

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Ena viala vsebuje 250 mg imipenema (v obliki 265 mg imipenem monohidrata) in 250 mg cilastatina (v obliki 265 mg natrijevega cilastatinata).

Ena viala vsebuje 18,7 mg natrija.

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

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

Ena viala vsebuje 37,4 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Bel do skoraj bel ali svetlo rumen prašek.

Vrednost pH raztopine: 6,5 do 8,5

Osmolalnost raztopine: 280 – 320 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva je indicirano za zdravljenje naslednjih hudih okužb, ki jih povzročajo zanj občutljivi mikroorganizmi (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- bolnišnična pljučnica ali zapletena zunajbolnišnična pljučnica, zaradi katere je potrebna hospitalizacija;
- zapletene intraabdominalne okužbe;
- zapletene okužbe sečil in spolovil;
- zapletene okužbe kože in mehkih tkiv.

Upoštevati je treba uradna priporočila za ustrezno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Navodila za pripravo raztopine zdravila pred aplikacijo so v poglavju 6.6.

Celokupni dnevni odmerek in pot uporabe zdravila Imipenem/cilastatin Teva se določita na podlagi vrste ali resnosti okužbe, ocenjene stopnje občutljivosti patogenov, delovanja ledvic in telesne mase.

Navedeni odmerki veljajo za bolnike s telesno maso 70 kg ali več.
Celokupni dnevni odmerek je treba razdeliti na enako velike odmerke.

V priporočilih za odmerjanje v nadaljevanju je določena količina imipenema, ki jo mora dobivati bolnik. Ob tem je navedena tudi ustrezna količina cilastatina. V eni viali zdravila Imipenem/cilastatin Teva 250 mg je 250 mg brezvodnega imipenema in 250 mg cilastatina.

V priporočilih za odmerjanje v nadaljevanju je določena količina imipenema, ki jo mora dobivati bolnik. Ob tem je navedena tudi ustrezna količina cilastatina. V eni viali zdravila Imipenem/cilastatin Teva 500 mg je 500 mg brezvodnega imipenema in 500 mg cilastatina.

Uporaba pri starejših

Starost bolnikov ponavadi ne vpliva na toleranco za zdravilo Imipenem/cilastatin Teva in njegovo učinkovitost. Odmerek je treba določiti na podlagi resnosti okužbe, občutljivosti povzročitelja, bolnikovega kliničnega stanja in njegove ledvične funkcije.

INTRAVENSKA APLIKACIJA

Ta farmacevtska oblika se ne sme uporabljati intramuskularno. Odmerek zdravila Imipenem/cilastatin Teva je treba določiti na podlagi resnosti okužbe, občutljivosti povzročitelja na antibiotik in bolnikovega zdravstvenega stanja.

Opomba: vsi priporočeni odmerki se nanašajo na delež imipenema v zdravilu Imipenem/cilastatin Teva.

Odrasli (odmerki temeljijo na telesni masi 70 kg)

Običajni dnevni odmerek za odrasle je 500 mg vsakih 6 do 8 ur (glejte spodnjo razpredelnico). Pri okužbah, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi, se lahko dnevni odmerek poveča na največ 50 mg/kg na dan (vendar ne sme preseči 4 g dnevno).

Običajni intravenski odmerek za odrasle

Vsak 250 ali 500 mg odmerek je treba aplicirati v intravenski infuziji, ki traja 20 do 30 minut. Vsak 1000 mg odmerek je treba infundirati 40 do 60 minut. Pri bolnikih, ki jim med infuzijo postane slabo, se lahko infundiranje upočasni.

Intravenska aplikacija

Resnost okužbe	Odmerek	Interval odmerjanja	Skupni dnevni odmerek
Zmerna	500 mg	6 – 8 ur	1,5 – 2,0 g
Huda – popolnoma občutljiv povzročitelj	500 mg	6 ur	2,0 g
Hude in/ali smrtno nevarne okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi	1000 mg	8 ur	3,0 g
(predvsem nekateri sevi bakterije <i>P. aeruginosa</i>)	1000 mg	6 ur	4,0 g

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic

Odmerjanje je odvisno od resnosti okužbe, tako kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Največji odmerki za bolnike z različnimi stopnjami okvare delovanja ledvic so prikazani v naslednji razpredelnici. Navedeni odmerki temeljijo na telesni masi 70 kg. Bolnikom, ki imajo manjšo telesno maso, je treba sorazmerno zmanjšati odmerek.

Največji odmerek glede na delovanje ledvic

Delovanje ledvic	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek (mg)	Interval odmerjana (ure)	Največji skupni dnevni odmerek* (g)
Blaga okvara	31 – 70	500	6 – 8	1,5 – 2
Zmerna okvara	21 – 30	500	8 – 12	1 – 1,5
Huda** okvara	6 – 20	250 – 500	12	0,5 – 1,0

* Uporaba večjega odmerka je omejena na okužbe, ki jih povzročajo manj občutljivi mikroorganizmi.

** Bolnike, ki imajo očistek kreatinina 6 – 20 ml/min, je treba zdraviti z odmerkom 250 mg (oziroma 3,5 mg/kg; uporabi se odmerek, ki je manjši) na vsakih 12 ur; ta režim velja za večino patogenov. Če ti bolniki dobivajo odmerek 500 mg, so lahko v večji nevarnosti za pojav konvulzij.

Bolniki, ki imajo kreatininski očistek 5 ml/min ali manjši, ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin Teva, razen če se v prvih 48 urah uvede hemodializa.

Imipenem/cilastatin Teva se odstrani s hemodializo. Bolnik mora dobiti zdravilo Imipenem/cilastatin Teva takoj po hemodializi, nato pa v 12-urnih presledkih. Bolnike na dializi, zlasti tiste z boleznijo osrednjega živčevja, je treba natančno spremljati; bolniki na hemodializi

smejo dobivati zdravilo Imipenem/cilastatin Teva samo, če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje za pojav konvulzij (glejte poglavje 4.4).

Trenutno niso na voljo ustrezni podatki, na podlagi katerih bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Teva pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo.

Odmerjanje pri pediatričnih bolnikih

Starost	Odmerek	Interval odmerjanja	Skupni dnevni odmerek
Tri leta in več (s telesno maso, manjšo od 40 kg)	15 mg/kg	6 ur	60 mg/kg

Največji dnevni odmerek ne sme preseči 2 g.

Otroci in mladostniki, ki tehtajo več kot 40 kg, morajo dobivati odmerke za odrasle.

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti optimalni odmerek za otroke, mlajše od treh let, ali za dojenčke in otroke z okvarjenim delovanjem ledvic.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva se odsvetuje za zdravljenje meningitisa. Če obstaja sum na meningitis, je treba uporabiti ustrezni antibiotik.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba tega zdravila je kontraindicirana pri bolnikih:

- ki so preobčutljivi za zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov;
- ki imajo v anamnezi alergijske/anafilaktične reakcije na peniciline ali cefalosporine.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Imipenem/cilastatin se sme uporabljati samo, če sumimo na hudo ali zapleteno okužbo ali če okužbo povzročajo bakterije, ki so odporne na druge betalaktamske antibiotike, vendar občutljive na imipenem/cilastatin.

Opozorilo

Obstajajo klinični in laboratorijski dokazi, da se med zdravilom Imipenem/cilastatin Teva in drugimi betalaktamskimi, penicilinskimi in cefalosporinskimi antibiotiki lahko pojavi delna navzkrižna preobčutljivost. Pri uporabi večine betalaktamskih antibiotikov so poročali o hudih reakcijah (vključno z anafilaksijo).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Imipenem/cilastatin Teva je treba pozorno preveriti, ali je bolnik v preteklosti imel preobčutljivostne reakcije na betalaktamske antibiotike. Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Imipenem/cilastatin Teva, je treba opustiti uporabo zdravila in ustrezno ukrepati.

Stopnje intenzivnosti psevdomembranskega kolitisa, o katerem so poročali praktično pri vseh antibiotikih, so lahko različne, od blage do smrtno nevarne. Pri predpisovanju zdravila Imipenem/cilastatin Teva bolnikom, ki imajo v anamnezi bolezen prebavil, zlasti kolitis, je potrebna previdnost. Vedno je treba upoštevati, da lahko z zdravljenjem povezana driska kaže na to diagnozo. Čeprav študije kažejo, da je toksin bakterije *Clostridium difficile* eden glavnih vzrokov kolitisa, povezanega z antibiotiki, je treba upoštevati tudi možnost drugih vzrokov.

Uporaba pri pediatričnih bolnikih

Klinični podatki, ki dokazujejo učinkovitost in varnost kombinacije imipenema in cilastatina pri otrocih, so precej omejeni. Zato je potrebna previdnost pri uporabi tega zdravila pri otrocih, starih tri leta in starejših. Učinkovitost zdravila in toleranca zanj pri otrocih, mlajših od treh let, še nista dokazani, zato se uporaba zdravila Imipenem/cilastatin Teva odsvetuje v tej starostni skupini.

Učinkovitost in toleranca zdravila pri otrocih z okvaro ledvic še nista ugotovljeni.

Osrednji živčni sistem

Opomba: Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva ni indicirano za zdravljenje okužb osrednjega živčevja.

Pri bolnikih z boleznimi osrednjega živčevja (možganske lezije ali konvulzije v anamnezi) in/ali okvarjenim delovanjem ledvic (možno je kopičenje zdravila Imipenem/cilastatin Teva) so se pojavili neželeni učinki na osrednje živčevje, zlasti, če so dobivali večje odmerke od tistih, ki se priporočajo na podlagi telesne mase in delovanja ledvic. Zato se priporoča natančno upoštevanje režimov odmerjanja za zdravilo Imipenem/cilastatin Teva, obstoječe zdravljenje z antikonvulzivi pa se mora nadaljevati.

Če se pojavijo žariščni tremor, mioklonus ali konvulzije, je potreben nevrološki pregled. Poleg tega se uvede zdravljenje z antikonvulzivi, če jih bolnik še ne jemlje. Če ti simptomi ne izginejo, je treba zmanjšati odmerke ali popolnoma prekiniti z uporabo zdravila Imipenem/cilastatin Teva.

Uporaba pri bolnikih z okvaro ledvic: bolniki, ki imajo kreatininski očistek 5 ml/min ali manjši, ne smejo dobiti zdravila Imipenem/cilastatin Teva, razen če se v prvih 48 urah uvede hemodializa. Pri bolnikih, ki se zdravijo s hemodializo, se uporaba zdravila Imipenem/cilastatin Teva priporoča samo, če pričakovana korist zdravljenja odtehta morebitno tveganje za pojav konvulzij.

V primeru dolgotrajnega zdravljenja je treba redno preverjati delovanje jeter in ledvic ter krvne vrednosti.

Možen je pojav miastenije ali poslabšanje miastenije gravis. Če ima bolnik kakršenkoli simptom, ki kaže na poslabšanje miastenije gravis, se mora posvetovati z zdravnikom.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva 250 mg/250 mg vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, torej je praktično brez natrija.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva 500 mg/500 mg vsebuje 1,63 mmol natrija (37,4 mg) na odmerek. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so sočasno dobivali ganciklovir in zdravilo Imipenem/cilastatin Teva, so poročali o generaliziranih napadih/krčih. Ti zdravili se ne smeta uporabljati sočasno, razen če pričakovana korist odtehta tveganje.

Tudi predzdravilo valganciklovir lahko sproži napade/krče, če se uporablja v kombinaciji z imipenemom/cilastatinom.

Ugotovili so, da sočasno uporabljen probenecid podvoji koncentracijo v plazmi in razpolovni čas cilastatina, vendar ne vpliva na njegovo izločanje z urinom.

Pri sočasni uporabi s probenecidom sta se koncentracija v plazmi in razpolovni čas imipenema samo minimalno povečala, količina aktivnega imipenema v urinu pa se je zmanjšala na približno 60 % uporabljenega odmerka.

Po sočasni uporabi s karbapenemskimi antibiotiki so opazili znižane koncentracije valprojske kisline v plazmi. Znižana koncentracija valprojske kisline lahko vodi v nezadosten nadzor epileptičnih napadov. Pretehtati je treba možnosti zdravljenja z alternativnimi antibakterijskimi učinkovinami. Če se imipenem in valprojska kislina uporabljata sočasno, je treba natančno spremljati koncentracije valprojske kisline v serumu.

Pri nekaterih bolnikih je možen pozitiven rezultat Coombsovega testa.

4.6 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi imipenema/cilastatina pri nosečnicah ni ustreznih podatkov.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano.

Zdravilo se zato ne sme uporabljati v obdobju nosečnosti, razen če pričakovana korist zdravljenja za mater odtehta morebitno tveganje za plod.

Dojenje

V materino mleko se izločajo majhne količine imipenema in cilastatina. Torej ni verjetno, da bo dojenček izpostavljen znatnim količinam zdravila. Če zdravnik presodi, da je uporaba tega zdravila potrebna, mora pretehtati razmerje med koristjo dojenja in morebitnim tveganjem za otroka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliva na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev niso preučili.

Vendar lahko nekateri neželeni učinki na osrednje živčevje, kot so omotica, psihične motnje, zmedenost in napadi/krči, vplivajo na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Razvrstitev neželenih učinkov temelji na naslednji opredelitvi pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$);
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki so sicer redki, zelo redki ali pa njihove pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov, vendar so lahko nevarni, če se pojavijo:

- anafilaktične reakcije: angioedem, povišana telesna temperatura, toksična epidermalna nekroliza/Stevens-Johnsonov sindrom, eksfoliatni dermatitis, akutna odpoved ledvic;
- psevdomembranski kolitis;
- napadi ali konvulzije.

Bolniki, ki imajo te simptome, potrebujejo takojšnjo zdravniško pomoč.

Infekcijske in parazitske bolezni

Redki: superinfekcije z odpornimi patogeni (npr. *Xanthomonas maltophilia*, kandidiaza)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pogosti: eozinofilija, trombocitoza

Občasni: levkopenija, znižana raven hemoglobina in podaljšan protrombinski čas. Možen je pozitiven rezultat direktnega Coombsovega testa.

Redki: nevtropenija, vključno z agranulocitozo, pancitopenija, aplazija kostnega mozga

Zelo redki: depresija kostnega mozga

Bolezni imunskega sistema

Občasni: izpuščaj, srbenje, koprivnica

Redki: multiformni eritem, anafilaktične reakcije, hude alergijske reakcije (takojšnje)

Bolezni živčevja

Občasni: poročali so o zaspanosti, omotici, vrtoglavici in glavobolu, psihičnih motnjah, zmedenosti ali konvulzijah

Redki: mioklonična aktivnost, psihične motnje, vključno s halucinacijami, parestezija, encefalopatija, spremenjeno okušanje

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Redki: poslabšanje sluha

Srčno-žilne bolezni

Občasni: hipotenzija

Neznana pogostost: tahikardija in palpitacije

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Zelo redki: hiperventilacija in dispneja

Bolezni prebavil

Pogosti: z zdravilom povezana navzea in/ali bruhanje, ki se pogosteje pojavljata pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imipenem/Cilastatin Teva, ki imajo granulocitopenijo, kot pri tistih brez granulocitopenije; driska

Redki: obarvanost zob in/ali jezika, psevdomembranski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Pogosti: blago povišanje serumskih ravni transaminaz, bilirubina in/ali serumskih ravni alkalne fosfataze

Redki: hepatitis, odpoved jeter

Zelo redki: nenaden hud hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostost: kandidiaza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostost: poliartralgiya in nelagodje ali bolečina v prsih

Zelo redki: astenija in poslabšanje miastenije gravis

Bolezni sečil

Redki: oligurija ali anurija, poliurija

Zelo redki: opazili so povišane ravni kreatinina v serumu in sečnine v krvi. Pri otrocih so opazili neškodljivo obarvanost urina, ki se ne sme zamenjati s hematurijo.

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Pogosti: eritema, lokalna bolečina in induracija, tromboflebitis

4.9 Preveliko odmerjanje

O zdravljenju pri prekomernem odmerjanju zdravila Imipenem/cilastatin Teva ni na voljo specifičnih informacij.

Možni simptomi prevelikega odmerjanja so tremor, navzea, bruhanje, hipotenzija in bradikardija. Lahko se pojavijo bronhospazmi.

Imipenem-cilastatin natrij je mogoče odstraniti s hemodializo. Vendar koristnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih okužb.

Oznaka ATC: J01DH51.

Način delovanja

Imipenem je betalaktamska antibakterijska učinkovina iz razreda karbapenemov. Baktericidno deluje tako, da zavira sintezo bakterijske celične stene.

Natrijev cilastatinat je kompetitiven, reverzibilen in specifičen zaviralec dehidropeptidaze-I, ledvičnega encima, ki presnavlja in inaktivira imipenem. Natrijev cilastatinat nima nikakršnega baktericidnega delovanja.

Bakteriologija

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva deluje baktericidno na širok spekter patogenov. Proti gramnegativnim mikroorganizmom si zdravilo Imipenem/cilastatin Teva deli spekter delovanja z novjšimi cefalosporini in penicilini; proti grampozitivnim vrstam kaže zdravilo

Imipenem/cilastatin Teva veliko baktericidno učinkovitost, kakršno so prej poznali samo pri betalaktamskih antibiotikih z ozkim spektrom delovanja in pri cefalosporinih prve generacije.

Testi *in vitro* kažejo, da proti nekaterim izolatom *Pseudomonas aeruginosa* imipenem deluje sinergistično z aminoglikozidnimi antibiotiki.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko

Učinkovitost je odvisna predvsem od časa nad minimalno inhibitorno koncentracijo (T/MIC) patogenov, na katere želimo delovati.

Mehanizmi odpornosti

Imipenem ostane stabilen pri hidrolizi, ki jo sproža večina razredov betalaktamaz, razen karbapenemaz, ki lahko temeljijo na serinu ali so metaloencimi. Razširjenost teh encimov, ki ponavadi omogočijo bakterijam odpornost na vse druge karbapeneme, narašča pri gramnegativnih patogenih bakterijah. Odpornost na imipenem, skupaj z (navzkrižno) odpornostjo na nekatere ali vse druge karbapeneme in druge betalaktamske antibiotike ali brez nje, je lahko tudi posledica sprememb beljakovin, na katere se veže penicilin, membranskih črpalk in/ali neprepustnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij.

Med imipenemom in nebetalaktamskimi antibiotiki ni nobene ciljno naravnane navzkrižne odpornosti. Vendar lahko bakterije pokažejo odpornost na več razredov antibakterijskih učinkovin, če njihov mehanizem odpornosti vključuje membransko črpalko ali neprepustnost membrane.

Prevalenca odpornosti se lahko pri izbrani vrsti mikroorganizmov razlikuje glede na geografsko območje in čas, zato so, zlasti pri zdravljenju hudih okužb, zaželeni lokalni podatki o odpornosti. Kadar je lokalna prevalenca odpornosti tako velika, da je učinkovitost antibiotika za zdravljenje vsaj nekaterih vrst okužb vprašljiva, se po potrebi priporoča posvet s strokovnjaki.

EUCAST-ove klinične mejne vrednosti minimalne zaviralne koncentracije (občutljivi (S) ≤ /odporni (R) >, mg/l) za imipenem so:

<i>Enterobacteriaceae</i>	2/8
<i>Pseudomonas</i>	4/8
<i>Acinetobacter</i>	2/8
<i>Enterococcus</i>	4/8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	2/2
<i>S. pneumoniae</i>	2/2
<i>H. influenzae, M. catarrhalis</i>	2/2
po Gramu negativni anaerobi	2/8
po Gramu pozitivni anaerobi	2/8
mejne vrednosti, ki niso povezane z vrsto 2/8	

Na občutljivost stafilokokov za karbapeneme se sklepa po njihovi občutljivosti za meticilin. V spodnji razpredelnici je spekter baktericidnega delovanja imipenema.

Vrste, ki so ponavadi občutljive
Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv za meticilin)
na koagulazo negativni

<i>Staphylococcus</i> (občutljiv za meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
streptokoki skupine »viridans«
Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<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>
Anaerobni mikroorganizmi
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Peptococcus</i> spp.
<i>Peptostreptococcus</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
<i>Clostridium</i> spp. (razen <i>Clostridium difficile</i>)
Vrste s pridobljeno odpornostjo, ki lahko otežuje zdravljenje
Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Enterococcus faecium</i> +
Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naravno odporni mikroorganizmi
Aerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Staphylococcus</i> (občutljiv za meticilin)
Aerobni, gramnegativni mikroorganizmi
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaerobni, grampozitivni mikroorganizmi
<i>Clostridium difficile</i>
Drugi mikroorganizmi
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

+ Vrste, pri katerih so v nekaterih evropskih državah opazili visoko stopnjo odpornosti (> 50 %).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po peroralnem vnosu se imipenem ne absorbira v znatni meri. Po intravenski aplikaciji odmerka 500 mg so opazili najvišje plazemske koncentracije okoli 36 µg/ml. Ponavljajoče se odmerjanje nima nikakršnega vpliva na farmakokinetiko niti imipenema niti cilastatina, poleg tega niso opazili kopičenja nobene od učinkovin.

Porazdelitev

Na beljakovine v plazmi se veže približno 20 % imipenema in približno 40 % cilastatina. Volumen porazdelitve je pri obeh učinkovinah približno 10 litrov.

Presnova

Imipenem v glavnem presnavlja dehidropeptidaza-I v proksimalnih ledvičnih tubulih, in sicer v inaktiven metabolit z odprtim obročem, posledica pa so sorazmerno nizke koncentracije imipenema v urinu. Sistemska presnova imipenema predstavlja približno 30 %. Cilastatin, zaviralec tega encima, učinkovito preprečuje presnovo imipenema v ledvicah, posledica pa so višje koncentracije imipenema v urinu.

Cilastatin se v ledvicah delno presnavlja v N-acetil-cilastatin.

Izločanje

Plazemski očistek imipenema je 225 ml/min, plazemski očistek cilastatina pa približno 200 ml/min. Ob sočasni uporabi se plazemski očistek imipenema zmanjša na približno 195 ml/min, ledvični očistek, izločanje z urinom in koncentracije v urinu pa se povečajo. Plazemski očistek cilastatina se ne spremeni. Razpolovni čas izločanja imipenema in cilastatina je približno 1 ura. V nespremenjeni obliki se izloči z urinom približno 70 % vnesenega odmerka imipenema in 70 – 80 % odmerka cilastatina.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Farmakokinetika posameznega odmerka imipenema 500 mg in cilastatina 500 mg, apliciranega z 20-minutno infuzijo, pri zdravih starejših prostovoljcih (65 do 75 let, z normalnim delovanjem ledvic za to starost) ustreza pričakovani farmakokinetiki pri osebah z blago okvaro ledvic, zaradi katere ni potrebna prilagoditev odmerka.

Bolniki z okvaro ledvic

Plazemski očistek imipenema se pri osebah z zmerno okvaro ledvic zmanjša za približno 40 %, pri tistih s hudo okvaro ledvic pa za 70 %. Poleg tega se razpolovni čas izločanja podaljša na približno 2,5 ure. Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih na hemodializi okoli 3,4 ure.

Očistek cilastatina se pri osebah z zmerno okvaro ledvic zmanjša za približno 50 %, pri tistih s hudo okvaro ledvic pa za 80 %. Razpolovni čas izločanja se podaljša na približno 4 ure. Razpolovni čas izločanja je pri bolnikih na hemodializi okoli 12 ur.

Opazili so, da se med hemodializo očistek imipenema in očistek cilastatina povečata.

Otroci

Volumna porazdelitve imipenema in cilastatina sta pri otrocih nekoliko večja kot pri odraslih. Razpolovni čas izločanja imipenema je približno 1 ura, cilastatina pa približno 40 minut. 50 – 70 % vnesenega odmerka imipenema oz. cilastatina se izloči z urinom.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov niso pokazale dodatnih učinkov poleg tistih, ki so že znani iz klinične uporabe pri ljudeh. Poleg tega študije *in vivo* in *in vitro* niso pokazale potenciala za mutagene učinke.

Študije, ki so jih opravili z bregimi mišmi in podganami, niso pokazale vpliva na sposobnost razmnoževanja. Posledica bolusnih injekcij imipenema in cilastatina pri bregih opicah vrste *cynomolgus* so bili toksični učinki na mater, vključno z bruhanjem, drisko, splavi in smrtnimi primeri. Ko so dali kombinacijo imipenema in cilastatina bregim opicam v odmerkih in pri hitrostih intravenske infuzije, podobnih kot v klinični uporabi, je bila intoleranca pri materi zelo majhna, vendar so opazili pogostejšo izgubo zarodkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev hidrogenkarbonat (za uravnavanje vrednosti pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva je kemijsko inkompatibilno z laktatom in se ne sme mešati s topili, ki vsebujejo laktat.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva se ne sme fizično dodati drugim antibiotikom ali mešati z njimi.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

- Pred odprtjem: 2 leti.
- Po prvem odprtju/pripravi raztopine: pripravljeno zdravilo/raztopino je treba uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini, za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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

Vrsta: brezbarvne 20 ml steklene viala tipa III, zaprte z 20 mm bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom Flip Off.

Velikost pakiranja (20 ml): 1, 5 in 10.

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

Vrsta: brezbarvne 20 ml steklene vial tipa III, zaprte z 20 mm bromobutilnim gumijastim zamaškom in aluminijastim pokrovčkom Flip Off.

Velikost pakiranja (20 ml): 1, 5, 10 in 12.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava raztopine za intravensko uporabo

Pri pripravi zdravila Imipenem/cilastatin Teva za intravensko infundiranje se ravnajte po naslednji razpredelnici.

Jakost	Količina dodanega topila (ml)	Približna koncentracija imipenema (mg/ml)
250 mg	50	5
500 mg	100	5

Vsebino vial suspendirajte in prenesite v ustrezno raztopino za infundiranje, da dobite končno količino 50 ml (pri jakosti 250 mg) oziroma 100 ml (pri jakosti 500 mg).

Priprava vial

Predlagani postopek: v vialo dodajte približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte »Kompatibilnost in stabilnost«). Dobro pretresite in prenesite dobljeno suspenzijo v vsebnik raztopine za infundiranje.

OPOZORILO: SUSPENZIJA NI ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE.

Postopek ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da zagotovo prenesete vso vsebino vial v vsebnik raztopine za infundiranje. Dobljeno mešanico stresajte, dokler ne dobite bistre raztopine.

Pripravljeno raztopino morate pred uporabo pregledati in se prepričati, da je ustrezne barve in da ne vsebuje nobenih delcev. Pripravljena raztopina je bistra in brezbarvna do rumena.

Načini infundiranja so opisani v poglavju 4.2.

Raztopino morate uporabiti takoj. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kompatibilnost in stabilnost

Skladno z ustrezno klinično in farmacevtsko prakso je treba zdravilo Imipenem/cilastatin Teva aplicirati kot raztopino, pripravljeno neposredno pred uporabo s katerikoli od naslednjih topil:

- 0,9-odstotna raztopina natrijevega klorida (9 mg/ml) za infundiranje,
- voda za injekcije.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva je kemijsko inkompatibilno z laktatom in se ne sme mešati s topili, ki vsebujejo laktat. Vendar pa se zdravilo Imipenem/cilastatin Teva sme aplicirati z infuzijskim sistemom, s katerim se infundira raztopina laktata.

Zdravilo Imipenem/cilastatin Teva se ne sme fizično dodati drugim antibiotikom ali mešati z njimi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Nizozemska

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

Imipenem/Cilastatin Teva 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1329/10
Imipenem/Cilastatin Teva 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje: 5363-I-1330/10

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

15.07.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23.04.2009