

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imipenem/cilastatin AptaPharma 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenema monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki natrijeve soli cilastatina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 37,5 mg (1,6 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel do svetlorumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starih 1 leto ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- hude pljučnice, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico, povezano z ventilatorskim zdravljenjem,
- intraportalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma se nanašajo na količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma mora temeljiti na vrsti okužbe in ga je treba dajati v enakomerno razdeljenih odmerkih, pri tem pa upoštevati stopnjo občutljivosti patogena (patogenov) in bolnikovo delovanje ledvic (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in mladostniki

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 90 ml/min) so priporočene sheme odmerjanja:

500 mg/500 mg vsakih 6 ur ALI

1.000 mg/1.000 mg vsakih 8 ur ALI vsakih 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 1.000 mg/1.000 mg vsakih 6 ur.

Zmanjšanje odmerka je potrebno pri očistku kreatinina < 90 ml/min (glejte preglednico 1).

Največji skupni dnevni odmerek ne sme preseči 4.000 mg/4.000 mg na dan.

Okvara ledvic

Določitev zmanjšane odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic:

1. Izbrati je treba skupni dnevni odmerek (tj. 2.000/2.000, 3.000/3.000 ali 4.000/4.000 mg), ki bi običajno ustrezal bolnikom z normalnim delovanjem ledvic.
2. V preglednici 1 izberite ustrezno shemo z zmanjšanim odmerkom glede na bolnikov očistek kreatinina. Za čas infundiranja glejte Način uporabe.

Preglednica 1

Očistek kreatinina (ml/min):	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 2.000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 3.000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 4.000 mg/dan
≥ 90 (normalno)	500 vsakih 6 ur	1.000 vsakih 8 ur	1.000 vsakih 6 ur
zmanjšanje odmerka (mg) pri bolnikih z okvaro ledvic:			
$< 90 - \geq 60$	400 vsakih 6 ur	500 vsakih 6 ur	750 vsakih 8 ur
$< 60 - \geq 30$	300 vsakih 6 ur	500 vsakih 8 ur	500 vsakih 6 ur
$< 30 - \geq 15$	200 vsakih 6 ur	500 vsakih 12 ur	500 vsakih 12 ur

Bolniki z očistkom kreatinina < 15 ml/min

Ti bolniki ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma, razen če se hemodializa začne v 48 urah.

Bolniki na hemodializi

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 15 ml/min, ki so na dializi, je treba uporabiti priporočeni odmerek za bolnike z očistkom kreatinina 15 do 29 ml/min (glejte preglednico 1).

Imipenem in cilastatin se med hemodializo odstranita iz obtoka. Bolniki morajo dobiti zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma po hemodializi in v 12-urnih presledkih od zaključka hemodialize. Bolnike na dializi, zlasti tiste s sočasno boleznijo osrednjega živčevja, je treba

natančno spremljati. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za konvulzije (glejte poglavje 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma pri bolnikih na peritonealni dializi.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija, starost \geq 1 leto

Pri pediatričnih bolnikih, starih \geq 1 leto, je priporočeni odmerek 15/15 ali 25/25 mg/kg vsakih 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 25/25 mg/kg vsakih 6 ur.

Pediatrična populacija, starost $<$ 1 leto

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za otroke, mlajše od 1 leta.

Pediatrični bolniki z okvaro ledvic

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za otroke z okvaro ledvic (kreatinin v serumu $>$ 2 mg/dl). Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma je treba pred uporabo rekonstituirati in nato razredčiti (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Vsak odmerek \leq 500 mg/500 mg je treba dati z intravensko infuzijo v obdobju 20 do 30 minut. Vsak odmerek $>$ 500 mg/500 mg je treba infundirati v obdobju 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

Raztopina zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma je brezbarvna do blede rumene barve.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kakšno drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri imipenema/cilastatina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati primernost uporabe karbapenemskega protibakterijskega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so resnost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje, da zdravilo izberemo za bakterije, odporne na karbapenem.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih primerih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcij. Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo občutljivosti na več alergenov. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imipenem/cilastatin AptaPharma je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

Jetra

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje hepatotoksičnih učinkov (npr. zvišanja transaminaz, odpovedi jeter in fulminantnega hepatitisa).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: pri bolnikih z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom se lahko pojavi pozitiven rezultat neposrednega ali posrednega Coombsovega testa.

Protibakterijski spekter

Protibakterijski spekter imipenema/cilastatina je treba upoštevati predvsem pri smrtno nevarnih stanjih pred uvedbo kakšnega empiričnega zdravljenja. Poleg tega je potrebna previdnost zaradi za imipenem/cilastatin majhne občutljivosti specifičnih patogenov, povezanih z npr. bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv. Uporaba imipenema/cilastatina ni primerna za zdravljenje teh okužb, razen če je patogen že dokumentiran in je zanj znano, da je občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je/so najverjetnejši patogen/patogeni primeren/primerni za zdravljenje. Sočasna uporaba ustreznega zdravila proti MRSA je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe z MRSA. Sočasna uporaba aminoglikozida je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* (glejte poglavje 4.1).

Medsebojno delovanje z valprojsko kislino

Sočasna uporaba imipenema/cilastatina in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Clostridioides difficile

Pri zdravljenju z imipenemom/cilastatinom in skoraj vsemi drugimi protibakterijskimi zdravili so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranskem kolitisu, ki sta lahko blaga do smrtno nevarna. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo imipenema/cilastatina ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja z imipenemom/cilastatinom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridioides difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Meningitis

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

Okvara ledvic

Imipenem/cilastatin se kopičita pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Neželeni učinki na osrednje živčevje se lahko pojavijo, če odmerek ni prilagojen delovanju ledvic, glejte poglavji 4.2 in 4.4 "Osrednje živčevje".

Osrednje živčevje

Poročali so o neželenih učinkih na osrednje živčevje, kot so mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali konvulzije, zlasti če so bili prekoščajeni priporočeni odmerki na podlagi delovanja

ledvic in telesne mase. O teh izkušnjah so najpogosteje poročali pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo konvulzij) in/ali slabšim delovanjem ledvic, pri katerih se lahko pojavi kopičenje uporabljenih snovi. Zato je treba še zlasti pri teh bolnikih natančno upoštevati priporočene sheme odmerjanja (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z znano boleznijo, ki jo spremljajo konvulzije, je treba nadaljevati zdravljenje z antikonvulzivi.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkim simptomom ali konvulzijam pri otrocih z znanimi dejavniki tveganja za konvulzije ali tistih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, ki znižujejo prag za konvulzije.

Če se pojavijo fokalni tremorji, mioklonus ali konvulzije, je bolnike treba nevrološko oceniti in uvesti antikonvulzivno zdravljenje, če ga še ne prejemajo. Če se simptomi osrednjega živčevja nadaljujejo, je treba odmerek zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma zmanjšati ali dajanje zdravila prekiniti.

Bolniki z očistkom kreatinina < 15 ml/min ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma, razen če v roku 48 ur začnemo s hemodializo. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za konvulzije (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma pri otrocih, mlajših od 1 leta, ali pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatinin v serumu > 2 mg/dl). Glejte tudi zgoraj, pod naslovom Osrednje živčevje.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 37,5 mg natrija na vialo, kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in imipenem/cilastatin, so poročali o generaliziranih konvulzijah. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če pričakovana korist odtehta tveganja.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske kisline, ki lahko pade pod terapevtsko območje. Zmanjšanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči neustrezno obvladanje konvulzij, zato sočasna uporaba imipenema in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva in je treba razmisliti o uporabi drugih protibakterijskih ali antikonvulzivnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulanti

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Poročali so o številnih primerih povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protibakterijska zdravila. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv antibiotika na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

Pri sočasni uporabi imipenema/cilastatina in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če sta bila imipenem/cilastatin uporabljena s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60 % odmerka. Pri sočasni uporabi imipenema/cilastatina in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas cilastatina v plazmi podvojila, izločanje cilastatina v urin pa se ni spremenilo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi imipenema/cilastatina.

Študije pri brejih opicah so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma naj bi med nosečnostjo uporabili le, če pričakovana korist upravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Imipenem in cilastatin se v majhni količini izločata v materino mleko. Po peroralni uporabi je absorpcija ene in druge učinkovine majhna. Zato ni verjetno, da bi bil dojenček izpostavljen pomembni količini. Če je ocenjeno, da je uporaba zdravila Imipenem/cilastatin AptaPharma nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganje za otroka.

Plodnost

O možnem vplivu zdravljenja z imipenemom/cilastatinom na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar lahko nekateri neželeni učinki, povezani s tem zdravilom (kot so halucinacije, omotica, zaspanost in vrtoglavica), pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih pri 1.723 bolnikih, intravensko zdravljenih z imipenemom/cilastatinom, so bili najpogosteje poročani sistemski neželeni učinki, opredeljeni kot vsaj možno povezani z zdravljenjem, navzea (2,0 %), driska (1,8 %), bruhanje (1,5 %), izpuščaj (0,9 %), zvišana telesna temperatura (0,5 %), hipotenzija (0,4 %), konvulzije (0,4 %) (glejte poglavje 4.4), omotica (0,3 %), srbenje (0,3 %), urtikarija (0,2 %) in zaspanost (0,2 %). Podobno so bili najpogosteje poročani lokalni neželeni učinki flebitis/tromboflebitis (3,1 %), bolečina ne mestu injiciranja (0,7 %), eritem na mestu injiciranja (0,4 %) in induracija vene (0,2 %). Pogosto so poročali tudi o zvišanju serumskih transaminaz in alkalne fosfataze.

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	redki zelo redki	psevdomembranski kolitis, kandidoza gastroenteritis

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija
	občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki	agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Psihiatrične motnje	redki	anafilaktične reakcije
	občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in stanji zmedenosti
Bolezni živčevja	občasni	konvulzije, mioklonična aktivnost, omotica, zaspanost
	redki	encefalopatija, parestezije, fokalni tremor, motnje okušanja
	zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
	neznana	agitacija, diskinezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	poslabšanje sluha
	zelo redki	vrtočlavlava, tinitus
Srčne bolezni	zelo redki	cianoza, tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni	pogosti	tromboflebitis
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	dispneja, hiperventilacija, bolečine v žrelu
Bolezni prebavil	pogosti	driska, bruhanje, navzea
		Kaže, da se z zdravilom povezana navzea in/ali bruhanje med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom pogosteje pojavita pri granulocitopeničnih kot pri negranulocitopeničnih bolnikih.
	redki	obarvanje zob in/ali jezika
	zelo redki	hemoragični kolitis, bolečine v trebuhu, zgaga, glositis, hipertrofija papil na jeziku, močnejše slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki	odpoved jeter, hepatitis
	zelo redki	fulminantni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj (npr. eksantematozen)
	občasni	urtikarija, srbenje
	redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, eksfoliativni dermatitis
	zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	poliartralgijska, bolečine v torakalni hrbtenici
Bolezni sečil	redki	akutna odpoved ledvic, oligurija/anurija, poliurija, obarvanje urina (neškodljivo in se ga ne sme zamenjati za hematurijo)
		Vlogo imipenema/cilastatina pri spremembah delovanja ledvic je težko oceniti, ker so bili običajno prisotni dejavniki, ki povečujejo nagnjenost k prerenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk	zelo redki	<i>pruritus vulvae</i>

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	občasni	zvišana telesna temperatura, lokalne bolečine in zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja
Preiskave	zelo redki	nelagodje v prsih, astenija/šibkost
	pogosti	zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumске alkalne fosfataze
	občasni	pozitiven neposredni Coombsov test, podaljšan protrombinski čas, znižanje hemoglobina, zvišanje bilirubina v serumu, zvišanje kreatinina v serumu, zvišanje dušika sečnine v krvi

Pediatrična populacija (≥ 3 mesece starosti)

V študijah pri 178 pediatričnih bolnikih, starih ≥ 3 mesece, so se opaženi neželeni učinki skladali s tistimi, o katerih so poročali pri odraslih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke,
Sektor za farmakovigilanco,

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (8) 2000 500

Faks: +386 (8) 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo, se skladajo s profilom neželenih učinkov; lahko vključujejo konvulzije, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja z imipenemom/cilastatinom ni specifičnih informacij. Imipenem in natrijeva sol cilastatina se odstranita s hemodializo. Vendar uporabnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki, oznaka ATC: J01DH51.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Imipenem/cilastatin AptaPharma vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijevo sol cilastatina v masnem razmerju 1:1.

Imipenem (N-formimidoil-tienamicin) je polsintezni derivat tienamicina, matične spojine, ki jo izdeluje filamentozna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem deluje baktericidno z zavrtjem sinteze bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na beljakovine, ki vežejo penicilin (angl. *Penicillin binding proteins*; PBPs).

Natrijeva sol cilastatina je kompetitivni, reverzibilni in specifični zaviralec dehidropeptidaze-I, ledvičnega encima, ki presnovi in inaktivira imipenem. Ta snov sama ne deluje protibakterijsko in ne vpliva na protibakterijsko delovanje imipenema.

Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska protibakterijska zdravila, se je tudi za imipenem pokazalo, da čas, ko koncentracija imipenema presega MIK ($t > \text{MIK}$) najboljše kolerira z njegovo učinkovitostjo.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti imipenemu je lahko posledica:

- Manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšanega nastajanja porinov).
- Imipenem se lahko iz celice aktivno odstranjuje z iztočno črpalko.
- Manjše afinitete PBPs za imipenem.
- Imipenem je stabilen proti hidrolizi z večino betalaktamaz, vključno s penicilinazami in cefalosporinazami, ki jih tvorijo grampozitivne in gramnegativne bakterije, z izjemo razmeroma redkih betalaktamaz, ki hidrolizirajo karbapeneme. Vrste, ki so odporne proti drugim karbapenemom, so praviloma odporne tudi proti imipenemu. Med imipenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni tarčne navzkrižne odpornosti.

Mejne vrednosti

Po EUCAST so mejne vrednosti MIK za imipenem naslednje (v 12.0, veljavno od 2022-01-01):

Vrste organizmov	Minimalna inhibitora koncentracija (mg/L)	
	Občutljivi ≤	Odporni >
<i>Enterobacterales</i> (razen <i>Morganellaceae</i>)	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za cefoksitin	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Viridans skupina streptococci	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Grampozitivni anaerobi razen <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Gramnegativni anaerobi	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (razen <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto ³	2	4

¹Intrizično nizka aktivnost imipenema proti *Morganella morganii*, *Proteus* spp. in *Providencia* spp. zahteva visoko izpostavljenost imipenemu.

²Neobčutljivi izolati so redki ali še niso opisani. Na takšnih izolatih je treba potrditi identifikacijo in rezultat preiskave protimikrobne občutljivosti ter izolat poslati v referenčni laboratorij.

³Mejne vrednosti, ki niso vezane na vrsto, so bile določene predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in niso odvisne od porazdelitve MIK za specifično vrsto. Namenjene so samo za uporabo pri vrstah, ki niso omenjene v pregledu mejnih vrednosti, vezanih na vrsto ali opombah.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Pogosto občutljive vrste:

Grampozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)*

Staphylococcus koagulaza-negativen (občutljiv za meticilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Skupina *Streptococcus viridans*

Gramnegativni aerobi:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Grampozitivni anaerobi:

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Gramnegativni anaerobi:

Bacteroides fragilis

Skupina *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:

Gramnegativni aerobi:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii kompleks

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporne vrste:

Grampozitivni aerobi:

Enterococcus faecium

Gramnegativni aerobi:

Nekateri sevi *Burkholderia cepacia* kompleks

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (prej *Xanthomonas maltophilia*, prej *Pseudomonas maltophilia*)

Drugi:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

*Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti imipenemu/cilastatinu.

** Uporabljene so mejne vrednosti po EUCAST, ki niso vezane na vrsto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Imipenem

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih je 20-minutno intravensko infundiranje imipenema/cilastatina povzročilo največje koncentracije imipenema v plazmi: od 12 do 20 µg/ml z odmerkom 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml z odmerkom 500 mg/500 mg in od 41 do 83 µg/ml z odmerkom 1.000 mg/1.000 mg. Povprečna največja koncentracija imipenema v plazmi je bila 17 µg/ml po odmerku 250 mg/250 mg, 39 µg/ml po odmerku 500 mg/500 mg in 66 µg/ml po odmerku 1.000 mg/1.000 mg. Pri teh odmerkih se plazemska koncentracija imipenema zmanjša na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah.

Porazdelitev

Vezava imipenema na beljakovine v človeškem serumu je približno 20 %.

Biotransformacija

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dehidropeptidazo-I. Pri posameznikih se z urinom izloči od 5 do 40 %, povprečna vrednost na podlagi več študij pa znaša od 15 do 20 %.

Cilastatin je specifičen zaviralec encima dehidropeptidaza-I in učinkovito zavira presnovo imipenema; sočasna uporaba imipenema in cilastatina tako omogoča, da imipenem doseže terapevtsko protibakterijsko koncentracijo v urinu in plazmi.

Izločanje

Plazemski razpolovni čas imipenema je ena ura. Približno 70 % uporabljenega antibiotika se nespremenjenega izloči v urinu v desetih urah; dodatno izločanje imipenema v urinu ni bilo zaznavno. Koncentracija imipenema v urinu po odmerku 500 mg/500 mg imipenema/cilastatina presega 10 µg/ml do osem ur. Preostanek uporabljenega odmerka se je pojavil v urinu v obliki protibakterijsko neaktivnih presnovkov, odstranjevanja imipenema v blatu pa praktično ni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic niso ugotovili kopičenja imipenema v plazmi ali urinu niti med pogosto uporabo imipenema/cilastatina na šest ur.

Cilastatin

Absorpcija

Največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema/cilastatina od 21 do 26 µg/ml z odmerkom 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml z odmerkom 500 mg/500 mg in od 56 do 88 µg/ml z odmerkom 1.000 mg/1.000 mg. Povprečna

največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila 22 µg/ml po odmerku 250 mg/250 mg, 42 µg/ml po odmerku 500 mg/500 mg in 72 µg/ml po odmerku 1.000 mg/1.000 mg.

Porazdelitev

Vezava cilastatina na beljakovine v človeškem serumu je približno 40 %.

Biotransformacija in izločanje

Plazemski razpolovni čas cilastatina je približno ena ura. V urinu se je v 10 urah po uporabi imipenema/cilastatina izločilo približno 70 do 80 % odmerka cilastatina, v obliki nespremenjenega cilastatina. Pozneje se cilastatin v urinu ni več pojavil. Približno 10 % se ga je pojavilo v obliki N-acetilnega presnovka; presnovek zavira dehidropeptidazo podobno kot cilastatin. Aktivnost dehidropeptidaze-I se je v ledvicah normalizirala kmalu po odstranitvi cilastatina iz krvnega obtoka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Insuficienca ledvic

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenema/cilastatina je bila površina pod krivuljo (AUC) za imipenem pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²) 1,1-krat večja, z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²) 1,9-krat večja in s hudo okvaro ledvic (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) 2,7-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (CrCL > 80 ml/min/1,73 m²). AUC za cilastatin pa je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic 1,6-krat večja, z zmerno okvaro 2,0-krat večja in s hudo okvaro 6,2-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenema/cilastatina, uporabljenem 24 ur po hemodializi, je bila AUC za imipenem 3,7-krat večja in AUC za cilastatin 16,4-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pojavljanje imipenema in cilastatina v urinu, njun ledvični očistek in plazemski očistek se po intravenski uporabi zdravila z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca jeter

Farmakokinetika imipenema pri bolnikih z insuficienco jeter ni raziskana. Zaradi majhnega obsega presnove imipenema v jetrih ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na njegovo farmakokinetiko. Zato pri bolnikih z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesece do 14 let) sta bila povprečni očistek (CL) in volumen porazdelitve (V_{dss}) imipenema približno 45 % večja kot pri odraslih. AUC za imipenem po uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 15/15 mg na kilogram telesne mase je bila pri pediatričnih bolnikih približno za 30 % večja kot izpostavljenost pri odraslih, ki so dobili odmerek 500 mg/500 mg. Z večjim odmerkom je bila izpostavljenost po uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 25/25 mg/kg pri otrocih za 9 % večja kot izpostavljenost pri odraslih, ki so dobili odmerek 1.000 mg/1.000 mg.

Starejši

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 65 do 75 let in z normalnim delovanjem ledvic za njihovo starost) se farmakokinetika enkratnega odmerka imipenema/cilastatina 500 mg/500 mg, danega intravensko v 20 minutah, sklada s farmakokinetiko pri bolnikih z rahlo okvaro ledvic, pri katerih prilagoditev odmerka ni potrebna. Povprečni plazemski razpolovni čas imipenema je bil 91 ± 7,0 minut in cilastatina 69 ± 15 minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina; kopičenja imipenema/cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da so toksični učinki imipenema, uporabljenega samega, omejeni na ledvice. Sočasna uporaba cilastatina in imipenema v razmerju 1:1 je pri kuncih in opicah preprečila nefrotoksične učinke imipenema. Razpoložljivi dokazi kažejo, da cilastatin prepreči nefrotoksičnost, ker prepreči vstop imipenema v celice tubulov.

V študiji teratogenosti pri brejih opicah cynomolgus, ki so dobivale imipenem/natrijev cilastatinat v odmerkih 40/40 mg/kg/dan (bolusna intravenska injekcija), so se pojavili toksični učinki pri materah; obsegali so bruhanje, pomanjkanje apetita, hujšanje, drisko, splav in v nekaterih primerih smrt. Če so odmerke kombinacije imipenem/natrijev cilastatinat (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni običajni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) uporabili pri brejih opicah cynomolgus v intravenski infuziji s hitrostjo, ki posnema klinično uporabo pri človeku, je bila intoleranca mater minimalna (občasno bruhanje), ni bilo smrti mater in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.6).

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala kombinacije imipenem/cilastatin na živalih niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo je kemično inkompatibilno z laktatom in se ga ne sme pripraviti z raztopinami, ki vsebujejo laktat. Lahko pa se ga daje v intravenski sistem, po katerem je infundirana raztopina laktata.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Po pripravi:

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj. Čas od začetka rekonstitucije do konca intravenskega infundiranja ne sme biti daljši od dveh ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml brezbarvne viala iz stekla tipa III, zaprte z zamaškom iz brombutilne gume s snemljivo zaporko.

Zdravilo je pakirano v kartonasti škatli z 10 vialami.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Rekonstitucija:

Vsebino ene viala je treba prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte poglavji 6.2 in 6.3): 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida. V izjemnih primerih, kadar iz kliničnih razlogov 0,9 % (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida ne morete uporabiti, lahko namesto nje uporabite 5 % (50 mg/ml) raztopino glukoze.

Predlagani postopek je, da iz vsebnika s 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje odmerite približno 10 ml in jih dodate v vialo s praškom. Dobro pretresite in nastalo mešanico prenesite nazaj v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: MEŠANICA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da zagotovite popoln prenos vsebine viala v vsebnik z raztopino za infundiranje. Nastalo zmes stresajte, dokler ne nastane bistra raztopina.

Koncentracija raztopine, pripravljene po opisanem postopku, je tako za imipenem kot za cilastatin približno 5 mg/ml.

Razlike v barvi raztopine, od brezbarvne do blede rumene, ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02399/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 18. 10. 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 6. 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

24. 5. 2022