

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imipenem/cilastatin AptaPharma 500 mg/500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natrium odpovídající cilastatinum 500 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna injekční lahvička obsahuje 37,5 mg (1,6 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro infuzní roztok.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma 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 ventilátorová pneumonie;
- infekce vzniklé při a po porodu;
- komplikované infekce močových cest;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání.

Přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma lze používat k léčbě 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 AptaPharma představují množství imipenemu/cilastatinu, které má být podáno.

Denní dávka přípravku Imipenem/cilastatin AptaPharma se řídí typem infekce a podává se rovnoměrně rozdělenými dávkami na základě posouzení stupně citlivosti patogenu 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

1000 mg/1000 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 1000 mg/1000 mg podávanou každých 6 hodin.

Snížení dávky je nezbytné, pokud je clearance kreatininu ≤ 90 ml/min (viz tabulka 1).

Maximální celková denní dávka nemá přesáhnout 4000 mg/4000 mg denně.

Porucha funkce ledvin

Stanovení snížené dávky pro dospělé s poruchou funkce ledvin:

1. Musí se vybrat celková denní dávka (tj. 2000 mg/2000 mg, 3000 mg/3000 mg nebo 4000 mg/4000 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
≥ 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 < 15 ml/min

Těmto pacientům se přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma nemá podávat, ledaže by byla do 48 hodin zavedena hemodialýza.

Pacienti na hemodialýze

Při léčení pacientů s clearance kreatininu < 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 AptaPharma musí podávat po hemodialýze a ve 12hodinových intervalech nastavených po skončení hemodialýzy. Dialyzovaní pacienti, zvláště pacienti se základním onemocněním centrálního nervového systému (CNS), musí být pečlivě sledováni; pacientům na hemodialýze se přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma doporučuje pouze, pokud přínosy převáží nad potenciálním rizikem záchvatů (viz bod 4.4).

V současnosti nejsou k dispozici odpovídající údaje pro doporučení použití přípravku Imipenem/cilastatin AptaPharma 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 ≥ 1 rok věku

U pediatrických pacientů ≥ 1 rok věku je doporučená dávka 15 mg/15 mg nebo 25 mg/25 mg/kg 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

Klinické údaje nejsou dostatečné pro doporučení dávkování u dětí mladších 1 roku věku.

Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin

Klinické údaje nejsou dostatečné pro doporučení dávkování u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin (sérová hladina kreatininu > 2 mg/dl). Viz bod 4.4.

Způsob podání

Přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma je nutno před podáním rekonstituovat a dále naředit (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávka ≤ 500 mg/500 mg má být podána intravenózní infuzí trvající 20 až 30 minut. Dávka > 500 mg/500 mg má být podána infuzí trvající 40 až 60 minut. U pacientů, u kterých se vyvine během infuze nauzea, může být rychlost infuze snížena.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na jakékoli jiné karbapenemové antibiotikum.
- Těžká hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, těžká kožní reakce) na jakékoli jiné beta-laktamové 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.

Hypersenzitivita

U pacientů léčených beta-laktamy 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 AptaPharma je nutno pečlivě vyšetřit předchozí hypersenzitivní reakce na karbapenemy, peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamy a jiné alergeny (viz bod 4.3). Pokud se alergická reakce na přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma 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 hladin aminotransferáz, selhání jater a fulminantní hepatitida).

Použití u pacientů s onemocněním 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 např. s bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání na kombinaci imipenem/cilastatin je 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

bakterií *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 kyseliny valproové/natrium-valproátu se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Clostridioides 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 *Clostridioides difficile*. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku se nesmějí podávat.

Meningitida

Přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma se nedoporučuje k léčbě meningitidy.

Porucha funkce ledvin

Imipenem-cilastatin se u pacientů se sníženou funkcí ledvin akumuluje. Pokud se dávka neupraví podle renální funkce, 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, zejména když bylo překročeno dávkování stanovené podle renální funkce a tělesné hmotnosti. Tyto příhody byly nejčastěji hlášeny u pacientů s poruchami CNS (např. mozkové léze nebo záchvaty 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 musí pokračovat.

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

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

Pacientům s clearance kreatininu < 15 ml/min se přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma nemá podávat, ledaže by byla do 48 hodin zavedena hemodialýza. Pro pacienty na hemodialýze se přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma doporučuje pouze v případech, když očekávaný prospěch převažuje nad možným rizikem záchvatů (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Klinické údaje nejsou dostatečné pro doporučení přípravku Imipenem/cilastatin AptaPharma u dětí mladších 1 roku věku nebo u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin (sérová hladina kreatininu > 2 mg/dl). Viz také výše v bodě Centrální nervový systém.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,5 mg sodíku v jedné 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 kombinaci imipenem/cilastatin, byly hlášeny generalizované křeče. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, nesmí být tyto přípravky používány 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 a krátce poté často sledováno.

Současné podávání kombinace imipenem/cilastatin a probenecidu vedlo k minimálnímu zvýšení plasmatických hladin a plasmatického poločasu imipenemu. Pokud se kombinace imipenem/cilastatin podávala současně s probenecidem, snížil se výtěžek aktivního (nemetabolizovaného) imipenemu z moči na přibližně 60 % dávky. Současné podávání kombinace imipenem/cilastatin 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 AptaPharma se v těhotenství smí používat pouze, pokud potenciální přínos převažuje 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 bude kojené dítě vystaveno působení významných množství. Pokud se používání přípravku Imipenem/cilastatin AptaPharma považuje za nezbytné, musí být prospěch kojení pro dítě 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 spojené s tímto přípravkem (jako jsou halucinace, závrať, somnolence a vertigo), které mohou schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích provedených u 1723 pacientů léčených kombinací imipenem/cilastatin podávanou intravenózně byly nejčastěji hlášenými systémovými nežádoucími účinky hlášenými jako přinejmenším možná související s léčbou nauzea (2,0 %), průjem (1,8 %), zvracení (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horečka (0,5 %), hypotenze (0,4 %), záchvaty (0,4 %) (viz bod 4.4), závrať (0,3 %), svědění (0,3 %), kopřivka (0,2 %), somnolence (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 indurace žíly (0,2 %). Často jsou rovněž hlášena zvýšení hladin sérových aminotransferáz a alkalické fosfatázy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny v průběhu klinických studií nebo po uvedení kombinace imipenem/cilastatin na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd 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 v pořadí podle klesající závažnosti.

Třídy orgánových systémů	Četnost	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	Vzácné	pseudomembranózní kolitida, kandidóza
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné	gastroenteritida
	Časté	eozinofilie
	Méně časté	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytóza
	Vzácné	agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	hemolytická anémie, útlum kostní dřeně
	Vzácné	anafylaktické reakce
Psychiatrické poruchy	Méně časté	psychické poruchy včetně halucinací a stavů zmatenosti
Poruchy nervového systému	Méně časté	záchvaty, myoklonická aktivita, závrať, somnolence
	Vzácné	encefalopatie, parestzie, fokální tremor, zkreslená chuť
	Velmi vzácné	zhoršení onemocnění myasthenia gravis, bolest hlavy
	Není známo	agitovanost, dyskineze
Poruchy ucha a labyrintu	Vzácné	ztráta sluchu
	Velmi vzácné	vertigo, tinitus
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	cyanóza, tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	Časté	tromboflebitida
	Méně časté	hypotenze
	Velmi vzácné	zrudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	dyspnoe, hyperventilace, faryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	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.
	Vzácné	skvrny na zubech a/nebo jazyku
	Velmi vzácné	hemoragická kolitida, bolest břicha, pálení žáhy, glositida, hypertrofie jazykových papil, zvýšená tvorba slin
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	selhání jater, hepatitida
	Velmi vzácné	fulminantní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	vyrážka (např. exantematózní)
	Méně časté	kopřivka, svědění
	Vzácné	toxická epidermální nekrolýza, angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
	Velmi vzácné	hyperhidróza, změny struktury kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi vzácné	polyartralgie, bolest hrudní páteře.
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	akutní selhání ledvin, oligurie/anurie, polyurie, změna barvy moči (neškodné, nezaměňovat s hematurií)
		Role imipenemu/cilastatinu při vzniku změny renálních funkcí se těžko hodnotí, protože obvykle byly přítomny faktory predisponující k prerenální azotemii nebo k poruše funkce ledvin.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	pruritus vulvy
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	horečka, lokální bolest a indurace v místě injekce, erytém v místě injekce
	Velmi vzácné	hrudní diskomfort, astenie/slabost
Vyšetření	Časté	zvýšení hladin sérových aminotransferáz, zvýšení hladiny sérové alkalické fosfatázy
	Méně časté	pozitivní přímý Coombsův test, prodloužení protrombinového času, snížení koncentrace hemoglobinu, zvýšení hladiny sérového bilirubinu, zvýšení hladiny sérového kreatininu, zvýšení hladiny dusíku močoviny v krvi

Pediatrická populace (≥ 3 měsíce věku)

Ve studiích se 178 pediatrickými pacienty ≥ 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, zmatenost, třes, nauzeu, zvracení, hypotenzi, bradykardii. O léčbě předávkování kombinací imipenem/cilastatin 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: J01DH51.

Mechanismus účinku

Přípravek Imipenem/cilastatin AptaPharma 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 vázající 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.

Farmakokinetický/farmakodynamický (PK/PD) vztah

Podobně jako u jiných beta-laktamových antibiotik bylo u imipenemu prokázáno, že s jeho účinností nejlépe koreluje doba, kdy jeho koncentrace přesahuje 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 beta-laktamáz, včetně penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných beta-laktamáz 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.

Hraniční hodnoty

Hraniční hodnoty MIC dle EUCAST pro imipenem jsou následující (v 12.0, platné od 2022-01-01):

Skupina organismů	Minimální inhibiční koncentrace (mg/l)	
	Citlivé ≤	Rezistentní >

<i>Enterobacterales</i> (kromě <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.	odvozeno z citlivosti na cefoxitin	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	odvozeno z citlivosti na benzylpenicilin	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Skupina viridujících streptokoků	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Grampozitivní anaeroby kromě <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Gramnegativní anaeroby	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (ne <i>anthracis</i>)	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Hraniční hodnoty druhově nespecifické ³	2	4

¹ Svojí podstatou nízká aktivita imipenemu proti *Morganella morganii*, *Proteus* spp. a *Providencia* spp. vyžaduje vysokou expozici imipenemu.

² Necitlivé izoláty jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikace a výsledek testu antimikrobiální citlivosti u každého takového izolátu musí být potvrzeny a izolát odeslán do referenční laboratoře.

³ Hraniční hodnoty druhově nespecifické byly stanoveny hlavně na základě PK/PD údajů a nejsou závislé na rozložení MIC u specifických druhů. Použijí se pouze u druhů, které nejsou uvedeny v přehledu hraničních hodnot 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:
Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (citlivý na meticilin)*
Staphylococcus koaguláza negativní (citlivý na meticilin)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Skupina *Streptococcus viridans*

Gramnegativní aeroby:

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

Grampozitivní anaeroby:

Clostridium perfringens **
Peptostreptococcus spp. **

Gramnegativní anaeroby:

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

Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence:
--

Gramnegativní aeroby:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii komplex
Pseudomonas aeruginosa

Přirozeně rezistentní druhy:

Grampozitivní aeroby:

Enterococcus faecium

Gramnegativní aeroby:

Některé kmeny *Burkholderia cepacia* komplex
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (dříve *Xanthomonas maltophilia*, dříve *Pseudomonas maltophilia*)

Další:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

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

** Je použita hraniční hodnota druhově nespecifická dle EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipenem

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vedla intravenózní infuze kombinace imipenem/cilastatin podaná během 20 minut k maximálním plasmatickým hladinám 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. Průměrné maximální plasmatické hladiny 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 pohybovaly mezi 5 až 40 %, přičemž průměrný výtěžek byl v několika studiích 15 až 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 mg/ml po dobu až osmi hodin po podání kombinace imipenem/cilastatin v dávce 500 mg/500 mg. Zbytek podané dávky byl zachycen v moči jako antibakteriálně inaktivní metabolity, přičemž vylučování imipenemu do stolice bylo v podstatě nulové.

Při režimech podávání kombinace imipenem/cilastatin 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 kombinace imipenem/cilastatin, se pohybovaly v rozmezí 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 1000 mg/1000 mg. Průměrné maximální plasmatické hladiny 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. Přibližně 70 až 80 % dávky cilastatinu bylo zjištěno v moči v nezměněné formě jako cilastatin během 10 hodin po podání kombinace imipenem/cilastatin. 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 zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové intravenózní dávce 250 mg/250 mg kombinace imipenem/cilastatin se AUC imipenemu u jedinců s lehkou (clearance kreatininu (CrCL) 50 až 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (CrCL 30 až < 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 lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšily 1,6-, 2,0-, respektive 6,2krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Po

jednorázové intravenózní dávce kombinace imipenem/cilastatin 250 mg/250 mg 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 kombinace imipenem/cilastatin klesaly s klesající renální funkcí. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nezbytná úprava dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika imipenemu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla stanovena. Vzhledem k omezenému jaternímu 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 byla podána 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 jednorázové dávky kombinace imipenem/cilastatin 500 mg/500 mg podané intravenózně během 20 minut konzistentní s farmakokinetikou předpokládanou u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin, u kterých se změna dávky nepovažuje za nezbytnou. Průměrná hodnota plasmatického poločasu imipenemu a cilastatinu byla $91 \pm 7,0$, respektive 69 ± 15 minut. Opakované podání nemá 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 získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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 samicích makaka jávského, kterým byla podávána kombinace imipenem/sodná sůl cilastatinu v dávkách 40 mg/40 mg/kg/den (bolusová intravenózní injekce) vedla k toxicitě pro matku, včetně zvracení, nechutenství, úbytku tělesné hmotnosti, průjmu, potratu a v některých případech úhynu. Pokud byly březím samicím makaka jávského podávány dávky kombinace imipenem/sodná sůl cilastatinu (přibližně 100 mg/100 mg/kg/den neboli přibližně 3násobek obvyklé doporučené denní intravenózní dávky u člověka) 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 kancerogenní potenciál kombinace imipenem/cilastatin nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

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

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Před rekonstitucí: 3 roky.

Po rekonstituci:

Naředěné roztoky musí být použity okamžitě. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvičky z bezbarvého skla třídy III s brombutylovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Tento léčivý přípravek se dodává v baleních po 10 injekčních lahvičkách.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce:

Obsah injekční lahvičky se musí přenést do 100 ml vhodného infuzního roztoku (viz body 6.2 a 6.3): injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%). Za výjimečných okolností, kdy nelze z klinických důvodů použít injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), lze místo toho použít roztok glukózy 50 mg/ml (5%).

Navržený postup zahrnuje přidání přibližně 10 ml z celkových 100 ml vhodného infuzního roztoku k prášku v injekční lahvičce. Dobře protřepejte a vzniklou směs přeneste zpět do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SMĚS NENÍ URČENA K PŘÍMÉ INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuzního roztoku, aby se zajistil úplný přenos obsahu injekční lahvičky 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 účinnost přípravku vliv.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Apta Medica Internacional d.o.o.

Likojarjeva 6

1 000 Lublaň

Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/583/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. 8. 2018

Datum posledního prodloužení registrace: 24. 5. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 7. 2022