

**РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ
ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ
ПЕРАСИН, 2 г/0,25 г по 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій
(піперацилін/тазобактам)**

Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій

Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій

Це стислий виклад плану управління ризиками (ПУР) для Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій. ПУР детально описує важливі ризики для лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій, як ці ризики можна мінімізувати, а також невизначеності (відсутня інформація).

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій містить важливу інформацію для медичних працівників та пацієнтів щодо застосування лікарського засобу.

I. Лікарський засіб та його використання

Дорослі та діти віком від 12 років:

- тяжка пневмонія (включаючи госпітальну і вентиляційну пневмонію);
- ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит);
- ускладнені внутрішньочеревні інфекції;
- ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (у тому числі інфекційні ускладнення при синдромі діабетичної стопи).

Лікування пацієнтів з бактеріємією, що має місце у поєднанні або може бути пов'язана з будь-якою зі зазначених вище інфекцій.

Лікарський засіб Перасин можна застосовувати для лікування пацієнтів з нейтропенією та гарячкою, імовірно спричинених бактеріальною інфекцією.

Застосування при бактеріємії, спричиненій *E. coli* та *K. pneumoniae* (нечутливі до цефтріаксону), що продукують розширену бета-лактамазу, не рекомендоване дорослим пацієнтам.

Діти віком від 2 до 12 років:

- ускладнені внутрішньочеревні інфекції.

Лікарський засіб Перасин можна застосовувати для лікування педіатричних пацієнтів з нейтропенією та гарячкою, імовірно спричинених бактеріальною інфекцією.

Необхідно керуватися офіційними рекомендаціями щодо застосування антибактеріальних препаратів.

II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків

Важливі ризики лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій разом із заходами щодо мінімізації таких ризиків, описані нижче.

Заходи з мінімізації виявлених ризиків:

- Спеціальна інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо правильного застосування у Інструкції для медичного застосування, адресовані пацієнтам та медичним працівникам;
- Важливі поради щодо упаковки ліків;
- Правовий статус лікарського засобу: рецептурний засіб.

Разом ці заходи становлять рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Жодних додаткових заходів з мінімізації ризиків не пропонувалось.

На додаток до цих заходів проводяться рутинні заходи з фармаконагляду, включаючи звіти про побічні реакції, РОЗБ, моніторинг медичної літератури та інші заходи, передбачені законодавством ЄС.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій, ще не доступна, вона вказана в списку відсутньої інформації (безпека під час вагітності та годування груддю, застосування у немовлят і новонароджених).

II. А. Перелік важливих ризиків та відсутня інформація

Важливі ризики лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій – це ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризиків, щоб можна було безпечно застосовувати лікарський засіб. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики – це проблеми, щодо яких є достатні докази зв'язку із застосуванням лікарського засобу Перасин, 2 г/0,25 г, порошок для розчину для інфузій і Перасин, 4 г/0,5 г, порошок для розчину для інфузій. Потенційні ризики – це проблеми, для яких можливий зв'язок із застосуванням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації про безпеку лікарського засобу, яка наразі відсутня та потребує збору.

Короткий огляд проблем безпеки	
Важливі ідентифіковані ризики	1. Анафілаксія/тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи серйозні шкірні реакції з летальним наслідком 2. Псевдомембранозний коліт 3. Важке захворювання крові, наприклад, агранулоцитоз 4. Кровотечі
Важливі потенційні ризики	1. Конвульсії 2. Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз

Відсутня інформація	<ol style="list-style-type: none"> 1. Безпека під час вагітності та годування груддю 2. Застосування у немовлят та новонароджених (віком до 2 років)
----------------------------	--

II.B. Коротке резюме важливих ризиків

Важливі ідентифіковані ризики: Анафілаксія/ тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи серйозні шкірні реакції з летальним наслідком	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Simone F та ін. представили звіт про випадок з 28-річною пацієнткою, у якої розвинувся DHS через 2 тижні після початку лікування остеомієліту РТ. Реакція спричинила тяжкий паренхіматозний нефрит, що призвело до анурії, що потребувало гемодіалізу. Цікаво, що ця пацієнтка скаржилась на оніміння та парестезію передпліччя під час внутрішньовенної інфузії РТ за 2 дні до розвитку DHS; про подібний симптом повідомили Бехбахані та Костман з онімінням верхньої частини грудної клітки пацієнтки під час внутрішньовенної інфузії.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами з гострими тяжкими алергічними реакціями на будь-яку іншу бета-лактаму діючу речовину в анамнезі, пацієнтами з вірусом імунодефіциту людини. DHS частіше зустрічається у жінок, ніж у чоловіків.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу, розділи «Протипоказання», «Побічні реакції», «Особливості застосування». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Псевдомембранозний коліт	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<i>C. difficile</i> став одним із найбільш проблематичних і складних бактеріальних патогенів останнього десятиліття. З початку 2000-х років <i>C. difficile</i> набув масштабів епідемії в Північній Америці та Європі, що призвело до руйнівних спалахів інфекції <i>C. difficile</i> (CDI) у лікарнях. На жаль, також різко зросла смертність. Це показує, що смертність від CDI за період 2005-2011 рр. зросла з 5,7 до 6,9%. Дослідник виявив значну різницю середніх значень MIC піперациліну/тазобактаму для <i>C. difficile</i> між 2005 і 2015 роками. Середнє значення MIC більш ніж на 20% вище у 2015

	році порівняно з десятима роками раніше, що свідчить про зростання резистентності <i>S. difficile</i> до піперациліну/тазобактаму. Цей результат можна вважати клінічно значущим і підкреслює той факт, що слід запобігати невідповідному використанню піперациліну/тазобактаму, щоб уникнути подальшого розвитку резистентності.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені тривалістю терапії TZP, похилим віком, ослабленим імунітетом, захворюваннями товстої кишки.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділах «Особливості застосування» та «Побічні реакції». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Важке захворювання крові, наприклад, агранулоцитоз	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Хоча НА, тромбоцитопенія або нейтропенія, спричинені РТ, зустрічаються рідко, іноді вони можуть загрожувати життю. Виходячи з особливостей побічних реакцій, необхідно регулярно проводити рутинний аналіз крові пацієнтам, які мають супутні фактори ризику або проходять тривале лікування РТ. Якщо зниження кількості лейкоцитів, тромбоцитів або гемоглобіну посилюється разом із деякими типовими симптомами чи ні, слід розглянути можливість побічної реакції. Також було перевірено базу даних системи звітності про побічні події FDA США (AERS), і автори ідентифікували 366 унікальних випадків гематологічних аномалій, спричинених піперациліном або піперацилін-тазобактамом, включаючи нейтропенію (n = 183,50 %), лейкопенію (n = 99,27 %), агранулоцитоз (n = 58,15.8 %) та ін. У 62 випадках пацієнти отримували терапію від 1 до 14 днів (у середньому 7,7 + 4,1 дня). Загалом померли 82 (22,4 %). Автори дійшли висновку, що хоча нейтропенія, пов'язана з піперациліном, зустрічається рідко; випадки можуть виникнути після лікування тривалістю менше 14 днів.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами із супутньою патологією, повторним лікуванням піперациліном та похилим віком, тривалою терапією TZP. Нещодавно вони повідомили, що люди мають тенденцію до розвитку лейкопенії, нейтропенії або еозинofilії через

	подовжену терапію РТ, особливо у випадках комбінованої антибіотикотерапії, у молодших пацієнтів із меншою кількістю супутніх захворювань або початковим вищим вмістом еозинофілів.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділі «Побічні реакції». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі ідентифіковані ризики: Кровотечі	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Звіт про випадок з 55-річним в'єтнамським чоловіком доповнює все більше доказів того, що TZP може викликати клінічно значущу кровотечу, впливаючи на агрегацію тромбоцитів. Крім того, це випадок клінічно значущого внутрішньомозкового та внутрішньошлуночкового крововиливу, потенційно пов'язаного з TZP. Особливо жахливі наслідки ІСН роблять цей звіт особливо актуальним для галузей неврології та нейрохірургії та вимагають подальшого дослідження.
Фактори ризику та групи ризику	Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами похилого віку, одночасним прийомом гепарину, пероральних антикоагулянтів або інших речовин, які можуть впливати на систему згортання крові.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділах «Особливості застосування», «Побічні реакції». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

Важливі потенційні ризики: Конвульсії	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Незважаючи на часте використання піперациліну, сильна нейротоксичність, пов'язана з піперациліном, досі часто залишається нерозпізнаною, що призводить до затримки відповідного лікування. Дослідники повідомляють про 57-

	<p>річну жінку з термінальною стадією ниркової недостатності, яка отримувала безперервний амбулаторний перитонеальний діаліз (БАПД), у якої розвинулася невиразна мова, тремор, дивна поведінка, прогресуюча сплутаність свідомості та 2 епізоди генералізованого тоніко-клонічного нападу (ГТКН) після 5 доз піперациліну/тазобактаму (2 г/250 мг) з приводу бронхоектазів із вторинною інфекцією. Лабораторно виявлено нормальний рівень електролітів та аміаку в плазмі крові, проте лейкоцитоз. Неврологічні обстеження показали дизартрію та двосторонній симптом Бабінського. Комп'ютерна томографія головного мозку та електроенцефалограма без особливостей. Незважаючи на застосування протиепілептичних засобів, ще один епізод ГТКН повторився після шостої дози піперациліну/тазобактаму. На магнітно-резонансній томографії головного мозку гострого інфаркту та органічних уражень головного мозку не виявлено. Початок високопоточного гемодіалізу швидко усунув неврологічні симптоми протягом 4 годин. У будь-яких пацієнтів з уремією з нез'ясованими неврологічними проявами слід враховувати енцефалопатію, спричинену піперациліном. БАПД неефективний для видалення піперациліну, тоді як гемодіаліз може швидко припинити спричинену піперациліном енцефалопатію.</p>
<p>Фактори ризику та групи ризику</p>	<p>Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами з уже існуючими факторами ризику, такими як ниркова або печінкова недостатність, патологія центральної нервової системи, неврологічні захворювання, епілепсія або судоми в анамнезі, критичні захворювання та літній вік, більш сприйнятливі до розвитку судом. як наслідок антибіотикотерапії.</p>
<p>Заходи з мінімізації ризиків</p>	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділах «Передозування», «Особливості застосування» <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Лікарській засіб тільки за рецептом
<p>Додаткові заходи з фармаконагляду</p>	<p>н/з</p>

<p>Важливі потенційні ризики:</p>	
<p>Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз</p>	
<p>Докази зв'язку ризику з лікарським засобом</p>	<p>У звіті вони описують початок гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу (ГЛГ) у трьох дітей віком 2, 5 та 7 років під час лікування гострого вогнищового бактеріального нефриту (ГВБН) антибіотиком піперацилін-тазобактам (PIPC-TAZ) . ГЛБІ – це гостра локалізована бактеріальна інфекція нирки</p>

	<p>без утворення абсцесу. РІРС-ТАЗ був обраний для лікування ГЛБІ, тому що він не тільки показаний для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів, але також охоплює більшість бактерій-збудників інфекцій сечовивідних шляхів, включаючи кишкову паличку, що продукує β-лактамазу. Клінічні перебіги у трьох пацієнтів були подібними, вони отримували РІРС-ТАЗ та амікацин (АМК) для ГЛБІ. Лихоманка знизилася через 2-5 днів, і АМК було припинено на 6-й день. Проте лихоманка рецидивувала через 13-15 днів після початку терапії РІРС-ТАЗ, хоча в усіх пацієнтів не було ознак рецидиву ГЛБІ. Клінічні ознаки та лабораторні тести двох пацієнтів відповідали критеріям ГЛГ, тоді як інший пацієнт розпочав терапію до відповідності критеріям. Припинення РІРС-ТАЗ у поєднанні з терапією кортикостероїдами покращило клінічні симптоми. ГЛГ у наших пацієнтів, ймовірно, був індукований РІРС-ТАЗ, про що свідчать терміни появи ГЛГ і позитивний результат тесту медикаментозної стимуляції лімфоцитів. Отже, тривала антибіотикотерапія РІРС-ТАЗ могла бути причиною ГЛГ.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Фактори ризику та групи ризику представлені пацієнтами як серед дітей, так і серед дорослих, і визнаються первинними (зумовленими генетичними мутаціями, які скасовують критичні білки, необхідні для нормального функціонування цитотоксичних Т-лімфоцитів та НК-клітин) або вторинними (внаслідок злоякісного, інфекційного або аутоімунного стимулу без ідентифікованого основного генетичного фактора).</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>н/з</p>

Відсутня інформація:	
Безпека під час вагітності та годування груддю	
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом</p>
Додаткові заходи з фармаконагляду	<p>н/з</p>

Відсутня інформація: Застосування у немовлят та новонароджених (віком до 2 років)	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинні заходи з мінімізації ризиків: - Інструкція для медичного застосування лікарського засобу у розділах «Спосіб застосування та доза» і «Фармакокінетика». Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків, що виходять за рамки інформації про продукт: - Лікарській засіб тільки за рецептом
Додаткові заходи з фармаконагляду	н/з

С. Післяреєстраційний план розвитку

П.С.1 Дослідження, що є умовою для отримання реєстраційного посвідчення
Не застосовується

П.С.2 Інші дослідження в післяреєстраційному плані розвитку
Не застосовується