з мінімізації ризиків.

**VI.2.6. План запропонованого після реєстраційного розвитку.**

Дослідження ЛЗ Цефтриаксон, порошок для розчину для ін'єкцій, у плані післяреєстраційного розвитку відсутні.

**VI.2.7. Зведені таблиця змін у плані управління ризиками з часом.**

Не застосовується.