

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

ЦИЛПЕН (CILPEN)

VI.2.1 Огляд епідеміології захворювання.

Імпіпенем/Циластатин – сучасний антибіотик, ефективний проти багатьох інфекцій.

1. Лікування інфекцій, викликаних чутливими до препарату мікроорганізмами, у дорослих і дітей від 1 року (внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентиляторасоційовану пневмонію); інтранатальні та післяпологові інфекції; ускладнені інфекції сечостатевої системи; ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин; інфекції кісток і суглобів).

- *Інфекції дихальних шляхів, до яких входить пневмонія* – гостре інфекційне запалення легень, яке виникає у повітряних міхурцях, що мають назву альвеоли. У здорової людини альвеоли наповнені повітрям і нормально функціонують під час дихання. А у хворого на пневмонію у альвеолах накопичуються слиз та рідина, які викликають біль при диханні та обмежують надходження кисню. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2011), пневмонія займає 3-є місце по частоті в структурі причин смерті і 1-е місце в структурі причин інфекційних хвороб. Частота несприятливих наслідків у пацієнтів старше 60 років при наявності супутніх захворювань і/або тяжкому перебігу пневмонії досягає 15-50% (http://health-ua.com/stati/inf_zabolevaniya/antibiotikoterapiya-negospitalnoy-pnevmonii-u-patsientov-starshego-vozrasta.html).
- *Ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин*, такі як фурункул, карбункул, абсцес, флегмона, панарицій – гостре гнійне запалення, може призвести до порушення захисного бар'єру, проникнення і поширення інфекції на інші органи та системи, що збільшить небезпеку різних тяжких ускладнень.
- *Ускладнені інфекції сечовивідних шляхів*, у тому числі *пієлонефрит* - це інфекції, що викликають порушення в нирках або сечових шляхах, що призводить до тяжких порушень здоров'я. Зустрічались такі симптоми, як порушення сечовипускання (дизурія), біль у боці, хворобливість в реберно-хребетному куті, надлобковий біль і лихоманка (http://health-ua.com/stati/inf_zabolevaniya/obzor-rekomendatsiy-evropeyskogo-obshhestva-urologov-eau-2014-g-po-diagnostike-i-lecheniyu-infektsiy-mochevyivodyashhih-putey-assotsirovannyih-s-urologicheskimi-rasstroystvami.html).
- *Захворювання органів черевної порожнини* служать найбільш (до 80%) частою причиною різних форм *перитоніту*, який представляє собою вилив вмісту кишківника (найчастіше) через пошкодження в черевну порожнину, і як наслідок запалення всіх внутрішніх органів черевної порожнини. Може призводити до летального випадку.
- *Інфекції кісток і суглобів*. Під інфекційним ураженням кісток лікарі зазвичай мають на увазі остеомієліт. Таке захворювання поширюється на будь-які кістки, викликає тяжкі ураження і призводить до інвалідації пацієнта.

2. *Септицемія*. Сепсис – тяжке порушення здоров'я, що призводить до відмови органів. У 63,2% випадків сепсис виникає внаслідок внутрішньолікарняних інфекцій. Сепсис несе велику загрозу життю хворого. Сепсис може бути результатом бактеріального зараження з нагноєння, але досить часто причини залишаються нез'ясованими. Сепсис може перебігати гостро, іноді блискавично (коли смерть настає упродовж декількох годин або діб) або хронічно (<https://uk.wikipedia.org/wiki/Сепсис>).

3. *Інфекційний ендокардит* – захворювання яке пошкоджує серце, що супроводжується швидким розвитком недостатності серцевих клапанів та загрозою емболії (повного перекриття судини). Захворювання зустрічається відносно рідко (1-6 випадків на 100 тис. населення в рік), проте останнім часом, незважаючи на розробку і впровадження нових антибіотиків, відзначається збільшення частоти випадків ендокардиту. До загальних симптомів відносять лихоманку, озноб, пітливість, слабкість і нездужання, втрату апетиту, зниження маси тіла.

Лихоманка є найбільш частим симптомом і спостерігається у 85-90% хворих (<http://health-ua.com/article/15847-infekcionnyj-endokardit>).

4. Лікування пацієнтів із нейтропенією і пропасницею при підозрі на бактеріальну інфекцію.

Фебрильна нейтропенія, яку називають «нейтропенічною гарячкою» - загрозливий стан, що раптово і гостро розвивається у хворих зі зниженням числа циркулюючих в крові спеціальних клітин (нейтрофілів) нижче $500/\text{мм}^3$. Фебрильна нейтропенія найчастіше розвивається на тлі або незабаром після хіміотерапії з приводу лейкозів, рідше після інтенсивних режимів хіміотерапії з приводу інших злоякісних новоутворень і ще рідше на тлі нейтропенії з іншої причини: після променевої терапії, кондиціонування перед трансплантацією кісткового мозку та ін. При цьому, оскільки при такому критичному зниженні числа нейтрофілів запальна реакція організму на інфекцію різко пригнічена, швидко виявити осередок інфекції, причину підвищення температури, не представляється можливим.

(<https://empendium.com/ru/chapter/B33.II.22.2.5.>).

VI.2.2 Резюме результатів лікування.

Клінічні дослідження для оцінки ефективності і безпеки застосування ЛЗ ЦИЛПЕН, порошок для розчину для інфузій, 500 мг/500 мг; по 1 г порошку у флаконах з безбарвного скла, по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ACS DOBFAR S.p.A. Italy) не проводилися, оскільки даний препарат є генериком (генерик - це відтворений препарат, який є аналогом вже зареєстрованого оригінального лікарського засобу). Дані доступної медичної літератури вважаються достатніми для проведення оцінки безпеки ЛЗ засобу ЦИЛПЕН, порошок для розчину для інфузій, 500 мг/500 мг; по 1 г порошку у флаконах з безбарвного скла, по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ACS DOBFAR S.p.A.. Italy) в рамках запропонованих терапевтичних показань.

- Проведено дослідження ефективності іміпенему/циластатину в якості лікування 55 пацієнтів з нейтропенією (58 епізодів лихоманки) після невдачі лікування першою лінією антибактеріальної терапії. Успішне лікування антибіотиками визначалося як усунення всіх ознак, симптомів і мікробіологічних доказів інфекції при застосуванні одного іміпенему/циластатину. 25 з 58 епізодів (43%) були класифіковані як успіх, 6 епізодів (10%) як початкова відповідь, але режим антибіотикотерапії повинен був бути змінений (додано амфотерицин В) і 27 епізодів (47%) як невдалі. Всі пацієнти вижили протягом перших 72 годин після зміни терапії на іміпенем/циластатин. Один пацієнт повинен був припинити введення через шкірну висипку. Тож, використання іміпенему/циластатину в лікуванні другої лінії було безпечним і ефективним

(<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00134796/full?highlightAbstract=imipenem%7Ccilastatin>).

- Ефективність препарату іміпенем/циластатин порівнювали з ефективністю тобраміцину з метронідазолом для лікування пов'язаних з апендицитом інфекцій черевної порожнини у дітей. 218 пацієнтів у віці від 2,5 до 16,8 років, госпіталізовані для хірургічного втручання через підозру на гострий апендицит (апендектомія), та були розподілені на 5 груп лікування. Перфорація (розрив апендиксу) спостерігався у 54 (33,8%) з 160 випадків з апендицитом. Всі пацієнти відповіли позитивно на лікування. Інфекція в рані відбувалася у 15 зі 125 (12,0%) пацієнтів без передопераційної антибактеріальної терапії та у 5 з 83 (6,0%) з тих, хто отримував іміпенем передопераційно. С-реактивний білок (ознака наявності запалення в організмі) значно знижувався у пацієнтів з перфорованим апендицитом, яким вводили іміпенем, ніж у пацієнтів, які отримували тобраміцин і метронідазол (58,2 мг/л проти 89,4 мг/л, $P < 0,05$ в третій післяопераційний день). Іміпенем/циластатин був щонайменше настільки ж ефективним і економічно порівняним, як тобраміцин і метронідазол для лікування пов'язаних з апендицитом інфекцій у дітей.

(<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00084945/full?highlightAbstract=imipenem%7Ccilastatin>).

VI.2.3 Невідомі дані щодо ефективності лікування.

При застосуванні ЛЗ ЦИЛПЕН, порошок для розчину для інфузій, 500 мг/500 мг; по 1 г порошку у флаконах з безбарвного скла, по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ACS DOBFAR S.p.A.. Italy), існують невідомі дані щодо ефективності лікування у таких групах пацієнтів:

- *Діти до 1 року або діти з порушеною нирковою функцією*: немає даних щодо ефективності та безпеки застосування іміпенему дітям до 1 року та дітям із порушенням функцій нирок, тому препарат не слід призначати цій категорії пацієнтів.

- *Вагітні та жінки, які годують груддю*: дані щодо застосування іміпенему вагітним жінкам відсутні або їх кількість обмежена.

- *Пацієнти 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.

VI.2.4 Резюме проблем безпеки.

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Серйозні алергічні реакції, включаючи смертельні реакції гіперчутливості	<p>Властиві для багатьох лікарських засобів, розвиваються дуже швидко і можуть становити загрозу життю.</p> <p>Анафілактичний шок розвивається рідко та представляє собою дуже швидкий набряк обличчя та шиї, припинення дихання, холодний піт, падіння кров'яного тиску, втрату свідомості.</p> <p>Тяжкі алергічні реакції дуже небезпечні та можуть призвести до летального випадку.</p>	<p>Існують.</p> <p><i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики та лідокаїн у минулому.</i></p> <p>З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя.</p> <p>Не слід перевищувати рекомендовані дози препарату.</p> <p>При перших ознаках алергічної реакції введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус: препарат відпускається тільки за рецептом.</i></p>
Тяжкі шкірні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона	<p>Серйозні шкірні реакції проявляються виникненням набряклих висипів на шкірі, що злушчуються. Це супроводжується сильним болем і наявністю ділянок шкіри, яка відмирає.</p> <p>Може призвести до серйозних порушень здоров'я, аж до летального випадку.</p>	<p>Існують.</p> <p><i>Пацієнту не можна застосовувати лікарський засіб при алергічних реакціях на антибіотики у минулому.</i></p> <p>З обережністю призначають препарат хворим з алергічними реакціями, що виникали впродовж життя.</p> <p>При перших ознаках алергічної реакції введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус: препарат відпускається тільки за рецептом.</i></p>
Ризик антибіотик-асоційованого	Псевдомембранозний коліт - рідкісне, але досить небезпечне	<p>Існують.</p> <p><i>Пацієнту не можна застосовувати</i></p>

<p>коліту та псевдомембранозного коліту</p>	<p>захворювання, що викликається бактерією в кишківнику. Прояви хвороби різноманітні, найчастіше у хворих є тривала діарея, ознаки отруєння організму токсинами, біль в животі і зміни показників у крові. Псевдомембранозний коліт виникає рідко.</p>	<p><i>ЛЗ при захворюваннях кишківника у минулому (особливо неспецифічний виразковий коліт).</i></p> <p>При перших ознаках та проявах захворювання, введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
<p>Розвиток судом при сумісному застосуванні з ганцикловіром або вальпроевою кислотою</p>	<p>Виникають дуже рідко. Судоми – це неконтрольовані скорочення м'язів всього тіла, що супроводжуються втратою свідомості та нанесення травм самому собі. Є серйозним побічним ефектом та може призвести до тяжких наслідків.</p>	<p>Існують. Перед застосуванням препарату слід повідомити лікаря про вживання будь-яких інших лікарських засобів.</p> <p>При виникненні судом негайно припинити введення препарату і звернутись до лікувальної установи.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
<p>Тяжкі порушення нервової системи</p>	<p>Виникають дуже рідко. Можуть виникати: судоми, тремтіння, зниження чутливості кінцівок. Становить загрозу здоров'ю та життю хворого.</p>	<p>Існують. При перших небажаних проявах введення препарату негайно припинити, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
<p>Тяжкі порушення з боку крові</p>	<p>Виникають зсуви клітин крові, що несуть загрозу здоров'ю та життю людини. Одним з таких порушень є тромбоцитопенія - стан, що характеризується зниженням кількості тромбоцитів, що супроводжується підвищеною кровоточивістю і проблемами із зупинкою кровотеч. Виникає внаслідок порушення процесу склеювання клітин крові, що відповідають за її згортання (тромбоцити). При пошкодженні кров тече довше та швидше. Це особливо небезпечно при проведенні операцій. Може призвести до серйозних порушень здоров'я, аж до летального випадку.</p>	<p>Існують. Моніторування стану пацієнта, контроль картини крові.</p> <p>У разі появи таких проявів слід негайно припинити введення препарату, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом</p>
<p>Тяжкі порушення печінки</p>	<p>Дуже часто у пацієнтів, що отримують іміпенем/циластатин спостерігається порушення функцій печінки, що</p>	<p>Існують. У разі виникнення таких побічних реакцій як нудота, блювання, сухість у роті, біль у правому підребер'ї слід</p>

	супроводжується припиненням виділення жовчі та саморуйнуванням клітин жовчного міхура. Є серйозним наслідком для здоров'я людини.	якомога швидше сповістити лікаря. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом
Застосування у пацієнтів з порушеною функцією нирок	Порушення функції нирок - враховуючи, що токсичні речовини в основному виводяться нирками це може призвести до серйозних порушень здоров'я, аж до летального випадку. Цефуроксим виводиться нирками. Повідомляється про випадки інтерстиціального нефриту, випадки небажаного впливу на функцію нирок при поєднанні препаратів хворими, які отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід, або аміноглікозидними антибіотиками.	Існують. Функцію нирок необхідно контролювати у хворих які отримують лікування сильнодіючими діуретиками, такими як фуросемід або аміноглікозидними антибіотиками так само, як у хворих літнього віку, а також у пацієнтів з нирковою недостатністю У разі появи вищеписаної симптоматики слід негайно припинити введення препарату, зв'язатися з лікарем або звернутися до лікувального закладу. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Відомі дані
Взаємодія з антикоагулянтами, особливо варфарином	При одночасному застосуванні іміпенему/цилостатину з препаратами, що розріджують кров можливо виникнення кровотеч. Це може становити загрозу здоров'ю і життю пацієнта. Перед застосуванням препарату слід повідомити лікаря про вживання будь-яких інших лікарських засобів. При виникненні кровотечі негайно припинити введення препарату і звернутись до лікувальної установи. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.

ВІДСУТНІСТЬ ІНФОРМАЦІЇ

Ризик	Відомі дані
Застосування у дітей до 1 року	Оскільки недостатньо клінічних даних, не рекомендовано застосовувати препарат ЦИЛПЕН дітям віком до 1 року та дітям з порушеннями функцій нирок. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування у пацієнтів 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. <i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.
Застосування у період вагітності або годування	Застосування препарату для лікування вагітних жінок належним чином не вивчене, тому призначати його у період вагітності можна тільки у разі, якщо очікувана користь для вагітної перевищує можливий ризик для плода.

груддю	<p>Період годування груддю. Іміпенем та циластатин екскретуються в невеликих кількостях у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату в період годування груддю, годування груддю слід припинити.</p> <p><i>Регуляторний статус:</i> препарат відпускається тільки за рецептом.</p>
--------	---

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

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЦИЛПЕН, порошок для розчину для інфузій, 500 мг/500 мг; по 1 г порошку у флаконах з безбарвного скла, по 1 або 10, або 50 флаконів у пачці (виробництво з продукції *in bulk* фірми-виробника ACS DOBFAR S.p.A.. Italy) надає лікарям, фармацевтам і іншим фахівцям сфери охорони здоров'я детальну інформацію про спосіб застосування даного препарату, ризики і рекомендації по їх мінімізації.

Для даного генерика не рекомендовані будь-які додаткові заходи з мінімізації ризиків.

VI.2.6 План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційний період).

Для даного лікарського засобу не планується проведення досліджень в післяреєстраційний період.

ПЕРЕЛІК ДОСЛІДЖЕНЬ В ПЛАНІ ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНОГО РОЗВИТКУ.

Даний розділ не передбачений в поточній версії ПУР.

ДОСЛІДЖЕННЯ, ЯКІ Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ.

Жодне з вищезгаданих досліджень не є умовою реєстраційного свідоцтва.

VI.2.7 Зведена таблиця змін до Плану управління ризиками.

Дата затвердження	Версія	Проблема безпеки/Причина змін	Коментар
31.10.2019	1.0	<p>Вперше розроблений ПУР, Реєстрація ЛЗ.</p> <p><i>Важливі ідентифіковані ризики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Серйозні алергічні реакції, включаючи смертельні реакції гіперчутливості. - Тяжкі шкірні реакції, включаючи токсичний епідермальний некроліз та синдром Стівенса-Джонсона. - Ризик антибіотик-асоційованого коліту та псевдомембранозного коліту. - Розвиток судом при сумісному застосуванні з ганцикловіром або вальпроєвою кислотою. - Тяжкі порушення нервової системи. - Тяжкі порушення з боку крові. - Тяжкі порушення печінки. <p>- Застосування у пацієнтів з порушеною функцією нирок.</p> <p><i>Важливі потенційні ризики:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Взаємодія з антикоагулянтами, особливо варфарином. <p><i>Відсутність інформації:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Застосування у дітей до 1 року. 	<p>Затверджено. Наказ МОЗ України №2205 від 31.10.2019</p>

		-Застосування у пацієнтів на перитонеальному діалізі. - Застосування у період вагітності або годування груддю.	
29.11.2023	1.1	Оновлено ПУР у зв'язку з перереєстрацією ЛЗ. Зміна версії ПУР не потребувала зміни ризиків. Оновлення тексту ПУР згідно поточним стандартам оформлення.	Не затверджено.
21.03.2024	1.2	У відповідь на зауваження експерта, скориговано розділ 1.2 та додаток 2. У зв'язку із внесенням змін до ІМЗ ЛЗ, скориговано розділи/частини ПУР I, V, VI. Зміна версії ПУР не потребувала зміни ризиків.	Не затверджено.