

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imipenem/Cilastatin AptaPharma 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému, čo zodpovedá 500 mg imipenému a sodnú soľ cilastatínu, čo zodpovedá 500 mg cilastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá injekčná liekovka obsahuje 37,5 mg (1,6 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až bledožltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imipenem/Cilastatin AptaPharma je indikovaný dospelým a deťom vo veku 1 rok a starším na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominálne infekcie
- závažná pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc
- infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode
- komplikované infekcie močových ciest
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív.

Imipenem/Cilastatin AptaPharma sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, o ktorej sa predpokladá, že je dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek infekciou uvedenou vyššie alebo o ktorej sa predpokladá, že s ňou pravdepodobne súvisí.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčania na dávkovanie Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma predstavujú množstvo imipenému/cilastatínu, ktoré sa má podať.

Denná dávka Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma sa má určiť podľa typu infekcie a má sa podať v rovnomerne rozdelených dávkach na základe posúdenia stupňa citlivosti patogénu (patogénov) a renálnych funkcií pacienta (pozri tiež časť 4.4 a 5.1).

Dospelí a dospelievajúci

Odporúčané dávkovacie schémy pre pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 90 ml/min) sú:

500 mg/500 mg každých 6 hodín ALEBO
1 000 mg/1 000 mg každých 8 hodín ALEBO každých 6 hodín.

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 1 000 mg/1 000 mg podávanou každých 6 hodín.

Zníženie dávky je potrebné, ak je klírens kreatinínu < 90 ml/min (pozri tabuľku 1).

Maximálna celková denná dávka nemá presiahnuť 4 000 mg/4 000 mg za deň.

Porucha funkcie obličiek

Stanovenie zníženej dávky pre dospelých s poruchou funkcie obličiek:

1. Má sa zvoliť celková denná dávka (t.j. 2 000/2 000, 3 000/3 000 alebo 4 000/4 000 mg), ktorá by sa zvyčajne použila u pacientov s normálnou funkciou obličiek.
2. Z tabuľky 1 sa vyberie príslušný režim zníženej dávky podľa hodnoty klírnsu kreatinínu pacienta. Dĺžka infúzie, pozri Spôsob podávania.

Tabuľka 1:

Klírens kreatinínu (ml/min) je:	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 2 000 mg/deň	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 3 000 mg/deň	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 4 000 mg/deň
≥ 90 (normál)	500 každých 6h	1 000 každých 8h	1 000 každých 6h
Znížené dávkovanie (mg) u pacientov s poruchou funkcie obličiek:			
$< 90 - \geq 60$	400 každých 6h	500 každých 6h	750 každých 8h
$< 60 - \geq 30$	300 každých 6h	500 každých 8h	500 každých 6h
$< 30 - \geq 15$	200 každých 6h	500 každých 12h	500 každých 12h

Pacienti s klírensom kreatinínu < 15 ml/min

Týmto pacientom sa Imipenem/Cilastatin AptaPharma nemá podávať, ak sa do 48 hodín nezačne hemodialýza.

Pacienti podstupujúci hemodialýzu

Pri liečbe pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min, ktorí podstupujú dialýzu, sa použije dávka odporúčaná pacientom s klírensom kreatinínu 15 až 29 ml/min (pozri tabuľku 1).

Počas hemodialýzy sa imipeném aj cilastatin odstraňujú z cirkulácie. Pacientovi sa má Imipenem/Cilastatin AptaPharma podať po hemodialýze, a potom v 12-hodinových intervaloch od jej ukončenia. Pacienti podstupujúci dialýzu, najmä pacienti so základným ochorením centrálného nervového systému (CNS), majú byť starostlivo sledovaní. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu

sa Imipenem/Cilastatin AptaPharma odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.4).

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčenie použitia Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia vo veku \geq 1 rok

U pediatrických pacientov vo veku \geq 1 rok sa odporúča dávka 15/15 alebo 25/25 mg/kg, ktorá sa podáva každých 6 hodín.

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 25/25 mg/kg podávanou každých 6 hodín.

Pediatrická populácia vo veku $<$ 1 rok

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie dávkovania pre deti vo veku do 1 roka.

Pediatrická populácia s poruchou funkcie obličiek

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu $>$ 2 mg/dl). Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Imipenem/Cilastatin AptaPharma sa má pred podaním rekonštituovať a ďalej zriediť (pozri časti 6.2, 6.3 a 6.6). Každá dávka \leq 500 mg/500 mg sa má podávať intravenóznou infúziou počas 20 až 30 minút. Každá dávka $>$ 500 mg/500 mg sa má podávať počas 40 až 60 minút. U pacientov, u ktorých sa počas podávania infúzie vyskytne nauzea, sa rýchlosť infúzie môže spomaliť.

Roztoky Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma sú bezfarebné až bledožlté.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na ktorúkoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo.
- Závažná precitlivosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pri výbere imipenému/cilastatinu na liečbu individuálneho pacienta sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibakteriálneho liečiva založená na faktoroch, ako je závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne liečivá a riziko selekcie baktérií rezistentných proti karbapenémom.

Precitlivosť

U pacientov liečených betalaktámami sa hlásili závažné a niekedy smrteľné reakcie z precitlivosti (anafylaktické reakcie). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u osôb s citlivosťou na viaceré alergény v anamnéze. Pred začatím liečby Imipenemom/Cilastatinom AptaPharma je potrebné starostlivo preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivosti na karbapenémy, penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na

Imipenem/Cilastatin AptaPharma okamžite ukončíte liečbu. **Závažné anafylaktické reakcie si vyžadujú okamžitú urgentnú liečbu.**

Pečeň

Počas liečby imipenémom/cilastatínom sa má starostlivo sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika hepatotoxicity (ako je zvýšenie transamináz, zlyhanie pečene a fulminantná hepatitída).

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s existujúcimi poruchami funkcie pečene sa má počas liečby imipenémom/cilastatínom sledovať funkcia pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Hematológia

Počas liečby imipenémom/cilastatínom môže byť výsledok priameho alebo nepriameho Coombsovho testu pozitívny.

Antibakteriálne spektrum

Pred začatím akejkoľvek empirickej liečby, najmä pri život ohrozujúcich ochoreniach, sa má vziať do úvahy antibakteriálne spektrum imipenému/cilastatínu. Navyše, z dôvodu obmedzenej citlivosti špecifických patogénov na imipeném/cilastatín súvisiacich napr. s bakteriálnymi infekciami kože a mäkkých tkanív, je potrebná opatrnosť. Použitie imipenému/cilastatínu nie je vhodné na liečbu týchto typov infekcií, ak patogén ešte nie je zdokumentovaný a nie je známe, či je citlivý, alebo existuje veľmi veľké podozrenie, že patogén (patogény) s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú citlivé na liečbu. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené MRSA (*Staphylococcus aureus* rezistentný na meticilín), sa môže indikovať súbežné použitie vhodného liečiva proti MRSA. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené *Pseudomonas aeruginosa*, sa môže indikovať súbežné použitie aminoglykozidu (pozri časť 4.1).

Interakcia s kyselinou valproovou

Súbežné používanie imipenému/cilastatínu a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Clostridioides difficile

Pri imipenéme/cilastatíne a pri takmer všetkých antibakteriálnych liečivách sa hlásila kolitída súvisiaca s antibiotickou liečbou a pseudomembranózna kolitída, a ich závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Túto diagnózu je dôležité zväžiť u pacientov s výskytom hnačky počas podávania imipenému/cilastatínu alebo po ňom (pozri časť 4.8). Má sa zväžiť ukončenie liečby imipenémom/cilastatínom a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Meningitída

Imipenem/Cilastatin AptaPharma sa neodporúča na liečbu meningitídy.

Porucha funkcie obličiek

Imipeném/cilastatín sa kumuluje u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Ak sa dávka neprispôbí funkcii obličiek, môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie CNS, pozri časť 4.2 a 4.4 „Centrálny nervový systém“ v tejto časti.

Centrálny nervový systém

Hlásili sa nežiaduce reakcie CNS, ako je myoklonická aktivita, stavy zmätenosti alebo záchvaty, najmä ak sa prekročili dávky odporúčané na základe funkcie obličiek a telesnej hmotnosti. Tieto reakcie sa hlásili najčastejšie u pacientov s poruchami CNS (napr. s poškodením mozgu alebo záchvatmi v anamnéze) a/alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek, u ktorých môže dôjsť ku kumulácii podávaných liečiv. Predovšetkým u týchto pacientov je preto potrebné dôkladne dodržiavať odporúčané schémy dávkovania (pozri časť 4.2). U pacientov so známym záchvatovým ochorením sa má pokračovať v antikonvulzívnej liečbe.

U detí so známymi rizikovými faktormi vzniku záchvatov alebo u detí súbežne liečených liekmi znižujúcimi prah záchvatov je osobitne potrebné všímať si neurologické symptómy alebo kŕče.

Ak sa vyskytne fokálny tremor, myoklonus alebo záchvaty, pacienti majú byť neurologicky vyšetrení a má sa začať antikonvulzívna liečba, ak ešte nebola začatá. Ak symptómy CNS pretrvávajú, dávka Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma sa má znížiť alebo sa má liečba ukončiť.

Pacientom, ktorí majú klírens kreatinínu < 15 ml/min, sa Imipenem/Cilastatin AptaPharma nemá podať, ak sa do 48 hodín nezačne hemodialýza. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa Imipenem/Cilastatin AptaPharma odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie používania Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma u detí vo veku do 1 roka ani u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (sérový kreatinín > 2 mg/dl). Pozri tiež vyššie Centrálny nervový systém.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 37,5 mg sodíka na jednu injekčnú liekovku, čo zodpovedá 1,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorým sa podával ganciklovir a imipeném/cilastatín sa hlásili generalizované záchvaty. Tieto lieky sa nemajú používať súbežne, ak možný prínos liečby neprevažuje nad rizikami.

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémami sa hlásili zníženia koncentrácií kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené koncentrácie kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. Súbežné používanie imipenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa preto neodporúča a má sa zvážiť alternatívna antibakteriálna alebo antikonvulzívna liečba (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačné účinky.

U pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká sa vyskytlo mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačných účinkov perorálne podávaných antikoagulancií vrátane warfarínu. Riziko sa môže líšiť v závislosti od základnej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže vplyv antibiotika na zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa počas súbežného podávania antibiotík s perorálnymi antikoagulanciami a krátko po ňom INR často sledovalo.

Súbežné podávanie imipenému/cilastatínu a probenecidu viedlo k minimálnym zvýšeniam plazmatických koncentrácií a plazmatického polčasu imipenému. Keď sa imipeném/cilastatín podával s probenecidom, vylučovanie účinného (nemetabolizovaného) imipenému močom sa znížilo približne na 60 % dávky. Súbežné podávanie imipenému/cilastatínu a probenecidu zdvojnásobilo plazmatickú koncentráciu a polčas cilastatínu, ale nemalo žiaden vplyv na jeho vylučovanie močom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie o použití imipenému/cilastatínu u gravidných žien.

Štúdie na gravidných opiciach preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Imipenem/Cilastatin AptaPharma sa má použiť počas gravidity iba ak potenciálny prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Imipeném a cilastatín sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Po perorálnom podaní dochádza k nízkej absorpcii oboch liečiv. Preto je nepravdepodobné, že dojča bude vystavené významným množstvám. Ak sa použitie Imipenemu/Cilastatinu AptaPharma považuje za nevyhnutné, má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa oproti možnému riziku pre dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa možných účinkov liečby imipenémom/cilastatínom na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S týmto liekom však súvisia určité nežiaduce účinky (ako sú halucinácie, závrat, somnolencia a vertigo), ktoré môžu u niektorých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických skúšaní zahŕňajúcich 1 723 pacientov liečených intravenóznym imipenémom/cilastatínom, boli najčastejšie hlásenými systémovými nežiaducimi reakciami, ktoré sa hlásili aspoň ako možno súvisiace s liečbou, nauzea (2,0 %), hnačka (1,8 %), vracanie (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horúčka (0,5 %), hypotenzia (0,4 %), záchvaty (0,4 %) (pozri časť 4.4), závrat (0,3 %), pruritus (0,3 %), urtikária (0,2 %), somnolencia (0,2 %). Podobne boli najčastejšie hlásenými lokálnymi nežiaducimi reakciami flebitída/tromboflebitída (3,1 %), bolesť v mieste podania injekcie (0,7 %), erytém v mieste podania injekcie (0,4 %) a indurácia žily (0,2 %). Často sa hlásili aj zvýšenia hladín sérových transamináz a alkalickéj fosfatázy.

V klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh sa hlásili nasledovné nežiaduce reakcie.

Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	pseudomembranózna kolitída, kandidóza
	Veľmi zriedkavé	gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	eozinofília
	Menej časté	pancytopenia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia, trombocytóza
	Zriedkavé	agranulocytóza
	Veľmi zriedkavé	hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	anafylaktické reakcie
Psychické poruchy	Menej časté	psychické poruchy vrátane halucinácií a stavov zmätenosti
Poruchy nervového systému	Menej časté	záchvaty, myoklonická aktivita, závrat, somnolencia

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
	Zriedkavé	encefalopatia, parestézie, fokálny tremor, porucha vnímania chuti
	Veľmi zriedkavé	zhoršenie myasténie gravis, bolesť hlavy
	Neznáme	agitácia, dyskinéza
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	strata sluchu
	Veľmi zriedkavé	vertigo, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	cyanóza, tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	Časté	tromboflebitída
	Menej časté	hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	dyspnoe, hyperventilácia, bolesť hltanu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	hnačka, vracanie, nauzea Zdá sa, že u pacientov liečených imipenémom/cilastatínom sa nauzea a/alebo vracanie súvisiace s liekom častejšie vyskytujú u pacientov s granulocytopéniou ako u pacientov bez granulocytopénie.
	Zriedkavé	zafarbenie zubov a/alebo jazyka
	Veľmi zriedkavé	hemoragická kolitída, bolesť brucha, pálenie záhy, glositída, hypertrofia jazykových papíl, zvýšené slinenie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	zlyhanie pečene, hepatitída
	Veľmi zriedkavé	fulminantná hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	vyrážka (napr. exantematózna)
	Menej časté	urtikária, pruritus
	Zriedkavé	toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída
	Veľmi zriedkavé	hyperhidróza, zmeny textúry kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	polyartralgia, bolesť torakálnej časti chrbtice
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	akútne zlyhanie obličiek, oligúria/anúria, polyúria, zmena sfarbenia moču (neškodné a nemá sa zameniť s hematúriou) Pretože boli zvyčajne prítomné faktory predisponujúce k prerenálnej azotémii alebo poruche funkcie obličiek, úlohu imipenému/cilastatínu v zmenách funkcie obličiek je ťažké stanoviť.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	svrbenie vulvy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	horúčka, lokálna bolesť a indurácia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie
	Veľmi zriedkavé	neprijemné pocity na hrudníku, asténia/slabosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie sérových transamináz, zvýšenie alkalického fosfatázy v sére
	Menej časté	pozitívny priamy Coombsov test, predĺžený protrombínový čas, pokles hemoglobínu, zvýšenie sérového bilirubínu, zvýšenie sérového kreatinínu, zvýšenie dusíka močoviny v krvi

Pediatriká populácia (vo veku ≥ 3 mesiace)

V štúdiách so 178 pediatrikými pacientmi vo veku ≥ 3 mesiace sa hlásili nežiaduce reakcie v súlade s tými, ktoré sa hlásili u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií. Môžu zahŕňať záchvaty, zmätenosť, tremor, nauzeu, vracanie, hypotenziu, bradykardiu. O liečbe predávkovania imipenémom/cilastatinom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Imipeném-sodná soľ cilastatinu sú hemodialyzovateľné. Užitočnosť tohto postupu pri predávkovaní však nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH51

Mechanizmus účinku

Imipenem/Cilastatin AptaPharma pozostáva z dvoch zložiek: imipenému a sodnej soli cilastatinu v hmotnostnom pomere 1:1.

Imipeném, nazývaný aj ako N-formimidoyl-tienamycín, je semisyntetický derivát tienamycínu, materskej zlúčeniny produkovanej vláknitou baktériou *Streptomyces cattleya*.

Imipeném prejavuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bakteriálnej bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií prostredníctvom väzby na proteíny viažuce penicilín (PVP).

Sodná soľ cilastatinu je kompetitívny, reverzibilný a špecifický inhibítor dehydropeptidázy-I, obličkového enzýmu, ktorý metabolizuje a inaktivuje imipeném. Nemá vnútornú antibakteriálnu aktivitu a neovplyvňuje antibakteriálnu aktivitu imipenému.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne, ako pri iných betalaktámových antibakteriálnych liečivách sa preukázalo, že čas, počas ktorého koncentrácie imipenému prekračujú MIC (minimálnu inhibičnú koncentráciu) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia proti imipenému môže byť dôsledkom nasledovného:

- Znížená permeabilita vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (z dôvodu zníženej tvorby porínov).
- Imipeném môže byť aktívne odstránený z bunky efluxnou pumpou.
- Znížená afinita PVP k imipenému.
- Imipeném je odolný proti hydrolýze sprostredkovanej väčšinou betalaktamáz vrátane penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapenémy. Druhy rezistentné proti iným karbapenémom zvyčajne vykazujú skríženú rezistenciu proti imipenému. Medzi imipenémom a liečivami zo skupiny chinolónov, aminoglykozidov, makrolidov a tetracyklínov nie je skrížená rezistencia, čo sa týka zamerania na cieľové miesto.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty minimálnych inhibičných koncentrácií (MIC) pre imipeném, stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) (verzia 12.0, platné od 2022-01-01) sú nasledovné:

Skupina mikroorganizmov	Minimálne inhibičné koncentrácie (mg/L)	
	Citlivé ≤	Resistentné >
<i>Enterobacterales</i> (okrem <i>Morganellaceae</i>)	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Odvožené od citlivosti na cefoxitín	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Odvožené od citlivosti na benzylpenicilín	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Skupina viridujúcich streptokokov	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Grampozitívne anaeróby okrem <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Gramnegatívne anaeróby	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (nie <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty ³	2	4

¹ Prirodzene nízka aktivita imipenému proti *Morganella morganii*, *Proteus* spp. and *Providencia* spp. vyžaduje vyššiu expozíciu imipenému.

² Izoláty, ktoré nie sú citlivé, sú zriedkavé alebo zatiaľ neboli hlásené. Identifikácia a výsledok testu antimikrobiálnej citlivosti každého takéhoto izolátu sa musia potvrdiť a izolát sa musí poslať do referenčného laboratória.

³ Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty, boli stanovené najmä na základe údajov PK/PD a sú nezávislé od distribúcie MIC konkrétnych druhov. Sú určené len na použitie pre druhy, ktoré nie sú uvedené v prehľade hraničných hodnôt súvisiacich s druhmi alebo v poznámkach pod čiarou.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby treba vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri určitých druhoch infekcií otázna.

Bežne citlivé druhy:**Grampozitívne aeróby:**

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)*

Koaguláza-negatívny *Staphylococcus* (citlivý na meticilín)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Skupina *Streptococcus viridans*

Gramnegatívne aeróby:

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Grampozitívne anaeróby:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus spp.**

Gramnegatívne anaeróby:

Bacteroides fragilis
Skupina *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:

Gramnegatívne aeróby:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii komplex
Pseudomonas aeruginosa

Inherentne rezistentné druhy:

Grampozitívne aeróby:

Enterococcus faecium

Gramnegatívne aeróby:

Niektoré kmene *Burkholderia cepacia* komplex
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (predtým *Xanthomonas maltophilia*, predtým *Pseudomonas maltophilia*)

Iné:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

* Všetky stafylokoky rezistentné proti meticilínu sú rezistentné proti imipenému/cilastatínu.

** Použila sa druhovo nesúvisiaca hraničná hodnota podľa EUCAST-u.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipeném

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov viedla 20-minútová intravenózna infúzia imipenému/cilastatínu k maximálnym plazmatickým koncentráciám imipenému v rozmedzí od 12 do 20 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 41 do 83 µg/ml pri dávke

1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie imipenému po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg /1 000 mg boli v uvedenom poradí 17, 39 a 66 µg/ml. Pri týchto dávkach klesnú plazmatické koncentrácie imipenému pod 1 µg/ml alebo menej za štyri až šesť hodín.

Distribúcia

Približne 20 % imipenému sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia

Ak sa imipeném podáva samostatne, metabolizuje sa v obličkách prostredníctvom dehydropeptidázy-I. Vylučovanie močom je v rozmedzí 5 až 40 %, v niekoľkých štúdiách bolo priemerné vylučovanie 15 – 20 %.

Cilastatín je špecifický inhibítor enzýmu dehydropeptidázy-I a účinne inhibuje metabolizmus imipenému tak, že súbežné podávanie imipenému a cilastatínu umožňuje dosiahnuť terapeutické antibakteriálne koncentrácie imipenému v moči aj v plazme.

Eliminácia

Plazmatický polčas imipenému bol jedna hodina. Približne 70 % podaného antibiotika sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči počas desiatich hodín a žiadne ďalšie vylučovanie imipenému močom sa nezistilo. Po dávke imipenému/cilastatínu 500 mg/500 mg koncentrácie imipenému v moči presiahli 10 µg/ml nanajvýš na osem hodín. Zvyšok podanej dávky sa vylúčil močom vo forme antibakteriálne neaktívnych metabolitov a vylučovanie imipenému stolicou bolo v podstate nulové.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa ani pri podávaní imipenému/cilastatínu každých šesť hodín nepozorovala kumulácia imipenému v plazme alebo moči.

Cilastatín

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie cilastatínu boli po 20-minútovej intravenózne infúzii imipenému/cilastatínu v rozmedzí od 21 do 26 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 56 do 88 µg/ml pri dávke 1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie cilastatínu po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg /1 000 mg boli v uvedenom poradí 22, 42 a 72 µg/ml.

Distribúcia

Približne 40 % cilastatínu sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Plazmatický polčas cilastatínu je približne jedna hodina. Približne 70 – 80 % dávky cilastatínu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom ako cilastatín počas 10 hodín po podaní imipenému/cilastatínu. Žiaden ďalší cilastatín sa potom neobjavil v moči. Približne 10 % sa zistilo vo forme N-acetylmetabolitu, ktorý má inhibičný účinok na dehydropeptidázu porovnateľný s cilastatínom. Aktivita dehydropeptidázy-I v obličkách sa vrátila na normálne hladiny krátko po eliminácii cilastatínu z krvného obehu.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Insuficiencia obličiek

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky imipenému/cilastatínu 250 mg/250 mg sa v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu, CrCL > 80 ml/min/1,73 m²) plocha pod krivkou (area under the curve, AUC) imipenému zvýšila 1,1-násobne u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCL 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1,9-násobne u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) a 2,7-násobne u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) a AUC cilastatínu sa v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek zvýšila 1,6-násobne u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek, 2,0-

násobne u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 6,2-násobne u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky imipenému/cilastatínu 250 mg/250 mg 24 hodín po hemodialýze bola v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek AUC imipenému 3,7-násobne vyššia a AUC cilastatínu 16,4-násobne vyššia. Po intravenóznom podaní imipenému/cilastatínu sa vylučovanie močom, renálny klírens a plazmatický klírens imipenému a cilastatínu znižujú so znižujúcou sa funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Insuficiencia pečene

Farmakokinetika imipenému u pacientov s insuficienciou pečene nebola stanovená. Vzhľadom na limitovaný rozsah metabolizmu imipenému v pečeni sa nepredpokladá, že jeho farmakokinetiku bude ovplyvňovať porucha funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa neodporúča žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Priemerný klírens (CL) a distribučný objem ($V_{d_{ss}}$) imipenému bol u detských a dospievajúcich pacientov (3 mesiace až 14 rokov) približne o 45 % vyšší v porovnaní s dospelými. AUC imipenému po podaní dávky imipenému/cilastatínu 15/15 mg/kg telesnej hmotnosti detským a dospievajúcim pacientom bola približne o 30 % vyššia ako expozícia u dospelých, ktorým sa podala dávka 500 mg/500 mg. Pri vyššej dávke bola expozícia po podaní dávky imipenému/cilastatínu 25/25 mg/kg deťom o 9 % vyššia v porovnaní s expozíciou u dospelých, ktorým sa podala dávka 1 000 mg/1 000 mg.

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 65 až 75 rokov s normálnou, ich veku zodpovedajúcou funkciou obličiek) sa farmakokinetika jednorazovej dávky imipenému/cilastatínu 500 mg/500 mg podanej intravenózne počas 20 minút zhodovala s farmakokinetikou predpokladanou u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek, pri ktorej nie je potrebná žiadna úprava dávky. Priemerný plazmatický polčas imipenému bol $91 \pm 7,0$ minút a cilastatínu 69 ± 15 minút. Opakované podávanie nemalo žiaden účinok na farmakokinetiku imipenému alebo cilastatínu a nepozorovala sa žiadna kumulácia imipenému/cilastatínu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že toxicita vyvolaná imipenémom, ako samostatnou zložkou, bola obmedzená na obličky. U králikov a opíc zamedzilo súbežné podávanie cilastatínu s imipenémom v pomere 1:1 nefrotoxickým účinkom imipenému. Dostupné dôkazy naznačujú, že cilastatín zamedzuje nefrotoxické zamedzením vstupu imipenému do tubulárnych buniek.

V teratologickej štúdiu malo podanie imipenému/sodnej soli cilastatínu v dávkach 40/40 mg/kg/deň (vo forme bolusovej intravenózne injekcie) gravidným opiciam makaka dlhochvostého za následok v niektorých prípadoch toxické účinky na matku zahŕňajúce vracanie, stratu chuti do jedla, pokles telesnej hmotnosti, hnačku, potrat a v niektorých prípadoch smrť. Keď sa dávky imipenému/sodnej soli cilastatínu (približne 100/100 mg/kg/deň alebo približne 3-násobok zvyčajnej odporúčanej dennej intravenózne dávky u ľudí) podali gravidným opiciam makaka dlhochvostého rýchlosťou intravenózne infúzie, ktorá bola podobná ako pri klinickom použití u ľudí, u matky došlo k minimálnej neznášanlivosti (občasné vracanie), nedošlo k žiadnym úmrtiam, k žiadnemu prejavu teratogenity, ale oproti kontrolným skupinám sa pozorovalo zvýšenie embryonálnych strát (pozri časť 4.6).

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál imipenému/cilastatínu, sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek je chemicky inkompatibilný s mliečnanom a nemá sa rekonštituovať pomocou riediacich roztokov obsahujúcich mliečnan. Môže sa však podávať do i.v. systému, ktorým sa roztok mliečnanu podáva infúzne.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Pred rekonštitúciou: 3 roky.

Po rekonštitúcii:

Zriedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením intravenózne infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Rekonštituovaný roztok neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml bezfarebné sklenené injekčné liekovky typu III uzavreté brómbutylovými gumenými zátkami s vyklápacím viečkom.

Liek sa dodáva v baleniach s 10 injekčnými liekovkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia:

Obsah každej injekčnej liekovky sa musí preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku (pozri časť 6.2 a 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného. Vo výnimočných prípadoch, keď sa z klinických dôvodov nemôže použiť 9 mg/ml (0,9 %) injekčný roztok chloridu sodného, je možné namiesto neho použiť 5 % (50 mg/ml) roztok glukózy.

Odporúčaný postup je pridať do injekčnej liekovky s práškom približne 10 ml zo 100 ml vhodného infúzneho roztoku. Dobře pretrepať a vzniknutú zmes preniesť späť do nádoby s infúznym roztokom.

UPOZORNENIE: ZMES NIE JE URČENÁ NA PRIAME INFÚZNE PODANIE.

Opakujte s ďalšími 10 ml infúzneho roztoku, aby sa zabezpečil prenos celého obsahu injekčnej liekovky do infúzneho roztoku. Výsledná zmes sa má pretrepávať, pokiaľ nie je číra.

Koncentrácia roztoku pripraveného podľa vyššie uvedeného postupu je približne 5 mg/ml pre imipeném aj cilastatín.

Zmeny farby z bezfarebnej na žltú nemajú vplyv na účinnosť lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva ulica 6
1000 Ľubl'ana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0113/21-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 10. mája 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2022