

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg, prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg, prášok na infúzny roztok

Jedna injekčná liekovka/flaša obsahuje 500 mg imipenému (vo forme 530 mg monohydrátu imipenému) a 500 mg cilastatínu (vo forme 530 mg sodnej soli cilastatínu).

Pomocná látka so známym účinkom:

Jedna injekčná liekovka/flaša Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg obsahuje hydrogenuhličitan sodný v množstve zodpovedajúcom približne 1,6 mEq sodíka (približne 37,5 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až takmer biely alebo nažltlý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imipenem/Cilastatin Kabi sa používa u dospelých a detí vo veku 1 rok a viac na liečbu nasledujúcich 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 Kabi 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 pre dávku Imipenem/Cilastatin Kabi predstavujú množstvo imipenému/cilastatínu, ktoré sa má podať.

Denná dávka Imipenem/Cilastatin Kabi sa má určiť podľa typu infekcie a má sa podať v rovnomerne rozdelených dávkach na základe posúdenia stupňa citlivosti patogénu alebo 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 porušenou funkciou 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 zníženého dávkovania na základe hodnoty klírensu 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, ktorí majú klírens kreatinínu < 15 ml/min

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

Hemodialyzovaní pacienti

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

Počas hemodialýzy sa imipeném aj cilastatín odstraňujú z cirkulácie. Pacientovi sa má Imipenem/Cilastatin Kabi podať po hemodialýze a potom v 12-hodinových intervaloch od jej ukončenia. Dialyzovaní pacienti, najmä pacienti so základným ochorením centrálného nervového

systemu (CNS), majú byť starostlivo sledovaní. U hemodialyzovaných pacientov sa Imipenem/Cilastatin Kabi odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.4).

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné odporúčať použitie Imipenem/Cilastatin Kabi 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 ≥ 1 rok

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 rok je odporúčaná dávka 15/15 mg/kg alebo 25/25 mg/kg na dávku, 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 k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať dávkovanie pre deti mladšie ako 1 rok.

Pediatrická populácia s poruchou funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať dávkovanie pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu > 2 mg/dl). Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Imipenem/Cilastatin Kabi sa má pred podaním pripraviť a ďalej nariediť (pozri časť 6.2, 6.3 a 6.6). Každá dávka ≤ 500 mg/500 mg sa má podávať intravenóznou infúziou počas 20 až 30 minút. Každá dávka > 500 mg/500 mg sa má podávať infúziou počas 40 až 60 minút. U pacientov, u ktorých sa počas infúzie vyskytne nauzea, sa rýchlosť infúzie môže spomaliť.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Precitlivosť na ktorékoľvek 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 závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne liečivá a riziko selekcie baktérií rezistentných voči karbapenémom.

Precitlivosť

U pacientov liečených betalaktámami boli hlásené závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti (anafylaktické reakcie). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u jedincov s anamnézou citlivosti

na viaceré alergény. Pred začatím liečby liekom Imipenem/Cilastatin Kabi je potrebné starostlivo preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na karbapenémy, penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na Imipenem/Cilastatin Kabi okamžite ukončíte liečbu. **Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú urgentnú liečbu.**

Pečeň

Počas liečby imipenémom/cilastatínom sa má starostlivo sledovať funkcia pečene kvôli riziku hepatotoxicity (ako napr. zvýšenie hladiny transamináz, zlyhávanie pečene a fulminantná hepatitída).

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s preexistujúcimi 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 akejkolvek empirickej liečby, najmä pri život ohrozujúcich ochoreniach, sa má vziať do úvahy antibakteriálne spektrum imipenému/cilastatínu. Navyše, kvôli obmedzenej citlivosti špecifických patogénov – spájaných napr. s bakteriálnymi infekciami kože a mäkkých tkanív – na imipeném/cilastatín, je potrebná opatrnosť. Použitie imipenému/cilastatínu nie je vhodné na liečbu týchto typov infekcií, pokiaľ patogén ešte nie je zdokumentovaný a nie je známe, či je citlivý, alebo existuje veľmi veľké podozrenie, že patogén(y) s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú vhodné na liečbu. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené MRSA, môže byť indikované súbežné použitie vhodného liečiva proti MRSA. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené *Pseudomonas aeruginosa*, môže byť indikované súbežné použitie aminoglykozidu (pozri časť 4.1).

Interakcia s kyselinou valproovou

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

Clostridium difficile

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

Meningitída

Imipenem/Cilastatin sa neodporúča na liečbu meningitídy.

Porucha funkcie obličiek

Imipenem/Cilastatin sa u pacientov so zníženou funkciou obličiek akumuluje. Ak sa dávka neprispôsobí funkcii obličiek, môžu nastať nežiaduce reakcie CNS, pozri časť 4.2 a „Centrálny nervový systém“ v tejto časti.

Centrálny nervový systém

Boli hlásené nežiaduce reakcie CNS, ako myoklonická aktivita, stavy zmätenosti alebo záchvaty, najmä ak sa prekročili dávky odporúčané na základe funkcie obličiek a telesnej hmotnosti. Tieto reakcie boli hlásené 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. Obzvlášť u týchto pacientov je preto nutné 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 pre vznik záchvatov alebo u detí súbežne liečených liekmi znižujúcimi prah záchvatov je zvlášť potrebné všímať si neurologické symptómy alebo kŕče.

Ak sa vyskytne fokálny tremor, myoklonus alebo záchvaty, pacienta je potrebné neurologicky vyšetriť a nastaviť na antikonvulzívnu liečbu, ak ešte nebola zavedená. Ak symptómy zo strany CNS pretrvávajú, dávka Imipenem/Cilastatinu sa má znížiť alebo sa má liečba ukončiť.

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

Pediatrická populácia

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať používanie Imipenem/Cilastatin Kabi u detí mladších ako 1 rok alebo u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu > 2 mg/dl). Pozri tiež vyššie Centrálny nervový systém.

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg obsahuje 37,5 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke/flaši, 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 Imipenem/Cilastatin Kabi boli hlásené generalizované kŕče. Tieto lieky sa nemajú používať súbežne, pokiaľ možný prínos liečby neprevažuje nad rizikami.

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémami boli hlásené zníženia hladín kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. Súbežné používanie imipenému a kyseliny valproovej/nátriumvalproátu sa preto neodporúča a je potrebné zvážiť alternatívnu antibakteriálnu alebo antikonvulzívnu liečbu (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 Imipenem/Cilastatin Kabi a probenecidu viedlo k minimálnym zvýšeniam plazmatických hladín a plazmatického polčasu imipenému. Keď sa Imipenem/Cilastatin podával s probenecidom, vylučovanie účinného (nemetabolizovaného) imipenému močom sa znížilo približne na 60 % dávky. Súbežné podávanie Imipenem/Cilastatin Kabi a probenecidu zdvojnásobilo plazmatickú hladinu a polčas cilastatinu, 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/cilastatinu u gravidných žien.

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

Imipenem/Cilastatin Kabi sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži nad možným rizikom 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 dojčatá budú vystavené významným množstvám. Ak sa použitie Imipenem/Cilastatinu považuje za nevyhnutné, má sa zväžiť 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 sú však spojené niektoré nežiaduce účinky (ako 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 štúdiách zahŕňajúcich 1 723 pacientov liečených intravenóznym imipenémom/cilastatínom, boli najčastejšie hlásenými systémovými nežiaducimi reakciami, ktoré boli hlásené 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 hlásené boli tiež zvýšenia hladín sérových transamináz a alkalickéj fosfatázy.

V klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce 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	pancytopénia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia, trombocytóza
	Zriedkavé	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Psychické poruchy	Zriedkavé	anafylaktické reakcie
	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, parestézia, fokálny tremor, porucha vnímania chuti
	Veľmi zriedkavé	zhoršenie myasténie gravis, bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	Neznáme	agitovanosť, dyskinéza
	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 liekom Imipenem/Cilastatin 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, zvýšenie slinenia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	zlyhávanie 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 zlyhávanie obličiek, oligúria/anúria, polyúria, zmena sfarbenia moču (neškodné a nemá sa zameniť s hematuriou) Pretože boli zvyčajne prítomné faktory predisponujúce k prerenálnej azotémii alebo poruche funkcie obličiek, úlohu Imipenem/Cilastatinu 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
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi zriedkavé	nepríjemné pocity na hrudníku, asténia/slabosť
	Časté	zvýšenie hladín sérových transamináz, zvýšenie hladín alkalickej fosfatázy v sére
	Menej časté	pozitívny priamy Coombsov test, predĺžený protrombínový čas, pokles hemoglobínu, zvýšenie hladín sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, dusíka močoviny v krvi

Pediatriká populácia (vo veku ≥ 3 mesiace)

V štúdiách so 178 pediatrikými pacientmi vo veku ≥ 3 mesiace boli hlásené nežiaduce reakcie v súlade s tými, ktoré boli hlásené 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 Imipenem/Cilastatinom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Imipeném a sodná soľ cilastatínu sú hemodialyzovateľné. Účinnosť tejto procedúry 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 Kabi pozostáva z dvoch zložiek: imipenému a sodnej soli cilastatínu v hmotnostnom pomere 1:1.

Imipeném, nazývaný tiež N-formimidoylImipenem/Cilastatinycín, je semisyntetický derivát Imipenem/Cilastatinycínu, materskej zlúčeniny produkovanej vláknitými baktériami *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 cilastatínu je kompetitívny, reverzibilný a špecifický inhibítor dehydropeptidázy-I, obličkového enzýmu, ktorý metabolizuje a inaktivuje imipeném. Nemá vnútornú antibakteriálnu aktivitu a neovplyvňuje antibakteriálnu aktivitu imipenému.

Vzťah farmakokinetika/farmakodynamika (FK/FD)

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 voči imipenému môže byť dôsledkom:

- zníženej permeability vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej tvorbe porínov).
- imipeném môže byť aktívne odstránený z bunky efluxnou pumpou.
- zníženej afinity PVP k imipenému.
- imipeném je odolný voči hydrolýze sprostredkovanej väčšou časťou betalaktamáz, vrátane penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapenémy. Druhy rezistentné voči iným karbapenémom zvyčajne vykazujú skríženú rezistenciu voči imipenému. Medzi imipenémom a látkami zo skupiny chinolónov, aminoglykozidov, makrolidov a tetracyklínov nie je skrížená rezistencia, čo sa týka zamerania na cieľové miesto.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty MIC imipenému pre rozlíšenie citlivých (susceptible, S) patogénov od rezistentných (resistant, R) sú podľa EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) nasledovné (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: Odvodené od citlivosti na cefoxitín
- *Enterococcus* spp.: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Citlivosť betahemolytických streptokokov skupiny A, B, C a G na betalaktámy je odvodená od citlivosti na penicilín.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Iné streptokoky⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Nie je k dispozícii dostatok dôkazov, či je *Neisseria gonorrhoeae* vhodným cieľom pre liečbu imipenémom.
- Grampozitívne anaeróby: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegatívne anaeróby: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Druhy *Proteus* a *Morganella* sa považujú za zlé ciele pre imipeném.

² Hraničné hodnoty pre *Pseudomonas* sa vzťahujú k vysokodávkovej liečbe podávanej v kratších intervaloch (1 g každých 6 hodín).

³ Citlivosť stafylokokov na karbapenémy je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

⁴ Kmene s hodnotami MIC nad hraničnou hodnotou citlivosti sú veľmi zriedkavé alebo dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musia zopakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa musí poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ sa nedokáže klinická odpoveď pre potvrdené izoláty s MIC nad súčasnou hraničnou hodnotou rezistencie, tieto izoláty sa majú hlásiť ako rezistentné.

⁵ Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty sa stanovili najmä na základe údajov FK/FD a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Majú sa použiť len pre tie druhy, ktoré nie sú uvedené v prehľade druhovo súvisiacich hraničných hodnôt alebo v poznámkach pod textom.

Citlivosť

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

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 baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Inherentne rezistentné druhy:

Grampozitívne aeróby:

Enterococcus faecium

Gramnegatívne aeróby:

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

Iné:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

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

** Použila sa druhovo nesúvisiaca hraničná hodnota podľa EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipeném

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov viedla 20-minútová intravenózna infúzia Imipenem/Cilastatinu k maximálnym plazmatickým hladinám 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 hladiny 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 hladiny 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 hladiny imipenému v moči aj v plazme.

Eliminácia

Plazmatický polčas imipenému bol jedna hodina. Približne 70 % podaného antibiotika sa vylúčilo v nezmenenej forme do moču počas desiatich hodín a žiadne ďalšie vylučovanie imipenému močom sa nezistilo. Po dávke Imipenem/Cilastatinu 500 mg/500 mg koncentrácie imipenému v moči presiahli 10 µg/ml nanajviš 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 Imipenem/Cilastatinu každých šesť hodín nepozorovala kumulácia imipenému v plazme alebo moči.

Cilastatín

Absorpcia

Maximálne plazmatické hladiny cilastatínu boli po 20-minútovej intravenózne infúzii Imipenem/Cilastatinu 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 hladiny 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 Imipenem/Cilastatinu. 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 u špecifických populácií

Insuficiencia obličiek

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky Imipenem/Cilastatin Kabi 250 mg/250 mg sa v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu, CrCL > 80 ml/min/1,73 m²) plocha pod krivkou (area under the curve, AUC) pre imipeném zvýšila 1,1-násobne u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCL 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1,9-násobne u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) a 2,7-násobne u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) a AUC pre cilastatín sa v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek zvýšila 1,6-násobne u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek, 2,0-násobne u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 6,2-násobne u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky Imipenem/Cilastatin Kabi 250 mg/250 mg 24 hodín po hemodialýze bola v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek AUC pre imipeném 3,7-násobne vyššia a AUC pre cilastatín 16,4-násobne vyššia. Po intravenóznom podaní Imipenem/Cilastatinu 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 by jeho farmakokinetika bola ovplyvnená poruchou 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 pre imipeném 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 Imipenem/Cilastatínu 500 mg/500 mg podávanej intravenózne počas 20 minút zhodovala s farmakokinetikou predpokladanou u jedincov 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. Viacnásobné dávkovanie nemalo žiadne účinky 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 štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

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

V teratologickej štúdiu malo podanie imipenému/sodnej soli cilastatínu v dávkach 40/40 mg/kg/deň (formou bolusovej intravenózne injekcie) gravidným opiciam *Cynomolgus* 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 *Cynomolgus* 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 pripravovať 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

3 roky.

Po príprave:

Rekonštituované alebo nariadené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom prípravy a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg, prášok na infúzny roztok

Druh obalu: bezfarebná sklenená injekčná liekovka typ III, 20 ml objem, uzavretá bromobutylovou gumenou zátkou 20 mm a krytá hliníkovým vyklápacím viečkom a bezfarebná sklenená fľaša typ II, 100 ml objem, uzavretá bromobutylovou gumenou zátkou 32 mm a krytá hliníkovým vyklápacím viečkom.

Obsah balenia: Jedno balenie obsahuje: 10 x 20 ml injekčných liekoviek alebo 10 x 100 sklenených fliaš.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka/fľaša je len na jednorazové použitie.

Príprava:

Obsah každej injekčnej liekovky sa musí preniesť do 50 ml (pre silu 250 mg) alebo 100 ml (pre silu 500 mg) vhodného infúzneho roztoku (pozri časť 6.2 a 6.3): 0,9 % roztok chloridu sodného. Vo výnimočných prípadoch, kedy sa z klinických dôvodov nemôže použiť 0,9 % roztok chloridu sodného, je možné namiesto neho použiť 5 % roztok glukózy.

Odporúčaný postup je pridať do injekčnej liekovky približne 10 ml vhodného infúzneho roztoku. Dobré pretrepte a vzniknutú zmes preneste 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 imipenem aj cilastatin.

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

Fresenius Kabi s.r.o., Na strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0630/09-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. októbra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 5. apríla 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2021