

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego (530,1 mg) oraz 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny (530,7 mg).

Każda fiolka zawiera również 37,5 mg (1,63 mmol) sodu.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6) roztwór zawiera 5 mg/ml imipenemu i 5 mg/ml cylastatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do bladożółtej.

### 4. SZCZEGÓLWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

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

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

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

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma należy ustalać na podstawie rodzaju i ciężkości zakażenia, wyizolowanego patogenu(ów), czynności nerek i masy ciała pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

#### Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $>70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) zalecane są następujące schematy dawkowania:

500 mg + 500 mg co 6 godzin

lub

1000 mg + 1000 mg co 8 godzin lub co 6 godzin.

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

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeśli:

- klirens kreatyniny wynosi  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz tabela 1)

lub

- masa ciała wynosi  $<70$  kg. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów o masie ciała  $<70$  kg wylicza się z następującego wzoru:

$$\frac{\text{Rzeczywista masa ciała [kg]} \times \text{dawka standardowa}}{70 \text{ [kg]}}$$

Nie należy przekraczać maksymalnej całkowitej dawki dobowej wynoszącej 4000 mg + 4000 mg.

#### Niewydolność nerek

Określanie zmniejszonej dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

Tabela 1: Zmniejszona dawka u dorosłych z zaburzoną czynnością nerek i masą ciała  $\geq 70$  kg\*

Całkowita dawka dobową u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (mg/dobę)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
	dawka w mg (przerwy w godz.)		
2000 + 2000	500 + 500 (8)	250 + 250 (6)	250 + 250 (12)
3000 + 3000	500 + 500 (6)	500 + 500 (8)	500 + 500 (12)**
4000 + 4000	750 + 750 (8)	500 + 500 (6)	500 + 500 (12)**

\* U pacjentów o masie ciała  $<70$  kg należy proporcjonalnie zmniejszyć dawkę leku. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów o masie ciała  $<70$  kg można wyliczyć, dzieląc rzeczywistą masę ciała pacjenta (w kg) przez 70 kg i mnożąc wynik przez wielkość odpowiedniej dawki zgodnej ze wskazaniami podanymi w tabeli 1.

\*\* Jeśli dawkę 500 mg + 500 mg stosuje się u pacjentów z klirensiem kreatyniny 6 do 20 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, może zwiększać się ryzyko drgawek.

#### Pacjenci z klirensiem kreatyniny $<5$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Nie należy tym pacjentom podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin.

#### Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawanych dializom, z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, zaleca się podawanie takich dawek leku, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 6-20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (patrz tabela 1).

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

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

#### Niewydolność wątroby

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

#### Dzieci w wieku $\geq 1$ roku

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

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

#### Dzieci w wieku $< 1$ roku

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

#### Dzieci z zaburzeniem czynności nerek

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

#### Sposób podawania

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów.
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężkie reakcje skórne) na jakiegokolwiek inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny lub cefalosporyny).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

### Ogólne

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

### Nadwrażliwość

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

### Czynność wątroby

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

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

### Hematologia

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

### Spektrum przeciwbakteryjne

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

### Interakcje z kwasem walproinowym

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

### *Clostridium difficile*

Notowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, związane ze stosowaniem imipenemu z cylastatyną oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Zapalenie okrężnicy może mieć różny przebieg – od zaburzeń lekkich do zagrażających życiu. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenemem z cylastatyną (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy rozważyć zakończenie stosowania imipenemu z cylastatyną oraz podanie leków

działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

#### Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

#### Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie masy ciała i czynności nerek. Obserwowano to najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Wskazane jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania, szczególnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.

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

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

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych Imipenem + Cilastatin Polpharma jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

#### Stosowanie u dzieci

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

Imipenem + Cilastatin Polpharma 500 mg + 500 mg zawiera 37,5 mg (1,63 mmol) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

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

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

#### *Doustne leki przeciwzakrzepowe*

Stosowanie antybiotyków jednocześnie z warfaryną może spowodować nasilenie jej działania przeciwzakrzepowego.

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

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

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

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

W badaniach na małpach wykazano toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

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

##### Karmienie piersią

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

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach klinicznych, prowadzonych z udziałem 1 723 pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną, podawanymi dożylnie, do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej przypuszczalnie związane z leczeniem, należały: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), hipotensja (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%), senność

(0,2%). Najczęściej zgłaszane miejscowe działania niepożądane, to zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) oraz zgrubienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy zasadowej w surowicy.

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

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Zdarzenie</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	Rzadko	rzekomobloniaste zapalenie okrężnicy, kandydoza
	Bardzo rzadko	zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	eozynofilia
	Niezbyt często	pancytopenia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, trombocytoza
	Rzadko	agranulocytoza
	Bardzo rzadko	niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne, w tym omamy i stany dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	drgawki, mioklonie, zawroty głowy, senność
	Rzadko	encefalopatia, parestezje, drzenie ogniskowe, zmiana smaku
	Bardzo rzadko	nasilenie objawów miastonii, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	utrata słuchu
	Bardzo rzadko	zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	sinica, tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	hipotensja
	Bardzo rzadko	uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	duszność, hiperwentylacja, ból gardła

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności; Nudności i (lub) wymioty związane z zastosowaniem imipenemu z cylastatyną występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u innych pacjentów leczonych tym lekiem.
	Rzadko	przebarwienia zębów i (lub) języka
	Bardzo rzadko	krwotoczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, zgaga, zapalenie języka, przerost brodawek języka, wzmożone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	piorunujące zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka (np. osutkowa)
	Niezbyt często	pokrzywka, świąd
	Rzadko	martwica toksyczno-rozpływna naskórka, obrzęk naczyń ruchomy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
	Bardzo rzadko	nadmierna potliwość, zmiany struktury skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	bóle wielostawowe, ból kręgosłupa piersiowego
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz lub bezmocz, wielomocz, zmiana zabarwienia moczu (nieszkodliwa, nie mylić z krwimoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma w odniesieniu do czynności nerek, ponieważ zazwyczaj stwierdzano obecność czynników predysponujących do wystąpienia azotemii przednerkowej lub zaburzeń czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	gorączka, ból oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	dyskomfort w klatce piersiowej, astenia lub osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy
	Niezbyt często	dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia mocznika azotowego we krwi

*Dzieci (w wieku  $\geq 3$  miesięcy)*

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

#### 4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, które mogą wystąpić, są zgodne z profilem działań niepożądanych; mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, hipotensja, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania imipenemu z cylastatyną. Imipenem z solą sodową cylastatyny ulegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tego zabiegu w przypadku przedawkowania.

### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

#### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy  
**Kod ATC:** J01D H51

##### Mechanizm działania

Imipenem + Cilastatin Polpharma zawiera dwa składniki: imipenem i sól sodową cylastatyny w stosunku wagowym 1:1.

Imipenem, znany także jako N-formimidodiotienamycyna, jest półsyntetyczną pochodną tienamycyny, macierzystego związku wytwarzanego przez bakterię nitkowatą *Streptomyces cattleya*.

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

Cylastatyna w postaci soli sodowej jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego i unieczynnającego imipenem.

Cylastatyna nie wykazuje wewnętrznej aktywności przeciwbakteryjnej ani nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

##### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

##### Mechanizm oporności

Oporność na imipenem może rozwijać się w następujących mechanizmach:

- zmniejszenia przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (z powodu zmniejszonego wytwarzania puryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórki w wyniku działania pompy błonowej (wyptywowej)
- zmniejszenia powinowactwa PBP do imipenemu
- imipenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym penicylinazy i cefalosporynazy wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy odporne na działanie innych karbapenemów na ogół są jednocześnie odporne na imipenem. Nie stwierdza się oporności krzyżowej typu „target-based” między imipenemem a lekami należącymi do grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin.

### Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) imipenemu, określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), oddzielające drobnoustroje wrażliwe (S) od opornych (R), są następujące (w. 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup>: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*<sup>2</sup>: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*<sup>3</sup>: określone na podstawie wrażliwości na cefoksytynę
- *Enterococcus spp.*: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grupy A, B, C i G została określona na podstawie wrażliwości na penicylinę
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup>: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Inne paciorkowce<sup>4</sup>: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup>: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup>: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: brak wystarczających dowodów na to, że *Neisseria gonorrhoeae* jest odpowiednim celem dla imipenemu
- Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Beztlenowe bakterie Gram-ujemne: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem<sup>5</sup>: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

<sup>1</sup> *Proteus* i *Morganella species* uważane są za patogeny stanowiące niezbyt odpowiedni cel dla imipenemu.

<sup>2</sup> Wartości graniczne dla *Pseudomonas* odnoszą się do leczenia polegającego na częstym podawaniu dużych dawek leku (1 g co 6 godzin).

<sup>3</sup> Wrażliwość gronkowców na karbapenemy określono na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

<sup>4</sup> Szczepy, dla których wartość MIC przewyższa wartość graniczną, występują bardzo rzadko lub dotychczas nie zostały odnotowane. Testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości na antybiotyki każdego takiego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie uzyska się dowodów skuteczności klinicznej wobec potwierdzonych izolatów, których wartość MIC przewyższa aktualną wartość graniczną, izolaty te należy uważać za oporne.

<sup>5</sup> Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały wyznaczone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych; są one niezależne od rozkładu wartości MIC poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko do gatunków niewymienionych w wykazie wartości granicznych stężeń związanych z gatunkiem lub w przypisach.

### Wrażliwość

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

<b>Gatunki zwykle wrażliwe</b>
<b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)*
<i>Staphylococcus koagulazo-ujemny</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Grupa <i>Streptococcus viridans</i> (paciorkowiec zieleniący)
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Gram-dodatnie bakterie beztlenowe</b>
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **
<b>Gram-ujemne bakterie beztlenowe</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
Grupa <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>
<b>Gatunki o oporności nabytej</b>
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Gatunki z opornością wrodzoną</b>
<b>Gram-dodatnie bakterie tlenowe</b>
<i>Enterococcus faecium</i>
<b>Gram-ujemne bakterie tlenowe</b>
Niektóre szczepy <i>Burkholderia cepacia</i> (dawniej <i>Pseudomonas cepacia</i> )
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dawniej <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dawniej <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Inne</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

\* Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na imipenem z cylastatyną.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Imipenem

#### *Stężenie w osoczu*

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

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm i eliminacja*

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

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

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

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

### Cylastatyna

#### *Stężenie w osoczu*

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

#### *Dystrybucja*

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

#### *Metabolizm i eliminacja*

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około 1 godziny. Około 70–80% podanej dawki cylastatyny wydalane było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania imipenemu z cylastatyną. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% lek wydalany był w postaci metabolitu N-acetylowego, którego działanie hamujące aktywność

dehydropeptydazy jest porównywalne z działaniem cylastatyny. Aktywność dehydropeptydazy-I w nerkach powraca do normy wkrótce po eliminacji cylastatyny z krwiobiegu.

#### Niewydolność nerek

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

#### Niewydolność wątroby

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Osoby w podeszłym wieku

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawajskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc./dobę

(wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawajskich imipenemu z solą sodową cylastatyny [w dawce wynoszącej około (100 mg + 100 mg/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi] w dożylnej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących oceny potencjału karcinogennego imipenemu z cylastatyną.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Wodorowęglan sodu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Występuje niezgodność chemiczna produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma z mleczanami i z tego względu do przygotowania preparatu nie należy stosować roztworów zawierających mleczały. Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Polpharma można jednak podawać przez zestaw do stosowania dożylnego, przez który podawany jest roztwór zawierający mleczały. Produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma nie należy mieszać z innymi antybiotykami ani dodawać do innych antybiotyków.

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

*W zamkniętym opakowaniu*  
2 lata.

*Po rekonstytucji*  
Zużyć bezpośrednio po rekonstytucji.

*Zgodność i stabilność*  
Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i farmaceutyczną, produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Polpharma należy podawać jako świeżo przygotowany roztwór, z 0,9% roztworem chlorku sodu jako rozpuszczalnikiem.

W celu zapoznania się ze szczególnymi środkami ostrożności dotyczącymi przygotowania leku do stosowania, patrz punkt 6.6.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać fiolkę (butelkę do infuzji) w tekturowym pudełku.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 22 ml, z korkiem z gumy chlorobutylowej i zestawem zawierającym osłonę na igłę, wieczko i pierścień uszczelniający.

Wielkość opakowania: 1 fiolka 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny, w tekturowym pudełku.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 30 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutylowej i polipropylenowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 1 fiolka 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny, w tekturowym pudełku;  
10 fiolek 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny, w tekturowym pudełku.

Butelka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutylowej i polipropylenowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 1 butelka 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny, w tekturowym pudełku;  
10 butelek 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny, w tekturowym pudełku.

## 6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

### *Przygotowanie roztworu do podania dożylnego*

W poniższej tabeli przedstawiono informacje przydatne podczas rozpuszczania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma w celu przygotowania roztworu do podawania dożylnego. Jako rozpuszczalnika zaleca się zastosowanie 0,9% roztworu chlorku sodu do infuzji dożylnych.

Moc	Objętość dodanego rozpuszczalnika (0,9% roztwór chlorku sodu) (ml)	Przybliżone stężenie imipenemu (mg/ml)
Imipenem + cylastatyna 500 mg + 500 mg	100	5

### *Dodawanie produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Polpharma w fiolce do worka z roztworem do infuzji*

1. Przed zastosowaniem upewnić się, że w proszku nie znajduje się żadne ciało obce oraz że uszczelka między nakrętką i fiolką jest w stanie nienaruszonym.
2. Usunąć nakrętkę przekręcając i ciągnąc do momentu złamania uszczelki
3. Kaniulę umieścić w otworze wlewowym worka do infuzji. Przyciskać osłonkę kaniuli do fiolki do momentu usłyszenia pstryknięcia.
4. Trzymać fiolkę w pozycji pionowej i kilka razy ucisnąć worek do infuzji, aby 2/3 fiolki zostało napełnione rozpuszczalnikiem (0,9% roztworem chlorku sodu). Potrząsać fiolką do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku.

5. Odwrócić fiolkę i uciskając worek do infuzji przelać zawartość fiołki z powrotem do worka do infuzji.

Krok 4. i 5. należy powtarzać do momentu całkowitego opróżnienia fiołki.

6. Część etykiety znajdującej się na fiołce można usunąć i przytwierdzić do worka do infuzji.

Butelkę można usunąć lub pozostawić na worku do infuzji.

#### **Przygotowanie roztworu do podania dożylnego (fiołka 30 ml)**

W poniższej tabeli przedstawiono informacje przydatne podczas rozpuszczania produktu leczniczego

Imipenem + Cilastatin Polpharma do infuzji dożylnej. Moc	Objętość dodanego rozpuszczalnika (0,9% roztwór chlorku sodu) (ml)	Przybliżone stężenie imipenemu (mg/ml)
Imipenem + cylastatyna 500 mg + 500 mg	100	5

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego należy wykonać w odpowiednich warunkach i środowisku.

Zawartość fiołki należy rozpuścić i przenieść do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkt *Zgodność i stabilność* ). Zalecana procedura jest następująca:

1. Przed zastosowaniem upewnić się, że w proszku nie znajduje się żadne ciało obce oraz że uszczelka między nakrętką i fiołką jest w stanie nienaruszonym.
2. Usunąć nakrętkę przekręcając i ciągnąc do momentu złamania uszczelki
3. Do fiołki należy dodać około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiołkę należy silnie wstrząsnąć.
4. Uzyskaną mieszaninę przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

5. Krok 3. i 4. należy powtórzyć

**UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.**

6. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

**Przed podaniem przygotowany roztwór należy obejrzeć, czy nie występują w nim cząstki lub przebarwienia. Różnice zabarwienia (od roztworu bezbarwnego do żółtego) nie wpływają na siłę działania produktu.**

**Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu oraz fiołkę należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.**

Po rekonstytucji

Produkt należy natychmiast zużyć.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17901

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

2011-03-02

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2011-11-18