

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

МЕРОПЕНЕМ (MEROPENEM)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Меропенем – сучасний антибіотик, ефективний проти багатьох інфекцій.

1. Лікування інфекцій, викликаних чутливими до меропенему організмами, у дорослих і дітей від 3-х місяців (тяжка пневмонія, у тому числі негоспітальна та госпітальна пневмонії; бронхолегеневі інфекції при муковісцидозі; ускладнені інфекції сечовивідних шляхів; ускладнені інтраабдомінальні інфекції; інфекції під час пологів та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин).

- 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. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2011), пневмонія займає 3-є місце по частоті в структурі причин смерті і 1-е місце в структурі причин інфекційних хвороб. Частота несприятливих наслідків у пацієнтів старше 60 років при наявності супутніх захворювань і/або тяжкому перебігу пневмонії досягає 15-50% (http://health-ua.com/stati/inf_zabolevaniya/antibiotikoterapiya-negospitalnoy-pnevmonii-u-patsientov-starshego-vozrasta.html).

- Інфекції шкіри та м'яких тканин, такі як фурункул, карбункул, абсцес, флегмона, панарицій – гостре гнійне запалення, може призвести до порушення захисного бар'єру, проникнення і поширення інфекції на інші органи та системи, що збільшить небезпеку різних тяжких ускладнень.

- Інфекції сечовивідних шляхів, у тому числі пієлонефрит - це інфекції, що викликають порушення в нирках або сечових шляхах, що призводить до тяжких порушень здоров'я. Зустрічались такі симптоми, як порушення сечовипускання (дизурія), біль у боці, хворобливість в реберно-хребетному куті, надлобковий біль і лихоманка (http://health-ua.com/stati/inf_zabolevaniya/obzor-rekomendatsiy-evropeyskogo-obshhestva-urologov-eau-2014-g-po-diagnostike-i-lecheniyu-infektsiy-mochevyivodyashhih-putey-assotsirovannyih-s-urologicheskimi-rasstroystvami.html).

- Захворювання органів черевної порожнини служать найбільш (до 80%) частою причиною різних форм перитоніту, який представляє собою вилив вмісту кишківника (найчастіше) через пошкодження в черевну порожнину, і як наслідок запалення всіх внутрішніх органів черевної порожнини. Може призводити до летального випадку.

2. Гострий бактеріальний менінгіт.

Менінгіт, менінгококова інфекція - захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і несе велику небезпеку для життя людини. Може розвиватись дуже швидко, що обумовлює високу смертність. Клінічні прояви різноманітні: від менінгококового носійства до менінгіту і важкого менінгококового сепсису, що має блискавичний перебіг. У більшості розвинених країн поширеність становить 1-3 випадки на 100 тисяч населення, зустрічається в будь-якому віці, однак 70-80% припадає на дітей до трьох років. Найбільш схильні до розвитку гіпертоксичних (надгострих) форм інфекцій діти перших трьох років, особливо першого року життя (<http://health-ua.com/articles/1831>).

3. Лікування пацієнтів із нейтропенією і пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Фебрильна нейтропенія, яку називають «нейтропенічною гарячкою» - загрозований стан, що раптово і гостро розвивається у хворих зі зниженням числа циркулюючих в крові спеціальних клітин (нейтрофілів) нижче 500/мм³. Фебрильна нейтропенія найчастіше розвивається на тлі або незабаром після хіміотерапії з приводу лейкозів, рідше після інтенсивних режимів хіміотерапії з приводу інших злویкісних новоутворень і ще рідше на тлі

нейтропенії з іншої причини: після променевої терапії, кондиціонування перед трансплантацією кісткового мозку та ін. При цьому, оскільки при такому критичному зниженні числа нейтрофілів запальна реакція організму на інфекцію різко пригнічена, швидко виявити осередок інфекції, причину підвищення температури, не представляється можливим (<https://empendium.com/ru/chapter/B33.II.22.2.5.>).

VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ МЕРОПЕНЕМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг та 1000 мг порошку у флаконі; по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ЕйСіЕс ДОБфАР Ес.Пі.Ей., Італія) 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 з МЕРОПЕНЕМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг та 1000 мг порошку у флаконі; по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ЕйСіЕс ДОБфАР Ес.Пі.Ей., Італія) в рамках запропонованих терапевтичних показань.

- У хворих дітей з серйозними бактеріальними інфекціями (виключаючи менінгіт), меропенем вивчали у 515 пацієнтів (від 3 місяців до 13 років) при різній дозі в залежності від ваги дитини, кожні 8 годин. Препарат був ефективним. Побічні реакції, які спостерігались у цих пацієнтів були схожі на дорослих. Найбільш поширені побічні явища, про які повідомляється, можливо, ймовірно, або визначено пов'язані з меропенемом, були діарея (3,5%), висип (1,6%), нудота і блювота (0,8%).

(<https://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/pediatricadvisorycommittee/ucm591610.pdf>).

- Проведено дослідження для порівняння ефективності і безпеки меропенему та цефотаксиму для лікування немовлят та дітей з бактеріальним менінгітом. 258 дітей було розподілено на дві групи лікування. Ще 8 пацієнтів з підозрою на менінгіт лікувалися меропенемом без розподілення. З розподілених пацієнтів 154 було включено в оцінку дослідження, 79 - в групі меропенему і 75 - в групі цефотаксиму. В кінці лікування не було виявлено суттєвих відмінностей в результатах лікування між двома групами лікування. Високу ефективність було досягнуто у 97 і 96% пацієнтів, які отримували меропенем і цефотаксим, відповідно. Після закінчення лікування і через 5-7 тижнів 46 і 54% пацієнтів, що отримували меропенем були виліковані без ускладнень, відповідно. Відповідні результати для пацієнтів з цефотаксимом склали 56 і 58%. Це дослідження показує, що меропенем є підходящою терапією для бактеріального менінгіту у немовлят і дітей

(<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN00166146/full?highlightAbstract=meropenem&highlightAbstract=meningitis&highlightAbstract=mening>).

- Меропенем використовувався при лікуванні 14 інфекційних ускладнень у 11 пацієнтів, з нейтропенією через цитостатичну терапію. У момент використання меропенему критична нейтропенія (менше 500 гранулоцитів на 1 мл) спостерігалась у 11 випадках (79%). Препарат вводили у вигляді внутрішньовенних інфузій в дозі 1 грам кожні 8 годин протягом 4-41 днів (медіана 11 днів). 9 з 14 інфекційних ускладнень були виліковані (нормалізована температура тіла і усунені всі вогнища запалення). Не було відзначено ніяких токсичних ускладнень або інших розладів через застосування препарату.

(<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN00686092/full?highlightAbstract=neutropeni&highlightAbstract=meropenem&highlightAbstract=neutropenia>).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.

При застосуванні ЛЗ МЕРОПЕНЕМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг та 1000 мг порошку у флаконі; по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника Ей Сі Ес ДОБфАР Ес.Пі.Ей., Італія), існують невідомі дані щодо ефективності лікування у таких групах пацієнтів:

- Діти до 3 місяців або діти з порушеною нирковою функцією: немає даних щодо ефективності та безпеки застосування меропенему дітям до 3 місяців та дітям із порушенням функцій нирок, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів.

- Вагітні та матері, які годують груддю: дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена; невідомо, чи проникає меропенем у грудне молоко людини.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні алергічні реакції, включаючи смертельні реакції гіперчутливості	<p>Властиві для багатьох лікарських засобів, розвиваються дуже швидко і можуть становити загрозу життю.</p> <p>Анафілактичний шок розвивається рідко та представляє собою дуже швидкий набряк обличчя та шиї, припинення дихання, холодний піт, падіння кров'яного тиску, втрату свідомості.</p> <p>Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку.</p>	<p>Існують. <i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики та лідокаїн у минулому.</i></p> <p>З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя.</p> <p>Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату.</p> <p>При перших ознаках алергічної реакції 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>
Ризик антибіотик-асоційованого коліту та псевдомембранозного коліту	<p>Псевдомембранозний коліт - рідкісне, але досить небезпечне захворювання, що викликається бактерією в кишківнику. Прояви хвороби різноманітні, найчастіше у хворих є тривала діарея, ознаки отруєння організму токсинами, біль в животі і зміни показників у крові.</p> <p>Псевдомембранозний коліт виникає рідко.</p>	<p>Існують. <i>Пацієнту не можна застосовувати ЛЗ при захворюваннях кишківника у минулому (особливо неспецифічний виразковий коліт).</i></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>
Ризик розвитку судом	Виникають дуже рідко. Судоми –	Існують.

	це неконтрольовані скорочення м'язів всього тіла, що супроводжуються втратою свідомості та нанесення травм самому собі. Є серйозним побічним ефектом та може призвести до тяжких наслідків.	Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату. При виникненні судом негайно припинити введення препарату і звернутись до лікувальної установи. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Ризик печінкової токсичності	Дуже часто у пацієнтів, що отримують Меропенем спостерігається порушення функцій печінки, що супроводжується припиненням виділення жовчі та саморуїннюванням клітин жовчного міхура. Є серйозним наслідком для здоров'я людини.	Існують. У разі виникнення таких побічних реакцій як нудота, блювання, сухість у роті, біль у правому підребер'ї слід якомога швидше сповістити лікаря. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Розростання резистентної до пенемів флори: <i>Enterobacteriaceae,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa,</i> <i>Acinetobacter spp.</i>	При неправильному застосуванні або застосуванні при інфекціях, які нечутливі до цефтриаксону може виникати резистентність. Резистентність – здатність мікроорганізмів витримувати вплив антибіотиків. Це дуже небезпечно, адже антибактеріальних препаратів обмежена кількість. Як і при застосуванні інших антибактеріальних засобів, можуть виникати інфекції, спричинені не чутливими до препарату мікроорганізмами. Також може виникати грибок на статевих органах та у ротовій порожнині. Лікування потребує застосування додаткових препаратів.	Існують. Слід ретельно стежити за призначенням хворому препаратів. Слід застосовувати препарат тільки для лікування інфекцій, чутливих до цефтриаксону. Не можна порушувати терміни лікування і дозування, які прописані в Інструкції до медичного застосування. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Відомі дані
Ризик передозування у пацієнтів з нирковою недостатністю, яким доза не була відкорегована	Препарат виводиться нирками, тому при порушенні їх функцій відбувається накопичення препарату в організмі та значне посилення його побічних ефектів, в тому числі можливе передозування. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ

Ризик	Відомі дані
Застосування у дітей до 3 місяців або у дітей з нирковою недостатністю	Безпека і ефективність застосування препарату у дітей до 3 місяців та дітей з порушенням функції нирок не були вивчені, тому не рекомендується його застосування у дітей. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування у період вагітності або годування груддю	Дані щодо застосування меропенему вагітним жінкам відсутній або їх кількість обмежена. Як запобіжний захід 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 годування груддю, чи припинити лікування меропенемом. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу МЕРОПЕНЕМ, порошок для розчину для ін'єкцій по 500 мг та 1000 мг порошку у флаконі; по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ЕйСіЕс ДОБФАР Ес.Пі.Ей., Італія) надає лікарям, фармацевтам і іншим фахівцям сфери охорони здоров'я детальну інформацію про спосіб застосування даного препарату, ризики і рекомендації по їх мінімізації.

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.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.

Дата затвердження	Версія	Проблема безпеки/Причина змін	Коментар
02.10.2019	1.0	Вперше розроблений ПУР, Реєстрація ЛЗ. <i>Важливі ідентифіковані ризики:</i> - Серйозні алергічні реакції, включаючи смертельні реакції гіперчутливості. - Ризик антибіотик-асоційованого коліту та псевдомембранозного коліту. - Ризик розвитку судом. - Ризик печінкової токсичності. - Розростання резистентної до пеницилінів флори: <i>Enterobacteriaceae</i> ,	Затверджено. Наказ МОЗ України №2004 від 02.10.2019.

		<p><i>Pseudomonas aeruginosa,</i> <i>Acinetobacter spp.</i></p> <p><i>Важливі потенційні ризики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ризик передозування у пацієнтів з нирковою недостатністю, яким доза не була відкорегована. <p><i>Відсутність інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Застосування у дітей до 3 місяців або у дітей з нирковою недостатністю. - Застосування у період вагітності або годування груддю. 	
13.11.2023	1.1	<p>Оновлено ПУР у зв'язку з перереєстрацією ЛЗ.</p> <p>Зміна версії ПУР не потребувала зміни ризиків.</p> <p>Оновлення тексту ПУР згідно поточним стандартам оформлення.</p>	Не затверджено.
29.02.2024	1.2	<p>У відповідь на зауваження експерта у зв'язку зі змінами, внесеними в ІМЗ ЛЗ МЕРОПЕНЕМ, скориговано відповідні частини ПУР та Додаток 2.</p> <p>Зміна версії ПУР не потребувала зміни ризиків.</p>	Не затверджено.