

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 500 mg imipenemu ve formě monohydrát imipenemu a 500 mg cilastatinu ve formě sodné soli cilastatinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 1,6 mmol (37,6 mg) 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 Noridem je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 1 rok a starších (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce;
- těžká pneumonie včetně nozokomiální pneumonie a ventilátorové pneumonie;
- infekce vzniklé při a po porodu;
- komplikované infekce močových cest;
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání.

Přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem lze použít k léčbě pacientů s febrilní neutropenií při podezření na bakteriální infekci.

Léčba pacientů s bakteriemií, která se vyskytla v souvislosti s některou z výše uvedených infekcí 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

Doporučené dávkování k přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem představují množství imipenemu/cilastatinu, které má být podáno.

Denní dávka imipenemu/cilastatinu je určena 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 je prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (např. *Pseudomonas aeruginosa*), a velmi závažné infekce (např. u pacientů s febrilní neutropenií) byly léčeny dávkou 1 000 mg/1 000 mg podávanou každých 6 hodin.

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

Maximální celková denní dávka nemá překročit dávku 4 000 mg/4 000 mg denně.

Porucha funkce ledvin

Stanovení snížené dávky pro dospělé s poruchou funkce ledvin:

1. Má být zvolena celková denní dávka (tj. 2 000 mg/2 000 mg, 3 000 mg/3 000 mg nebo 4 000 mg/4 000 mg), která se obvykle používá u pacientů s normální funkcí ledvin.

2. Z tabulky 1 se vybere příslušný snížený dávkovací režim podle clearance kreatininu pacienta. Informace ohledně trvání infuze viz "Způsob podání".

Tabulka 1

Clearance kreatininu (ml/min) je:	Je-li je CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 2 000 mg/den	Je-li je CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 3 000 mg/den	Je-li je CELKOVÁ DENNÍ DÁVKA: 4 000 mg/den
	≥ 90 (normální)	500 každých 6 hodin	1 000 každých 8 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 nemá přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem podat, ledaže by byla do 48 hodin zahájena 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 jsou z oběhu odstraňovány v průběhu hemodialýzy. Pacientovi se má přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem podávat po hemodialýze a ve 12hodinových intervalech časově odstupňovaných od konce hemodialýzy. Dialyzovaní pacienti, zejména pacienti s onemocněním centrálního nervového systému (CNS), mají být pečlivě sledováni; pacientům na hemodialýze se přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem doporučuje pouze tehdy, pokud přínos převáží nad potenciálním rizikem záchvatů křečí (viz bod 4.4).

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení použití přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem u pacientů podstupující peritoneální dialýzu.

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populace ≥ 1 rok

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

Doporučuje se, aby infekce, u nichž je podezření nebo je prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (např. *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 < 1 rok věku

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

Pediatrická populace s poruchou funkce ledvin

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

Způsob podání

Pokyny k rekonstituci a naředění léčivého přípravku před podáním viz body 6.2, 6.3 a 6.6.

Jedna dávka ≤ 500 mg/500 mg má být podána intravenózní infuzí trvající 20 až 30 minut.

Jedna dávka > 500 mg/500 mg má být podána infuzí trvající 40 až 60 minut. U pacientů, u kterých se během infuze objeví nauzea, může být rychlost infuze snížena.

4.3 Kontraindikace

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

Hypersenzitivita na kterékoli jiné karbapenemové antibiotikum.

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Při volbě přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem k léčbě individuálního pacienta má být zohledněna vhodnost použití karbapenemového antibiotika 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 ojediněle fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce. Tyto reakce se častěji vyskytují u jedinců s polyvalentní alergií v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem Imipenem/Cilastatin Noridem je nutno pečlivě vyšetřit předchozí hypersenzitivní reakce na karbapenemy, peniciliny, cefalosporiny, další beta-laktamy a jiné alergeny (viz bod 4.3). Pokud se objeví alergická reakce na přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem, léčbu okamžitě ukončete. **Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou neodkladnou léčbu.**

Funkce jater

V průběhu léčby imipenemem/cilastatinem je nutno pečlivě sledovat funkce jater vzhledem k riziku hepatotoxicity (např. zvýšení hladin aminotransferáz, selhání jater a fulminantní hepatitida).

Použití u pacientů s chorobou jater: u pacientů s již stávajícími poruchami jater je nutno během léčby imipenemem/cilastatinem sledovat jaterní funkce. Úprava dávkování není nutná (viz bod 4.2).

Hematologie

V průběhu léčby imipenemem/cilastatinem 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. Navíc vzhledem k omezené citlivosti specifických patogenů spojených s např. bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání na imipenem/cilastatin je nutno dbát zvýšené opatrnosti. Použití imipenemu/cilastatinu není vhodné k léčbě těchto typů infekcí, pokud již není zdokumentováno, že patogen je citlivý, nebo pokud neexistuje velmi vysoké podezření, že nejpravděpodobnější patogen(y) budou vhodné k léčbě. 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 imipenemu/cilastatinu 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. Je důležité zvážit tuto diagnózu u pacientů, u kterých se během nebo po podání imipenemu/cilastatinu objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutno zvážit přerušení léčby imipenemem/cilastatinem a podávání specifické léčby infekce bakterií *Clostridioides difficile*. Léčivé přípravky, které inhibují peristaltiku, se nesmějí podávat.

Meningitida

Přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem se nedoporučuje k léčbě meningitidy.

Porucha funkce ledvin

Imipenem/cilastatin se u pacientů se sníženou funkcí ledvin kumulují. Pokud není dávka přizpůsobena renálními funkcím, 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 je myoklonická aktivita, stavy zmatenosti nebo záchvaty křečí, zejména při překročení doporučených dávek stanovených 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 kterých může dojít ke kumulaci podaných látek. Proto se zejména u těchto pacientů doporučuje důsledné dodržování doporučených dávkovacích schémat (viz bod 4.2). Antikonvulzivní terapie u pacientů se známým výskytem záchvatu křečí musí pokračovat.

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

Jestliže se vyskytne fokální třes, myoklonus nebo záchvaty křečí, je nutné pacienty neurologicky vyšetřit a zahájit antikonvulzivní terapii, pokud již nebyla zahájena dříve. Jestliže CNS příznaky přetrvávají, dávka přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem musí být snížena nebo podávání přerušeno.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min nemají dostávat přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem, pokud není do 48 hodin zahájena hemodialýza. U pacientů na hemodialýze se přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem doporučuje pouze v případě, že přínos převáží nad potenciálním rizikem záchvatů křečí (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Klinické údaje nejsou dostatečné pro doporučení použití přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem 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 (1,6 mmol) sodíku v jedné 500mg dávce, 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. Tyto léčivé přípravky nemají být podávány současně, pokud potenciální přínos nepřevažuje nad rizikem.

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

Perorální antikoagulancia

Současné podávání antibiotik s warfarinem může zvýšit jeho antikoagulační účinky.

Bylo zaznamenáno mnoho hlášení o zvýšení antikoagulačních účinků perorálně podávaných antikoagulancií včetně warfarinu u pacientů, kteří současně dostávají antibiotika. Riziko se může lišit v závislosti na základní infekci, věku a celkovém stavu pacienta, takže příspěvek antibiotika ke zvýšení INR (international normalised ratio) se těžko hodnotí. Doporučuje se, aby bylo INR během podávání antibiotika s perorálním antikoagulanciem často monitorováno.

Současné podávání přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem a probenecidu vedlo k minimálnímu zvýšení plazmatických koncentrací a plazmatického poločasu imipenemu. Při podávání imipenemu/cilastatinu s probenecidem se vylučování aktivního (nemetabolizovaného) imipenemu močí snížilo přibližně na 60 % dávky. Současné podávání imipenemu/cilastatinu a probenecidu zdvojnásobilo plazmatickou koncentraci a biologický poločas cilastatinu, ale nemělo žádný vliv na vylučování cilastatinu močí.

Pediatrická populace

Interakční studie byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně použití imipenemu/cilastatinu u těhotných žen neexistují žádné adekvátní a dobře kontrolované studie.

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

Přípravek Imipenem/Cilastatin Noridem se má během těhotenství používat pouze tehdy, pokud potenciální přínos převažuje nad potenciálním rizikem pro plod.

Kojení

Imipenem a cilastatin se v malém množství vylučují do mateřského mléka. Po perorálním podání dochází k malé absorpci obou látek. Proto je nepravděpodobné, že by kojené dítě bylo vystaveno působení významných množství. Pokud se použití přípravku Imipenem/Cilastatin Noridem považuje za nezbytné, musí být prospěch kojení zvážen oproti možnému riziku pro dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o potenciálních účincích léčby imipenemem/cilastatinem na fertilitu mužů nebo fertilitu žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. S tímto přípravkem jsou však spojeny některé nežádoucí účinky (jako jsou halucinace, závrať, somnolence a vertigo), které mohou ovlivnit schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických studiích zahrnujících 1 723 pacientů léčených kombinací imipenemem/cilastatinem podávanou intravenózně byly nejčastěji hlášenými systémovými nežádoucími účinky, které alespoň pravděpodobně souvisely 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 nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky byly flebitida/tromboflebitida (3,1 %), bolest v místě injekce (0,7 %), erytém v místě injekce (0,4 %) a indurace žil (0,2 %). Často jsou rovněž hlášena zvýšení sérových hladin aminotransferáz a alkalické fosfatázy.

V klinických studiích nebo po uvedení na trh byly hlášeny následující nežádoucí účinky.

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).

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

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
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, zkrslá chuť
	Velmi vzácné	zhoršení onemocnění myastenia 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 nauzea a/nebo zvracení související s léčbou imipenemem/cilostatinem vyskytují častěji u pacientů s granulocytopenií než u pacientů bez ní.
	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 a nezaměňovat s hematurií) Role imipenemu/cilostatinu ve změnách funkce ledvin je obtížné hodnotit, 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 indurace v místě injekce, erytém v místě injekce
	Velmi vzácné	nepříjemné pocity na hrudi, astenie/slabost
Vyšetření	Časté	Zvýšení hladin sérových aminotransferáz, zvýšení hladiny sérové alkalické fosfatázy
	Méně časté	pozitivní přímý Coombsův test, prodloužený protrombinový čas, pokles hemoglobinu, zvýšení hladiny sérového bilirubinu, zvýšení hladiny sérového kreatininu, zvýšení hladiny močoviny v krvi

Pediatrická populace (≥ 3 měsíce)

Ve studiích se 178 pediatrickými pacienty \geq ve věku 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

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování, které se mohou objevit, jsou konzistentní s profilem nežádoucích účinků; mohou zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, třes, nauzeu, zvracení, hypotenzi a bradykardii. O léčbě předávkování imipenemem/cilastatinem nejsou k dispozici žádné specifické informace. Imipenem a sodná sůl cilastatinu jsou dialyzovatelné. 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 Noridem sestává ze dvou složek: imipenemu a sodné soli cilastatinu v hmotnostním poměru 1:1.

Imipenem, označovaný také jako N-formimidoylthienamycin, je semisyntetický derivát 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 v ledvinách, který metabolizuje a inaktivuje imipenem. Nemá vlastní antibakteriální aktivitu a neovlivňuje antibakteriální aktivitu imipenemu.

Vztah farmakokinetiky/farmakodynamiky (PK/PD)

Podobně jako u jiných beta-laktamových 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).
- Snížená afinita PBPs k imipenemu.

- Imipenem je stabilní vůči hydrolýze většinou beta-laktamázy, včetně penicilinázy a cefalosporinázy produkovaných gram pozitivními a gram negativními 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 imipenem a látkami z chinolonové, aminoglykosidové, makrolidové a tetracyklinové třídy.

Hraniční hodnoty

- Hraniční hodnoty MIC dle EUCAST pro imipenem k odlišení citlivých (S) patogenů od patogenů rezistentních (R) jsou následující (v. 14.0, platné od 1. 1. 2024):
- *Enterobacterales* (kromě *Morganellaceae*): $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$.
- *Enterobacterales*¹ (*Morganellaceae*): $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$.
- *Pseudomonas* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.²: odvozeno z citlivosti na cefoxitin
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Streptokoky* A, B, C, G: Citlivost streptokoků skupin A, B, C a G ke karbapenemům se odvozuje od citlivosti na benzylpenicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Skupina viridujících streptokoků: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$. Ne pro meningitidu (meropenem je jediným karbapenemem používaným k léčbě meningitidy).
- *Moraxella catarrhalis*³: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: nedostatečné důkazy.
- *Neisseria meningitidis*: Hraniční hodnoty citlivosti pro závažné systémové infekce způsobené *N. meningitidis* (meningitida se septikemií nebo bez ní) byly stanoveny pouze pro meropenem.
- *Bacteroides* spp.: $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Prevotella* spp.⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Fusobacterium necrophorum*⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Clostridium perfringens*⁴: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Cutibacterium acnes*⁴: $S \leq 0,3 \text{ mg/l}$, $R > 0,3 \text{ mg/l}$
- *Bacillus* spp.: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Burkholderia pseudomallei*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$

¹ Nízká aktivita imipenemu vůči *Morganella morganii*, *Proteus* spp. a *Providencia* spp. vyžaduje vyšší expozici imipenemu.

² Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozena z citlivosti na cefoxitin.

³ Rezistentní izoláty jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikace a výsledek testu antimikrobiální citlivosti každého takového izolátu musí být potvrzeny a izolát musí být odeslán do referenční laboratoře.

⁴ Izoláty citlivé na benzylpenicilin lze bez dalšího testování označit za citlivé na všechny beta-laktamy s hraničními hodnotami citlivosti (včetně těch s poznámkou). Izoláty rezistentní k benzylpenicilinu mají být testovány na citlivost k jednotlivým látkám.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u zvolených druhů geograficky a časově lišit a místní informace o rezistenci jsou žádoucí, 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 infekcí sporná.

Běžně citlivé druhy:
Gram pozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilin)*
<i>Staphylococcus koaguláza negativní</i> (citlivý na meticilin)

<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina viridujících streptokoků
Gramnegativní aeroby:
<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>
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 nichž může být problémem získaná rezistence:
Gramnegativní aeroby:
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> komplex
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Přírozně rezistentní druhy:
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativní aeroby:
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>)
Další:
<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 hodnota druhově nespecifická dle EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipenem

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vedla intravenózní infuze imipenemu/cilastatinu podaná po dobu 20 minut k dosažení maximálních plazmatických koncentrací imipenemu v rozmezí 12 až 20 mikrogramů/ml při dávce 250 mg/250 mg, 21 až 58 mikrogramů/ml při dávce 500 mg/500 mg a 41 až 83 mikrogramů/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 a 66 mikrogramů/ml. Při těchto dávkách klesají plazmatické koncentrace imipenemu pod 1 mikrogram/ml nebo méně za čtyři až šest hodin.

Distribuce

Vazba imipenemu na lidské sérové proteiny je přibližně 20 %.

Biotransformace

Při samostatném podání je imipenem metabolizován v ledvinách dehydropeptidázou-I. Individuální vylučování močí se pohybovalo od 5 do 40 %, přičemž v několika studiích bylo průměrné vylučování 15–20 %.

Cilastatin je specifický inhibitor enzymu dehydropeptidázy-I a účinně inhibuje metabolizaci imipenemu, takže současné podávání imipenemu a cilastatinu umožňuje dosáhnout terapeutických antibakteriálních koncentrací imipenemu jak v moči, tak i 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 mikrogramů/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 a eliminace imipenemu stolicí byla v podstatě nulová.

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

Cilastatin

Absorpce

Maximální plazmatické koncentrace cilastatinu po 20minutové intravenózní infuzi imipenemu/cilastatinu se pohybovaly v rozmezí 21–26 mikrogramů/ml při dávce 250 mg/250 mg, 21–55 mikrogramů/ml při dávce 500 mg/500 mg a 56–88 mikrogramů/ml při dávce 1 000 mg/1 000 mg. Průměrná maximální hodnoty plazmatické koncentrace cilastatinu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg byly 22, 42 a 72 mikrogramů/ml.

Distribuce

Vazba cilastatinu na lidské sérové proteiny je přibližně 40%.

Biotransformace a eliminace Plazmatický poločas cilastatinu je přibližně jedna hodina. Přibližně 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 koncentrace 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 plocha pod křivkou (AUC) imipenemu zvýšila 1,1krát; 1,9krát a 2,7krát u subjektů s lehkou (clearance kreatininu (CrCL) 50-80 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 ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), přičemž AUC cilastatinu se u subjektů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšily 1,6krát; 2,0krát a 6,2krát ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Po jednorázové intravenózní dávce imipenemu/cilastatinu 250 mg/250 mg podané 24 hodin po hemodialýze byly AUC pro imipenem a cilastatin 3,7krát, resp. 16,4krát vyšší ve srovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Vylučování močí, renální clearance a plazmatická clearance imipenemu a cilastatinu se snižují s klesající funkcí ledvin po intravenózním podání imipenemu/cilastatinu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutná úprava dávky (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Farmakokinetika imipenemu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla stanovena. Vzhledem k omezenému rozsahu jaterního metabolismu imipenemu se nepředpokládá, že by jeho farmakokinetika byla ovlivněna poruchou funkce jater. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater nedoporučuje žádná úprava dávky (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Průměrná clearance (CL) a distribuční objem (V_{dss}) imipenemu byly u pediatrických pacientů (3 měsíce až 14 let) přibližně o 45 % vyšší než u dospělých. 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 25 mg/25 mg/kg imipenemu/cilastatinu 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 jejich věku) odpovídala farmakokinetika jednorázové dávky imipenemu/cilastatinu podané intravenózně během 20 minut farmakokinetice očekávané u osob s lehkou poruchou funkce ledvin, u kterých se změna dávky nepovažuje za nezbytnou. Průměrná hodnota biologického poločasu imipenemu a cilastatinu byla 91 ± 7,0 minut a 69 ± 15 minut. Opakované podání nemělo žádný vliv na farmakokinetiku imipenemu ani cilastatinu a nebyla pozorována žádná kumulace imipenemu/cilastatinu (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 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 nefrotoickým účinkům imipenemu u králíků a opic. Dostupné důkazy naznačují, že cilastatin blokuje nefrotoxicitu tím, že brání vstupu imipenemu do tubulárních buněk.

Teratologická studie na březích samicích makaka jávského, kterým byla podáván imipenem a sodná sůl cilastatinu v dávkách 40 mg/40 mg/kg/den (bolusová intravenózní injekce), vedla k toxicitě pro matku, včetně krvácení, nechutenství, úbytku tělesné hmotnosti, průjmu, potratu a v některých případech k úhynu. Při podávání dávek imipenemu a sodné soli cilastatinu (přibližně 100 mg/100 mg/kg/den nebo přibližně trojnásobek obvyklé doporučené denní intravenózní dávky u člověka) březím samicím makaka jávského při rychlosti intravenózní infuze, která napodobovala klinické použití u lidí, byla zaznamenána minimální intolerance matek (občasná emeze), žádné úhyny matek, žádný důkaz teratogenity, ale v porovnání s kontrolními skupinami došlo ke zvýšení ztráty embryí (viz bod 4.6).

Dlouhodobé studie na zvířatech, které hodnotí karcinogenní potenciál imipenemu a cilastatinu, nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek je chemicky inkompatibilní s laktátem a nemá se rekonstituovat roztoky obsahujícími laktát. Lze je však podávat do i.v. systému, kterým se infunduje laktátový roztok. Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci:

Zředěné roztoky musí být použity okamžitě. Časový interval mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nemá přesáhnout dvě hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Rekonstituovaný roztok: Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

20ml injekční lahvička ze skla třídy III opatřená brombutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím plastovým víčkem.

Léčivý přípravek je dodáván v baleních po 1 injekční lahvičce, 10 injekčních lahvičkách a 25 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce:

Obsah jedné injekční lahvičky musí být převeden 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 něj použít 5% roztok glukózy.

Doporučený postup zahrnuje přidání přibližně 10 ml příslušného infuzního roztoku do injekční lahvičky. Dobře protřepejte a výslednou směs přeneste do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SMĚS NENÍ URČENA K PŘÍMÉ INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuzního roztoku, aby byl zajištěn úplný přenos obsahu injekční lahvičky do infuzního roztoku. Výslednou směs je třeba protřepávat, dokud nebude čirá.

Koncentrace rekonstituovaného roztoku po výše uvedeném postupu je přibližně 5 mg/ml jak u imipenemu, tak i cilastatinu.

Infuzní roztok připravený k použití je třeba před použitím vizuálně zkontrolovat. Mají se používat pouze číré roztoky prakticky bez částic.

Změny barvy, od číré po žlutou, nemají vliv na účinnost.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/004/25-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

14. 10. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 10. 2025