

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЦЕФОТАКСИМ (CEFOTAXIME)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Цефотаксим – антибіотик, який діє на велику кількість бактерій.

• **Лікування інфекцій, спричинених чутливими до дії препарату мікроорганізмами: інфекції дихальних шляхів (bronхіти, пневмонії, плеврити, абсцеси); інфекції сечостатевої системи; інфекції м'яких тканин; інфекції кісток та суглобів; запальні захворювання тазових органів; гонорея; профілактика інфекцій після хірургічних операцій.**

Інфекції дихальних шляхів, до яких входить пневмонія – гостре інфекційне запалення легень, яке виникає у повітряних міхурцях, що мають назву альвеоли. У здорової людини альвеоли наповнені повітрям і нормально функціонують під час дихання. А у хворого на пневмонію у альвеолах накопичуються слиз та рідина, які викликають біль при диханні та обмежують надходження кисню (<http://moz.gov.ua/article/health/jak-vberegitsja-vid-pnevmonii>). Пневмонія займає 3-є місце по частоті в структурі причин смерті. При цьому пневмонія обумовлює кожен 2-й летальний результат у пацієнтів похилого віку. Найчастіше хворіють діти і люди похилого віку.

Інфекції сечостатевої системи, у тому числі пієлонефрит - це інфекції, що викликають порушення в нирках або сечових шляхах, що призводить до тяжких порушень здоров'я. Частота виникнення гострого пієлонефриту становить в Росії, за розрахунковими даними, 0,9-1,3 мільйони випадків щорічно або 100 хворих на 100 тисяч населення. Жінки в 5 разів частіше, ніж чоловіки госпіталізуються в стаціонар з гострим пієлонефритом. На підставі даних розтинів, пієлонефрит виявляють приблизно у кожного 10-12-го померлого, який за життя не було діагностовано. У осіб похилого та старечого віку на розтині пієлонефрит виявляють ще частіше - практично у кожного 5-го померлого.

Інфекції кісток: під інфекційним ураженням кісток лікарі зазвичай мають на увазі остеомієліт. Таке захворювання поширюється на будь-які кістки, викликає тяжкі ураження і призводить до інвалідизації пацієнта. Гострий остеомієліт зустрічають у 2 з 10 000 дітей, хронічний остеомієліт - у 2 з 10 000 людей, причому кістки нижніх кінцівок уражаються в 90% випадків https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120/.

Інфекції м'яких тканин, в тому числі перитоніту. Проблема перитоніту залишається актуальною, адже середні показники летальності утримуються на рівні 20-30%, а при найбільш важких формах, наприклад, післяопераційному перитоніті - досягають 40-50%.

На сучасному етапі розвитку хірургії проблема профілактики інфекцій після хірургічних операцій займає особливе положення у зв'язку з високим ризиком смертності від ускладнень. За даними офіційної статистики в Росії щорічно реєструється 40-50 тисяч внутрішньолікарняних інфекцій. В Європейському регіоні частота їх розвитку серед пацієнтів, госпіталізованих в стаціонари, становить понад 7%, в США - близько 5%. У США реєструється приблизно 2 мільйонів випадків такої інфекції в рік, з яких 88 тисяч випадків закінчуються смертю хворого (https://medi.ru/klinicheskie-rekomendatsii/osteomielit_14120/).

Гонорея - інфекційне захворювання, що викликається грамнегативним диплококом - гонококом *Neisseria gonorrhoeae*, що передається статевим шляхом, та характеризується ураженням слизових оболонок статевих органів, органів сечовипускання, а також руйнуванням кісткової системи. Належить до венеричних захворювань. При гонорейі уражаються слизові оболонки найчастіше статевих шляхів, але можуть уражатися слизова оболонка прямої кишки, кон'юнктива, ротоглотка. Шанс заразитися гонореєю навіть після одного статевих контакту з інфікованим партнером сягає 60-90%.

• **Лікування септицемії, бактеріємії.**

Головна причина *септицемії, бактеріємії* – інфекція. Встановлено, що *септицемія* (сепсис, тяжкий сепсис, септичний шок) зустрічаються у 17,4% хворих, які пройшли інтенсивне лікування, при цьому 63,2% випадків сепсису - ускладнення внутрішньолікарняних інфекцій. Сепсис (загальна гнійна інфекція) - серйозна інфекційна хвороба, що виникає внаслідок поширення в тканинах організму і крові бактерій. Крім крові зараженню піддається сеча, лімфа і практично всі тканини. За даними ВООЗ, частота сепсису в індустріальних країнах становить 50-100 випадків на 100 тисяч населення. Септичний шок розвивається в 58% випадків важкого сепсису.

• **Лікування менінгіту та інших інфекцій центральної нервової системи, які чутливі до цефотаксиму.**

Бактеріальний менінгіт, менінгококова інфекція - захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і несе велику небезпеку для життя людини. Може розвиватись дуже швидко, що обумовлює високу смертність. Найбільш схильні до розвитку інфекцій діти перших трьох років, особливо першого року життя. Діти хворіють на епідемічний менінгіт набагато частіше, ніж дорослі. За статистичними даними, на дитячий вік припадає 80-85% захворюваності. Найбільш часто менінгококова інфекція вражає грудних дітей у віці від 3 до 9 місяців. За даними В. А. Власова, на 377 випадків менінгококової інфекції у дітей у віці до одного року в 15 випадках хвороба почалася на першому місяці життя. Смертельні випадки при бактеріальному менінгіті виникають приблизно в 10% випадків.

VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ ЦЕФОТАКСИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі; по 1 або 5, або 50 флаконів у пачці не проводилися, оскільки даний препарат є генериком (генерик – це відтворений препарат, який є аналогом вже зареєстрованого оригінального лікарського засобу). Дані доступної медичної літератури вважаються достатніми для проведення оцінки безпеки ЛЗ ЦЕФОТАКСИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі в рамках запропонованих терапевтичних показань.

• У порівняльному дослідженні ефективності 1 грам цефотаксиму з чотирма дозами цефокситину по 2 грами для запобігання ранових інфекцій після проведення операції було зроблено висновки про більшу ефективність цефотаксиму. В дослідження був включений 1451 пацієнт з ризиками інфікування, яким була застосована хірургія на шлунково-кишковому тракті, з яких 722 отримували цефотаксим і 729 цефокситин. Найнижчий рівень інфекції рани (0,63%) був досягнутий, коли цефотаксим застосовували протягом останньої години перед операцією. В обох групах частота інфекцій безпосередньо пов'язана з тривалістю операції. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00063710/full?highlightAbstract=cefotaxime&highlightAbstract=cefotaxim>

• З 1990 по 2005 рік на кафедрі Харківського державного медичного університету спостерігалось 83 хворих з сепсисом. У 49 (59%) хворих при сепсисі і важкому сепсисі тяжкість стану хворих становила від 20 до 23 балів, найбільш ефективні комбінації різних груп антибіотиків (офлоксацин/неофлоксацин + цефтриаксон/цефотаксим/цефантрал/ цефтазидим) і в поєднанні мератином. Клінічна ефективність становила до 90%. У 10 (12,1%) хворих з септичним шоком (тяжкість стану складала 24-30 балів), поєднання мератину, цефтриаксон/цефотаксим/цефантрал/цефтазидим та димексидом. Клінічна ефективність склала 70%. Таким чином, використання сучасних антибактеріальних засобів, їх поєднання дозволило знизити летальність при сепсисі до 23% (<https://z-l.com.ua/ru/article/88>).

• Проведено порівняльне клінічне дослідження у 184 дітей з бактеріальним менінгітом. Препаратом вибору були або меропенем, або цефотаксим або цефтриаксон. У групі

цефотаксиму ефективність була – 92%. С.М. Odio і співавтори (1999) провели багатоцентрове проспективне рандомізоване порівняльне дослідження використання меропенему або цефотаксиму при бактеріальному менінгіті у новонароджених і дітей старше періоду лікування. У дослідженні брало участь 258 дітей. Клінічна ефективність на тлі знищення збудників була відзначена у 96% пацієнтів, які отримали терапію цефотаксиму.

Тож ЦЕФОТАКСИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі, можна вважати добре вивченими ЛЗ, що застосовується протягом тривалого періоду часу.

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.

Немає.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ.

| Ризик | Що відомо | Запобіжні заходи |
|--|---|---|
| Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, анафілактичні реакції, бронхоспазм. | Властиві для багатьох лікарських засобів, розвиваються дуже швидко і можуть становити загрозу життю. Анафілактичний шок розвивається рідко та представляє собою дуже швидкий набряк обличчя та шиї, припинення дихання, холодний піт, падіння кров'яного тиску, втрату свідомості. Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку. | Існують. <i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики та лідокаїн у минулому.</i> З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя. Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При перших ознаках алергічної реакції введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом. |
| Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), індуковану лікарськими засобами еозинofilію з системними симптомами (DRESS). | Важкі алергічні реакції, що протікають з ураженням шкіри. Виникає висип, що може розповсюдитись по всьому тілу та викликати злущення шкіри. Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку. | Існують. <i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики та лідокаїн у минулому.</i> З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя. Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При перших ознаках алергічної реакції та висипів на шкірі введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом. |
| Порушення з боку травного тракту, включаючи псевдомембранозний коліт | Псевдомембранозний коліт - рідкісне, але досить небезпечне захворювання, що викликається бактерією в кишківнику. Прояви хвороби різноманітні, найчастіше у хворих є | Існують. <i>Пацієнту не можна застосовувати ЛЗ при захворюваннях кишківника у минулому (особливо неспецифічний</i> |

| | | |
|--|---|--|
| | <p>тривала діарея, ознаки отруєння організму токсинами, біль в животі і зміни показників у крові.</p> <p>Псевдомембранозний коліт виникає рідко.</p> | <p>виразковий коліт).</p> <p>При перших ознаках та проявах захворювання, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| <p>Тяжка аритмія внаслідок швидкого струминного введення</p> | <p>Аритмія – порушення серцевого ритму. Тяжка аритмія може становити загрозу життю пацієнта.</p> <p>Для внутрішньовенного струминного введення порошок розчиняють у стерильній воді для ін'єкції. Вводять повільно протягом 3-5 хвилин.</p> | <p>Існують.</p> <p><i>Не можна застосовувати препарат пацієнтам з порушенням серцевого ритму, із тяжкою серцевою недостатністю.</i></p> <p>При перших ознаках та проявах порушення ритму серця, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p>Перед застосуванням препарату потрібно ретельно опитувати пацієнта на наявність серцевих захворювань.</p> <p>При проявах, що загрожують життю необхідно викликати бригаду швидкої невідкладної допомоги.</p> <p>За введення препарату має відповідати працівник з медичною освітою.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| <p>Токсичний вплив на нирки (нефро-токсичність)</p> | <p>При застосування препарату можливі порушення функції нирок, що може призвести до тяжких наслідків для здоров'я та загрозувати життю людини.</p> <p>При одночасному застосуванні Цефотаксиму та інших антибіотиків збільшується токсична дія на нирки. Те саме стосується сечогінних препаратів.</p> <p>При нирковій недостатності та у пацієнтів літнього віку період виведення препарату збільшується, що може негативно впливати на функцію нирок.</p> | <p>Існують.</p> <p>При тривалому лікуванні потрібно контролювати функцію нирок.</p> <p>При порушеннях функції нирок дозу препарату потрібно зменшити.</p> <p>При перших ознаках та проявах порушень зі сторони нирок, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p>При проявах, що загрожують життю необхідно викликати бригаду швидкої невідкладної допомоги.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| <p>Токсичний вплив на печінку (гепатотоксичність).</p> | <p>При застосування препарату можливі порушення функції печінки, що може призвести до тяжких наслідків для здоров'я та загрозувати життю людини.</p> | <p>Існують.</p> <p>При тривалому лікуванні потрібно контролювати функцію печінки.</p> <p>При перших ознаках та проявах порушень зі сторони печінки, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> |

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| | | <p>При проявах, що загрожують життю необхідно викликати бригаду швидкої невідкладної допомоги.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| Порушення з боку крові | <p>Застосування препарату може викликати порушення з боку крові: лейкопенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз, гемолітична анемія; кровотечі та крововиливи.</p> <p>Лейкопенія - зниження кількості лейкоцитів в крові. Хворобу крові, при якій спостерігають значне зниження лейкоцитів, аж до повного зникнення з крові називають агранулоцитозом. Відбувається поступове ослаблення організму. У результаті бурхливо розвиваються інфекції (підвищення температури, гарячка, прискорений пульс, головний біль, виснаження всього організму), запальні процеси в порожнині рота, виразки у товстому кишечнику, пневмонія та зрушення крові, які можуть спричинити смерть.</p> <p>Анемія - стан, що характеризується зниженням гемоглобіну та еритроцитів у крові. Відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), анемією вважається зниження рівня гемоглобіну <130 г/л у чоловіків і <120 г/л у жінок, близько 2 млрд людей, або трохи менше 30% населення планети, страждають від анемії.</p> | <p>Існують.</p> <p>Пацієнту не можна застосовувати ЛЗ у разі будь якої кровотечі. Пацієнту необхідно повідомити лікаря про застосування будь яких інших препаратів, особливо препаратів, що розріджують кров.</p> <p>При перших негативних проявах слід негайно припинити введення препарату, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| Енцефалопатія | <p>Енцефалопатія - захворювання головного мозку, не викликане запальними процесами, її поява настає внаслідок порушення функцій кровообігу у мозку.</p> <p>Проявами енцефалопатії, пов'язаної із застосуванням цефотаксиму може бути зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми.</p> | <p>Існують.</p> <p>При перших ознаках енцефалопатії пов'язаної із застосуванням цефотаксиму (наприклад, зниження рівня свідомості, зміна психічного стану, міоклонія, судоми), слід негайно припинити застосування препарату, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
| Реакція Яриша-Герксгеймера (JHR) | <p>Деякі пацієнти зі спірохетозною інфекцією можуть відчувати реакцію Яриша-Герксгеймера (JHR) незабаром після початку лікування цефотаксимом.</p> <p>Проявляється підвищенням температури, ознобом, зниженням</p> | <p>Існують.</p> <p>Реакція Яриша-Герксгеймера зазвичай є самообмеженим станом або може лікуватися симптоматичним лікуванням. Лікування антибіотиками не повинно бути припинено, якщо така</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | <p>артеріального тиску, тахікардією, нудотою, головним болем, болем у м'язах, посилюванням існуючих або появою нових симптомів основного захворювання. Не є алергічною реакцією на введення антибіотиків - необхідна подальша антибіотикотерапія.</p> | <p>реакція відбувається. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p> |
|--|---|---|

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ.

Немає.

ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ.

Немає.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФОТАКСИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі; по 1 або 5 , або 50 флаконів з порошком у пачці; по 1 або 5 флаконів з порошком у блістері; 1 блістеру у пачці (*виробництво із продукції in bulk фірми-виробника Реюнг Фармасьютикал Ко., Лтд, Китай*), надає лікарям, фармацевтам і іншим фахівцям сфери охорони здоров'я детальну інформацію про спосіб застосування даного препарату, ризики і рекомендації по їх мінімізації.

Всі заходи щодо мінімізації ризиків також викладені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЦЕФОТАКСИМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 1,0 г порошку у флаконі.

Для даного генерика не рекомендовані будь-які додаткові заходи з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційний період).

Для даного лікарського засобу не планується проведення досліджень в післяреєстраційний період.

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.

Даний розділ не передбачений в поточній версії ПУР.

Дослідження, які є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

| Дата затвердження | Версія | Причина змін | Коментар |
|-------------------|--------|--|--|
| 21.03.2019 | 1.0 | <p>Вперше розроблений, реєстрація ЛЗ <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> -Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, анафілактичні реакції, бронхоспазм. -Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсичний епідермальний</p> | <p>Затверджено. Наказ МОЗ України № 692 від 21.03.2019</p> |

| | | | |
|------------|-----|--|--|
| | | некроліз). -Порушення з боку травного тракту, включаючи псевдомембранозний коліт -Тяжка аритмія внаслідок швидкого струминного введення. -Нефротоксичність. -Гепатотоксичність. -Порушення з боку крові. <i>Важливі потенційні ризики:</i> Немає. <i>Відсутність інформації:</i> Немає. | |
| 18.04.2023 | 1.1 | Розробка ПУР у зв'язку зі зміною інформації з безпеки. Оновлено текстову частину у відповідності до вимог до складання ПУР. Зміна версії потребувала зміни ризиків. <i>Додано важливі ідентифіковані ризики:</i> Енцефалопатія. Реакція Яриша-Герксгеймера (ЖР). | Не затверджено. На основі інформації, отриманої при аналізі SmrC оригінального лікарського засобу, прийнято рішення внести зміни до переліку важливих ідентифікованих ризиків. |
| 25.09.2023 | 1.2 | У відповідь на зауваження експерта скориговано розділ 1.2. та VI.2.7. У зв'язку із суттєвими змінами ІМЗ ЛЗ скориговано відповідні частини ПУР. | Не затверджено. |
| 15.01.2024 | 2.0 | | Затверджено. Наказ МОЗ України №76 від 15.01.2024. |
| 23.05.2024 | 2.1 | Рішення Комітету з оцінки ризиків у фармаконагляді (PRAC). Зміна версії привела до коригування важливого ідентифікованого ризику. Відредаговано текстову частину у відповідності до поточних вимог для заповнення ПУР. <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> Реакції гіперчутливості/алергічні реакції, включаючи анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, кропив'янку, анафілактичні реакції, бронхоспазм. Серйозні шкірні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла (токсичний епідермальний некроліз), індуковану лікарськими засобами еозинофілію з системними симптомами (DRESS). Порушення з боку травного тракту, включаючи псевдомембранозний коліт. Тяжка аритмія внаслідок швидкого струминного введення. Нефротоксичність. Гепатотоксичність. Порушення з боку крові. Енцефалопатія. | Не затверджено. https://www.dec.gov.ua/materials/ovlennya-informacziyi-z-bezpeky-likarskyh-zasobiv-shho-mistyat-czefotaksym-cefotaxime-yaki-buly-pryjnyati-komitetom-z-oczinky-ryzykiv-u-farmakonaglyadi-prac-pry-oglyadi-sygnaliv-obgovorenyh-n-2/?role=applicant |

| | | | |
|------------|-----|---|-----------------|
| | | Реакція Яриша-Герксгеймера (JHR). <i>Важливі потенційні ризики:</i> Немає. <i>Відсутність інформації.:</i> Немає. | |
| 29.07.2024 | 2.2 | У відповідь на зауваження експерта скориговано розділи V та VI поточного ПУР. | Не затверджено. |