

## Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

### Препенем, порошок для розчину для ін'єкцій 500 мг/500 мг або 1000 мг/1000 мг *Міжнародна непатентована назва: іміпенем/циластатин*

#### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювань

**Внутрішньочеревні інфекції.** Для гострих інфекцій органів черевної порожнини характерне швидке погіршення стану та розвиток серйозних ускладнень, які при відсутності своєчасної кваліфікованої допомоги призводять до смерті пацієнтів. Так, гострий апендицит, гостра кишкова непрохідність, гостре запалення жовчного міхура та інші гострі запальні захворювання органів черевної порожнини часто ускладнюються розвитком перитоніту (запалення очеревини), смертність від якого коливається у межах від 10 % до 60 %.

**Інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію).** Найпоширенішими з усіх інфекційних захворювань є інфекції органів дихання. Вони складають близько 18 % від усіх інфекційних хвороб. На пневмонію хворіє 2-3 % населення світу. За даними Міністерства охорони здоров'я України, смертність від пневмонії в Україні складає 10,5 випадків на 100 000 населення.

**Інтранатальні та післяпологові інфекції.** Післяпологові інфекційні ускладнення розвиваються у 5-26 % породіль, а після кесаревого розтину у 8-10 разів частіше. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, материнська смертність від інфекційних ускладнень становить 15 %.

**Ускладнені інфекції сечостатевої системи.** Інфекції сечовивідних шляхів займають друге місце за поширеністю серед інфекцій. Протягом життя ця проблема виникає у близько 60 % жінок. Поширеність інфекцій сечовивідних шляхів серед дітей становить 20-22 випадки на 1000 дітей.

**Ускладнені інфекції шкіри і м'яких тканин (ІШМТ).** 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.

**Інфекції кісток і суглобів.** Показник поширеності гнійного запалення суглобів складає 2-10 випадків на 100000 населення, а серед хворих на ревматоїдний артрит та хворих із суглобовими протезами ці значення досягають 30-40 та 40-68 на 100000 осіб відповідно. Смертність дітей від остеомієліту коливається у межах від 2,7 % до 3,2 %.

**Септицемія.** Поширеність септицемії (потрапляння інфекції у кров та поширення по всьому організму) серед населення знаходиться у межах 200-275 випадків на 100000 населення на рік. Кожен випадок септицемії несе для пацієнта загрозу смерті. Показник смертності в залежності від тяжкості процесу може сягати 50-80 % і більше.

**Ендокардит.** Захворюваність на інфекційний ендокардит (запалення внутрішньої оболонки серця з ураженням клапанів) в наш час зростає. Це обумовлено збільшенням

кількості операцій на серці та судинах, використанням інструментів, що вводяться у серце та судини (катетери, кардіостимулятори, шунти), зростанням кількості ін'єкційних наркоманів. Без лікування інфекційний ендокардит практично завжди закінчується смертю пацієнта. За умови лікування смертність значно зменшується, проте все ж залишається високою (30-80 %), це пов'язано із несвоєчасною діагностикою.

**Нейтропенічна лихоманка** – це лихоманка у пацієнтів із зниженими захисними силами організму внаслідок зменшення кількості клітин крові, які здатні знешкоджувати бактерії. Вона виникає при ряді серйозних захворювань, в т.ч. онкологічних. Лихоманка у таких пацієнтів у 80 % випадків пов'язана з розвитком інфекції. Через високий ризик розвитку бактеріальних інфекцій, які загрожують життю, таким пацієнтам призначають антибіотики.

#### VI.2.2. Резюме результатів лікування

У клінічному дослідженні вивчали ефективність застосування імпіпенему/циластатину з релебактамом (1 група, 150 пацієнтів) та імпіпенему/циластатину (2 група, 80 пацієнтів) для лікування ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів. Мікробіологічна відповідь (відсутність бактерій після лікування) становила відповідно 98,6 % та 98,7 %. Клінічне одужання (зникнення симптомів захворювання) зареєстровано у 98,7% пацієнтів 1 групи та 98,8 % пацієнтів 2 групи.

У клінічному дослідженні пацієнти з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями були розділені на 3 групи. Пацієнтам 1 групи призначали імпіпенем/циластатин 500/500 мг та релебактам 250 мг, 2 групи – імпіпенем/циластатин 500/500 мг та релебактам 125 мг, 3 групи – імпіпенем/циластатин 500/500 мг та плацебо. Показники безпеки та ефективності були співставимими для усіх трьох груп пацієнтів: клінічна ефективність у 1 групі склала 96,3 %, у 2 групі – 98,8 %, у третій групі – 95,2 %.

У клінічному дослідженні порівнювали ефективність застосування імпіпенему/циластатину (1 група, 47 пацієнтів) та піперациліну/тазобактаму (2 група, 52 пацієнти) для лікування фебрильної нейтропенії. Ефективність лікування у 1 групі склала 62 %, у другій групі – 71 %.

#### VI.2.3. Невідоме відносно результатів лікування.

Досвід застосування комбінації діючих речовин імпіпенем/циластатин, що входять до складу препарату Препенем, порошок для розчину для ін'єкцій, свідчить про його ефективність для пацієнтів цільової популяції. Групами пацієнтів, щодо яких відсутні дані про ефективність та безпеку застосування препарату, є вагітні жінки та жінки, що годують груддю, пацієнти на перитонеальному діалізі, діти віком до 1 року, а також діти з нирковою недостатністю.

#### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

##### Важливі ідентифіковані ризики

Ризик	Що відомо	Попереджувальність
Антибіотикасоційований коліт та псевдомембранозний коліт	При застосуванні препарату може розвиватися запалення кишечника, що	Пацієнти повинні бути уважними до свого стану під час застосування

	<p>проявляється діареєю. Діарея може бути різної тяжкості: від незначного послаблення випорожнень до сильної діареї, що становить загрозу для життя.</p>	<p>препарату та після закінчення курсу лікування. При появі розладів випорожнень, болей у животі слід повідомити лікаря.</p>
<p>Розлади з боку крові та лімфатичної системи. Пригнічення кровотворення, зменшення кількості різних типів клітин крові.</p>	<p>При застосуванні препарату у пацієнтів можуть розвиватися порушення з боку органів кровотворення. При цьому зменшується кількість клітин крові, що відповідають за захист організму від інфекцій, та клітин, що відповідають за згортання крові. Це може проявлятися порушенням загального стану, розвитком різних інфекцій, підвищенням кровоточивості.</p>	<p>Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта, появи нових симптомів. При підозрі на ураження крові слід робити загальний аналіз крові та вживати необхідних лікувальних заходів.</p>
<p>Реакції гіперчутливості (анафілактичні реакції).</p>	<p>При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати алергічні реакції, включаючи серйозні (із порушенням загального стану, різким падінням артеріального тиску, набряком дихальних шляхів).</p>	<p>Протипоказано застосовувати препарат пацієнтам з алергією на діючу речовину або на будь-яку із допоміжних речовин. Слід повідомити лікаря про випадки алергічних реакцій на будь-які антибіотики, якщо такі виникали раніше. При появі симптомів алергічної реакції лікар відміняє препарат та надає необхідну допомогу.</p>
<p>Психічні порушення, включаючи галюцинації та сплутаність свідомості.</p>	<p>При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку</p>	<p>Під час застосування препарату слід бути</p>

	психіки, включаючи галюцинації, сплутаність свідомості.	уважними до змін стану пацієнта. При появі порушень з боку психіки слід вжити необхідних заходів.
Розлади з боку нервової системи: загострення міастенії гравіс, головний біль, енцефалопатія, парестезії, локальний тремор, порушення смаку, судоми, міоклонічна активність, запаморочення, сонливість.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку нервової системи, такі як сонливість, головний біль, судоми, зміни чутливості тощо.	При призначенні препарату, виборі дозування лікар повинен враховувати стан функцій нирок пацієнта. Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта. При появі порушень з боку психіки слід вжити необхідних заходів.
Розлади з боку органу слуху та рівноваги: втрата слуху, головокружіння, шум у вухах.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку органу слуху та рівноваги, такі як порушення слуху, шум у вухах, головокружіння.	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта. При появі порушень з органу слуху слід вжити необхідних заходів.
Розлади з боку серця: ціаноз, тахікардія, пальпітація.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку серця.	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта, появи нових скарг. При появі скарг з боку серця слід звернутися до кардіолога.
Розлади з боку судин: тромбофлебїти, гіпотензія, приливи.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку судин.	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта, появи нових скарг.

		При появі скарг з боку серця слід вжити необхідних заходів.
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, нудота, блювання, зміна кольору зубів/язика, геморагічний коліт, біль в животі, печія, глосит, гіпертрофія сосочків язика, гіперсалівація.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку шлунково-кишкового тракту, такі як зміна кольору зубів та язика, нудота, блювання, болі в животі, розлади випорожнень, збільшення слиновиділення.	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта, появи нових скарг. При появі скарг з боку шлунково-кишкового тракту слід вжити необхідних заходів.
Печінкова недостатність, гепатит, фульмінантний (блискавичний) гепатит.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку печінки, включаючи запалення печінки та печінкову недостатність.	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану пацієнта, появи нових скарг. При появі скарг з боку печінки слід вжити необхідних заходів.
Тяжкі бульозні шкірні реакції.	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку шкіри, включаючи тяжкі масивні ураження шкіри із порушенням загального стану пацієнтів.	Протипоказано застосовувати препарат пацієнтам з алергією на діючу речовину або на будь-яку з допоміжних речовин препарату. Слід повідомити лікаря про випадки алергічних реакцій на будь-які антибіотики, якщо такі виникали раніше. При появі симптомів тяжких шкірних реакцій лікар відмінює препарат та надає необхідну допомогу.
Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів: гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія (зменшення	При застосуванні препарату у пацієнтів можуть виникати порушення з боку нирок та сечовивідних	Під час застосування препарату слід бути уважними до змін стану

кількості/відсутність виділення сечі), зміна забарвлення сечі.	шляхів, такі як зміна кольору сечі, зменшення сечовиділення, ниркова недостатність.	пацієнта, появи нових скарг. При появі скарг з боку нирок слід вжити необхідних заходів.
Ризик судом при одночасному застосуванні препарату з ганцикловіром, вальпроєвою кислотою або вальпроатом натрію.	Вальпроєва кислота, натрію вальпроат, застосовуються при епілепсії. При одночасному застосуванні іміпенему/циластатину з цими препаратами їхня ефективність знижується. При одночасному застосуванні іміпенему/циластатину з ганцикловіром також відмічались судами.	Одночасне застосування Препенему і вальпроєвої кислоти/вальпроату натрію не рекомендується. Одночасне застосування Препенему з ганцикловіром можливе тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливий ризик.

**Важливі потенційні ризики.**

Ризик	Що відомо
Ризик репродуктивної токсичності	Належні дані з безпеки застосування препарату вагітним жінкам відсутні, тому призначати його під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода.
Зростання антикоагулянтного ефекту пероральних антикоагулянтів (препарати, що уповільнюють згортання крові), включаючи варфарин, при одночасному їх застосуванні з Іміпенемом/Циластатином.	Одночасне застосування антибіотиків з варфарином може збільшити його антикоагуляційні ефекти. Це призводить до посилення кровоточивості. Рекомендується проводити частий моніторинг показників згортання крові у разі одночасного застосування Препенему з антикоагулянтами.

### Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування дітям віком < 1 року, а також дітям з нирковою недостатністю (креатинін > 2 мг/дл)	Дані з безпеки застосування препарату дітям віком до 1 року, а також дітям з нирковою недостатністю відсутні.
Застосування пацієнтам на перитонеальному діалізі	На сьогодні існує недостатньо даних щодо застосування препарату пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.
Застосування у період вагітності та годування груддю	Застосування препарату для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода. Препенем виділяється в невеликих кількостях у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Для ЛЗ Препенем, порошок для розчину для ін'єкцій, розроблені рутинні заходи з фармаконагляду, вони внесені до інструкції для медичного застосування у вигляді рекомендацій щодо застосування та застережень. Додаткові заходи з мінімізації ризиків не передбачені.

#### VI.2.6. План запропонованого післяреєстраційного розвитку.

Дослідження ЛЗ Препенем, порошок для розчину для ін'єкцій, в плані післяреєстраційного розвитку не заплановані.

#### VI.2.7. Зведені таблиця змін у плані управління ризиками з часом.

Не застосовується.