

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem/Cilastatin Kabi, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każde opakowanie zawiera 500 mg imipenemu (*Imipenemum*) w postaci 530 mg imipenemu jednowodnego oraz 500 mg cylastatyny (*Cilastatinum*) w postaci 530 mg cylastatyny sodowej.

Substancja pomocnicza: sól (opakowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi zawiera 37,5 mg sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Stężenie przygotowanego roztworu wynosi 5 mg/ml (patrz punkt 6.6).

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Jałowy proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do prawie białej lub jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imipenem/Cilastatin Kabi jest wskazany w leczeniu następujących ciężkich zakażeń wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje (patrz punkt 4.4 i 5.1):

- szpitalne zapalenie płuc lub powikłane pozaszpitalne zapalenie płuc, gdy konieczna jest hospitalizacja;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- powikłane zakażenia układu moczowo-płciowego;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

WYŁĄCZNIE DO PODAWANIA DOŻYLNEGO

Dawkowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi należy ustalić na podstawie rodzaju lub ciężkości zakażenia, uwzględniając stopień wrażliwości patogenu lub patogenów, czynność nerek oraz masę ciała. Całkowitą konieczną dawkę dobową należy podawać w równych dawkach podzielonych.

Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Poniższe zalecenia dotyczące dawkowania określają ilość imipenemu, którą należy podać pacjentowi. Jedno opakowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi dostarcza dawkę odpowiadającą 500 mg imipenemu bezwodnego oraz 500 mg cylastatyny.

Dorośli

Przedstawione dawki są ustalone dla pacjenta o masie ciała ≥ 70 kg. Zazwyczaj stosowana dawka dobową u pacjentów dorosłych wynosi 1,5 do 2 g, podawana w 3-4 równych dawkach podzielonych (patrz tabela poniżej). W zakażeniach wywołanych mniej wrażliwymi drobnoustrojami dawkę dobową można zwiększyć do maksymalnej dawki 50 mg/kg mc./dobę (nie przekraczając 4 g na dobę).

Dawkowanie postaci dożyłnej zazwyczaj stosowane u dorosłych

Każdą dawkę 250 mg lub 500 mg należy podawać w infuzji dożyłnej trwającej 20-30 minut. Każdą dawkę 1000 mg należy podawać w infuzji trwającej 40-60 minut. U pacjentów, u których podczas infuzji wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość wlewu.

Podanie dożyłne			
Ciężkość zakażenia	Dawka	Odstęp między dawkami	Całkowita dawka dobową
Umiarkowane	500 mg	8 godzin	1,5 g
Ciężkie – drobnoustroje w pełni wrażliwe	500 mg	6 godzin	2,0 g
Ciężkie i (lub) zagrażające życiu	1000 mg	8 godzin	3,0 g
Zakażenia wywołane mniej wrażliwymi drobnoustrojami*	1000 mg	6 godzin	4,0 g

* przede wszystkim niektórymi szczepami *P. aeruginosa*

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

Wiek zazwyczaj nie wpływa na tolerancję i skuteczność imipenemu z cylastatyną.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Tak jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, dawkę ustala się na podstawie ciężkości zakażenia. Dawki stosowane u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności nerek zostały przedstawione w poniższej tabeli. Dawki podano dla pacjenta o masie ciała 70 kg. Dawkę należy proporcjonalnie zmniejszyć u pacjentów z mniejszą masą ciała.

Maksymalne dawki w odniesieniu do czynności nerek

Czynność nerek	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka (mg)	Odstęp między dawkami (godz.)	Maksymalna całkowita dawka dobową* (g)
Zaburzenie umiarkowane	21-30	500	8-12	1-1,5
Zaburzenie ciężkie**	0-20	250-500	12	0,5-1,0

* Większą dawkę należy zarezerwować dla zakażeń wywołanych mniej wrażliwymi drobnoustrojami.
 ** Pacjentów z klirensiem kreatyniny 6-20 ml/min należy leczyć dawką 250 mg (lub 3,5 mg/kg mc. – która z nich jest mniejsza), podawaną co 12 godzin. Jeśli u tych pacjentów stosuje się dawki 500 mg, może zwiększyć się ryzyko napadów drgawkowych.

Pacjentom z klirensiem kreatyniny ≤ 5 ml/min nie należy podawać imipenemu z cylastatyną, jeśli hemodializa nie rozpocznie się w ciągu 48 godzin.
 Imipenem z cylastatyną jest usuwany podczas hemodializy. Pacjent powinien otrzymać imipenem z cylastatyną bezpośrednio po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin. Pacjentów dializowanych, w szczególności ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN),

należy starannie obserwować. Pacjenci poddawani hemodializie powinni otrzymywać imipenem z cylastatyną wyłącznie wtedy, gdy korzyści wynikające z leczenia przewyższają ryzyko napadów drgawkowych (patrz punkt 4.4).

Nie ma wystarczających danych, aby zalecać stosowanie imipenemu z cylastatyną u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Dawkowanie u dzieci i młodzieży

Wiek	Dawka	Odstęp między dawkami	Całkowita dawka dobowa
3 lata i starsze (o masie ciała poniżej 40 kg)	15 mg/kg mc.	6 godzin	60 mg/kg mc.

Maksymalna dawka dobowa nie powinna przekraczać 2 g.

Dzieciom i młodzieży o masie ciała powyżej 40 kg należy podawać dawki jak dorosłym.

Nie ma wystarczających danych klinicznych, aby zalecić optymalną dawkę dla dzieci w wieku poniżej 3 lat lub niemowląt i dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >177 $\mu\text{mol/l}$).

Imipenem/Cilastatin Kabi nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Jeśli podejrzewa się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, należy zastosować odpowiedni lek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na imipenem, cylastatynę sodową lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk beta-laktamowy (np. penicylinę, cefalosporinę).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Imipenem z cylastatyną należy stosować jedynie w leczeniu ciężkich lub powikłanych zakażeń, jeżeli zostały wywołane lub podejrzewa się, że zostały wywołane przez drobnoustroje odporne na inne leki beta-laktamowe i wrażliwe na imipenem z cylastatyną.

Ostrzeżenia

Istnieją pewne kliniczne i laboratoryjne dowody na występowanie częściowej alergii krzyżowej między imipenem z cylastatyną a innymi antybiotykami beta-laktamowymi, penicylinami i cefalosporynami. Ciężkie reakcje (w tym anafilaksja) występowały w przypadku większości antybiotyków beta-laktamowych.

Przed rozpoczęciem leczenia imipenemem z cylastatyną należy zebrać staranny wywiad dotyczący występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na antybiotyki beta-laktamowe. W razie wystąpienia reakcji uczuleniowej na imipenem z cylastatyną, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie postępowanie.

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, które notowano podczas stosowania prawie każdego antybiotyku, może mieć nasilenie od lekkiego do zagrażającego życiu. Należy zachować ostrożność przepisując imipenem z cylastatyną pacjentom, u których w przeszłości występowały choroby przewodu pokarmowego, zwłaszcza zapalenie okrężnicy. Wystąpienie biegunki związanej z leczeniem zawsze powinno być powodem do rozważenia tej diagnozy. Badania wskazują, że jedną z głównych przyczyn zapalenia okrężnicy wywołanego leczeniem antybiotykiem są toksyny wytwarzane przez *Clostridium difficile*, należy wziąć pod uwagę również inne przyczyny.

Podczas długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować czynność wątroby i nerek, jak również parametry krwi.

Stosowanie u dzieci

Dane kliniczne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania imipenemu z cylastatyną u dzieci są raczej ograniczone. Dlatego też należy zachować ostrożność podając ten produkt leczniczy

dzieciom w wieku 3 lat i starszym. Nie ustalono jeszcze skuteczności ani tolerancji u dzieci w wieku poniżej 3 lat, dlatego też Imipenem/Cilastatin Kabi nie jest zalecany do stosowania poniżej tego wieku.

Nie ustalono jeszcze skuteczności ani tolerancji u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Ośrodkowy układ nerwowy

Uwaga. Imipenem/Cilastatin Kabi nie jest wskazany do stosowania w zakażeniach ośrodkowego układu nerwowego.

U pacjentów z zaburzeniami OUN i (lub) zaburzeniami czynności nerek (może wystąpić kumulacja imipenemu z cylastatyną) wystąpiły działania niepożądane dotyczące OUN, zwłaszcza jeśli przekroczono zalecane dawki ustalone na podstawie masy ciała i czynności nerek. Dlatego zaleca się dokładne przestrzeganie schematu dawkowania imipenemu z cylastatyną oraz kontynuację ustalonego leczenia przeciwdrgawkowego.

Jeśli wystąpią ogniskowe drżenia, mioklonie lub drgawki, pacjenta należy poddać badaniu neurologicznemu i wdrożyć leczenie przeciwdrgawkowe, jeżeli nie zostało ono wcześniej zastosowane. W razie utrzymywania się objawów, należy zmniejszyć dawkę lub całkowicie odstawić imipenem z cylastatyną.

W trakcie leczenia imipenemem z cylastatyną może wystąpić astenia oraz nasilenie objawów miastenii. Dlatego w razie wystąpienia jakiegokolwiek objawów wskazujących na nasilenie się miastenii, należy skonsultować się z lekarzem.

Stosowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Nie należy podawać imipenemu z cylastatyną pacjentom z klirensiem kreatyniny ≤ 5 ml/min, chyba że w ciągu 48 godzin będą poddani hemodializie. U hemodializowanych pacjentów imipenem z cylastatyną jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko drgawek.

Opakowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi zawiera 1,6 mmol (37,5 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących jednocześnie gancyklowir i Imipenem/Cilastatin Kabi notowano występowanie uogólnionych drgawek. Leków tych nie należy stosować jednocześnie, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Również prolek, walgancyklowir, może wywoływać drgawki, gdy jest podawany w skojarzeniu z imipenemem i cylastatyną.

Jednoczesne stosowanie probenecydu wywoływało podwojenie się stężenia w osoczu oraz okresu półtrwania cylastatyny, jednak bez wpływu na jej odzyskiwanie w moczu.

Podczas jednoczesnego stosowania probenecydu, w osoczu stwierdzono jedynie niewielkie zwiększenie stężenia i okresu półtrwania imipenemu, z jednoczesnym zmniejszeniem stopnia odzyskiwania w moczu czynnego imipenemu do około 60% podanej dawki.

Po jednoczesnym podaniu z karbapenemami obserwowano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu. Zmniejszone stężenie kwasu walproinowego może prowadzić do niewystarczającej kontroli drgawek. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków przeciwbakteryjnych. Podczas jednoczesnego podawania imipenemu i kwasu walproinowego, należy starannie kontrolować stężenie kwasu walproinowego w surowicy.

U niektórych pacjentów może wystąpić dodatni wynik testu Coombsa.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały działania teratogennego, ale wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Dlatego imipenemu z cylastatyną nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że oczekiwane korzyści dla matki przewyższają zagrożenie dla płodu.

Laktacja

Imipenem i cylastatynę wykrywano w mleku kobiecym. Jeżeli stosowanie imipenemu i cylastatyny uważa się za niezbędne, matka powinna zaprzestać karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Ocena działań niepożądanych opiera się na następującej definicji częstości występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$);

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$);

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$);

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Poniższe działania niepożądane występują rzadko, bardzo rzadko i (lub) ich częstość występowania nie może być określona na podstawie dostępnych danych, ale mogą być ciężkie:

- reakcje anafilaktyczne: obrzęk naczynioruchowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka i (lub) zespół Stevensa-Johnsona, złuszczone zapalenie skóry, ostra niewydolność nerek;
- rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy;
- napady padaczkowe lub drgawki.

Jeśli u pacjenta wystąpią powyższe objawy, konieczne jest udzielenie natychmiastowej pomocy lekarskiej.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko: nadkażenia drożdżakami lub *Xanthomas maltophilia*.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: eozynofilia, trombocytoza.

Niezbyt często: leukopenia, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i wydłużenie czasu protrombinowego. Może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa.

Rzadko: neutropenia, w tym agranulocytoza, trombocytopenia, niedokrwistość hemolityczna.

Bardzo rzadko: zahamowanie czynności szpiku kostnego.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: rumień wielopostaciowy, reakcje anafilaktyczne, ciężkie reakcje alergiczne (natychmiastowe).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: mioklonie, senność, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, ból głowy, zaburzenia psychiczne, w tym omamy, parestezje, stany dezorientacji lub drgawki.

Rzadko: encefalopatia.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: utrata słuchu.

Częstość nieznana: szумы uszne.

Zaburzenia serca

Rzadko: niedociśnienie tętnicze.

Częstość nieznana: tachykardia, kołatanie serca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo rzadko: hiperwentylacja, duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często: nudności, wymioty, biegunka, przebarwienia zębów i (lub) języka.

Rzadko: rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, zaburzenia smaku.

Częstość nieznana: krwotoczne zapalenie okrężnicy, zapalenie żołądka i jelit, ból brzucha, zapalenie języka, przerost brodawek języka, zgaga, ból gardła, zwiększenie wydzielania śliny.

Nudności i (lub) wymioty, związane ze stosowaniem leku, wydają się występować częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u pacjentów bez granulocytopenii, leczonych imipenem z cylastatyną.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: lekkie zwiększenie w surowicy aktywności aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i (lub) stężenia bilirubiny.

Rzadko: zapalenie wątroby z niewydolnością wątroby.

Bardzo rzadko: piorunujące zapalenie wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka, świąd, pokrzywka.

Rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, martwica toksyczno-rozplywna naskórka, złuszczone zapalenie skóry.

Częstość nieznana: uderzenia gorąca, sinica, nadmierne pocenie się, zmiany struktury skóry, świąd sromu.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Bardzo rzadko: astenia i nasilenie objawów miastonii.

Częstość nieznana: ból wielostawowy i dyskomfort lub ból w klatce piersiowej.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: skąpomocz lub bezmocz i wielomocz.

Bardzo rzadko: ostra niewydolność nerek, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz mocznika we krwi; u dzieci obserwowano nieszkodliwą zmianę zabarwienia moczu, której nie należy mylić z krwiomoczem.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: rumień, miejscowy ból i twardnienie, zakrzepowe zapalenie żył.

Rzadko: astenia (osłabienie).

Częstość nieznana: gorączka, w tym gorączka polekowa.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych na temat leczenia przedawkowania produktem leczniczym Imipenem/Cilastatin Kabi. Imipenem i cylastatyna sodowa podlegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tego zabiegu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego.
Kod ATC: J01D H51

Mechanizm działania

Imipenem jest przeciwbakteryjnym lekiem beta-laktamowym, należącym do grupy karbapenemów. Wywiera działanie przeciwbakteryjne poprzez zahamowanie syntezy bakteryjnej ściany komórkowej. Sól sodowa cylastatyny jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego, który metabolizuje i unieczynnia imipenem. Sól sodowa cylastatyny nie wykazuje żadnego działania przeciwbakteryjnego.

Bakteriologia

Imipenem/Cilastatin Kabi działa przeciwbakteryjnie na szerokie spektrum patogenów. Imipenem/Cilastatin Kabi działa na gatunki bakterii Gram-ujemnych w podobnym zakresie jak nowsze cefalosporyny i penicyliny; imipenem z cylastatyną wykazuje silnie działanie na gatunki bakterii Gram-dodatnich, uprzednio związane jedynie z antybiotykami beta-laktamowymi o wąskim spektrum działania oraz z cefalosporynami pierwszej generacji.

Badania *in vitro* wykazują, że imipenem działa synergicznie z antybiotykami aminoglikozydowymi na niektóre wyizolowane szczepy *Pseudomonas aeruginosa*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Skuteczność zależy głównie od czasu, w którym przekroczone jest minimalne stężenie hamujące (T/MIC) wzrost patogenu(ów).

Mechanizm(y) oporności

Imipenem jest odporny na hydrolizę większości rodzajów beta-laktamaz, z wyjątkiem karbapenemaz, które mogą być karbapenemazami serynowymi lub metaloenzymami. Zwiększa się rozpowszechnienie tych enzymów w Gram-ujemnych bakteriach chorobotwórczych i zazwyczaj nadają one oporność na wszystkie inne karbapenemy. Oporność na imipenem, z występowaniem lub bez występowania oporności (krzyżowej) na niektóre lub wszystkie inne karbapenemy i inne leki beta-laktamowe, może również wynikać ze zmian w białkach wiążących penicyliny, w pompach wypływu jonów i (lub) nieprzepuszczalności zewnętrznej błony bakterii Gram-ujemnych.

Nie występuje oporność krzyżowa typu „targeted base” pomiędzy imipenemem i lekami przeciwbakteryjnymi innymi niż beta-laktamowe. Jednak drobnoustroje mogą wykazywać oporność na więcej niż jedną grupę leków przeciwbakteryjnych, gdy w mechanizmie oporności biorą udział pompy usuwające lek z wnętrza komórki lub nieprzepuszczalność błony komórkowej.

Rozpowszechnienie oporności wybranych szczepów może różnić się w zależności od położenia geograficznego oraz czasu, i należy zapoznać się z lokalnymi informacjami na temat oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć opinii eksperta, jeśli lokalne występowanie oporności poddaje w wątpliwość skuteczność leku w stosunku do co najmniej niektórych rodzajów zakażeń.

Kliniczne stężenia graniczne MIC imipenemu według kryteriów EUCAST:

	(wrażliwe ≤/oporne>) [mg/l]
<i>Enterobacteriaceae</i>	2/8
<i>Pseudomonas</i>	4/8
<i>Acinetobacter</i>	2/8
<i>Enterococcus</i>	4/8
<i>Streptococcus A, B, C, G</i>	2/2
<i>S. pneumoniae</i>	2/2
<i>H. influenzae, M. catarrhalis</i>	2/2

Gram-ujemne bakterie beztlenowe	2/8
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe	2/8
Stężenia graniczne niezwiązane z konkretnym gatunkiem	2/8

O wrażliwości gronkowców na karbapenemy wnioskuje się na podstawie wrażliwości na metycylinę. Spektrum działania przeciwbakteryjnego imipenemu jest przedstawiona w tabeli poniżej.

Gatunki zwykle wrażliwe
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwe na metycylinę), gronkowce koagulazo-ujemne (wrażliwe na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Paciorkowce zieleniące
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Peptococcus spp.</i>
<i>Peptostreptococcus spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>
<i>Clostridium spp.</i> (z wyjątkiem <i>Clostridium difficile</i>)
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Enterococcus faecium</i> +
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Organizmy z wrodzoną opornością
Gram-dodatnie bakterie tlenowe
<i>Staphylococcus</i> (oporne na metycylinę)
Gram-ujemne bakterie tlenowe
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe
<i>Clostridium difficile</i>
Inne
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>

Legionella pneumophila

Ureaplasma urealyticum

+ Gatunki, wśród których obserwowano wysoki wskaźnik oporności (>50%) w niektórych krajach Europy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu doustnym imipenem nie wchłania się w znaczącym stopniu. Po podaniu dożylnym dawki 500 mg, obserwowane maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 36 µg/ml. Podanie wielokrotne nie wpływa na farmakokinetykę imipenemu ani cylastatyny, nie obserwuje się kumulacji imipenemu ani cylastatyny.

Dystrybucja

Imipenem wiąże się z białkami osocza w około 20%, a cylastatyna w około 40%. Objętość dystrybucji każdego z leków wynosi około 10 l.

Metabolizm

Imipenem jest metabolizowany głównie w proksymalnych kanalikach nerkowych przez dehydropeptydazę I, do nieczynnego metabolitu z otwartym pierścieniem, co prowadzi do stosunkowo małego stężenia imipenemu w moczu. Około 30% imipenemu podlega metabolizmowi układowemu. Cylastatyna, inhibitor tego enzymu, skutecznie zapobiega metabolizmowi nerkowemu imipenemu, prowadzące do większego stężenia imipenemu w moczu.

Cylastatyna jest w nerkach częściowo metabolizowana do N-acetylo-cylastatyny.

Wydalanie

Klirens osoczowy imipenemu wynosi 225 ml/min, a cylastatyny około 200 ml/min. Jednoczesne podanie powoduje zmniejszenie klirensu osoczowego imipenemu do około 195 ml/min oraz zwiększenie klirensu nerkowego, stopnia odzyskiwania z moczem i stężenia w moczu. Klirens osoczowy cylastatyny nie zmienia się. Okres półtrwania w fazie eliminacji, zarówno imipenemu, jak i cylastatyny, wynosi około 1 godziny. W moczu wydalone jest w postaci niezmienionej około 70% podanej dawki imipenemu i około 70-80% dawki cylastatyny.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (w wieku od 65 do 75 lat, z prawidłową dla wieku czynnością nerek), farmakokinetyka pojedynczej dawki 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny podanej dożylnie przez 20 minut, jest zgodna z farmakokinetyką spodziewaną u pacjentów z nieznacznymi zaburzeniami czynności nerek, u których nie ma konieczności zmiany dawkowania.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek klirens osoczowy imipenemu zmniejszył się o około 40%, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek – do 70%. Ponadto okres półtrwania w fazie eliminacji wzrasta do około 2,5 godziny. U pacjentów hemodializowanych okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 3,4 godziny.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek klirens cylastatyny zmniejsza się o około 50%, a u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek - do około 80%. Ponadto okres półtrwania w fazie eliminacji jest wydłużony do około 4 godzin. U pacjentów hemodializowanych okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 12 godzin.

W trakcie hemodializy obserwuje się zwiększenie klirensu imipenemu i cylastatyny.

Dzieci

U dzieci objętość dystrybucji imipenemu i cylastatyny jest nieznacznie większa niż u dorosłych. Okres półtrwania w fazie eliminacji imipenemu wynosi około 1 godz., a cylastatyny około 40 min. Od 50 do 70% podanej dawki imipenemu z cylastatyną jest wydalone z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym i mutagenności, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących działania rakotwórczego imipenemu i cylastatyny sodowej. W badaniach nie wykazano toksycznego wpływu imipenemu z cylastatyną na reprodukcję, ale w badaniu płodności u szczurów stwierdzono zmniejszenie masy płodów. Nie wykazano działania teratogennego u myszy. Podawanie ciężarnym małpom imipenemu z cylastatyną w dawkach odpowiadających dwukrotnie większym niż stosowane u ludzi, w postaci szybkiego wstrzyknięcia, powodowało toksyczny wpływ na matkę i płód.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wodorowęglan sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi poza wymienionymi w punkcie 6.6.

Imipenem/Cilastatin Kabi wykazuje niezgodność chemiczną z mleczanami i z tego względu nie należy stosować roztworów zawierających mleczany do rozpuszczenia produktu leczniczego. Produkt leczniczy można jednak podawać przez zestaw do podawania dożylnego, przez który podaje się roztwór zawierający mleczany. Produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi nie należy mieszać z innymi antybiotykami ani dodawać do innych antybiotyków.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji: Przygotowany roztwór (po rozpuszczeniu) należy użyć natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać opakowanie w tekturowym pudełku w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania: fiolka z bezbarwnego szkła typu III, o pojemności 20 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej 20 mm oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku oraz butelka z bezbarwnego szkła typu II, o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej 32 mm oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 fiolek x 20 ml i 10 butelek x 100 ml.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie roztworu do podawania dożylnego

W poniższej tabeli przedstawiono informacje przydatne podczas rozpuszczania produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi w celu przygotowania roztworu do infuzji dożylniej.

Moc	Objętość dodanego rozpuszczalnika (ml)	Przybliżone stężenie imipenemu (mg/ml)
500 mg	100	5

Zawartość opakowania należy rozpuścić i przenieść do odpowiedniego roztworu do infuzji, aby osiągnąć docelową objętość 100 ml.

Rekonstytucja zawartości opakowania

Zalecana procedura: do opakowania dodać około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkt „Zgodność i stabilność”); następnie dobrze wstrząsnąć opakowaniem i przenieść powstałą zawiesinę do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: ZAWIESINA NIE NADAJE SIĘ DO BEZPOŚREDNIEGO UŻYCIA.

Powtórzyć procedurę z kolejnymi 10 ml roztworu do infuzji, w celu upewnienia się, że cała zawartość opakowania została przeniesiona do pojemnika z roztworem do infuzji. Powstałą mieszaninę należy wytrząsać aż powstanie przezroczysty roztwór.

Przed podaniem przygotowany roztwór należy obejrzyć, czy nie występują w nim cząstki i przebarwienia. Przygotowany roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

pH po rozpuszczeniu: 6,5-8,5

Osmolalność po rozpuszczeniu: 280-320 mOsmol/kg

Roztwór wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie nieużyte resztki roztworu oraz opakowanie należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Zgodność i stabilność

Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i farmaceutyczną, Imipenem/Cilastatin Kabi należy podawać bezpośrednio po przygotowaniu. Do jego przygotowania należy użyć jednego z następujących rozpuszczalników:

- 0,9% (9 mg/ml) roztwór chlorku sodu do infuzji,
- woda do wstrzykiwań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
ul. Hrubieszowska 2
01-209 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17381

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

28.09.2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.


Małgorzata Czekierda-Kurczab
Kierownik Działu Rejestracji

Zatwierdzenie zgodne z decyzją RMS (MKRB)
z dn. 14.10.2011.