

## **Część VI: Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla produktu:**

### **Imipenem + Cilastatin AptaPharma, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji**

#### **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma przeznaczone do publicznej wiadomości**

W związku z tym, że niniejszy wniosek jest składany zgodnie z art. 10 ust. 1 dyrektywy europejskiej 2001/83/WE, z późniejszymi zmianami, podsumowanie planu zarządzania ryzykiem przeznaczone do publicznej wiadomości powinno opierać się na podsumowaniu dla produktu referencyjnego.

Poniższe podsumowanie zostało przygotowane na podstawie podsumowania dotyczącego produktu Tienam oraz piśmiennictwa.

##### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

###### **Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne**

Zakażenia wewnątrzbrzuszne są wywoływane przez drobnoustroje, zazwyczaj bakterie lub grzyby, znajdujące się w jamie brzusznej. Zakażenia wewnątrzbrzuszne pozostają jednym z głównych wyzwań w chirurgii ogólnej i obejmują wszystkie rodzaje bakteryjnego zapalenia otrzewnej, ropnie wewnątrzbrzuszne oraz zakażenia narządów jamy brzusznej. Powikłane zakażenia wewnątrzbrzuszne pozostają istotną przyczyną zachorowalności i często wiążą się z niekorzystnymi prognozami klinicznymi, szczególnie u pacjentów z grup wysokiego ryzyka. Współczynnik ogólnej śmiertelności wynosi 7,6% (Sartelli, 2013).

###### **Ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne zapalenie płuc i respiratorowe zapalenie płuc**

Szpitalne zapalenie płuc (ang. hospital-acquired pneumonia, HAP) i respiratorowe zapalenie płuc (ang. ventilator-associated pneumonia, VAP) stanowią łącznie najczęstszą przyczynę śmierci wśród wszystkich zakażeń szpitalnych, ze współczynnikiem śmiertelności sięgającym 33%. Międzynarodowa zapadalność oraz częstość występowania szpitalnego zapalenia płuc są podobne do tych w Stanach Zjednoczonych, przy porównywalnych wskaźnikach dotyczących zakażenia wywołanych przez mikroorganizmy. Szpitalne zapalenie płuc najczęściej rozwija się u pacjentów w podeszłym wieku, jednak może wystąpić u osób w każdym wieku. Intubacja i oddech wspomagany omijają normalne mechanizmy obronne gospodarza, zwiększając podatność pacjentów z respiratorowym zapaleniem płuc (VAP) na zakażenie. Ponadto szpitalne zapalenie płuc (HAP)/VAP, które rozwija się na oddziałach intensywnej opieki medycznej (OIOM), wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością, ponieważ tacy pacjenci są już ciężko chorzy (BA Cunha, 2001).

###### **Zakażenia śród- i poporodowe**

Zakażenia poporodowe pozostają ważną przyczyną zachorowalności i umieralności matek. Zakażenia poporodowe rozwijają się u znacznej liczby kobiet (1% do 7%). Najczęstszą przyczyną zakażenia poporodowego jest zapalenie błony śluzowej i mięśniowej macicy, ale mogą również wystąpić zakażenia piersi, dróg moczowych, nacięcia krocza, rany chirurgicznej lub dróg oddechowych. Zidentyfikowano wiele czynników ryzyka zakażeń śród- i poporodowych, które dotyczą zdarzeń śródporodowych, współistniejących zakażeń narządów płciowych, ogólnego ryzyka zakażenia i ryzyka śródoperacyjnego (Gravett, M, 2008).

###### **Powikłane zakażenia układu moczowego**

Wszystkie osoby są podatne na zakażenia układu moczowego, jednak rozpowszechnienie tych zakażeń różni się w zależności od wieku, płci i niektórych czynników predysponujących. Zakażenia dróg moczowych są najczęstszymi zakażeniami bakteryjnymi u kobiet. Występują one najczęściej w wieku od 16 do 35 lat, przy czym 10% kobiet ulega zakażeniom corocznie, a 60% w pewnym okresie życia. Nawroty są powszechne, a u prawie połowy osób w ciągu roku występuje drugie zakażenie. Częstość bakteriomoczu wzrasta z wiekiem, wahając się od dwóch do siedmiu procent u kobiet w wieku rozrodczym i sięgając 50% u kobiet w podeszłym wieku (John S., 2016).

## Powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Zakażenia skóry i tkanek miękkich (ang. skin and soft tissue infections SSTI) są częste, a powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich stanowią bardziej skrajny koniec tego spektrum klinicznego, obejmując szeroki zakres prezentacji klinicznych takich jak głębokość umiejscowienia zakażenia, konieczność interwencji chirurgicznej, obecność ogólnoustrojowych objawów posocznicy, obecność chorób współistniejących powodujących powikłania, towarzysząca neutropenia, towarzyszące niedokrwienie, martwica tkanek, oparzenia i ukąszenia. *Staphylococcus aureus* stanowi najczęstszą przyczynę zakażeń skóry i tkanek miękkich na wszystkich kontynentach, chociaż nie można dokładnie przewidzieć epidemiologii pod względem szczepów wywołujących zakażenie i wrażliwości na antybiotyki. Epidemiologia pozaszpitalnych i szpitalnych zakażeń szczepami stale się zmienia, co stanowi wyzwanie przy wyborze empirycznej antybiotykoterapii. Wytwarzanie toksyn, szczególnie leukocydyny Panton-Valentine, może dodatkowo pogłębiać złożoność stanu wywołanego zakażeniem. Zakażenia wielobakteryjne wywołane bakteriami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi oraz beztlenowcami mogą występować w pobliżu odbytnicy lub narządów płciowych oraz w oparzeniach i zakażeniach stopy cukrzycowej (MS Dryden, 2010).

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Imipenem/cylastatynę porównywano z tygecykliną (inny antybiotyk) w leczeniu powikłanych zakażeń wewnątrzbrzusznych (825 pacjentów). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była odpowiedź kliniczna podczas wizyty kontrolnej po leczeniu (14-35 dni po terapii). Imipenem/cylastatyna jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją monoterapii u pacjentów z powikłanymi zakażeniami wewnątrzbrzuszными o porównywalnej skuteczności do tygecykliny. Imipenem/cylastatynę porównywano z dorypenemem w leczeniu respiratorowego zapalenia płuc (VAP) (531 pacjentów) oraz z cefepimem w leczeniu szpitalnego zapalenia płuc (209 pacjentów). W badaniach oceniano kliniczne wskaźniki wyleczenia i odpowiedzi. Stwierdzono, że dorypenem był klinicznie nie gorszy od imipenemu/cylastatyny. Wskaźniki odpowiedzi klinicznej wynosiły 70% u pacjentów otrzymujących cefepim i 74% u pacjentów otrzymujących imipenem/cylastatynę. Podczas porównania imipenemu/cylastatyny i moksalaktamu w leczeniu zakażeń ginekologicznych (59 pacjentek), 93% chorych leczonych imipenemem/cylastatyną i 90% chorych leczonych moksalaktamem uzyskało korzystne rezultaty kliniczne w tych zakażeniach ginekologicznych. Imipenem/cylastatynę porównywano z piperacyliną/tazobaktamem w leczeniu ostrego niepowikłanego odmiedniczkowego zapalenia nerek i powikłanego zakażenia dróg moczowych. Sukces kliniczny odnotowano u 83% pacjentów leczonych piperacyliną/tazobaktamem w porównaniu do 80% pacjentów leczonych imipenemem/cylastatyną po upływie 5-9 dni od antybiotykoterapii. Sukces mikrobiologiczny we wczesnym okresie obserwacji wynosił 57,8% dla piperacyliny/tazobaktamu i 48,6% dla imipenemu/cylastatyny. W leczeniu zakażeń skóry i tkanek miękkich (SSTI) imipenem/cylastatynę porównywano z meropenemem (1076 pacjentów). Wskaźnik odpowiedzi klinicznej wynosił 85,6% u pacjentów z cukrzycą (ang. diabetes mellitus, DM) otrzymujących meropenem i 72,4% u osób otrzymujących imipenem/cylastatynę; w przypadku pacjentów bez cukrzycy, wskaźniki te wynosiły odpowiednio 86,6% i 89,0%.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania imipenemu/cylastatyny u dzieci w wieku poniżej 1 roku oraz u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl). W przypadku dzieci w wieku > 1 roku zalecana dawka to 15/15 lub 25/25 mg/kg/dawkę, podawana co 6 godzin.

Nie ma również wystarczających danych dotyczących stosowania imipenemu/cylastatyny u kobiet w ciąży i karmiących piersią. Ponieważ badania na zwierzętach dotyczące reprodukcji nie zawsze pozwalają przewidzieć reakcję u człowieka, lek ten należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Ważne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Nadwrażliwość/reakcje alergiczne na imipenem/cylastatynę (Nadwrażliwość/reakcje anafilaktyczne)	Podobnie jak w przypadku wszystkich antybiotyków beta-laktamowych, zgłaszano ciężkie i czasami śmiertelne reakcje nadwrażliwości. Lek ten może wywoływać ciężki rodzaj reakcji alergicznej zwanej anafilaksją. Anafilaksja może być zagrażającą życiu reakcją alergiczną i wymaga natychmiastowej pomocy lekarskiej.	Należy przerwać stosowanie tego leku i natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią problemy z oddychaniem, trudności w połykaniu lub obrzęk dłoni, twarzy lub ust podczas stosowania tego leku.
Interakcje leków z kwasem	Stężenie kwasu walproinowego	Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu kwasu

walproinowym	we krwi może spaść poniżej zakresu terapeutycznego po jednoczesnym podaniu z imipenemem/cylastatyną.	walproinowego lub walproinianu sodu (stosowane w leczeniu padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej, migreny i schizofrenii). Lekarz zdecydował, czy należy stosować produkt Imipenem + Cilastatin AptaPharma w skojarzeniu z tymi lekami.
Rzekomobłoniaste zapalenie jelita grubego	Donoszono o występowaniu zapalenia jelita grubego związanego z antybiotykami oraz rzekomobłoniastego zapalenia jelita grubego w przypadku niemal wszystkich antybiotyków, w tym imipenemu i cylastatyny, o stopniu nasilenia od łagodnego do zagrażającego życiu.	Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi ból lub skurcze żołądka, ciężka biegunka lub stolce z obecnością krwi. Nie należy leczyć biegunki bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.
Nagła aktywność elektryczna w mózgu (Napady padaczkowe)	Podczas leczenia karbapenemami, w tym imipenem i cylastatyną, rzadko zgłaszano drgawki. Podczas przyjmowania tego leku u niektórych pacjentów mogą występować drżenia lub drgawki.	Jeśli u pacjenta występowały w przeszłości napady padaczkowe i przyjmuje on leki przeciwdrgawkowe, należy kontynuować ich stosowanie, o ile lekarz nie zaleci inaczej.

#### Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje
Toksyczny wpływ na wątrobę	Podczas leczenia imipenemem i cylastatyną zgłaszano toksyczne działanie na wątrobę, takie jak zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby.

#### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie w okresie ciąży i laktacji	Ważne jest, aby przed otrzymaniem produktu Imipenem + Cilastatin AptaPharma powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, karmi piersią lub zamierza karmić piersią. Produkt Imipenem + Cilastatin AptaPharma nie był badany u kobiet w ciąży. Produktu Imipenem + Cilastatin AptaPharma nie należy stosować w okresie ciąży, o ile lekarz nie zdecyduje, że potencjalne korzyści uzasadniają potencjalne ryzyko dla rozwijającego się dziecka. Niewielkie ilości tego leku mogą przenikać do mleka matki i wpływać na dziecko. Lekarz zdecyduje, czy należy stosować produkt Imipenem + Cilastatin AptaPharma w czasie karmienia piersią.
Stosowanie u pacjentów w wieku < 1 roku życia	Nie zaleca się stosowania produktu Imipenem + Cilastatin AptaPharma u dzieci w wieku poniżej 1 roku oraz u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.
Wpływ na płodność	Nie ma dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu leczenia imipenemem i cylastatyną na płodność u mężczyzn lub kobiet.

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

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która szczegółowo informuje lekarzy, farmaceutów oraz inne osoby wykonujące zawód medyczny jak stosować lek oraz o zagrożeniach i zaleceniach mających na celu ich minimalizację. Skrócona wersja ChPL w języku niefachowym jest dostępna w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Środki przedstawione w tym dokumencie noszą nazwę rutynowych środków zmniejszających ryzyko.

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta dla produktu Imipenem + Cilastatin AptaPharma będą aktualizowane zgodnie z odpowiednimi informacjami produktu referencyjnego.

Ten lek nie wymaga dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

#### **VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po dopuszczeniu do obrotu**

#### **VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**