

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій, 2г/0,25 г МНН – піперацилін, тазобактам

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування №1: тяжка пневмонія (включаючи госпітальну та вентиляційну пневмонію)

Пневмонія (запалення легень) – це поліетіологічне вогнищеве інфекційно-запальне захворювання легень із втягненням у патологічний процес респіраторних відділів і обов'язковою наявністю запальної ексудації всередині альвеол, що затрудняє дихання і обмежує надходження кисню в кров.

Пневмонія є одним з найбільш розповсюджених захворювань людини. Щороку на пневмонію хворіє 2–3 % населення світу. В Україні на пневмонію хворіють щороку від 40 до 50 тис. осіб. Зростає смертність від пневмонії: при поза лікарняних пневмоніях, вона нині становить 5–15 % випадків, при госпітальних – до 50 %. Показник смертності від пневмонії в Україні складає 10,5 випадків на 100 000 дорослого населення [Дзюблик Я. А. *Особенности эпидемиологии негоспитальных инфекций нижних дыхательных путей в Украине / Я. А. Дзюблик // Украинский пульмонологический журнал. – 2012. – №4.*].

Пневмонія стала особливо актуальною проблемою під час пандемії коронавірусної інфекції. Так, за даними ВООЗ, COVID-19 може збільшити щорічну смертність від пневмонії на 1,9 млн [Дзюблик О. Я. *До Всесвітнього дня боротьби з пневмонією, 2020. Режим доступу: <http://amnu.gov.ua/do-vsesvitnogo-dnya-borotby-z-pnevmoniyeyu/>*].

Показання до застосування №2: ускладнені інфекції сечовивідних шляхів (включаючи пієлонефрит)

Інфекційні ураження сечових шляхів (інфекції сечових шляхів – ІСШ) у дорослих мають досить поширений характер і займають друге місце після інфекційної патології органів дихання. За даними Національного ниркового реєстру, в структурі ниркової патології мікробно-запальні захворювання сечової системи становлять 75,6 %, а серед хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) в Україні пієлонефрит (ПН) займає перше місце. Понад 70 % жінок репродуктивного віку хоч раз у житті переносять інфекційне запалення сечових шляхів. За останні п'ять років частота захворювань сечової системи зростає майже вдвічі. Неускладнені ІСШ виявляються в 15 % жінок віком 15–39 років та в 10 % представниць вікової категорії 40–79 років. Клінічні прояви ІСШ турбують 70 % жінок з бактеріурією [Хайтович М. В. *Інфекція сечовивідних шляхів: сучасні напрями терапії / М. В. Хайтович / Medical Nature. – 2017. – № 1 (21).*]. Тому питання ефективного та безпечного лікування цієї патології є досить актуальним. Дуже важлива проблема збільшення антибіотикорезистентності грамнегативної флори, яка є одним із найчастіших збудників інфекційних уражень сечових шляхів.

Показання до застосування №3: ускладнені внутрішньочеревні інфекції

Термін «інтраабдомінальна інфекція» (ІІ) використовують для позначення широкого спектра інфекцій, які, як правило, викликаються мікроорганізмами, що колонізують шлунково-кишковий тракт і проникають в інші, зазвичай стерильні ділянки

черевної порожнини. З клінічних позицій планування програми антибактеріальної терапії доцільне виділення двох основних категорій інтраабдомінальних інфекцій – неускладнених і ускладнених. Неускладненою її називають інфекційне ураження одного органа без поширення на очеревину. Пацієнтів з такими інфекціями можна лікувати за допомогою хірургічного втручання або антибіотикотерапії. У випадках, коли контроль над інфекцією успішно досягнутий за допомогою хірургічного втручання, достатньо, як правило, 24-годинного курсу пері операційної антибіотикотерапії [*Антибіотикотерапія в хірургічній практиці: огляд рекомендацій / Журнал «Медицина неотложных состояний».* – 2019. – № 7(102)].

При ускладнених внутрішньочеревних інфекціях, інфекційний процес протікає за межами органу, що є джерелом інфекції, і спричиняє локалізований або дифузний перитоніт.

Показання до застосування №4: ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин (включаючи інфекційні ускладнення при синдромі діабетичної стопи)

У клінічній практиці часто зустрічаються інфекції шкіри та м'яких тканин (ІШМТ). ІШМТ можуть бути гострими, рецидивуючими та хронічними.

Інфекції шкіри і м'яких тканин є частою патологією в клінічній практиці й у більшості випадків потребують застосування антибіотиків. Мікробний спектр збудників інфекції характеризується зростанням резистентності до існуючих антибактеріальних препаратів. Водночас лікування хворих з ІШМТ додатково ускладнюється наявністю низки чинників, які призводять до тяжких ускладнень та інтоксикації організму (старечий вік, ожиріння, діабет та інші тяжкі супутні захворювання). У структурі внутрішньолікарняної інфекції їх частота сягає близько 36 %.

За експертними оцінками, в Україні частота захворювання на ІШМТ 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 (СДС) [*Андрющенко В. П. / Інфекції шкіри і м'яких тканин: сучасні погляди і стратегія антибіотикотерапії / В. П. Андрющенко, В. В. Ващук, Г. І. Герич, Т. В. Хомченко // Тематичний номер «Хірургія, Ортопедія, Травматологія».* – 2017. – № 2 (28)].

Показання до застосування №5: лікування пацієнтів з бактеріємією, що поєднується або пов'язана з будь-якою із зазначених вище інфекцій

Аналіз захворюваності на сепсис у найбільших центрах США показав, що частота розвитку важкого сепсису становить 3 випадки на 1000 населення або 2,26 випадки на 100 госпіталізацій. 51,1 % пацієнтів були госпіталізовані у відділенні інтенсивної терапії.

Національний центр статистики охорони здоров'я США опублікував великий ретроспективний аналіз, згідно з яким 500 державним установам було зареєстровано 10 млн випадків сепсису протягом 22-річного періоду спостережень. Сепсис складав 1,3 % усіх причин стаціонарного лікування [*Дуда А. К. Современные аспекты эмпирической терапии сепсиса / А. К. Дуда, М. И. Краснов // Болезни и антибиотики.* – 2013. – № 1(8)].

Показання до застосування №6: для лікування гарячки у пацієнтів із нейтропенією, імовірно, спричиненої бактеріальною інфекцією

Фебрильна нейтропенія все ще пов'язана з багатьма смертельними випадками, що робить своєчасну та ефективну емпіричну антибіотикотерапію надзвичайно важливою.

Фебрильна нейтропенія визначається як зменшення кількості певних клітин крові (нейтрофільні гранулоцити) з лихоманкою, що зазвичай вказує на інфекцію, і пов'язане з ускладненнями та смертністю. Прямий ризик смерті, пов'язаної з фебрильною нейтропенією, оцінюється як 9,5 % у дослідженні 41779 онкологічних хворих, госпіталізованих з фебрильною нейтропенією).

Нейтропенічна лихоманка – це лихоманка у пацієнтів із зниженою кількістю білих кров'яних тілець у крові. Вона виникає при ряді серйозних захворювань, зокрема онкологічних. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією у 80 % випадків пов'язана з розвитком інфекції. У зв'язку з високим ризиком розвитку загрожуючих життю бактеріальних інфекцій таким пацієнтам призначаються антибактеріальна терапія [Страчунский Л. С., Белоусов Ю. Б., Козлов С. П. (Ред.). *Практичний посібник з антиінфекційної хіміотерапії*, 2007.]

VI.2.2. Резюме результатів лікування

До дослідження з оцінки безпеки та ефективності піперациліну-тазобактаму (4,5 г кожні 8 годин) та імipенему/циластатину (1 г/1 г кожні 8 годин) у пацієнтів із внутрішньо лікарняною пневмонією було залучено 221 хворих (110 пацієнтів у групі піперацилін-тазобактаму та 111 пацієнтів у групі імipенем/циластатин). Було показано високу ефективність лікування в обох групах [Schmitt DV, Leitner E, Welte T, Lode H. *Piperacillin/tazobactam vs imipenem/cilastatin in the treatment of nosocomial pneumonia -- a double blind prospective multicentre study. Infection. 2006 Jun;34(3):127-34.*]

При застосуванні амікацину 15 мг/кг/день у поєднанні з піперацилін-тазобактамом 4,5 г в/в, що вводяться кожні 6 годин, для лікування внутрішньолікарняної пневмонії, у 63,9 % пацієнтів спостерігалось вилікування або поліпшення стану [Alvarez-Lerma F, Insausti-Ordeñana J, Jordá-Marcos R, Maraví-Poma E, Torres-Martí A, Nava J, Martínez-Pellús A, Palomar M, Barcenilla F; Spanish Collaborative Group for the Study of Severe Infections. *Efficacy and tolerability of piperacillin/tazobactam versus ceftazidime in association with amikacin for treating nosocomial pneumonia in intensive care patients: a prospective randomized multicenter trial. Intensive Care Med. 2001 Mar;27(3):493-502.*]

У дослідженні порівнювали піперацилін/тазобактам (2 г/0,5 г кожні 8 годин) та імipенем/циластатин (0,5 г/0,5 г кожні 8 годин) при монотерапіях у пацієнтів з гострим пієлонефритом або ускладненими інфекціями сечовивідних шляхів. При спостереженні протягом 5–9 днів після антибактеріальної терапії клінічний успіх спостерігався у 122/147 (83,0 %) пацієнтів, що приймали піперацилін/тазобактам, 123/154 (79,9 %) – імipенем/циластатин, що показує ефективність обох препаратів. За описаним рівнем було продемонстровано перевагу піперацилін/тазобактама. Обидва препарати в цілому добре переносились [Naber KG, Savov O, Salmen HC. *Piperacillin 2 g/tazobactam 0.5 g is as effective as imipenem 0.5 g/cilastatin 0.5 g for the treatment of acute uncomplicated pyelonephritis and complicated urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents. 2002 Feb;19(2):95-103.*]

Було проведено дослідження для порівняння ефективності ертапенем 1 г на день у порівнянні з піперацилін/тазобактамом 3,375 г, що вводився кожні 6 годин для лікування ускладнених інфекцій шкіри. Абсцеси шкіри і м'яких тканин та інфекції нижніх кінцівок, пов'язані з діабетом, були найпоширенішими діагнозами. Через 10–21 день після завершення терапії показники позитивної клінічної відповіді були еквівалентні 84,4 %

пацієнтів, які отримували піперацилін/тазобактам та 82,4 % – ертапенем [Graham DR, Lucasti C, Malafaia O, Nichols RL, Holtom P, Perez NQ, McAdams A, Woods GL, Ceesay TP, Gesser R. Ertapenem once daily versus piperacillin-tazobactam 4 times per day for treatment of complicated skin and skin-structure infections in adults: results of a prospective, randomized, double-blind multicenter study. Clin Infect Dis. 2002 Jun 1;34(11):1460-8.].

Піперацилін/тазобактам порівнювали з цефтазидимом для лікування фебрильної нейтропенії. Пацієнти були розподілені для внутрішньовенного введення цефтазидів (n = 74 пацієнта, група I) або піперациліна/тазобактама (n = 87 пацієнтів, II група). Після додавання ванкоміцину ще 19 % (група I) та 24 % (група II) пацієнтів стали афебрильними. В результаті дослідження встановлено, що монотерапія піперациліном/тазобактамом та цефтазидимом ефективна та безпечна при лікуванні фебрильної нейтропенії [Harter C, Schulze B, Goldschmidt H, Benner A, Geiss HK, Hoppe-Tichy T, Ho AD, Egerer G. Piperacillin/tazobactam vs ceftazidime in the treatment of neutropenic fever in patients with acute leukemia or following autologous peripheral blood stem cell transplantation: a prospective randomized trial. Bone Marrow Transplant. 2006 Feb;37(4):373-9].

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає доказів, що застосування піперациліну, тазобактаму може негативно впливати під час вагітності та годування груддю, однак немає доказів і безпеки застосування ЛЗ у даної категорії пацієнтів. Тому препарат протипоказаний під час вагітності та годування груддю.

VI.2.4. РЕЗЮМЕ ПРОБЛЕМ БЕЗПЕКИ

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Анафілаксія/ тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи серйозні шкірні реакції з летальним наслідком (смертю пацієнта)	Інколи можуть бути серйозні та іноді летальні наслідки реакцій гіперчутливості (анафілактичні/анафілактоїдні реакції, включаючи шок) при індивідуальній підвищеній чутливості до препарату.	Дотримання інструкції для медичного застосування, ретельний збір анамнезу пацієнта і не застосовування у пацієнтів групи ризику.
Маніфестація (прояв) кровотеч	Кровотечі спостерігалися у пацієнтів з порушенням зсідання крові, нирковою недостатністю.	У разі виявлення кровотечі введення антибіотиків слід припинити та призначити відповідне лікування.
Тяжкі захворювання крові, зокрема агранулоцитоз (зниження рівня клітин крові),	Під час тривалого застосування препарату можуть розвинутися агранулоцитоз, лейкопенія та нейтропенія. Загальні симптоми агранулоцитозу: прискорене	Дотримання інструкції для медичного застосування, проведення періодичного моніторингу показників крові.

лейкопенія (зниження кількості лейкоцитів), нейтропенія (зниження кількості нейтрофілів)	серцебиття, підвищена пітливість, але без високої температури, лихоманка, задишка, нездужання.	
Несумісність з аміноглікозидами	Змішування бета-лактамічних антибіотиків з аміноглікозидами <i>in vitro</i> може призвести до істотного зниження ефективності аміноглікозиду.	Якщо Рефлекс необхідно застосовувати одночасно з іншим антибіотиком (наприклад, з аміноглікозидами), лікарські засоби слід вводити окремо.
Суперінфекція (повторне зараження новим інфекційним захворюванням)	При цьому інфекційний процес, викликаний іншим мікроорганізмом, ще не завершився. Повторне зараження звичайно загострює хворобу і ускладнює її перебіг.	Може бути потрібне мікробіологічне спостереження. При появі ознак суперінфекції слід вжити відповідних заходів.
Електролітний дисбаланс (порушення концентрації іонів в організмі)	Прийом препарату може порушити електролітний дисбаланс, зокрема підвищити загальний рівень натрію, знизити рівень калію в організмі пацієнта.	Пацієнти, які перебувають на дієті з низьким вмістом натрію та пацієнти з низьким рівнем калію в організмі або у тих, хто приймає калійзнижувальні препарати, повинні періодично контролювати електролітний баланс.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Ембріотоксичність	Здатність деяких хімічних речовин та біологічних агентів при проникненні в організм вагітної жінки викликати патологічні зміни або загибель ембріонів.
Судоми (довільне скорочення м'яза або групи м'язів)	Судоми можуть носити безболісний (посмикування м'язів) або больовий характер від терпимих до часто нестерпних больових відчуттів. При прийомі великих доз препарату (особливо пацієнтами з порушеною функцією нирок), можливий розвиток судом. Тому при тривалому лікуванні необхідно періодично контролювати функцію нирок, печінки.

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Застосування у дітей віком	Ефективність та безпека для дітей віком до 2 років не

до 2 років	встановлена.
Застосування у період вагітності та годування груддю	Ефективність та безпека для жінок у період вагітності та годування груддю не встановлена.

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

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 1: Анафілаксія/тяжкі реакції гіперчутливості, включаючи серйозні шкірні реакції з летальним наслідком (смертю пацієнта)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність анафілаксії/тяжких реакцій гіперчутливості, включаючи серйозні шкірні реакції з летальним наслідком при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 2: Маніфестація (прояв) кровотеч

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність маніфестації кровотеч при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 3: Тяжкі захворювання крові, зокрема агранулоцитоз (зниження рівня клітин крові), лейкопенія (зниження кількості лейкоцитів), нейтропенія (зниження кількості нейтрофілів)

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку тяжких захворювань крові, зокрема агранулоцитозу, лейкопенії, нейтропенії при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.
Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків: Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 4: Несумісність з аміноглікозидами

Заходи щодо мінімізації ризику
Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку несумісності з аміноглікозидами при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій. Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування

препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 5: Суперінфекція (повторне зараження новим інфекційним захворюванням)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку суперінфекції при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 6: Електролітний дисбаланс (порушення концентрації іонів в організмі)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку електролітного дисбалансу при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 7: Ембріотоксичність

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку ембріотоксичності при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 8: Судоми (довільне скорочення м'яза або групи м'язів)

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність розвитку судом при застосуванні ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 9: Застосування у дітей віком до 2 років

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ РЕФЕКС, порошок для

розчину для інфузій у дітей віком до 2 років.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ 10: Застосування у період вагітності та годування груддю

Заходи щодо мінімізації ризику

Мета і обґрунтування: Зменшити ймовірність застосування ЛЗ РЕФЕКС, порошок для розчину для інфузій у період вагітності та годування груддю.

Рутинні заходи щодо мінімізації ризику внесені в інструкцію для медичного застосування препарату.

Стислий опис основних додаткових заходів з мінімізації ризиків:
Не передбачаються.

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

Не застосовно.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Жодне з вищезазначених досліджень не є умовою отримання реєстраційного посвідчення.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	14.05.2021	Важливі ідентифіковані ризики - Анафілактичні/анафілактоїдні реакції (в тому числі шок). - Лейкопенія та нейтропенія - Неврологічні ускладнення у вигляді судом - Порушення коагуляції - Суперінфекція - Електролітний дисбаланс Важливі потенційні ризики Не визначаються Відсутня інформація - Застосування у період вагітності та годування груддю	Зміна ризиків відповідно до інформації з безпеки на комбінацію діючих речовин, що міститься на сайті CMDh.