

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema (v obliki 530 mg imipenemijevega monohidrata) in 500 mg cilastatina (v obliki 530 mg natrijeve soli cilastatina).

Pomožne snovi 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 Apta 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 Apta 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 Apta se nanašajo na količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Apta 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 Apta, 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 Apta 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 Apta 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 Apta pri bolnikih na peritonealni dializi.

Okvara jeter

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

Starej ša populacija

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

Pediatrična populacija, starost ≥1 leto

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥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.

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 Apta 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 zmanjša.

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

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero od pomožnih snovi, navedeno v poglavju 6.1.

- Preobčutljivost za kakšno drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za 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 Apta 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 Apta, 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 kakšnega 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 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 povezanem 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 Apta 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 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 konvulzije, je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkimi simptomom ali konvulzijam pri otrocih z znanimi dejavniki tveganja za konvulzije oz. med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki znižujejo prag za konvulzije.

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

Bolniki z očistkom kreatinina od < 15 ml/min ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin Apta, razen če v roku 48 ur začnemo s hemodializo. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin Apta 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 Apta 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 Apta 500 mg/500 mg vsebuje 37,5 mg (1,6 mmol) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z omejitvijo natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejemali 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, če ne bi uporabili drugih protibakterijskih ali antiepileptičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulantni

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 imipenem/cilastatina in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bil imipenem/cilastatin uporabljen s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60% odmerka. Pri sočasni uporabi imipenem/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 nosečih opicah so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Apta 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 Apta 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 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%), 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	pseudomembranozni kolitis, kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	gastroenteritis
	Pogosti	eozinofilija
	Občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	Redki Zelo redki	agranulocitoza hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema 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
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Neznana	agitacija, diskinezija
	Redki	poslabšanje sluha
Srčne bolezni	Zelo redki	vrtočlavičica, tinitus
	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 imipenem/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
Bolezni kože in podkožja	Zelo redki	fulminantni hepatitis
	Pogosti	izpuščaj (npr. eksantematozen)
	Občasni	urtikarija, srbenje
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, ekfoliativni dermatitis
	Zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
	Zelo redki	poliartralgiya, 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 imipenem/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	pruritus vulvae
	Občasni	zvišana telesna temperatura, lokalne bolečine in zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Zelo redki	nelagodje v prsih, astenija/šibkost
	Pogosti	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 (≥ 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 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 konvulzije, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja imipenem/cilastatina 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: J01D H51.

Mehanizem delovanja

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

Imipenem (N-formimidoid-tienamicin) je polysintezni 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 -PBP).

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

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika (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 zmanjšanega nastajanja porinov)
- Imipenem se lahko iz celice aktivno odstranjuje z iztočno črpalko.
- Manjše afinitete PBP 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 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*₂¹: O ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.: O ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: O₃ ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.: 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*: 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, ki niso povezane z vrsto: O ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹Vrsti *Proteus* in *Morganella* veljata za slabi tarči za imipenem.

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

³O občutljivosti stafilokokov za karbapeneme se sklepa na podlagi občutljivosti za cefoksitin.

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

⁵Mejni 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:

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

Bacteroides fragilis skupina

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp

Veillonella spp.

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:

Gramnegativni aerobi:

Acetivobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporni organizmi:

Grampozitivni aerobi:

Enterococcus faecium

Gramnegativni aerobi:

Nekateri sevi *Burkholderia cepacia* (prej *Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

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

Drugi:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureaplasma 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

Absorbcija

Pri zdravih prostovoljcih je 20-minutno intravensko infundiranje zdravila Imipenem/cilastatin Apta 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 1000 mg/1000 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 1000 mg/1000 mg. Plazemska koncentracija imipenema se zmanjša na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah po odmerjanju.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-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 dehidropeptidaze-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 zdravila Imipenem/cilastatin Apta je 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 pogosto uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Apta na šest ur.

Cilastatin

Absorpcija

Največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema 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 1000 mg/1000 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 1000 mg/1000 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 imipenem/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 populacijah

Insuficienca ledvic

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenem/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, 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 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 imipenem/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 zdravila z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Bolnikom 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 bolnikom 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 imipenema je bila po uporabi kombinacije imipenem/cilastatin v odmerku 15 mg/15 mg na kilogram telesne mase pri pediatričnih bolnikih približno 30 % večja kot izpostavljenost pri odraslih, ki so dobili odmerek 500 mg/500 mg. Z večjim odmerkom je bila izpostavljenost po uporabi kombinacije imipenem/cilastatin v odmerku 25/25 mg na kilogram pri otrocih 9 % večja kot izpostavljenost odraslih po odmerku 1000 mg/1000 mg.

Starejši:

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 65 do 75 let in z normalnim delovanjem ledvic za njihovo starost) se farmakokinetika enkratnega odmerka imipenem/cilastatina 500 mg/500 mg, danega intravensko v 20 minutah, sklada s farmakokinetiko bolnikov 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; 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 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 maternalnih smrti 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

Tega zdravila se ne sme mešati z raztopinami laktata.
Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala: 3 leta

Po rekonstituciji:

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 pripravljenega zdravila 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 premerom 20 mm in snemljivo zaporko.

Velikost pakiranja:

Zdravilo je pakirano v kartonasto škatlo 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 suspenzijo prenesite nazaj v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: SUSPENZIJA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine, 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

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

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

H/17/02339/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 29. 5. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29. 5. 2017