

**Резюме плану управління ризиками
для лікарського засобу
Цефепім Ананта, порошок для розчину для ін'єкцій по 1 г
*Цефепім Ананта, порошок для розчину для ін'єкцій по 2 г.***

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 *інфекції шкіри і м'яких тканин* становлять від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік.

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

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) за частотою звертаємості пацієнтів до медичних закладів займають друге місце в амбулаторній практиці після інфекцій респіраторного тракту. За даними дослідження СОНАР, до 18–20 років у 50,6% жінок розвивається як мінімум один епізод ІСШ на рік, а з віком поширеність цієї нозологічної форми зростає.

Пієлонефрит – запалення балії нирки. У більшості випадків їм страждають жінки. Гострий пієлонефрит спостерігають у 12% стаціонарних хворих урологічного профілю.

Септицемія – зараження крові, яке виникає при надходженні в кров шкідливих мікроорганізмів з інфікованої рани або вогнища запалення. Подібні захворювання найбільш часто зустрічаються у дітей, оскільки їх імунна система слабка і дозволяє захворюванню прорватися в різні органи.

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

У 40 пацієнтів була оцінена безпека і ефективність цефепіму (2 г в/в кожні 12 год) для емпіричного лікування госпіталізованих пацієнтів з позалікарняної пневмонією.

Сприятливі клінічні наслідки (вилікування або поліпшення) становили 95,0 % .

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9559773/>

У хворих з інфекцією шкіри і м'яких тканин (післяопераційна ранова інфекція, целюліт, абсцес і ін.) клінічний і бактеріологічний ефект відзначався у 9 (75 %) з 12 хворих.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8150755/>

Цефепім по 0,5–1 г 2 рази на день протягом 5–17 днів (курсова доза коливалася від 5 до 34 г) призначали 18 хворим з хірургічною інфекцією (12 пацієнтам з приводу холециститу, 4 – перитоніту, 2 – післяопераційної ранової інфекції); відмінний клінічний ефект отриманий у 7 хворих, хороший – у 11 (100 %).

<https://urgent.com.ua/ru-issue-article-402>

При призначенні цефепіму по 1 г 2 рази на день клінічна ефективність при інфекціях сечовивідних шляхів спостерігалася у 86 (96 %) хворих, в тому числі у 52 з 53 хворих з пієлонефритом, у 34 з 36 пацієнтів з інфекціями нижніх сечовивідних шляхів.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8150755/>

При лікуванні цефепімом 7 хворих з септицемією ефект отриманий у 100 % випадках.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8150758/>

При лікуванні пацієнтів із нейтропенічною гарячкою у дозі 1–2 г 2 рази на день для лікування різних інфекцій (найбільш часто з приводу сепсису або підозри на сепсис), ефективність монотерапії цефепіму склала 56,9 %, при додаванні амікаціна – 64,7 %.

<https://urgent.com.ua/ru-issue-article-402>

Результати дослідження підтверджують використання цефепіму в якості антибіотика найкращого вибору при важких хірургічних інфекціях, особливо у відділеннях інтенсивної терапії та хірургічних відділеннях для профілактики інтраабдомінальних інфекцій.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12731215/>

Ефективність застосування цефепіму при менінгіті склала 95 %.

<https://cmac-journal.ru/publication/2004/4/cmhc-2004-t06-n4-p371/cmhc-2004-t06-n4-p371.pdf>

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. 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
Гіперчутливість, анафілаксія	Встановлено, що при застосуванні лікарського засобу можливі алергічні реакції (у тому числі шкірні висипання, свербіж). Але не виключається можливість виникнення більш серйозних алергічних реакцій при підвищеній індивідуальній чутливості. Деякі реакції гіперчутливості є потенційно небезпечними для життя пацієнта. Виникнення алергічних реакцій залежить від індивідуальної чутливості до діючої речовини.	Моніторинг ранніх симптомів. Ризику можна запобігти, якщо не застосовувати препарат пацієнтам із підвищеною чутливістю до цефепіму або інших компонентів препарату та цефалоспоринових антибіотиків, пеніцилінів та бета-лактамних антибіотиків. При перших проявах підвищеної чутливості пацієнтам слід негайно припинити застосування

		препарату та звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. Дотримання рекомендацій щодо дозування.
<i>Ацидоз і гіперкаліємія</i>	Цей лікарський засіб містить у своєму складі L-аргінін, який змінює перетворення глюкози та збільшує рівень калію в крові.	Моніторинг ранніх симптомів. Не застосовувати цей препарат пацієнтам з ацидозом. З обережністю застосовувати пацієнтам з підвищеною концентрацією калію в крові.
<i>Ниркова недостатність</i>	Препарат виводиться нирками. У пацієнтів з порушенням функції нирок дозу лікарського засобу необхідно відкорегувати відповідно до стану тяжкості порушення нирок.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід зменшувати дозу відповідно до ступеня ураження нирок.
<i>Підвищений ризик нейротоксичності і тяжких побічних реакцій у пацієнтів з нирковою недостатністю (особливо у пацієнтів похилого віку)</i>	У пацієнтів з нирковою недостатністю існує ризик нейротоксичних ускладнень, оскільки цефепім виводиться нирками. Порушення функцій нервової системи впливають на продуктивність функцій внутрішніх органів і систем. При застосуванні лікарського засобу були зареєстровані побічні реакції, які становили загрозу для життя або летальні випадки, а саме: порушення свідомості, сплутаність свідомості, галюцинації та кому.	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання рекомендацій щодо дозування. Пацієнтам з нирковою недостатністю слід зменшувати дозу відповідно до ступеня ураження нирок.
<i>Одночасне застосування з петльовими діуретиками та аміноглікозидним і антибіотиками</i>	Одночасне лікування цефепімом і високими дозами препаратів, які негативно впливають на функцію нирок, може несприятливо впливати на функцію нирок. Нефротоксичність (несприятливий вплив на нирки) відзначалася після одночасного застосування інших цефалоспоринів з діуретиками, такими як фуросемід.	Моніторинг ранніх симптомів. Слід уважно контролювати функцію нирок.
<i>Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів</i>	Існує ризик виникнення псевдомембранозного коліту (запалення стінки товстої кишки). Він може мати різний ступінь тяжкості, від легкого до такого, що загрожує	Моніторинг ранніх симптомів. Дотримання

<p><i>та псевдомембранозний коліт</i></p>	<p>життю. Діарея (рідкі випорожнення), що виникла під час або після лікування може бути симптомом даного захворювання. Групу підвищеного ризику складають пацієнти, що мають вже існуючі захворювання шлунково-кишкового тракту.</p>	<p>рекомендацій щодо дозування. У разі тривалої та значної діареї або виникнення спазмів, лікування слід негайно припинити, провести подальше обстеження пацієнта та, якщо необхідно, призначити відповідне лікування. Не слід призначати лікарські засоби, що уповільнюють перистальтику кишечника.</p>
<p><i>Застосування у пацієнтів, які мали алергію на лікарські засоби</i></p>	<p>Перед застосуванням цього лікарського засобу необхідно точно визначити, чи були у пацієнта раніше алергічні реакції на лікарські засоби, та які саме.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. З обережністю застосовувати пацієнтам з будь-якими формами алергії, особливо на лікарські засоби. При перших проявах алергічної реакції пацієнтам слід негайно припинити застосування препарату та звернутися до лікаря і розпочати відповідне лікування. Дотримання рекомендацій щодо дозування.</p>
<p><i>Вплив на лабораторні показники</i></p>	<p>Відомо, що при застосуванні цього лікарського засобу може спостерігатися невеликий вплив на результати деяких тестів та аналізів.</p>	<p>Контрольне визначення показників.</p>
<p><i>Одночасне застосування з бактеріостатичними лікарськими засобами</i></p>	<p>Через можливу лікарську взаємодію (підвищення частоти та вираженості побічних реакцій) цефепіму з іншими антибіотиками, кожен лікарський засіб потрібно вводити окремо.</p>	<p>Моніторинг ранніх симптомів. У разі одночасного призначення з іншими антибіотиками слід кожен препарат</p>

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
<i>Лікарська помилка (неправильна доза) у дітей</i>	N/N
<i>Передозування (особливо у пацієнтів похилого віку)</i>	При застосуванні доз, що перевищують рекомендовані, особливо у пацієнтів похилого віку та пацієнтів з порушеною функцією нирок посилюються прояви побічних реакцій, а саме: галюцинації, порушення свідомості, ступор та кома. Деякі з них небезпечні для життя. При виникненні таких реакцій слід негайно припинити введення препарату та почати відповідне лікування.
<i>Суперінфекція</i>	При лікуванні антибіотиками особливо протягом тривалого часу, існує ризик посиленого росту резистентної (стійкої) мікрофлори, тим самим ставлячи під загрозу правильність та ефективність лікування інфекції, подовжуючи строки одужання.

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>	Цефепім призначають тільки за життєвими показаннями у дозі 30 мг/кг маси тіла кожні 12 або 8 годин залежно від тяжкості інфекції.
<i>Ефективність цефепіму у якості монотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією</i>	Для пацієнтів із високим ризиком тяжких інфекцій монотерапія може бути недостатньою, тому показана комплексна антимікробна терапія.

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
1.0	22.11.2016	<p>Важливі ідентифіковані ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> – Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок – Псевдомембранозний коліт – Епілептиформні напади – Енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома) – Ниркова недостатність <p>Важливі потенційні ризики</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування лідокаїну як розчинника <p>Відсутня інформація</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування поза показаннями 	
2.0	06.02.2023	<p>У важливі ідентифіковані ризики було додано наступні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ацидоз і гіперкаліємія. – Підвищений ризик нейротоксичності і тяжких побічних реакцій у пацієнтів з нирковою недостатністю (особливо у пацієнтів похилого віку). – Одночасне застосування з петльовими діуретиками та аміноглікозидними антибіотиками. – Застосування у пацієнтів, які мали алергію на лікарські засоби. – Вплив на лабораторні показники. – Одночасне застосування з бактеріостатичними лікарськими засобами. <p>У важливі потенційні ризики було додано такі ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Лікарська помилка (неправильна доза) у дітей. – Передозування (особливо у пацієнтів похилого віку). – Суперінфекція. <p>У Відсутня інформація було додано:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Застосування під час вагітності та годування груддю. – Застосування цефепіму у дітей молодше 2 місяців. – Ефективність цефепіму у якості монотерапії у пацієнтів з фебрильною нейтропенією. 	<p>Ризик <i>Реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок</i> було перейменовано на ризик <i>Гіперчутливість, анафілаксія</i>.</p> <p>Ризик <i>Псевдомембранозний коліт</i> було перейменовано на ризик <i>Посилений ріст нечутливих мікроорганізмів та псевдомембранозний коліт</i>.</p> <p>Було видалено наступні ідентифіковані ризики: <i>Епілептиформні напади</i> <i>Енцефалопатія (втрата свідомості, галюцинації, ступор, кома)</i>, та такий потенційний ризик: <i>Застосування лідокаїну як розчинника</i>.</p> <p>Ці ризики не впливають профіль користі/ризиків цього продукту. Більш того, немає</p>

			<p>ніяких додаткових заходів фармаконагляду чи додаткових заходів мінімізації ризику, необхідних для цих ризиків.</p> <p>Отже, ці ризики були видалено з цим оновленням RMP.</p> <p>Це також відповідає CMDh</p> <p>Рекомендації щодо NaRP, опубліковані в квітні 2021 року, і GVP Module V, Rev 2 керівництво.</p> <p>З відсутньої інформації було видалено ризик <i>Застосування поза показаннями</i>.</p> <p>Немає прогалини в знаннях про безпеку використання цефепім поза показаннями.</p> <p>Використання цефепіму добре охарактеризовано в SmPC. Це також узгоджується з Керівництво CMDh NaRP опубліковано в квітня 2021 р. і GVP Модуль V, ред 2 керівництво.</p>
--	--	--	---