

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ  
ЦЕФОТАКСИМ-ВІСТА****порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г  
(Цефотаксим)****VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання****• 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 неадекватної 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 [15]. 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 (ІАІ) 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 вагомою 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.

- **Бактеріємії.**

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*, *Anareobes* та *Enterococcus* (цефуроксим/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 В, *Neisseria meningitides* 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 KK 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 DW 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. |

|   |   |   |
|---|---|---|
| <p>Гематологічні реакції.</p>   | <p>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.</p> | <p>Якщо лікування триває довше 7-10 днів, необхідно проведення контролю складу крові. У разі відхилень від норми показників аналізу крові (гемограми) лікування слід припинити.</p>                               |
| <p>Серйозні побічні реакції з боку шкіри.</p>   | <p>Повідомлялося про тяжкі бульозні шкірні реакції при застосуванні цефотаксиму, такі як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, гострий генералізований екзантематозний пустульоз, індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS), які можуть загрожувати життю або призвести до летального наслідку.</p>                              | <p>Пацієнтам слід перш ніж вони будуть продовжувати лікування цефотаксимом негайно звернутися до лікаря, якщо виникнуть реакції з боку шкіри та/або слизової оболонки.</p>  |
| <p>Нейротоксичність.</p>  | <p>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).</p>  | <p>Пацієнтам слід перш ніж вони будуть продовжувати лікування цефотаксимом негайно звернутися до лікаря, якщо такі реакції виникають.</p>   |
| <p><i>Clostridium difficile</i> асоційований коліт (гостре запалення стінки товстої кишки, яке супроводжується проносом).</p> | <p>У перші тижні лікування може виникати псевдомембранозний коліт, що проявляється тяжкою тривалою діареєю.</p>   | <p>Важливо враховувати можливість такого діагнозу у пацієнтів, у яких під час або після застосування цефотаксиму виникла діарея. Слід обміркувати припинення терапії цефотаксимом та застосування відповідних</p> |

|  |  |                                      |
|--|--|--------------------------------------|
|  |  | засобів проти Clostridium difficile. |
|--|--|--------------------------------------|

**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"> <li>• при внутрішньовенному введенні;</li> <li>• дітям віком до 30 місяців;</li> <li>• пацієнтам з гіперчутливістю до лідокаїну в анамнезі;</li> <li>• пацієнтам з блокадою серця;</li> <li>• пацієнтам із тяжкою серцевою недостатністю.</li> </ul>   |
| Вплив на результати лабораторних досліджень.  | Під час терапії цефалоспоринами можлива поява хибнопозитивної проби Кумбса, це явище може також виникнути під час лікування цефотаксимом 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.<br>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    | 29.04.2022 | –                                 | Перший ПУР, змін не було.  |
| 0.2    | 07.07.2022 | Змін в проблемах безпеки не було. | Внесно інформацію в розділі:<br>ЧАСТИНА I. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ.<br>Модуль CVII. Ідентифіковані та потенційні ризики.<br>МОДУЛЬ CVII. ІДЕНТИФІКОВАНІ ТА ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.<br>ЧАСТИНА VII.<br>Додатки.<br>Додаток 2.<br>Затверджені (діючі) або пропонувані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.<br>Додаток 12.<br>Інші супровідні/допоміжні дані. |
| 1.0    | 17.04.2024 | Змін в проблемах безпеки не було. | Оновлено частину I у відповідності із затвердженою інструкцією.<br>Оновлено частину V.1: внесено інформацію з оновленого проекту інструкції щодо <i>Тяжких шкірних побічних реакцій (ТШПР)</i> .<br>Оновлено Додаток 2, Додаток 3.   |