



Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Цефтриаксон Ананта, порошок для розчину для ін'єкцій, по 1 г
Цефтриаксон Ананта, порошок для розчину для ін'єкцій, 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.

Щороку на **пневмонію** хворіють близько 450 мільйонів людей, 7 відсотків населення планети; вона також стає причиною близько 4 мільйонів смертей.

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.

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.

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.

Гнійна інфекція кісток та суглобів була і залишається однією з найважливіших проблем травматології/ортопедії та гнійної хірургії. На сьогодні частота захворювання на гострий гематогенний остеомієліт становить 8–12 % від усіх гнійно-запальних захворювань, причому 80–90 % хворих — це діти. В загальній структурі інвалідності від травм опорно-рухового апарату частка остеомієліту становить 13 %.

За експертними оцінками, в Україні **інфекції шкіри і м'яких тканин** становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік.

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**.

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.

Хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ) займають провідне місце серед причин захворюваності та смертності дорослого населення. Від ХОЗЛ страждає від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і більше. За результатами великих скринінгових досліджень поширеність ХОЗЛ більша у людей, які палять, ніж у тих, хто не палить, у людей старших за 40 років більше ніж у молодих, у чоловіків більше ніж у жінок.

Тільки в Європі щороку описується близько 85 000 випадків кліщових **бореліозів**. Однак це число значною мірою недооцінене, оскільки повідомлення суперечливі, і багато випадків могли бути не діагностовані. У США щорічно реєструється близько 15 000-20 000 випадків захворювання, і хвороба зустрічається в 15 штатах.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

- *Бактеріальний менінгіт*

Однократне внутрішньом'язове введення цефтриаксону в дозі 100 мг/кг, мало порівнянну клінічну ефективність з однократним внутрішньом'язовим введенням масляної суспензії хлорамфеніколу у дозі 100 мг/кг, при лікуванні бактеріального менінгіту.

[Nathan N., Borel T., Djibo A., Evans D., Djibo S., Corty J., Guillerm M., Alberti K., Pinoges L., Guerin P., Legros D. Ceftriaxone as effective as long-acting chloramphenicol in short-course treatment of meningococcal meningitis during epidemics: a randomised non-inferiority study. Lancet 2005; 366(9482): 308-13].

- *Позаликарняна пневмонія; Госпітальна пневмонія*

За результатами аналізу літературних даних про застосування цефтриаксону при інфекціях нижніх дихальних шляхів (200 пацієнтів з пневмонією), клінічна ефективність препарату склала 78,4 %.

[<https://med-expert.com.ua/journals/klinicheskaja-jeffektivnost-ceftriaksona-pri-lechenii-vnebolnichnyh-pnevmonij-u-detej-pjatiletnego-vozrasta-na-gospitalnom-jetape/>].

- *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].

- *Внутрішньочеревні інфекції*

Результати дослідження клінічної ефективності цефтриаксону при внутрішньочеревних інфекціях показали, що ефективність лікування склала 80%, побічних реакцій не спостерігалось.

[<http://www.mif-ua.com/archive/article/9379>]

- *Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів*

Цефтриаксон був клінічно оцінений у 20 випадках ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів. Клінічна ефективність препарату склала 91 %, бактеріологічна 86 %.

[<http://www.mif-ua.com/archive/article/39223>]

- *Інфекції кісток та суглобів*

Результати клінічної ефективності цефтриаксону були оцінені у 54 пацієнтів з гнійними запаленнями суглобів. Отримані хороші результати у 50 пацієнтів.

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2735247/>]

- *Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин*

Дослідження для порівняння ефективності та безпеки 1 г цефтриаксону на день та 3–4 г цефазоліну на день було проведено у 84 госпіталізованих дорослих з інфекціями шкіри та м'яких тканин. Клінічне лікування було досягнуто у 81 % пацієнтів, які отримували цефтриаксон, і у 77 % пацієнтів, які отримували цефазолін [<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6093522/>].

- *Гонорея*

Великомасштабні клінічні дослідження показують, що цефтриаксон безпечний і ефективний для лікування неускладненої гонореї різної локалізації з ефективністю 99,2% в лікуванні неускладненої урогенітальної і аноректальної і 98,9% - фарингеальної інфекції.

[Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2015 // MMWR Recomm Rep. 2015. Vol. 64(RR-03). P. 1–137.].

- *Сифіліс*

Чоловікам з генітальними виразками, вводили цефтриаксон внутрішньом'язово і рандомізували для трьох різних режимів дозування. Всі, крім 1 із 50 чоловіків, які отримували 1 г цефтриаксону внутрішньом'язово, вилікувалися. Так само 0,5 і 0,25 г цефтриаксону вилікували 43 з 44 чоловіків і 37 з 38 чоловіків відповідно. Одноразова доза 250 мг цефтриаксону внутрішньом'язово є ефективним засобом лікування сифілісу.

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3566241/>].

- *Бактеріальний ендокардит*

Проведено порівняльне дослідження із застосування ампіциліну з цефтриаксоном у 159 хворих з інфекційним ендокардитом. Контрольна група, що отримувала традиційну терапію ампіциліном з гентаміцином була представлена 87 хворими на ентерококовий інфекційний ендокардит. Результати дослідження показали однакову ефективність обох схем антибактеріальної терапії при

ентерококовому інфекційному ендокардиті при кращій переносимості нової схеми застосування ампіциліну з цефтриаксоном.

[<https://cyberleninka.ru/article/n/novye-vozmozhnosti-terapii-enterokokkovogo-infektsionnogo-endokardita>].

○ *Гостре ускладнення хронічної обструктивної хвороби легень*

Описаний клінічний випадок успішного застосування цефтриаксону у пацієнтки з ХОЗЛ та хронічним обструктивним бронхітом.

[<http://www.mif-ua.com/archive/article/12880>].

○ *Лікування дисемінованого бореліозу Лайма*

Цефтриаксон був ефективним при лікуванні бореліозу Лайма у 34 дітей. Тривалість лікування становил 21-28 днів. Всі пацієнти були виписані з повним одужанням [<http://www.mif-ua.com/archive/article/42976>].

○ *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://umj.com.ua/uk/publikatsia-2372-kliniko-laboratorne-obgruntuvannya-zastosuvannya-lendacinu-ceftriaksonu-u-medicnij-praktici>].

○ *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 74% (135 пацієнтів із 183).

[<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9309370/>]

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам обмежені. 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
<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>Порушення з боку крові (Імуноопосередкована гемолітична анемія)</i>	При застосуванні цефтриаксону повідомлялося про випадки тяжких порушень з боку крові, а саме про гемолітичну анемію (передчасний розпад клітин крові еритроцитів). Серйозні порушення з боку крові роблять імунітет більш слабким і вразливим для різних інфекцій.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення перших симптомів потрібно припинити застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.
<i>Діарея, що виникає внаслідок застосування антибіотика (Антибіотик-асоційована діарея викликана Clostridium difficile)</i>	Під час лікування цефтриаксоном може виникнути діарея (рідкі випорожнення), особливо тяжка, тривала та з кровотечею. Цей ризик підвищений у людей похилого віку.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення цих реакцій, препарат негайно слід відмінити та звернутися до лікаря.
<i>Утворення сполук кальцієвої солі цефтриаксону (Ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону при одночасному введенні з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій)</i>	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 солук кальцієвої солі цефтриаксону. Цей ризик підвищений у новонароджених.	Моніторинг ранніх симптомів. Не змішувати або вводити одночасно із будь-якими розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій.
<i>Важке пошкодження центральної нервової системи у новонароджених,</i>	У дослідженнях було показано, що застосування цефтриаксону спричиняє важке пошкодження центральної нервової системи у новонароджених, через надмірне підвищення рівня білірубину у крові.	Моніторинг ранніх симптомів. Не можна застосовувати недоношеним новонародженим

<p><i>через надмірне підвищення рівня білірубіну в крові (Ризик розвитку білірубінової енцефалопатії у доношених та недоношених новонароджених)</i></p>		<p>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.</p>
<p><i>Камені в нирках (Нирковий літіаз)</i></p>	<p>Існують повідомлення про випадки утворення ниркових каменів, які зникали після припинення лікування препаратами цефтриаксону.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. У разі призначення пацієнтам із наявністю в анамнезі ниркових каменів слід оцінити користь/ризик від лікування препаратами цефтриаксону. У разі виникнення перших симптомів потрібно зробити ультразвукове дослідження.</p>
<p><i>Осад в жовчному міхурі (Біліарний сладж)</i></p>	<p>Існують повідомлення про випадки утворення осаду в жовчному міхурі у пацієнтів, які отримували лікування препаратами цефтриаксону. Групу ризику становлять пацієнти, які мали значну терапію, тяжку хворобу або повне парентеральне харчування (внутрішньовенне введення поживних речовин).</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання дозового режиму. З обережністю застосовувати пацієнтам з тяжкими захворюваннями та пацієнтам з повним парентеральним харчуванням.</p>
<p><i>Тяжкі небажані реакції з боку шкіри (Тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, синдром Стівенса</i></p>	<p>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.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. У разі виникнення перших симптомів потрібно припинити</p>

– Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзантематозний пустульоз))		застосування препарату та одразу звернутися до лікаря.
Ризик кровотечі через посилення антикоагулянтного ефекту у пацієнтів, що застосовують пероральні антикоагулянти (препарати, що знижують згортання крові)	Відомо, що при одночасному застосуванні цефтриаксону у пацієнтів які застосовують препарати, що знижують згортання крові існує ризик виникнення серйозної кровотечі.	Моніторинг ранніх симптомів. У разі одночасного призначення цефтриаксону пацієнтам, які приймають пероральні антикоагулянти необхідно часто контролювати показник міжнародного нормалізованого співвідношення та протромбіновий час.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Панкреатит	Існують повідомлення про випадки запалення підшлункової залози у пацієнтів, які отримували лікування препаратами цефтриаксону.
Агранулоцитоз	При застосуванні цефтриаксону повідомлялося про випадки порушень з боку крові. Серйозні порушення з боку крові (агранулоцитоз) роблять імунітет більш слабким і вразливим для різних інфекцій.
Системні небажані реакції, пов'язані з неправильним призначенням цефтриаксону в комбінації з лідокаїном	Якщо як розчинник застосовують розчин лідокаїну, цефтриаксон можна вводити лише внутрішньом'язово. Перед введенням препарату слід обов'язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну, застереження та іншу відповідну інформацію, наведену у інструкції для медичного застосування лідокаїну. Розчин лідокаїну у жодному випадку не можна вводити внутрішньовенно.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у пацієнтів тяжкою печінковою або нирковою недостатністю	При одночасному тяжкому порушенні функції нирок та печінки рекомендується ретельний клінічний моніторинг безпеки та ефективності препарату.

<p><i>Застосування у період вагітності або годування груддю</i></p>	<p>Цефтриаксон проникає через плацентарний бар'єр. Дані щодо застосування цефтриаксону вагітним жінкам обмежені. Дослідження на тваринах не свідчать про безпосередній або опосередкований шкідливий вплив на ембріон/плід, пери- та постнатальний розвиток. Під час вагітності, зокрема у першому триместрі, цефтриаксон можна застосовувати, лише 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 грибової інфекції слизових оболонок. Слід враховувати можливість сенсibilізації. 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> <p>У дослідженнях репродуктивної функції не було виявлено ознак небажаного впливу на чоловічу або жіночу фертильність.</p>
---	---

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

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.2	29.05.2018	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <p>Резистентність.</p> <p>Антибіотик-асоційована діарея викликана <i>Clostridium difficile</i>.</p> <p>Ризик утворення преципітатів кальцієвої солі цефтриаксону при одночасному введенні з розчинами для внутрішньовенного введення, що містять кальцій, у пацієнтів будь-якого віку.</p> <p>Панкреатит/біліарний сладж.</p> <p>Реакції гіперчутливості.</p> <p>Ризик розвитку білірубінової енцефалопатії у доношених та недоношених новонароджених.</p> <p>Цефтриаксон протипоказаний недоношеним та доношеним новонародженим, яким загрожує ризик розвитку білірубінової енцефалопатії.</p> <p>Суперінфекції, спричинені нечутливими до препарату мікроорганізмами.</p>	

		<p>Тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).</p> <p>Тяжкі гематологічні реакції (агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія).</p> <p>Якщо лідокаїн застосовується як розчинник, перед введенням препарату слід обов’язково врахувати протипоказання до застосування лідокаїну.</p> <p>Важливі потенційні ризики</p> <p>Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі.</p> <p>Відсутня інформація</p> <p>Обмежені дані про вплив цефтриаксону на фертильність у людей</p>	
1.0	17.02.2023	<p>У важливі ідентифіковані ризики було додано наступні ризики:</p> <p>Імуноопосередкована гемолітична анемія; Нирковий літіаз; Ризик кровотечі через посилення антикоагулянтного ефекту у пацієнтів, що застосовують пероральні антикоагулянти</p> <p>У важливі потенційні ризики було додано такі ризики:</p> <p>Панкреатит; Агранулоцитоз; Системні небажані реакції, пов’язані з неправильним призначенням цефтриаксону в комбінації з лідокаїном.</p> <p>У Відсутня інформація було додано:</p> <p>Застосування у пацієнтів з тяжкою печінковою або нирковою недостатністю; Застосування у період вагітності або годування груддю.</p>	<p>Ризик <i>Панкреатит/біліарний сладж</i> було розділено на два ризики, а саме <i>Панкреатит</i>, який було винесено до потенційних ризиків та <i>Біліарний сладж</i>, який було залишено у ідентифікованих ризиках.</p> <p>Ризик <i>Тяжкі гематологічні реакції (агранулоцитоз, гемолітична анемія, тромбоцитопенія)</i> було розділено на такі ризики:</p> <p><i>Імуноопосередкована гемолітична анемія</i>, який залишився в ідентифікованих ризиках та ризик <i>Агранулоцитоз</i>, який було винесено в потенційні ризики.</p> <p>Ризик <i>Тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз)</i> було перейменовано в</p>

			<p><i>Тяжкі шкірні реакції (мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та гострий генералізований екзантематозний пустульоз), тобто додано інформацію про гострий генералізований екзантематозний пустульоз.</i></p> <p>Важливий потенційний ризик</p> <p><i>Сумісне застосування препарату із пероральними антикоагулянтами може посилювати ефект антагоністу вітаміну К та ризик кровотечі було перейменовано на Ризик кровотечі через посилення антикоагулянтного ефекту у пацієнтів, що застосовують пероральні антикоагулянти та перенесено до ідентифікованих ризиків.</i></p>
--	--	--	--