

**Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
*Деніцеф, порошок для розчину для ін'єкцій або інфузій, по 2 г***

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

Менінгіт поширений у всіх країнах світу. Особливо висока захворюваність в деяких країнах Африки (Чад, Нігер, Нігерія, Судан) — в 40—50 разів вище, ніж у країнах Європи. Точні показники захворюваності менінгітом невідомі. Дослідження показали, що у західних країнах бактеріальний менінгіт зустрічається приблизно у 3 чоловік на 100000 жителів [<http://medmat.pp.ua/29/1537.html> // Епідеміологія. Світова поширеність менінгококового менінгіту // medmat.pp.ua. Портал медичних матеріалів].

Щороку на пневмонію хворіють близько 450 мільйонів людей, 7 відсотків населення планети; вона також стає причиною близько 4 мільйонів смертей [<http://pnevmonia.blogspot.com/2016/03/blog-post.html> // Запальне захворювання легень. Пневмонія].

Частота гострого середнього отиту становить 25-30% від загальної кількості захворювань вуха, що свідчить про його значну поширеність. Найчастіше це захворювання розвивається у дітей до 5 років, дещо рідше – серед осіб літнього віку, ще рідше – у дітей до 14 років [<https://kiai.com.ua/ua-issue-article-408/Gostriy-seredniy-otit-u-ditey> // Гострий середній отит у дітей // KIAI. № 1 (30) ' 2010].

За експертними оцінками, в Україні інфекції шкіри і м'яких тканин становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік [<http://health-ua.com/article/25091-nfektc-shkri--myakih-tkanin--suchasn-poglyadi--strategiya-antibotikoterap> // Інфекції шкіри і м'яких тканин: сучасні погляди і стратегія антибіотикотерапії // Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія» № 2 (28), травень 2017 р.].

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) за частотою звертаємості пацієнтів до медичних закладів займають друге місце в амбулаторній практиці після інфекцій респіраторного тракту. За даними дослідження СОНАР, до 18–20 років у 50,6% жінок розвивається як мінімум один епізод ІСШ на рік, а з віком поширеність цієї нозологічної форми зростає.

Рішення проблеми лікування бактеріального ендокардиту нині набуває особливої актуальності у зв'язку із зростанням захворюваності в 3-4 рази. З найбільшою частотою (до 86%) хвороба розвивається у працездатного населення у віці 20-50 років [<http://i-medic.com.ua/index.php?newsid=1984> // Клініко-морфологічна картина, діагностика і лікування інфекційного ураження ендокарда].

Внутрішньочеревні інфекції лідирують у структурі гнійно-септичних ускладнень у загальній хірургічній практиці, а ускладнені внутрішньочеревні інфекції посідають друге місце у статистиці інфекційної захворюваності та серед причин смерті після пневмонії [<http://health-ua.com/article/32819-meropenem-efektivnst--bezpeka-monoterap-priemprichnomu-lkuvann-ntraabdomnal> // Меропенем: ефективність і безпека монотерапії при емпіричному лікуванні інтраабдомінальних інфекцій. Н. Позднякова].

Згідно новим глобальним даним ВООЗ, опублікованим 6 червня 2019 року захворюваність та розповсюдженість у чоловіків і жінок у віці 15-49 років за рік склала 86,9 млн - гонорея, 6,3 млн- сифіліс. [<https://www.apteka.ua/article/504043>].

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

○ Бактеріальний менінгіт

Однократне внутрішньом'язове введення цефтриаксону в дозі 100 мг/кг, мало порівнянню клінічну ефективність з однократним внутрішньом'язовим введенням масляної суспензії хлорамфеніколу у дозі 100 мг/кг, при лікуванні епідемічного менінгіту, викликаного *Neisseria meningitidis*

[<http://www.pharmateca.ru/> // Лечение пневмонии цефтриаксоном. Место цефтриаксона в лечении пневмоний. Е.А. Ушкалова, И.Ш. Малогулова].

○ *Позалікарняна пневмонія; Госпітальна пневмонія*

За результатами аналізу літературних даних про застосування цефтриаксону при інфекціях нижніх дихальних шляхів (515 пацієнтів з пневмонією і 312 – з іншими інфекціями), клінічна ефективність препарату склала 96 %, бактеріологічна – 88 % [<http://www.pharmateca.ru/> // Лечение пневмонии цефтриаксоном. Место цефтриаксона в лечении пневмоний. Е.А. Ушкалова, И.Ш. Малогулова].

○ *Гострий середній отит*

Результати дослідження клінічної ефективності однієї дози цефтриаксону при катаральній і гнійній формі гострого середнього отиту у дітей показали, що ефективність лікування в режимі однієї дози склала 93% [<http://www.eurolab.ua/encyclopedia/565/44593/> // Исследование эффективности одной дозы цефтриаксона для лечения острых средних отитов у детей. Н.В. Белобородова, А.Б. Окатовская.].

○ *Гонорея*

Є дані, що при неускладненій гонококової інфекції серед 4 антибіотиків найбільшою клінічною ефективністю володіє цефтриаксон, при застосуванні котрого повне клінічне видужання спостерігали у 100% випадків [http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/03_03/82.shtml // Фармакокинетические характеристики и эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. О.М.Ющенко // consilium-medicum. Том 05/N 3/2003].

○ *Сифіліс*

У дослідження були включені 100 хворих. Сифілісом первинним страждали 11 чоловік, вторинним – 56, прихованим раннім – 33. Дані отримані в результаті дослідження, вказують на те, що цефтриаксон забезпечує достатній трепонемоцидний ефект при сифілітичній інфекції [http://old.consilium-medicum.com/media/infektion/03_03/82.shtml // Фармакокинетические характеристики и эффективность лечения цефтриаксоном больных вторичным и ранним скрытым сифилисом. О.М.Ющенко // consilium-medicum. Том 05/N 3/2003.].

○ *Бактеріальний ендокардит*

Вивчали ефективність цефтриаксону, котрий призначали 2-4 г на добу внутрішньовенно протягом 4 тижнів у поєднанні з гентаміцином по 2-3 мг/кг маси тіла на добу кожні 8 годин внутрішньом'язово протягом 2 тижнів у 25 хворих стафілококовим ендокардитом. Лікування без хірургічної корекції спостерігали у 68% хворих, лікування із заміщенням клапана - у 24% [<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1176430> // Цефтриаксон в лечении стафилококкового эндокардита. А.А. Демин, В.П. Дробышева. Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета Новосибирского медицинского института.].

○ *Передопераційної профілактики інфекцій в місці хірургічного втручання*

Застосування цефтриаксону в комплексі профілактичних заходів у пацієнтів дитячого віку з високим ступенем ризику виникнення інфекційних ускладнень під час проведення нейрохірургічного втручання сприяло зниженню частоти гнійних ускладнень на 33% [<https://www.umj.com.ua/article/2372/kliniko-laboratorne-obgruntuvannya-zastosuvannya-lendacinu-ceftriaksonu-u-medichnij-praktici> // КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ЛЕНДАЦИНУ (ЦЕФТРИАКСОНУ) У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ. Ткачик І.П. // Український медичний часопис. №5 (13) ІХ-Х 1999 г].

○ *Ведення пацієнтів з нейтропенією, у яких розвивалася лихоманка з підозрою на бактеріальну інфекцію*

При нейтропенії і лихоманці, зумовленій проведенням хіміотерапії у госпіталізованих онкологічних хворих, частота випадків успішного лікування комбінованою терапією цефтриаксоном і амікацином склала 84% [http://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-06-2004---%D0%9F%D0%A0%D0%98%D0%9B%D0%9E%D0%96%D0%95%D0%9D%D0%98%D0%95/primenenie_tseftriaksona_v_lechenii_gonokokkovoy_infektsii/ // Применение цефтриаксона в лечении гонококковой инфекции. В.И.Кисина // Consilium Medicum №06 2004.].

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Обмежені дані про вплив цефтриаксону на фертильність у людей. Власні клінічні дослідження відсутні. Не отримано нових даних щодо ефективності лікування. Післяреєстраційні дослідження ефективності не плануються.

VI.2.4 РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p><i>Нечутливість деяких мікроорганізмів (Резистентність)</i></p>	<p>Цефтриаксон має обмежений спектр антибактеріальної дії. Деякі мікроорганізми є нечутливими до цефтриаксону. У випадках коли підтверджено, що інфекція викликана нечутливими мікроорганізмами застосування цефтриаксону є недоцільним.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. У разі лікування полімікробних інфекцій, якщо є підозра на наявність нечутливих мікроорганізмів слід розглядати застосування додаткових антибіотиків.</p>
<p><i>Діарея, що виникає внаслідок застосування антибіотика (Антибіотик-асоційована діарея викликана Clostridium difficile)</i></p>	<p>Під час лікування цефтриаксоном може виникнути діарея (рідкі випорожнення), особливо тяжка, тривала та з кровотечею. Цей ризик підвищений у людей похилого віку.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення цих реакцій, препарат негайно слід відмінити та звернутися до лікаря.</p>
<p><i>Утворення сполук кальцієвої солі цефтриаксону (Ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону при одночасному введенні з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у пацієнтів будь-якого віку)</i></p>	<p>Існують випадки утворення сполук кальцієвої солі цефтриаксону у легенях та нирках із летальними наслідками у недоношених та доношених немовлят віком менше 1 місяця. Не можна застосовувати (змішувати або вводити) з будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, які містять кальцій, через ризик утворення сполук кальцієвої солі цефтриаксону. Цей ризик підвищений у новонароджених.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Не змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій.</p>
<p><i>Запалення підшлункової залози/осад в жовчному міхурі (Панкреатит/біліарний сладж)</i></p>	<p>Існують повідомлення про випадки запалення підшлункової залози у пацієнтів, які отримували лікування препаратами цефтриаксону.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання дозового режиму. З обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями та пацієнтам з повним</p>

		парентеральним харчуванням.
<i>Реакції підвищеної чутливості (Реакції гіперчутливості)</i>	Встановлено, що при застосуванні лікарського засобу можливі алергічні реакції (у тому числі шкірні висипання, свербіж). Але не виключається можливість виникнення більш серйозних алергічних реакцій при підвищеній індивідуальній чутливості. Деякі реакції гіперчутливості є потенційно небезпечними для життя пацієнта. Виникнення алергічних реакцій залежить від індивідуальної чутливості до діючої речовини.	Моніторинг ранніх симптомів. Ризику можна запобігти, якщо не застосовувати препарат пацієнтам із підвищеною чутливістю до цефтриаксону, інших цефалоспринів або інших типів бета-лактамних засобів. При перших проявах підвищеної чутливості пацієнтам слід негайно припинити застосування препарату та звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. Дотримання рекомендацій щодо дозування.
<i>Важке пошкодження центральної нервової системи у новонароджених, через надмірне підвищення рівня білірубіну в крові (Ризик розвитку білірубінової енцефалопатії у доношених та недоношених новонароджених. Цефтриаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку</i>	У дослідженнях було показано, що застосування цефтриаксону спричиняє важке пошкодження центральної нервової системи у новонароджених, через надмірне підвищення рівня білірубіну у крові.	Моніторинг ранніх симптомів. Не можна застосовувати недоношеним новонародженим віком ≤ 41 тиждень із урахуванням строку внутрішньоутробного розвитку (гестаційний вік + вік після народження) та доношеним новонародженим (віком ≤ 28 днів) із гіпербілірубінемією, жовтяницею, гіпоальбумінемією або ацидозом.

білірубінової енцефалопатії)		
<i>Повторне зараження після видужання (Суперінфекції, спричинені нечутливими до препарату мікроорганізмами)</i>	При лікуванні антибіотиками особливо протягом тривалого часу, існує ризик посиленого росту резистентної (стійкої) мікрофлори, тим самим ставлячи під загрозу правильність та ефективність лікування інфекції, подовжуючи строки одужання.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування та тривалості лікування. Під час лікування потрібно періодично перевіряти стан пацієнта.
<i>Тяжкі небажані реакції з боку шкіри (Тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз))</i>	Тяжкі шкірні реакції можуть бути від звичайних подразнювальних висипів до рідкісних, небезпечних для життя захворювань. Групу ризику складають пацієнти, які мають в анамнезі алергічні реакції на препарат. У пацієнтів, які отримували терапію цефтриаксоном були зареєстровані випадки тяжких шкірних реакцій гіперчутливості.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення перших симптомів потрібно припинити застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.
<i>Тяжкі реакції з боку крові (Тяжкі гематологічні реакції (агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія))</i>	Серйозні порушення з боку крові (агранулоцитоз, нейтропенія) роблять імунітет більш слабким і вразливим для різних інфекцій. Тромбоцитопенія має величезний вплив на механізм згортання крові, саме тому нестача тромбоцитів може викликати кровоточивість або різкі крововиливи в порожнину внутрішніх органів, що є прямою загрозою для здоров'я і життя людини. При застосуванні цефтриаксону повідомлялося про випадки тяжких реакцій з боку крові.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення перших симптомів потрібно припинити застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.
<i>Якщо лідокаїн застосовується як розчинник, перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну (Якщо лідокаїн застосовується як розчинник, перед введенням препарату слід обов'язково</i>	Якщо як розчинник застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Ні в якому разі не можна вводити розчин лідокаїну внутрішньовенно.	Перед застосуванням лідокаїну в якості розчинника необхідно провести пробу на визначення індивідуальної чутливості. Розчин з лідокаїном застосовувати лише внутрішньом'язово. Не застосовувати лідокаїн у якості

<i>врахувати протипоказання до застосування лідокаїну)</i>		розчинника якщо є протипоказання до застосування лідокаїну.
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі</i>	Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами (препарати, що знижують згортання крові) може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі. Рекомендується часто перевіряти міжнародне нормалізоване співвідношення та належним чином корегувати дозу антагоністів вітаміну К як під час, так і після терапії цефтриаксоном.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Обмежені дані про вплив цефтриаксону на фертильність у людей</i>	У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.

VI.2.5 РЕЗЮМЕ ЗАХОДІВ З МІНІМІЗАЦІЇ РИЗИКІВ ДЛЯ КОЖНОЇ ПРОБЛЕМИ БЕЗПЕКИ

Для лікарського засобу є інструкція для медичного застосування, що містить 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 ЗАПЛАНОВАНОГО ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО ЯВЛЯЮТЬСЯ УМОВОЮ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовується.

VI.2.7 ЗВЕДЕНА ТАБЛИЦЯ ЗМІН У ПЛАНІ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ З ЧАСОМ

Не застосовується. ПУР подається вперше.