

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem + Cilastatin AptaPharma, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera imipenem jednowodny w ilości odpowiadającej 500 mg imipenemu (*Imipenemum*) oraz cylastatynę sodową w ilości odpowiadającej 500 mg cylastatyny (*Cilastatinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda fiolka zawiera 37,5 mg (1,6 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek o barwie białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imipenem + Cilastatin AptaPharma jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej
- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora
- zakażenia śródporodowe i poporodowe
- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Imipenem + Cilastatin AptaPharma można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie wywołana zakażeniem bakteryjnym.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma należy ustalać na podstawie rodzaju zakażenia, podawać w jednakowo podzielonych dawkach, biorąc pod uwagę stopień podatności czynnika (ów) chorobotwórczego (ych) i czynności nerek pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 90 mL/min) zalecane są następujące

schematy dawkowania Imipenem + Cilastatin AptaPharma, 500 mg + 500 mg:
500 mg + 500 mg co 6 godzin
lub
1000 mg + 1000 mg co 8 godzin lub co 6 godzin.

Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), zaleca się podawanie co 6 godzin dawki 1000 mg + 1000 mg.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeśli: klirens kreatyniny wynosi < 90 mL/min (patrz Tabela 1).

Nie należy podawać dawki większej niż maksymalna całkowita dawka dobową wynosząca 4000 mg + 4000 mg.

Niewydolność nerek

Określanie zmniejszonej dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

1. Należy wybrać całkowitą dawkę dobową (tj. 2000 mg + 2000 mg, 3000 mg + 3000 mg lub 4000 mg + 4000 mg), stosowaną zazwyczaj u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
2. Odpowiedni schemat podawania w zmniejszonych dawkach wybiera się z tabeli 1 zgodnie z wartością klirensu kreatyniny u pacjenta. Czasy trwania infuzji dożylnąj podano w punkcie Sposób podawania.

Tabela 1.

Klirens kreatyniny mL/min	Jeśli całkowita dawka dobową wynosi: 2000 mg/dobę	Jeśli całkowita dawka dobową wynosi: 3000 mg/dobę	Jeśli całkowita dawka dobową wynosi: 4000 mg/dobę
	≥ 90 (norma)	500 Co 6 godzin	1000 Co 8 godzin
Dawka zredukowana (mg) dla pacjentów z niewydolnością nerek:			
$< 90 - \geq 60$	400 Co 6 godzin	500 Co 6 godzin	750 Co 8 godzin
$< 60 - \geq 30$	300 Co 6 godzin	500 Co 8 godzin	500 Co 6 godzin
$< 30 - \geq 15$	200 Co 6 godzin	500 Co 12 godzin	500 Co 12 godzin

Pacjenci z klirensiem kreatyniny ≤ 15 mL/min

Tym pacjentom nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następujących 48 godzin.

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawanych dializom, z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 15 mL/min, zaleca się podawanie takich dawek leku, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 15 do 29 mL/min (patrz tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylaostatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjentowi należy podać Imipenem + Cilastatin AptaPharma po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia sesji hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza osoby ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować; u pacjentów hemodializowanych Imipenem + Cilastatin AptaPharma jest zalecany tylko w przypadku, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

Obecnie dostępne dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku ≥ 1 roku

U dzieci w wieku ≥ 1 roku zaleca się podawanie co 6 godzin dawki (15 mg + 15 mg) lub (25 mg + 25 mg)/kg mc.

Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest ono bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), należy podawać co 6 godzin dawkę (25 mg + 25 mg)/kg mc.

Dzieci w wieku < 1 roku

Dane kliniczne są niewystarczające do zalecenia dawkowania u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia.

Dzieci z zaburzeniem czynności nerek

Dane kliniczne są niewystarczające do zalecenia dawkowania u dzieci z zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dL). Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Przed podaniem Imipenem + Cilastatin AptaPharma należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6). Każdą dawkę $\leq (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 20 do 30 minut. Każdą dawkę $> (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji trwającej 40 do 60 minut. Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość wlewu.

Roztwór produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma jest bezbarwny do białozółtego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na jakiegokolwiek inne karbapenemowe leki przeciwbakteryjne
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na jakikolwiek inny rodzaj beta-laktamowych leków przeciwbakteryjnych (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wybierając imipenem z cylastatyną do leczenia konkretnego pacjenta należy rozważyć, czy zastosowanie antybiotyku z grupy karbapenemów jest właściwe, opierając się na takich czynnikach, jak ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju bakterii opornych na karbapenemy.

Nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie i czasami prowadzące do zgonu reakcje nadwrażliwości (anafilaktyczne) u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi. Reakcje takie występują częściej u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imipenem + Cilastatin AptaPharma należy dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na Imipenem + Cilastatin AptaPharma, należy natychmiast przerwać leczenie. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest niezwłoczne zastosowanie leczenia przewidzianego w stanach zagrożenia życia.**

Czynność wątroby

W trakcie leczenia imipenemem z cylastatyną należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie się aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby).

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy w trakcie stosowania imipenemu z cylastatyną ściśle kontrolować czynność wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Hematologia

Podczas leczenia imipenemem z cylastatyną może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Przed podjęciem próby leczenia empirycznego należy wziąć pod uwagę zakres przeciwbakteryjnego działania imipenemu z cylastatyną, zwłaszcza w stanach zagrożenia życia. Ponadto należy zachować ostrożność ze względu na to, że określone drobnoustroje, wywołujące na przykład bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich, mają ograniczoną wrażliwość na działanie imipenemu z cylastatyną. Stosowanie imipenemu z cylastatyną nie jest odpowiednie do leczenia tych zakażeń, chyba że udokumentowano drobnoustroj chorobotwórczy, który wywołał to zakażenie, i wiadomo, że jest on wrażliwy na imipenem albo jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustroj (drobnoustroje) wywołujący zakażenie będzie wrażliwy na tę terapię. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie wywołał szczep oporny na metycylinę (MRSA, ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), może być właściwe jednoczesne stosowanie odpowiedniego leku przeciw MRSA w zatwierdzonych wskazaniach. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, może być właściwe jednoczesne stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego w zatwierdzonych wskazaniach (patrz punkt 4.1).

Interakcje z kwasem walproinowym

Nie zaleca się stosowania imipenemu z cylastatyną jednocześnie z kwasem walproinowym lub walproinianem sodu (patrz punkt 4.5).

Clostridioides difficile

Zgłaszano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy (o różnym przebiegu – od lekkiego do zagrażającego życiu), związane ze stosowaniem imipenemu z cylastatyną oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenemem z cylastatyną (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy rozważyć zakończenie stosowania imipenemu z cylastatyną oraz podanie leków działających swoiście na *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Aptapharma nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek dochodzi do kumulacji imipenemu i cylastatyny w organizmie. W przypadku niedostosowania dawki do wydolności nerek mogą wystąpić działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, patrz punkt 4.2 i podpunkt „Ośrodkowy układ nerwowy” w tym punkcie.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, takich jak: mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po podaniu dawek większych niż zalecane i ustalone na podstawie masy ciała i czynności nerek. Działania niepożądane obserwowano najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Dlatego wskazane jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania, szczególnie u tych pacjentów (patrz

punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki u dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych lub które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Jeśli wystąpią ogniskowe drżenia, mioklonie lub drgawki, należy przeprowadzić badanie neurologiczne pacjenta oraz wdrożyć leczenie przeciwdrgawkowe, jeśli nie zostało ono wcześniej zastosowane. Jeśli objawy ze strony OUN utrzymują się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma lub odstawić lek.

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 mL/min/1,73 m², jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych Imipenem + Cilastatin AptaPharma jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Ilość danych klinicznych jest niewystarczająca do zalecenia stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma u dzieci w wieku poniżej 1 roku lub u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dL). Należy zapoznać się także z informacjami podanymi wcześniej w części zatytułowanej Ośrodkowy układ nerwowy.

Substancja pomocnicza

Produkt leczniczy zawiera 37,5 mg sodu na fiolkę, co odpowiada 1,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących jednocześnie imipenem z cylastatyną i gancyklowir zgłaszano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie tych produktów leczniczych, chyba że możliwe korzyści przeważają ryzyko.

Zgłaszano przypadki zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego, nawet poniżej zakresu wartości terapeutycznych, podczas jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego z lekami z grupy karbapenemów. Zmniejszone stężenie kwasu walproinowego może doprowadzić do niedostatecznego opanowania napadów padaczkowych. Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania imipenemu i kwasu walproinowego lub walproinianu sodu – należy wówczas rozważyć podanie innych leków przeciwbakteryjnych lub przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Stosowanie antybiotyków jednocześnie z warfaryną może spowodować nasilenie jej działania przeciwzakrzepowego. Istnieje wiele doniesień dotyczących nasilania działania przeciwzakrzepowego stosowanych doustnie leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko takie może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku oraz ogólnego stanu pacjenta, zatem trudno jest ocenić, w jakim stopniu antybiotyk przyczyni się do zwiększenia wartości wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Zaleca się częste kontrole wartości INR w trakcie jednoczesnego leczenia antybiotykami i doustnym lekiem przeciwzakrzepowym oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania imipenemu i cylastatyny z probenecydem w niewielkim stopniu zwiększało się stężenie i wydłużał się okres półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania imipenemu i cylastatyny z probenecydem wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego podawania imipenemu i cylastatyny z probenecydem stężenia w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny zwiększały się dwukrotnie, jednak nie zmieniała się jej ilość wydalona z moczem.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu z cylastatyną u kobiet w ciąży.

W badaniach na małpach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Imipenem + Cilastatin AptaPharma można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, kiedy możliwe korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkiej ilości do mleka ludzkiego. Po podaniu doustnym każdy ze składników leku wchłania się w niewielkim stopniu. Dlatego, jest mało prawdopodobne, aby karmione piersią dziecko było narażone na znaczące ilości leku. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin AptaPharma jest konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu imipenemu z cylastatyną na płodność kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre działania niepożądane (takie jak omamy, zaburzenia równowagi, senność i zawroty głowy) związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, prowadzonych z udziałem 1 723 pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną, podawanymi dożylnie, do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej przypuszczalnie związane z leczeniem, należały: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), niedociśnienie (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%), senność (0,2%). Najczęściej zgłaszane miejscowe działania niepożądane, to zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) oraz zgrubienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy zasadowej w surowicy.

Podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych.

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie
--	-----------------	------------------

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, kandydoza
	Bardzo rzadko	zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	eozynofilia
	Niezbyt często	pancytopenia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, trombocytoza
	Rzadko	agranulocytoza
	Bardzo rzadko	niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne, w tym omamy i stany dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	drgawki, mioklonie, zawroty głowy, senność
	Rzadko	encefalopatia, parestezje, drżenie ogniskowe, zmiana smaku
	Bardzo rzadko	nasilenie objawów miastonii, bóle głowy
	Nieznana	pobudzenie, dyskineza
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	utrata słuchu
	Bardzo rzadko	zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	sinica, tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	niedociśnienie
	Bardzo rzadko	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	duszność, hiperwentylacja, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności; nudności i (lub) wymioty związane z zastosowaniem produktu leczniczego występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u innych pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną
	Rzadko	przebarwienia zębów i (lub) języka
	Bardzo rzadko	krwotoczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, zgaga, zapalenie języka, przerost brodawek języka, wzmożone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	piorunujące zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka (np. osutkowa)
	Niezbyt często	pokrzywka, świąd
	Rzadko	toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, obrzęk naczynioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
	Bardzo rzadko	nadmierna potliwość, zmiany struktury skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	bóle wielostawowe, ból kręgosłupa piersiowego

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz lub bezmocz, wielomocz, zmiana zabarwienia moczu (nieszkodliwa, nie mylić z krwiomoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania imipenemu z cylastatyną w odniesieniu do czynności nerek, ponieważ zazwyczaj stwierdzano obecność czynników predysponujących do wystąpienia azotemii przednerkowej lub zaburzeń czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	gorączka, ból oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	dyskomfort w klatce piersiowej, astenia lub osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowic
	Niezbyt często	dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Dzieci i młodzież (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach przeprowadzonych z udziałem 178 dzieci w wieku ≥ 3 miesięcy były zgodne z działaniami zgłaszanymi u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego są proszone o zgłaszanie wszelkich podejrzewanych działań niepożądanych za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, które mogą wystąpić, są zgodne z profilem działań niepożądanych. Mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, niedociśnienie, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia imipenemem z cylastatyną.

Imipenem z solą sodową cylastatyny ulega 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, karbapenemy,
Kod ATC: J01D H51

Mechanizm działania

Imipenem + Cilastatin AptaPharma zawiera dwa składniki: imipenem i cylastatynę w stosunku wagowym 1:1.

Imipenem, znany także jako N-formimidoilotienamycyna, jest półsyntetyczną pochodną tienamycyny, macierzystego związku wytwarzanego przez promieniowce z gatunku *Streptomyces cattleya*.

Mechanizm działania bakteriobójczego imipenemu polega na hamowaniu syntezy ściany bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w wyniku wiązania z białkami wiążącymi penicylinę (PBP, ang. penicillin-binding proteins).

Cylastatyna w postaci soli sodowej jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego i unieczynnającego imipenem. Cylastatyna nie wykazuje działania przeciwbakteryjnego ani nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, ze skutecznością działania imipenemu najlepiej koreluje czas, w jakim utrzymuje się stężenie leku przewyższające minimalne stężenie hamujące (T>MIC).

Mechanizm oporności

Oporność na imipenem może rozwijać się w następujących mechanizmach:

- zmniejszenia przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (z powodu zmniejszonego wytwarzania poryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórki w wyniku działania pompy błonowej usuwającej lek z komórki bakterii
- zmniejszenia powinowactwa PBP do imipenemu
- imipenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym penicylinazy i cefalosporiny wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy odporne na działanie innych karbapenemów na ogół są jednocześnie odporne na imipenem.

Nie stwierdza się oporności krzyżowej między imipenemem a lekami należącymi do grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin ze względu na odmienne punkty uchwytu

Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) imipenemu, określone przez Europejski Komitet ds. Oznaczania Lekowrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są następujące (w. 12,0 2022-01-01):

Drobnoustroje	Minimalne stężenie hamujące [mg/L]	
	Wrażliwe ≤	Oporne >
<i>Enterobacterales</i> (z wyjątkiem <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.	Określone na podstawie wrażliwości na cefoksytynę	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Określone na podstawie wrażliwości na benzylpenicylinę	

<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Paciorkowce z grupy <i>Viridans</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie z wyjątkiem <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Beztlenowe bakterie Gram-ujemne	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (nie <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem ³	2	4

¹ Samoistnie niska aktywność imipenemu wobec *Morganella morganii*, *Proteus* spp. oraz *Providencia* spp. wymaga dużej ekspozycji na imipenem.

² Niewrażliwe izolaty są rzadkie lub jeszcze nie zostały zgłoszone. Testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości na środki przeciwdrobnoustrojowe każdego takiego wyizolowanego szczepu należy potwierdzić, a szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego.

³ Stężenia graniczne niezwiązane z określonym gatunkiem bakterii zostały określone na podstawie danych PK/PD i są niezależne od dystrybucji MIC dla poszczególnych gatunków. Stosuje się je wyłącznie w odniesieniu do gatunków niewymienionych w przeglądzie gatunków z określonymi wartościami granicznymi lub w przypisach.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej może być różne w zależności od regionu geograficznego i z upływem czasu może się zmieniać dla wybranych gatunków. Konieczne jest uzyskanie informacji dotyczących występowania oporności w danym regionie, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy skorzystać z porady eksperta, jeśli rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest takie, że przydatność leku – przynajmniej w przypadku niektórych rodzajów zakażeń – jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)*
Staphylococcus koagulazo-ujemny (wrażliwy na metycylinę)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
 Grupa *Streptococcus viridans* (paciorkowiec zieleniący)

Gram-ujemne bakterie tlenowe

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

Gram-dodatnie bakterie beztlenowe

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus spp.**

Gram-ujemne bakterie beztlenowe

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

Gatunki o oporności nabytej

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Kompleks *Acinetobacter calcoaceticus baumannii*
Pseudomonas aeruginosa

Gatunki z opornością naturalną

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecium

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Kompleks niektórych szczepów *Burkholderia cepacia*
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (dawniej *Xanthomonas maltophilia*, dawniej *Pseudomonas maltophilia*)

Inne

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

*Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na imipenem z cylastatną.

**Mają zastosowanie określone przez EUCAST wartości graniczne stężeń niezwiązane z gatunkiem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Wchłanianie

U zdrowych ochotników w wyniku podania imipenemu z cylastatną w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie imipenemu w osoczu mieściło się w zakresie od 12 do 20 µg/mL po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 58 µg/mL po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 41 do 83 µg/mL po podaniu dawki 1000 mg + 1000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia imipenemu w osoczu po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg i 1000 mg + 1000 mg wyniosła odpowiednio 17, 39 i 66 µg/mL. Po podaniu tych dawek stężenie imipenemu w osoczu zmniejsza się do 1 µg/mL lub wartości mniejszej w ciągu czterech do sześciu godzin.

Dystrybucja

Imipenem wiąże się z białkami ludzkiej surowicy krwi w około 20%.

Metabolizm

Imipenem stosowany w monoterapii jest metabolizowany w nerkach z udziałem dehydropeptydazy-I. Wydalanie produktu leczniczego z moczem u poszczególnych osób waha się od 5 do 40%, przy czym w kilku badaniach podano średnią wartość wynoszącą 15-20%.

Cylastatyna jest swoistym inhibitorem enzymu dehydropeptydazy-I i skutecznie hamuje metabolizm imipenemu, zatem jednoczesne podawanie imipenemu i cylastatyny umożliwia osiągnięcie stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania imipenemu w osoczu wynosi 1 godzinę. Około 70% podanego antybiotyku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin. Nie wykryto dalszego wydalania imipenemu z moczem. Po podaniu imipenemu z cylastatyną w dawce wynoszącej 500 mg + 500 mg stężenie imipenemu w moczu przekraczało 10 µg/mL przez okres do 8 godzin. Pozostała ilość podanej dawki była wydalana z moczem w postaci nieczynnych metabolitów, natomiast z kałem imipenem praktycznie w ogóle nie jest wydalany.

Podczas podawania imipenemu z cylastatyną co 6 godzin pacjentom z prawidłową czynnością nerek, imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Wchłanianie

W wyniku podania imipenemu z cylastatyną w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie cylastatyny w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 µg/mL po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 55 µg/mL po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 56 do 88 µg/mL po podaniu dawki 1000 mg + 1000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia cylastatyny w osoczu po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg i 1000 mg + 1000 mg wyniosła odpowiednio 22, 42 i 72 µg/mL.

Dystrybucja

Cylastatyna wiąże się z białkami ludzkiej surowicy krwi w około 40%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około 1 godziny. Około 70–80% podanej dawki cylastatyny wydalane było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania imipenemu z cylastatyną. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% lek wydalany był w postaci metabolitu N-acetylowego, którego działanie hamujące aktywność dehydropeptydazy jest porównywalne z działaniem cylastatyny. Aktywność dehydropeptydazy-I w nerkach powraca do normy wkrótce po eliminacji cylastatyny z krwiobiegu.

Farmakokinetyka w szczególnych populacjach

Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg + 250 mg, wartość pola pod krzywą (AUC) imipenemu zwiększyła się odpowiednio 1,1-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie u osób z lekką (klirens kreatyniny [CrCL] 50–80 mL/min/1,73 m²), umiarkowaną (CrCL 30–<50 mL/min/1,73 m²) i ciężką (CrCL <30 mL/min/1,73 m²) niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCL >80 mL/min/1,73 m²), a wartość AUC cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6-krotnie, 2,0-krotnie i 6,2-krotnie u osób z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną w dawce jednorazowej wynoszącej 250 mg + 250 mg w okresie 24 godzin po hemodializie, wartości AUC imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7-krotnie i 16,4-krotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu imipenemu z cylastatyną wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się w miarę pogarszania się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Nie określono farmakokinetyki imipenemu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że imipenem jest metabolizowany przez wątrobę w ograniczonym zakresie, można spodziewać się, że niewydolność wątroby nie będzie miała wpływu na jego farmakokinetykę. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zalecenia modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Średnia wartość klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji (V_{dss}) imipenemu są o około 45% większe u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 miesięcy do 14 lat) niż u osób dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu po podaniu skojarzenia imipenemu i cylastatyny w dawce wynoszącej (15 mg + 15 mg)/kg masy ciała u dzieci i młodzieży była o około 30% większa niż u dorosłych, którym podano dawkę w wysokości 500 mg + 500 mg. Po podaniu większych dawek narażenie ustrojowe dzieci i młodzieży na działanie imipenemu i cylastatyny w dawce wynoszącej (25 mg + 25 mg)/kg mc. było o 9% większe niż u osób dorosłych, którym podano dawkę w wysokości 1000 mg + 1000 mg.

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (od 65 do 75 lat z prawidłową dla wieku czynnością nerek), farmakokinetyka imipenemu i cylastatyny podanej dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej w wysokości 500 mg + 500 mg odpowiadała parametrom przewidywanym u osób z nieznaczną niewydolnością nerek, u których nie jest konieczna zmiana dawki. Średnie okresy półtrwania imipenemu i cylastatyny w osoczu wyniosły odpowiednio $91 \pm 7,0$ minut i 69 ± 15 minut. Podawanie w dawkach wielokrotnych nie ma wpływu na farmakokinetykę imipenemu ani cylastatyny, nie stwierdzono też kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach pokazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy lek ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych imipenemu u królików i małp. Dostępne dowody wskazują na to, że cylastatyna zapobiega wystąpieniu działań nefrotoksycznych, uniemożliwiając wejście imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawańskich podawano imipenem razem z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc./dobę (wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawańskich imipenemu z solą sodową cylastatyny (w dawce wynoszącej około 100 mg + 100 mg/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie większej niż dawka dożylna zazwyczaj zalecana u ludzi) w dożylniej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działanie teratogenne, ale zwiększenie strat embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących oceny działania rakotwórczego imipenemu z cylastatyną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ten produkt leczniczy jest niezgodny chemicznie z mleczanami i do jego przygotowania nie należy stosować roztworów zawierających mleczany. Produkt leczniczy można jednak podawać przez zestaw do stosowania dożylnego, przez który podawany jest roztwór zawierający mleczany.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Sporządzony roztwór:

Rozcieńczony roztwór należy zużyć niezwłocznie. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać sporządzonego roztworu. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 20 mL z bezbarwnego szkła typu III, zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej oraz wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Produkt dostarczany jest w opakowaniach po 10 fiolek.

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

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu

Zawartość każdej fiołki należy przenieść do 100 mL odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkty „6.2 i 6.3): 0,9% roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeśli z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu, można użyć 5% roztworu glukozy.

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do proszku w fiołce około 10 mL ze 100 mL odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiołkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę należy przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.

Procedurę należy powtórzyć, dodając ponownie 10 mL roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiołki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsnąć, aż stanie się przejrzysta.

Zarówno stężenie imipenemu jak i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/mL.

Różnice zabarwienia (od bezbarwnego do żółtego) nie wpływają na siłę działania produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozarjeva 6
1000 Ljubljana
Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

25106

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 01.02.2019

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO