

## VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Пневмонія є поліетіологічним захворюванням. Збудниками пневмонії можуть бути: бактерії (пневмокок, гемофільна паличка, моракселла, стрептокок, стафілокок і т.д.), внутрішньоклітинні збудники (мікоплазма, хламідія, легіонелла і ін.), віруси (грип, парагрип, риновіруси і т.д.) і гриби (кандида, аспергилл і пневмоциста).

У розвинених країнах захворюваність пневмоніями становить від 3,6 до 16 на 1000 чоловік. Приблизно - 70% пацієнтів лікуються амбулаторно, і смертність серед них становить всього 1 - 5%. Захворюваність у віковій групі старше 60 років становить від 20 до 44 на 1000 населення в рік. Летальність від пневмоній у даної категорії хворих становить 10 - 33%, а при пневмоніях, ускладнених бактериємією досягає 50%. Висока летальність від пневмонії серед новонароджених і маленьких дітей і досягає 25% у дітей молодше 5 років. За даними ВООЗ, рівень смертності дітей до 1 року в нашій країні в 2 - 4 рази вище (25,1 на 1000 населення), ніж в інших економічно розвинених країнах. Велике значення надається госпітальній (нозокоміальній) пневмонії. Вона становить приблизно 10 - 15% від усіх госпітальних інфекцій. Смертність при внутрішньолікарняних пневмоніях складає від 30 - 60 до 80%.

Частота муковісцедозу в різних популяціях, націях і етнічних групах варіює, складаючи в середньому 1: 2-2,5 тис. новонароджених у представників білої раси. У представників негроїдної раси частота муковісцедозу в середньому нижче і становить 1: 9-10 тис. новонароджених, а у людей жовтої раси дане захворювання зустрічається значно рідше. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно в світі народжується 45-50 тисяч дітей з муковісцедозом, а число гетерозиготних носіїв захворювання налічує десятки мільйонів.

Згідно статистичним звітам МОЗ України поширеність захворювань нирок і сечової системи у дітей в останні 5 років в Україні зростає, а саме: із 40 до 56/1000 дитячого населення. На першому році життя на ІСС частіше страждають хлопчики (3,7% проти 2% у дівчаток), потім спостерігається протилежне співвідношення. Згідно узагальненої медичної статистики в середньому 1% людей на Землі щорічно хворіють на пієлонефрит, що становить приблизно 65 млн чоловік. Пієлонефрит є найбільш частим захворюванням нирок у всіх вікових групах. Пієлонефрит хворіють дівчатка і жінки молодого та середнього віку в 6 разів частіше, ніж хлопчики і чоловіки. Протягом року у 25-35% жінок у віці 20-40 років має місце один епізод інфекції сечових шляхів. Захворюваність на пієлонефрит становить 8 випадків на 1000 населення. Поширеність - від 6 до 30% населення (за даними аутопсії), в структурі нефрологічних захворювань - до половини всіх випадків. Жінки хворіють частіше, ніж чоловіки, дівчатка у віці від 2 до 15 років в 6 разів частіше хлопчиків [1].

Інтраабдомінальні інфекції відносяться до життєвонебезпечних станів і є основною причиною ургентної госпіталізації в хірургічні стаціонари [2]. Гострі запальні деструктивні захворювання органів черевної порожнини нерідко ускладнюються розвитком вторинного перитоніту, летальність при якому коливається в межах від 6,2 до 42,2%.[3]. Нозологію інтраабдомінальної інфекції становлять гострий апендицит, дивертикуліт і холецистит. Так, у Європі щорічно реєструють 300 тис. випадків гострого апендициту, і рівень захворюваності

становить, за різними даними, від 5 до 50% у деяких категорій пацієнтів (особи похилого віку, критичні хворі). Дивертикулярна хвороба – це хвороба людей похилого віку, що виявляється у 70% пацієнтів, які досягли 80 років, із них тільки 10-25% випадків стають клінічно значущими. Гострий холецистит спостерігається у 2-4% населення і становить одну з найчастіших шлунково-кишкових причин для госпіталізації [4].

Захворюваність дерматозами на сьогодні є актуальною медико-соціальною проблемою не тільки в Україні, а й в усьому світі. Захворюваність хворобами шкіри за період 2010-2014 роки збільшилась на 15%. В 2014 році захворюваність хворобами шкіри й підшкірної клітковини досягла рівня 4039,9 на 100 тис. населення, в тому числі інфекції шкіри та підшкірної клітковини склали 1427,5 [5].

Бактеріальні менінгіти характеризуються високою летальністю та частим розвитком неврологічних ускладнень. Навіть при застосуванні сучасних антибактеріальних засобів загальний рівень летальності при бактеріальних менінгітах, згідно з опублікованими даними, залишається на рівні 25 % [6]. Найвищий рівень летальності серед найбільш поширених причин має *S.pneumoniae* (19–26 %), дещо кращий прогноз мають менінгіти, спричинені *N.meningitidis*, летальність при яких коливається в межах 3–13 %, та *H.influenzae* — 3–6 %. Частота неврологічних ускладнень, за даними різних досліджень, сягає 30–50 % [6].

#### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Висока антибактеріальна активність, широкий спектр дії, що включає аеробних і анаеробних грампозитивних і грам негативних мікроорганізмів, невелика частота мікрообмінності, пояснюють можливість застосування меропенема в якості монотерапії різних госпітальних інфекцій, перш за все тяжких і життєнебезпечних. Численні контрольовані клінічні дослідження показали високу ефективність препарату при монотерапії інфекцій нижніх дихальних шляхів, шкіри та м'яких тканин, сечовивідних шляхів, внутрішньоабдомінальних інфекцій, менінгіту, як у дорослих, так і у дітей різних вікових груп.

Застосування карбапенемів при нозокоміальній пневмонії було вивчено в декількох рандомізованих клінічних дослідженнях, вони продемонстрували високу клінічну і бактеріологічну ефективність, еквівалентну ефективності цефепіму, цефтазидима, піперацилін / тазобактам і фторхінолонів, що застосовувалися як в монотерапії, так і в складі комбінованого лікування. На підставі цих даних меропенем, іміпенем / циластатин і ертапенем включені в міжнародні і українські рекомендації з лікування нозокоміальної пневмонії [7].

Клінічна і бактеріологічна ефективність карбапенемів оцінювалася при лікуванні важкої поза лікарняної пневмонії, що вимагала призначення внутрішньовенної антибактеріальної терапії. У дітей клінічна ефективність в групі меропенему склала 98% і 97% в порівнянні з цефотаксиму (у монотерапії або в комбінації з амікацином або метронідазолом) або з цефтазидимом (93 і 95% відповідно) [8]

Меропенем застосовували у вигляді монотерапії у найбільш важких хворих з муковісцедозом у випадках неефективності традиційних антибіотиків, у край важких випадках призначали комбінацію з аміноглікозидами. При цьому не було виявлено побічних

ефектів або випадків непереносимості препарату. У всіх пацієнтів було зафіксовано поліпшення з боку фізикальної картини в легенях, купування симптомів інтоксикації, вірогідне підвищення показників ФЗД (як об'ємних, так і швидкісних) в середньому на  $15 \pm 6\%$  від вихідних цифр, що є об'єктивним показником ефективності лікування у важких хворих [9].

При лікуванні ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів меропенем і іміпенем / циластатин в дозі 500 мг два рази на день показали однакову бактеріологічну (75 і 75%) ефективність, однак клінічний ефект був вище при застосуванні меропенему (97 і 90%) [ 10].

Найбільш частими патогенними мікроорганізмами при цьому захворюванні є *S. pneumoniae*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*; рідше у дітей спостерігається *Listeria monocytogenes* [11]. У зв'язку з високою активністю меропенему відносно зазначених збудників, хорошим проникненням препарату в ЦНС перспективним є застосування меропенему для лікування цієї важкої інфекції. В декількох роботах показана ефективність і безпека меропенему при менінгітах у дітей [12].

Ефективність меропенему порівнювали з ефективністю цефалоспоринів III покоління - цефотаксиму і цефтриаксону. Доза меропенему у дітей склала 40 мг / кг три рази на день, середня тривалість лікування - 10 днів. На тлі застосування меропенему і препаратів порівняння клінічний ефект був досягнутий у всіх дітей, елімінація мікроорганізмів із спинномозкової рідини через 18-36 годин лікування спостерігалася в 100% при застосуванні меропенему і 95-98% при застосуванні цефалоспоринів. На тлі лікування не відзначено розвитку судом або зниження слуху, пов'язаного з дією препаратів. Наведені дослідження свідчать про високу клінічну ефективність меропенему при менінгіті у дітей, порівнянної з ефективністю стандартних лікарських засобів - цефотаксима і цефтриаксону.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Відсутні дані щодо ефективності та безпеки застосування Ронему у дітей віком до 3 місяців.

Відсутні дані щодо ефективності та безпеки застосування Ронему у період вагітності та під час годування груддю.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Реакції підвищеної чутливості.	При застосуванні препарату можуть спостерігатись реакції підвищеної чутливості від висипу та свербіжу шкіри до ангіоневротичного набряку та анафілактичних реакцій. При застосуванні меропенему були зареєстровані, як і при застосуванні інших бета-лактамних антибіотиків, серйозні, а іноді з летальними наслідками реакції підвищеної чутливості.	Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування. Препарат протипоказаний при обтяженому алергологічному анамнезі. При появі перших

	<p>Пацієнти, у яких в анамнезі зареєстровані випадки підвищеної чутливості до карбапенемів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків, можуть також мати підвищену чутливість до меропенему. Перед початком терапії меропенемом слід провести ретельне опитування щодо попередніх реакцій підвищеної чутливості до бета-лактамних антибіотиків.</p> <p>При виникненні тяжкої алергічної реакції застосування препарату слід припинити та вдатися до відповідних заходів.</p> <p>Наявні повідомлення про виникнення реакцій гіперчутливості та анафілактичних реакцій при застосуванні карбапенемів у пацієнтів з істинними алергічними реакціями I типу на <math>\beta</math>-лактами в анамнезі, в зв'язку з чим в інструкції по застосуванню карбапенемів включено попередження про те, що слід уникати їх призначення пацієнтам з наявністю в анамнезі реакцій гіперчутливості на пеніциліни. Раніше повідомлялось приблизно про 50% ризик розвитку перехресних алергічних реакцій між пеніцилінами та карбапенеми</p>	<p>проявів можливої реакції гіперчутливості слід негайно звернутися до лікаря</p>
<p>Антибіотикоасоційований коліт.</p>	<p>Ураження кишечника внаслідок широкого та неконтрольованого вживання антибіотиків набуває все більшої розповсюженості. Так, частота розвитку ААД (антибіотик асоційована діарея) залежно від класу антибіотика, що використовується, тривалості антимікробної терапії, а також чинників ризику з боку пацієнта, становить від 5 до 30 %.</p> <p>ААД частіше виникає при пероральному вживанні антибіотиків, але її розвиток можливий і при парентеральному, і навіть трансвагінальному застосуванні. До чинників ризику розвитку ААД відносять вік понад 65 років, імуносупресивний стан, тривалу госпіталізацію, перебування у відділенні інтенсивної терапії, прийом антисекреторних препаратів, зондове харчування.</p>	<p>Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування.</p> <p>При появі діареї слід звернутися до лікаря з метою визначення подальшої тактики лікування.</p>

	<p>Клінічна картина коліту, асоційованого з <i>Clostridium difficile</i>, характеризується появою симптомів під час курсу антибіотикотерапії або через 1–10 днів після припинення лікування. Можливий більш віддалений розвиток коліту через 6–8 тижнів після прийому антибактеріальних препаратів.</p> <p>У 3 % хворих із ААД спостерігається фульмінантний перебіг псевдомембранозного коліту. Перебіг цієї форми коліту нагадує холеру, характеризується дуже різким розвитком зневоднення протягом кількох годин, високим ризиком розвитку важких життєво небезпечних ускладнень, таких як перфорація, мегаколон. У разі відсутності лікування летальність при псевдомембранозному коліті досягає 15–30 %.</p>	
Судоми.	<p>Всі β-лактами здатні викликати судини, особливо при неправильному дозуванні в умовах порушень функції нирок або низькій маси тіла, хронічній патології або підвищеній судомній активності. Посилення судомної активності було виявлено ще в процесі проведення III фази клінічного дослідження іміпенема, а пізніше - міропенема та ерпапенема. Різні механізми можуть призводити до виникнення судом, однак для карбапенемів основним механізмом є пригнічення рецепторів ГАМК. Виявлено, що бічний ланцюг у 2-м положенні 5-члена кільця карбапенемів є відповідальним за це ускладнення. Цим механізмом пояснюється виникнення судом у 1,5-6% пацієнтів, що отримували меропенем. При ретроспективному дослідженні дозозалежного ефекту було показано значення низької маси тіла, зниженої функції нирок, наявності судом у анамнезі, наявності іншої патології ЦНС та високих доз карбапенемів, які слід розглядати як фактори ризику виникнення судом. Ретельний контроль дозування препарату</p>	<p>Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування. При появі перших проявів судом слід негайно звернутись до лікаря.</p>

	дозволило знизити частоту виникнення судом (~ 0,5%)	
Гепатотоксичність.	<p>Клініко-морфологічні прояви гепатотоксичності варіюють від безсимптомного підвищення рівня печінкових ферментів до фульмінантної недостатності і декомпенсованого цирозу печінки.</p> <p>Гепатотоксичність прийнято поділяти на три основні форми: гепатоцелюлярні, холестатичні і змішані. Згідно з даними Шведського реєстра небажаних реакцій ЛЗ, найбільш висока смертність (12,7%) характерна для гепатоцелюлярної форми ураження, далі йде холестатична форма (7,8%) і змішана (2,4%).</p> <p>У більшості випадків ускладнення з боку печінки реалізуються ізольованим підвищенням рівня амінотрансфераз, без виразних клінічних проявів, або супроводжуються астеничним синдромом.</p>	<p>Застереження внесено в інструкцію для медичного застосування.</p> <p>У зв'язку з ризиком розвитку печінкової токсичності (порушення функції печінки з холестазом і цитолізом) під час лікування меропенемом слід ретельно контролювати печінкові функції.</p>
Бактеріальна резистентність	<p>Проблема антибіотикорезистентності виникла практично одночасно з синтезом перших антибіотиків, однак за останні декілька десятиліть вона набула загрозливих соціально-економічних масштабів. Так, за даними масштабного багатоцентрового дослідження EPIC II, серед пацієнтів ВІТ(відділення інтенсивної терапії), у яких була підтверджена інфекція, 36 % штамів були антибіотикорезистентними. Наявність у пацієнта антибіотикорезистентних збудників у декілька разів підвищує частоту неадекватності початкової антибіотикотерапії й суттєво підвищує летальність у ВІТ. За оцінками експертів ВООЗ та лорда Джима О'Ніла, лідера Асоціації з інформування щодо антибіотикорезистентності, до 2050 р. смертність від антибіотикорезистентних нозокоміальних інфекцій збільшиться в декілька разів.</p> <p>Бактеріальна резистентність до меропенему може виникнути у результаті: (1) зниження проникності зовнішньої мембрани</p>	<p>Інформація внесена в інструкцію для медичного застосування.</p> <p>Препарат слід застосовувати згідно інструкції для медичного застосування відповідно термінів та схем застосування.</p>

	<p>грамнегативних бактерій (у зв'язку зі зниженням продукції поринів), (2) зниження спорідненості з цільовими РВР, (3) підвищення експресії компонентів ефлюксного насоса та (4) продукції бета-лактамаз, які можуть гідролізувати карбапенеми.</p> <p>У Європейському Союзі були зареєстровані випадки інфекційних захворювань, спричинених бактеріями, стійкими до карбапенемів.</p> <p>Перехресна резистентність між меропенемом і лікарськими засобами, що належать до класів хінолонів, аміноглікозидів, макролідів та тетрациклінів, з урахуванням цільових мікроорганізмів відсутня. Тим не менш бактерії можуть проявляти резистентність до більш ніж одного класу антибактеріальних препаратів у випадку, коли залучений до дії механізм включає непроникність мембрани клітин та/або присутність рефлюксного(-их) насоса (насосів).</p> <p>Поширеність набутої резистентності може змінюватися географічно та у часі для окремих видів, тому бажано спиратися на місцеву інформацію стосовно резистентності мікроорганізмів, особливо при лікуванні тяжких інфекцій. У разі необхідності, коли рівень поширеності резистентності мікроорганізмів на місцевому рівні є таким, що користь від застосування лікарського засобу, принаймні по відношенню до деяких видів інфекцій, викликає сумніви, слід звернутися за консультацією до експерта.</p>	
--	--	--

#### ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Не виявлено	

#### ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо

<b>Застосування під час вагітності та в період годування груддю.</b>	Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена. Дослідження на тваринах не виявили прямих або опосередкованих ефектів репродуктивної токсичності. У якості запобіжного заходу бажано уникати застосування меропенему під час вагітності. Невідомо, чи проникає меропенем у грудне молоко людини. Меропенем виявляється у дуже низьких концентраціях у грудному молоці тварин. Враховуючи користь терапії для жінок, необхідно прийняти рішення стосовно того, чи припинити грудне вигодовування або припинити лікування меропенемом.
<b>Застосування дітям віком до 3 місяців</b>	Відсутня інформація щодо досвіду застосування препарату дітям віком до 3 місяців.

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

Для препарату Ронем наявна інструкція для його 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.

Цей препарат не має спеціальних умов та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

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

Не застосовно.

#### **VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками**

Змін до плану управління ризиками не було, оскільки номер версії 01.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
01			