

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imipenem/cilastatin Kabi 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje
Imipenem/cilastatin Kabi 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Imipenem/cilastatin Kabi 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje imipenem monohidrat, kar ustreza 250 mg imipenem anhidrata in natrijev cilastatinat, kar ustreza 250 mg cilastatina.

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

Ena viala/steklenica vsebuje imipenem monohidrat, kar ustreza 500 mg imipenem anhidrata in natrijev cilastatinat, kar ustreza 500 mg cilastatina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje natrijev hidrogenkarbonat, kar ustreza približno 0,8 mEq natrija (približno 18,8 mg).

Ena viala/steklenica vsebuje natrijev hidrogenkarbonat, kar ustreza približno 1,6 mEq natrija (približno 37,5 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje
Bel do skoraj bel ali svetlorumen prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- zapletene intraabdominalne okužbe,
- huda pljučnica, vključno z bolnišnično pljučnico in ventilatorsko pljučnico,
- intraportalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov s povišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok povišane 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 Kabi se nanašajo na količino kombinacije imipenema in cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Kabi 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 s povišano 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.

Bolniki z okvaro 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 Kabi, 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 Kabi po hemodializi in v 12-urnih presledkih od zaključka hemodialize. Bolnike na dializi, zlasti tiste s sočasno boleznijo osrednjega živčevja (CNS - *Central Nervous System*), je treba skrbno spremljati. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi 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 Kabi pri bolnikih na peritonealni dializi.

Bolniki z okvaro jeter

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

Starejša populacija

Pri starejših bolnikih 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 s povišano 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 pri otrocih, mlajših od 1 leta.

Pediatrična populacija z okvaro ledvic

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

Način uporabe

Zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi je treba pred uporabo rekonstituirati 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 trajanju od 20 do 30 minut. Vsak odmerek > 500 mg/500 mg je treba infundirati v trajanju od 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kakšno drugo protibakterijsko učinkovino iz karbapenemske skupine.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katero koli drugo protibakterijsko učinkovino iz betalaktamske skupine (npr. za peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri kombinacije imipenema in cilastatina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost 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 Kabi 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 Kabi, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

Jetra

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenema in cilastatina je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje hepatotoksičnih učinkov (npr. zvišanja transaminaz, odpovedi jeter in pojava fulminantnega hepatitisa).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem s kombinacijo imipenema in cilastatina kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenema in cilastatina se lahko pojavi pozitiven rezultat neposrednega ali posrednega Coombsovega testa.

Protibakterijski spekter

Protibakterijski spekter kombinacije imipenema in cilastatina je treba upoštevati predvsem pri življenjsko ogrožajočih 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 kombinacijo imipenema in cilastatina. Uporaba kombinacije imipenema in 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 (MRSA – *Methicillin-resistant Staphylococcus Aureus*) 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 kombinacije imipenema in cilastatina in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Clostridium difficile

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

Meningitis

Zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

Okvara ledvic

Imipenem in cilastatin se kopičita pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Neželeni učinki na CNS 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 CNS, 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 CNS (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo napadev krčev) 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 konvulzijam 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 zdravljenje z antiepileptiki, če ga še ne prejemajo. Če se nevrološki simptomi nadaljujejo, je treba odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Kabi zmanjšati ali uporabo zdravila prekiniti.

Bolniki z očistkom kreatinina od < 15 ml/min ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin Kabi, razen če se hemodializa ne začne v 48 urah. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Kabi 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 Kabi 250 mg/250 mg vsebuje 18,8 mg natrija na vialo, kar je enako 0,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2g.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Kabi 500 mg/500 mg 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 2g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in kombinacijo imipenema in cilastatina, so poročali o generaliziranih napadih krčev. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če možna korist odtehta tveganja.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske kisline, ki lahko pade pod terapevtsko območje. Znižanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči neustrezno obvladanje napadov krčev, zato sočasna uporaba imipenema in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva in je treba razmisliti o uporabi 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 - nternacionalnega normaliziranega razmerja (INR- *International Normalised Ratio*). Med sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

Pri sočasni uporabi kombinacije imipenema in cilastatina in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bila kombinacija imipenema in cilastatina uporabljena s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60 % odmerka. Pri sočasni uporabi kombinacije imipenema in 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 kombinacije imipenema in 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 Kabi se naj med nosečnostjo uporabi le, če možna 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 Kabi nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganje za otroka.

Plodnost

O možnem vplivu zdravljenja s kombinacijo imipenema in cilastatina 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 vertigo), 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 s kombinacijo imipenema in cilastatina, 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 %), povišana 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 vrednosti 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	redki	pseudomembranozni kolitis, kandidoza
	zelo redki	gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	eozinofilija
	občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki	agranulocitoza
	zelo redki	hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilačne reakcije
Psihiatrične motnje	občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in stanji zmedenosti
Bolezni živčevja	občasni	napadi krčev, mioklonična aktivnost, omočica, zaspanost
	redki	encefalopatija, parestezije, fokalni tremor, motnje okušanja
	zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
	neznana	agitacija, diskinezija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	redki	izguba sluha
	zelo redki	vertigo, 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 s kombinacijo imipenema in cilastatina 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, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis
	zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	poliartralgija, 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 kombinacije imipenema in 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	povišana telesna temperatura, lokalne bolečine in zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja
	zelo redki	nelagodje v prsih, astenija/šibkost
Preiskave	pogosti	zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske alkalne fosfataze
	občasni	pozitiven neposredni Coombsov test, podaljšan protrombinski čas, znižan hemoglobin, 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 poročani 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 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)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 napade krčev, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Imipenem/cilastatin Kabi 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 Kabi vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijevo sol cilastatina v razmerju mase 1:1.

Imipenem (N-formimidoid-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 beljakovine, ki vežejo penicilin (PBPs – *penicillin-binding proteins*).

Natrijeva sol cilastatina je kompetitiven, reverzibilen in specifičen zaviralec dehidropeptidaze-I, ledvičnega encima, ki presnovi 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 MIK ($t > \text{MIK}$) 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 PBPs za imipenem.
- Imipenem je odporen 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 tarče.

Mejne vrednosti

Po EUCAST so mejne vrednosti MIK 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 Vrste *Proteus* in *Morganella* veljata za slabi tarči 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 MIK 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 MIK 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 MIK 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:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)*

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

*Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti kombinaciji imipenema in cilastatina.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Imipenem

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju kombinacije imipenema in cilastatina najvišje 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 najvišja 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 zniža 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. 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.

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 je po odmerku 500 mg/500 mg kombinacije imipenema in cilastatina presegala 10 µg/ml do osem ur. Preostanek uporabljenega odmerka se je pojavil v urinu v obliki presnovkov, ki nimajo protibakterijske aktivnosti, odstranjevanja imipenema v blatu pa praktično ni.

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

Cilastatin

Absorpcija

Najvišje koncentracije cilastatina v plazmi so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju kombinacije imipenema in 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 najvišja 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 kombinacije imipenema in 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.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Ledvična insuficienca

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg kombinacije imipenema in 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 kombinacije imipenema in cilastatina, uporabljene 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 kombinacije imipenema in 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 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 za imipenem po uporabi kombinacije imipenema in 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 kombinacije imipenema in 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.

Starejša populacija

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 65 do 75 let in z normalnim delovanjem ledvic za njihovo starost) se farmakokinetika enkratnega odmerka kombinacije imipenema in 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 ± 7,0 minut in cilastatina 69 ± 15 minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina in kopičenja kombinacije imipenema in cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih 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 kombinacijo imipenema in natrijeve soli 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 kombinacije imipenema in 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 4.6).

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala kombinacije imipenema in cilastatina na živalih ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo je kemično inkompatibilno z laktatom in se ga ne sme rekonstituirati 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

3 leta

Rekonstituirana raztopina:

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

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Imipenem/cilastatin Kabi 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje

Vrsta: brezbarvne steklene vialice tipa III z 20 ml volumna, zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom premera 20 mm in pokrite s snemljivo »flip-off« aluminijasto zaporko.

Vsebinska: vsaka škatla vsebuje: 10 x 20 ml vial.

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

Vrsta: brezbarvne steklene vialice tipa III z 20 ml volumna, zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom premera 20 mm in pokrite s snemljivo »flip-off« aluminijasto zaporko, in brezbarvne steklenice tipa II s 100 ml volumna, zaprte z bromobutilnim gumijastim zamaškom premera 32 mm in pokrite s snemljivo »flip-off« aluminijasto zaporko.

Vsebinska: vsaka škatla vsebuje: 10 x 20 ml vial ali 10 x 100 ml steklenic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena za enkratno uporabo.

Rekonstitucija:

Vsebino ene viala je treba prenesti v 50 ml (za jakost 250 mg) in v 100 ml (za jakost 500 mg) ustrezne raztopine za infundiranje (glejte poglavji 6.2 in 6.3): 0,9 % raztopino natrijevega klorida. V izjemnih primerih, v katerih se zaradi kliničnih razlogov 0,9 % raztopine natrijevega klorida ne more uporabiti, lahko namesto nje uporabite 5 % raztopino glukoze.

Predlagani postopek je, da v vialo dodate približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje. Dobro pretresite in dobljeno mešanico prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: MEŠANICA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE.

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili popoln prenos vsebine viala v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba pretresati, dokler ni bistra.

Koncentracija kombinacije imipenema in cilastatina v raztopini, rekonstituirani po zgoraj opisanem postopku, je približno 5 mg/ml.

Spremembe barve od brezbarvne do rumene ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Nemčija

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

H/20/02758/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 10. 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDIL

9. 7. 2021