

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ENAROS 500 mg/500 mg prášek pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg imipenemu (ve formě monohydrátu imipenemu) a 500 mg cilastatinu (ve formě sodné soli cilastatinu).

Pomocné látky se známým účinkem: sodík

Jedna injekční lahvička obsahuje 37,6 mg (1,6 mmol) sodíku ve formě hydrogenuhličitanu sodného).

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

ENAROS je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí od 1 roku (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce
- závažné pneumonie zahrnující nozokomiální a ventilátorovou pneumonii
- infekce vzniklé při a po porodu
- komplikované infekce močových cest
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání

ENAROS lze používat k léčbě pacientů s febrilní neutropenií, u níž existuje podezření, že je způsobena bakteriální infekcí.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytuje ve spojení s některou z výše uvedených infekcí nebo u níž existuje podezření na takovou souvislost.

Je nutné brát v úvahu oficiální doporučení o vhodném použití antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučení pro dávkování přípravku ENAROS představují množství imipenemu/cilastatinu, které má být podáno.

Denní dávka přípravku ENAROS 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 závažné infekce (např. u pacientů s febrilní neutropenií) 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. Má být zvolena celková denní dávka (tj. 2000 mg/2000 mg, 3000 mg/3000 mg nebo 4000 mg/4000 mg), která se obvykle používá u pacientů s normální funkcí ledvin.
2. Z tabulky 1 se zvolí příslušný snížený dávkovací režim podle clearance kreatininu pacienta. Ohledně trvání infuze viz bod 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 h	1000 každých 8 h	1000 každých 6 h
Snížené dávkování (mg) pro pacienty s poruchou funkce ledvin			
$< 90 - \geq 60$	400 každých 6 h	500 každých 6 h	750 každých 8 h
$< 60 - \geq 30$	300 každých 6 h	500 každých 8 h	500 každých 6 h
$< 30 - \geq 15$	200 každých 6 h	500 každých 12 h	500 každých 12 h

Pacienti s clearance kreatininu < 15 ml/min

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

Pacienti na hemodialýze

Při léčbě 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 imipenem/cilastatin má podávat po hemodialýze a v 12hodinových intervalech od ukončení hemodialýzy. Dialyzovaní pacienti, zvláště pacienti se základní chorobou centrálního nervového systému (CNS), mají být pečlivě sledováni; pacientům na hemodialýze se imipenem/cilastatin doporučuje pouze, pokud přínos převáží nad potenciálním rizikem záchvatů křečí (viz bod 4.4).

V současnosti nejsou k dispozici odpovídající údaje pro doporučení použití imipenemu/cilastatinu u pacientů podstupujících peritoneální dialýzu.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace od 1 roku

U pediatrických pacientů od 1 roku 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 pacientů s febrilní neutropenií) byly léčeny dávkou 25 mg/25 mg/kg podávanou každých 6 hodin.

Pediatrická populace do 1 roku

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u dětí do 1 roku.

Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin (sérová hladina kreatininu > 2 mg/dl). Viz bod 4.4.

Způsob podání

Přípravek ENAROS je nutno před podáním rekonstituovat a dále naředit (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Dávku ≤ 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.

Pokyny pro rekonstituci a ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na kterékoli jiné karbapenemové antibiotikum.

Závažná hypersenzitivita (např. anafylaktická reakce, závažná kožní reakce) na kterékoli jiné beta-laktamové antibiotikum (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Při volbě kombinace imipenem/cilastatin k léčbě jednotlivých pacientů 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 selekce 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 kombinací imipenem/cilastatin 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 imipenem/cilastatin objeví, léčbu ihned ukončete. Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou neodkladnou péči.

Funkce jater

Během léčby kombinací imipenem/cilastatin je nutno pečlivě sledovat funkce jater kvůli riziku hepatotoxicity (zvýšení hladin aminotransferáz, 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 je nutné postupovat opatrně. Použití kombinace imipenem/cilastatin není vhodné k léčbě těchto typů infekcí, možné je to však tehdy, pokud byl již patogen prokázán a je o něm známo, že je citlivý nebo pokud existuje 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 kyselina valproová/natrium-valproát 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 infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku se nesmějí podávat.

Meningitida

Kombinace imipenem/cilastatin se nedoporučuje k léčbě meningitidy.

Porucha funkce ledvin

Imipenem/cilastatin se u pacientů se sníženou funkcí ledvin kumulují. 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, má být pacient neurologicky vyšetřen a zahájena antikonvulzivní terapie, pokud již nebyla započata dříve. Jestliže CNS příznaky pokračují, dávka imipenem/cilastatinu musí být snížena nebo podávání přerušeno.

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

Pediatriká populace

Údaje z klinických hodnocení nejsou dostačující pro doporučení kombinace imipenem/cilastatin u dětí mladších než 1 rok nebo u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin (sérová hladina kreatininu > 2 mg/dl). Viz také výše v části Centrální nervový systém.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 37,6 mg sodíku (1,6 mmol) 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 hlášeny generalizované křeče. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, nemají být tyto látky podávány současně.

Při podávání kyseliny valproové současně s karbapenemy bylo hlášeno 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 plazmatických hladin a hladin imipenemu. Pokud se imipenem/cilastatin podával současně s probenecidem, snížilo se vylučování aktivního (nemetabolizovaného) imipenemu močí na přibližně 60 % dávky. Současné podávání imipenemu/cilastatinu a probenecidu zdvojnásobovalo plazmatické hladiny a biologický poločas cilastatinu, nemělo však žádný vliv na vylučování cilastatinu močí.

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.

Imipenem/cilastatin se v těhotenství má 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 kojene dítě vystaveno působení významných množství. Pokud se používání kombinace imipenem/cilastatin považuje za nezbytné, má 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, závrať, somnolence 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 zahrnujících 1 723 pacientů 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), 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 %), erytém v místě injekce (0,4 %) a indurace žíly (0,2 %). Často jsou rovněž hlášena zvýšení sérových hladin aminotransferáz a alkalické fosfatázy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při klinických hodnoceních nebo po uvedení na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence: 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).

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Frekvence</i>	<i>Nežádoucí účinky</i>
Infekce a infestace	Vzácné	pseudomembranózní kolitida, kandidóza
	Velmi vzácné	gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	eozinofilie
	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, závrať, somnolence
	Vzácné	encefalopatie, parestezie, fokální tremor, zkrácená 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, bolest hltnanu
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea

<i>Třída orgánových systémů</i>	<i>Frekvence</i>	<i>Nežádoucí účinky</i>
		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 tkáně	Časté	vyrážka (např. exantematózní)
	Méně časté	kopřivka, svědění
	Vzácné	toxická epidermální nekrolýza, angioedém, Stevensův-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
	Velmi vzácné	hyperhidróza, změny textury kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	polyartralgie, bolest hrudní páteře
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	akutní selhání ledvin, oligurie/anurie, polyurie, změny 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 poškození funkce ledvin.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	pruritus vulvae
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	horečka, lokální bolest a zduření v místě injekce, erytém v místě injekce
	Velmi vzácné	diskomfort v oblasti hrudí, astenie/slabost
Vyšetření	Časté	zvýšení sérových hladin aminotransferáz, zvýšení sérové hladiny alkalické fosfatázy
	Méně časté	pozitivní přímý Coombsův test, prodloužený protrombinový čas, pokles hodnoty hemoglobinu, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení sérové hladiny kreatininu, zvýšení hladiny močoviny v krvi

Pediatrická populace (≥ 3 měsíce)

Ve studiích s 178 pediatrickými pacienty ve věku od 3 měsíců 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 prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48

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 imipenem/cilastatinem 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

Tento přípravek sestává ze dvou složek: imipenemu a sodné soli cilastatinu v hmotnostním poměru 1:1.

Imipenem, rovněž označovaný jako N-formimidoyl-thienamycin, 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 vlastní antibakteriální aktivitu a neovlivňuje antibakteriální aktivitu imipenemu.

Farmakokinetické/ farmakodynamické vztahy

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)
- snížená afinita PBPs k imipenemu
- imipenem je stabilní vůči hydrolýze většinou beta-laktamázy, včetně penicilinázy a cefalosporinázy produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných beta-laktamázy hydrolyzujících karbapenemy. Druhy rezistentní k jiným karbapenemům obecně vykazují korezistenci k imipenemu. Neexistuje žádná cílená zkřížená rezistence mezi imipenemem a látkami z chinolonové, aminoglykosidové, makrolidové a tetracyklinové třídy.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) imipenemu/cilastatinu:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u zvolených druhů lišit podle místa a v čase, přičemž žádoucí jsou místní informace o rezistenci, zejména při léčbě 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.

<u>Běžně citlivé druhy</u>
<u>Grampozitivní aeroby</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)* <i>Staphylococcus</i> koaguláza negativní (citlivý na meticilin) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
<u>Gramnegativní aeroby</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> (dříve <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Grampozitivní anaeroby</u> <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<u>Gramnegativní anaeroby</u> <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.
<u>Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence</u>
<u>Gramnegativní aeroby</u> Komplex <i>Acinetobacter baumannii</i> - <i>calcoaceticus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Přírozně rezistentní druhy</u>
<u>Grampozitivní aeroby</u> <i>Enterococcus faecium</i> <u>Gramnegativní aeroby</u> Některé kmeny komplexu <i>Burkholderia cepacia</i> <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dříve <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dříve <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
<u>Ostatní</u>
<i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

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

**Je použita hraniční koncentrace druhově nespecifická dle EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipenem

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vedla intravenózní infuze imipenemu/cilastatinu podaná během 20 minut k dosažení maximálních plazmatických koncentrací 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 plazmatické koncentrace imipenemu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg byly 17, 39, resp. 66 µg/ml. Při těchto dávkách plazmatické 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 vylučování močí se v několika studiích pohybovalo mezi 5–40 %, přičemž průměrné vylučování bylo 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 plazmě.

Eliminace

Plazmatický 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 stolicí bylo v podstatě nulové.

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

Cilastatin

Absorpce

Maximální plazmatické 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. Průměrné hodnoty plazmatických hladin cilastatinu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg byly 22, 42, resp. 72 µg/ml.

Distribuce

Vazba cilastatinu na lidské sérové proteiny je přibližně 40%.

Biotransformace a eliminace

Plazmatický 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 zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Po jednorázové intravenózní dávce 250 mg/250 mg imipenemu/cilastatinu, se AUC imipenemu u jedinců s lehkou (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; resp. 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; resp. 6,2krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Po jednorázové intravenózní dávce 250 mg/250 mg imipenemu/cilastatinu podané 24 hodin po hemodialýze byly hodnoty AUC imipenemu a cilastatinu 3,7krát, resp. 16,4krát vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Vylučování močí, renální clearance a plazmatická 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).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika imipenemu u pacientů s poruchou funkce 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 jednorázové dávky imipenemu/cilastatinu 500 mg/500 mg podané intravenózně za 20 minut konzistentní s farmakokinetikou předpokládanou u subjektů s lehkou poruchou funkce ledvin, u kterých se změna dávky nepovažuje za nezbytnou. Průměrná hodnota biologického poločasu imipenemu a cilastatinu byla 91±7,0, resp. 69±15 minut. Opakované podání nemělo na farmakokinetiku ani imipenemu, ani cilastatinu vliv, přičemž žádná kumulace 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 40/40 mg/kg/den (bolusová intravenózní injekce) vedla k toxicitě pro matku, včetně zvracení, nechutenství, úbytku tělesné hmotnosti, průjmu, potratů 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 cílem vyhodnotit kancerogenní potenciál kombinace imipenem/cilastatin nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný (E 500)

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců

Po rekonstituci

Po rekonstituci 0,9% roztokem chloridu sodného

Naředěné roztoky mají být použity okamžitě. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nemá přesáhnout 2 hodiny.

Po rekonstituci 5% glukózou

Naředěné roztoky mají být použity okamžitě. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nemá přesáhnout 1 hodinu.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy III, šedá brombutylová pryžová zátka, hliníkový uzávěr s plastovým odtrhovacím víčkem.

Velikost balení: 1, 10, 25 injekčních lahviček

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce

Obsah injekční lahvičky se musí přenést do 100 ml vhodného infuzního roztoku (viz bod 6.2 a 6.3): 0,9% roztoku 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 vhodného infuzního roztoku do injekční lahvičky. Dobře protřepejte a vzniklou směs přeneste do infuzního roztoku.

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 takto připraveného rekonstituovaného roztoku je přibližně 5 mg/ml pro imipenem i cilastatin.

Změna barvy od bezbarvé do žluté nemá na účinnost přípravku vliv.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleous Street, 3011 Limassol, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/058/24-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. 9. 2025

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

9. 9. 2025