

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje ekvivalent 500 mg imipenema in 500 mg cilastatina (v obliki natrijeve soli).

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Ko je zdravilo rekonstituirano v skladu z navodili, vsebuje 1 ml raztopine 5 mg imipenema in 5 mg cilastatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Umazano bel do rumenkasto bel higroskopni prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starejših od 1 leta (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

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

Zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira 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 uradna priporočila za ustrezno rabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje zdravila Imipenem/cilastatin Hospira pomenijo količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Hospira mora temeljiti na vrsti in jakosti okužbe, izoliranem patogenu (ali patogenih), bolnikovemu delovanju ledvic in telesni masi (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in mladostniki

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina > 70 ml/min/1,73 m²) so priporočene sheme odmerjanja naslednje:

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 ≤ 70 ml/min/1,73 m² (glejte preglednico 1) ali
- telesni masi < 70 kg. Sorazmerni odmerek za bolnike < 70 kg se izračuna po naslednji enačbi:

dejanska telesna masa (kg) x standardni odmerek

- 70 (kg)

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. 2000/2000, 3000/3000 ali 4000/4000 mg), ki bi običajno ustrežal 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: Zmanjšanje odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic in telesno maso ≥ 70 kg*

skupni dnevni odmerek za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (mg/dan)	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
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)**

* Dodatno sorazmerno zmanjšanje uporabljenega odmerka je potrebno pri bolnikih s telesno maso < 70 kg. Sorazmerni odmerek za bolnike s telesno maso < 70 kg izračunate tako, da bolnikovo dejansko telesno maso (v kg) delite s 70 kg in pomnožite z normalnim odmerkom, priporočenim v preglednici 1.

**Če je odmerek 500 mg/500 mg uporabljen pri bolnikih z očistkom kreatinina od 6 do 20 ml/min/1,73 m², lahko obstaja večje tveganje za napade krčev.

Bolniki z očistkom kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²

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

Bolniki na hemodializi

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m², ki so na dializi, je treba uporabiti priporočeni odmerek za bolnike z očistkom kreatinina 6 do 20 ml/min/1,73 m² (glejte preglednico 1).

Imipenem in cilastatin se med hemodializo odstranita iz obtoka. Bolniki morajo dobiti zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira 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 Hospira priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Hospira 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

Pediatrični bolniki, stari ≥ 1 leto

Za pediatrične bolnike, stare ≥ 1 leto, je priporočeni odmerek 15/15 ali 25/25 mg/kg/odmerek, uporabljen na 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.

Pediatrični bolniki, stari < 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 Hospira je treba pred uporabo pripraviti in nato razredčiti (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Vsak odmerek ≤ 500 mg/500 mg je treba dati v intravenski infuziji v obdobju 20 do 30 minut. Vsak odmerek > 500 mg/500 mg je treba infundirati v obdobju od 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko upočasni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilno učinkovino (zdravilne učinkovine) 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 katerokoli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. za peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri imipenema/cilastatina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost uporabe karbapenemskega protibakterijskega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so jakost 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 za več alergenov. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imipenem/cilastatin Hospira 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 Hospira, 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: bolnikom 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 kakršnega koli empiričnega zdravljenja. Poleg tega je potrebna previdnost zaradi majhne občutljivosti specifičnih patogenov, povezanih z npr. bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv, za imipenem/cilastatin. Uporaba imipenema/cilastatina ni primerna za zdravljenje teh vrst 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).

Clostridium difficile

Pri zdravljenju z imipenemom/cilastatinom in z skoraj vsemi drugimi protibakterijskimi zdravili so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranoznem 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 *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Meningitis

Zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

Okvara ledvic

Imipenem/cilastatin se kumulira pri bolnikih z zmanjšano funkcijo ledvic. Pojavijo se lahko neželeni učinki na osrednji živčni sistem, če odmerek ni prilagojen ledvični funkciji, glej poglavje 4.2 in spodaj navedeno podpoglavje »Osrednje živčevje«.

Osrednje živčevje

Poročali so o neželenih učinkih na osrednje živčevje, kot so mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali napadi krčev, zlasti če so bili prekoračeni priporočeni odmerki na podlagi delovanja ledvic in telesne mase. O teh izkušnjah so najpogosteje poročali pri bolnikih z motnjami 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 razporede odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z znano boleznijo, ki jo spremljajo napadi krčev, je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkim simptomom ali napadom krčev pri otrocih z znanimi dejavniki tveganja za napade krčev oz. med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki znižujejo prag za napade krčev.

Če se pojavijo fokalni tremor, mioklonus ali napadi krčev, je bolnike treba nevrološko pregledati in uvesti antikonvulzivno zdravljenje, če ga še ne prejemajo. Če se simptomi s strani osrednjega živčevja nadaljujejo, je treba odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Hospira zmanjšati ali uporabo zdravila prekiniti.

Bolniki z očistkom kreatinina od ≤ 5 ml/min/1,73 m² ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin Hospira, razen če se hemodializa ne začne v 48 urah. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira priporočljivo le, če koristi odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična uporaba

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Hospira 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.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira 500 mg/500 mg vsebuje 37,5 mg (1,6 mmol) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in imipenem/cilastatin so poročali o generaliziranih napadih. Teh zdravil se ne sme uporabljati sočasno, razen, če je možna korist večja od 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 obvladovanje napadov krčev, zato sočasna uporaba imipenema in valprojske kisline/natrijevega valproata ni priporočljiva in je treba razmisliti o uporabi drugih protibakterijskih ali antiepileptičnih 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 zdravila Imipenem/cilastatin Hospira in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bilo zdravilo Imipenem/cilastatin Hospira uporabljeno 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.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni ustreznih in dobro nadzorovanih študij o uporabi imipenema/cilastatina pri nosečnicah.

Študije pri nosečih opicah so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo Imipenem/Cilastatin Hospira se ne sme uporabljati v nosečnosti, razen, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja 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 Hospira nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganja 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 s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji 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 s stroji (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, navedeni 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%), napadi krčev (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 neznani (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	pseudomembranozni kolitis, kandidoza gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti občasni	eosinofilija pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki zelo redki	agranulocitoza hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktične reakcije
Psihiatrične motnje	občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in stanji zmedenosti
Bolezni živčevja	občasni	napadi krčev, mioklonična aktivnost, omotica, zaspanost
	redki	encefalopatija, parestezije, fokalni tremor, motnje okušanja
	zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	poslabšanje sluha
Srčne bolezni	zelo redki	vrtočlavičica, tinitus
Žilne bolezni	zelo redki	cianoza, tahikardija, palpitacije
	pogosti	thromboflebitis
	občasni	hipotenzija
	zelo redki	vročinski oblivi (rdečica)
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 granulopeničnih kot pri negranulopeničnih 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, ekfoliativni 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 predrenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk	zelo redki	<i>pruritus vulvae</i>
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 pogosti	nelagodje v prsih, astenija/šibkost zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske 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

Pediatrični bolniki (≥ 3 mesece starosti)

V študijah pri 178 pediatričnih bolnikih, starih ≥ 3 mesece, so se neželeni učinki, o katerih so poročali, 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo, se skladajo s profilom neželenih učinkov; lahko vključujejo napade krčev, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Imipenem/cilastatin Hospira ni specifičnih informacij. Imipenem in natrijeva sol cilastatina se hemodializirata. Vendar uporabnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih okužb, karbapenemski antibiotiki. Oznaka ATC: J01D H51

Mehanizem delovanja

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

Imipenem (N-formimidoil-tienamicin) je pol-sintezni 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 penicilin vežoče beljakovine (*penicillin-binding proteins* (PBPs)).

Natrijeva sol cilastatina je kompetitiven, reverzibilen in specifičen zaviralec dehidropeptidaze I, encima v ledvicah, ki presnavlja in inaktivira imipenem. Ta snov ne deluje protibakterijsko in ne vpliva na protibakterijsko delovanje imipenema.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD)

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

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti imipenemu je lahko posledica:

- Manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšane nastajanja porinov).
- Imipenem se lahko iz celice aktivno odstranjuje z iztočno črpalko.
- Manjše afinitete penicilin vežočih beljakovin 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, odporne proti drugim karbapenemom, so praviloma odporne tudi proti imipenemu. Med imipenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja.

Mejne vrednosti

Po EUCAST so mejne vrednosti MIC imipenema za ločevanje občutljivih (O) in rezistentnih (R) patogenov naslednje (v 1.1, 27. 04. 2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - *Pseudomonas* spp.²: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
 - *Acinetobacter* spp.: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - *Staphylococcus* spp.³: sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za cefoksitin
 - *Enterococcus* spp.: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
 - *Streptococcus* A, B, C, G: sklepanje o občutljivosti beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, B, C in G za betalaktame temelji na občutljivosti za penicilin.
 - *Streptococcus pneumoniae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - Drugi streptokoki⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - *Haemophilus influenzae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - *Moraxella catarrhalis*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
 - *Neisseria gonorrhoeae*: ni dovolj dokazov, da je *Neisseria gonorrhoeae* primerna za zdravljenje z imipenemom.
 - Grampozitivni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - Gramnegativni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
 - Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto⁵: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Vrsti *Proteus* in *Morganella* veljata za slaba cilja za imipenem.

² Mejne vrednosti za *Pseudomonas* so povezane z visokoodmernim pogostim zdravljenjem (1 g na 6 ur).

³ Sklepanje o občutljivosti stafilokokov za karbapeneme temelji na občutljivosti za cefoksitin.

⁴ Sevi z MIC nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti je na takšnih izolatih treba ponoviti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIC nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.

⁵ Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Namenjeni sta 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:

<p>Grampozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)* <i>Staphylococcus coagulase negative</i> (občutljiv za meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> skupina <i>Streptococcus viridans</i></p>
<p>Gramnegativni aerobi: <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></p>
<p>Grampozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i>** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**</p>
<p>Gramnegativni anaerobi: <i>Bacteroides fragilis</i> skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.</p>
<p>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:</p>
<p>Gramnegativni aerobi: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>Inherentno odporne vrste:</p>
<p>Grampozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Gramnegativni aerobi: neakteri sevi <i>Burkholderia cepacia</i> (prej <i>Pseudomonas cepacia</i>) <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (prej <i>Xanthomonas maltophilia</i>, prej <i>Pseudomonas maltophilia</i>)</p>
<p>Drugi: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i></p>

*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

Koncentracija v plazmi

Pri zdravih prostovoljcih so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema/cilastatina največje koncentracije imipenema v plazmi: od 12 do 20 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 41 do 83 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija imipenema v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 17 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 39 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 66 µg/ml. Pri teh odmerkih se plazemska raven 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 in izločanje

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-I. Individualno pojavljanje v urinu je bilo od 5 do 40%, povprečno pojavljanje v več študijah pa je bilo od 15 do 20%.

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

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 zaznано. Koncentracija imipenema v urinu je po odmerku 500 mg/500 mg imipenema/cilastatina presegala 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 uporabo imipenema/cilastatina na šest ur.

Cilastatin

Koncentracija v plazmi

Največje koncentracije cilastatina v plazmi so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema/cilastatina od 21 do 26 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 56 do 88 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 22 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 42 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 72 µg/ml.

Porazdelitev

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

Biotransformacija in izločanje

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

Ledvična insuficienca

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenema/cilastatina je bila površina pod krivuljo (AUC) imipenema pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²) 1,1-krat večja, pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²) 1,9-krat večja in pri bolnikih 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 cilastatina 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 imipenema 3,7-krat večja in AUC cilastatina 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 imipenema/cilastatina z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Jetrna insuficienca

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

Pediatrični bolniki

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/kg 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 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 oseb z rahlo okvaro ledvic, pri katerih prilagoditev odmerka ni potrebna. Povprečni plazemski razpolovni čas imipenema je bil $91 \pm 7,0$ minut in cilastatina 69 ± 15 minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina in kopičenja imipenema/cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij 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 teratološki študiji pri nosečih opicah cynomolgus, ki so dobivale imipenem/natrijevo sol cilastatina 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 imipenema-natrijeve soli cilastatina (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni običajni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) uporabili pri nosečih opicah cynomolgus v intravenski infuziji s hitrostjo, ki posnema klinično uporabo pri človeku, je bila intoleranca mater minimalna (občasno bruhanje), ni bilo maternalnih smrti in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala kombinacije imipenem/cilastatin na živalih ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Zdravilo je kemijsko nekompatibilno z laktatom in se ga ne sme rekonstituirati z raztopinami, ki ga vsebujejo. Vseeno se ga lahko daje po cevkah za intravensko dajanje, preko katerih se bo infundiralo raztopino laktata.

Zdravila se ne sme mešati ali fizično dodajati drugim antibiotikom.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po rekonstituciji in redčenju:

Rekonstituirane in razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Raztopin imipenema/cilastatina ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja rekonstituiranega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- 20 ml steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in rdečo snemno zaporko.

Velikost pakiranja: škatla s 5 vialami

- 100 ml steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom iz bromobutilne gume in kraljevsko modro snemno zaporko.

Velikost pakiranja: škatla z 1 vialo

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstitucija raztopine za intravensko uporabo

Zdravilo je na voljo v obliki suhega, sterilnega praška v vialah v količini, ki ustreza 500 mg imipenema in 500 mg cilastatina.

Zdravilo vsebuje pufer natrijev hidrogenkarbonat za vzdrževanje pH raztopin med 6,5 in 8,5. Pomembnih sprememb pH ni, če je raztopina pripravljena in uporabljena v skladu z navodili. Zdravilo vsebuje 37,5 mg natrija (1,6 mmol).

Samo za enkratno uporabo. Neporabljeno raztopino zavržite.

Rekonstitucija praška mora potekati v aseptičnih pogojih in z uporabo topil, ki so navedena spodaj. Pred uporabo je treba raztopino pregledati za prisotnost vidnih delcev in preveriti, če je prišlo do razbarvanja. Raztopino lahko uporabite le, če je bistra in brez vidnih delcev.

Stabilnost rekonstituirane raztopine je bila dokazana pri uporabi 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje in sterilne vode za injekcije.

Rekonstitucija 100 ml viala

Sterilni prašek je treba rekonstituirati tako, kot je navedeno spodaj. Raztopino je treba stresati, dokler ne nastane bistra raztopina, za kar so potrebne približno 3-4 minute. Sprememba barve od brezbarvne do rumene ne vpliva na učinkovitost zdravila.

Odmerek (imipenem v mg)	Volumen vehikla ki ga je treba dodati (ml)	Srednja povprečna koncentracija zdravila (mg/ml imipenema)
500	100	5

Rekonstitucija 20 ml viala

Vsebino viala je treba suspendirati in nato prenesti v 100 ml primerne raztopine za infundiranje. Predlagamo, da v vialo dodate približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje. Dobro pretresite in nastalo suspenzijo prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

Pozor: suspenzija ni namenjena direktnemu infundiranju.

Postopek ponovite, v vialo dodajte dodatnih 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili prenos vse vsebine iz viala v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba stresati, dokler ne postane bistra.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire CV31 3RW
Velika Britanija

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

H/11/00768/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 3. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 12.6.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18.05.2015