

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ilość stron tekstu oryginalnego w j. angielskim: 79

---

---

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji  
Substancja czynna: imipenem jednowodny i cylastatyna sodowa

**Plan zarządzania ryzykiem (RMP) w świetle przepisów unijnych**

3 grudnia 2013 r.

---

*Wersja 02 z 3 grudnia 2013 r.*

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
Lista skrótów .....	<b>4</b>
OPIS PRODUKTU .....	<b>5</b>
CZEŚĆ I: OGÓLNE DANE O PRODUKCIE.....	<b>6</b>
CZEŚĆ II: SPECYFIKACJE BEZPIECZEŃSTWA .....	<b>10</b>
Moduł SV    Doświadczenia/dane zebrane po rejestracji produktu .....	10
Moduł SVII    Zidentyfikowane i potencjalne ryzyka .....	10
SVII.4    Zidentyfikowane i potencjalne interakcje .....	10
Moduł SVIII    Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu .....	11
Część III: Opis systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PV) .....	<b>12</b>
III.1 Względy bezpieczeństwa oraz przegląd planowanych działań w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii .....	13
Część IV: Plan prowadzenia porejestracyjnych badań skuteczności .....	<b>14</b>
CZEŚĆ V: KROKI PODEJMOWANE W CELU OGRANICZENIA RYZYKA .....	<b>15</b>
V.1 Kroki podejmowane w celu ograniczenia ryzyka w podziale na grupy ryzyka (bezpieczeństwa) 15	
V.2 Niesprawdzenie się kroków podjętych w celu ograniczenia ryzyka (jeżeli dotyczy) .....	35
V.3 Podsumowanie kroków przyjętych w celu ograniczenia ryzyka.....	35
CZEŚĆ VI: PODSUMOWANIE DZIAŁAŃ W PLANIE ZARZĄDZANIA RYZYKIEM... 43	
VI.1 Elementy tabeli podsumowania w EPAR .....	43
VI.1.1 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa.....	43
VI.1.2 Tabela obecnie prowadzonych oraz planowanych dodatkowych badań w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uwzględnionych w Opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii .....	43
VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności działania produktu po wprowadzeniu do obrotu	43
VI.1.4 Podsumowanie tabeli środków minimalizacji ryzyka.....	44
VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego przeznaczone do publicznej wiadomości .....	51
VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby .....	51
VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia.....	52
VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia .....	52
VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania .....	52
VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń.....	55

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.....	58
VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym.....	58
Materiały źródłowe .....	<b>59</b>
<b>CZEŚĆ VII: ANEKSY.....</b>	<b>60</b>
Aneks 1: Powiązania pomiędzy EU-RMP a EudraVigilance/EPITT .....	62
Aneks 2: Proponowane teksty Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania .....	62
Aneks 3: Status pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w innych państwach .....	89
Aneks 4: Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań klinicznych .....	89
Aneks 5: Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań farmakoepidemiologicznych .....	89
Aneks 6: Protokoły proponowanych i trwających badań w części III RMP .....	89
Aneks 7: Formularze zgłaszania specyficznych reakcji niepożądanych .....	89
Aneks 8: Protokoły dla proponowanych oraz obecnie trwających badań w części IV RMP.....	89
Aneks 9: Podsumowanie najnowszych dostępnych raportów z badań dla RMP w części III-IV ...	89
Aneks 10: Szczegóły proponowanych działań minimalizacji dodatkowego ryzyka.....	89
Aneks 11: Modelowe raporty w materiale przedstawionego fachowemu personelowi ochrony zdrowia i pacjentom w języku angielskim .....	90
Aneks 12: Inne dane pomocnicze.....	90

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lista skrótów

ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
CIL	Cylastatyna
CNS	Ośrodkowy układ nerwowy
dl	Decylitr
EEA	Europejski Obszar Gospodarczy
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające
EU	Unia Europejska
G	Gram
GVP	Dobra praktyka w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
HCP	Fachowy personel ochrony zdrowia (służb medycznych)
ICSR	Raport dotyczący bezpieczeństwa indywidualnych przypadków
IMP	Imipenem
IMP/CIL	Imipenem/Cylastatyna
INN	Międzynarodowa Nazwa Niezastrzeżona
INR	Międzynarodowy współczynnik znormalizowany
IV	Dożylny
Kg	Kilogram
MA	Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
MAH	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu
mg	Miligram
PIL	Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika
PMS	Badania leku po wprowadzeniu do obrotu
PSUR	Raport okresowy o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych
PV	System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii
RMP	Plan zarządzania ryzykiem
QPPV	Osoba wykwalifikowana sprawująca nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii
SmPC	Charakterystyka Produktu Leczniczego
SOP	Standardowa procedura operacyjna
US	Stany Zjednoczone Ameryki

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1****1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO****1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO****OPIS PRODUKTU**

Substancja(e) czynna/e (INN lub ogólnie przyjęta nazwa):	Imipenem jednowodny i cylastatyna sodowa
Grupa farmakoterapeutyczna (Kod ATC):	J01DH51
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego posiadającego pozwolenie na dopuszczenie do obrotu lub wnioskodawcy:	PharmaLex GmbH Joseph-Meyer-Strasse 13-15 D-68167 Mannheim NIEMCY Tel. +496211815380 Faks +4962118153820
Liczba produktów leczniczych objętych RMP:	1
Produkty (lub produkt) stanowiące przedmiot dokumentu (nazwy(a) handlowa/markowa):	Imipenem/Cilastatin IV, 500 mg/500 mg, proszek do sporządzania do infuzji

Okres gromadzenia danych dla niniejszej procedury zarządzania ryzykiem upływa  
Data ostatecznego wpisu

29 Listopada 2012r. Wersja numer 02  
3 grudnia 2013r.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**CZĘŚĆ I: OGÓLNE DANE O PRODUKCIE****Informacje administracyjne na temat RMP**

<b>Część</b>	<b>Moduł/Aneks</b>	<b>Data ostatniej aktualizacji dokumentów przed złożeniem (data podpisania)</b>	<b>*Numer ostatnio złożonej wersji RMP / lub nie dotyczy</b>
Część II Specyfikacja bezpieczeństwa	SV: Doświadczenie/dane zebrane po rejestracji produktu wymagane wyłącznie w przypadku aktualizacji RMP	30 stycznia 2013r.	Wersja 01
	SVII: Zidentyfikowane i potencjalne ryzyka SVII.4: Zidentyfikowane i potencjalne interakcje	5 sierpnia 2013r.	Wersja 02
	SVIII: Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu	5 sierpnia 2013r.	Wersja 02
Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	III.1 Względy bezpieczeństwa oraz przegląd planowanych działań w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	5 sierpnia 2013r.	Wersja 02
Część IV Plan porejestacyjnych badań skuteczności	Wymagany jedynie, gdy produkt referencyjny wymaga przeprowadzenia porejestacyjnych badań skuteczności	nie dotyczy	nie dotyczy
Część V Środki minimalizacji ryzyka		5 sierpnia 2013r.	Wersja 02
Część VI Podsumowanie RMP		5 sierpnia 2013r.	Wersja 02
Część VII Aneksy	Aneks 2 Obowiązujące lub proponowane teksty Charakterystyki Produktu Leczniczego/ulotki dołączonej do opakowania	3 grudnia 2013r.	Wersja 02
	Aneks 3 Status pozwoleń na dopuszczenia do obrotu w innych krajach	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 4 Streszczenie programu badań klinicznych	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 5	nie dotyczy	nie dotyczy

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych		
	Aneks 6 Protokoły z proponowanych i trwających badań w Części III	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 7 Formularze zgłoszenia specyficznych działań niepożądanych	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 8 Protokoły badań w Części IV	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 9 Streszczenie najnowszych dostępnych raportów badań w części III-IV	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 10 Dane dotyczące proponowanych dodatkowych działań w zakresie minimalizacji ryzyka	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 11 Przykładowe modele	nie dotyczy	nie dotyczy
	Aneks 12 Inne dodatkowe dane	nie dotyczy	nie dotyczy

\*Nowy numer wersji RMP powinien być każdorazowo nadany w przypadku aktualizacji poszczególnych Części/Modułów

Imię i nazwisko QPPV

Wolfram Hildebrandt

Podpis QPPV

\_\_\_\_\_

Osoba wyznaczona do kontaktów

Do niniejszego RMP

Wolfram Hildebrandt

Adres e-mail lub numer telefonu

wolfram.hildebrandt@pharmalex.com

osoby wyznaczonej do kontaktów

**Informacje ogólne dotyczące wersji dokumentu:**

Numer ostatnio uzgodnionej wersji RMP:

Numer wersji

Nie dotyczy, dokument ten stanowi pierwszy z serii dokumentów

Uzgodniono

w terminie

Nie dotyczy

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Bieżący numer wersji RMP podlegający ocenie:**

Numer wersji RMP	Data złożenia	Znak sprawy
01	30 stycznia 2013r.	UK/H/5432/001/DC

<b>Nazwy obowiązujące/nadane w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EEA)</b>	Imipenem/Cilastatin IV, 500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
<b>Procedura udzielania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	Procedura zdecentralizowana Dyrektywa 2001/83/EC Artykuł 10 (1)
<b>Krótki opis produktu z uwzględnieniem:</b> - klasy chemicznej - podsumowania mechanizmu działania - ważnych informacji dotyczących składu	Imipenem/Cilastatin (IMP/CIL) należy do silnych beta-laktamowych antybiotyków (z podgrupy karbapenemów) o szerokim spectrum działania do podawania dożylnego, który jest sklasyfikowany jako lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego (Kod ATC J01). Imipenem (IMP) wykazuje działanie bakteriobójcze poprzez hamowanie syntezy ścian komórkowych bakterii lub patogenów tlenowych i beztlenowych, zarówno Gram-dodatnich, jak i Gram-ujemnych. Sól sodowa cylastatyny (CIL) jest specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I. Podawana z IMP blokuje nerkowy metabolizm IMP w nerkach. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, 500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji zawiera substancje czynne: IMP jednowodny, co odpowiada 500 mg IMP bezwodnego oraz CIL sodowej, co odpowiada 500 mg CI. IMP/CIL jest lekiem o uznanym działaniu i od wielu lat stosowanym w farmakoterapii w Europie oraz Ameryce Pn.
<b>Wskazania do stosowania na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego (propozycje)</b>	IMP/CIL wskazany jest do leczenia zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku 1. roku i starszych: - powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej - ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i zapalenie płuc związanych ze stosowaniem respiratora - zakażenia śród- i poporodowe - powikłane zakażenia układu moczowego - powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich
<b>Dawkowanie oraz sposób podawania na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego (propozycja)</b>	Dawkę dobową IMP/CIL należy ustalić na podstawie rodzaju i ciężkości zakażenia, wyizolowanego patogenu(ów), czynności nerek oraz masy ciała pacjentów. Dorośli i młodzież z prawidłową czynnością nerek: zalecana dawka wynosi 500 mg/500 mg, co 6 godzin lub 1000 mg/1000 mg, co 8 lub 6 godzin. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ) lub jest bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), zaleca się podawanie dawki 1000 mg/1000 mg,



MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>co 6 godzin. Dawkę należy odpowiednio zmniejszyć u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u osób o masie ciała poniżej 70 kg. Maksymalna dobową dawką nie powinna przekroczyć 4000 mg/4000 mg. Dzieci (&gt; 1 roku życia): Zalecana dawka wynosi 15 mg/15 mg/kg mc., lub 25 mg/25 mg/kg mc., co 8 godzin. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) lub jest bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), zaleca się podawanie dawki 25 mg/25 mg/kg mc., co 6 godzin. Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci poniżej 1 roku życia.</p> <p>Każdą dawkę ≤ 500 mg/500 mg należy podawać w postaci infuzji dożylną trwającą 20 do 30 minut. Dawkę &gt; 500 mg/500 mg należy podawać w infuzji trwającej 40 do 60 minut. Jeśli podczas podawania u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość infuzji.</p>
<p><b>Postać farmaceutyczna oraz moc (propozycja)</b></p>	<p>Postać farmaceutyczna: proszek do sporządzania roztworu do infuzji Moc: 500 mg/500 mg</p>
<p>Kraj oraz data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na świecie</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Kraj oraz data pierwszej sprzedaży na świecie</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Kraj oraz data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Czy produkt podlega dodatkowemu monitoringowi na obszarze UE?</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak      <input checked="" type="checkbox"/> Nie</p>

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**CZEŚĆ II: SPECYFIKACJA BEZPIECZEŃSTWA**

**Moduł SV** Doświadczenia/dane zebrane po rejestracji produktu

Nie dotyczy. Produkt Imipenem/Cilastatin IV nie został jeszcze dopuszczony do obrotu.

**Moduł SVII Zdefiniowane i potencjalne ryzyko****SVII.4 Zidentyfikowane i potencjalne interakcje**

SVII.4.2 *Ważniejsze zidentyfikowane i potencjalne interakcje*

**Zidentyfikowane interakcje**

Substancja wchodząca w interakcję	<b>Doustne leki przeciwzakrzepowe</b>
Efekt interakcji	Może nasilać działanie doustnych leków przeciwzakrzepowych (Baillargeon i inni, 2012).
Źródło informacji	Dostępna literatura
Potencjalne mechanizmy działania	Mechanizm interakcji pomiędzy antybiotykami a doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi nie jest w pełni znany. Istnieje podejrzenie, że antybiotyki mają wpływ na skład flory jelitowej. W ten sposób przyczyniają się do spadku liczby drobnoustrojów produkujących witaminę K i tym samym niedoboru tej witaminy w organizmie (Davydov i inni, 2003). Dodatkowo, mogą wystąpić zmiany w metabolizmie warfaryny, strukturze wiązań białek lub zahamowanie wytwarzania glikoproteiny – P (Bohm i Crosby, 2012; Jones i Fugate, 2002)
Potencjalne ryzyko dla zdrowia	Nasilenie działania leków przeciwzakrzepowych może zwiększyć ryzyko krwawienia.
Omówienie	Ryzyko interakcji IMP/CIL z doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi jest omówione w części 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania). Podczas oraz wkrótce po zakończeniu podawania antybiotyków i doustnych leków przeciwzakrzepowych, zaleca się częste monitorowanie współczynnika protrombiny (INR, ang. <i>international normalised ratio</i> ).
Substancja wchodząca w interakcję	<b>Kwas walproinowy</b>
Efekt interakcji	Po podaniu kwasu walproinowego i IMP/CIL obserwowano znaczne obniżenie stężenia kwasu walproinowego w surowicy

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	(Perucca, 2006).
Źródło informacji	Dostępna literatura oraz opisy indywidualnych przypadków u dzieci i dorosłych.
Potencjalne mechanizmy działania	Karbapenemy indukują metaboliczną konwersję kwasu walproinowego do glukuronidu kwasu walproinowego, a następnie zwiększają eliminację związków glukuronidu przez nerki (Perucca, 2006).
Potencjalne ryzyko dla zdrowia	Zmniejszenie stężenie kwasu walproinowego poniżej dawek terapeutycznych może prowadzić do wystąpienia drgawek.
Dyskusja/Omówienie	Ryzyko interakcji imipenemu z kwasem walproinowym omówiono w części 4.4. oraz 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz w części 2 ulotki dołączonej do opakowania (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania). Należy unikać jednoczesnego podawania kwasu walproinowego oraz imipenemu.

Źródło (o ile nie ma innych informacji): (Merck Sharp Dohme Corp. 2012)

Substancja wchodząca w interakcję	<b>Probenecid</b>
Efekt interakcji	Może zwiększać stężenia imipenemu w osoczu.
Źródło informacji	Dostępna literatura
Potencjalne mechanizmy działania	Probenecid przeciwdziała aktywnemu wydzielaniu cewkowemu imipenemu i w ten sposób blokuje wydalanie imipenemu przez nerki, z wydłużeniem okresu półtrwania oraz podwyższonym stężenie imipenemu w osoczu.
Potencjalne ryzyko dla zdrowia	Zwiększone stężenie imipenemu w osoczu może powodować zwiększenie ryzyka niepożądanych reakcji, włączając w to nefrotoksyczność oraz drgawki.
Dyskusja/Omówienie	Ryzyko interakcji imipenemu z probenecidem zostało omówione w części 4.5 Charakterystyki Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania). Nie jest wymagane lub zalecane jednoczesne podawanie obu leków.

Źródło (o ile nie ma innych informacji): (Merck Sharp Dohme Corp. 2012)

### Moduł SVIII Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa stosowania produktu

Na podstawie powszechnie dostępnej literatury oraz długich, ponad 20–letnich doświadczeń klinicznych z IMP/CIL, uważa się leczenie poważnych zakażeń bakteryjnych za pomocą IMP/CIL za bezpieczne i skuteczne.

Podsumowanie szczegółowych danych na temat bezpieczeństwa stosowania większości antybiotyków beta–laktamowych z uwzględnieniem IMP/CIL przedstawiono poniżej.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa**

<b>Podsumowanie danych na temat bezpieczeństwa</b>	
Ważne zidentyfikowane ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> <li>– neurotoksyczność, drgawki</li> <li>– toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy</li> <li>– nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne</li> <li>– nefrotoksyczność</li> <li>– hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenia wątroby</li> <li>– agranulocytoza</li> <li>– martwica toksyczno–rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona</li> </ul>
Istotne potencjalne ryzyka	nie dotyczy
Istotne brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią</li> <li>– stosowanie u dzieci poniżej 1 roku życia</li> <li>– stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 2 mg/dl)</li> </ul>

**Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

IMP/CIL posiada dobrze opisany profil bezpieczeństwa; nie rozpoznano żadnych szczególnych lub nieznanych zagrożeń za wyjątkiem tych, które zostały udokumentowane w badaniach klinicznych opublikowanych w powszechnie dostępnej literaturze na temat IMP/CIL. Produkt referencyjny jest stosowany od wielu lat, a profile bezpieczeństwa substancji czynnej są ugruntowane.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH) stosuje system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, który powstał w oparciu o obowiązujące przepisy europejskie. Rutynowe działania prowadzone w ramach tego systemu są wystarczające do zidentyfikowania rzeczywistego i potencjalnego ryzyka.

Rutynowe działania podejmowane po wprowadzeniu leku do obrotu prowadzone w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii są realizowane zgodnie z wymaganiami określonymi w dyrektywach (GVP).

Stosowane pisemne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do:

- gromadzenie, zestawianie, ocenę, sporządzanie oraz wysyłanie spontanicznych raportów dotyczących bezpieczeństwa indywidualnych przypadków (ICSR) w podziale na źródła, a także sporządzanie i składanie okresowych raportów do organów kompetentnych w innych krajach
- procedury oraz zarządzanie przypadkami pozwalające sporządzić raporty wysokiej jakości
- przygotowanie i składanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktów leczniczych (PSUR),

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- regularne czynności notowania sygnałów o zagrożeniach,
- podejmowanie pilnych działań w celu zapewnienia bezpieczeństwa,
- obsługę skarg związanych z jakością produktu oraz bezpieczeństwem pacjentów,
- regularną ocenę ryzyka i korzyści stosowania produktu,
- przetwarzanie wniosków skierowanych przez odpowiednie władze, fachowych pracowników ochrony zdrowia (HCPs) oraz pacjentów

Wszystkie rutynowe działania podejmowane w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem leku zostały opisane w bieżącej dokumentacji SOP i są weryfikowane w regularnych odstępach czasu w celu zapewnienia zgodności z obowiązującymi/odpowiednimi przepisami lub wprowadzenia zmian w strukturze organizacyjnej firmy.

### III.1 Względy bezpieczeństwa oraz przegląd planowanych działań w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Ważne zidentyfikowane ryzyka/Względy bezpieczeństwa	Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane rutynowe i dodatkowe działania w ramach systemu nadzoru	Cele
Neurotoksyczność, napady drgawkowe	Brak	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Monitoring rozpoznanych problemów bezpieczeństwa produktu
Toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy	Brak	Rutynowe działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Monitoring rozpoznanych problemów bezpieczeństwa produktu
Nefrotoksyczność	Brak	Rutynowe działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Monitoring rozpoznanych problemów bezpieczeństwa produktu
Hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby	Brak	Rutynowe działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Monitoring rozpoznanych problemów bezpieczeństwa produktu
Agranulocytoza	Brak	Rutynowe działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem	Monitoring rozpoznanych problemów

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

		farmakoterapii	bezpieczeństwa produktu
Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona	Brak	Rutynowe działania systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Monitoring rozpoznanych problemów bezpieczeństwa produktu

**Ważne potencjalne ryzyka**

Nie dotyczy.

**Istotne brakujące informacje**

Bezpieczeństwo stosowania leku	Obszary wymagające potwierdzenia lub dalszych badań	Proponowane, rutynowe oraz dodatkowe działania w ramach systemu nadzoru	Cele
w okresie ciąży oraz karmienia piersią	brak	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Gromadzenie nowych danych
u dzieci poniżej 1. roku życia	brak	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Gromadzenie nowych danych
u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl)	brak	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii	Gromadzenie nowych danych

**Część IV: Plan prowadzenia porejestracyjnych badań skuteczności**

Ta część RMP nie jest wymagana, gdyż wniosek o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu bazuje na Art. 10 (1) Dyrektywy 2001/83/EC dotyczącym nie produktu referencyjnego, lecz odtwórczego, w odniesieniu, do którego nie wprowadzono wymogu przeprowadzenia porejestracyjnych badań skuteczności. Produkt referencyjny jest stosowany od wielu lat, a profil bezpieczeństwa substancji czynnej jest ugruntowany.

Nie planuje się prowadzenia porejestracyjnych badań skuteczności.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**CZĘŚĆ V: KROKI PODEJMOWANE W CELU OGRANICZENIA RYZYKA**

Profil farmakologiczny oraz kliniczny IMP/CIL jest dobrze znany. IMP/CIL został uznany w praktyce klinicznej.

Ponieważ IMP/CIL posiada dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa, nie istnieją uzasadnione przesłanki do podjęcia działań zmierzających do minimalizacji ryzyka, innych niż opisane w niniejszym dokumencie oraz w proponowanym tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania).

Profil bezpieczeństwa stosowania produktu Imipenem/Cilastatin IV został scharakteryzowany na podstawie danych z przeprowadzonych badań klinicznych i nieklinicznych dostępnych w opublikowanej literaturze opisującej indywidualne cechy bezpieczeństwa IMP/CIL. Wszelkie ważne i mające znaczenie kliniczne ryzyka przedstawione w niniejszym RMP zostały w pełni uwzględnione w proponowanym tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego do produktu Imipenem/Cilastatin IV.

**V.1 Kroki podejmowane w celu ograniczenia ryzyka w podziale na grupy ryzyka (bezpieczeństwa)**

Połączenie IMP – substancji bakteriobójczej o szerokim spektrum działania z inhibitorem dehydropeptydazy–I CIL jest stosowane od wielu lat w praktyce klinicznej. Posiada dokładnie opisany profil bezpieczeństwa. Nie udokumentowano specjalnych lub nieznanymi dodatkowych ryzyk wykraczających poza przypadki danych klinicznych opisanych w powszechnie dostępnej literaturze dotyczącej IMP/CIL.

Wszystkie ważne zidentyfikowane oraz potencjalne ryzyka zostały szczegółowo omówione w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego (patrz Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania). Dodatkowo, IMP/CIL podawany jest przez fachowy personel ochrony zdrowia, a nie samodzielnie przez pacjenta, co zmniejsza ryzyko związane ze stosowaniem leku do absolutnego minimum.

**Ważniejsze zidentyfikowane ryzyka z uwzględnieniem podziału na grupy bezpieczeństwa**

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Neurotoksyczność, napady drgawkowe</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowego personelu medycznego oraz pacjenta
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 “Zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (CNS), takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Takie przypadki odnotowano najczęściej u pacjentów z chorobami CNS (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Szczególnie u tych pacjentów ważne jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe. U dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych, albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki. W przypadku wystąpienia ogniskowego drżenia, mioklonii lub drgawek, pacjentów należy poddać ocenie neurologicznej oraz zastosować leczenie przeciwdrgawkowe, o ile wcześniej nie zostało ono wdrożone. W przypadku utrzymujących się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV lub przerwać leczenie. Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/ Cilastatin IV pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym <math>\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>, jeżeli w ciągu następnych 48 godzin nie będą poddani hemodializie. U pacjentów hemodializowanych produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za niezbyt częstą (<math>\geq 1/1\ 000</math> do <math>&lt; 1/100</math>) drgawki, mioklonie, zawroty głowy oraz senność. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;</math></p>
--	--



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>1/1000) encefalopatię, parestezję, drżenia ogniskowe i zaburzenia smaku. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za bardzo rzadką (&lt; 1/10 000) nasilenie objawów miastonii i bóle głowy.</p> <p>„Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowych” (punkt 4.4 Szczególne ostrzeżenia).</p> <p>Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): Nie dotyczy</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono</p> <p>Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono.</p>
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP).
Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka	Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do:
Planowane terminy przeprowadzania oceny	<p>– gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach</p> <p>– podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości</p> <p>– opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</p> <p>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “Odnotowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, o przebiegu od łagodnego do zagrażającego, związane ze stosowaniem IMP/CIL oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia IMP/CIL. Należy rozważyć przerwanie stosowania IMP/CIL oraz podanie leków działających swoiście na <i>Clostridium difficile</i>. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.”</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za częstą ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ ) biegunka, wymioty i nudności. W punkcie 4.8 wymieniono, a częstość ich występowania uznano za bardzo rzadką ( $<1/10\ 000$ ) krwotoczne zapalenie okrężnicy i ból brzucha.
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości – opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego – podejmowanie działań w nagłych przypadkach – rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta – prowadzenie regularnej oceny
Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>ryzyka/korzyści stosowania produktu – rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “ U pacjentów leczonych antybiotykami beta–laktamowymi odnotowano występowanie ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Takie reakcje częściej występują u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV należy starannie dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta–laktamowe i inne alergeny. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Imipenem/ Cilastatin IV, należy natychmiast przerwać leczenie. <b>W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia.</b>”</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>W punkcie 4.3 wymieniono jako przeciwwskazanie:                  „nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów oraz ciężką nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny)”.</p> <p>W części 4.8 wymieniono, a ich częstość występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) reakcje anafilaktyczne.</p>
	<p>Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.</p>
	<p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono.</p>
	<p>Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono.</p>
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczności środków minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP.</p> <p>Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach</li> <li>– podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości</li> <li>– opracowywanie oraz przekazywanie</li> </ul>
Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</li> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Nefrotoksyczność</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Brak propozycji
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a jej częstość występowania określono jako rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) ostrą niewydolność nerek.</p> <p>W punkcie 4.2 opisano konieczność obniżenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>W punkcie 5.3 opisano, że w badaniach na zwierzętach toksyczność imipenemu ograniczała się do nerek. Przy jednoczesnym podaniu cylaostatyny w stosunku 1:1</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>obserwowano obniżenie toksyczności. "Dostępne dowody wskazują, że cylastatyna zapobiega nefrotoksyczności uniemożliwiając wnikanie imipenemu do komórek kanalików nerkowych."</p>
	<p>Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.</p>
	<p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>
<p>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</p>	<p>Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono</p>
	<p>Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono</p>
<p><b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b></p>	
<p>Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka</p>	<p>Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości – opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego – podejmowanie działań w nagłych przypadkach – rozpatrywanie skarg w sprawie jakości</p>
<p>Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka</p>	
<p>Planowane terminy przeprowadzania oceny</p>	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowana tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 " Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby) trakcie leczenia imipenemem/ cylastatyną należy ściśle monitorować czynność wątroby. U pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby w trakcie stosowania imipenemu/ cylastatyny należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz też punkt 4.2).</p>
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono
	Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości – opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego – podejmowanie działań w nagłych przypadkach – rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta – prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu – rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów
Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Agranulocytoza</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono agranulocytozę jako działanie niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość jej występowania uznano za rzadką ( $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$ ).
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono
	Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	<p>Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP.</p> <p>Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach</li> <li>– podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości</li> <li>– opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</li> <li>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</li> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Kryteria oceny skuteczności proponowanych środków minimalizacji ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Martwica toksyczno–rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono martwicę toksyczno–rozplywną naskórka i zespół Stevensa–Johnsona jako działania niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość ich występowania uznano za rzadką ( $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$ ).
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono.
	Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono.
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez producenta SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na
Kryteria oceny skuteczność proponowanych środków obniżenia ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>sporządzanie raportów wysokiej jakości</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</li> <li>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</li> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

**Istotne potencjalne ryzyka**

Nie dotyczy.

**Istotne brakujące informacje**

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta.
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): Tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>zawiera zalecenia punkcie 4.6 “ Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży. Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Ryzyko dla ludzi nie jest znane.</p> <p>Produkt Imipenem/Cilastatin IV można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.” Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników. Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości. Jeżeli stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV uznaje się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka”</p> <p>W części 5.3 napisano: „W badaniu teratologicznym przeprowadzonym na ciężarnych małpach <i>cynomolgus</i>, którym podano imipenem/cylastatynę w dawce 40/40 mg/kg/dobę (infuzja dożylna w bolusie)” co „wywołało objawy toksyczne u matek obejmujące wymioty, brak apetytu, utratę masy ciała, biegunkę, poronienia, a w niektórych przypadkach nawet śmierć. Po podaniu imipenemu/cylastatyny ciężarnym małpom <i>cynomolgus</i> w dawkach (około 100/100 mg/kg/dobę lub około 3–krotnie przekraczającą dawkę dobową zalecaną do podania dożylnego u ludzi), w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji u matek (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych.”.</p>
	<p>Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	Leczniczego): nie dotyczy
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono.
	Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono.
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości – opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR) – regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego – podejmowanie działań w nagłych przypadkach – rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta – prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu – rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów
Kryteria oceny skuteczność proponowanych środków obniżenia ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	Produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany do leczenia dzieci $\geq 1$ roku życia. Proponowane dawkowanie opisane w punkcie 4.2 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wynosi "15/15 lub 25/25 mg/kg mc., co 6 godzin." W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): w punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie "Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci poniżej 1. roku życia.".
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono.
	Proponowane działania/składniki oraz uzasadnienie: nie przedstawiono
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków	Rutynowe działania w ramach systemu



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

minimalizacji ryzyka	nadzoru nad bezpieczeństwem
Kryteria oceny skuteczność proponowanych środków obniżenia ryzyka	farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP.
Planowane terminy przeprowadzania oceny	<p>Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach</li> <li>– podejmowania kolejnych działań oraz zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości</li> <li>– opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</li> <li>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</li> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów.</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

<b>Bezpieczeństwo stosowania produktu</b>	<b>Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy &gt; 2 mg/dl)</b>
Cele stosowania środków bezpieczeństwa	Edukacja fachowych pracowników ochrony zdrowia i pacjenta.
Rutynowe środki zapobiegające ryzyku	W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): w punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie “Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dl).”
	Uwaga (np. dotycząca różnic pomiędzy tekstami Charakterystyk Produktu Leczniczego): nie dotyczy.
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Cele oraz uzasadnienie stosowania: nie przedstawiono.
	Proponowane działania/komponenty oraz uzasadnienie: nie przedstawiono.
<b>Skuteczność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób oceny skuteczność środków minimalizacji ryzyka	Rutynowe działania w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii będą stosowane zgodnie z wymogami określonymi w dyrektywach (GVP). Opracowane przez firmę SOP definiują retrospektywne działania w ramach GVP. Pisemne retrospektywne procedury obejmują, ale nie ograniczają się do: – gromadzenie, zestawianie, ocenę oraz sporządzanie spontanicznych raportów ICSR z dowolnego źródła – oraz wysłanych oraz raportów okresowych składanych organom kompetentnym w innych krajach – podejmowania kolejnych działań oraz
Kryteria oceny skuteczność proponowanych środków obniżenia ryzyka	
Planowane terminy przeprowadzania oceny	

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>zarządzania przypadkami pozwalającego na sporządzanie raportów wysokiej jakości</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– opracowywanie oraz przekazywanie raportów okresowych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego (PSUR)</li> <li>– regularne działania zmierzające do wykrywania sygnałów o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego</li> <li>– podejmowanie działań w nagłych przypadkach</li> <li>– rozpatrywanie skarg w sprawie jakości produktu oraz w kwestii bezpieczeństwa dla pacjenta</li> <li>– prowadzenie regularnej oceny ryzyka/korzyści stosowania produktu</li> <li>– rozpatrywanie wniosków składanych przez organy kompetentne, fachowych pracowników ochrony zdrowia oraz pacjentów</li> </ul> <p>Jako element rutynowych działań związanych z wykrywaniem sygnałów o bezpieczeństwie produktu prowadzona będzie stała ocena środków minimalizacji ryzyka po wprowadzeniu produktu do obrotu. W szczególności, prowadzony monitoring pozwala ocenić współczynnik występowania działań niepożądanych vs. ekspozycja pacjentów</p>
Wyniki oceny skuteczności	Nie dotyczy
Skutek minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Uwagi	Nie dotyczy

**V.2 Niesprawdzenie się kroków podjętych w celu ograniczenia ryzyka (jeżeli dotyczy)**  
 Nie dotyczy.

**V.3 Podsumowanie kroków przyjętych w celu ograniczenia ryzyka**

**Ważniejsze zidentyfikowane ryzyka**

<b>Kwestia bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Neurotoksyczność, napady drgawkowe	Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):	nie dotyczy

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 “Zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (CNS), takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Takie przypadki odnotowano najczęściej u pacjentów z chorobami CNS (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Szczególnie u tych pacjentów ważne jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.</p> <p>U dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych, albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki.</p> <p>W przypadku wystąpienia ogniskowego drżenia, mioklonii lub drgawek, pacjentów należy poddać ocenie neurologicznej oraz zastosować leczenie przeciwdrgawkowe, o ile wcześniej nie zostało ono wdrożone. W przypadku utrzymujących się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV lub przerwać leczenie. Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/ Cilastatin IV pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym <math>\leq 5</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jeżeli w ciągu następnych 48 godzin nie będą poddani hemodializie. U pacjentów hemodializowanych produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za niezbyt częstą (<math>\geq 1/1\ 000</math> to <math>&lt; 1/100</math>) drgawki, mioklonie, zawroty głowy</p>	
--	--	--

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>oraz senność. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> to <math>&lt; 1/1000</math>) encefalopatię, parestezję drżenia ogniskowe i zaburzenia smaku. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za bardzo rzadką (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) nasilenie objawów miastonii i bóle głowy.</p> <p>„Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowych” (punkt 4.4 Szczególne ostrzeżenia).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
Toksyczny wpływ na przewód pokarmowy, zapalenie okrężnicy	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “Odnotowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, o przebiegu od łagodnego do zagrażającego, związane ze stosowaniem IMP/CIL oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia IMP/CIL. Należy rozważyć przerwanie stosowania IMP/CIL oraz podanie leków działających swoiście na <i>Clostridium difficile</i>. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.”. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za częstą (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>) biegunka, wymioty i nudności. W punkcie 4.8 wymieniono, a częstość ich występowania uznano za bardzo rzadką (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) krwotoczne zapalenie okrężnicy i ból brzucha.</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
<p>Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne</p>	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “ U pacjentów leczonych antybiotykami beta–laktamowymi odnotowano występowanie ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Takie reakcje częściej występują u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV należy starannie dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta–laktamowe i inne alergeny. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Imipenem/ Cilastatin IV, należy natychmiast przerwać leczenie. <b>W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia.</b>”</p> <p>W punkcie 4.3 wymieniono jako przeciwwskazanie: „nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów oraz ciężką nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta–laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny)”.</p> <p>W części 4.8 wymieniono, a ich częstość występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) reakcje anafilaktyczne.</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p>	<p>nie dotyczy</p>

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
Nefrotoksyczność	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a jej częstość występowania określono jako rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) ostrą niewydolność nerek.</p> <p>W punkcie 4.2 opisano konieczność obniżenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>W punkcie 5.3 opisano, że w badaniach na zwierzętach toksyczność imipenemu ograniczała się do nerek. Przy jednoczesnym podaniu cylastatyny w stosunku 1:1 obserwowano obniżenie toksyczności.</p> <p>"Dostępne dowody wskazują, że cylastatyna zapobiega nefrotoksyczności uniemożliwiając wnikanie imipenemu do komórek kanalików nerkowych."</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	nie dotyczy
Hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowana tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 " Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie aktywności amiinotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby) trakcie leczenia imipenemem/ cylastatyną należy ściśle monitorować czynność wątroby. U pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby w trakcie stosowania imipenemu/ cylastatyny należy</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>ściśle kontrolować czynność wątroby. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz też punkt 4.2).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
Agranulocytoza	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono agranulocytozę jako działanie niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość jej występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;1/1\ 000</math>).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia</p>	Nie dotyczy
Martwica toksyczno–rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono martwicę toksyczno–rozplywną naskórka i zespół Stevensa–Johnsona jako działania niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość ich występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;1/1\ 000</math>).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	nie dotyczy



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Ważniejsze potencjalne ryzyka**


Nie dotyczy.

**Istotne brakujące informacje**

<b>Kwestie bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka</b>
Stosowanie w ciąży oraz karmienia piersią	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):                      Tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego zawiera zalecenia punkcie 4.6 “Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży. Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produkt Imipenem/Cilastatin IV można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.” Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników. Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości. Jeżeli stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV uznaje się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka”</p> <p>W części 5.3 napisano: „W badaniu teratologicznym przeprowadzonym na ciężarnych małpach <i>cynomolgus</i>, którym podano imipenem/cylastatynę w dawce 40/40 mg/kg/dobę (infuzja dożylna w bolusie)” co „wywołało objawy toksyczne u matek obejmujące wymioty, brak apetytu, utratę masy ciała, biegunkę, poronienia, a w niektórych przypadkach nawet śmierć. Po podaniu</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>imipenemu/cylastatyny ciężarnym małpom <i>cynomolgus</i> w dawkach (około 100/100 mg/kg/dobę lub około 3-krotnie przekraczającą dawkę dobową zalecaną do podania dożylnego u ludzi), w infuzji dożylniej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji u matek (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embryonów w stosunku do grup kontrolnych.”</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
<p>Stosowanie u dzieci poniżej 1 roku życia</p>	<p>Produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany do leczenia dzieci <math>\geq 1</math> roku życia. Proponowane dawkowanie opisane w punkcie 4.2 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wynosi “15/15 lub 25/25 mg/kg mc., co 6 godzin.”</p> <p>W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): w punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie “ Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci poniżej 1. roku życia.”</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w</p>	<p>W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie “Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać</p>	<p>nie dotyczy</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

<p>surowicy &gt; 2 mg/dl)</p>	<p>stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące &gt; 2 mg/dl).”</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia</p>	
-----------------------------------	---	--

**CZĘŚĆ VI: PODSUMOWANIE DZIAŁAŃ W PLANIE ZARZĄDZANIA RYZYKIEM**

**VI.1 Elementy tabeli podsumowania w EPAR**

**VI.1.1 Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa**

<p><b>Podsumowanie kwestii bezpieczeństwa</b></p>	
<p>Istotne zidentyfikowane ryzyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– neurotoksyczność, napady drgawkowe</li> <li>– toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy</li> <li>– nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne</li> <li>– nefrotoksyczność</li> <li>– hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby</li> <li>– agranulocytoza</li> <li>– martwica toksyczno–rozpływna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona</li> </ul>
<p>Istotne potencjalne ryzyka</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Istotne brakujące informacje</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</li> <li>– stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia</li> <li>– stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny w osoczu &gt; 2 mg/dl)</li> </ul>

**VI.1.2 Tabela obecnie prowadzonych oraz planowanych dodatkowych badań w ramach systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii uwzględnionych w Opisie systemu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii**

Nie planuje się dodatkowych działań w ramach PV.

**VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności działania produktu po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

## VI.1.4 Podsumowanie tabeli środków minimalizacji ryzyka

## Ważniejsze zidentyfikowane ryzyka

Kwestia bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Neurotoksyczność, napady drgawkowe	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 “Zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego (CNS), takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Takie przypadki odnotowano najczęściej u pacjentów z chorobami CNS (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Szczególnie u tych pacjentów ważne jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania. U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe. U dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych, albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki. W przypadku wystąpienia ogniskowego drżenia, mioklonii lub drgawek, pacjentów należy poddać ocenie neurologicznej oraz zastosować leczenie przeciwdrgawkowe, o ile wcześniej nie zostało ono wdrożone. W przypadku utrzymujących się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV lub przerwać leczenie. Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/ Cilastatin IV pacjentom z klirensem kreatyniny wynoszącym <math>\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2</math>, jeżeli w ciągu następnych 48 godzin nie będą poddani</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>hemodializie. U pacjentów hemodializowanych produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za niezbyt częstą (<math>\geq 1/1\ 000</math> to <math>&lt; 1/100</math>) drgawki, mioklonie, zawroty głowy oraz senność. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> to <math>&lt; 1/1000</math>) encefalopatię, parestezję drżenia ogniskowe i zaburzenia smaku. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za bardzo rzadką (<math>&lt; 1/10\ 000</math>) nasilenie objawów miastonii i bóle głowy.</p> <p>„Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowych” (punkt 4.4 Szczególne ostrzeżenia).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
<p>Toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy</p>	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego ulotki dołączonej do opakowania): Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “Odnotowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, o przebiegu od łagodnego do zagrażającego, związane ze stosowaniem IMP/CIL oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia IMP/CIL. Należy rozważyć przerwanie stosowania IMP/CIL oraz podanie leków działających swoiście na <i>Clostridium difficile</i>. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.”. W punkcie 4.8 wymieniono, a ich częstość uznano za częstą (<math>\geq 1/100</math></p>	<p>nie dotyczy</p>

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>do &lt; 1/10) biegunka, wymioty i nudności. W punkcie 4.8 wymieniono, a częstość ich występowania uznano za bardzo rzadką (&lt;1/10 000) krwotoczne zapalenie okrężnicy i ból brzucha.</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
<p>Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne</p>	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenia w punkcie 4.4 “ U pacjentów leczonych antybiotykami beta–laktamowymi odnotowano występowanie ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Takie reakcje częściej występują u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV należy starannie dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta–laktamowe i inne alergeny. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Imipenem/ Cilastatin IV, należy natychmiast przerwać leczenie. <b>W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia.</b>”</p> <p>W punkcie 4.3 wymieniono jako przeciwwskazanie: „nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów oraz ciężką nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta–laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny)”.</p>	<p>nie dotyczy</p>

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	<p>W części 4.8 wymieniono, a ich częstość występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) reakcje anafilaktyczne.</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
Nefrotoksyczność	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>W punkcie 4.8 wymieniono, a jej częstość występowania określono jako rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt; 1/1000</math>) ostrą niewydolność nerek.</p> <p>W punkcie 4.2 opisano konieczność obniżenia dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.</p> <p>W punkcie 5.3 opisano, że w badaniach na zwierzętach toksyczność imipenemu ograniczała się do nerek. Przy jednoczesnym podaniu cylastatyny w stosunku 1:1 obserwowano obniżenie toksyczności.</p> <p>"Dostępne dowody wskazują, że cylastatyna zapobiega nefrotoksyczności uniemożliwiając wnikanie imipenemu do komórek kanalików nerkowych."</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	nie dotyczy
Hepatotoksyczność: podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowana tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p> <p>Ostrzeżenie w punkcie 4.4 " Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby)</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>trakcie leczenia imipenemem/ cylastatiną należy ściśle monitorować czynność wątroby. U pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby w trakcie stosowania imipenemu/ cylastatyny należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz też punkt 4.2).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
Agranulocytoza	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono agranulocytozę jako działanie niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość jej występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;1/1\ 000</math>).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia</p>	nie dotyczy
Martwica toksyczno–rozpływna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.8 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wymieniono martwicę toksyczno–rozpływną naskórka i zespół Stevensa–Johnsona jako działania niepożądane po podaniu IMP/CIL, a częstość ich występowania uznano za rzadką (<math>\geq 1/10\ 000</math> do <math>&lt;1/1\ 000</math>).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka:</p>	nie dotyczy



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.	
--	--	--

**Istotne potencjalne ryzyko**

Nie dotyczy.


**Istotne brakujące informacje**

Kwestie bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
Stosowanie w ciąży oraz karmienia piersią	<p>Proponowany tekst w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):                      Tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego zawiera zalecenia punkcie 4.6 “ Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży.                      Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość. Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produkt Imipenem/Cilastatin IV można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.” Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników.                      Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości. Jeżeli stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV uznaje się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka”</p> <p>W części 5.3 napisano: „W badaniu teratologicznym przeprowadzonym na ciężarnych małpach <i>cynomolgus</i>, którym podano imipenem/cylastatynę w dawce 40/40 mg/kg/dobę (infuzja dożylna w bolusie)” co „wywołało objawy toksyczne u matek</p>	nie dotyczy

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<p>obejmujące wymioty, brak apetytu, utratę masy ciała, biegunkę, poronienia, a w niektórych przypadkach nawet śmierć. Po podaniu imipenemu/cylastatyny ciężarnym małpom <i>cynomolgus</i> w dawkach (około 100/100 mg/kg/dobę lub około 3–krotnie przekraczającą dawkę dobową zalecaną do podania dożylnego u ludzi), w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji u matek (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych.”.</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylnej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	
<p>Stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia</p>	<p>Produkt Imipenem/Cilastatin IV jest zalecany do leczenia dzieci <math>\geq 1</math> roku życia. Proponowane dawkowanie opisane w punkcie 4.2 proponowanego tekstu Charakterystyki Produktu Leczniczego wynosi “15/15 lub 25/25 mg/kg mc., co 6 godzin.”</p> <p>W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania): W punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie “ Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci poniżej 1. roku życia.”</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylnej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia.</p>	<p>nie dotyczy</p>
<p>Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek</p>	<p>W proponowanym tekście w Charakterystyce Produktu Leczniczego (patrz: Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania):</p>	<p>nie dotyczy</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

(stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl)	<p>W punkcie 4.2 i 4.4 zawarto ostrzeżenie “Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące &gt; 2 mg/dl).”</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka: Imipenem/Cilastatin IV jest produktem wydawanym z przepisu lekarza – Rp. Produkt Imipenem/Cilastatin IV, w postaci infuzji dożylniej, jest przeznaczony do podawania przez fachowy personel ochrony zdrowia</p>	
--	--	--

**VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV ACIC przeznaczone do publicznej wiadomości**

**VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Produkt Imipenem/Cilastatin IV jest wskazany do leczenia zakażeń bakteryjnych. Wskazania obejmują zapalenie płuc (w tym szpitalne lub inne), powikłane zakażenia układu moczowego, powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zakażenia u noworodków oraz powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich. Wszystkie wiążą się z ryzykiem zgonu.

Generalnie zapalenie płuc jest uznawane za poważne zakażenie. Z badań wynika, że rocznie zapalenie płuc na 1 000 dorosłych diagnozuje się u 5 do 11z nich (*Lim et al.2009*). Dodatkowo, u 5 do 10 na 1 000 hospitalizowanych pacjentów występuje szpitalne zapalenie płuc (*American Thoracic Society 2005*). Warto podkreślić, że w porównanie z innymi grupami wiekowymi ryzyko zapalenia płuc jest znacznie wyższe u małych dzieci i osób w podeszłym wieku.

Zakażenia dróg moczowych należą do najczęściej spotykanych chorób w skali całej populacji (*Hsueh et al.2011*), zakażenia skóry oraz tkanek miękkich występują bardzo często i stanowią 5–10% ogółu pacjentów leczonych w oddziałach chirurgicznych (*Kujath i Kujath 2010*). samych Tylko w Stanach Zjednoczonych powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej dodatkowo stanowią powszechny problem dotyczący około 300000 pacjentów rocznie (*Solomkin et al.2010*).

Docelowa grupa wiekowa, dla której przeznaczony jest produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV obejmuje populację od dzieci w wieku powyżej 1. roku życia do osób w podeszłym wieku. Wielu pacjentów przyjmujących IMP/CIL jest poważnie chorych, z licznymi chorobami oraz uszkodzeniami organów. W konsekwencji stosuje się u nich leczenie wieloma lekami w uzupełnieniu do IMP/CIL.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

IMP jest silnym beta–laktamowym antybiotykiem o szerokim spectrum działania, do leczenia powikłanych zakażeń bakteryjnych u dzieci powyżej 1. roku życia lub osób w podeszłym wieku. Wykazuje działanie na większość klinicznie istotnych bakterii poprzez hamowanie syntezy ściany komórkowej. CIL hamuje także rozkład IMP i tym samym zwiększa stężenie czynnego IMP w organizmie. Dodatkowo, jednoczesne podanie CIL neutralizuje toksyczne działanie na nerki.

Połączenie CIL z IMP wykazał wysoką skuteczność w leczeniu zakażeń zlokalizowanych w obrębie dolnych dróg oddechowych, dróg moczowych, zakażeń skóry i tkanek miękkich, a także w obrębie jamy brzusznej. Dodatkowo, uzyskano dobre wyniki w leczeniu posocznicy oraz zapaleń mięśnia sercowego (*Rodloff et al.2006*).

Odpowiednie dokumenty źródłowe sugerują skuteczność IMP/CIL w leczeniu różnego rodzaju zapalenia płuc, zakażeń w obrębie jamy brzusznej oraz gorączki towarzyszącej z zredukowanej liczbie białych krwinek (*Rodloff et al.2006*).

Produkty lecznicze zawierające IMP/CIL są dystrybuowane pod różnymi nazwami od przeszło dwudziestu lat w Europie oraz Ameryce Północnej. Długie zastosowanie kliniczne oraz liczne badania opublikowane w naukowych i medycznych czasopismach potwierdzają jego skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zakażeń bakteryjnych.

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

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV jest wskazany w leczeniu infekcji bakteryjnych u osób dorosłych oraz dzieci powyżej 1 roku życia. Wyniki badań klinicznych są niewystarczające, aby zalecić jego stosowanie u dzieci poniżej 1 roku życia. Dodatkowo, dane z badań klinicznych są także niewystarczające, aby zalecić stosowanie leku u małych dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

**VI.2.4 Podsumowanie kwestii związanych z bezpieczeństwem****Istotne zidentyfikowane ryzyka**

<b>Ryzyko</b>	<b>Znane</b>	<b>Zapobieganie</b>
Toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, napady drgawkowe (neurotoksyczność, drgawki)	W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych IMP/CIL obserwowano drgawki. Ryzyko to jest wyższe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zmianami w ośrodkowym układzie nerwowego.	Ryzyko wystąpienia drgawek można zredukować, jeśli pacjent przyjmuje zalecaną dawkę produktu Imipenem/Cilastatin IV oraz po jej odpowiednim obniżeniu u pacjentów z chorobami nerek (niewydolnością nerek).

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

<p>Toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenia okrężnicy (zaburzenie żołądkowo–jelitowe, zapalenie okrężnicy)</p>	<p>W rzadkich przypadkach, u pacjentów leczonych antybiotykami mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo–jelitowe o przebiegu łagodnym do zagrażającego życiu. U 1 na 100 000 pacjentów leczonych, antybiotykami występuje zapalenie okrężnicy.</p>	<p>Ryzyko zaburzeń żołądkowo–jelitowych można zredukować, jeśli lekarz weźmie pod uwagę możliwość wystąpienia zapalenia okrężnicy związanego ze stosowaniem antybiotyku u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV. Należy rozważyć przerwanie leczenia IMP/CIL oraz rozpoczęcie specyficznego leczenia. Nie należy podawać produktów leków hamujących perystaltykę jelit.</p>
<p>Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne)</p>	<p>Rzadko u pacjentów występują reakcje uczuleniowe na składniki produktu. W większości przypadków, reakcje te są łagodne i zanikają w ciągu kilku dni. W bardzo rzadkich przypadkach, silne reakcje alergiczne mogą spowodować zgon.</p>	<p>Ryzyko reakcji alergicznych można obniżyć nie podając produktu Imipenem/Cilastatin IV pacjentom, u których wystąpiły silne reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne) na inne antybiotyki należące do grupy beta–laktamów.</p>
<p>Toksyczny wpływ na nerki (nefrotoksyczność)</p>	<p>Toksyczny wpływ na nerki zaobserwowano podczas badań na zwierzętach po podaniu tylko IMP. Podczas leczenia podanie IMP z CIL nie spowodowało zaburzeń pracy nerek. Aby zredukować toksyczność dla nerek, w skład produktu leczniczego wchodzi drugi składnik CIL, który chroni nerki.</p>	<p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkę Imipenem/Cilastatin IV należy odpowiednio obniżyć.</p>
<p>Toksyczny wpływ na wątrobę włączając podwyższoną aktywność enzymów wątrobowych, niewydolności</p>	<p>Po podaniu leków może wystąpić w rzadkich przypadkach ostra niewydolność wątroby. Szkodliwy wpływ na wątrobę wskutek podawania antybiotyków jest rzadko spotykany zważywszy na</p>	<p>Ryzyko toksycznego wpływu na wątrobę można obniżyć poprzez monitorowanie czynności wątroby podczas leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV</p>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

wątroby, piorunujące zapalenie wątroby (hepatotoksyczność)	fakt częstego ich stosowania na całym świecie ( <i>Murray et al. 2008</i> ).	
Znaczne obniżenie liczby granulocytów (podgrupa białych krwinek) we krwi (agranulocytoza)	W rzadkich przypadkach, podczas podawania produktów leczniczych u pacjentów może zmniejszyć się liczba białych krwinek we krwi. Przypadki te odnotowano także podczas leczenia imipenemem/cylastatyną ( <i>Merck Sharp Dohme Corp. 2012</i> ).	Ryzyko obniżenia liczby białych krwinek jest opisane w tekście ulotki dołączonej do opakowania oraz w informacjach przekazywanych lekarzom. W związku z tym lekarze prowadzący wiedzą o możliwości wystąpienia efektów niepożądanych i tym samym mogą im przeciwdziałać.
Toksyczny wpływ na skórę (martwica toksyczno–rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona )	Toksyczny wpływ na skórę jest rzadkim objawem wywołanym nietolerancją na lek. W Europie jest około 2 do 3 przypadków na milion ludzi w skali roku. ( <i>French 2006; Fritsch 2008; Roujeau i Stern 1994</i> ).	Ryzyko toksycznego wpływu na skórę i reakcji alergicznej opisano w informacji dla pacjentów oraz lekarzy. W związku z tym lekarze prowadzący mają świadomość wystąpienia skutków ubocznych i tym samym są w stanie im przeciwdziałać.

**Istotne potencjalne ryzyka**

Nie dotyczy.

**Istotne brakujące informacje**

Potencjalne ryzyko	Znane	Zapobieganie
Stosowanie w czasie ciąży oraz karmienia piersią	Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu /cylastatyny u kobiet w ciąży. Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość.  Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym	O ile to możliwe, należy unikać stosowania imipenemu/cylastatyny podczas ciąży. Produkt Imipenem/Cilastatin IV można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.  Jeżeli stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV uznaje się za konieczne,

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników. Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości	należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.
Stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia	Bezpieczeństwo oraz skuteczność stosowania imipenemu/cylastatyny u dzieci poniżej 1. roku życia nie została zbadana oraz nie ustalono optymalnego dawkowania.	Produkt Imipenem/Cilastatin IV nie jest przeznaczonym dla dzieci poniżej 1. roku życia. Nie mniej jednak, nieliczne dane sugerują, że dawka 20 mg/kg mc., co 8 godzin może być właściwa.
Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek	Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dl).	Dawkę produktu Imipenem/Cilastatin IV u dzieci z niewydolnością nerek należy zmniejszyć.

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

Następujące ryzyka zostaną objęte rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka. Nie planuje się wdrożenia dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

**Toksyczny wpływ na ośrodkowy układ nerwowy, napady drgawkowe (neurotoksyczność, drgawki)**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia neurotoksyczności i drgawek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: nie dotyczy.	

**Toksyczny wpływ na układ pokarmowy, zapalenie okrężnicy**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
------------------------------------	---

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku toksycznego wpływu na układ pokarmowy i wystąpienia zapalenia okrężnicy, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: nie dotyczy.	

**Reakcje alergiczne (nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne)**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia nadwrażliwość, reakcji alergicznych oraz krzyżowych, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: nie dotyczy.	

**Toksyczny wpływ na nerki (nefrotoksyczność)**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne dodatkowe środki minimalizujące ryzyko: nie dotyczy.	

**Toksyczny wpływ na wątrobę (hepatotoksyczność: podwyższenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby)**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**Zredukowana liczba granulocytów (rodzaj białych krwinek) we krwi (agranulocytoza)**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu medycznego i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki</b>
------------------------------------	---



## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	<b>Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**Reakcje skórne (martwica toksyczno–rozplywna naskórka, zespół Stevensa–Johnsona )**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**Stosowanie w czasie ciąży i karmienia piersią**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**Stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i Ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek**

<b>Środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Edukacja fachowego personelu ochrony zdrowia i pacjenta poprzez zamieszczenie w tekście Charakterystyki Produktu Leczniczego i ulotki dołączonej do opakowania</b>
Cele i uzasadnienie:	Pacjenci oraz fachowy personel ochrony zdrowia powinni być poinformowani o ryzyku wystąpienia ostrej niewydolności

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

	nerek, a także poinstruowani o sposobach zredukowania możliwości ich wystąpienia oraz nasilenia.
Główne środki obniżania dodatkowego ryzyka: nie dotyczy.	

**VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu**

Nie dotyczy.

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

Ten dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem do produktu leczniczego Imipenemu/Cilastatin IV, dlatego nie ma innych wersji tego dokumentu, do których można by się wprowadzić zmiany.

**Główne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Wersja	Data	Bezpieczeństwo	Uwagi
01	30 stycznia 2013r.	Neurotoksyczność, napady drgawkowe, zaburzenia żołądkowo–jelitowe, zapalenie okrężnicy, nadwrażliwość, reakcje alergiczne, nefrotoksyczność	nie dotyczy
01	5 sierpnia 2013 r.	Nefrotoksyczność zmienia się z potencjalnego do rozpoznanego ryzyka.  Hepatotoksyczność, podwyższona aktywność aminotransferaz, niewydolność wątroby, piorunujące zapalenie wątroby dodano jako ryzyko zidentyfikowane Agranulocytoza dodano jako ryzyko zidentyfikowane  Toksyczna martwica naskórka, zespół Stevens–Johnosona dodano jako ryzyko zidentyfikowane  Stosowanie podczas ciąży oraz karmienia piersią dodano jako brakującą informację	Ryzyka zidentyfikowane, potencjalne oraz brakujące informacje zostały uzupełnione na podstawie pytań zawartych w treści raportu oceniającego na dzień 70.

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

		Stosowanie u dzieci poniżej 1. roku życia dodane jako brakujące informacje	
		Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek dodane jako brakujące informacje	

**Materialy źródłowe**

American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* **171(4)**, 388–416 (2005).

Baillargeon J, Holmes HM, Lin YL, Raji MA, Sharma G, Kuo YF. Concurrent use of warfarin and antibiotics and the risk of bleeding in older adults. *Am J Med* **125(2)**, 183–189 (2012).

Bohm NM, Crosby B. Hemarthrosis in a patient on warfarin receiving ceftaroline: a case report and brief review of cephalosporin interactions with warfarin. *Ann Pharmacother* **46(7–8)**, e19 (2012).

Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Ann Pharmacother* **37(3)**, 367–370 (2003).

French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current Understanding. *Allergol Int* **55(1)**, 9–16 (2006).

Fritsch P. European Dermatology Forum: skin diseases in Europe. Skin diseases with a high public health impact: toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. *Eur J Dermatol* **18(2)**, 216–217 (2008).

Hsueh PR, Hoban DJ, Carmeli Y, Chen SY, Desikan S, Alejandria M, Ko WC, Binh TQ. Consensus review of the epidemiology and appropriate antimicrobial therapy of complicated urinary tract infections in Asia-Pacific region. *J Infect* **63(2)**, 114–123 (2011).

Jones CB, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother* **36(10)**, 1554–1557 (2002).

Kujath P, Kujath C. Complicated skin, skin structure and soft tissue infections – are we threatened by multi-resistant pathogens? *Eur J Med Res* **15(12)**, 544–553 (2010).

Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, Macfarlane JT, Read RC, Roberts HJ, Levy ML, Wani M, Woodhead MA. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* **64 Suppl 3**(iii1–55) (2009).

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Merck Sharp Dohme Corp. SmPC Primaxin I.V. *Imipenem and cylastatyna for injection* (2012).

Murray KF, Hadzic N, Wirth S, Bassett M, Kelly D. Drug-related hepatotoxicity and acute liver failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* **47(4)**, 395–405 (2008).

Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol* **61(3)**, 246–255 (2006).

Rodloff AC, Goldstein EJ, Torres A. Two decades of imipenem therapy. *J Antimicrob Chemother* **58(5)**, 916–929 (2006).

Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* **331(19)**, 1272–1285 (1994).

Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Surg Infect (Larchmt)* **11(1)**, 79–109 (2010).

**CZĘŚĆ VII: ANEKSY**

Tabelaryczny spis treści

Aneks 1	Powiązania pomiędzy EU-RMP a EudraVigilance	nie dotyczy
Aneks 2	Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz ulotki dołączonej do opakowania	w załączeniu
Aneks 3	Status pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w innych krajach (z uwzględnieniem Europejskiego Obszaru Gospodarczego)	nie dotyczy
A3.1	Status pozwoleń na obszarze Europejskiego Obszaru Gospodarczego	nie dotyczy
A3.2	Status dopuszczenia w pozostałych krajach	nie dotyczy
Aneks 4	Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań klinicznych	nie dotyczy
Aneks 5	Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań farmakoepidemiologicznych	nie dotyczy
Aneks 6	Protokoły proponowanych i trwających badań w części III RMP	nie dotyczy
Aneks 7	Formularze zgłaszania specyficznych reakcji niepożądanych	nie dotyczy
Aneks 8	Protokoły dla proponowanych oraz obecnie trwających badań w części IV RMP	nie dotyczy
Aneks 9	Podsumowanie najnowszych dostępnych raportów z badań dla RMP w części III–IV	nie dotyczy
Aneks 10	Informacje na temat proponowanych dodatkowych środków	nie dotyczy

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1****1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO****1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

	minimalizacji ryzyka	
Aneks 11	Modelowe raporty w j. angielskim materiału przedstawionego fachowemu personelowi ochrony zdrowia i pacjentom	nie dotyczy
Aneks 12	Inne dane pomocnicze (z uwzględnieniem materiałów źródłowych)	nie dotyczy

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Aneks 1: Powiązania pomiędzy EU–RMP a EudraVigilance/EPITT**

Nie dotyczy.

**Aneks 2: Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego, ulotki dołączonej do opakowania**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imipenem/Cilastatin IV, 500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Produkt Imipenem/Cilastatin IV zawiera 500 mg imipenemu (w postaci jednowodnej) oraz 500 mg cylastatyny (w postaci soli sodowej).

Produkt Imipenem/Cilastatin IV zawiera dwuwęglan sodu, co odpowiada około 0,24 mmol sodu (około 5,5 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Krystaliczny proszek barwy białej do jasnożółtej.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i zapalenie płuc związanych ze stosowaniem respiratora
- zakażenia śród- i poporodowe
- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV można stosować w pacjentów z

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

neutropenią, u których wystąpiła gorączka spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków

## 4.2 Dawkowanie oraz sposób podawania

### Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV odpowiada ilości imipenemu i cystalstatyny, którą należy podać.

Dobową dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin należy ustalić na podstawie rodzaju i ciężkości zakażenia, wyizolowanego patogenu(ów), czynności nerek oraz masy ciała pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

### Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $> 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zalecane są następujące schematy dawkowania:

500 mg/500 mg co 6 godzin LUB  
1000 mg/1000 mg co 8 godzin LUB co 6 godzin.

Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), zaleca się podawanie dawki 1000 mg/1000 mg, co 6 godzin.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeżeli:

- klirens kreatyniny wynosi  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz tabela 1) lub
- masa ciała wynosi  $< 70$  kg. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów o masie ciała  $< 70$  kg oblicza się na podstawie następującego wzoru:

Rzeczywista masa ciała (kg) X dawka standardowa

---

70 (kg)

Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 4000 mg/4000 mg na dobę

### Niewydolność nerek

Określanie zmniejszonej dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

1. Całkowita dawka dobową (tj. 2000 mg/2000 mg, 3000 mg/3000 mg lub 4000 mg/4000 mg), stosowaną zazwyczaj u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
2. Tabela 1 przedstawia odpowiedni schemat podawania w zmniejszonych zgodnie z

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

wartością klirensu kreatyniny u pacjenta. Czasy trwania infuzji dożylniej podano w punkcie Sposób podawania.

Tabela 1 Zmniejszona dawka u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i masie ciała  $\geq 70$  kg \*

Całkowita dawka dobową u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (mg/dobę)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	41–70	21–40	6–20
	dawka w mg (przerwy w godzinach)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)

\* Dawkę podawanego leku należy proporcjonalnie zmniejszyć u pacjentów z masą ciała  $< 70$  kg. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów  $< 70$  kg można wyliczyć dzieląc rzeczywistą masą ciała pacjenta (w kg) przez 70 kg i mnożąc wynik przez wielkość odpowiedniej dawki zgodnej ze wskazaniami podanymi w tabeli 1.

\*\* Jeżeli dawkę 500 mg/500 mg stosuje się u pacjentów z klirensiem kreatyniny 6 do 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> może zwiększać się ryzyko drgawek.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny w surowicy  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Nie należy tym pacjentom podawać Imipenemu/Cilastatin IV, chyba że w ciągu kolejnych 48 będą poddawani hemodializie.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów poddawanych dializom, z klirensiem kreatyniny  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> zaleca się podawanie takich dawek jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 6 do 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cystalatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy.

Pacjentowi należy podać produkt Imipenem/Cilastatin IV po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia sesji hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza osoby ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować; u pacjentów hemodializowanych produkt Imipenem/ Cilastatin IV jest zalecany tylko w przypadku, gdy korzyści z zastosowania przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

Obecnie dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Imipenem/ Cilastatin IV u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

*Dzieci*

U dzieci w wieku  $\geq 1$  roku zalecana dawka wynosi 15/15 lub 25/25 mg/kg mc., co 6 godzin.



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Jeżeli podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest ono bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną) należy podawać dawkę 25/25 mg/mc. , co 6 godzin.

Dzieci w wieku < 1. roku życia

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci poniżej 1. roku życia.

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie dawkowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dl). Patrz: punkt 4.4.

Sposób podawania

Przed podaniem produkt Imipenem/ Cilastatin IV należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6).

Każdą dawkę ≤ 500 mg/500 mg należy podawać w infuzji dożylniej trwającej od 20 do 30 minut. Każdą dawkę > 500 mg/500 mg należy podawać w infuzji trwającej od 40 do 60 minut. Jeśli podczas podawania u pacjentów wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość infuzji.

**4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta–laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny)

**4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące**

Ogólne

Wybierając imipenem/cylastatynę do leczenia konkretnego pacjenta należy rozważyć, czy zastosowanie antybiotyku z grupy karbapenemów jest właściwe, opierając się na takich czynnikach, jak ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne właściwe leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju bakterii opornych na karbapenemy.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych antybiotykami beta–laktamowymi odnotowano występowanie ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Takie reakcje częściej występują u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imipenem/Cilastatin IV należy starannie dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta–laktamowe i inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

reakcja alergiczna na produkt leczniczy Imipenem/ Cilastatin IV, należy natychmiast przerwać leczenie. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest wdrożenie odpowiedniego leczenia.**

Czynność wątroby

Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby) trakcie leczenia imipenemem/ cylastatyną należy ściśle monitorować czynność wątroby.

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby w trakcie stosowania imipenemu/ cylastatyny należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Hematologia

Podczas leczenia imipenemem/ cylastatyną może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa.

Spektrum przeciwbakteryjne

Zwłaszcza w stanach zagrożenia życia, przed podjęciem próby leczenia empirycznego należy wziąć pod uwagę spektrum przeciwbakteryjnego działania imipenemu/ cylastatyny. Ponadto należy zachować ostrożność ze względu na to, że określone drobnoustroje, wywołujące na przykład bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich, mają ograniczoną wrażliwość na działanie imipenemu/ cylastatyny. Stosowanie imipenemu/ cylastatyny nie jest właściwe do leczenia tych zakażeń, chyba że udokumentowano już rodzaj drobnoustroju chorobotwórczego i wiadomo, że jest on wrażliwy na ten antybiotyk albo jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustrój(oje) wywołujący zakażenie będzie wrażliwy na leczenie. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenia wywołał *MRSA*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie odpowiedniego leku przeciw *MRSA*. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenia wywołał *Pseudomonas aeruginosa*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego (patrz punkt 4.1).

Interakcje z kwasem walproinowym

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania imipenemu/ cylastatyny z kwasem walproinowym lub walproinianem sodu (patrz punkt 4.5).

*Clostridium difficile*

Odnotowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, o przebiegu od łagodnego do zagrażającego, związane ze stosowaniem imipenemu/ cylastatyny oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenemem/ cylastatyną (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie stosowania imipenemu/ cylastatyną oraz podanie leków działających swoicie na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zapalenie opon mózgowych

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowych

Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Takie przypadki odnotowano najczęściej u pacjentów z chorobami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Szczególnie u tych pacjentów ważne jest ścisłe przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania, (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.

U dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych, albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki.

W przypadku wystąpienia ogniskowego drżenia, mioklonii lub drgawek, pacjentów należy poddać ocenie neurologicznej oraz zastosować leczenie przeciwdrgawkowe, o ile wcześniej nie zostało ono wdrożone. W przypadku utrzymujących się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV lub przerwać leczenie.

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/ Cilastatin pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , jeżeli w ciągu następnych 48 godzin nie będą poddani hemodializie. U pacjentów hemodializowanych produkt Imipenem/Cilastatin jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia lub u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy  $>2 \text{ mg/dl}$ ). Należy zapoznać się także z informacjami w części Ośrodkowy układ nerwowy.

Produkt Imipenem/Cilastatin IV 500 mg/500 mg zawiera 1,6 mmoli (37,6 mg) sodu, co należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

**4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

U pacjentów otrzymujących jednocześnie gancyklowir i produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV odnotowano występowanie uogólnionych drgawek. Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko

Po jednoczesnym podaniu z karbapenemami obserwowano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu poniżej dawek terapeutycznych. Zmniejszone stężenie kwasu

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

walproinowego może prowadzić do niekontrolowanych drgawek; dlatego nie jest zalecane jednoczesne podawanie imipenemu i kwasu walproinowego/walproinianu sodu; należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków przeciwbakteryjnych lub leczenia przeciwdrgawkowego (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzkrzepowe

Jednoczesne podawanie antybiotyków i warfaryny może nasilać działanie jej przeciwzkrzepowe działanie. U pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali leki przeciwbakteryjne odnotowane liczne przypadki zwiększonego działania przeciwzkrzepowego doustnych leków przeciwzkrzepowych takich jak warfaryna. Ryzyko to może zmieniać się w zależności od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta. Wpływ antybiotyku na zwiększenie współczynnika protrombiny, INR (ang. *international normalised ratio*) jest trudny do oceny. Zaleca się, aby podczas i po zakończeniu podawania antybiotyku i doustnych leków przeciwzkrzepowych monitorować często wartości INR.

Jednoczesne stosowanie imipenemu/cylastatyny i probenecydu powodowało minimalne zwiększenie stężenia w osoczu oraz wydłużenie okresu półtrwania imipenemu. Podczas równoczesnego stosowania imipenemu/cylastatyny i probenecydu wydalanie z moczem czynnej (niemetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Przy jednoczesnym podawaniu imipenemu/cylastatyny i probenecydu stężenie w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny podwoiły się, jednak nie zmieniła się jej ilość wydalona z moczem.

**4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Ciąża

Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży.

Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produkt Imipenem/Cilastatin IV można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników. Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości. Jeżeli stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV uznaje się za konieczne, należy rozważyć, stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu leczenia imipenem/cylastatyną na płodność u mężczyzn lub kobiet.

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak pewne działania niepożądane (takie jak omamy, zaburzenia równowagi, senność i zawroty głowy) związane ze stosowaniem tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

**4.8 Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznych z udziałem 1723 pacjentów, którym podawano dożylnie imipenem/cylastatinę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem były: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), spadek ciśnienia (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%) oraz senność (0,2%). Podobnie, najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie żył/zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) oraz zgrubienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również wzrost aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy.

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zgłaszano następujące działania niepożądane.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie ( $\geq 1/10\ 000$  to  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadkie Bardzo rzadkie	rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy, drożdżyca zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Częste Niezbyt częste Rzadko Bardzo rzadkie	eozynofilia pancytopenia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, trombocytoza agranulocytoza niedokrwistość hemolityczna,

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

		zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu odpornościowego	Rzadkie	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt częste	zaburzenia psychiczne obejmujące w omamy oraz stany dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt częste	drgawki, mioklonie, zawroty głowy, senność
	Rzadkie	encefalopatia, parestezja, drżenia ogniskowe, zaburzenia smaku
	Bardzo rzadkie	nasilenie objawów miastonii, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadkie	utrata słuchu
	Bardzo rzadkie	zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadkie	sinica, tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyń	Częste	zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt częste	hipotensja
	Bardzo rzadkie	uderzenia ciepła
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadkie	duszność, hyperwentylacja, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Częste	biegunka, wymioty, nudności
		Nudności i (lub) wymioty, związane ze stosowaniem produktu, wydają się występować częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u pacjentów bez granulocytopenii, leczonych imipenemem/cylastatyną
	Rzadkie Bardzo rzadkie	odbarwienie zębów i/lub języka krwotoczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, zgaga, zapalenie języka, przerost brodawek językowych, wzmożone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadkie	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadkie	piorunujące zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częste	wysypka (np. osutkowa)
	Niezbyt często	pokrzywka, świąd
	Rzadkie	martwica toksyczno–rozplywna naskórka, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa–Johnsona , rumień wielopostaciowy, złuszczające zapalenie skóry
	Bardzo rzadkie	nadmierna potliwość, zmiana struktury skóry
Zaburzenia mięśniowo–szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadkie	bóle wielostawowe, bóle kręgosłupa piersiowego

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadkie	ostra niewydolność nerek, skąpomocz/bezmocz, częstomocz, zmiana barwy moczu (nieškodliwe, nie powinno być pomyłone za krwimoczem) Trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin IV w odniesieniu do czynności nerek, ponieważ zazwyczaj stwierdzano obecność czynników predysponujących do wystąpienia azotemii przednerkowej lub zaburzeń czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	Bardzo rzadkie	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt częste  Bardzo rzadkie	gorączka, zogniskowane bóle, stwardnienia w miejscu iniekcji oraz rumień w miejscu w iniekcji uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, astenia/osłabienie
Badania diagnostyczne	Często  Niezbyt często	podwyższona aktywność aminotransaminaz w surowicy, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużeniu czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi

Dzieci*Niemowlęta (≥ 3 miesiące)*

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach przeprowadzonych z udziałem 178 dzieci w wieku ≥ 3miesiące były zgodne z działaniami zgłaszanymi u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03-736 Warszawa, tel.: 22 4921301, faks 22 4921309, e-mail: adr@urpl.gov.pl

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, jakie mogą wystąpić są zbieżne z profilem działań niepożądanych; mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, mdłości, wymioty, hipotensja oraz bradykardia. Brak specyficznych danych na temat leczenia przedawkowania produktem leczniczym Imipenem/Cilastatin IV. Imipenem/sól sodowa cylaostatyny są hemodializowane. Jednakże korzyści płynące z wdrożenia tego postępowania są nieznane.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakologiczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01D H51

#### Mechanizm działania

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin IV zawiera dwa składniki: imipenem i sól sodową cylaostatyny w stosunku wagowym 1 : 1.

Imipenem, znany także jako N-formimidoilotienamycyną, jest pół-syntetyczną pochodną tienamycyny, związku wytwarzanego przez bakterie nitkowate *Streptomyces cattleya*.

Działanie przeciwbakteryjne imipenemu polega na hamowaniu syntezy ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych w wyniku wiązania z białkami wiążącymi penicylinę (PBP, ang. *penicillin-binding proteins*).

Cylaostatyna jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego oraz unieczynnającego imipenem. Nie wykazuje wewnętrznej aktywności przeciwbakteryjnej i nie ma wpływu na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

#### Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (PK/PD)

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów ze skutecznością działania imipenemu najlepiej koreluje czas, w jakim utrzymuje się stężenie leku przekraczające minimalne stężenie hamujące ( $T > MIC$ ).

#### Mechanizm oporności

Oporność na działanie imipenemu może wynikać z następującymi czynnikami:

- zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania poryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórek w wyniku działania pompy błonowej
- zmniejszonego powinowactwa PBP do imipenemu



## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Imipenem wykazuje stabilność na hydrolizę większości beta–laktamaz, w tym na penicyliny oraz cefalosporiny wytwarzane przez Gram–dodatnie oraz Gram–ujemne bakterie, za wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta–laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy odporne na działanie innych karbapenemów jednocześnie przejawiają oporność na imipenem. Nie zaobserwowano oporności krzyżowej typu "target–based" pomiędzy imipenemem a lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolitów i tetracyklin.

Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) imipenemu, określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*) oddzielające drobnoustroje wrażliwe (S) od opornych (R), są następujące (w. 1,1 2010–04–27):

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*<sup>2</sup>:  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.*:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.*<sup>3</sup>: określone na podstawie wrażliwości na cefoksytynę
- *Enterococcus spp.*:  $S \leq 4 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus A, B, C, G*: wrażliwość paciorkowców beta–hemolizujących z grupy A, B, C i G na leki z grupy beta–laktamów została określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$
- Inne grupy *streptococci*<sup>4</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Brak wystarczających dowodów, że *Neisseria gonorrhoeae* stanowi odpowiedni cel do leczenia imipenemem.
- Gram–dodatnie bakterie beztlenowe:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Gram–ujemne bakterie beztlenowe:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$
- Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem<sup>5</sup>:  $S \leq 2 \text{ mg/l}$ ,  $R > 8 \text{ mg/l}$

<sup>1</sup> Gatunki *Proteus* i *Morganella* są uważane patogeny za słabo reagujące na imipenem.

<sup>2</sup> Wartości graniczne dla *Pseudomonas* odnoszą się do dużych dawek i częstotliwości podawania leku (1g co 6 godzin).

<sup>3</sup> Wrażliwość gronkowców na karbapenemy wynika z wrażliwości na cefoksytynę.

<sup>4</sup> Szczepy, dla których wartość MIC przewyższa wartość graniczną występują bardzo rzadko lub dotychczas nie zostały odnotowane. Identyfikację i oznaczanie wrażliwości każdego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Do chwili zgromadzenia dowodów skuteczności klinicznej wobec potwierdzonych izolatów, których wartości MIC, przewyższają aktualne wartości graniczne, izobaty te należy uznać za odporne.

<sup>5</sup> Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od dystrybucji wartości MIC poszczególnych gatunków. Są one wykorzystywane wyłącznie dla gatunków niewymienionych w wykazie wartości granicznych związanych z gatunkami lub przypisach

## MODUŁ 1

## 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

## 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej dla wybranych gatunków może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i może zmieniać się z upływem czasu. Konieczne jest uzyskanie danych dotyczących występowania oporności w danym regionie, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego – przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwości.

<b>Gatunki zwykle wrażliwe:</b>
<b>Gram–dodatnie bakterie tlenowe:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę)* Koagulazo–ujemny <i>Staphylococcus</i> (wrażliwe na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i>
<b>Gram–ujemne bakterie tlenowe:</b> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<b>Gram–dodatnie bakterie beztlenowe:</b> <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<b>Gram–ujemne bakterie beztlenowe:</b> <i>Bacteroides fragilis</i> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
<b>Gatunki o oporności nabytej</b>
<b>Gram–ujemne bakterie tlenowe:</b> <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

<b>Gatunki z opornością wrodzoną:</b>
<b>Gram–dodatnie bakterie tlenowe:</b> <i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gram–ujemne bakterie tlenowe:</b> Niektóre szczepy <i>Burkholderia cepacia</i> (dawniej: <i>Pseudomonas cepacia</i> ) <i>Legionella spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dawniej <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dawniej <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Inne:</b> <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureoplasma urealyticum</i>

\* Wszystkie odporne na metycylinę gronkowce są odporne na imipenem/cylastatynę.

\*\* Mają zastosowanie określone przez EUCAST wartości graniczne stężeń niezwiązane z gatunkiem.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Imipenem

#### *Stężenie w osoczu*

U zdrowych ochotników w ciągu 20 minut po podawaniu dożylnym imipemenu/cylastatyną maksymalne uzyskane stężenie imipemenu w osoczu mieściło się w zakresie od 12 do 20 µg/ml po podaniu dawki 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml po podaniu dawki 500 mg/500 mg oraz od 41 do 83 µg/ml po podaniu dawki 1000 mg /1000 mg. Średnie maksymalne stężenia imipemenu w osoczu po podaniu następujących następujących dawek 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg oraz 1000 mg /1000 mg wynosiły odpowiednio 17, 39 oraz 66 µg/ml. Po podaniu tych dawek, w ciągu od czterech do sześciu godzin stężenie imipemenu w osoczu obniża się poniżej 1 µg/ml lub wartości niższej.

#### *Dystrybucja*

Wiązanie imipemenu z białkami surowicy ludzkiej wynosi około 20%.

#### *Metabolizm i wydalanie*

Imipenem podawany pojedynczo jest metabolizowany w nerkach przy udziale dehydropeptydazy–I. U indywidualnych osób wydalanie z moczem waha się od 5 do 40%, przy czym w kilku badaniach podano średnią wartość wynoszącą 15–20%.

Cylastatyna jest swoistym inhibitorem enzymu dehydropeptydazy–I i skutecznie hamuje metabolizm imipemenu w taki sposób, że jednoczesne podanie imipemenu oraz cylastatyny umożliwia osiągnięcie precyzyjnych stężeń terapeutycznych imipemenu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

#### MODUŁ 1

#### 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

##### 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

Okres półtrwania imipenemu w osoczu wynosi jedną godzinę. W ciągu dziesięciu godzin po podaniu około 70% antybiotyku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej i potem nie wykryto dalszego wydalania imipenemu z moczem. Po podaniu imipenemu/cylastatyny w dawce 500 mg/500 mg stężenie imipenemu w moczu przez okres do ośmiu godzin przekraczało 10 µg/ml. Pozostała część podanej dawki była wydalana z moczem w postaci przeciwbakteryjnych nieczynnych metabolitów, natomiast z kalem imipenem praktycznie nie jest wydalany.

Przy podawaniu co sześć godzin produktu Imipenem/Cilastatin IV pacjentom z normalną czynnością nerek imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

#### Cylastatyna

##### *Stężenie w osoczu*

Po podawaniu w infuzji dożylny imipenemu/cylastatyny w czasie 20 minut maksymalne uzyskane stężenie w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 µg/ml dla dawki 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml dla dawki 500 mg/500 mg oraz od 56 do 88 µg/ml dla dawki 1000 mg/1000 mg. Średnie maksymalne stężenie cylastatyny w osoczu po podaniu następujących dawek 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg oraz 1000 mg/1000 mg wynosiło odpowiednio 22,42 oraz 72 µg/ml.

##### *Dystrybucja*

Wiązanie cylastatyny z białkami surowicy ludzkiej wynosi około 40%.

##### *Metabolizm i wydalanie*

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około jednej godziny. W ciągu 10 godzin od podania imipenemu/cylastatyny około 70–80% podanej dawki cylastatyny było wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% lek wydalany był w postaci metabolitu N-acetylowego, którego działanie hamujące aktywność dehydropeptydazy jest porównywalne z działaniem cylastatyny. Aktywność dehydropeptydazy–I w nerkach powraca do normy wkrótce po eliminacji cylastatyny z krwiobiegu.

#### Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym imipenemu/cylastatyny w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg/250 mg, wartość pola pod krzywą (AUC) imipenemu zwiększyła się odpowiednio 1,1–krotnie, 1,9–krotnie i 2,7–krotnie u osób z lekką (klirens kreatyniny (CrCL) 50–80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), umiarkowaną (CrCL 30–< 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ciężką (CrCL < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCL > 80ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a wartość pola pod krzywą (AUC) cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6–krotnie, 2,0–krotnie i 6,2–krotnie u osób z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym imipenemu/cylastatyny w dawce jednorazowej

#### MODUŁ 1

#### 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

##### 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

wynoszącej 250 mg/250 mg w okresie 24 godzin po hemodializie, wartości AUC imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7–krotnie i 16,4–krotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu imipenemu/ cylastatyny wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się w miarę pogarszania się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

#### Niewydolność wątroby

Nie określono farmakokinetyki imipenemu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że imipenem jest metabolizowany przez wątrobę w ograniczonym zakresie, można spodziewać się, że niewydolność wątroby nie będzie miała wpływu na jego farmakokinetykę. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zalecenia modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

#### Dzieci

Wartości średniego klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji (V<sub>dss</sub>) imipenemu są o około 45% większe u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 14 roku życia) niż u dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu po podaniu imipenemu/cylastatyny w dawce 15/15 mg/kg mc. dzieciom była około 30% wyższa niż u dorosłych, którym podano dawkę 500 mg/500 mg. Po podaniu wyższych dawek narażenie u dzieci po podaniu imipenemu/cylastatyny w dawce 25 mg/25 mg kg mc. było o 9% wyższe niż u osób dorosłych, którym podano dawkę 1000 mg/1000 mg.

#### Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku starszych (65 do 75 lat z prawidłową dla wieku czynnością nerek), farmakokinetyka imipenemu/ cylastatyny podanego dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej w wysokości 500 mg/500 mg odpowiadała parametrom przewidywanym u osób z nieznaczną niewydolnością nerek, u których nie jest konieczna zmiana dawki. Średnie okresy półtrwania imipenemu i cylastatyny w osoczu wyniosły odpowiednio  $91 \pm 7,0$  minut i  $69 \pm 15$  minut. Podawanie w dawkach wielokrotnych nie ma wpływu na farmakokinetykę imipenemu ani cylastatyny, nie stwierdzono też kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne z przeprowadzonych po podaniu wielokrotnym badań toksyczności oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnych szczególnych zagrożeń dla ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że toksyczność imipenemu, podanego jako pojedynczy lek ograniczała się do nerek. Jednoczesne podanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 u królików i małp zapobiegało efektowi nefrotoksyczności

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

imipenemu. Dostępne dowody wskazują, że cylaostatyna zapobiega nefrotoksyczności uniemożliwiając wnikanie imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym przeprowadzonym na ciężarnych małpach *cynomolgus*, którym podano imipenem/cylaostatynę w dawce 40/40 mg/kg/dobę (infuzja dożylna w bolusie) wywołało objawy toksyczne u matek obejmujące wymioty, brak apetytu, utratę masy ciała, biegunkę, poronienia, a w niektórych przypadkach nawet śmierć. Po podaniu imipenemu/cylaostatyny ciężarnym małpom *cynomolgus* w dawkach (około 100/100 mg/kg/dobę lub około 3–krotnie przekraczającą w dawkę dobową zalecaną do podania dożylnego u ludzi), w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji u matek (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embriionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie zostały przeprowadzone długookresowe badania na zwierzętach w celu oceny potencjalnego karcinogennego imipenemu/cylaostatyny.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

sodu dwuwęglan.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Ten produkt leczniczy wykazuje niezgodność chemiczną z mleczanami i z tego względu nie należy stosować roztworów zawierających mleczaany do rozpuszczania produktu leczniczego. Można jednak podawać go przez zestaw do podawania dożylnego, przez który podaje się roztwór zawierający mleczaany.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po odtworzeniu:

Po rozpuszczeniu roztwór należy podać natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast podany za czas i warunki przechowywania odpowiada jego użytkownik.

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.  
Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3.  
Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła borokrzemowego, typu I zawierająca 20 ml, zamknięta gumową zatyczką chlorohalobutylową oraz z zabezpieczonym zamknięciem i kapsłem (aluminiowy kapsel oraz plastikowy guzik).

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użycia.

### **Sporządzanie roztworu**

Podczas przygotowywania oraz podawania należy stosować standardowe techniki aseptyki. Zawartość każdej ampułki należy rozpuścić w 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz: część 6.2 oraz 6.3): 0,9% roztworu chlorku sodu. Jeśli z przyczyn klinicznych nie można użyć 0,9% roztworu chlorku sodu, wyjątkowo można użyć 5% roztworu glukozy.

Zaleca się dodanie do fiołki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiolkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę należy przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

**UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.**

Czynność należy powtórzyć dodając ponownie 10 ml roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiołki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsnąć aż stanie się przezroczysta.

Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Zmiany zabarwienia z bezbarwnego do żółtego nie wpływają na siłę działania produktu.

Roztwór można stosować wyłącznie, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

ACIC Europe Limited  
Leontiou, 163, CLERIMOS BUILDING, 2<sup>nd</sup> floor  
3022 Limassol  
Cypr

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

**ULOTKA DOŁĄCZONA DO OPAKOWANIA**

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Imipenem/Cilastatin,

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**Imipenemum/Cilastatinum**

**Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym, należy powiedzieć o tym lekarzowi.



**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Spis treści ulotki:**

1. Co to jest lek Imipenem/Cilastatin i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imipenem/Cilastatin
3. Jak stosować lek Imipenem/Cilastatin
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imipenem/Cilastatin
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**1. Co to jest lek Imipenem/Cilastatin i w jakim celu się go stosuje**

Lek Imipenem/Cilastatin należy do grupy leków nazywanych antybiotykami karbapenemowymi. Lek ten niszczy szeroki zakres bakterii (drobnoustrojów) wywołujących zakażenia w różnych częściach ciała u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych.

**Leczenie**

Lekarz zalecił lek Imipenem/Cilastatin, ponieważ u pacjenta stwierdzono co najmniej jedno z wymienionych poniżej zakażeń:

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- zakażenie płuc (zapalenie płuc)
- zakażenia nabyte w trakcie porodu lub po porodzie
- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Lek Imipenem/Cilastatin może być stosowany w leczeniu pacjentów ze zmniejszoną liczbą krwinek białych, u których występująca gorączka prawdopodobnie jest spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Lek Imipenem/Cilastatin może być stosowany w leczeniu bakteryjnych zakażeń krwi, które mogą być związane z jednym z rodzajów zakażeń wymienionych powyżej.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imipenem/Cilastatin**

**Kiedy nie stosować leku Imipenem/Cilastatin**

- jeśli pacjent ma uczulenie na imipenem, cylastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na takie inne antybiotyki, jak penicyliny, cefalosporyny lub karbapenemy

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imipenem/Cilastatin należy zwrócić się do lekarza.

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Należy poinformować lekarza o przebytych chorobach i aktualnych stanach chorobowych, w tym o:

- uczuleniach na którekolwiek leki, w tym na antybiotyki (nagle, zagrażające życiu reakcje alergiczne wymagające natychmiastowej pomocy medycznej)
- zapaleniu okrężnicy lub którejkolwiek innej chorobie przewodu pokarmowego
- wszelkich zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak drżenie miejscowe, czy napady padaczki
- problemach z wątrobą, nerkami lub drogami moczowymi.

Wynik testu wykrywającego we krwi przeciwciała mogące niszczyć krwinki czerwone (test Coombsa) może być dodatni. Lekarz omówi tę kwestię z pacjentem..

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje takie leki, jak kwas walproinowy lub walproinian sodu (patrz „**Inne leki i Imipenem/Cilastatin**” poniżej)

**Dzieci**

Leku Imipenem/Cilastatin nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia oraz u dzieci z chorobami nerek.

**Inne leki i Imipenem/Cilastatin**

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje gancyklowir, który jest stosowany w celu leczenia niektórych zakażeń wirusowych.

Należy zwłaszcza poinformować lekarza, jeśli pacjent stosuje kwas walproinowy lub walproinian sodu (leki stosowane w padaczce, zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, migrenie lub schizofrenii) albo jakiegokolwiek leki przeciwkrzepliwe, takie jak warfaryna.

Lekarz zadecyduje, czy pacjent może stosować Imipenem/Cilastatin razem z tymi lekami.

**Ciąża i karmienie piersią**

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje ciążę, przed zastosowaniem leku Imipenem/Cilastatin powinna powiedzieć o tym lekarzowi.

Nie prowadzono badań leku Imipenem/Cilastatin u kobiet w ciąży.

Nie należy stosować leku Imipenem/Cilastatin u kobiet w ciąży, chyba że lekarz zdecyduje, że potencjalne korzyści wynikające ze stosowania leku przewyższają ryzyko dla płodu.

Ważne jest, aby pacjentka, która karmi lub planuje karmić piersią, przed zastosowaniem leku Imipenem/Cilastatin powiedziała o tym lekarzowi. Niewielkie ilości leku mogą przenikać do

#### MODUŁ 1

#### 1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

##### 1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

mleka kobiecego i działać na dziecko. Dlatego lekarz podejmie decyzję, czy pacjentka powinna stosować Imipenem/Cilastatin w okresie karmienia piersią.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Niektóre działania niepożądane związane z stosowaniem tego leku (takich jak widzenie, słyszenie, odczuwanie rzeczy, które nie istnieją, zawroty głowy, senność i zaburzenia równowagi) mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4).

Jeżeli wystąpi którekolwiek z ww. działań niepożądanych, przed prowadzeniem pojazdów mechanicznych lub obsługiwaniem maszyn należy skonsultować się z lekarzem.

**Ten lek zawiera około 1,6 mEq (lub około 37,6 mg) sodu w dawce wynoszącej 500 mg, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.**

#### **3. Jak stosować lek Imipenem/Cilastatin**

Lek Imipenem/Cilastatin powinien być przygotowany i podany przez lekarza lub inną osobę z fachowego personelu medycznego. Lekarz zadecyduje, jaką ilość leku Imipenem/Cilastatin należy podać pacjentowi.

#### **Dorośli i młodzież**

Zazwyczaj stosowana dawka leku Imipenem/Cilastatin u dorosłych i młodzieży wynosi 500 mg/500 mg, co 6 godzin lub 1 000 mg/1 000 mg, co 6 do 8 godzin. U pacjentów z problemami z nerkami i o masie ciała poniżej 70 kg lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

#### **Dzieci**

Zazwyczaj stosowana dawka leku u dzieci w wieku 1 roku i starszych wynosi 15/15 lub 25/25 mg/mc., co 6 godzin. Leku Imipenem/Cilastatin nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia oraz u dzieci z chorobami nerek.

#### **Sposób stosowania**

Imipenem/Cilastatin podaje się dożylnie (do żyły), w dawce do 500 mg/500 mg w ciągu 20–30 minut lub w dawce powyżej 500 mg/500 mg w ciągu 40–60 minut.

#### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Imipenem/Cilastatin**

Objawami przedawkowania mogą być drgawki, dezorientacja, drżenie, nudności, wymioty, obniżenie ciśnienia krwi i spowolnienie rytmu serca.

Jeśli zachodzi obawa, że podano zbyt dużą dawkę leku, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem z fachowego personelu medycznego.

#### **Pominięcie zastosowania leku Imipenem/Cilastatin**

Jeśli zachodzi obawa, że pominięto dawkę leku Imipenem/Cilastatin, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem z fachowego personelu medycznego.

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

**Przerwanie stosowania leku Imipenem/Cilastatin**

Nie należy przerywać stosowania leku Imipenem/Cilastatin, dopóki lekarz tego nie zaleci.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Często (występują u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów)**

- Nudności, wymioty, biegunka. Wydaje się, że nudności i wymioty występują częściej u pacjentów, u których stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek białych
- Opuchlizna i zaczerwienienie wzdłuż przebiegu żyły, będące wyjątkowo wrażliwe na dotyk
- Wysypka
- Nieprawidłowa funkcja wątroby wykryta w badaniach krwi
- Zwiększenie liczby niektórych rodzajów krwinek białych

**Niezbyt często (u 1 do 10 na 1 000 leczonych pacjentów)**

- Miejscowe zaczerwienienie skóry
- Miejscowy ból i uformowanie się twardego zgrubienia w miejscu iniekcji
- Świąd skóry
- Pokrzywka
- Gorączka
- Zaburzenia krwi dotyczące komórek krwi – zazwyczaj wykrywane w badaniach krwi (ich objawami mogą być zmęczenie, bladość skóry, długo utrzymujące się zasinienia skóry po urazach)
- Nieprawidłowa czynność nerek, wątroby i krwi, wykrywana w badaniach krwi
- Drżenie i niekontrolowane drganie mięśni
- Drgawki
- Zaburzenie psychiczne (wahania nastrojów i zaburzenia osądów)
- Widzenie, słyszenie i odczuwanie czegoś, co nie istnieje (przywidzenia)
- Dezorientacja
- Zawroty głowy, senność
- Niskie ciśnienie krwi

**Rzadko (występujące u 1 do 10 na 10 000 leczonych pacjentów)**

- Reakcje alergiczne, w tym wysypka, opuchlizna twarzy, ust, języka i/lub gardła (z trudnościami w oddychaniu lub przełykaniu) i/lub obniżenie ciśnienia krwi. **Jeżeli wyżej wymienione reakcje wystąpią podczas podawania leku Imipenem/Cilastatin lub po jego podaniu, lek należy odstawić i skontaktować z lekarzem.**
- Złuszczenie się skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka)

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- Ciężkie reakcje skórne (martwica Stevensa–Johnsona i rumień wielopostaciowy)
- Ciężka wysypka na skórze wraz ze złuszczeniem się skóry i utratą włosów (złuszczające się zapalenie skóry)
- Zakażenie grzybicze (kandydoza)
- Przebarwienia zębów i/lub języka
- Zapalenie jelita grubego z ciężką biegunką
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia funkcji wątroby
- Zapalenie wątroby
- Zaburzenia funkcji nerek
- Zmiany w ilości oddawanego moczu, zmiany barwy moczu
- Choroby mózgu, uczucie mrowienia (uczucie kłucia szpilkami i drętwienia), miejscowe drżenie
- Utrata słuchu.

**Bardzo rzadko (występujące rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów)**

- Ciężkie zaburzenia funkcji wątroby w wyniku jej zapalenia (piorunujące zapalenie wątroby)
- Zapalenie żołądka lub jelit
- Zapalenie jelit z krwawą biegunką (krwotoczne zapalenie okrężnicy)
- Zaczerwienienie i opuchlizna języka, nadmierny wzrost języka nadający mu „włochaty” wygląd, zgaga, ból gardła, zwiększone wydzielanie śliny
- Ból żołądka
- Zawroty, ból głowy
- Uczucie dzwonienia w uszach (szumy uszne)
- Bóle kilku stawów, osłabienie
- Nieregularny rytm serca, uczucie silnego szybkiego bicia serca
- Dyskomfort w klatce piersiowej, problemy z oddychaniem, szybki, sploty oddech, ból z górnym odcinku kręgosłupa
- Zaczerwienienie twarzy, sinawe zabarwienie twarzy i ust, zmiany konsystencji skóry, nadmierne pocenie się
- U kobiet świąd sromu
- Zmiany liczby komórek krwi
- Nasilenie objawów rzadkiej choroby, której towarzyszy zanik mięśni (zaostrenie objawów miastenii).

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, ul. Żąbkowska 41, 03–736 Warszawa, tel.: 22 4921301, faks 22 4921309, e-mail: [adr@urpl.gov.pl](mailto:adr@urpl.gov.pl)

## **Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

### **MODUŁ 1**

#### **1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

##### **1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Jak przechowywać lek Imipenem/Cilastatin**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku, po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca. Ten lek nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

### **Po odtworzeniu**

Rozcieńczony roztwór do infuzji należy podawać natychmiast po sporządzeniu. Jeśli rozcieńczony roztwór nie jest zużyty od razu, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialność bierze osoba podająca lek. Czas od rozpoczęcia przygotowywania roztworu do zakończenia jego podawania w infuzji nie powinien przekraczać 2 godzin.

Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Imipenem/Cilastatin**

- Substancjami czynnymi leku są imipenem i cylastatyna.  
Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego oraz 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny.
- Pozostały składnik to: dwuwęglan sodu.

#### **Jak wygląda lek Imipenem/Cilastatin i co zawiera opakowanie**

Imipenem/Cilastatin to biały lub jasnożółty proszek w szklanych fiolkach przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji. Dostępne są opakowania zawierające po 1, 10 lub 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny**

ACIC Europe Limited  
21 Georgiou Drosini Street, Unit 3  
3085 Limassol  
Cypr

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Importer**

S.C. Antibiotice S.A.  
Str. Valea Lupului nr 1  
707410 Iasi  
Rumunia

**Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:**

Polska: Imipenem/Cilastatin

Wielka Brytania: Imipenem/Cilastatin 500 mg/500 mg powder for solution for infusion

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

.....  
**Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu ochrony zdrowia:**

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

**Sporządzanie roztworu**

Zawartość każdej fiolki należy przenieść do 100 ml właściwego roztworu do infuzji (patrz „**Niezgodność**” i „**Po odtworzeniu**”): 0,9% roztworu chlorku sodu. Jeśli z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu, wyjątkowo można użyć 5% roztworu glukozy.

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do fiolki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiolkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę należy przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

**UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI**

Czynność należy powtórzyć dodając ponownie 10 ml roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiolki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać aż stanie się przezroczysta.

Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Zmiany zabarwienia z bezbarwnego do żółtego nie wpływają na siłę działania produktu.

**Niezgodność**

Ten produkt leczniczy wykazuje niezgodność chemiczną z mleczanami i z tego względu do jego rozpuszczania i rozcieńczania nie należy stosować rozpuszczalników zawierających mleczały. Można go jednak podawać przez zestaw do infuzji, przez który jest podawany roztwór zawierający mleczały.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie „**Sporządzanie roztworu**”.

**Po odtworzeniu**

Po odtworzeniu roztwór do infuzji należy zużyć natychmiast. Czas od rozpoczęcia przygotowywania roztworu do zakończenia jego podawania w infuzji nie powinien przekraczać 2 godzin.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.



Imipenem/Cilastatin IV

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

MODUŁ 1

1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO

1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO

**Aneks 3: Status pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w innych państwach**

Nie dotyczy.

**Aneks 4: Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań klinicznych**

Nie dotyczy.

**Aneks 5: Streszczenie obecnie trwających i zakończonych programów badań farmakoepidemiologicznych**

Nie dotyczy.

**Aneks 6: Protokoły proponowanych i trwających badań w części III RMP**

Nie dotyczy.

**Aneks 7: Formularze zgłaszania specyficznych reakcji niepożądanych**

Nie dotyczy.

**Aneks 8: Protokoły dla proponowanych oraz obecnie prowadzonych badań w części IV RMP**

Nie dotyczy.

**Aneks 9: Podsumowanie najnowszych dostępnych raportów z badań dla RMP w części III–IV**

Nie dotyczy.

**Aneks 10: Szczegóły proponowanych działań minimalizacji dodatkowego ryzyka**

Nie dotyczy.

**Imipenem/Cilastatin IV**

500 mg/500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

**MODUŁ 1**

**1.8 INFORMACJE DOTYCZĄCE MONITOROWANIA BEZPIECZEŃSTWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**1.8.2 OPIS SYSTEMU ZARZĄDZANIA RYZYKIEM UŻYCIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

**Aneks 11: Modelowe raporty materiału przedstawionego fachowemu personelowi ochrony zdrowia i pacjentom w j. angielskim**

Nie dotyczy.

**Aneks 12: Inne dane pomocnicze**

Nie dotyczy.