

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ТАЗАМАКС, порошок для розчину для інфузій
(*pipercillin and beta-lactamase inhibitor*)**

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– **інфекції нижніх дихальних шляхів, тяжка пневмонія (включаючи госпітальну пневмонію);**

Госпітальна пневмонія - інфекційне ураження легень, яке виникає і розвивається під час перебування хворих у стаціонарах з іншого приводу протягом 48 год після їх госпіталізації; вони становлять близько 15–18 % всіх нозокоміальних інфекцій; смертність дуже висока і становить 50–70 % [6]. Вентиляторасоційована пневмонія (ВАП), що розвивається через ≥ 48 год після проведення штучної вентиляції легень (ШВЛ), є частим ускладненням цього виду терапії. ВАП становить 80 % нозокоміальної пневмонії, що виникає приблизно у 10-20 % пацієнтів, які потребують ШВЛ, зі смертністю у випадку від 24 % до 76 %. [23].

Джерела:

[6] Денисюк В.І., Денисюк О.В. Доказова внутрішня медицина.— Вінниця: Державна картографічна фабрика, 2011. — 928 с.

[23] Mendell та інші, 2013.

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– **ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);**

В Європі, не існує достовірних даних щодо поширеності циститу та 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 – 39 2131 (917,1/100 000 населення). Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок. Бактеріурію знаходять у 3-10 % сексуально активних та 2-20 % вагітних 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. [7].

Джерело:

[7] Клінічна настанова з кращої практики діагностики, лікування та профілактики інфекцій сечової системи у жінок. Українська Асоціація Нефрологів ДУ «Інститут нефрології НАМН України», 2017.

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– **ускладнені інтраабдомінальні інфекції;**

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 % [12]. 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. Останнім часом значно збільшилася кількість хворих на інфіковані форми панкреонекрозу, перфорацію шлунково-кишкового тракту, травматичне ушкодження органів черевної порожнини та перитоніт різної етіології.

Джерела:

[12] Blot S. *Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections* [Text]/ S. Blot, J.J. De Waele // *Drugs*.-2005.-Vol.65, № 12.- P. 1611- 1620.

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (абсцес, інфіковані трофічні виразки, включаючи інфекції діабетичної стопи);

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.

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 % [4].

Оцінити реальну поширеність інфекцій шкіри та м'яких тканин украй складно. З одного боку, до цієї групи входять позалікарняні інфекції, з іншого – строго облікові різноманітні внутрішньолікарняні інфекції, пов'язані як з оперативними втручаннями на м'яких тканинах тіла, так і з органами/порожнинними операціями [1].

Джерела:

[4] Герич І.Д., Ващук В.В., Барвінська А.С., та інші. *Антибактеріальна терапія хірургічної інфекції шкіри та м'яких тканин // Здоров'я України. – 2010. - №1. – с.2-3.*

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– лікування пацієнтів з бактеріємією, яка виникає у зв'язку з будь-якою з перерахованих вище інфекцій або підозрюється її зв'язок.

Бактеремія - це інфекція, викликана бактеріями, яка потрапляє в кров. Це також може називатися септицемією, сепсисом, септичним шоком, отруєнням крові або бактеріями в крові. У країнах з високим рівнем доходу рівень госпіталізації через бактеріємію становить від 77 до 92 на 100 000 людей на рік, а 13-19 % помирають через 30 днів. Не дивлячись на стрімкий розвиток медичної науки, сепсис залишається актуальною проблемою сьогодення. У США кожен рік реєструється більше 750 000 випадків тяжкого сепсису, при цьому летальність від цієї патології по різних даним становить від 28 до 50 %. По даним експертів Організації економічної співпраці та розвитку, кожен рік у світі виявляють щонайменш 1,5 млн випадків тяжкого сепсису, а економічні витрати становлять більше 16,7 білліонів доларів США [3].

Джерела:

[3] В. І. Десятерик, В. В. Шаповалюк, Є. С. Шевченко. *Сучасні підходи до діагностики та лікування сепсису.*

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

- Тазамакс можна застосовувати для лікування лихоманки яка виникла на тлі нейтропенії, якщо є підозра на бактеріальну інфекцію.

Фебрильна нейтропенія - це розвиток лихоманки, часто з іншими ознаками зараження, у пацієнта з нейтропенією аномально низька кількість нейтрофільних гранулоцитів (тип лейкоцитів) у крові [14]. Фебрильна нейтропенія все ще пов'язана з багатьма смертельними випадками, що робить своєчасну та ефективну емпіричну терапію антибіотиками абсолютно життєво важливою [18].

Фебрильна нейтропенія представляє клінічну проблему, в якій своєчасне та відповідне лікування антибіотиками має вирішальне значення. Лікування антибіотиками при фебрильній нейтропенії стає все важче через підвищення резистентності до антибіотиків. Розроблені альтернативні стратегії дозування, такі як тривалі або тривалі введення бета-лактамних антибіотиків, щоб максимально підвищити ймовірність успіху лікування [11].

Джерела:

[14] Cooper та інші, 2011

[18] Glasmacher та інші, 2005

[11] Abbott та Roberts, 2012

Показання:

У дітей віком від 2 років до 12 років:

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 % [12]. Інтраабдомінальні інфекції (IAI) 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. Останнім часом значно збільшилася кількість хворих на інфіковані форми панкреонекрозу, перфорацію шлунково-кишкового тракту, травматичне ушкодження органів черевної порожнини та перитоніт різної етіології.

Джерела:

[12] Blot S. *Critical issues in the clinical management of complicated intra-abdominal infections* [Text]/ S. Blot, J.J. De Waele // *Drugs*.-2005.-Vol.65, № 12.- P. 1611- 1620.

VI.2.2. Резюме результатів лікування.

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– інфекції нижніх дихальних шляхів, тяжка пневмонія (включаючи госпітальну пневмонію);

У клінічному дослідженні підтверджено та зафіксовано покращення стану у 85-94 % пацієнтів із позалікарняними інфекціями нижніх дихальних шляхів, які отримували різні дози піперациліну/тазобактаму. Наприклад, при дозуванні 3/0,375 г кожні 6 годин піперацилін/тазобактам був значно ефективнішим, ніж тикарцилін/клавуланова кислота 3/0 г., що було застосовано пацієнтам з позалікарняною пневмонією протягом 10-14 днів лікування у стаціонарних умовах [1].

Джерело:

[1] Caroline M. Perry & Anthony Markham «An Updated Review of its Use in the Treatment of Bacterial Infections». *Drugs volume 57, pages805–843 (1999)*.

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);

У рандомізованому дослідженні за участю 465 пацієнтів, 233 та 232 які отримували лікування фосфоміцином та піперациліном/тазобактамом відповідно. Кращі клінічні показники одужання досягнуто у 64,7 % пацієнтів, що застосовували піперацилін/тазобактам проти 54,5 % фосфоміцин. Більшість побічних ефектів, що виникли при лікуванні піперациліном/тазобактамом, включаючи гіпокаліємію та підвищення рівня амінотрансфераз печінки у сироватці крові, були легкими та тимчасовими [1].

Джерело:

[1] *Clin Infect Dis.* 2019 Dec 15; 69(12): 2045–2056. Published online 2019 Mar 6). *Fosfomycin for Injection (ZTI-01) Versus Piperacillin-tazobactam for the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection Including Acute Pyelonephritis: ZEUS, A Phase 2/3 Randomized Trial.*

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– ускладнені інтраабдомінальні інфекції;

У проведенню рандомізованому порівняльному дослідженні застосування піперациліну/тазобактаму та імipенему/циластатину при лікуванні 293 пацієнтів з ускладненими інтраабдомінальними інфекціями, 149 пацієнтів, які отримували піперацилін/тазобактам 4 г/500 мг кожні 8 годин, та 144 пацієнти, що отримували імipенем/циластатин 500 мг/500 мг кожні 6 годин. Зареєстровано еквівалентний результат клінічного успіху у лікуванні - 97 % пацієнтів, що застосовували піперацилін/тазобактам і 97 %, що застосовували імipенем/циластатин. Однак, бактеріологічні показники були кращі для піперациліну/тазобактаму 97 % проти 95 % імipенему/циластатину. Частота побічних ефектів, пов'язаних з лікуванням, була однаковою у всіх пацієнтів [1].

Джерела:

[1] Alex A. Erasmo; Armando C. Crisostomo at all. «Randomized Comparison of Piperacillin/Tazobactam Versus Imipenem/Cilastatin in the Treatment of Patients with Intra-abdominal Infection».

Показання:

У дорослих і пацієнтів літнього віку:

– ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (абсцес, інфіковані трофічні виразки, включаючи інфекції діабетичної стопи);

У проведенню дослідженні порівняли ефективність і безпеку піперациліну/тазобактаму і тикарциліну/клавуланату, для лікування ускладнених бактеріальних інфекцій шкіри, в умовах стаціонару. Дослідження було рандомізованим, подвійним сліпим порівняльним дослідженням за участю 20 центрів. Інфекції, що досліджувались: шкірний абсцес, інфекції діабетичної або ішемічної стопи, інфіковані рани та виразки з дренажем. Отримані показники клінічної відповіді, були порівняними для обох схем лікування (61 % пацієнтів вилікувалися піперацилін/тазобактамом і тикарциліну/клавуланатом, а загальне покращення спостерігалось у 15 і 16 % пацієнтів). Виявилось, що обидві схеми безпечні та добре переносяться всіма пацієнтами. Ці дані підтвердили, що використання піперациліну/тазобактаму для початкової емпіричної терапії госпіталізованих пацієнтів із ускладненими інфекціями шкіри та м'яких тканин є ефективним та безпечним [1].

Джерела:

[1] *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 Aug; 37(8): 1580–1586. «Treatment of hospitalized patients with complicated skin and skin structure infections: double-blind, randomized, multicenter study of piperacillin-tazobactam versus ticarcillin-clavulanate. The Piperacillin/Tazobactam Skin and Skin Structure Study Group».

Показання:

У дітей віком від 2 років до 12 років:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції.

У відкритому багатоцентровому клінічному дослідженні, з використання піперациліну/тазобактаму для лікування педіатричних пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями, прийняло участь 60 дітей раннього віку. Найпоширенішим діагнозом був перфоративний апендицит (90 %), а трьома найпоширенішими збудниками були *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* і *Bacteroides sp.* Термін проведеної терапії, 4-14 днів, а також спостереження після лікування 4-6 тижнів. З 60 пацієнтів більшість мали полімікробні інфекції (36 пацієнтів). Усі аеробні агенти, були чутливі до піперациліну/тазобактаму, тоді як 19 були стійкі лише до піперациліну. У результаті – лише 4 з 43 пацієнтів не мали позитивної динаміки від проведеної терапії, а 3 з 40 пацієнтів, мали несприятливу мікробіологічну відповідь, після бактеріологічної оцінки. Виходячи з результатів безпеки та ефективності цього дослідження, переваги використання піперациліну/тазобактаму для лікування змішаних інфекцій черевної порожнини є цілком задовільними [1].

Джерела:

[1] A. Arguedas, J. Sifuentes-Osornio, C. Loaiza, M Herrera, J. C. Corrales, E. Mohs, «An open, multicenter clinical trial of piperacillin/tazobactam in the treatment of pediatric patients with intra-abdominal infections».

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Заявник, на сьогоднішній день, не володіє інформацією щодо безпечності та ефективності застосування ЛЗ **ТАЗАМАКС, порошок для розчину для інфузій:**

- Застосування у дітей віком менше 2 років.
- Безпека застосування під час вагітності та годування груддю.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності та ефективності застосування лікарського засобу в даних популяціях. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<i>Анафілаксія/тяжкі реакції гіперчутливості, в т. ч. серйозні шкірні реакції з летальним наслідком.</i>	При застосуванні лікарських засобів пеніцилінової групи повідомлялося про тяжкі і рідко – летальні реакції гіперчутливості (анафілаксії. включаючи шок) у хворих, які отримували лікування пеніцилінами.	Відповідальний лікар повинен вжити необхідних застережних заходів, щоб уникнути розвитку анафілаксії під час застосування лікарського засобу, і мати відповідну підготовку з діагностики та попередження таких станів.
<i>Кровотечі.</i>	В окремих хворих, які отримували бета-лактамі антибіотики, виникали кровотечі. Іноді ці реакції супроводжувалися змінами лабораторних параметрів згортання крові, таких як час згортання крові, агрегація тромбоцитів та протромбіновий час; частіше вони	Якщо виникають ознаки кровотечі, слід припинити антибіотикотерапію та призначити відповідне лікування.

	виникали у хворих з нирковою недостатністю.	
<i>Псевдомембранозний коліт.</i>	Серед найбільш серйозних побічних реакцій псевдомембранозний коліт та токсичний епідермальний некроліз виникають у 1 до 10 пацієнтів з 10000. Спричинений антибіотиками псевдомембранозний коліт може проявлятися тяжкою, постійною діареєю, яка може загрожувати життю хворого. Псевдомембранозний коліт може розпочатися під час або після антибактеріального лікування.	У цих випадках застосування лікарського засобу слід припинити.
<i>Важкі захворювання крові (агранулоцитоз).</i>	В окремих хворих, які отримували бета-лактамі антибіотики, виникали кровотечі. Іноді ці реакції супроводжувалися змінами лабораторних параметрів згортання крові, таких як час згортання крові, агрегація тромбоцитів та протромбіновий час; частіше вони виникали у хворих з нирковою недостатністю.	Якщо виникають ознаки кровотечі, слід припинити антибіотикотерапію та призначити відповідне лікування.
<i>Несумісність з аміноглікозидами.</i>	Піперацилін, у тому числі і при сумісному застосуванні з тазобактамом, не виявляв значущого впливу на фармакокінетику тобраміцину як у пацієнтів зі збереженою функцією нирок, так і у пацієнтів з легким і помірним ступенем порушення функції нирок. Фармакокінетика піперациліну, тазобактаму і метаболітів також значною мірою не змінювалася при призначенні тобраміцину. У пацієнтів з гострим нирковим порушенням внаслідок застосування піперациліну спостерігалася інактивація тобраміцину та гентаміцину. Зважаючи на інактивацію <i>in vitro</i> в одному розчині аміноглікозидів піперациліном,	Тазамакс і аміноглікозиди рекомендується вводити окремо. Лікарські засоби піперациліну і аміноглікозиди потрібно відновлювати, розбавляти і вводити окремо у разі призначення супутньої терапії з аміноглікозидами. Для введення потрібно використовувати лише Y-подібний катетер.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<i>Ембріотоксичність.</i>	На даний час немає належних та добре контрольованих досліджень комбінації піперацилін/тазобактам чи піперациліну, чи тазобактаму окремо, проведених за участю вагітних жінок. Тазамакс проникає через плаценту. Лікарський засіб можна застосовувати лише у випадках, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода.
<i>Судоми.</i>	Більшість небажаних симптомів, які спостерігаються при передозуванні, відзначалися і при введенні звичайних доз.

	У хворих може виникати підвищена нейром'язова збудливість або судоми при введенні доз, які перевищують рекомендовані (особливо при наявності ниркової недостатності).
--	---

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей віком менше 2 років.	Лікарський засіб застосовують дітям віком від 2 років.
Безпека застосування під час вагітності та годування груддю.	На даний час немає належних та добре контрольованих досліджень комбінації піперацилін/тазобактам чи піперациліну, чи тазобактаму окремо, проведених за участю вагітних жінок. Тазамакс проникає через плаценту. Лікарський засіб можна застосовувати лише у випадках, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Піперацилін у незначних концентраціях виділяється у грудне молоко, концентрація тазобактаму в грудному молоці не досліджувалася. Тому лікарський засіб можна застосовувати в період годування груддю лише у тих випадках, коли очікувана користь перевищує потенційний ризик для жінки та плода.

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

Для всіх лікарських засобів 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 лікарський засіб не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків не застосовуються.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

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	30.03.22	–	Перший ПУР, змін не було.
0.2	09.12.22	Змін у проблемах з безпеки не було.	Внесено правки в текст інструкції. Оновлено відповідні розділи ПУР, а саме: ЧАСТИНА I. Загальна інформація, Адміністративні дані. ЧАСТИНА V. Заходи з мінімізації ризиків (включно з оцінкою ефективності діяльності з мінімізації ризиків). ЧАСТИНА VI. Резюме плану управління ризиками. ЧАСТИНА VII. Додатки, Додаток 2. Затверджені (діючі) або пропоновані (якщо лікарський(і) засіб(оби) не зареєстровано) коротка характеристика на лікарський засіб, інструкція для медичного застосування, листок-вкладка.