

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

Імібацид (порошок для розчину для інфузій, 500 мг/500 мг)

Міжнародна непатентована назва: imipenem and cilastatin

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Внутрішньочеревні інфекції

Внутрішньочеревні (інтраабдомінальні) інфекції – загальний термін, що позначає групу хвороб шлунково-кишкового тракту. Патології цього типу можуть вражати абсолютно всі органи травної системи: товсту і тонку кишку, печінку, шлунок, селезінку, жовчні шляхи, підшлункову залозу. Більшість з цих захворювань викликають мікроорганізми, які зазвичай постійно знаходяться в шлунково-кишковому тракті. Інтраабдомінальні інфекції становлять значну проблему практичної медицини з огляду на фінансові, моральні й фізичні витрати з боку пацієнтів та медичного персоналу. Інтраабдомінальні інфекції є другою за частотою причиною смертності у відділеннях інтенсивної терапії.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію)

Інфекції дихальних шляхів залишаються найбільш поширеним і потенційно небезпечним видом інфекційних захворювань і найважливішою соціально значущою проблемою практичної охорони здоров'я.

Внутрішньолікарняна пневмонія – це інфекційне запалення легенів, що розвинулося через 48 годин і більше після госпіталізації пацієнта до стаціонару. При поширеності від 5 до 20 випадків на 1000 госпіталізацій внутрішньолікарняна пневмонія є другою за частотою виникнення внутрішньолікарняною інфекцією, для якої характерні показники загальної смертності від 27 до 51 %.

Вентилятор-асоційована пневмонія – це різновид внутрішньолікарняної пневмонії, що виникає через 48 годин і більше після інтубації трахеї (введення особливої трубки в трахею з метою забезпечення прохідності дихальних шляхів пацієнта) та проведення штучної вентиляції легень (заходи направлені на підтримку обміну дихальних газів (кисню та вуглекислого газу) у легенях за допомогою штучних методів) при відсутності ознак пневмонії до моменту інтубації трахеї.

Інтранатальні та післяпологові інфекції

Внутрішньоутробні інфекції (ВУІ) – це група захворювань, при яких зараження плоду відбувається від матері в антенатальному (період розвитку організму від моменту утворення зиготи до початку пологів) та/або інтранатальному (період життя плоду від початку пологів до народження) періоді. Антенатальне інфікування зазвичай викликають вірусні агенти (токсоплазма, цитомегаловірус та ін.), а інтранатальне – бактеріальні збудники. Протягом останніх років спостерігається ріст частоти даної патології. ВУІ займають 1-3 місце в структурі причин смертності новонароджених.

Післяпологові інфекційні захворювання виникають в результаті інфікування родових шляхів через раневі поверхні післяпологової матки, тріщини і садна, розриви на шийці матки, в піхві і на промежині. Післяпологові інфекційні захворювання посідають одне з провідних місць серед причин материнської захворюваності та смертності. Післяпологові септичні захворювання часто ускладнюють перебіг післяпологового періоду, виникають у 2-10 % породіль. Близько 80 % летальних наслідків поширених форм післяпологової інфекції зумовлені несвоєчасною діагностикою, пізнім хірургічним втручанням, неповним обсягом інтенсивної терапії.

Ускладнені інфекції сечостатевої системи

Інфекції сечостатевої системи являють собою одну з найбільш актуальних проблем сучасної нефрології (галузь медицини, що вивчає функції та хвороби нирок). Щорічно в світі реєструють близько 150 млн. випадків інфекцій сечовивідних шляхів. У структурі амбулаторних інфекційних захворювань вони займають друге місце після інфекцій дихальних шляхів.

Серед жінок захворюваність на інфекції сечостатевої системи значно вище, ніж серед чоловіків, та перевищує 23 випадки на 1 тис. на рік. Серед чоловіків інфекції сечовивідних шляхів зустрічаються набагато рідше, що обумовлено анатомо-фізіологічними особливостями уретри (довга та вузька уретра перешкоджає проникненню інфекції у верхні відділи сечовидільної системи). Захворюваність інфекціями сечостатевої системи серед чоловіків у віці 21-50 років становить всього 6-8 випадків на 10 тис. чоловіків в рік.

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин

Інфекції шкіри і м'яких тканин (ІШМТ) є частою патологією в клінічній практиці та у більшості випадків потребують застосування антибіотиків. 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). Так, у Франції, Німеччині, Італії, Іспанії, Великій Британії 1,3 млн пацієнтів були госпіталізовані з приводу ІШМТ, у тому числі внаслідок флегмон (52,7 %), локальної хірургічної інфекції (15,8 %), діабетичної стопи (15,3 %), пролежнів (12 %). За експертними оцінками, в Україні частота захворювання на ІШМТ становить від 480 до 700 тисяч пацієнтів на рік. Щороку в Україні в медичні установи звертаються за допомогою близько 1,5 мільйони хворих із трофічними виразками, близько 500 тисяч хворих із синдромом діабетичної стопи.

Інфекції кісток і суглобів

Загальний показник захворюваності на інфекції кісток в США становить 21,8 випадків на кожні 100 000 людей щороку. Відмічають, що чоловіки частіше ніж жінки мають такі інфекції. Також захворюваність збільшується з віком. Запалення суглобів, спричинене мікроорганізмами, та інфекції протезованих суглобів зустрічаються повсюдно. Їх діагностують у кожного десятого хворого, який звернувся до лікаря зі скаргою на гострий біль в суглобі. Через те, що протезування суглобів в сучасній медицині є розповсюдженим явищем, це неминуче спричиняє збільшення числа хворих з такими інфекціями.

Септицемія

У сучасному медичному контексті сепсис залишається одним із найбільш серйозних викликів, з якими стикаються лікарі у всьому світі. Цей стан здатний призводити до трагічних наслідків, його поширеність продовжує зростати. Незважаючи на значні досягнення в лікуванні цих станів, пацієнти із сепсисом мають високий ризик внутрішньолікарняної смерті, на яку припадає приблизно 20 % смертей з усіх причин у всьому світі, що робить його одним із станів із найвищою смертністю, які зустрічаються у відділеннях інтенсивної терапії.

Ендокардит

За даними Європейського реєстру пацієнтів з інфекційним ендокардитом (ІЕ) (EURO-ENDO 2016-2018), захворюваність на ІЕ в загальній популяції складає 3-10 випадків на 100 000 населення, у віковій групі > 60 років – до 20 випадків на 100 000 населення з показником смертності до 30 %.

Ускладнений перебіг ІЕ спостерігається в \approx 60 % хворих. Переважно це тромбоемболічні ускладнення, порушення функції центральної нервової системи, функції нирок, гостра серцева недостатність. Приблизно в половині випадків розвивається рецидив ІЕ. Загальна госпітальна летальність ІЕ становить 17 %, летальність у разі протезування клапанів – 19 %, післяопераційна – 39 %. Летальні випадки здебільшого зумовлюють прогресуюча серцева

недостатність, неконтрольована інфекція, порушення мозкового кровообігу, ниркова недостатність.

Нейтропенія, що супроводжується гарячкою

Нейтропенія, що супроводжується гарячкою (фебрильна нейтропенія) – небезпечний для життя стан, що супроводжується малою концентрацією нейтрофілів (одного з типів клітин білої крові) в крові. Нейтрофіли – основний захист організму проти бактеріальної і грибової інфекції.

Фебрильна нейтропенія частіше всього розвивається на фоні або після проведення хіміотерапії у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями. Хіміотерапія має важливе значення та забезпечує вищу ефективність комплексного лікування новоутворень. Тривале та зазвичай інтенсивне лікування злоякісних новоутворень супроводжується значним пригніченням кровотворення, що проявляється анемією (зменшення вмісту гемоглобіну й еритроцитів в крові), тромбоцитопенією (зниження кількості тромбоцитів в крові) та лейко/нейтропенією (зниження кількості лейкоцитів та нейтрофілів в крові). За даними сучасних клінічних протоколів частота виникнення нейтропенії внаслідок хіміотерапії варіює від 40 до 85 %. Інфекційні ускладнення на тлі нейтропенії у пацієнтів з онкологічною патологією посідають 2-ге місце у структурі смертності, поступаючись лише прогресуванню захворювання.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Внутрішньочеревні інфекції

В дослідженні Mandell LA взяли участь 250 пацієнтів з різними внутрішньочеревними інфекціями. Пацієнти отримували лікування іміпенемом/циластатином та тобраміцином/кліндаміцином. Клінічна ефективність (видужання/покращення стану) іміпенему/циластатину склала 88 % (видужання – 78,4 %; покращення стану – 9,6 %), тобраміцину/кліндаміцину – 94,4 % (видужання – 79,2 %; покращення стану – 15,2 %). Бактеріологічна ефективність іміпенему/циластатину склала 70,9%, а тобраміцину/кліндаміцину – 69,7 %. Статистичний аналіз не виявив достовірних відмінностей між клінічною та бактеріологічною ефективністю препаратів, тобто терапія іміпенемом/циластатином була настільки ж ефективною у лікуванні пацієнтів з внутрішньочеревними інфекціями, як і терапія тобраміцином/кліндаміцином.

У великому клінічному дослідженні Oliva ME, в якому брали участь більше 500 пацієнтів, іміпенем/циластатин був ефективним у лікуванні ускладнених внутрішньочеревних інфекцій, як і тігециклін. Клінічна ефективність склала 80,6 % (199/247) у групі тігецикліну та 82,4 % (210/255) у групі іміпенему/циластатину. В іншому дослідженні, в якому взяли участь 1642 пацієнтів з ускладненими внутрішньочеревними інфекціями, ефективність лікування іміпенемом/циластатином та тігецикліном була подібною: 86,2 % та 86,1 % відповідно.

Інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію)

У дослідженні Ramirez J взяло участь 105 пацієнтів з пневмонією, які застосовували тігециклін у дозі 100 мг кожні 12 годин та іміпенем/циластатин у дозі 1 г кожні 8 годин. Клінічна ефективність тігецикліну та іміпенему/циластатину становила 85 % та 75 % відповідно. В іншому дослідженні порівнювали ефективність тігецикліну у дозі 50 мг кожні 12 годин та іміпенем/циластатин 500 мг або 1 г кожні 8 годин. Всього у дослідженні взяло участь 511 пацієнтів. Клінічна ефективність тігецикліну та іміпенему/циластатину становила 67,9 % та 78,2 % відповідно. Отже, результати порівняння іміпенему/циластатину та декількох доз тігецикліну показали, що ефективність іміпенему/циластатину статистично значно перевищує ефективність 50 мг тігецикліну, проте поступається в ефективності 100 мг тігецикліну.

Порівняння ефективності іміпенему/циластатину та ципрофлоксацину не виявило статистично значимої різниці в ефективності даних препаратів при лікуванні госпітальної пневмонії. Слід зазначити, що в дослідженні Torres A ефективність іміпенему/циластатину незначно перевищувала ефективність ципрофлоксацину (79 % та 71 % відповідно), а в дослідженні Fink MP

спостерігалася протилежна тенденція: ефективність іміпенему/циластатину 53 %, ципрофлоксацину – 67 %.

Згідно з даними дослідження Zanetti G, яке було проведено за участю 209 пацієнтів, терапія госпітальної пневмонії іміпенемом/циластатином була такою ж ефективною, як і терапія цефепімом: 74 % та 70 % відповідно.

Інтранатальні та післяпологові інфекції

В рандомізованому клінічному дослідженні Maggioni P, в якому приймали участь 105 пацієнок, вивчалась ефективність застосування іміпенему/циластатину для лікування гострих гінекологічних та післяпологових інфекцій. 53 пацієнтки отримували лікування іміпенемом/циластатином, 52 – препаратом порівняння меропенемом. В кінці лікування задовільна клінічна відповідь була отримана у 89,8 % пацієнок з групи іміпенему/циластатину і 100 % пацієнок з групи меропенему.

В іншому клінічному дослідженні, в якому порівнювали безпеку та ефективність лікування гінекологічних інфекцій іміпенемом/циластатином та цефотаксимом/гентаміцином, не було виявлено відмінностей між обома групами лікування. Загалом в дослідженні взяло участь 337 пацієнтів, серед яких 26 (9,7 %) мали гінекологічні інфекції. Клінічна ефективність склала 100 % для обох режимів лікування.

В рандомізованому клінічному дослідженні Calandra GB порівнювали ефективність іміпенему/циластатину та моксалактам при лікуванні гінекологічних захворювань. 218 пацієнок застосовували іміпенем/циластатин та 223 – моксалактам. Задовільна клінічна відповідь спостерігалася у 95 % та 87 % пацієнтів, які застосовували іміпенем/циластатин та моксалактам відповідно.

Ускладнені інфекції сечостатевої системи

В рандомізованому клінічному дослідженні Cox CE, в якому вивчалася ефективність іміпенему/циластатину (n = 82, 500 мг/6 г) та меропенему (n = 95, 500 мг/8 г), брали участь 177 пацієнтів з ускладненими інфекціями сечостатевої системи. Клінічна ефективність лікування склала 99 % в обох групах. Задовільна бактеріологічна відповідь спостерігалася у 81 % пацієнтів з групи іміпенему/циластатину та 90 % пацієнтів з групи меропенему. Між ефективністю препаратів не було виявлено статистично достовірної різниці.

В іншому клінічному дослідженні порівнювали ефективність іміпенему/циластатину та біапенему в терапії ускладнених інфекцій сечостатевої системи. Результати дослідження не виявили достовірної різниці між препаратами: іміпенем/циластатин був клінічно ефективним у 93,4 % пацієнтів, а біапенем – 88,68 %.

Була вивчена ефективність застосування монотерапії іміпенему/циластатину порівняно з комбінованою – іміпенем/циластатин/релебактам при лікуванні ускладнених інфекцій сечовивідних шляхів та пієлонефриту у дорослих. 71 пацієнт застосовував іміпенем/циластатин + 250 мг релебактаму, 79 пацієнтів – іміпенем/циластатин + 125 мг релебактаму та 80 пацієнтів – іміпенем/циластатин. Бактеріологічна ефективність склала 95,5 %, 98,6 % та 98,7 % відповідно. Клінічна ефективність склала 97,1 %, 98,7 % і 98,8 % відповідно. Отже, застосування іміпенему/циластатину було настільки ж ефективним як і застосування іміпенем/циластатин/релебактаму.

Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин

У рандомізованому клінічному дослідженні Fabian TC, в якому порівнювалася ефективність іміпенему/циластатину та меропенему, взяли участь більше 600 пацієнтів. Іміпенем/циластатин був клінічно ефективним у 82,9 % пацієнтів, меропенем – у 86,2 % пацієнтів. Результати даного дослідження підтверджують, що іміпенем/циластатин є ефективною альтернативою меропенему для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин. Результати попереднього дослідження добре узгоджуються з результатами інших клінічних досліджень, в яких ефективність іміпенему/циластатину при лікуванні інфекцій шкіри та м'яких тканин склала 89-90 %.

Застосування іміпенему/циластатину у пацієнтів з інфекціями нижніх кінцівок, які страждають цукровим діабетом, було клінічно ефективним у 92 % пацієнтів в дослідженні Calandra GB. Введення 2 г іміпенему/циластатину в день впродовж 14 днів призвело до знищення 79 % збудників. Отже, результати клінічних досліджень підтверджують, що іміпенем/циластатин є високоефективним препаратом для лікування інфекцій шкіри та м'яких тканин.

Інфекції кісток і суглобів

Ефективність іміпенему/циластатину була досліджена при лікуванні остеомієліту. В дослідженні взяли участь 34 пацієнти, які застосовували від 2 до 4 г іміпенему/циластатину в середньому впродовж 32,5 днів. У 26 пацієнтів інфекції нижніх кінцівок були пов'язані з нещасними випадками та протезуванням, а у 19 з 34 пацієнтів захворювання було викликане більш ніж одним збудником. Клінічна ефективність іміпенему/циластатину (видужання/покращення стану) становила 74 %, неефективність лікування була пов'язана з нечутливими до іміпенему мікроорганізмами та неможливістю проведення адекватного хірургічного очищення рани. Отже, іміпенем/циластатин може ефективно використовуватися при ускладненому остеомієліті.

В дослідженні Freij вивчалася ефективність іміпенему/циластатину за участю 25 дітей віком від 5 місяців до 11,3 років з гострим остеомієлітом (n = 7), гнійним артритом (n = 11) та поєднанням обох захворювань (n = 7). Всі, крім одного пацієнта з остеомієлітом, що був викликаний *P. aeruginosa*, позитивно відповіли на лікування. Загалом лікування іміпенемом/циластатином добре переносилося, серед побічних ефектів відзначалися висип (n = 1), пронос (n = 1), тимчасове підвищення рівня аланін амінотрансферази (печінковий фермент) (n = 3). Іміпенем/циластатин безпечний та ефективний для початкового емпіричного лікування (лікування, яке починається до визначення збудника захворювання) інфекцій кісток та суглобів у педіатричних пацієнтів.

Септицемія

Ефективність іміпенему/циластатину вивчалася в клінічних дослідженнях, в які включали пацієнтів з різними інфекційними захворюваннями (внутрішньочеревні інфекції, інфекції нижніх дихальних шляхів, гінекологічні і післяпологові інфекції, інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин та ін.).

У дослідженні Egon L вивчалася ефективність іміпенему/циластатину при лікуванні бактеріємії різного походження. У дослідженні брало участь 135 пацієнтів з бактеріємією. Позитивний результат спостерігався у 90 % пацієнтів з бактеріємією, при цьому частка пацієнтів з загрозливими для життя інфекціями склала 61 %.

В іншому дослідженні порівнювали ефективність застосування іміпенему/циластатину та цефтазидиму у пацієнтів (n = 393) з бактеріємією, септицемією, інфекціями нижніх дихальних шляхів, інфекціями сечостатевої системи. В результаті лікування клінічна ефективність іміпенему/циластатину та цефтазидиму склала 64,5 % та 63 % відповідно.

У дослідженні Colardyn взяло участь 204 пацієнти з інфекціями нижніх дихальних шляхів, внутрішньочеревними інфекціями, септицемією, інфекціями сечостатевої системи. Пацієнти отримували лікування іміпенемом/циластатином (1000 мг/8 г) та меропенемом (1000 мг/8 г). Клінічна ефективність іміпенему/циластатину та меропенему становила 77 % та 76 % відповідно.

В іншому клінічному дослідженні порівнювали ефективність іміпенему/циластатину та цефотаксиму з гентаміцином у 337 пацієнтів з бактеріємією, викликаную гінекологічними інфекціями, септицемією, інфекціями нижніх дихальних шляхів та жовчовивідних шляхів, внутрішньочеревними інфекціями. Клінічна ефективність іміпенему/циластатину та цефотаксиму з гентаміцином склала 91 % та 86,3 %.

Отже, іміпенем/циластатин не поступається в ефективності іншим антибактеріальним засобам у пацієнтів з різними бактеріальними інфекціями.

Ендокардит

У дослідженні Dickinson вивчалася ефективність застосування іміпенему/циластатину у лікуванні пацієнтів з бактеріальним ендокардитом. 17 пацієнтів застосовували іміпенем/циластатин у дозі 500 мг/500 мг через кожні 6 годин. Середня тривалість лікування склала 29 днів. Всі пацієнти видужали і ніхто не потребував кардіохірургічних операцій. Іміпенем/циластатин є відносно безпечним та високоефективним у лікуванні стафілококового ендокардиту.

Нейтропенія, що супроводжується гарячкою

Результати декількох великих порівняльних клінічних досліджень підтверджують ефективність застосування іміпенему/циластатину у пацієнтів з нейтропенією, що супроводжується гарячкою (фебрильна нейтропенія).

Іміпенем/циластатин у дозі 50 мг/кг/добу був таким самим ефективним як і цефепім при монотерапії фебрильної нейтропенії у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Клінічна ефективність іміпенему/циластатину та цефепіму склала 72 % та 79 % відповідно, різниця між препаратами не була статистично достовірною.

Порівняння іміпенему/циластатину з цефтазидимом у дослідженні Freifeld AG показало, що монотерапія цими препаратами без модифікації лікування була ефективною у 66 % пацієнтів з фебрильною нейтропенією, які отримували іміпенем/циластатин та у 61 % пацієнтів групи цефтазидиму. При модифікуванні лікування (до основного лікування було додано антибіотик, противірусний або протигрибковий засіб) ефективність іміпенему/циластатину та цефтазидиму склала 99 % та 98 % відповідно.

За результатами інших досліджень іміпенем/циластатин був так само ефективним як і цефоперазон/сульбактам та амікацин/піперацилін при лікуванні різних інфекцій у онкологічних хворих з нейтропенією.

У рандомізованому клінічному дослідженні Nakane T була вивчена клінічна ефективність цефозопрану, меропенему, іміпенему/циластатину та цефепіму (контрольна група) у пацієнтів з фебрильною нейтропенією (n = 376). Частота клінічних відповідей для цефозопрану, меропенему та іміпенему/циластатину істотно не відрізнялася у порівнянні з цефепімом: цефозопран – 60 %, меропенем – 65 %, іміпенем/циластатин – 72 %, цефепім – 66 %.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

На сьогодні існує недостатньо даних щодо застосування іміпенему/циластатину пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

Застосування іміпенему/циластатину для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.

Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати препарат дітям віком до 1 року та дітям з порушеннями функцій нирок (креатинін сироватки > 2 мг/дл).

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

Важливі ідентифіковані фактори ризику

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
<p>Гіперчутливість (гостра тяжка алергічна реакція)</p>	<p>Відомі деякі клінічні та лабораторні дані, які вказують на часткову перехресну алергію між імпенемом/циластатином та іншими β-лактамними антибіотиками (група антибіотиків, які об'єднує наявність у структурі β-лактамного кільця), пеніцилінами та цефалоспорином. Тяжкі, іноді з летальним наслідком, реакції гіперчутливості (включаючи серйозну алергічну реакцію, яка починається дуже швидко та може призвести до смерті (анафілаксія) спостерігалися при застосуванні більшості β-лактамних антибіотиків.</p>	<p>Перед початком терапії препаратом слід ретельно вивчити історію хвороби пацієнта на наявність попередніх реакцій гіперчутливості до карбопенемів, пеніцилінів, цефалоспоринів, інших β-лактамних антибіотиків та інших алергенів. При виникненні будь-якої алергічної реакції прийом препарату слід негайно припинити і вжити відповідних заходів. Серйозні алергічні реакції вимагають невідкладної терапії.</p>
<p>Пронос, що викликаний застосуванням антибіотиків та/або псевдомембранозний коліт (гострий запальний процес в товстій кишці, що розвивається в результаті прийому антибіотиків)</p>	<p>При застосуванні майже всіх антибіотиків були зареєстровані такі ускладнення як пронос, що викликаний застосуванням антибіотиків та/або псевдомембранозний коліт; тяжкість проявів псевдомембранозного коліту може коливатися від легкої до такої, що загрожує життю.</p>	<p>Рекомендовано ретельно збирати історію хвороби пацієнта, оскільки про виникнення проносу, пов'язаного з <i>C. difficile</i>, повідомлялося і через 2 місяці після лікування антибактеріальними засобами. При виникненні проносу слід розглядати можливість припинення терапії імпенемом/циластатином і застосування специфічного лікування <i>Clostridium difficile</i> (мікроорганізм, токсини якого викликають дане ускладнення). Необхідно з обережністю призначати антибіотики хворим з шлунково-кишковими захворюваннями.</p>
<p>Застосування імпенему/циластатину пацієнтам зі зниженою функцією нирок</p>	<p>Імпенем/циластатин накопичується в організмі пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Можуть виникати побічні реакції з боку центральної нервової системи, якщо доза не коригується з огляду на функцію нирок.</p>	<p>Для пацієнтів з порушенням функції нирок необхідне коригування дози імпенему/циластатину.</p>

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Побічні реакції з боку центральної нервової системи	При застосуванні іміпенему/циластатину можуть виникнути побічні реакції з боку центральної нервової системи, наприклад безладне скорочення м'язів, сплутаність свідомості або судоми, особливо при перевищенні рекомендованих доз. Зазвичай подібні розлади реєструвалися у пацієнтів з ураженнями центральної нервової системи (наприклад, травмами головного мозку або нападами судом в анамнезі) та/або у пацієнтів із порушеною функцією нирок, у яких можливе накопичення препарату в організмі.	Необхідно суворо дотримуватися рекомендованих доз та лікувального режиму, особливо для пацієнтів з ураженнями центральної нервової системи та/або пацієнтів із порушеною функцією нирок. Якщо в процесі лікування препаратом виникають тремор (швидкі, ритмічні рухи кінцівок або тулуба), міоклонія (безладне скорочення м'язів) або судомні напади, пацієнти повинні пройти неврологічне обстеження з призначенням протисудомної терапії, якщо до цього вона не була призначена.
Порушення функції печінки	Під час лікування іміпенемом/циластатином слід ретельно контролювати функцію печінки через ризик виникнення побічних реакцій з боку печінки (печінкова недостатність, запальні захворювання печінки (гепатит)).	Пацієнтам з існуючими раніше захворюваннями печінки слід контролювати функцію печінки під час лікування іміпенемом/циластатином.
Побічні реакції з боку системи кровотворення	При застосуванні іміпенему/циластатину можуть виникнути побічні реакції з боку системи кровотворення, такі як підвищення кількості еозинофілів (клітини крові), зниження концентрації нейтрофілів, лейкоцитів, тромбоцитів (клітини крові), пригнічення функції кісткового мозку, гемолітична анемія (захворювання, що характеризуються масованим передчасним розпадом клітин крові, а саме еритроцитів).	Немає.
Побічні реакції з боку травного тракту, а саме гострий пронос з домішками крові (геморагічний коліт)	Під час лікування іміпенемом/циластатином може розвинути гострий геморагічний коліт.	Немає.

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Порушення органів слуху та рівноваги	При застосуванні іміпенему/циластатину можуть виникнути порушення органів слуху та рівноваги, а саме втрата слуху та запаморочення (вертиго).	Немає.
Психічні порушення	У пацієнтів, які застосовують іміпенем/циластатин, можуть спостерігатися психічні порушення, включаючи галюцинації та стани сплутаності свідомості.	Немає.
Порушення з боку серцево-судинної системи	При застосуванні іміпенему/циластатину можуть виникнути синюшний колір шкіри або слизових оболонок, прискорене серцебиття та раптове відчуття калатання серця.	Немає.
Застосування іміпенему/циластатину з ганцикловіром (синтетичний протівірусний препарат)	У пацієнтів, які застосовували ганцикловір разом з іміпенемом/циластатином для внутрішньовенного застосування, відмічалися судоми всього тіла (генералізовані судоми).	Іміпенем/циластатин з ганцикловіром можна застосовувати сумісно тільки у разі, коли очікувана користь від застосування переважає можливі ризики.
Застосування іміпенему/циластатину з вальпроєвою кислотою/натрію вальпроатом (лікарські засоби, які використовуються для лікування епілепсії, зняття м'язових судом різноманітного походження)	Були повідомлення про зниження рівня вальпроєвої кислоти у плазмі крові при сумісному застосуванні з карбапенемами (група антибактеріальних засобів до якої відноситься іміпенем), що може призвести до неадекватного протисудомного контролю і до раптових судом.	Не рекомендується одночасне застосування іміпенему та вальпроєвої кислоти/натрію вальпроату. Слід розглядати альтернативну антибактеріальну або протисудомну терапію.

Потенційні ідентифіковані фактори ризику

Ризик	Що відомо
Застосування іміпенему/циластатину з препаратами, які запобігають утворенню тромбів (антикоагулянти)	Одночасне застосування антибіотиків з варфарином (лікарський засіб, який запобігає утворенню тромбів) може збільшити його здатність розріджувати кров. Ризик може змінюватися залежно від типу інфекції, віку та загального стану пацієнта. При потребі комбінованого лікування необхідно контролювати показники згортання крові під час та деякий час після супутнього застосування антибіотиків з препаратами, які розріджують кров.
Репродуктивна токсичність (шкідливий вплив на статеву функцію, плодовитість, токсичний вплив на розвиток потомства)	У дослідженнях на вагітних мавпах спостерігалася репродуктивна токсичність. Потенційний ризик для людини не відомий.

Відсутня інформація

Ризик	Що відомо
Застосування у період вагітності	Застосування іміпенему/циластатину для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його під час вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для матері перевищує можливий ризик для плода.
Застосування дітям віком до 1 року	Оскільки недостатньо клінічних даних, то не рекомендовано застосовувати іміпенем/циластатин дітям віком до 1 року та дітям з порушеннями функцій нирок.
Застосування іміпенему/циластатину пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі (один з методів очищення крові)	На сьогодні існує недостатньо даних щодо застосування іміпенему/циластатину пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі, тому не рекомендується застосовувати його для лікування цієї категорії пацієнтів.

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

На всі ліки, що дозволені для медичного застосування, розроблені та затверджені інструкції для медичного застосування. Рутинні заходи з мінімізації ризиків – це заходи, що застосовуються для всіх лікарських засобів. Інструкція для медичного застосування – важливий інструмент мінімізації ризиків, оскільки являє собою контрольований і стандартизований формат інформування працівників з медичною, фармацевтичною освітою, пацієнтів щодо застосування лікарського засобу, містить інформацію щодо ризиків, а також рекомендації щодо їх мінімізації. Для Імібациду не заплановані додаткові заходи з мінімізації ризиків.

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

Проведення післяреєстраційних досліджень не заплановано.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
0.1	-	<p>Важливі ідентифіковані фактори ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Реакції гіперчутливості • Антибіотикасоційована діарея та або псевдомембранозний коліт • Застосування імipенему/циластатину у пацієнтів зі зниженою функцією нирок • Побічні реакції з боку центральної нервової системи • Порушення функції печінки • Застосування імipенему/циластатину з ганцикловіром • Застосування імipенему/циластатину з вальпроєвою кислотою/натрію вальпроатом <p>Важливі потенційні ризики:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування імipенему/циластатину з пероральними антикоагулянтами <p>Важлива відсутня інформація:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Застосування у період вагітності • Застосування дітям віком до 1 року • Застосування імipенему/циластатину пацієнтам, які перебувають на перитонеальному діалізі 	---
0.2	24.09.18	<p>До важливих ідентифікованих факторів ризику додано: побічні реакції з боку системи кровотворення, побічні реакції з боку травного тракту (геморагічний коліт), порушення органів слуху та рівноваги, психічні порушення, кардіальні порушення; до важливих потенційних ризиків: репродуктивна токсичність.</p>	<p>Зазначені фактори ризику внесені за рекомендацією ДЕЦ в рамках процедури реєстрації.</p>
1.0	01.08.2023	-	<p>ПУР переглянуто в зв'язку з процедурою перереєстрації. Було проведено аналіз поточних ризиків, наразі перелік важливих ризиків є актуальним і залишається в</p>

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
			попередній редакції.
1.1	27.12.2023	---	У зв'язку з доопрацюванням інструкції для медичного застосування відповідно до зауважень ДЕЦ від 26.12.2023 № 15535/16Ф допрацьовано відповідні розділи ПУР, додаток 2.
1.2	28.02.2024	---	У зв'язку з доопрацюванням інструкції для медичного застосування відповідно до зауважень ДЕЦ від 22.02.2024 № 2200/16Ф допрацьовано відповідні розділи ПУР, додаток 2.