

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

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

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema (v obliki 530 mg imipenema monohidrata) in 500 mg cilastatina (v obliki 530 mg natrijevega cilastatinata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

*Imipenem/cilastatin Teva 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje*

Ena viala vsebuje 37,6 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel do skoraj bel ali svetlorumen (bledorumen) prašek.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva 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 Teva 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 Teva se nanašajo na potrebno količino kombinacije imipenem/cilastatin.

Dnevni odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Teva 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*

Priporočeno odmerjanje pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 90$  ml/min) je:

500 mg/500 mg na 6 ur ALI  
1000 mg/1000 mg na 8 ur ALI na 6 ur

Če obstaja sum ali če je dokazano, da okužbo povzroča manj občutljiva vrsta bakterij (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), in v primeru zelo hudih okužb (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) je treba za zdravljenje uporabiti odmerek 1000 mg/1000 mg na 6 ur.

Odmerek je treba zmanjšati, če je očistek kreatinina < 90 ml/min (glejte preglednico 1). Največji dnevni odmerek ne sme preseči 4000 mg/4000 mg na dan.

#### Okvara ledvic

Za določitev zmanjšanega odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic:

1. Izberite celotni dnevni odmerek (tj. 2000/2000, 3000/3000 ali 4000/4000 mg), ki bi bil po navadi primeren za bolnike z normalnim delovanjem ledvic.
2. Iz preglednice 1 izberite ustrezno shemo zmanjšanega odmerjanja glede na bolnikov očistek kreatinina. Glede časa infundiranja glejte poglavje Način uporabe.

Očistek kreatinina (ml/min):	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 2000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 3000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 4000 mg/dan
≥ 90 (normalno)	500 vsakih 6 ur	1000 vsakih 8 ur	1000 vsakih 6 ur
<b>zmanjšani odmerek (mg) pri bolnikih z okvaro ledvic:</b>			
< 90 - ≥ 60	400 vsakih 6 ur	500 vsakih 6 ur	750 vsakih 8 ur
< 60 - ≥ 30	300 vsakih 6 ur	500 vsakih 8 ur	500 vsakih 6 ur
< 30 - ≥ 15	200 vsakih 6 ur	500 vsakih 12 ur	500 vsakih 12 ur

#### Bolniki z očistkom kreatinina od ≤ 15 ml/min

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

#### 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 Teva takoj po hemodializi, potem pa v 12-urnih presledkih od zaključka hemodialize. Bolnike na dializi, zlasti tiste z osnovno boleznijo osrednjega živčevja, je treba natančno kontrolirati. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Imipenem/cilastatin Teva 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 Teva 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).

#### *Pediatrični bolniki, stari $\geq 1$ leto*

Za pediatrične bolnike, stare 1 leto ali več, je priporočeni odmerek 15/15 ali 25/25 mg/kg/odmerek na 6 ur.

Če obstaja sum ali če je dokazano, da okužbo povzroča manj občutljiva vrsta bakterij (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), in v primeru zelo hudih okužb (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) je treba za zdravljenje uporabiti odmerek 25/25 mg/kg na 6 ur.

#### *Pediatrična populacija, mlajša od 1 leta*

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za bolnike, 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 Teva je treba pred uporabo pripraviti in nato razredčiti (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Odmerke  $\leq 500$  mg/500 mg je treba dati v 20- do 30-minutni intravenski infuziji. Odmerke  $> 500$  mg/500 mg je treba infundirati od 40 do 60 minut. Če se bolniku med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katerokoli 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. na peniciline ali cefalosporine).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Splošno

Pri izbiri kombinacije imipenem/cilastatin za posameznega bolnika je treba upoštevati, kako ustrezna je uporaba karbapenemskega protibakterijskega zdravila glede na dejavnike, kot so izrazitost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje za selekcijo bakterij, odpornih proti karbapenemom.

#### Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so bile opisane resne in občasno smrtne preobčutljivostne (anafilaktične) reakcije. Takšne reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo občutljivosti za več alergenov. Pred začetkom zdravljenja s kombinacijo imipenem/cilastatin je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene (glejte poglavje 4.3). V primeru alergijske reakcije na imipenem/cilastatin je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

#### Jetra

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje za hepatotoksične učinke (npr. zvišanje transaminaz, odpoved jeter in fulminantni hepatitis). Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

### Hematologija

Med zdravljenjem s kombinacijo imipenem/cilastatin se lahko pojavi pozitiven direktni ali indirektni Coombsov test.

### Protibakterijski spekter

Protibakterijski spekter kombinacije imipenem/cilastatin je treba upoštevati predvsem pri življenjsko nevarnih stanjih, pred uvedbo kakšnega empiričnega zdravljenja. Poleg tega je potrebna previdnost, ker je občutljivost specifičnih patogenov, povezanih npr. z bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv, za kombinacijo imipenem/cilastatin majhna. Kombinacija imipenem/cilastatin za zdravljenje takšnih okužb ni primerna, razen če je patogen že dokumentirano in znano občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je najverjetnejši patogen primeren/so najverjetnejši patogeni primerni za takšno 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

Kombinacije imipenem/cilastatin ni priporočljivo uporabljati sočasno z valprojsko kislino oz. natrijevim valproatom (glejte poglavje 4.5).

### Clostridium difficile

Z antibiotikom povezani kolitis in psevdomembranozni kolitis sta opisana s kombinacijo imipenem/cilastatin in s skoraj vsemi drugimi protibakterijskimi zdravili; segata lahko od blagega do smrtno nevarnega. Na to diagnozo treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo kombinacije imipenem/cilastatin ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja s kombinacijo imipenem/cilastatin in uporaba specifičnega zdravljenja proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

### Meningitis

Kombinacija imipenem/cilastatin ni priporočljiva za zdravljenje meningitisa.

### Okvara ledvic

Imipenem-cilastatin se akumulirata v pacientih z zmanjšano ledvično funkcijo. Če odmerek ni prilagojen funkciji ledvic, se lahko pojavijo neželeni učinki na osrednjem živčevju, glejte poglavje 4.2 in podpoglavje »Osrednje živčevje« v tem poglavju.

### Osrednje živčevje

Opisani so bili neželeni učinki na osrednjem živčevju, npr. mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali konvulzije, zlasti če so bili prekoračeni priporočeni odmerki glede na delovanje ledvic in telesno maso. O tem so najpogosteje poročali pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo konvulzij) in/ali slabšim delovanjem ledvic, pri katerih se uporabljene učinkovine lahko kopičita. Pri teh bolnikih je zato še zlasti treba natančno upoštevati priporočene razporede odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z znano konvulzivno motnjo je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkim 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 žariščni tremor, mioklonus ali konvulzije, je bolnika treba nevrološko pregledati in uvesti antikonvulzivno zdravljenje, če ga bolnik še ne prejema. Če se ti simptomi nadaljujejo, je treba odmerek kombinacije imipenem/cilastatin zmanjšati ali uporabo zdravila prekiniti.

Bolnikom z očistkom kreatinina < 15 ml/min imipenema/cilastatina ne dajemo, razen če se v 48 urah začne hemodializa. Za bolnike na hemodializi je kombinacija imipenem/cilastatin priporočljiva le v primeru, da pričakovane koristi odtehtajo možno tveganje za konvulzije (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

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

### Pomožna(e) snov(i)

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje 37,6 mg natrija na vialo, kar je enako 1,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in imipenem/cilastatin, so bile opisane generalizirane konvulzije. Teh zdravil se ne sme uporabljati sočasno, razen če možna korist odtehta tveganja.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil je bilo opisano zmanjšanje 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. Uporabiti je treba druga protibakterijska ali antiepileptična zdravila (glejte poglavje 4.4).

#### Peroralni antikoagulansi

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina.

Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protibakterijska zdravila, so opisani številni primeri povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom. 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.

Sočasna uporaba imipenema/cilastatina in probenecida je minimalno povečala koncentracijo in razpolovni čas imipenema v plazmi. Če je bila kombinacija imipenem/cilastatin uporabljena s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60 % odmerka. Sočasna uporaba imipenema/cilastatina in probenecida je podvojila koncentracijo in razpolovni čas cilastatina v plazmi, a ni vplivala na pojavljanje cilastatina v urinu.

### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

O uporabi kombinacije imipenem/cilastatin pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij.

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

Kombinacijo imipenem/cilastatin naj bi med nosečnostjo uporabili le, če možna korist opravičujejo 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 se

uporaba kombinacije imipenem/cilastatin zdi potrebna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganje za otroka.

#### Plodnost

O možnem vplivu zdravljenja s kombinacijo imipenem/cilastatin 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. Toda lahko nekateri neželeni učinki povezani s tem zdravilom (kot so halucinacije, omotica, zaspanost in vrtoglavica), pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

#### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih preskušanjih 1.723 bolnikov, intravensko zdravljenih s kombinacijo imipenem/cilastatin, so bili najpogosteje zabeleženi sistemski neželeni učinki, navedeni kot vsaj možno povezani z zdravilom, 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 zabeleženi lokalni neželeni učinki flebitis/tromboflebitis (3,1 %), bolečina ne mestu injiciranja (0,7 %), eritem na mestu injiciranja (0,4 %) in zatrdlina vene (0,2 %). Pogosto je bilo tudi zvišanje serumskih transaminaz in alkalne fosfataze

V kliničnih študijah ali 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 (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

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

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Učinek</b>
Okužbe in parazitske bolezni	Redki	pseudomembranski kolitis, kandidoza
	Zelo redki	gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	eozinofilija
	Občasni	pancopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	Redki	agranulocitoza
	Zelo redki	hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaktične reakcije
Psihiatrične motnje	Občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in zmedenostjo
Bolezni živčevja	Občasni	epileptični napadi, mioklonus, omotičnost, somnolenca
	Redki	encefalopatija, parestezija, fokalni tremor, motnje okušanja
	Zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
	Neznana pogostnost	agitacija, diskinezija

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	izguba sluha
	Zelo redki	vrtočlavinica, tinitus
Srčne bolezni	Zelo redki	cianoza, tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni	Pogosti	tromboflebitis
	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	navali vročine
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 pojavita pogosteje pri bolnikih z granulocitopenijo kot pri bolnikih, ki te bolezni nimajo.
	Redki	obarvanje zob in/ali jezika
	Zelo redki	hemoragični kolitis, bolečine v trebuhu, zgaga, glositis, hipertrofija papil na jeziku, povečano izločanje slin
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	odpoved jeter, hepatitis
	Zelo redki	fulminantni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj (npr. eksantematozni)
	Občasni	urtikarija, pruritus
	Redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, eksfoliativni dermatitis
	Zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema	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 imipenema/cilastatina pri spremembah delovanja ledvic je težko oceniti, ker so običajno prisotni faktorji, ki povečujejo nagnjenost k predrenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	pruritus vulvae
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	zvišana telesna temperatura, lokalna bolečina in induracija na mestu vboda, eritem na mestu vboda
	Zelo redki	nelagodje v prsni, astenija/šibkost
Preiskave	Pogosti	zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske alkalne fosfataze



Občasni	pozitiven Coombsov test, podaljšan protrombinski čas, znižanje hemoglobina, zvišanje bilirubina v serumu, zvišanje kreatinina v serumu, zvišanje dušika sečnine v krvi
---------	--

#### Pediatrična populacija ( $\geq 3$ mesece starosti)

V študijah pri 178 pediatričnih bolnikih, starih  $\geq 3$  mesece, so se poročani neželeni učinki skladali s stistimi, 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://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 odmerka imipenema/cilastatina ni specifičnih informacij.

Imipenem in natrijev cilastatinat se odstranita s hemodializo. Vendar uporabnost hemodialize 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 Teva vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijev cilastatinat v razmerju mase 1:1.

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

Imipenem deluje baktericidno, ker z vezavo na penicilin vežočo beljakovino (PBP) zavre sintezo bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij.

Natrijev cilastatinat 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 pri drugih betalaktamskih protibakterijskih zdravilih tudi pri imipenemu z njegovo učinkovitostjo najboljše korelira čas, med katerim njegova koncentracija presega MIC ( $t > MIC$ ).

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 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

Mejne vrednosti MIC Po EUCAST so naslednje (v 13.1, 2023-06-29):

Skupina organizmov	Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/l)	
	Občutljivi ≤	Odporni >
<i>Enterobacterales</i> razen <i>Morganellaceae</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> , <i>Morganellaceae</i> <sup>1</sup> ( <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus spp.</i> in <i>Providencia spp.</i> )	0,001	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	0,001	4
<i>Acinetobacter spp.</i>	2	4
<i>Staphylococcus spp.</i>	Sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za cefoksitin	
<i>Enterococcus spp.</i>	0,001	4
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	Sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za benzilpenicilin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Viridans group streptococci</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>	2	2
<i>Bacteroides spp.</i> <sup>3</sup>	1	1
<i>Prevotella spp.</i> <sup>4</sup>	0,125	0,125
<i>Fusobacterium necrophorum</i> <sup>4</sup>	0,125	0,125
<i>Clostridium perfringens</i> <sup>4</sup>	0,5	0,5
<i>Cutibacterium acnes</i> <sup>4</sup>	0,03	0,03
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
FK/FD mejne vrednosti (ki niso vezane na vrsto) <sup>5</sup>	2	4

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

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

<sup>3</sup>Mejne vrednosti za *Bacteroides spp.* veljajo tudi za *Parabacteroides spp.* in za *Phocaeicola dorei/vulgatus* (prej imenovan *Bacteroides dorei/vulgatus*).

<sup>4</sup>Za izolate, občutljive za benzilpenicilin, je mogoče poročati, da so občutljivi za vse betalaktamske učinkovine z mejnimi vrednostmi (vključno s tistimi z opombo) brez nadaljnega testiranja. Izolate, odporne na benzilpenicilin, je treba testirati glede občutljivosti na posamezne povzročitelje.

<sup>5</sup>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.

Ti podatki so bili delno izdelani v okviru pogodb o storitvah ECDC in jih je EUCAST dal na voljo brezplačno za uporabnika, do njih pa je mogoče dostopati na spletni strani EUCAST [www.eucast.org](http://www.eucast.org). Izražene poglede in mnenja je podal EUCAST ob določeni časovni točki. Priporočila EUCAST se pogosto posodablajo. Najnovejše različice so na voljo na [www.eucast.org](http://www.eucast.org) ali [www.eucast.org/clinical\\_breakpoints/](http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/).

### 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.

<b>Na splošno občutljive vrste</b>
<b>Grampozitivni aerobi:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)*
<i>Staphylococcus</i> , koagulaza-negativen (občutljiv za meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<b>Gramnegativni aerobi:</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (prej <i>Enterobacter aerogenes</i> )
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Grampozitivni anaerobi:</b>
<i>Clostridium</i> spp perfringens**
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<b>Gramnegativni anaerobi:</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> skupina
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp
<i>Veillonella</i> spp.
<b>Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:</b>
<b>Gramnegativni aerobi:</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Inherentno odporni organizmi:</b>
<b>Grampozitivni aerobi:</b>

<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gramnegativni aerobi:</b>
Nekateri 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> )
<b>Drugi</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

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

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Imipenem

#### *Absorpcija*

Pri zdravih prostovoljcih je 20-minutno intravensko infundiranje imipenema/cilastatina povzročilo največje koncentracije imipenema v plazmi od 12 do 20 µg/ml z odmerkom 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml z odmerkom 500 mg/500 mg in od 41 do 83 µg/ml z odmerkom 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija imipenema v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 17 µg/ml, 500 mg/500 mg 39 µg/ml in 1000 mg/1000 mg 66 µg/ml. Pri teh odmerkih se plazemska koncentracija imipenema zmanjša na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah.

#### *Porazdelitev*

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

#### *Biotransformacija*

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-I. Individualno pojavljanje v urinu je segalo 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 zavira presnovo imipenema; sočasna uporaba imipenema in cilastatina tako omogoča, da imipenem doseže protibakterijsko koncentracijo v urinu in plazmi.

#### *Izločanje*

Plazemski razpolovni čas imipenema je ena ura. Približno 70 % uporabljenega antibiotika se nespremenjenega pojavi v urinu v desetih urah; dodatno izločanje imipenema v urinu ni bilo zaznavno. Koncentracija imipenema v urinu po odmerku 500 mg/500 mg imipenema/cilastatina 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 imipenema/cilastatina na šest ur.

### Cilastatin

#### *Absorpcija*

Največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema/cilastatina od 21 do 26 µg/ml z odmerkom 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml z odmerkom 500 mg/500 mg in od 56 do 88 µg/ml z odmerkom 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 22 µg/ml, 500 mg/500 mg 42 µg/ml in 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. V urinu se je v 10 urah po uporabi imipenema/cilastatina pojavilo približno 70 do 80 % odmerka cilastatina v obliki nespremenjenega cilastatina. Pozneje se cilastatin v urinu ni več pojavil. Približno 10 % se ga je pojavilo v obliki N-acetilnega presnovka; presnovek zavira dehidropeptidazo podobno kot cilastatin. Aktivnost dehidropeptidaze-I se je v ledvicah normalizirala kmalu po odstranitvi cilastatina iz krvnega obtoka.

Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov*Insuficienca ledvic*

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenema/cilastatina je bila površina pod krivuljo (AUC) imipenema pri bolnikih blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1,1-krat večja, z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1,9-krat večja in s hudo okvaro ledvic (CrCL < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 2,7-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (CrCL > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). 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).

*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<sub>dss</sub>) imipenema približno 45 % večja kot pri odraslih. AUC imipenema je bila po uporabi odmerka 15/15 mg kombinacije imipenem/cilastatin/kg 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/kg 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 imipenema/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 ± 7,0 minut in cilastatina 69 ± 15 minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina; kopičenja imipenema/cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, 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 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 imipenema-natrijevega cilastatinata (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 pri materah 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**

3 leta

#### Po pripravi

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Čas od začetka priprave do konca intravenskega infundiranja ne sme biti daljši od dveh ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Viale suhega zdravila Imipenem/cilastatin Teva ne zahtevajo nobenih posebnih pogojev shranjevanja.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljene zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva 500 mg/500 mg je na voljo v brezbarvnih steklenih vialah tipa III s prostornino 20 ml, zaprtih z zamaškom iz brombutilne gume s premerom 20 mm in snemno zaporko.

#### Velikosti pakiranj:

1 viala

10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

### Priprava intravenske raztopine

Naslednja preglednica je pripravljena za pomoč pri pripravi zdravila Imipenem/cilastatin Teva za intravensko infundiranje.

Jakost	Priporočena količina dodanega topila (ml)	Približna koncentracija imipenema (mg/ml)
Imipenem/Cilastatin Teva 500 mg/500 mg	100	5

### Priprava zdravila Imipenem/cilastatin Teva 500 mg/500 mg:

Vsebino vial je treba raztopiti in prenesti v ustrezno raztopino za infundiranje, tako da je skupna končna količina 100 ml.

Predlagani postopek je, da v vialo dodate približno 10 ml iz ustrezne raztopine za infundiranje (glejte "Kompatibilnost in stabilnost"). Dobro pretresite in nastalo suspenzijo prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

### OPOZORILO: SUSPENZIJA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili popoln prenos vsebine vial v vsebnik z raztopino za infundiranje. Dopolnite do 100,0 z isto raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico stresajte, dokler ne nastane bistra raztopina.

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

Pripravljeno raztopino morate pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni obarvana. Ko je zdravilo Imipenem/cilastatin Teva pripravljeno, je brezbarvno do rumeno. Sprememba barve v tem obsegu ne vpliva na moč zdravila.

### Kompatibilnost in stabilnost

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

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva je mogoče pripraviti z vodo za injekcije ali 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za infundiranje.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

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

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/10/00767/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 18. 10. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 2. 2015

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 12. 2023