

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Cefepim MIP Pharma przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zapalenie płuc

Opis Sir Williama Osler, „Zapalenie płuc pozostaje teraz, jak i wtedy, najbardziej poważną chorobą, z którą lekarze mają do czynienia; poważną, ponieważ atakuje osoby w podeszłym wieku, osoby słabe, które nie są w stanie wytrzymać gwałtownego, ostrego początku choroby”, zapalenie płuc nadal stanowi próbę czasu. Ponad sto lat później, zapalenie płuc pozostaje główną przyczyną powikłań i zgonu u osób w podeszłym wieku. W 2005 r., choroba ta oraz grypa były ósmą przyczyną śmierci w Stanach Zjednoczonych i główną przyczyną zgonów związanych z zakażeniami we wszystkich grupach wiekowych. Szacuje się, że 90% zgonów z powodu tych chorób występuje u osób dorosłych w wieku 65 lat lub starszych (Assaad i wsp., 2012).

Zakażenia dróg moczowych

Drogi moczowe są najczęstszym miejscem zakażeń bakteryjnych. Zakażenia dróg moczowych u kobiet wymagają częstego i wielokrotnego stosowania leków bakteriobójczych, których stosowanie może prowadzić do wzrostu oporności bakterii (Carraro-Eduardo i Gava, 2012).

Zakażenie dróg moczowych jest jednym z najpowszechniejszych zakażeń bakteryjnych w praktyce lekarza rodzinnego. Zakażenia dróg moczowych mogą mieć różne objawy i szczególnie często występują u kobiet, z częstością około 3-9% u młodych kobiet i 20% u kobiet w wieku powyżej 65 lat (Medina-Bombardo i Jover-Palmer, 2011). Zakażenia dróg moczowych mogą rozprzestrzeniać się do krwi i powodować bakteriemie (Beveridge i wsp., 2011).

Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej

Zakażenia wewnątrzbrzuszne stanowią szczególne wyzwanie kliniczne, ponieważ znacznie różnią się od innych rodzajów zakażeń. Kliniczne spektrum zakażeń wewnątrzbrzusznych jest bardzo szerokie, od niepowikłanego zapalenia jelita ślepego do uogólnionego zapalenia otrzewnej (Blot i wsp., 2012).

Terapia przeciwbakteryjna odgrywa ważną rolę w leczeniu zakażeń wewnątrzbrzusznych, zwłaszcza u chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii, którzy wymagają natychmiastowej antybiotykoterapii. Niekorzystne rezultaty terapii są najczęściej związane z niewystarczającym lub nieodpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym (Sartelli i wsp., 2012).

Głównym celem terapii przeciwbakteryjnej w leczeniu zakażeń wewnątrzbrzusznych jest zapobieganie miejscowemu rozprzestrzenianiu się zakażenia lub rozprzestrzenianiu do krwi i zmniejszenie późniejszych powikłań. Tak jak w innych zakażeniach ważne jest wczesne podanie leków przeciwbakteryjnych (Blot i wsp., 2012).

Zapalenie otrzewnej związane z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową CAPD

Ciągła ambulatoryjna dializa otrzewnowa (continuous ambulatory peritoneal dialysis- CAPD) stała się preferowaną metodą dializy u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek w warunkach domowych. Zapalenie otrzewnej jest częstym i poważnym powikłaniem, wymaga szybkiego rozpoznania i leczenia. Zapalenie otrzewnej jest drugą przyczyną zgonów u pacjentów poddawanych CAPD (Al-Allak i wsp., 2009). Pacjenci, u których wykonuje się dializę otrzewnową są narażeni na możliwe zakażenia jamy otrzewnej z powodu

nienaturalnego łączenia się jamy otrzewnej na zewnątrz ciała poprzez cewnik do dializy i wprowadzeniu płynu do dializy do jamy otrzewnej. Zatem sama dializa stanowi ryzyko zakażenia otrzewnej (Montenegro et al., 2007).

Bakteryjne zapalenie opon mózgowych

Zapalenie opon mózgowych należy do grupy chorób zakaźnych o wielkim znaczeniu społecznym, szczególnie ze względu na wysoki wskaźnik śmiertelności i powikłania, które mogą wystąpić, gdy błony, które otaczają mózg są atakowane przez niektóre drobnoustroje. Choroby te zalicza się do dziesięciu głównych przyczyn zgonów wywołanych przez choroby zakaźne na całym świecie, zwłaszcza w krajach rozwijających się (de Souza i wsp., 2012). Chociaż częstość występowania powikłań oraz wskaźnik śmiertelności w wyniku ostrego zapalenia opon mózgowych drastycznie się zmniejszył, prawdopodobnie w wyniku akcji szczepienia, lepszej terapii przeciwbakteryjnej i leczenia uzupełniającego, choroba ta wciąż skutkuje dużą ilością zgonów. W Stanach Zjednoczonych umiera od 10-20% osób na tę chorobę. Organizmy, które powodują pozaszpitalne bakteryjne zapalenie opon mózgowych różnią się nieco od regionu geograficznego i według wieku (Bhimraj, 2012).

Neutropenia z gorączką

Neutropenia z gorączką nadal wiąże się z dużą ilością zgonów, podjęcie szybkiej i skutecznej antybiotykoterapii empirycznej jest absolutnie niezbędne (Glasmacher i wsp., 2005). Neutropenię z gorączką definiuje się jako zmniejszenie liczby niektórych krwinek (granulocytów obojętnochłonnych) z gorączką, zwykle wskazuje na zakażenie i wiąże się z powikłaniami, zgonem i wysokimi kosztami. Bezpośrednie ryzyko zgonu związanego z neutropenią z gorączką oszacowano na 9,5% w badaniu 41 779 pacjentów z chorobą nowotworową hospitalizowanych z powodu neutropenii z gorączką (Cooper et al., 2011). Neutropenia z gorączką stanowi wyzwanie kliniczne, w którym szybka i właściwa antybiotykoterapia jest kluczowa. Antybiotykoterapia w neutropenii z gorączką staje się coraz trudniejsza z powodu rosnącej oporności na antybiotyki. W celu zwiększenia prawdopodobieństwa sukcesu leczenia, zostały opracowane alternatywne strategie dotyczące dawkowania, takie jak stosowanie wydłużonych lub ciągłych wlewów antybiotyków beta-laktamowych, (Abbott i Roberts, 2012).

Bakteriemia

Bakteriemia jest ciężkim zakażeniem związanym z wieloma powikłaniami i zgonem. Udokumentowano, że bakterie Gram-ujemne są najczęstszą przyczyną bakteriemii w wielu krajach, ale także zakażenia wywołane przez inne bakterie stanowią coraz większy problem kliniczny, zwłaszcza u pacjentów z osłabionym funkcjonowaniem układu odpornościowego. Bakterie, które mogą powodować bakteriemię są bardzo problematyczne ze względu na ich wszechobecność w środowisku oraz na mechanizmy oporności (Rattanaumpawan i wsp., 2013).

W bogatych krajach, wskaźnik hospitalizacji z powodu bakteriemii wynosi około 77 do 92 na 100 tysięcy osób rocznie, a od 13-19% umiera po upływie 30 dni. Bakteriemia jest już jedenastą najczęstszą przyczyną śmierci w Stanach Zjednoczonych (Kanoksil i wsp., 2012).

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

- **Zapalenie płuc**
198 pacjentów z zapaleniem płuc zostało włączonych w badanie porównawcze leczenia cefepimem i ceftazydymą. Wszystkie wyniki były zbliżone w obu grupach; Konstantinou i wsp. (2004).
- **Zakażenia dróg moczowych**
W badaniu poddano leczeniu cefepimem 118 pacjentów cierpiących na infekcje dróg moczowych. W powikłanych i niepowikłanych zakażeniach dróg moczowych uzyskano skuteczność odpowiednio w 89% i 92%. Współczynnik eradykacji wyniósł 85% w obu przypadkach; Sharifi i wsp. (1996).
- **Powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej**
W badaniu stosowano zarówno cefepim z metronidazolem (u 60 chorych) lub imipenem z cylastatyną (u 61 pacjentów) w leczeniu zakażeń w obrębie jamy brzusznej. Leczenie cefepimem z metronidazolem było skuteczne u 87% pacjentów, a imipenem z cylastatyną u 72% pacjentów. Mikrobiologicznie wykazano podobną eradykację w obu grupach; Garbino i wsp. (2007).
- **Zapalenie otrzewnej związane z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową CAPD**
W badaniu u 39 chorych oceniano skuteczność cefepimu w bakteryjnym zapaleniu otrzewnej związanym z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową (CAPD). Pierwszorzędowy wskaźnik odpowiedzi i wyleczalność wynosiły odpowiednio 82% i 72%; Wong i wsp. (2001).
- **Bakteryjne zapalenie opon mózgowych u dzieci**
Odnotowano około 345 pacjentów pediatrycznych, którzy cierpieli na zakażenia centralnego układu nerwowego. Wyleczalność wśród pacjentów leczonych cefepimem z mikrobiologicznie udokumentowanym zapaleniem opon mózgowych wyniosła 72%; Sáez-Llorenz i O'Ryan (2001).
- **Neutropenia z gorączką**
Podsumowano szereg wytycznych praktyki klinicznej, w których cefepim zaleca się w monoterapii w leczeniu początkowym u pacjentów z neutropenią z gorączką nieznanego pochodzenia i bez szczególnych czynników ryzyka; Glasmacher i wsp. (2005).
- **Bakteriemia**
Oceniano skuteczność i bezpieczeństwo cefepimu w leczeniu 13 hospitalizowanych pacjentów z podejrzeniem bakteriemii wywołanej bakteriami Gram-ujemnymi. 11 spośród 13 chorych wyleczono klinicznie; Schrank i wsp. (1995),

We wszystkich powyżej wymienionych badaniach cefepim jest opisany jako skuteczny, bezpieczny, dobrze tolerowany i opłacalny antybiotyk w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc, zakażeń dróg moczowych, powikłanych zakażeń w obrębie jamy brzusznej, zapalenia otrzewnej związanego z ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową CAPD, ciężkich, ostrych zakażeniach dróg żółciowych, bakteryjnego zapalenia opon mózgowych u dzieci, neutropenii z gorączką i bakteriemi. Cefepim ma szersze spektrum aktywności przeciwbakteryjnej niż wcześniejsze generacje cefalosporyn i jest bardziej aktywny zarówno w stosunku do Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych bakterii tlenowych, które wywołują liczne zakażenia.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Reakcje alergiczne na którykolwiek ze składników produktu leczniczego, na cefalosporyny – grupę leków o działaniu przeciwbakteryjnym, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe lub u pacjentów z nadwrażliwością na L-argininę</p> <p>(Wcześniej występująca nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu, cefalosporyny, penicyliny lub inne antybiotyki beta-laktamowe (monobaktamy i karbapenemy) lub substancję pomocniczą L-argininę</p>	<p>Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych zgłaszano ciężkie, a czasami śmiertelne reakcje alergiczne. Pacjenci muszą skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem leczenia, który sprawdzi czy u pacjenta występowały w przeszłości reakcje alergiczne na cefepim, beta-laktamy lub inne produkty lecznicze. W 10% przypadków występuje zjawisko krzyżowej nadwrażliwości na penicylinę i cefalosporyny.</p>	<p>Tak, poprzez kontrolowanie wczesnych objawów i wykrywanie reakcji nadwrażliwości w historii medycznej pacjenta.</p>
<p>Zakwaszenie lub wysokie stężenie potasu we krwi (kwasica i hiperkaliemia)</p>	<p>Ze względu na zawartość L-argininy, tego leku nie wolno stosować u pacjentów z wysoką kwasowością krwi. Zaleca się ostrożność w przypadku wysokiego stężenia potasu we krwi.</p>	<p>Tak, starannie sprawdzając dane z wywiadu pacjenta i wartości morfologii krwi.</p>
<p>Zwiększone ryzyko neurotoksyczności i ciężkich działań niepożądanych u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku</p>	<p>U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, takich jak zmniejszona ilość wydalanego moczu z powodu niewydolności nerek (klirens kreatyniny ≤ 50 ml / min) lub innych stanów, które mogą mieć negatywny wpływ na czynność nerek, dawkowanie cefepimu należy zmodyfikować w celu wyrównania wolniejszego</p>	<p>Tak, poprzez dokładne kontrolowanie czynności nerek chorego i dostosowanie dawki.</p>

	<p>tempa wydalania przez nerki. Wysokie stężenie i wydłużony czas utrzymywania antybiotyku we krwi może wystąpić po podaniu zwykle stosowanych dawek u tych pacjentów, dlatego dawkowanie cefepimu należy zmniejszyć.</p> <p>Dalsze dawkowanie należy określić w zależności od stopnia wydolności nerek, nasilenia zakażenia i wrażliwości drobnoustrojów (patrz punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania i 5.2 - Właściwości farmakokinetyczne). Podczas obserwacji, po wprowadzeniu produktu do obrotu następujące ciężkie działania niepożądane zostały zgłoszone: przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), drgawki, skurcze (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i / lub niewydolność nerek (patrz punkt 4.8 - Działania niepożądane). W większości przypadków działania te występowały u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, którzy otrzymywali większe niż zalecane dawki cefepimu.</p> <p>Na ogół objawy neurotoksyczności ustępowały po przerwaniu leczenia cefepimem i/lub po dializie, jednak zdarzały się niektóre przypadki zakończone zgonem.</p>	
--	---	--

Pacjenci w podeszłym wieku:

Z ponad 6 400 dorosłych pacjentów leczonych cefepimem w badaniach klinicznych, 35% miało więcej niż 65 lat, a 16% więcej niż 75 lat. W badaniach klinicznych u pacjentów w podeszłym wieku, którzy otrzymywali zwykle zalecane dawki dla dorosłych, skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania były porównywalne do skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania antybiotyku u młodszych pacjentów, chyba że pacjenci cierpieli na niewydolność nerek.

Obserwowano umiarkowane wydłużenie okresu półtrwania i mniejszy klirens nerkowy w porównaniu do wartości obserwowanych u osób młodszych. Zaleca się dostosowanie dawki w przypadku zaburzenia czynności nerek (patrz punkt 4.2 - Dawkowanie i sposób podawania i 5.2 -

Właściwości farmakokinetyczne).

Cefepim jest wydalany głównie przez nerki, dlatego ryzyko wystąpienia toksyczności tego leku może być większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek. Jako że pacjenci w podeszłym wieku częściej są bardziej narażeni na osłabioną czynność nerek, należy zachować ostrożność w doborze dawek oraz kontrolować czynność nerek (patrz punkty 4.8 Działania niepożądane i 5.2 -

<p>Zakażenie drobnoustrojami, które nie są wrażliwe na cefepim (nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów)</p>	<p>Właściwości farmakokinetyczne). Ciężkie działania niepożądane, w tym przemijająca encefalopatia (zaburzenia świadomości w tym dezorientacja, omamy, stupor i śpiączka), drgawki, skurcze (w tym bezdrgawkowy stan padaczkowy) i/lub niewydolność nerek występowały u pacjentów z niewydolnością nerek w podeszłym wieku otrzymujących zwykle stosowane dawki cefepimu (patrz punkt 4.8 - Działania niepożądane).</p> <p>Podczas stosowania niemal wszystkich leków przeciwbakteryjnych, w tym cefepimu, obserwowano biegunkę związaną z zakażeniem <i>Clostridium difficile</i> (ang. <i>Clostridium difficile</i>-associated diarrhoea – CDAD) o różnym nasileniu od łagodnej biegunki po śmiertelne zapalenie okrężnicy. Możliwość wystąpienia CDAD należy rozważyć u wszystkich pacjentów, którzy cierpią z powodu biegunki występującej po leczeniu antybiotykiem. Niezbędny jest staranny wywiad medyczny, ponieważ odnotowano przypadki wystąpienia CDAD ponad 2 miesiące po podaniu leków przeciwbakteryjnych. W razie podejrzenia lub potwierdzenia wystąpienia CDAD może być konieczne przerwanie antybiotykoterapii, która nie jest skierowana przeciwko</p>	<p>Tak, poprzez dokładne kontrolowanie pacjenta podczas i po leczeniu ze względu na działania niepożądane wywołane przez nadmierny wzrost niewrażliwych drobnoustrojów.</p>
--	---	---

	<p><i>C. difficile.</i></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych, stosowanie cefepimu może wywołać nasilony wzrost niewrażliwych drobnoustrojów. Jeśli w trakcie leczenia rozwinie się takie zakażenie należy wdrożyć odpowiednie postępowanie.</p>	
<p>Jednoczesne przyjmowanie leków moczopędnych lub antybiotyków aminoglikozydowych (produkty lecznicze z końcówką -mycin lub -micin)</p>	<p>Należy kontrolować czynność nerek podczas jednoczesnego stosowania z lekami moczopędnymi lub niektórymi antybiotykami.</p>	<p>Tak, starannie sprawdzając dane z wywiadu pacjenta i wartości morfologii krwi.</p>
<p>Reakcje alergiczne na inne produkty lecznicze (Reakcje nadwrażliwości na inne produkty lecznicze)</p>	<p>Przed rozpoczęciem leczenia należy skontaktować się z lekarzem, który sprawdzi, czy pacjent miał w przeszłości reakcje alergiczne na cefepim, beta-laktamy lub inne produkty lecznicze.</p>	<p>Tak, poprzez kontrolowanie wczesnych objawów i wykrywanie reakcji nadwrażliwości w historii pacjenta.</p>
<p>Astma lub ogólna skłonność do reakcji alergicznych (Astma lub skaza alergiczna)</p>	<p>Cefepim należy stosować ostrożnie u pacjentów z astmą lub ogólną skłonnością do reakcji alergicznych. Po podaniu pierwszej dawki należy uważnie obserwować stan pacjenta.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów i wykrywanie reakcji nadwrażliwości w historii pacjenta.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
-	-

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie cefepimu podczas ciąży	Badania wpływu cefepimu na rozrodczość prowadzone na myszach, szczurach i królikach nie wykazały żadnych dowodów szkodliwego oddziaływania na płód, nie przeprowadzono jednak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych w tym zakresie u kobiet ciężarnych. Jako że badania rozrodczości prowadzone na zwierzętach nie zawsze mają przełożenie na reakcje organizmów ludzkich, produkt ten może być stosowany w czasie ciąży tylko w przypadku zdecydowanej konieczności.
Stosowanie cefepimu podczas karmienia piersią	Cefepim przenika do mleka matek w bardzo małych stężeniach. Należy zachować ostrożność podczas stosowania cefepimu u kobiet karmiących, zaś stan karmionych niemowląt powinien być ściśle kontrolowany.
Stosowanie cefepimu u dzieci poniżej 2 miesiąca życia	<p>Doświadczenie dotyczące podawania cefepimu dzieciom w wieku poniżej 2 miesięcy jest ograniczone. Na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych u dzieci z grupy wiekowej powyżej 2 miesięcy zaleca się, aby dzieci w wieku od 1 do 2 miesięcy otrzymywały dawkę 30 mg/kg mc. co 12 lub co 8 godzin.</p> <p><u>Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek</u> <i>Niemowlęta i dzieci w wieku od 1 miesiąca do 12 lat o masie ciała ≤ 40 kg</i></p> <p>Dane dotyczące stosowania cefepimu u niemowląt poniżej 2 miesiąca życia są niedostępne. Jednakże, ze względu na to, że wszystkie procesy cefepimu w ciele człowieka są porównywalne u dzieci i dorosłych, zaleca</p>

	<p>się zmiany w sposobie dawkowania u dzieci z zaburzeniem czynności nerek podobnie jak u dorosłych.</p> <p>Dawki 50 mg/kg mc. u dzieci w wieku od 2 miesięcy do 12 lat i 30 mg/kg mc. u niemowląt w wieku od 1 do 2 miesięcy są porównywalne do dawki 2 g u dorosłych, z uwzględnieniem takich samych zasad wydłużania odstępów pomiędzy dawkami.</p>
--	--

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Ten lek nie ma dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych

Nie dotyczy.