

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Imipenem/cilastatin AptaPharma 500 mg/500 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži imipenem hidrat što odgovara 500 mg imipenema i cilastatin natrij što odgovara 500 mg cilastatina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Jedna bočica sadrži 37,5 mg (1,6 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.

Bijeli do svijetložuti prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imipenem/cilastatin AptaPharma je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih i djece u dobi od 1 godine i starijih (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane infekcije abdomena
- teške pneumonije koja uključuje bolničku i pneumonije uzrokovane umjetnom ventilacijom pluća
- porođajne i postporođajne infekcije
- komplicirane infekcije urinarnog sustava
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva

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

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana ili se sumnja da bi mogla biti povezana s bilo kojom infekcijom navedenom gore.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o odgovarajućem korištenju antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma odnosi se na dozu imipenema/cilastatina koju treba primijeniti.

Dnevnu dozu lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma 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

Kod infekcija za koje se sumnja ili je dokazano da su uzrokovane manje osjetljivim sojevima bakterija (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*), kao i kod jako teških infekcija (npr. u bolesnika s neutropenijom praćenom povišenom tjelesnom temperaturom), preporučuje se liječenje dozom od 1000 mg/1000 mg svakih 6 sati.

Smanjenje doze je potrebno kada 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

Određivanje smanjene doze u odraslih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega:

1. Odabrati ukupnu dnevnu dozu (npr: 2000/2000, 3000/3000 ili 4000/4000 mg) koja je uobičajeno primjenjiva kod bolesnika s normalnom funkcijom bubrega
2. Na osnovu vrijednosti klirensa kreatinina za pojedinog bolesnika odabrati odgovarajući režim smanjenja doze iz Tablice 1. Za određivanje dužine trajanja infuzije vidjeti 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 svakih 6h	1000 svakih 8h	1000 svakih 6h
Smanjena doza (mg) za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega:			
$< 90 - \geq 60$	400 svakih 6h	500 svakih 6h	750 svakih 8h
$< 60 - \geq 30$	300 svakih 6h	500 svakih 8h	500 svakih 6h
$< 30 - \geq 15$	200 svakih 6h	500 svakih 12h	500 svakih 12h

Bolesnici u kojih je vrijednost klirensa kreatinina < 15 ml/min

Ovi bolesnici ne smiju primati lijek Imipenem/cilastatin AptaPharma, osim ako se u njih ne napravi hemodijaliza unutar 48 sati nakon uzimanja lijeka .

Bolesnici na hemodijalizi

Za liječenje bolesnika čija je vrijednost klirensa kreatinina < 15 ml/min a koji su na dijalizi, treba koristiti preporuke za doziranje za bolesnike čija je vrijednost klirensa kreatinina od 15 do 29 ml/min (vidjeti Tablicu 1).

I imipenem i cilastatin izlučuju se iz organizma tijekom hemodijalize. Bolesnici moraju primiti Imipenem/cilastatin AptaPharma nakon hemodijalize, a zatim u intervalima od 12 sati od kraja te hemodijalize. Bolesnike koji su na dijalizi, a posebno one koji u anamnezi imaju neku bolest središnjeg živčanog sustava (CNS), potrebno je pažljivo nadzirati; za bolesnike koji su na hemodijalizi preporučuje se primjena lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma samo u slučajevima kada korist liječenja nadilazi potencijalni rizik za pojavu napadaja (vidjeti dio 4.4).

Trenutno nema raspoloživih podataka na temelju kojih bi se preporučila primjena lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma u bolesnika na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijska populacija ≥ 1 godine starosti

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 1 godina starosti, preporučena doza je 15/15 ili 25/25 mg/kg svakih 6 sati.

Kod infekcija za koje se sumnja ili je potvrđeno da su izazvane manje osjetljivim sojevima bakterija (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*), kao i kod veoma teških infekcija (npr. u bolesnika sa neutropenijom praćenom povišenom tjelesnom temperaturom), preporučuje se liječenje dozom od 25/25 mg/kg svakih 6 sati.

Pedijatrijska populacija < 1 godine starosti

Dostupni klinički podaci nisu dovoljni za preporuku o doziranju u djece mlađe od 1 godine.

Pedijatrijska populacija s oštećenjem funkcije bubrega

Dostupni klinički podaci nisu dovoljni za preporuku o doziranju u djece s oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2 mg/dl). Vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Prije primjene, lijek Imipenem/cilastatin AptaPharma se treba prvo rekonstituirati i dodatno razrijediti (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Svaku dozu ≤ 500 mg/500 mg potrebno je primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 20 do 30 minuta. Svaku dozu > 500 mg/500 mg potrebno je primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 40 do 60 minuta. Ukoliko se u bolesnika tijekom primjene infuzije pojavi mučnina, brzina infuzije se može smanjiti.

Boja otopine Imipenem/cilastatin AptaPharma ima raspon od bezbojne do blijedo žute.

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 betalaktamskih antibiotika (npr. peniciline ili cefalosporine)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prilikom odabira terapije s imipenemom/cilastatinom, potrebno je za svakog bolesnika razmotriti adekvatnost primjene karbapenemskog antibiotika, na osnovu faktora kao što su težina infekcije, prevalencija rezistencije na druge odgovarajuće antibiotike, kao i rizika od odabira bakterija rezistentnih na karbapeneme.

Preosjetljivost

U bolesnika koji su primali beta-laktamske antibiotike zabilježene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije). Vjerojatnije je da će se ove reakcije pojaviti u bolesnika koji imaju osjetljivost na više alergena u anamnezi. Prije početka liječenja lijekom, Imipenem/cilastatin AptaPharma potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktamske antibiotike i ostale alergene (vidjeti dio 4.3). Ako dođe do alergijske reakcije na lijek Imipenem/cilastatin AptaPharma, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. **Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtijevaju poduzimanje hitnih medicinskih mjera.**

Funkcija jetre

Zbog rizika od pojave hepatotoksičnosti (kao što su povećane vrijednosti transaminaza, insuficijencija jetre ili fulminantni hepatitis), tijekom terapije imipenemom/cilastatinom je potrebno pažljivo nadzirati funkciju jetre.

Upotreba lijeka u bolesnika sa bolešću jetre: u bolesnika s postojećim poremećajima jetre potrebno je nadzirati funkciju jetre tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Hematološka ispitivanja

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom moguće je da dođe do pojave pozitivnih rezultata direktnog ili indirektnog Coombs-ovog testa.

Antibakterijski spektar

Prije početka empirijskog liječenja potrebno je uzeti u obzir antibakterijski spektar imipenema/cilastatina, a posebno kada su u pitanju stanja koja ugrožavaju život. Nadalje, potreban je oprez zbog ograničene osjetljivosti određenih patogenih mikroorganizama na imipenem/cilastatin, a koji su povezani s, npr. bakterijskim infekcijama kože i mekih tkiva. Primjena imipenema/cilastatina nije odgovarajuća za liječenje ovih vrsta infekcija, osim ako patogeni mikroorganizam već nije dokumentiran i poznato je da je osjetljiv na lijek ili ako postoji dobro osnovana sumnja da je patogen najvjerojatnije pogodan za liječenje. Kada se sumnja ili je potvrđeno da je MRSA infekcija uključena u odobrene indikacije za primjenu lijeka, može se primijeniti istodobna terapija s odgovarajućim antibiotikom za liječenje infekcija uzrokovanim MRSA. Istodobna primjena s nekim aminoglikozidom može biti indicirana u slučajevima kada se sumnja ili je potvrđeno da je infekcija s *Pseudomonas aeruginosa* uključena u odobrene indikacije za primjenu lijeka (vidjeti dio 4.1).

Interakcija s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena imipenema/cilastatina s valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom (vidjeti dio 4.5).

Clostridioides difficile

Kolitis povezan s primjenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis zabilježeni su kod primjene imipenema/cilastatina, kao i kod primjene gotovo svih ostalih antibiotika, a po težini mogu biti umjereno jaki do po život opasni. Važno je da se ova dijagnoza uzme u obzir u bolesnika u kojih se pojavi dijareja tijekom ili nakon terapije imipenemom/cilastatinom (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja imipenemom/cilastatinom i primjenu specifične terapije za *Clostridioides difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku crijeva.

Meningitis

Imipenem/cilastatin AptaPharma 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 poglavlju.

Središnji živčani sustav

Pri prekoračenju preporučene doze koja se određuje na temelju funkcije bubrega i tjelesne težine, zabilježene su nuspojave od strane središnjeg živčanog sustava kao što su mioklonička aktivnost, stanje konfuzije ili napadaji. Ove nuspojave zabilježene su češće u bolesnika s oštećenjem središnjeg živčanog sustava (ozljeda mozga ili napadaji u anamnezi) i/ili u onih s kompromitiranom funkcijom bubrega u kojih može doći do nakupljanja primijenjenog lijeka. Zbog toga je potrebno čvrsto se pridržavati preporučenih rasporeda doziranja, posebno u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2). U bolesnika za koje je poznato da imaju napadaje, potrebno je nastaviti s antikonvulzivnom terapijom.

Posebna pozornost mora se obratiti na neurološke simptome ili napadaje u djece s poznatim faktorima rizika za pojavu napadaja ili u djece koja istodobno primaju terapiju lijekovima koji snižavaju prag za napadaj.

Ako dođe do fokalnog tremora, mioklonusa ili napadaja, bolesnike je potrebno neurološki pregledati i primijeniti antikonvulzivnu terapiju, ako već nije uvedena i prije. Ako simptomi od strane središnjeg živčanog sustava potraju, dozu lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma potrebno je smanjiti ili prekinuti liječenje.

Bolesnici s klirensom kreatinina <15 ml/min ne smiju primati Imipenem/cilastatin AptaPharma osim ako se unutar 48 sati ne planira hemodijaliza. Za bolesnike na hemodijalizi primjena lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma preporučuje se samo onda kada korist prevladava mogući rizik od napadaja. (vidjeti dio 4.2)

Pedijatrijska populacija

Klinički podaci na temelju kojih bi se preporučila primjena lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma u djece mlađe od 1 godine ili u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu > 2 mg/dl), nepotpuni su. Također vidjeti dio Središnji živčani sustav.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 37,5 mg natrija, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Generalizirani napadaji zabilježeni su u bolesnika koji su primali ganciklovir i imipenem/cilastatin. Ove lijekove ne smije se primjenjivati istodobno osim kada moguća korist od primjene lijeka prevladava rizik.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je sniženje vrijednosti valproatne kiseline koje je u nekim slučajevima bilo ispod terapijskog raspona pri istodobnoj primjeni valproatne kiseline s karbapenemskim antibioticima. Snižene vrijednosti valproatne kiseline mogu dovesti do neadekvatne kontrole napadaja, stoga se ne preporučuje istodobna primjena imipenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata te je potrebno razmotriti primjenu alternativne antibakterijske ili antikonvulzivne terapije (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika i varfarina može pojačati antikoagulantne učinke varfarina. Zabilježeno je

dosta slučajeva povećanja antikoagulantnih učinaka oralno primijenjenih antikoagulantnih lijekova, uključujući varfarin, u bolesnika koji su istodobno primali antibakterijske lijekove. Rizik može biti različit ovisno o vrsti podležće infekcije, dobi i općem stanju bolesnika, tako da je veoma teško procijeniti koji je doprinos antibiotika povećanju vrijednosti INR (međunarodni normalizirani omjer). Preporučuje se praćenje vrijednosti INR u redovnim intervalima tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene antibiotika i antikoagulantnih lijekova.

Istodobna primjena kombinacije imipenem/cilastatin i probenecida je dovela do minimalnog povećanja vrijednosti u plazmi i poluvremena imipenema u plazmi. Kada je imipenem/cilastatin primijenjen zajedno sa probenecidom, prisustvo aktivnog (nemetaboliziranog) imipenema u urinu se smanjilo na oko 60% od unesene doze. Istodobna primjena kombinacije imipenem/cilastatin i probenecida je dovela do udvostručavanja koncentracija u plazmi i poluvremena cilastatina, ali to nije imalo utjecaj na izlučivanje cilastatina u urin.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja primjene imipenema/cilastatina u trudnica.

Ispitivanja na skotnim majmunicama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Imipenem/cilastatin AptaPharma se smije primijeniti u trudnoći samo ako moguća korist od primjene lijeka prevladava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Imipenem i cilastatin se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene dolazi do male resorpcije obje komponente lijeka. Stoga nije vjerojatno da će dojenče biti izloženo značajnim količinama lijeka. Ukoliko se smatra da je primjena lijeka Imipenem/cilastatin AptaPharma nužna, potrebno je procijeniti korist dojenja djeteta u odnosu na mogući rizik za dijete.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka koji bi ukazali na moguće učinke imipenema/cilastatina na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1723 bolesnika koji su intravenski primali imipenem/cilastatin najčešće prijavljene sistemske nuspojave koje bi mogle biti povezane s liječenjem 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%), pruritus (0,3%), urtikarija (0,2%), somnolencija (0,2%). Slično, najčešće zabilježene lokalne nuspojave bile su flebitis/thromboflebitis (3,1%), bol na mjestu injekcije (0,7%), eritem na mjestu injekcije (0,4%) i induracija vene (0,2%). Također su često zabilježene povišene vrijednosti transaminaza u serumu i alkalne fosfataze.

Slijedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima 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 ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka).

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

Klasifikacija	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Rijetko Vrlo rijetko	pseudomembranozni kolitis, kandidijaza gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često Manje često	eozinofilija pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitoza
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Vrlo rijetko	agranulocitoza hemolitička anemija, depresija koštane srži
Psihijatrijski poremećaji	Rijetko Manje često	anafilaktičke reakcije psihički poremećaji, uključujući halucinacije i stanja konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Manje često Rijetko	napadaji, mioklonička aktivnost, omaglica, somnolencija encefalopatija, parestezija, fokalni tremor, promjene osjeta okusa
Poremećaji uha i labirinta	Vrlo rijetko Nepoznato Rijetko Vrlo rijetko	pogoršanje miastenije gravis, glavobolja agitacija, diskinezija gubitak sluha vertigo, tinitus
Kardiološki poremećaji	Vrlo rijetko	cijanoza, tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	Često Manje često Vrlo rijetko	thromboflebitis hipotenzija crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko	dispneja, hiperventilacija, bol u grlu
Poremećaji probavnog sustava	Često Rijetko Vrlo rijetko	dijareja, povraćanje, mučnina Izgleda da se mučnina i/ili povraćanje povezani s uzimanjem lijekova češće javljaju kod bolesnika s granulocitopenijom nego kod bolesnika koji nemaju granulocitopeniju, a koji se liječe lijekom imipenem/cilastatin obojenost zuba i/ili jezika hemoragijski kolitis, bolovi u abdomenu, žgaravica, glositis, hipertrofija papila jezika, pojačana salivacija
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko Vrlo rijetko	zatajenje jetre, hepatitis fulminantni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Rijetko	osip (npr. egzantematozni)

Klasifikacija	Učestalost	Nuspojava
	Manje često	urtikarija, pruritus
	Rijetko	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, ekfolijativni dermatitis
	Vrlo rijetko	hiperhidroza, promjene u teksturi kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	poliartralgija, bol u torakalnom dijelu kičme
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Akutno zatajenje bubrega, oligurija/anurija, poliurija, diskoloracija urina (to je bezazlena pojava i ne treba je miješati s hematurijom). Teško je procijeniti kakva je uloga imipenem/cilastatina u promjenama bubrežne funkcije zbog uobičajenog postojanja predisponirajućih faktora za prerenalnu azotemiju ili za oštećenje bubrežne funkcije.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	pruritus vulve
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	vrućica, lokalna bol i induracija na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije
	Vrlo rijetko	osjećaj nelagode u prsima, astenija/slabost
Laboratorijski nalazi	Često	povišene vrijednosti serumskih transaminaza, povišene vrijednosti serumske alkalne fosfataze
	Manje često	pozitivan rezultat direktnog Coombs-ovog testa, produženo protrombinsko vrijeme, snižen hemoglobin, povišene vrijednosti bilirubina u serumu, povišene vrijednosti serumskog kreatinina, povišene vrijednosti ureje u krvi

Pedijatrijska populacija (u dobi od ≥ 3 mjeseca)

U ispitivanjima u 178 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca prijavljene nuspojave bile su u skladu s onima prijavljenim u odraslih bolesnika.

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 jednaki su profilu nuspojava; mogu uključivati napadaje, konfuziju, tremor, mučninu, povraćanje, hipotenziju i bradikardiju. Nema specifičnog liječenja prilikom predoziranja lijekom imipenem/cilastatin. Imipenem i cilastatin natrij mogu se odstraniti hemodijalizom. Ipak, korist tog postupka prilikom predoziranja je nepoznata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antibiotik za sistemsku primjenu, karbapenem; ATK oznaka: J01DH51

Mehanizam djelovanja

Imipenem/cilastatin AptaPharma se sastoji iz dvije komponente: imipenema i cilastatinnatrija u masenom odnosu 1:1.

Imipenem, također poznat kao N-formimidoil-tienamicin, je polusintetski derivat tienamicina, matičnog spoja koje proizvodi filamentozna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem pokazuje svoju baktericidnu aktivnost tako što inhibira sintezu staničnog zida Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezivanjem za penicilin-vezujuće proteine (PVP).

Cilastatinnatrij je kompetitivni, reverzibilni i specifični inhibitor dehidropeptidaze-I, bubrežnog enzima koji metabolizira i inaktivira imipenem. On ne posjeduje intrizičnu antibakterijsku aktivnost i nema utjecaj na antibakterijsko djelovanje imipenema.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Slično drugim beta-laktamskim antibioticima, dokazano je da je vrijeme potrebno da koncentracije imipenema postanu veće od MIK-a ($T > \text{MIK}$) u najboljoj korelaciji s djelotvornošću lijeka.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na imipenem se može pojaviti zbog nekog od sljedećih razloga:

- Smanjena permeabilnost vanjske membrane Gram-negativnih bakterija (zbog smanjene produkcije porina)
- Imipenem se može aktivno ukloniti iz stanice efluksnom pumpom
- Smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za imipenem
- Imipenem je stabilan na hidrolizu većine beta-laktamaza, uključujući penicilinaze i cefalosporinaze, koje proizvode Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, s izuzetkom relativno rijetkih beta-laktamaza koje hidroliziraju karbapeneme. Bakterije koje su rezistentne na ostale karbapeneme obično su istodobno rezistentne i na imipenem. Ne postoji ukrižena rezistencija između imipenema i lijekova iz grupe kvinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina zasnovana na ciljanom mjestu.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti MIK-a prema EUCAST za imipenem (v 12.0, vrijedi od 1. 1. 2022.):

Organism Group	Minimalne inhibitorne koncentracije (mg/L)	
	osjetljiv $\leq$	otporan $>$
<i>Enterobacterales</i> (izuzev <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.	Zaključeno temeljem osjetljivosti na cefoksitin	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Zaključeno temeljem osjetljivosti na benzilpenicilin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Viridans</i> skupina <i>streptococci</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Gram-pozitivni anaerobi izuzev <i>Clostridioides difficile</i>	2	4

Gram-negativni anaerobi	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (ne <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Granične vrijednosti nevezane na bakterijsku vrstu ³	2	4

¹ Niska intrinzična aktivnost imipenema na vrste *Morganella morganii*, *Proteus* spp. i *Providencia* spp. zahtijeva visoku izloženost imipenemu

² Neosjetljivi izolati su rijetki ili nisu još zabilježeni. Svaki dobiveni podatak o identifikaciji i mikrobiološkoj osjetljivosti takvog izolata mora biti potvrđen, a izolat poslan u referentni laboratorij.

³ Granične vrijednosti nevezane na bakterijsku vrstu određene su uglavnom temeljem podataka o PK/PD odnosu i neovisne su o MIK raspodjelama za specifične vrste. One se koriste jedino za vrste koje nisu spomenute u pregledu graničnih vrijednosti vezanih za vrste ili u fusnotama.

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati za određene vrste mikroorganizama prema geografskom području i vremenu i stoga je poželjno da se dobiju lokalne informacije o rezistenciji, a posebno kada je u pitanju liječenje teških infekcija. Ako je potrebno, mora se potražiti stručni savjet u slučajevima kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korištenje lijeka, makar kod nekih vrsta infekcija, upitna.

Uobičajeno osjetljive vrste:

Gram-pozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (meticilin-osjetljiv)*

Staphylococcus koagulaza negativni (meticilin-osjetljiv)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans skupina

Gram-negativni aerobi:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Gram-pozitivni anaerobi:

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Gram-negativni anaerobi:

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis skupina

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Vrste za koje stečena rezistencija može predstavljati problem:

Gram-negativni aerobi:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii kompleks

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno rezistentne vrste:

Gram pozitivni aerobi:

Enterococcus faecium

Gram negativni aerobi:

Neki sojevi *Burkholderia cepacia* kompleks

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (ranije *Xanthomonas maltophilia*, prethodno *Pseudomonas maltophilia*)

Ostali:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

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

** Korištena je EUCAST granična vrijednost nevezana na bakterijsku vrstu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Imipenem

Apsorpcija

Najviša koncentracija imipenema u plazmi nakon intravenske infuzije 250 mg/250 mg doze lijeka imipenem/cilastatin tijekom 20 minuta u zdravih dobrovoljaca kreće se u rasponu od 12 do 20 µg/ml, s dozom od 500 mg/500 mg od 21 do 58 µg/ml, a s dozom od 1000 mg/1000 mg u rasponu od 41 do 83 µg/ml. Srednja vršna koncentracija imipenema nakon primjene doze od 250 mg/250 mg bila je 17 µg/ml, nakon primjene doze od 500 mg/500 mg 39 µg/ml, a 66 µg/ml nakon primjene doze od 1000 mg/1000 mg. Pri primjeni tih doza razine imipenema u plazmi spustile su se ispod 1 µg/ml ili niže tijekom četiri do šest sati.

Distribucija

Približno 20% primijenjene doze imipenema veže se na proteine plazme.

Biotransformacija

Kada se primjenjuje u monoterapiji, imipenem se metabolizira u bubrezima uz pomoć dehidropeptidaze-I. Izlučivanje urinom je različito i može biti od 5 do 40%, a prema nekim ispitivanjima u prosjeku iznosi od 15 do 20%.

Cilastatin je specifični inhibitor enzima dehidropeptidaze-I, koji učinkovito inhibira razgradnju imipenema, te na taj način njihova istodobna primjena omogućava postizanje terapijske i antibakterijske koncentracije imipenema u urinu i u plazmi.

Eliminacija

Poluvrijeme imipenema u plazmi je 1 sat. Oko 70% primijenjene doze izluči se nepromijenjeno u urinu unutar 10 sati, te se ne može dokazati daljnje izlučivanje lijeka u urinu. Koncentracija imipenema u urinu prelazi 10 µg/ml i do osam sati nakon primjene 500 mg/500 mg doze lijeka imipenem/cilastatin. Ostatak primijenjene doze nalazi se u urinu u obliku antibakterijski neaktivnog metabolita, dok je izlučivanje imipenema fecesom gotovo neznatno.

Nakon primjene kombinacije imipenem/cilastatin svakih šest sati u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije došlo do nakupljanja imipenema u plazmi ili u urinu.

Cilastatin

Apsorpcija

Vršna koncentracija cilastatina u plazmi postiže se 20 minuta nakon intravenske primjene kombinacije imipenem/cilastatin u rasponu od 21 do 26 µg/ml pri dozi od 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri dozi od 500 mg/500 mg i od 56 do 88 µg/ml pri dozi od 1000 mg/1000 mg. Srednja vršna koncentracija cilastatina pri dozama od 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg i 1000 mg/1000 mg iznose 22, 42 odnosno 72 µg/ml.

Distribucija

Oko 40% doze cilastatina veže se za proteine plazme.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme cilastatina u plazmi je približno 1 sat. Oko 70 do 80% doze cilastatina nađe se nepromijenjeno u urinu unutar 10 sati nakon primjene lijeka imipenem/cilastatin. Nakon toga nije nađena daljnja količina cilastatina u urinu. Oko 10% nađe se u obliku N-acetila, čije je inhibitorno djelovanje na dehidropeptidazu usporedivo s djelovanjem cilastatina. Aktivnost dehidropeptidaze-I u bubrezima vraća se na normalnu vrijednost ubrzo nakon izlučivanja cilastatina iz krvotoka.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Insuficijencija bubrega

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega [klirens kreatinina (CrCL) >80 ml/min/1,73 m²], nakon intravenske primjene jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 250 mg/250 mg bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 50-80 ml/min/1,73 m²), površina ispod krivulje (AUC) imipenema se povećala 1,1 puta; nakon davanja iste doze bolesnicima s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) AUC imipenema se povećala 1,9 puta, a nakon davanja bolesnicima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) to povećanje je bilo 2,7 puta. AUC cilastatina se povećala 1,6 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 2,0 puta u bolesnika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 6,2 puta u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primjene jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 250 mg/250 mg 24 sata nakon hemodijalize, AUC imipenema je bila 3,7 puta veća, a AUC cilastatina se povećala 16,4 puta u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primjene lijeka imipenem/cilastatin količina nađena u urinu, bubrežni klirens i klirens imipenema i cilastatina u plazmi smanjuju se sa smanjenjem bubrežne funkcije. Prilagođavanje doze je nužno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika imipenema u bolesnika s insuficijencijom jetre nije utvrđena. Uslijed ograničenog metabolizma imipenema u jetri ne očekuje se da bi njegova farmakokinetika trebala biti izmijenjena u prisustvu oštećenja funkcije jetre. Stoga se ne preporučuje prilagodba doze kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Srednja vrijednost klirensa (CL) i volumena distribucije (V_{dss}) imipenema je bila približno 45% veća u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 mjeseca do 14 godina) u usporedbi s odraslim bolesnicima. AUC imipenema nakon primjene imipenema/cilastatina u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 15/15 mg/kg tjelesne težine, bila je približno 30% veća nego u odraslih bolesnika nakon primjene doze od 500 mg/500 mg. Kada su u pitanju više doze, izloženost u djece nakon primjene doze imipenema/cilastatina od 25/25 mg/kg tjelesne težine bila je 9% veća nego izloženost u odraslih bolesnika nakon davanja doze od 1000 mg/1000 mg.

Stariji bolesnici

Kod zdravih starijih dobrovoljaca (u dobi od 65 do 75 godina i s normalnom funkcijom bubrega u odnosu na godine starosti), farmakokinetika jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 500 mg/500 mg, primijenjene u intravenskoj infuziji u trajanju od 20 minuta, bila je u skladu s farmakokinetikom koja se

očekuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, u kojih nije potrebno prilagođavati dozu lijeka. Srednja vrijednost poluvremena imipenema u plazmi je bila $91 \pm 7,0$ minuta, a za cilastatin je ta vrijednost bila 69 ± 15 minuta. Višekratno doziranje nije utjecalo na farmakokinetiku ni imipenema ni cilastatina i nije uočena akumulacija 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 na životinjama pokazala su da je toksičnost imipenema samog bila ograničena na bubrege. Istodobna primjena cilastatina i imipenema u omjeru 1:1 sprječava nefrotoksične učinke imipenema u zečeva i u majmuna. Raspoloživi podaci upućuju na to da cilastatin sprječava nefrotoksičnost imipenema time što priječi ulazak imipenema u stanice tubula.

U teratogenim ispitivanjima u gravidnih cinomolgus majmunica kojima je davan imipenem-cilastatinatrij u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolus intravenska injekcija) dovelo je do toksičnosti kod majki uključujući povraćanje, inapetenciju, gubitak tjelesne težine, proljev, abortus i u nekim slučajevima smrt. Za razliku od toga nije primijećena značajna toksičnost kada je imipenem - cilastatinatrij primjenjivan intravenski (približno 100/100 mg/kg/dan ili približno tri puta uobičajena preporučena intravenska doza za čovjeka) koje su oponašale kliničku uporabu u čovjeka, gravidnim cinomolgus majmunicama nepodnošljivost lijeka bila je minimalna (povremeno povraćanje), nije bilo slučajeva smrti majke ili dokaza o teratogenom učinku, ali je broj gubitka mladunčadi u odnosu na kontrolnu skupinu bio povećan (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdio karcinogeni učinak imipenema/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 s otapalima koji sadržavaju laktate. Međutim, može se primijeniti istim infuzijskim sistemom kroz koji je bila primijenjena otopina s laktatom.

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

6.3 Rok valjanosti

Prije rekonstitucije: 3 godine.

Nakon rekonstitucije:

Razrijeđena otopina mora se odmah primijeniti. Vremenski interval između početka rekonstitucije i kraja intravenske infuzije ne smije biti duži od dva sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne zamrzavati rekonstituiranu otopinu.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklene bočice (bezbojno staklo tip III) od 20 ml s brombutilnim gumenim čepom i „flip-off“ kapicom.

Lijek je dostupan u pakiranjima od 10 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica je samo za jednokratnu uporabu.

Rekonstitucija:

Sadržaj svake bočice treba prebaciti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dijelove 6.2 i 6.3): 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida. U iznimnim slučajevima kada se iz zdravstvenih razloga 0,9%-tna (9 mg/ml) otopina natrijevog klorida ne smije upotrijebiti, može se koristiti 5%-tna (50 mg/ml) glukoza.

Predloženi postupak je da se u bočicu s praškom doda približno 10 ml od 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju. Treba dobro protresti dobivenu mješavinu i prebaciti ju u spremnik za infuzijsku otopinu.

OPREZ: PRIPREMLJENA MJEŠAVINA NIJE ZA DIREKTNU INFUZIJU U VENU.

Ponovite postupak s dodatnih 10 ml otopine za infuziju kako bi se osigurao potpuni prijenos sadržaja bočice u infuzijsku otopinu. Preostala mješavina treba se promiješati dok ne postane bistra.

Koncentracija rekonstituirane otopine nakon gore navedenog postupka je približno po 5 mg/ml imipenema i cilostatina.

Raspon boja, od bezbojne do žute ne utječe na aktivnost lijeka.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likožarjeva ul.6
1000 Ljubljana
Slovenija
Telefon: +386 51 300 343
Fax: +386 59 336 941

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

HR-H-260156088

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 06. listopada 2017.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. kolovoza 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

30.08.2022.