

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička/lahev obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natricum odpovídající cilastatinum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička/lahev obsahuje hydrogenuhličitan sodný odpovídající přibližně 1,6 mekv sodíku (přibližně 37,5 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý nebo světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí ve věku 1 rok a starších (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce
- těžká pneumonie včetně nozokomiální pneumonie a pneumonie související s umělou ventilací
- infekce vzniklé při a po porodu
- komplikované infekce močových cest
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi lze používat při léčení neutropenických pacientů s horečkou při podezření na bakteriální infekci.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje v souvislosti s výše uvedenými infekcemi nebo při podezření na souvislost s nimi.

Je nutno přihlížet k oficiálním místním pokynům o správném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací doporučení k přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi představují množství imipenemu/cilastatinu, které má být podáno.

Denní dávka přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi se řídí typem infekce a má být podána v rovnoměrně rozdělených dávkách na základě posouzení stupně citlivosti patogenu(ů) a renální funkce pacienta (viz také body 4.4 a 5.1).

Dospělí a dospívající

U pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 90 ml/min) jsou doporučené dávkovací režimy následující:

500 mg/500 mg každých 6 hodin NEBO

1 000 mg/1 000 mg každých 8 hodin NEBO každých 6 hodin

Doporučuje se, aby infekce, u nichž je podezření nebo u nichž bylo prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (jako je *Pseudomonas aeruginosa*), a velmi těžké infekce (např. u neutropenických pacientů s horečkou) byly léčeny dávkou 1 000 mg/1000 mg podávanou každých 6 hodin.

Snížení dávky je nezbytné, pokud je clearance kreatininu \leq 90 ml/min (viz Tabulka 1)

Maximální celková denní dávka nesmí přesáhnout 4 000 mg/4 000 mg denně.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Stanovení snížené dávky pro dospělé s poruchou funkce ledvin:

1. musí se vybrat celková denní dávka (tj. 2 000/2 000, 3 000/3 000 nebo 4 000 mg/4 000 mg), která by se obvykle použila u pacientů s normální funkcí ledvin.
2. z Tabulky 1 se zvolí příslušný snížený dávkovací režim podle clearance kreatininu pacienta. Ohledně trvání infuze viz Způsob podání.

Tabulka 1:

Clearance kreatininu (mL/min) je:	Je-li CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 2000 mg/den	Je-li CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 3000 mg/den	Je-li CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 4000 mg/den
\geq 90 (normální)	500 každých 6 hodin	1000 každých 8 hodin	1000 každých 6 hodin
snížené dávkování (mg) pro pacienty s poruchou funkce ledvin:			
<90 - \geq 60	400 každých 6 hodin	500 každých 6 hodin	750 každých 8 hodin
<60 - \geq 30	300 každých 6 hodin	500 každých 8 hodin	500 každých 6 hodin
<30 - \geq 15	200 každých 6 hodin	500 každých 12 hodin	500 každých 12 hodin

Pacienti s clearance kreatininu \leq 15 ml/min

Těmto pacientům se přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi nesmí podávat, ledaže by byla do 48 hodin zavedena hemodialýza.

Pacienti na hemodialýze

Při léčení pacientů s clearance kreatininu \leq 15 ml/min, kteří podstupují dialýzu, použijte dávkovací doporučení pro pacienty s clearance kreatininu 15 až 29 ml/min (viz Tabulka 1).

Jak imipenem, tak cilastatin se z oběhu během hemodialýzy odstraní. Pacientovi se přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi musí podávat po hemodialýze a v 12hodinových intervalech nastavených po skončení hemodialýzy. Dialyzovaní pacienti, zvláště pacienti se základní chorobou centrálního nervového systému (CNS), musí být pečlivě sledováni; pacientům na hemodialýze se přípravek

Imipenem/Cilastatin Kabi doporučuje pouze, pokud přínosy převáží nad potenciálním rizikem záchvatů křečí (viz bod 4.4).

V současnosti nejsou k dispozici odpovídající údaje pro doporučení použití přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi u pacientů na peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší populace

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není úprava dávky potřebná (viz bod 5.2).

Pediatrická populace \geq 1 rok věku

U pediatrických pacientů \geq 1 rok věku je doporučená dávka 15 mg/15 mg nebo 25 mg/25 mg/kg/dávku podávaná každých 6 hodin.

Doporučuje se, aby infekce, u nichž je podezření nebo u nichž bylo prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (jako je *Pseudomonas aeruginosa*), a velmi těžké infekce (např. u neutropenických pacientů s horečkou) byly léčeny dávkou 25 mg/25 mg/kg podávanou každých 6 hodin.

Pediatrická populace $<$ 1 rok věku

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u dětí mladších 1 roku věku.

Pediatrická populace s poškozením ledvin

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u pediatrických pacientů s poškozením ledvin (sérový kreatinin $>$ 2 mg/dl). Viz bod 4.4.

Způsob podání

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi je nutno před podáním rekonstituovat a dále naředit (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávku \leq 500 mg/500 mg je nutno podat intravenózní infuzí trvající 20 až 30 minut. Dávku $>$ 500 mg/500 mg je nutno podávat infuzí trvající 40 až 60 minut. U pacientů, u kterých se vyvine během infuze nauzea, může být rychlost infuze snížena.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivé látky nebo kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1
- Přecitlivělost na jakékoli jiné karbapenemové antibiotikum
- Těžká přecitlivělost (např. anafylaktická reakce, těžká kožní reakce) na jakékoli jiné betalaktamové antibiotikum (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Při volbě kombinace imipenem/cilastatin k léčbě individuálního pacienta je nutno vzít v potaz vhodnost použití karbapenemového antibiotika, a to na základě faktorů, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiné vhodné antibakteriální látky a riziko volby v případě bakterií rezistentních na karbapenemy.

Přecitlivělost

U pacientů léčených betalaktamy byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u jedinců s polyvalentní alergií v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Imipenem/Cilastatin Kabi je nutno pečlivě vyšetřit předchozí hypersenzitivní reakce na karbapenemy, peniciliny, cefalosporiny, další betalaktamy a jiné alergenů (viz bod 4.3). Pokud se

alergická reakce na přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi objeví, léčbu ihned ukončete. **Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou naléhavou péči.**

Funkce jater

Během léčby kombinací imipenem/cilastatin je nutno pečlivě sledovat funkce jater, a to kvůli riziku hepatotoxicity (jako jsou zvýšení transamináz, selhání jater a fulminantní hepatitida).

Použití u pacientů s chorobou jater: u pacientů se stávajícími poruchami jater je nutno během léčby kombinací imipenem/cilastatin sledovat jaterní funkce. Úprava dávkování není nutná (viz bod 4.2).

Hematologie

Během léčby kombinací imipenem/cilastatin se může objevit pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

Antibakteriální spektrum

Před zahájením jakékoli empirické léčby je nutno vzít v úvahu antibakteriální spektrum kombinace imipenem/cilastatin, zejména u život ohrožujících stavů. S ohledem na omezenou citlivost specifických patogenů spojovaných s např. bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání na kombinaci imipenem/cilastatin nutné postupovat opatrně. Použití kombinace imipenem/cilastatin není vhodné k léčbě těchto typů infekcí, možné je to však tehdy, pokud by byl již patogen prokázán a bylo o něm známo, že je citlivý nebo pokud by existoval velmi silný předpoklad, že nejpravděpodobnější patogen(y) bude (budou) k léčbě vhodné. Pokud je ve schválených indikacích podezření na infekci MRSA nebo pokud je taková infekce prokázána, může být indikováno současné použití vhodné látky působící proti MRSA. Pokud je ve schválených indikacích podezření na infekci *Pseudomonas aeruginosa* nebo pokud je taková infekce prokázána, může být vhodné současné podání aminoglykosidu (viz bod 4.1)

Interakce s kyselinou valproovou

Současné podávání kombinace imipenem/cilastatin a kyselina valproová/natrium-valproát se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Clostridium difficile

U kombinace imipenem/cilastatin a téměř u všech jiných antibakteriálních látek byla hlášena s antibiotiky související kolitida a pseudomembranózní kolitida, která může být mírná až život ohrožující. Tuto diagnózu je nutno zvažovat u pacientů, u kterých se během nebo po použití kombinace imipenem/cilastatin objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutno zvážit vysazení léčby kombinací imipenem/cilastatin a podávání specifické léčby *Clostridium difficile*. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku se nesmějí podávat.

Meningitida

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi se nedoporučuje k léčbě meningitidy.

Porucha funkce ledvin

Imipenem/cilastatin se u pacientů se sníženou funkcí ledvin akumulují. Pokud se dávka neupraví podle renálních funkcí, mohou se objevit nežádoucí účinky postihující CNS, viz body 4.2 a 4.4 “Centrální nervový systém” v tomto bodě.

Centrální nervový systém

Byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako myoklonická aktivita, stavy zmatenosti nebo záchvaty křečí, zejména když bylo překročeno dávkování stanovené podle stavu funkce ledvin a tělesné hmotnosti. Tyto příhody byly nejčastěji hlášeny u pacientů s poruchami CNS (např. mozkové léze nebo záchvaty křečí v anamnéze) a/nebo s poruchou funkce ledvin, u nichž by mohlo dojít ke kumulaci podaných látek. Proto je třeba trvat na přesném dodržování doporučeného dávkovacího schématu, zejména u těchto pacientů (viz bod 4.2). Antikonvulzivní terapie u pacientů se známým výskytem záchvatu křečí musí pokračovat.

Zvláštní pozornost je nutno věnovat neurologickým symptomům nebo záchvatům křečí u dětí se známými rizikovými faktory záchvatů křečí nebo u dětí současně léčených léčivými přípravky snižujícími práh vzniku záchvatů křečí.

Jestliže se vyskytne fokální třes, myoklonus nebo záchvaty křečí, musí být pacient neurologicky vyšetřen a zahájena antikonvulzivní terapie, pokud již nebyla započata dříve. Jestliže CNS příznaky pokračují, dávka přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi musí být snížena nebo podávání přerušeno.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 15 ml/min nesmějí přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi dostávat, ledaže by byli do 48 hodin dialyzováni. Pro pacienty na hemodialýze se přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi doporučuje pouze v případech, když očekávaný prospěch převažuje nad možným rizikem záchvatů (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Údaje z klinických hodnocení nejsou pro doporučení přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi u dětí mladších než 1 rok nebo u dětí s poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin > 2 mg/dl) dostačující. Viz také výše v části Centrální nervový systém.

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,5 mg sodíku v injekční lahvičce, což odpovídá 1,9 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, kteří dostávali ganciklovir a imipenem/cilastatin, byly popsány generalizované křeče. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, nesmí být tyto látky užívány současně.

Při podávání kyseliny valproové současně s karbapenemy byla hlášena snížení hladin kyseliny valproové, které mohou klesnout pod terapeutické rozmezí. Snížení hladin kyseliny valproové může vést k nedostatečné kontrole záchvatů; proto se současné podávání imipenemu a kyseliny valproové/natrium-valproátu nedoporučuje a je třeba zvážit alternativní antibakteriální nebo antikonvulzivní léčbu (viz bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Současné podávání antibiotik s warfarinem může zesílit jeho antikoagulační účinky.

Existuje řada hlášení o zesílení antikoagulačních účinků perorálních antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů současně léčených antibakteriálními látkami. Riziko se může lišit podle základní infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže příspěvek antibiotika ke zvýšení INR (international normalised ratio) se těžko hodnotí. Doporučuje se, aby INR bylo během podávání antibiotika spolu s perorálním antikoagulanciem sledováno často.

Současné podávání imipenemu/cilastatinu a probenecidu vedlo k minimálnímu zvýšení plasmatických hladin a plasmatického poločasu imipenemu. Pokud se imipenem/cilastatin podával současně s probenecidem, snížil se výtěžek aktivního (nemetabolizovaného) imipenemu z moči na přibližně 60 % dávky. Současné podávání imipenemu/cilastatinu a probenecidu zdvojnásobovalo plasmatické hladiny a biologický poločas cilastatinu, nemělo však žádný vliv na výtěžek cilastatinu z moči.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně použití kombinace imipenem/cilastatin u těhotných žen nejsou k dispozici žádné odpovídající a dobře kontrolované studie.

Studie na březích opicích prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka

není známo.

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi se v těhotenství smí používat pouze, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Imipenem a cilastatin se v malých množstvích vylučují do mateřského mléka. Po perorálním podání se obě sloučeniny absorbují jen málo. Proto není pravděpodobné, že by bylo dítě vystaveno působení významných množství. Pokud se používání přípravku Imipenem/Cilastatin Kabi považuje za nezbytné, musí být prospěch kojení zvážen proti možnému riziku pro dítě.

Fertilita

Ohledně potenciálních účinků léčby kombinací imipenem/cilastatin na fertilitu mužů nebo fertilitu žen nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Existují však některé nežádoucí účinky (jako jsou halucinace, točení hlavy, ospalost a vertigo) tohoto přípravku, které mohou schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních na 1 723 pacientech léčených kombinací imipenem/cilastatin podávanou intravenózně byly nejčastěji hlášenými systémovými nežádoucími účinky hlášenými jako přinejmenším pravděpodobně související s léčbou nauzea (2,0 %), průjem (1,8 %), zvracení (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horečka (0,5 %), hypotenze (0,4 %), záchvaty křečí (0,4 %) (viz bod 4.4), točení hlavy (0,3 %), svědění (0,3 %), kopřivka (0,2 %), ospalost (0,2 %). Obdobně byly nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky flebitida/tromboflebitida (3,1 %), bolest v místě injekce (0,7 %), zarudnutí v místě injekce (0,4 %) a zduření žíly (0,2 %). Často jsou rovněž hlášena zvýšení sérových transamináz a alkalické fosfatázy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při klinických hodnoceních nebo po uvedení kombinace imipenem/cilastatin na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Vzácné	pseudomembranózní kolitida, kandidóza
	Velmi vzácné	gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	eosinofilie
	Méně časté	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytóza
	Vzácné	agranulocytóza
	Velmi vzácné	hemolytická anémie, útlum kostní dřeně
Poruchy imunitního systému	Vzácné	anafylaktické reakce
Psychiatrické poruchy	Méně časté	psychické poruchy včetně halucinací a stavů zmatenosti
Poruchy nervového systému	Méně časté	záchvaty křečí, myoklonická aktivita, točení hlavy, ospalost
	Vzácné	encefalopatie, parestézie, fokální tremor, změny vnímání chutí

Třída orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	zhoršení myastenie gravis, bolesti hlavy
	Není známo	agitovanost, dyskineze
Srdeční poruchy	Vzácné	ztráta sluchu
	Velmi vzácné	vertigo, tinitus
Cévní poruchy	Velmi vzácné	cyanóza, tachykardie, palpitace
	Časté	tromboflebitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	hypotenze
	Velmi vzácné	zarudnutí
Gastrointestinální poruchy	Velmi vzácné	dušnost, hyperventilace, bolest v hltanu
	Časté	průjem, zvracení, nauzea Zdá se, že se nauzea a/nebo zvracení související s léčbou imipenemem/cilastatinem vyskytují častěji u pacientů s granulocytopenií, než u pacientů bez granulocytopenie
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	skvrny na zubech a/nebo jazyku
	Velmi vzácné	hemoragická kolitida, bolesti břicha, pálení žáhy, glositida, hypertrofie jazykových papil, zvýšená tvorba slin
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vzácné	selhání jater, hepatitida
	Velmi vzácné	fulminantní hepatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Časté	vyrážka (např. exantematózní)
	Méně časté	kopřivka, svědění
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	toxická epidermální nekrolýza, angioedém, Stevens–Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
	Velmi vzácné	hyperhidróza, změny textury kůže
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	polyartralgie, bolest hrudní páteře
	Velmi vzácné	akutní selhání ledvin, oligurie/anurie, polyurie, změny barvy moči (neškodné, nezaměňovat s hematurií)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Role imipenemu/cilastatinu při vzniku změny renálních funkcí se těžko hodnotí, protože obvykle byly přítomny faktory predisponující k prerenální azotemii nebo k poškození funkce ledvin.
	Méně časté	pruritus vulvae
Vyšetření	Velmi vzácné	horečka, lokální bolesti a zduření v místě injekce, erytém v místě injekce
	Časté	pocit nepohody na hrudi, astenie/slabost
	Méně časté	zvýšení sérových transamináz, zvýšení sérové alkalické fosfatázy
		pozitivní přímý Coombsův test, prodloužený protrombinový čas, pokles hemoglobinu, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení dusíku močoviny v krvi

Pediatrická populace (≥ 3 měsíce věku)

Ve studiích na 178 pediatrických pacientech ≥ 3 měsíců věku byly hlášené nežádoucí účinky konzistentní s nežádoucími účinky hlášenými u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování, které se mohou objevit, jsou konzistentní s profilem nežádoucích účinků; mohou zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, třes, nauzeu, zvracení, hypotenzi, bradykardii. O léčbě předávkování přípravkem Imipenem/Cilastatin Kabi nejsou k dispozici žádné specifické informace. Kombinace imipenem/sodná sůl cilastatinu je dialyzovatelná. Užitečnost tohoto postupu při předávkování však není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, karbapenemy,
ATC kód: J01D H51

Mechanismus účinku

Přípravek Imipenem/Cilastatin Kabi sestává ze dvou složek: imipenemu a sodné soli cilastatinu v hmotnostním poměru 1:1.

Imipenem, rovněž označovaný jako N-formimidoylthienamycin, je semisyntetickým derivátem thienamycinu, což je mateřská sloučenina vytvářená vláknitou bakterií *Streptomyces cattleya*.

Imipenem vykazuje svou baktericidní aktivitu inhibicí syntézy buněčné stěny grampozitivních a gramnegativních bakterií prostřednictvím vazby na proteiny vážící penicilin (PBPs).

Sodná sůl cilastatinu je kompetitivním, reverzibilním a specifickým inhibitorem dehydropeptidázy–I, což je enzym vyskytující se v ledvinách, který metabolizuje a inaktivuje imipenem. Nemá vnitřní antibakteriální aktivitu a neovlivňuje antibakteriální aktivitu imipenemu.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Podobně jako u jiných betalaktamových antibiotik bylo u imipenemu prokázáno, že s jeho účinností nejlépe koreluje doba, kdy jeho koncentrace přesahují MIC ($T > MIC$).

Mechanismus rezistence

Rezistence vůči imipenemu může být způsobena následujícími faktory:

- snížená permeabilita vnější membrány gramnegativních bakterií (v důsledku snížené tvorby porinů)
- imipenem může být aktivně z buňky odstraňován efluxní pumpou
- snížená afinita PBPs k imipenemu
- imipenem je stabilní vůči hydrolýze většinou betalaktamázy, včetně penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných betalaktamázy hydrolyzujících karbapenemy. Druhy odolné vůči jiným karbapenemům obecně vykazují korezistenci vůči imipenemu. Neexistuje žádná cílená zkřížená rezistence mezi imipenemem a látkami z chinolonové, aminoglykosidové, makrolidové a tetracyklinové třídy.

Limitní koncentrace

Limitní hodnoty MIC dle EUCAST pro imipenem k odlišení citlivých (S) patogenů od patogenů rezistentních (R) jsou následující (v 1,1 2010–04–27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: odvozeno z citlivosti na cefoxitin
- *Enterococcus* spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: citlivost betahemolytických *streptokoků* skupin A, B, C a G na betalaktamy je odvozena z citlivosti na penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Další streptokoky⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: k tomu, že *Neisseria gonorrhoeae* je dobrým cílem léčby imipenemem není dostatek důkazů.
- Grampozitivní anaeroby: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gramnegativní anaeroby: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Limitní koncentrace bez ohledu na druhy⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ Má se za to, že druhy *Proteus* a *Morganella* nejsou pro imipenem vhodnými cíly.

² Limitní koncentrace pro *Pseudomonas* se týkají léčby ve vysokých, často podávaných dávkách (1 g každých 6 hodin).

³ Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozena z citlivosti na cefoxitin.

⁴ Kmeny s hodnotami MIC vyššími, než jsou limitní hodnoty S/I jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikace a testy mikrobiální citlivosti na jakémkoli takovém izolátu musí být opakovány a pokud se výsledek potvrdí, musí se izolát poslat do referenční laboratoře. Dokud u potvrzených izolátů s MIC nad platnou limitní hodnotou rezistence nejsou k dispozici důkazy ohledně klinické odpovědi, musí se hlásit jako rezistentní.

⁵ Limitní koncentrace bez ohledu na druhy byly stanoveny hlavně na základě údajů o vztahu farmakodynamiky a farmakokinetiky a nejsou závislé na rozložení MIC u specifických druhů. Použijí se pouze u druhů, které nejsou uvedeny v přehledu limitních koncentrací vztažených k jednotlivým druhům nebo v poznámkách.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u zvolených druhů lišit podle místa a v čase, přičemž žádoucí jsou místní informace o rezistenci, zejména při léčení těžkých infekcí. V případě potřeby je nutno vyhledat radu experta, pokud je místní prevalence rezistence taková, že využitelnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná.

Běžně citlivé druhy:
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)*
<i>Staphylococcus</i> koaguláza negativní (citlivý na methicilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Gramnegativní aeroby:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>

Běžně citlivé druhy:
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Grampozitivní anaeroby:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegativní anaeroby:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence:
Gramnegativní aeroby:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrozně rezistentní druhy:
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativní aeroby:
Některé kmeny <i>Burkholderia cepacia</i> (dříve <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dříve <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dříve <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Další:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

*Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na imipenem/cilastatin

**Je použita limitní koncentrace bez ohledu na druhy EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipenem

Absorpce

U normálních dobrovolníků vedla intravenózní infuze imipenemu/cilastatinu podaná během 20 minut k maximálním plasmatickým koncentracím imipenemu v rozmezí 12 až 20 µg/ml při dávce 250 mg/250 mg, 21 až 58 µg/ml při dávce 500 mg/500 mg a 41 až 83 µg/ml při dávce 1 000 mg/1 000 mg. Maximální plasmatické koncentrace imipenemu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg byly 17, 39, respektive 66 µg/ml. Při těchto dávkách plasmatické hladiny imipenemu klesnou pod 1 µg/ml nebo méně za 4 až 6 hodin.

Distribuce

Vazba imipenemu na lidské sérové proteiny je přibližně 20 %.

Biotransformace

Pokud se podává samotný, metabolizuje se imipenem v ledvinách dehydropeptidázou–I. Individuální výtěžky z moči se v několika studiích pohybovaly mezi 5 - 40 %, přičemž průměrný výtěžek byl v několika studiích 15 – 20 %.

Cilastatin je specifickým inhibitorem enzymu dehydropeptidáza–I, který účinně inhibuje metabolizaci imipenemu, takže současné podávání imipenemu a cilastatinu umožňuje dosahovat terapeutických antibakteriálních hladin imipenemu jak v moči, tak v plasmě.

Eliminace

Plasmatický poločas imipenemu byl jedna hodina. Přibližně 70 % podaného antibiotika bylo zjištěno v nezměněné formě v moči během 10 hodin, přičemž žádné další vylučování imipenemu do moči nebylo detekovatelné. Koncentrace imipenemu v moči přesahovaly 10 µg/ml po dobu až osmi hodin po podání dávky 500 mg/500 mg imipenemu/cilastatinu. Zbytek podané dávky byl zachycen v moči jako antibakteriálně inaktivní metabolity, přičemž vylučování imipenemu do stolice bylo v podstatě nulové.

Při režimech podávání imipenemu/cilastatinu každých 6 hodin pacientům s normální funkcí ledvin nebyla pozorována žádná akumulace imipenemu v plasmě ani moči.

Cilastatin

Absorpce

Maximální plasmatické hladiny cilastatinu po 20minutové intravenózní infuzi imipenemu/cilastatinu se pohybovaly mezi 21 až 26 µg/ml při dávce 250 mg/250 mg, 21 až 55 µg/ml při dávce 500 mg/500 mg a 56 až 88 µg/ml při dávce 1 000 mg/1 000 mg. Střední hodnoty plasmatických hladin cilastatinu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg byly 22, 42, respektive 72 µg/ml.

Distribuce

Vazba cilastatinu na lidské sérové proteiny je přibližně 40 %.

Biotransformace a eliminace

Plasmatický poločas cilastatinu je přibližně jedna hodina. Asi 70 – 80 % dávky cilastatinu bylo zjištěno v moči v nezměněné formě jako cilastatin během 10 hodin po podání imipenemu/cilastatinu. Poté se v moči již žádný cilastatin neobjevil. Přibližně 10 % bylo zjištěno ve formě N–acetyl metabolitu, který má inhibiční aktivitu vůči dehydropeptidáze srovnatelnou s aktivitou cilastatinu. Aktivita dehydropeptidázy–I v ledvinách se vrátila na normální hladiny krátce po eliminaci cilastatinu z krevního řečiště.

Farmakokinetika u speciálních populací

Renální insuficience

Po jediné intravenózní dávce 250 mg/250 mg imipenemu/cilastatinu, se AUC imipenemu u jedinců s mírnou (clearance kreatininu (CrCL) 50 až 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (CrCL 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin zvýšily 1,1; 1,9; respektive 2,7krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CrCL > 80 ml/min/1,73 m²) a AUC cilastatinu se u jedinců s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšily 1,6; 2,0; respektive 6,2krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Po jediné intravenózní dávce 250 mg/250 mg imipenemu/cilastatinu podané 24 hodin po hemodialýze byly hodnoty AUC imipenemu a cilastatinu 3,7krát, respektive 16,4krát vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Výtěžek z moči, renální clearance a plasmatická clearance imipenemu a cilastatinu po intravenózním podání imipenemu/cilastatinu klesaly s klesající renální funkcí. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nezbytná úprava dávky (viz bod 4.2).

Hepatální insuficience

Farmakokinetika imipenemu u pacientů s nedostatečnou funkcí jater nebyla stanovena. V důsledku omezeného jaterního metabolismu imipenemu se nepředpokládá, že by jeho farmakokinetika byla poruchou funkce jater ovlivněna. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater žádná úprava dávky nedoporučuje (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Průměrná clearance (CL) a distribuční objem (V_{dss}) imipenemu byly u pediatrických pacientů (3 měsíce až 14 let) v porovnání s dospělými přibližně o 45 % vyšší. AUC imipenemu po podání kombinace imipenem/cilastatin v dávce 15 mg/15 mg/kg tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům byla přibližně o 30 % vyšší než expozice u dospělých, kterým se podala dávka 500 mg/500 mg. Při vyšší dávce byla expozice po podání kombinace imipenem/cilastatin v dávce 25 mg/25 mg/kg dětem o 9 % vyšší v porovnání s expozicí u dospělých, kterým byla podána dávka 1 000 mg/1 000 mg.

Starší pacienti

U starších zdravých dobrovolníků (ve věku 65 až 75 let s normální funkcí ledvin vzhledem k věku) byla farmakokinetika jediné dávky imipenemu/cilastatinu 500 mg/500 mg podané intravenózně za 20 minut konzistentní s farmakokinetikou předpokládanou u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin, u kterých se změna dávky nepovažuje za nezbytnou. Průměrná hodnota biologického poločasu imipenemu a cilastatinu byla $91 \pm 7,0$, respektive 69 ± 15 minut. Opakované podání nemělo na farmakokinetiku ani imipenemu, ani cilastatinu vliv, přičemž žádná akumulace imipenemu/cilastatinu nebyla pozorována (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity opakovaných dávek a genotoxicity neodhalily žádné specifické riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly, že toxicita navozená imipenemem, jako jedinou látkou, byla omezena na ledviny. Současné podávání cilastatinu s imipenemem v poměru 1:1 zabránilo u králíků a opic vzniku nefrotoxických účinků. Dostupné důkazy naznačují, že cilastatin blokuje nefrotoxicitu tím, že brání vstupu imipenemu do tubulárních buněk.

Teratologická studie na březích opicích rodu cynomolgus, kterým byla podávána kombinace imipenem-sodná sůl cilastatinu v dávkách 40 mg/kg/den (bolusová intravenózní injekce) vedla k toxicitě pro matku, včetně krvácení, nechutenství, úbytku na váze, průjmu a v některých případech úhynu. Pokud byly březím opicím rodu cynomolgus podávány dávky kombinace imipenem-sodná sůl cilastatinu (přibližně 100 mg/100 mg/kg/den neboli přibližně 3násobek obvyklé doporučené denní intravenózní dávky u lidí) rychlostí intravenózní infuze, která napodobovala klinické použití u lidí, byla intolerance matek minimální (občasné zvracení), nedošlo k žádnému úhynu matek, nebyly žádné důkazy teratogenity, ale v porovnání s kontrolními skupinami došlo ke zvýšení ztráty embryí (viz bod 4.6).

Dlouhodobé studie na zvířatech s cílem vyhodnotit karcinogenní potenciál kombinace imipenem/cilastatin nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhlíčan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek je chemicky inkompatibilní s laktátem a nesmí se rekonstituovat ředidly obsahujícími laktát. Lze jej však podávat do i.v. systému, kterým se infunduje laktátový roztok.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci:

Naředěné roztoky se musí použít ihned. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Obal: 20 ml bezbarvá skleněná injekční lahvička typu III uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou (20 mm) s hliníkovým flip-off uzávěrem a 100 ml bezbarvá skleněná lahev typu II uzavřená bromobutylovou pryžovou zátkou (32 mm) s hliníkovým flip-off uzávěrem.

Velikost balení: Jedno balení obsahuje 10 x 20 ml injekčních lahviček a 10 x 100 ml lahví.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička/lahev je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce:

Obsah injekční lahvičky/lahve se musí přenést do 100 ml příhodného infuzního roztoku (viz bod 6.2 a 6.3): 0,9 % roztok chloridu sodného. Za výjimečných okolností, kdy nelze z klinických důvodů použít 0,9 % roztok chloridu sodného, lze místo toho použít 5 % roztok glukózy.

Navržený postup zahrnuje přidání přibližně 10 ml příhodného infuzního roztoku do injekční lahvičky/lahve. Dobře protřepejte a vzniklou směs přeneste do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SMĚS NENÍ URČENA K PŘÍMÉ INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuze, aby se zajistil úplný přenos obsahu injekční lahvičky/lahve do infuzního roztoku. Výsledná směs se musí protřepávat, dokud nebude čirá.

Koncentrace rekonstituovaného roztoku po výše uvedené proceduře je přibližně 5 mg/ml jak u imipenemu, tak u cilastatinu.

Změny barvy, od bezbarvé do žluté, nemají na potenci přípravku vliv.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/685/09-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 07. 10. 2009

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 9. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 7. 2021