

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema (u obliku imipenem hidrata) i 500 mg cilastatina (u obliku cilastatin natrija) .

Jedna bočica sadrži natrijev hidrogenkarbonat, što odgovara približno 1,6 miliekvivalenata natrija (približno 37,5 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Prašak bijele do gotovo bijele boje ili svijetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imipenem/Cilastatin Kabi indiciran je za liječenje sljedećih infekcija u odraslih te djece od godinu dana starosti i starije (vidjeti dijelove 4.4. i 5.1.):

- komplicirane intraabdominalne infekcije
- teška pneumonija koja uključuje bolničku pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu mehaničkom ventilacijom pluća
- intraportalne i postpartalne infekcije
- komplicirane infekcije urinarnog sustava
- komplicirane infekcije kože i mekog tkiva

Imipenem/Cilastatin Kabi može se koristiti u liječenju bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana s bilo kojom od navedenih infekcija, ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporuke o dozi Imipenema/Cilastatina Kabi predstavljaju količinu imipenema/cilastatina koju treba primijeniti.

Dnevnu dozu lijeka Imipenem/Cilastatin Kabi potrebno je odrediti prema vrsti infekcije te primijeniti u jednako podijeljenim dozama na temelju stupnja osjetljivosti patogena, te funkciji bubrega bolesnika (također vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli i adolescenti

Za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >90 ml/min), preporučeni režimi primjene doza su:

500 mg/500 mg svakih 6 sati ILI

1000 mg/1000 mg svakih 8 sati ILI svakih 6 sati.

Preporučuje se da se infekcije za koje se sumnja ili za koje je dokazano da su uzrokovane manje osjetljivim sojevima bakterija (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*) i vrlo teške infekcije (npr. u bolesnika s neutropenijom i vrućicom) liječe s 1000 mg/1000 mg koji se daju svakih 6 sati.

Smanjenje doze nužno je kad je klirens kreatinina ≤ 90 ml/min (vidjeti Tablicu 1)

Maksimalna ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 4000 mg/4000 mg dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Da bi se odredila smanjena doza za odrasle osobe s oštećenom funkcijom bubrega :

1. Mora se odabrati ukupna dnevna doza (tj. 2000/2000, 3000/3000 ili 4000/4000 mg) koja bi se obično primjenjivala kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.
2. Iz Tablice 1 odabire se primjerena smanjena doza ovisno o vrijednostima klirensa kreatinina bolesnika. Informacije o vremenima trajanja infuzije vidjeti u dijelu Način primjene.

Tablica 1

Klirens kreatinina (ml/min) je:	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 2000 mg/dan	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 3000 mg/dan	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 4000 mg/dan
≥ 90 (normalno)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
Smanjena doza (mg) za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega:			
$<90 - \geq 60$	400 q6h	500 q6h	750 q8h
$<60 - \geq 30$	300 q6h	500 q8h	500 q6h
$<30 - \geq 15$	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Bolesnici s klirensom kreatinina <15 ml/min

Ovi bolesnici ne smiju dobiti Imipenem/Cilastatin Kabi, osim ako se u njih ne napravi hemodijaliza unutar 48 sati nakon uzimanja lijeka.

Bolesnici na hemodijalizi

Za liječenje bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min koji su na dijalizi, moraju se koristiti preporuke o dozi za bolesnike s klirensom kreatinina od 15 do 29 ml/min (vidjeti Tablicu 1).

I imipenem i cilastatin uklanjaju se iz cirkulacije tijekom hemodijalize. Bolesnik mora dobiti Imipenem/Cilastatin Kabi nakon hemodijalize i u intervalima od 12 sati od kraja te hemodijalize.

Dijalizirani bolesnici, napose oni koji boluju i od bolesti središnjeg živčanog sustava (CNS), moraju se pažljivo pratiti. Za bolesnike na hemodijalizi, Imipenem/Cilastatin Kabi preporučuje se samo kad je korist veća od potencijalnog rizika od konvulzivnih napada (vidjeti dio 4.4.).

Trenutno nema dovoljno podataka da bi se uporaba Imipenema/Cilastatina Kabi preporučila za pacijente na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

Dozu nije potrebno prilagođavati za starije bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2.).

Pedijatrijska populacija ≥ 1 godine starosti

U pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 godine i starijih, preporučena doza je 15/15 ili 25/25 mg/kg/doze koja se primjenjuje svakih 6 sati.

Preporučuje se da se infekcije za koje se sumnja ili za koje je dokazano da su uzrokovane manje osjetljivim bakterijskim sojevima (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*) i vrlo teške infekcije (npr. u bolesnika s neutropenijom i vrućicom) liječe s 25/25 mg/kg koji se daju svakih 6 sati.

Pedijatrijska populacija < 1 godine starosti

Klinički podaci nisu dovoljni da bi se preporučilo doziranje za djecu mlađu od 1 godine starosti.

Pedijatrijska populacija s oštećenom funkcijom bubrega

Klinički podaci nisu dovoljni da bi se preporučilo doziranje za pedijatrijske bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin u serumu > 2 mg/dl). Vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Imipenem/Cilastatin Kabi prije primjene treba rekonstituirati i dalje razrijediti (vidjeti dijelove 6.2., 6.3. i 6.6.). Svaka doza od ≤ 500 mg/500 mg mora se primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 20 do 30 minuta. Svaka doza > 500 mg/500mg mora se primijeniti infuzijom u trajanju od 40 do 60 minuta. U bolesnika kojima se tijekom infuzije javi mučnina, brzina infuzije se može usporiti.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Preosjetljivost na bilo koji karbapenemski antibiotik
- Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji tip beta-laktamskih antibiotika (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Pri odabiru imipenema/cilastatina za liječenje pojedinog bolesnika mora se uzeti u obzir da li je primjena karbapenemskog antibiotika primjerena i to na temelju čimbenika kao što su težina infekcije, prevalencija rezistencije na druge primjerene antibiotike i rizik izbora za bakterije otporne na karbapeneme.

Preosjetljivost

Zabilježene su teške i katkad smrtne reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije) u bolesnika koji dobivaju terapiju beta-laktamima. Takve su reakcije vjerojatnije u osoba koje već imaju zabilježene slučajeve osjetljivosti na mnogostruke alergene. Prije početka terapije s Imipenemom/Cilastatinom Kabi, mora se detaljno ispitati je li ranije bilo reakcija preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline,

cefalosporine, druge beta-laktame i druge alergene (vidjeti dio 4.3.). Ako se dogodi alergijska reakcija na Imipenem/Cilastatin Kabi, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. **Teške anafilaktičke reakcije zahtijevaju poduzimanje hitnih medicinskih mjera.**

Funkcija jetre

Funkciju jetre se mora pažljivo pratiti tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom zbog rizika od toksičnog oštećenja jetre (kao što je povećanje transaminaza, jetreno zatajenje i fulminantan hepatitis).

Uporaba lijeka u bolesnika s jetrenom bolesti: u bolesnika koji su ranije imali jetrene poremećaje mora se pratiti jetrena funkcija tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2.).

Hematološka ispitivanja

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom može se razviti pozitivan direktni ili indirektni Coombsov test.

Antibakterijski spektar

Mora se uzeti u obzir antibakterijski spektar imipenema/cilastatina, napose u po život opasnim stanjima prije nego se krene s bilo kakvim empirijskim liječenjem. Nadalje, mora se biti oprezan zbog ograničene osjetljivosti određenih patogena povezanih s npr. bakterijskim infekcijama kože i mekog tkiva na imipenem/cilastatin. Uporaba imipenema/cilastatina nije prikladna za liječenje tih tipova infekcija osim ako su patogeni već dokumentirani i ako se zna da su osjetljivi ili se čvrsto sumnja da bi najvjerojatniji patogen(i) bili prikladni za liječenje. Istodobna uporaba primjerenog anti-MRSA sredstva može biti indicirana ako postoji sumnja ili je dokazano da su uključene infekcije meticilin rezistentnim zlatnim stafilokokom (MRSA) u odobrenim indikacijama. Istodobna uporaba aminoglikozida može biti indicirana kad se sumnja ili je dokazano da su uključene infekcije *Pseudomonas aeruginosa* u odobrenim indikacijama (vidjeti dio 4.1.).

Interakcija s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena imipenema/cilastatina i valproatne kiseline/natrijeva valproata (vidjeti dio 4.5.).

Clostridium difficile

S imipenemom/cilastatinom i s gotovo svim drugim antibioticima zabilježen je kolitis povezan s antibioticima i pseudomembranozni kolitis čija težina može varirati od blagog do po život opasnog stupnja. Važno je uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika koji tijekom uporabe imipenema/cilastatina ili nakon nje dobiju proljev (vidjeti dio 4.8.). Mora se razmotriti prekid terapije s imipenemom/cilastatinom i primjena specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji su inhibitori peristaltike crijeva.

Meningitis

Imipenem/Cilastatin Kabi se ne preporučuje za liječenje meningitisa.

Oštećenje funkcije bubrega

Imipenem-cilastatin se akumuliraju u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Mogu se javiti nuspojave središnjeg živčanog sustava ukoliko se doza ne prilagodi funkciji bubrega, vidjeti dio 4.2 i 4.4 „Središnji živčani sustav“ u ovom dijelu (4.4)

Središnji živčani sustav

Zabilježene su nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što su nenadano trzanje (mioklonus), konfuzna stanja ili konvulzivni napadaji, kad su prekoračene preporučene doze određene na temelju funkcije bubrega i tjelesne težine. Takve su nuspojave najčešće zabilježene u bolesnika s poremećajima središnjeg živčanog sustava (npr. ozljede mozga ili konvulzivni napadaji u anamnezi) i/ili umanjene funkcije bubrega kod kojih bi moglo doći do nakupljanja primijenjenih tvari. Stoga se, osobito u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2.) inzistira na strogo pridržavanju vremenskog rasporeda

preporučenih doza. Antikonvulzivnu terapiju se mora nastaviti u bolesnika za koje se zna da imaju konvulzivne napadaje.

Posebno se mora paziti na neurološke simptome ili konvulzije u djece za koju se zna da imaju rizične faktore za konvulzivne napade, ili na istodobno liječenje lijekovima koji snižavaju prag konvulzivnih napadaja.

Ako se pojave žarišni (fokalni) tremor, mioklonus ili konvulzivni napadaji, mora se procijeniti neurološko stanje bolesnika i staviti ga na antikonvulzivnu terapiju ako već nije započeta. Ako se simptomi središnjeg živčanog sustava nastave, dozu Imipenema/Cilastatina Kabi se mora smanjiti ili prekinuti.

Bolesnici s klirensom kreatinina <15 ml/min ne smiju dobivati Imipenem/Cilastatin Kabi osim ako se počne s hemodijalizom u roku od 48 sati. Za bolesnike na hemodijalizi, Imipenem/Cilastatin Kabi preporuča se samo kad je korist veća od mogućeg rizika (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Klinički podaci su nedovoljni za preporučivanje uporabe Imipenem/Cilastatina Kabi u djece mlađe od godinu dana ili pedijatrijskih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (kreatinin u serumu >2 mg/dl). Vidjeti raniji dio o Središnjem živčanom sustavu.

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg sadrži 37,5 mg natrija po bočici, što odgovara 1.9% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U bolesnika koji su dobivali ganciklovir i imipenem/cilastatin zabilježeni su generalizirani napadaji. Ove lijekove ne smije se rabiti istodobno osim ako je potencijalna korist veća od rizika.

Nakon stavljanja lijeka u promet pri istodobnoj primjeni s karbapenemskim antibioticima prijavljeno je sniženje vrijednosti valproatne kiseline koje je u nekim slučajevima bilo ispod terapijskog raspona. Smanjene razine valproatne kiseline mogu rezultirati neprimjerenom kontrolom konvulzivnih napadaja; stoga se ne preporučuje istodobna uporaba imipenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata i moraju se razmotriti alternativne antibakterijske ili antikonvulzivne terapije (vidjeti dio 4.4.).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika i varfarina može pojačati antikoagulantno djelovanje varfarina. Zabilježeno je puno slučajeva povećanja antikoagulantnog djelovanja oralno primijenjenih antikoagulansa, uključujući varfarin, u bolesnika koji su istodobno primali antibakterijske lijekove. Rizik može varirati ovisno o infekciji, dobi i općem stanju bolesnika tako da je teško procijeniti u kojoj mjeri antibiotik doprinosi povećanju međunarodno normaliziranog omjera (INR). Mora se tijekom istodobne primjene antibiotika i oralnog antikoagulansa i kratko vrijeme nakon toga često pratiti međunarodni normalizirani omjer (INR).

Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida rezultirala je minimalnim povećanjima imipenema u razinama plazme i poluvijeka imipenema u plazmi. Nalaz aktivnog (nemetaboliziranog) imipenema u urinu smanjeno je na približno 60% doze kad se imipenem/cilastatin primjenjuje s probenecidom. Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida udvostručila je razinu u plazmi i poluvijek cilastatina, ali nije imala nikakav učinak na nalaz cilastatina u urinu.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema primjerenih i dobro kontroliranih ispitivanja o primjeni imipenema/cilastatina u trudnica.

Ispitivanja u skotnim majmunicama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.). Nepoznat je potencijalni rizik za ljude.

Imipenem/Cilastatin Kabi tijekom trudnoće se smije koristiti samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Imipenem i cilastatin se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene dolazi do male apsorpcije jednog ili drugog spoja. Stoga nije vjerojatno da će dojenče biti izloženo značajnim količinama. Ako se uporaba Imipenem/Cilastatina Kabi smatra nužnom, mora se odvagati korist od dojenja za dijete s jedne strane i mogući rizik za dijete s druge strane.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o potencijalnim učincima liječenja imipenemom/cilastatinom na plodnost muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, postoje neke nuspojave (kao što su halucinacije, omaglica, somnolencija i vrtoglavica) povezane s primjenom ovog lijeka koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8.).

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala 1723 bolesnika liječena imipenemom/cilastatinom intravenski, najčešće zabilježene sistemske nuspojave koje su barem eventualno povezane s terapijom bile su mučnina (2,0%), proljev (1,8%), povraćanje (1,5%), osip (0,9%), vrućica (0,5%), hipotenzija (0,4%), napadaji (0,4%) (vidjeti dio 4.4.), omaglica (0,3%), svrbež (0,3%), urtikarija (0,2%), somnolencija (0,2%). Slično, najčešće zabilježene lokalne nuspojave bile su flebitis/tromboflebitis (3,1%), bol na mjestu injekcije (0,7%), eritem na mjestu injekcije (0,4%) te induracija vene (0,2%). Isto se tako često bilježe povećanja serumskih transaminaza i alkalne fosfataze.

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim studijama ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućem stupnju ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Rijetko	pseudomembranozni kolitis,
	Vrlo rijetko	kandidijaza gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	eozinofilija

	Manje često	pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	Rijetko	agranulocitoza
	Vrlo rijetko	hemolitička anemija, depresija koštane srži
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	anafilaktičke reakcije
Psijhijatrijski poremećaji	Manje često	psihički poremećaji uključujući halucinacije i konfuzna stanja
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	napadaji, mioklonička aktivnost, omaglica, somnolencija
	Rijetko	encefalopatija, parestezija,
	Vrlo rijetko	fokalni tremor, promjene osjeta okusa pogoršanje miastenije gravis, glavobolja
	Nepoznato	agitacija, diskinezija
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	gubitak sluha
	Vrlo rijetko	vertoglavica, tinitus
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	cijanoza, tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	Često	tromboflebitis
	Manje često	hipotenzija
	Vrlo rijetko	crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo rijetko	dispneja, hiperventilacija, faringealna bol
Poremećaji probavnog sustava	Često	proljevi, povraćanje, mučnina Čini se da se mučnina prouzročena lijekom i/ili povraćanje češće javljaju u bolesnika koji se liječe imipenemom/cilastatinom, a koji boluju od granulocitopenije, nego u bolesnika koji ne boluju od granulocitopenije
	Rijetko	obojenost zuba i/ili jezika
	Vrlo rijetko	hemoragijski kolitis, bol u abdomenu, žgaravica, glositis, hipertrofija okusnih papila, pojačano slinjenje
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	jetreno zatajenje, hepatitis
	Vrlo rijetko	fulminantni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip (npr. egzantematozni)
	Manje često	urtikarija, pruritus
	Rijetko	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnson-ov sindrom, multififormni eritem,

	Vrlo rijetko	eksfolijativni dermatitis hiperhidroza, promjene teksture kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	poliartralgija, bol u torakalnom dijelu kralježnice
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	akutno zatajenje bubrega, oligurija/anurija, poliurija, promjena boje urina (bezopasna i ne smije se zamijeniti s hematurijom) Teško je procijeniti ulogu imipenema/cilastatina u promjenama bubrežne funkcije budući da su obično bili prisutni čimbenici koji stvaraju sklonost za prerenalnu azotemiju ili oštećenu funkciju bubrega.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	pruritus stidnice
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	vrućica, lokalna bol i induracija na mjestu injektiranja, eritem na mjestu injektiranja
	Vrlo rijetko	nelagoda u prsima, astenija/slabost
Pretrage	Često	povećanje serumskih transaminaza, povećanje alkalne fosfataze u serumu
	Manje često	pozitivan direktni Coombsov test, produljeno protrombinsko vrijeme, smanjeni hemoglobin, povećanje bilirubina u serumu, rast kreatinina u serumu, povećanja ureje u serumu

Pedijatrijska populacija (≥3 mjeseci)

U ispitivanjima 178 pedijatrijskih bolesnika starih tri mjeseca ili više zabilježene nuspojave bile su u skladu s onima zabilježenim u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja koji se mogu javiti u skladu su s profilom nuspojava; mogu obuhvaćati napadaje, konfuziju, tremor, mučninu, povraćanje, hipotenziju, bradikardiju. Nema dostupnih specifičnih informacija o liječenju predoziranja Imipenemom/Cilastatinom Kabi. Imipenem – cilastatin natrij mogu se ukloniti iz tijela hemodijalizom. Međutim, nepoznato je koliko je taj postupak koristan u slučaju predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotik za sistemsku primjenu, karbapenemi
ATK oznaka: J01D H51

Mehanizam djelovanja

Imipenem/Cilastatin Kabi sadrži dvije djelatne tvari: imipenem i cilastatin natrij u masenom omjeru 1:1.

Imipenem, zvan i N-formimidoil-tienamicin, je polusintetički derivat tienamicina, izvornog spoja koji proizvodi vlaknasta bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem ima baktericidni učinak sprečavajući sintezu stanične stijenke u Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezivanjem na proteine koje vežu penicilin (PVP).

Cilastatin natrij je kompetitivan, reverzibilan i specifičan inhibitor dehidropeptidaze-I, bubrežnog enzima koji razgrađuje i onesposobljuje imipenem. On je bez intrinzične antibakterijske aktivnosti i ne utječe na antibakterijsku aktivnost imipenema.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Slično drugim beta-laktamskim antibakterijskim sredstvima pokazalo se da vrijeme tijekom kojeg su koncentracije imipenema veće od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) najbolje korelira s učinkovitošću.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na imipenem može biti uzrokovana:

- smanjenom propusnošću vanjske membrane Gram-negativnih bakterija (zbog smanjene proizvodnje porina)
- imipenem se može aktivno ukloniti iz stanice efluks pumpom
- smanjena sklonost imipenemu proteina koje vežu penicilin
- imipenem je stabilan na hidrolizu većine beta-laktamaza, uključujući penicilinaze i cefalosporinaze koje proizvode Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, s izuzetkom relativno rijetke karbapenem hidrolizirajuće beta-laktamaze. Vrste otporne na druge karbapeneme općenito izražavaju surezistenciju na imipenem. Nema ukrižene otpornosti između imipenema i lijekova iz grupe kvinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina zasnovana na ciljanom mjestu.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a (minimalne inhibitorne koncentracije) prema EUCAST-u (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing - Europskog odbora za testiranje osjetljivosti na antimikrobne agense) imipenema kako bi se odvojili osjetljivi (O) patogeni od rezistentnih (R) patogena su (v 1,1 27.04.2010.):

- *Enterobacteriaceae*¹: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*²: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*³: zaključeno temeljem osjetljivosti na cefoksitin
- *Enterococcus spp.*: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Zaključak o osjetljivosti beta-hemolitičnih streptokoka grupa A, B, C i G na beta-laktame izvodi se na temelju osjetljivosti na penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Drugi streptococci⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l

- *Neisseria gonorrhoeae*: Nema dovoljno podataka da bi se moglo dokazati da je *Neisseria gonorrhoeae* odgovarajuća bakterija za terapiju imipenemom.
- Gram-pozitivni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gram-negativni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Granične vrijednosti nevezane za vrstu bakterije⁵: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Vrste *Proteus* i *Morganella* se smatraju slabim ciljanim bakterijama za imipenem.

² Granične vrijednosti za *Pseudomonas* odnose se na terapiju čestim visokim dozama (1 g svakih 6 sati).

³ Zaključak o osjetljivosti stafilokoka na karbapeneme donosi se na temelju osjetljivosti na cefoksitin.

⁴ Sojevi s vrijednostima MIK iznad granične vrijednosti osjetljivosti vrlo su rijetki ili do sada nisu zabilježeni. Identifikacija i antimikrobni testovi osjetljivosti na svakom takvom izolatu moraju se ponavljati i ako je rezultat potvrđen, izolat se mora poslati u referentni laboratorij. Sve dok se ne dokaže klinički odgovor na potvrđene izolate s vrijednostima MIK iznad trenutne granične vrijednosti rezistentnosti, ovi sojevi moraju se evidentirati kao rezistentni.

⁵ Granične vrijednosti nevezane za vrste bakterija uglavnom su određene na temelju podataka o farmakokinetičkom/farmakodinamičkom odnosu (PK/PD) i neovisne su o raspodjeli MIK određenih vrsta. Mogu se rabiti samo za vrste koje nisu spomenute u pregledu graničnih vrijednosti vezanih za vrste ili fusnotama.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati geografski i s vremenom za odabrane vrste te je poželjna lokalna informacija o rezistentnosti, a posebno u liječenju teških infekcija. Ako je potrebno, mora se potražiti savjet stručnjaka kada je lokalna prevalencija rezistentnosti takva da je dvojbeni korisnost agensa barem u nekim tipovima infekcija.

Uobičajeno osjetljive vrste:
Gram-pozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (osjetljiv na meticilin)* <i>Staphylococcus koagulaza negativni</i> (osjetljiv na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Gram-negativni aerobi: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
Gram-pozitivni anaerobi: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus spp.</i> **
Gram-negativni anaerobi: <i>Bacteroides fragilis</i> Skupina <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Veillonella spp.</i>

Vrste za koje bi stečena rezistencija mogla biti problem:
Gram-negativni aerobi: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherentno rezistentne vrste:
Gram-pozitivni aerobi: <i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negativni aerobi: Neki sojevi <i>Burkholderia cepacia</i> (ranije <i>Pseudomonas cepacia</i>) <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (ranije <i>Xanthomonas maltophilia</i> , ranije <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Drugi: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

*Svi meticilin rezistentni stafilocoki rezistentni su na imipenem/cilastatin.

**Rabi se granična vrijednost EUCAST-a koja nije povezana s vrstama bakterija.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Imipenem

Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca intravenska je infuzija imipenema/cilastatina tijekom 20 minuta rezultirala vršnim razinama imipenema u plazmi od 12 do 20 µg/ml za dozu 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml za dozu 500 mg/500 mg, te od 41 do 83 µg/ml za dozu 1000 mg/1000 mg. Srednje vršne koncentracije imipenema u plazmi bile su 17 µg/ml nakon doze od 250 mg/250 mg, 39 µg/ml nakon doze od 500 mg/500 mg i 66 µg/ml nakon doze od 1000 mg/1000 mg. Pri tim dozama razine imipenema u plazmi padaju na ispod 1 µg/ml ili manje tijekom četiri do šest sati.

Distribucija

Vezivanje imipenema za proteine plazme je približno 20%.

Biotransformacija

Kada se daje sâm, imipenem se u bubrežima metabolizira djelovanjem enzima dehidropeptidaze-I. Pojedinačni nalazi u urinu sežu od 5 do 40%, uz prosječni nalaz od 15-20% u nekim ispitivanjima.

Cilastatin je specifični inhibitor enzima dehidropeptidaze-I i učinkovito inhibira razgradnju imipenema tako da istodobno davanje imipenema i cilastatina dopušta da se u urinu i u plazmi postignu terapijske antibakterijske razine imipenema.

Eliminacija

Poluvrijeme imipenema u plazmi je 1 sat. Približno 70% primijenjenog antibiotika unutar deset je sati netaknuto nađeno u urinu, a nije otkriveno nikakvo daljnje izlučivanje imipenema u urinu. Koncentracije imipenema u urinu bile su više od 10 µg/ml do osam sati nakon doze od 500 mg/500 mg imipenema/cilastatina. Ostatak primjenjene doze nađen je u urinu kao antibakterijski neaktivni metaboliti, a eliminacija imipenema stolicom u biti je bila ravna nuli.

Nije zapaženo nakupljanje imipenema u plazmi ili urinu s režimom imipenema/cilastatina koji je davan svakih šest sati pacijentima s normalnom funkcijom bubrega.

Cilastatin

Apsorpcija

Vršne razine cilastatina u plazmi, nakon 20 minutne intravenske infuzije imipenema/cilastatina, bile su od 21 do 26 µg/ml za dozu 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml za dozu od 500 mg/500 mg te od 56 do 88 µg/ml za dozu od 1000 mg/1000 mg. Srednje vršne razine cilastatina u plazmi nakon doze 250 mg/250 mg bile su 22 µg/ml, nakon doze od 500 mg/500 mg 42 µg/ml, a nakon doze od 1000 mg/1000 mg 72 µg/ml.

Distribucija

Vezanje cilastatina za proteine plazme je približno 40%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme cilastatina u plazmi je približno 1 sat. Približno 70-80% doze cilastatina nepromijenjeno je nađeno u urinu kao cilastatin u roku od 10 sati nakon primjene imipenem/cilastatina. Nakon toga se u urinu cilastatin više nije pojavio. Približno 10% pronađeno je kao N-acetil metabolit, koji ima inhibitornu aktivnost na dehidropeptidazu usporedivo s onom cilastatina. Aktivnost dehidropeptidaze-I u bubregu vratila se na normalne razine ubrzo nakon eliminacije cilastatina iz krvotoka.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Insuficijencija bubrega

Nakon samo jedne intravenske doze imipenem/cilastatina od 250 mg/ 250 mg, površina ispod krivulje (AUCs) za imipenem povećala se 1,1-struko u osoba s blago oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 50-80 ml/min/1,73 m²), 1,9-struko u osoba s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-<50 ml/min/1,73 m²) te 2,7-struko u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina <30 ml/min/1,73 m²) u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina >80 ml/min/1,73 m²), a površina ispod krivulje (AUCs) za cilastatin povećala se u osoba s blagim oblikom oštećenja bubrežne funkcije 1,6-struko, u osoba s umjereno oštećenom funkcijom bubrega 2-struko, te u osoba s teškim oštećenjem bubrežne funkcije 6,2-struko u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom bubrega. Nakon samo jedne intravenske doze imipenema/cilastatina od 250 mg/250 mg dane 24 sati nakon hemodijalize, površina ispod krivulje za imipenem bila je 3,7-struko veća, a za cilastatin 16,4-struko veća nego u osoba s normalnom bubrežnom funkcijom. Nalazi imipenema i cilastatina u urinu, bubrežni klirens te klirens plazme imipenema i cilastatina smanjivali su se sa smanjenom funkcijom bubrega nakon intravenskog davanja imipenema/cilastatina. U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega nužno je prilagoditi dozu (vidjeti dio 4.2.).

Insuficijencija jetre

Nije utvrđena farmakokinetika imipenema u bolesnika s insuficijencijom jetre. Zbog ograničenog opsega razgradnje imipenema u jetri, ne očekuje se da oštećena jetrena funkcija ima utjecaj na njegovu farmakokinetiku. Stoga se u bolesnika s oslabljenom funkcijom jetre ne preporučuje prilagođavanje doze (vidjeti dio 4.2.).

Pedijatrijska populacija

Srednja vrijednost klirensa (CL) i volumen distribucije (Vdss) imipenema bili su približno 45% veći u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 mjeseca do 14 godina) u usporedbi s odraslim osobama. Površina ispod krivulje za imipenem nakon davanja imipenema/cilastatina u dozi od 15/15 mg/kg tjelesne težine pedijatrijskim bolesnicima bila je približno 30% veća nego izloženost u odraslih osoba koji su dobili dozu od 500 mg/500 mg. Pri većim dozama, izloženost nakon primjene 25/25 mg/kg imipenema/cilastatina djeci bila je 9% viša u usporedbi s izloženošću u odraslih osoba koji bi dobili dozu od 1000 mg/1000 mg.

Starije osobe

Kod zdravih starijih dobrovoljaca (65 do 75 godina starosti s normalnom funkcijom bubrega za njihovu dob), farmakokinetika jedne doze imipenema 500 mg i cilastatina 500 mg primijenjenog intravenski tijekom 20 minuta u skladu su s onima koji se očekuju u osoba s malo oštećenom funkcijom bubrega za koje se ne smatra nužnim mijenjati doziranje. Srednja vrijednost poluvremena imipenema u plazmi bila je $91 \pm 7,0$ minuta, a cilastatina 69 ± 15 minuta. Višestruko doziranje nema učinka na farmakokinetiku bilo imipenema bilo cilastatina i nije zapaženo nakupljanje imipenema/cilastatina (vidjeti dio 4.2.).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnosti.

Ispitivanja u životinja pokazala su da je toksičnost koju stvara imipenem, kao jedna tvar, ograničena na bubrege. Istodobna primjena cilastatina s imipenemom u omjeru 1:1 spriječila je nefrotoksične učinke imipenema kod kunića i majmuna. Dostupni dokazi sugeriraju da cilastatin sprečava nefrotoksičnost sprečavajući ulazak imipenema u tubularne stanice.

Teratološko ispitivanje u skotnih cynomolgus majmunica kojima su davani imipenem-cilastatin natrij u dozama od 40/40 mg/kg/dnevno (bolusna intravenska injekcija) dovelo je do toksičnosti uključujući povraćanje, gubitak apetita, gubitak tjelesne težine, proljev, pobačaj i, u nekim slučajevima, smrt. Kad su doze imipenem-cilastatin natrija (približno 100/100 mg/kg/dnevno ili približno tri puta uobičajena preporučena dnevna intravenska doza za ljude) davane skotnim cynomolgus majmunicama brzinom intravenske infuzije koja oponaša kliničku uporabu u ljudi, bilo je samo minimalne intolerancije u majki (povremeno povraćanje), nije bilo smrti majki, nije bilo dokaza o teratogenosti, ali je bilo povećanja gubitka embrija u odnosu na kontrolnu skupinu (vidjeti dio 4.6.).

Dugotrajna ispitivanja na životinjama nisu provedena da bi se procijenio kancerogeni potencijal imipenem-cilastatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek je kemijski inkompatibilan s laktatima i ne smije se rekonstituirati u otopalima koja sadrže laktate. Ipak, može se primijeniti putem intravenskog sistema kroz koji je bila primijenjena otopina koja sadrži laktate.

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Rekonstituirana otopina: Rekonstituirane/razrijeđene otopine moraju se primijeniti odmah.

Vremensko razdoblje između početka rekonstitucije i kraja intravenske infuzije ne smije biti dulje od dva sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati bočicu/bocu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg prašak za otopinu za infuziju

Vrsta: bezbojna staklena bočica tipa III, volumena 20 ml zatvorena čepom od 20 mm od bromobutilne gume i pokrivena aluminijskom „flip-off“ kapicom i bezbojna staklena boca tipa II, volumena 100 ml zatvorena čepom od 32 mm od bromobutilne gume i pokrivena aluminijskom „flip-off“ kapicom.
Sadržaj: svako pakiranje sadrži: 10 bočica od 20 ml ili 10 boca od 100 ml.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica/boca namijenjena je samo za jednokratnu primjenu.

Rekonstitucija: Sadržaj svake bočice/boce mora se suspendirati i prenijeti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dio 6.2. i 6.3.): 0,9%-tna otopina natrijevog klorida. U iznimnim okolnostima u kojima se iz kliničkih razloga ne može rabiti 0,9%-tna otopina natrijevog klorida, umjesto toga može se koristiti 5%-tna otopina glukoze.

Predloženi postupak jest da se otprilike 10 ml odgovarajuće otopine za infuziju doda u bočicu/bocu. Dobro protresti i prenijeti dobivenu mješavinu u spremnik s otopinom za infuziju.

OPREZ: MJEŠAVINA NIJE ZA DIREKTNU INFUZIJU.

Ponovite postupak s dodatnih 10 ml otopine za infuziju kako biste bili sigurni da je sav sadržaj bočice/boce prenesen u infuzijsku otopinu. Mješavina dobivena na taj način mora se dalje protresti dok se ne dobije bistra otopina.

Koncentracija rekonstituirane otopine nakon opisanog postupka je približno 5 mg/ml i za imipenem i za cilastatin.

Varijacije boje, od bezbojne do žute, ne utječu na jačinu lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnička cesta 37a
10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-122046213

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

28.02.2013./09.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20.05.2021.