

**Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
*Цефепім, порошок для розчину для ін'єкцій по 1000 мг***

VI.2.1 ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЇ ЗАХВОРЮВАННЯ

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

За експертними оцінками, в Україні частота захворювання на **інфекції шкіри і м'яких тканин** становить від 480 до 700 тис. пацієнтів на рік. Щороку в Україні в медичні установи звертаються за допомогою близько 1,5 млн хворих із трофічними виразками, близько 500 тис. хворих із синдромом діабетичної стопи.

Пієлонефрит - інфекційно-запальний процес у чашково-мисковій системі та тканині самої нирки з ураженням переважно інтерстиціальної тканини — є найпоширенішим запальним урологічним захворюванням. **Гострий пієлонефрит** спостерігають у 12 % стаціонарних хворих урологічного профілю. Найчастіше він виникає при гематогенному шляху потрапляння інфекції. Вторинний гострий пієлонефрит переважно розвивається внаслідок обструкції верхніх СВШ конкрементом, стриктурою сечоводу, на тлі порушень пасажу сечі внаслідок аномалій розвитку нирок, у період вагітності.

Інтраабдомінальні інфекції лідирують у структурі гнійно-септичних ускладнень у загальній хірургічній практиці, а ускладнені внутрішньоочеревні інфекції посідають друге місце у статистиці інфекційної захворюваності та серед причин смерті після пневмонії.

Частота **гінекологічних інфекцій** в різних популяціях коливається в межах від 30 % до 80 %.

Інфекції сечових шляхів у дітей (ІСШ) - часта проблема, що поступається за своєю поширеністю тільки інфекціям дихальних шляхів та кишкового тракту. Частота ІСШ залежить від віку й статі. У перший рік життя, переважно в перші місяці, ІСШ частіше зустрічаються в хлопчиків (3,7 %), ніж у дівчаток (2 %), а потім спостерігається протилежне співвідношення: у 3 % дівчаток і в 1,1 % хлопчиків. В етіології ІСШ *E.coli* становить 90 % серед усіх уропатогенів, грампозитивні мікроорганізми – 5-7 %.

У половини хворих з **фебрильною нейтропенією** доведена наявність латентної інфекції. У кожного п'ятого пацієнта з даною патологією при кількості нейтрофілів <100 клітин/мм³ розвивається бактеріємія.

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.

VI.2.2 РЕЗЮМЕ РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Є дані, що у дослідженні вивчали порівняльну ефективність цефепіму (2 г з інтервалом 12 г) і цефтриаксону (1 г з інтервалом 12 г) у госпіталізованих хворих з тяжкою негоспітальною пневмонією. Клінічна ефективність лікування оцінена у 86 хворих, при цьому вона не відрізнялась при призначенні цефепіму і цефтриаксону (95,0 і 97,8%) при бактеріологічній ефективності відповідно 100 і 97,4%. Таким чином, у проведених дослідженнях цефепім показав високу ефективність при лікуванні тяжкої пневмонії, порівнянню з ефективністю цефтриаксону і

цефтазидиму [<http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1179479&uri=index2.html> // Цефепим - цефалоспориновый антибиотик IV поколения. Яковлев С.В. // АНТИБИОТИКИ И ХИМИОТЕРАПИЯ, 1999-№7, стр. 32-37].

До найважливіших властивостей цефепіму відносяться: широкий спектр антимікробної активності (у порівнянні з препаратами попередніх поколінь), стабільність до β -лактамаз розширеного спектру, активність у відношенні більшості грамнегативних бактерій, хороша проникність препарату у тканини, зберігання високих концентрацій протягом 12 годин, зручне дозування, добра переносимість і відсутність токсичного ефекту, доведена ефективність у порівняльних клінічних дослідженнях. Такі властивості цефепіму пояснюють його високу клінічну ефективність у лікуванні тяжких інфекцій [<https://health-ua.com/article/43126-ceftazidim-tcefepim-antibakterialnaya-aktivnost-iklinicheskaya-effektivnos> // Цефтазидим, цефепим: антибактериальная активность и клиническая эффективность в акушерстве и гинекологии // Тематичний номер «Гінекологія, Акушерство, Репродуктологія» № 1 (33), березень 2019 р.].

VI.2.3 НЕВІДОМЕ ВІДНОСНО РЕЗУЛЬТАТІВ ЛІКУВАННЯ

Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося, тому цефепім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода.

Дітям віком 1-2 місяці цей препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, слід постійно контролювати.

При наявності фебрильної нейтропенії може знадобитись введення додаткового антибіотика, окрім цефепіму.

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>Алергічні реакції (Гіперчутливість, анафілаксія)</i>	Перед призначенням препарату необхідно з'ясувати чи були у пацієнта в анамнезі алергічні реакції на цефепім, цефалоспоринони, пеніциліни або інші бета-лактамні антибіотики. Антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Зміни кислотно-лужної рівноваги та збільшення рівнів калію у сироватці крові (Ацидоз і гіперкаліємія)</i>	Було доведено, що L-аргінін змінює метаболізм глюкози та одночасно збільшує рівні калію у сироватці крові при застосуванні доз, які у 33 рази перевищують максимальну рекомендовану дозу цефепіму. Ефекти при більш низьких дозах на даний момент невідомі	Моніторинг ранніх симптомів
<i>Запальне захворювання кишечника (Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів та псевдомембранозний коліт)</i>	При застосуванні майже всіх антибактеріальних лікарських засобів повідомлялося про розвиток антибіотикоасоційованого коліту, який може варіювати від легкої діареї до летального коліту. Антибіотикоасоційований коліт може виникати навіть через два місяці після припинення лікування	Моніторинг ранніх симптомів

<p><i>Порушення функції нирок (Ниркова недостатність)</i></p>	<p>При застосуванні цефепіму, як і при застосуванні інших препаратів цієї групи, серйозні побічні реакції, такі як оборотні енцефалопатії (сплутаність свідомості, у тому числі затьмарення свідомості), міоклонія, судоми та/або ниркова недостатність, спостерігалися найчастіше у пацієнтів з нирковою недостатністю, які отримували дози препарату, що перевищували рекомендовані, та у пацієнтів літнього віку з нирковою недостатністю на тлі рекомендованих доз цефепіму. Деякі випадки траплялись у пацієнтів, які отримували дози, що були скориговані з урахуванням функції їх нирок. У більшості випадків симптоми нефротоксичності були оборотні і зникали після припинення застосування цефепіму та/або після гемодіалізу</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Застосування хворим, що мають підвищену чутливість до будь-яких ліків (Застосування у пацієнтів, які мали алергію на лікарські засоби)</i></p>	<p>Приймаючи препарат необхідно пам'ятати, що антибіотики варто призначати з обережністю всім хворим із будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>
<p><i>Застосування у людей з астмою та іншими алергічними захворюваннями (Астма або загальна схильність до алергічних реакцій)</i></p>	<p>Якщо у пацієнта наявна астма чи інше алергічне захворювання, цей препарат може спричинити погіршення стану.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<p><i>Підвищений ризик небажаних явищ у пацієнтів з порушенням функції нирок</i></p>	<p>Пацієнтам з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 60 мл/хв) дозу цефепіму слід відкоригувати, щоб компенсувати повільну швидкість ниркового виведення. Оскільки пролонговані концентрації антибіотика у сироватці можливі при звичайних дозах у пацієнтів з нирковою недостатністю або іншими станами, які можуть погіршити функції нирок, підтримуючу дозу потрібно знизити при введенні цефепіму таким пацієнтам. Ступінь порушення функції нирок, тяжкість інфекції і сприйнятливості до організмів, які спричинили інфекцію, слід враховувати при визначенні наступної дози</p>
<p><i>Взаємодія лікарськими засобами потенційною нефротоксичністю</i></p>	<p>Застосовуючи високі дози антибіотиків із групи аміноглікозидів та деяких сильних сечогінних засобів одночасно з цефепімом, слід уважно стежити за роботою нирок, оскільки таке поєднання може привести до шкідливої дії на нирки та вухо.</p>

<i>Лікарська помилка (неправильна доза) у дітей</i>	Дітям віком 1-2 місяці цей препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, слід постійно контролювати. Дітям із порушеною роботою нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями.
<i>Передозування (особливо у пацієнтів похилого віку)</i>	При введенні надмірної кількості цефепіму спостерігається порушення свідомості, судоми, надмірне скорочення м'язів. У разі передозування слід припинити введення препарату. Можливе застосування штучного очищення крові (гемодіалізу).
<i>Суперінфекція</i>	Тривале застосування цефепіму (як і інших антибіотиків) може призвести до розвитку нової інфекції на тлі старої (суперінфекції). Лікаря слід проводити повторну перевірку стану пацієнта. У разі розвитку суперінфекції необхідно вжити адекватних заходів.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<i>Застосування під час вагітності та годування груддю</i>	Адекватних і добре контрольованих досліджень за участю вагітних жінок не проводилося, тому цефепім у період вагітності можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для жінки перевищує потенційний ризик для плода. Цефепім проникає у грудне молоко у дуже невеликій кількості, тому на період лікування препаратом годування груддю слід припинити
<i>Застосування цефепіму у дітей молодше 2 місяців</i>	Дітям віком 1-2 місяці цей препарат призначають тільки за життєвими показаннями. Стан дітей з масою тіла до 40 кг, слід постійно контролювати. Дітям із порушеною роботою нирок рекомендується зменшення дози або збільшення інтервалу між введеннями
<i>Ефективність цефепіму у якості монотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією</i>	При наявності гарячки з низьким вмістом білих кров'яних тілець (фебрильна нейтропенія) може знадобитись введення додаткового антибіотика, окрім цефепіму.

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
001/1	24/04/2018	Гіперчутливість, анафілаксія	Переформульована проблема безпеки «Реакції

			гіперчутливості в минулому до будь-якого компонента лікарської форми, антибіотиків класу цефалоспоринів, пеніцилінів або інших бета-лактамних антибіотиків (монобактами і карбапенемам) або до якої допоміжної речовини L-аргініну» на «Гіперчутливість, анафілаксія»
		Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів та псевдомембранний коліт	Переформульована проблема безпеки «Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів» на « <i>Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів та псевдомембранний коліт</i> »
		Ниркова недостатність	Проблему безпеки « <i>Ниркова недостатність</i> » включено до важливих ідентифікованих ризиків
		Застосування у пацієнтів, які мали алергію на лікарські засоби	Проблему безпеки « <i>Застосування у пацієнтів, які мали алергію на лікарські засоби</i> » включено до важливих ідентифікованих ризиків
		Астма або загальна схильність до алергічних реакцій	Проблему безпеки « <i>Астма або загальна схильність до алергічних реакцій</i> » включено до важливих ідентифікованих ризиків
		Підвищений ризик небажаних явищ у пацієнтів з порушенням функції нирок	Переглянуто інформацію щодо ризиків. Проблему безпеки « <i>Підвищений ризик небажаних</i>

	явищ у пацієнтів з порушенням функції нирок» віднесено до важливих потенційних ризиків
Взаємодія з лікарськими засобами з потенційною нефротоксичністю	Переглянуто інформацію щодо ризиків. Змінено формулювання проблеми безпеки «Підвищений ризик нейротоксичності і серйозних небажаних явищ у пацієнтів з порушенням функції нирок (особливо у пацієнтів похилого віку з недостатністю нирок)» на «Підвищений ризик небажаних явищ у пацієнтів з порушенням функції нирок» і перенесено до важливих потенційних ризиків
Взаємодія з лікарськими засобами з потенційною нефротоксичністю	Проблему безпеки «Взаємодія з лікарськими засобами з потенційною нефротоксичністю» включено до важливих потенційних ризиків
Лікарська помилка (неправильна доза) у дітей	Проблему безпеки «Лікарська помилка (неправильна доза) у дітей» включено до важливих потенційних ризиків
Передозування (особливо у пацієнтів похилого віку)	Проблему безпеки «Передозування (особливо у пацієнтів похилого віку)» віднесено до важливих потенційних ризиків
Суперінфекція	Проблему безпеки «Суперінфекція» включено до важливих потенційних ризиків
Застосування під час	Переглянуто

		<p>вагітності та годування груддю</p>	<p>інформацію щодо ризиків. Проблему безпеки «Застосування під час вагітності та годування груддю» віднесено до відсутньої інформації</p>
		<p>Застосування цефепіму у дітей молодше 2 місяців</p>	<p>Переглянуто інформацію щодо ризиків. Проблеми безпеки «Застосування цефепіму під час годування груддю» та «Застосування цефепіму при вагітності» об'єднано під формулюванням «Застосування цефепіму у дітей молодше 2 місяців»</p>
		<p>Ефективність цефепіму у якості монотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією</p>	<p>Проблему безпеки «Ефективність цефепіму у якості монотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією» включено до відсутньої інформації</p>