

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem/Cilastatin ACIC, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera imipenem jednowodny, co odpowiada 500 mg imipenemu bezwodnego, cylastatynę sodu, co odpowiada 500 mg cylastatyny oraz 32,15 mg (1,40 mmol) sodu.

Substancje pomocnicze o uznanym działaniu:

Każda fiolka zawiera sodu wodorowęglan, co odpowiada około 0,24 mmol sodu (5,47 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Całkowita zawartość sodu w fiolce: 1,64 mmol (37,62 mg)

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Krystaliczny proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC wskazany jest do leczenia następujących zakażeń u dorosłych i dzieci po ukończeniu 1 roku życia i starszych (patrz punkt 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 śród- i poporodowe
- powikłane zakażenia układu moczowego
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC można stosować w pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

Leczenie pacjentów z bakteriami, 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

4.2 Dawkowanie oraz sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dobową dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC należy ustalić na podstawie rodzaju i ciężkości zakażenia, wyizolowanego patogenu(ów), czynności nerek oraz masy ciała pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli i młodzież U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny > 90 ml/min) zaleca się następujące schematy dawkowania:

500 mg + 500 mg co 6 godzin lub
1000 mg + 1 000 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 dawki 1000 mg + 1000 mg, co 6 godzin.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeżeli klirens kreatyniny wynosi ≤ 90 ml/min (patrz tabela 1)

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), stosowana 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 dożylniej podano w punkcie Sposób podawania.

Klirens kreatyniny [ml/min]	Jeśli CAŁKOWITA DAWKA DOBOWA wynosi:		
	2000 mg/dobę	3000 mg/dobę	4000 mg/dobę
≥ 90 (prawidłowy)	500 mg co 6 h	1000 mg co 6 h	1000 mg co 6 h
Zmniejszenie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:			
<90 - ≥ 60	400mg co 6 h	500mg co 6 h	750mg co 8 h
<60 - ≥ 30	300mg co 6 h	500mg co 8 h	500mg co 6 h
<30 - ≥ 15	200mg co 6 h	500mg co 12 h	500mg co 12 h

Pacjenci z klirensiem kreatyniny w surowicy ≤ 15 ml/min

Nie należy tym pacjentom podawać produktu Imipenemu/Cilastatin ACIC, chyba że w ciągu kolejnych 48 godzin będą poddawani hemodializie.

Pacjenci hemodializowani

U pacjentów poddawanych dializom, z klirensiem kreatyniny ≤ 15 ml/min zaleca się podawanie takich dawek produktu leczniczego, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjentowi należy podać produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC 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 produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z zastosowania produktu leczniczego przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

Obecnie dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Niewydolność wątroby

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

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

Dzieci

Dzieci ≥ 1 roku życia

U dzieci \geq jednego roku życia zalecana dawka wynosi 15 + 15 lub 25 + 25 mg/kg mc., co 6 godzin.

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 dawkę 25 + 25 mg/mc. , co 6 godzin.

Dzieci w wieku < 1 roku życia

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić podawanie u dzieci poniżej jednego roku życia.

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dl). Patrz: punkt 4.4.

Sposób podawania

Przed podaniem produktu Imipenem/Cilastatin ACIC należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6). Każdą dawkę ≤ 500 mg + 500 mg należy podawać w infuzji dożylną trwającą od 20 do 30 minut. Każdą dawkę > 500 mg + 500 mg należy podawać w infuzji trwającej od 40 do 60 minut. Jeśli podczas podawania u pacjentów wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość infuzji.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) na którykolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (np. penicyliny lub cefalosporyny)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące

Ogólne

Wybierając imipenem z cylaostatyną 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 właściwe leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju bakterii opornych na karbapenemy.

Nadwrażliwość

U pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi odnotowano występowanie ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Takie reakcje częściej występują u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Imipenem/Cilastatin ACIC należy przeprowadzić dokładny wywiad, 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 produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC, należy natychmiast przerwać leczenie. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest wdrożenie natychmiastowego leczenia.**

Czynność wątroby

Ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby) w trakcie leczenia imipenemem z cylastatyną należy ściśle monitorować czynność wątroby. Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby w trakcie stosowania imipenemu z cylastatyną należy ściśle kontrolować czynność wątroby. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (patrz punkt 4.2).

Hematologia

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

Spektrum przeciwbakteryjne

Zwłaszcza w stanach zagrożenia życia, przed podjęciem próby leczenia empirycznego należy wziąć pod uwagę spektrum przeciwbakteryjnego działania imipenemu z cylastatyną. 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 właściwe do leczenia tych zakażeń, chyba że udokumentowano już rodzaj drobnoustroju chorobotwórczego i wiadomo, że jest on wrażliwy na ten antybiotyk albo jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustrój(oje) wywołujący zakażenie będzie wrażliwy na leczenie. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenia wywołał *MRSA*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie odpowiedniego leku przeciw *MRSA*. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenia wywołał *Pseudomonas aeruginosa*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego (patrz punkt 4.1).

Interakcje z kwasem walproinowym

Niezaleca się jednoczesnego stosowania imipenemu z cylastatyną z kwasem walproinowym lub walproinianem sodu (patrz punkt 4.5).

Clostridium difficile

Odnotowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, o przebiegu od łagodnego do zagrażającego, związane ze stosowaniem imipenemu z cylastatyną oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie stosowania imipenemu z cylastatyną oraz podanie leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowych

Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowych.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano przypadki działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Takie przypadki odnotowano najczęściej u pacjentów z chorobami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Szczególnie u tych pacjentów ważne jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania, (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe. U dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych, albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki.

W przypadku wystąpienia ogniskowego drżenia, mioklonii lub drgawek, pacjentów należy poddać ocenie neurologicznej oraz zastosować leczenie przeciwdrgawkowe, o ile wcześniej nie zostało ono wdrożone. W przypadku utrzymujących się objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC lub przerwać leczenie. Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jeżeli w ciągu następnych 48 godzin nie będą poddani hemodializie. U pacjentów hemodializowanych produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC jest

zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego zastosowania przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić stosowanie produktu Imipenem/Cilastatin IV ACIC u dzieci w wieku poniżej jednego rok życia lub u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy > 2 mg/dl). Należy zapoznać się także z informacjami w części Ośrodkowy układ nerwowy.

Ten produkt leczniczy zawiera 1,64 mmoli (lub ok. 37,62 mg) sodu w fiołce. 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 gancyklowir i produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC odnotowano występowanie uogólnionych drgawek. Tych produktów leczniczych nie należy stosować jednocześnie, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

Po jednoczesnym podaniu z karbapenemami obserwowano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu poniżej dawek terapeutycznych. Zmniejszone stężenie kwasu walproinowego może prowadzić do niekontrolowanych drgawek; dlatego nie jest zalecane jednoczesne podawanie imipenemu i kwasu walproinowego/walproinianu sodu; należy rozważyć stosowanie alternatywnych leków przeciwbakteryjnych lub leczenia przeciwdrgawkowego (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Jednoczesne podawanie antybiotyków i warfaryny może nasilać działanie przeciwzakrzepowe działanie warfaryny. U pacjentów, którzy jednocześnie przyjmowali leki przeciwbakteryjne odnotowane liczne przypadki zwiększonego działania przeciwzakrzepowego doustnych leków przeciwzakrzepowych takich jak warfaryna. Ryzyko to może zmieniać się w zależności od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta. Wpływ antybiotyku na zwiększenie współczynnika protrombiny, INR (ang. *international normalised ratio*) jest trudny do oceny. Zaleca się, aby podczas i po zakończeniu podawania antybiotyku i doustnych leków przeciwzakrzepowych monitorować często wartości INR.

Jednoczesne stosowanie imipenemu z cylastatyną i probenecydu powodowało minimalne zwiększenie stężenia w osoczu oraz wydłużenie okresu półtrwania imipenemu. Podczas równoczesnego stosowania imipenemu z cylastatyną i probenecydu wydalanie z moczem czynnej (niemetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Przy jednoczesnym podawaniu imipenemu z cylastatyną i probenecydu stężenie w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny podwoiły się, jednak nie zmieniła się jej ilość wydalona z moczem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak dokładnych i kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu i cylastatyny u kobiet w ciąży. Badania na małpach wykazały toksyczny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla ludzi nie jest znane. Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy potencjalne korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Po podaniu doustnym zaobserwowano niewielkie wchłanianie obu składników. Dlatego, wydaje się mało prawdopodobne, aby dziecko karmione piersią przyjmowało ich znaczące ilości. Jeżeli stosowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC uznaje się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do potencjalnego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących potencjalnego wpływu leczenia imipenem z cylastatyną na płodność u mężczyzn lub kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Jednak pewne działania niepożądane (takie jak omamy, zaburzenia równowagi, senność i zawroty głowy) związane ze stosowaniem tego produktu mogą mieć wpływ na zdolność pacjentów do prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych z udziałem 1723 pacjentów, którym podawano dożylnie imipenem z cylastatyną do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej prawdopodobnie związanych z leczeniem były: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), spadek ciśnienia (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%) oraz senność (0,2%). Podobnie, najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były: zapalenie żył/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 wzrost aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy alkalicznej w surowicy. Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego zgłaszano następujące działania niepożądane.

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

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadkie Bardzo rzadkie	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, drożdżycy zapalenie żołądka i jelit
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Częste Niezbyt częste Rzadko Bardzo rzadkie	eozynofilia pancytopenia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, trombocytoza agranulocytoza niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia układu odpornościowego Zaburzenia psychiczne	Rzadkie Niezbyt częste	zaburzenia psychiczne obejmujące w omamy oraz stany dezorientacji drgawki, mioklonie, zawroty głowy, senność
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadkie Bardzo rzadkie	encefalopatia, parestezja, drżenia ogniskowe, zaburzenia smaku nasilenie objawów miastenii, bóle głowy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadkie Bardzo rzadkie	utrata słuchu zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia serca Zaburzenia naczyń	Bardzo rzadkie Częste Niezbyt częste Bardzo rzadkie Bardzo rzadkie	sinica, tachykardia, kołatanie serca zakrzepowe zapalenie żył hipotensja uderzenia ciepła duszność, hiperwentylacja, ból gardła
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia Zaburzenia żołądka i jelit	Częste Rzadkie Bardzo rzadkie	biegunka, wymioty, nudności nudności i (lub) wymioty, związane ze stosowaniem produktu, wydają się występować częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u pacjentów bez granulocytopenii, leczonych imipenemem z cylastatyną odbarwienie zębów i/lub języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadkie Bardzo rzadkie Częste Niezbyt często Rzadkie Bardzo rzadkie	krwotoczne zapalenie okrężnicy, ból, brzucha, zgaga, zapalenie języka, przerost brodawek językowych, wzmożone wydzielanie śliny niewydolność wątroby, zapalenie wątroby piorunujące zapalenie wątroby wysypka (np. osutka) pokrzywka, świąd martwica toksyczno-rozplywna naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, zespół Stevensa–Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki	Bardzo rzadkie	nadmierna potliwość, zmiana struktury skóry bóle wielostawowe, bóle kręgosłupa piersiowego

łączniej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadkie	ostra niewydolność nerek, skąpomocz/bezmocz, częstomocz, zmiana barwy moczu (nieszkodliwe, nie powinno być pomyłone za krwiomoczem) Trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin ACIC w odniesieniu do czynności nerek, ponieważ zazwyczaj stwierdzano obecność czynników predysponujących do wystąpienia azotemii przednerkowej lub zaburzeń czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego oraz piersi	Bardzo rzadkie	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt częste	gorączka, zogniskowane bóle, stwardnienia w miejscu iniekcji oraz rumień w miejscu w iniekcji
Badania diagnostyczne	Bardzo rzadkie	uczucie dyskomfortu w obrębie klatki piersiowej, astenia/osłabienie
	Często	podwyższona aktywność aminotransaminaz w surowicy, podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej w surowicy
	Niezbyt często	dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużeniu czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, podwyższone stężenie bilirubiny w surowicy, podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy, podwyższone stężenie azotu mocznikowego we krwi

Dzieci

Niemowlęta (≥ 3 miesięcy) Działania niepożądane zgłaszane w badaniach przeprowadzonych z udziałem 178 dzieci w wieku ≥ 3 miesięcy były zgodne z działaniami zgłaszanymi u osób dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 4921301, faks 22 4921309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, jakie mogą wystąpić są zbieżne z profilem działań niepożądanych; mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, mdłości, wymioty, hipotensja oraz bradykardia. Brak specyficznych danych na temat leczenia przedawkowania produktem leczniczym Imipenem/Cilastatin ACIC. Imipenem i sól sodowa cylastatyny są hemodializowane. Jednakże korzyści płynące z wdrożenia tego postępowania są nieznane.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakologiczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01D H51

Mechanizm działania Produkt leczniczy Imipenem/Cilastatin ACIC zawiera dwa składniki: imipenem i sól sodową cylastatyny w stosunku wagowym 1:1.

Imipenem, znany także jako N-formimidodiolotienamycyną, jest pół-syntetyczną pochodną tienamycyny, związku wytwarzanego przez bakterie nitkowate *Streptomyces cattleya*.

Działanie przeciwbakteryjne imipenemu polega na hamowaniu syntezy ścian komórkowych bakterii Gram-dodatnich oraz Gram-ujemnych w wyniku wiązania z białkami wiążącymi penicylinę (PBP, ang. *penicillin-binding proteins*).

Cylastatyna jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego oraz unieczynnającego imipenem. Nie wykazuje wewnętrznej aktywności przeciwbakteryjnej i nie ma wpływu na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

Zależności farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (PK/PD) Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwbakteryjnych z grupy beta-laktamów ze skutecznością działania imipenemu najlepiej koreluje czas, w jakim utrzymuje się stężenie leku przekraczające minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$).

Mechanizm oporności

Oporność na działanie imipenemu może wynikać z następującymi czynnikami:

- zmniejszonej przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania poryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórek w wyniku działania pompy błonowej
- zmniejszonego powinowactwa PBP do imipenemu
- Imipenem wykazuje stabilność na hydrolizę większości beta-laktamaz, w tym na penicylinazy oraz cefalosporynazy wytwarzane przez Gram-dodatnie oraz Gram-ujemne bakterie, za wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy odporne na działanie innych karbapenemów jednocześnie przejawiają oporność na imipenem. Nie zaobserwowano oporności krzyżowej typu "target-based" pomiędzy imipenem a lekami z grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolitów 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*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*: 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 na leki z grupy beta-laktamów została określona na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Inne grupy *streptococci*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Brak wystarczających dowodów, że *Neisseria gonorrhoeae* stanowi odpowiedni cel do leczenia imipenemem.
- Gram-dodatnie bakterie beztlenowe: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gram-ujemne bakterie beztlenowe: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Gatunki *Proteus* i *Morganella* są uważane patogeny za słabo reagujące na imipenem.

² Wartości graniczne dla *Pseudomonas* odnoszą się do dużych dawek i częstotliwości podawania leku (1g co 6 godzin).

³ Wrażliwość gronkowców na karbapenemy wynika z wrażliwości na cefoksytynę.

⁴ Szczepy, dla których wartość MIC przewyższa wartość graniczną występują bardzo rzadko lub dotychczas nie zostały odnotowane. Identyfikację i oznaczanie wrażliwości każdego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Do chwili zgromadzenia dowodów skuteczności klinicznej wobec potwierdzonych izolatów, których wartości MIC, przewyższają aktualne wartości graniczne, izolaty te należy uznać za oporne.

⁵ Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały określone głównie na podstawie danych PK/PD i są niezależne od dystrybucji wartości MIC poszczególnych gatunków. Są one wykorzystywane wyłącznie dla gatunków niewymienionych w wykazie wartości granicznych związanych z gatunkami lub przypisach.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej dla wybranych gatunków może różnić się w zależności od lokalizacji geograficznej i może zmieniać się z upływem czasu. Konieczne jest uzyskanie danych dotyczących występowania oporności w danym regionie, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady specjalisty, jeżeli częstość występowania oporności na danym obszarze jest tak duża, że przydatność produktu leczniczego – przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń może budzić wątpliwości.

Gatunki zwykle wrażliwe:**Gram–dodatnie bakterie tlenowe:**

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (wrażliwe na metycylinę)*

Koagulazo–ujemny Staphylococcus (wrażliwe na metycylinę)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Grupa *Streptococcus viridans*

Gram–ujemne bakterie tlenowe:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Gram–dodatnie bakterie beztlenowe:

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Gram–ujemne bakterie beztlenowe:

Bacteroides fragilis

Grupa *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Gatunki o oporności nabytej**Gram-ujemne bakterie tlenowe:**

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Gatunki z opornością wrodzoną:

Gram–dodatnie bakterie tlenowe:

Enterococcus faecium

Gram–ujemne bakterie tlenowe:

Niektóre szczepy *Burkholderia cepacia* (dawniej: *Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (dawniej *Xanthomonas maltophilia*, dawniej *Pseudomonas maltophilia*)

Inne:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

* Wszystkie odporne na metycylinę gronkowce są odporne na imipenem/cylastatynę.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Stężenie w osoczu

U zdrowych ochotników w ciągu 20 minut po podawaniu dożylnym imipemenu z cylastatyną maksymalne uzyskane stężenie imipemenu 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. Średnie maksymalne stężenia imipemenu w osoczu po podaniu następujących następujących dawek 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg oraz 1000 mg + 1000 mg wynosiły odpowiednio 17, 39 oraz 66 µg/ml. Po podaniu tych dawek, w ciągu od czterech do sześciu godzin stężenie imipemenu w osoczu obniża się poniżej 1 µg/ml lub wartości niższej.

Dystrybucja

Wiązanie imipemenu z białkami surowicy ludzkiej wynosi około 20%.

Metabolizm i wydalanie

Imipenem podawany pojedynczo jest metabolizowany w nerkach przy udziale dehydropeptydazy-I. U indywidualnych osób wydalanie z moczem 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 imipemenu w taki sposób, że jednoczesne podanie imipemenu oraz cylastatyny umożliwia osiągnięcie przeciwnie do teryjnych stężeń terapeutycznych imipemenu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Okres półtrwania imipemenu w osoczu wynosi jedną godzinę. W ciągu dziesięciu godzin po podaniu około 70% antybiotyku jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej i potem nie wykryto dalszego wydalania imipemenu z moczem. Po podaniu imipemenu z cylastatyną w dawce 500 mg + 500 mg stężenie imipemenu w moczu przez okres do ośmiu godzin przekraczało 10 µg/ml. Pozostała część podanej dawki była wydalana z moczem w postaci przeciwbakteryjnych nieczynnych metabolitów, natomiast z kałem imipenem praktycznie nie jest wydalany.

Przy podawaniu co sześć godzin produktu Imipenem/Cilastatin ACIC pacjentom z normalną czynnością nerek imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Stężenie w osoczu

Po podawaniu w infuzji dożylniej imipemenu z cylastatyną w czasie 20 minut maksymalne uzyskane stężenie w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 µg/ml dla dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 55 µg/ml dla dawki 500 mg + 500 mg oraz od 56 do 88 µg/ml dla dawki 1000 mg + 1000 mg. Średnie maksymalne stężenie cylastatyny w osoczu po podaniu następujących dawek 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg oraz 1000 mg + 1000 mg wynosiło odpowiednio 22,42 oraz 72 µg/ml.

Dystrybucja

Wiązanie cylastatyny z białkami surowicy ludzkiej wynosi około 40%.

Metabolizm i wydalanie

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około jednej godziny. W ciągu 10 godzin od podania imipemenu z cylastatyną około 70–80% podanej dawki cylastatyny było wydalane z moczem w postaci niezmienionej. 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 m²), umiarkowaną (CrCL 30–< 50 ml/min/1,73 m²) i ciężką (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCL > 80ml/min/1,73 m²), a wartość pola pod krzywą (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

Wartości średniego klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji (V_{dss}) imipenemu są o około 45% większe u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 14 roku życia) niż u dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu po podaniu imipenemu z cylastatyną w dawce 15 mg + 15 mg/kg mc. dzieciom była około 30% wyższa niż u dorosłych, którym podano dawkę 500 mg + 500 mg. Po podaniu wyższych dawek narażenie u dzieci po podaniu imipenemu z cylastatyną w dawce 25 mg + 25 mg /kg mc. było o 9% wyższe niż u osób dorosłych, którym podano dawkę 1000 mg + 1000 mg.

Osoby w podeszłym wieku U zdrowych ochotników w podeszłym wieku starszych (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 z przeprowadzonych po podaniu wielokrotnym badań toksyczności oraz genotoksyczności nie ujawniają żadnych szczególnych zagrożeń dla ludzi.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że toksyczność imipenemu, podanego jako pojedynczego leku ograniczała się do nerek. Jednoczesne podanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 u królików i małp zapobiegało efektowi nefrotoksyczności imipenemu. Dostępne dowody wskazują, że cylastatyna zapobiega nefrotoksyczności uniemożliwiając wnikanie imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym przeprowadzonym na ciężarnych małpach *cynomolgus*, którym podano imipenem z cylastatyną w dawce (40 mg + 40 mg)/kg/dobę (infuzja dożylna w bolusie) wywołała objawy toksyczne u matek obejmujące wymioty, brak apetytu, utratę masy ciała, biegunkę,

poronienia, a w niektórych przypadkach nawet śmierć. Po podaniu imipenemu z cylastatyną ciężarnym małpom *cynomolgus* w dawkach (około 100/100 mg/kg/dobę lub około 3–krotnie przekraczającą dawkę dobową zalecaną do podania dożylnego u ludzi), w infuzji dożylnej podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji u m a t e k (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 zostały przeprowadzone długookresowe badania na zwierzętach w celu oceny potencjału karcinogennego imipenemu z cylastatyną .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

sodu wodorowęglan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ten produkt leczniczy wykazuje niezgodność chemiczną z mleczanami i z tego względu nie należy stosować roztworów zawierających mleczany do rozpuszczania produktu leczniczego. Można jednak podawać go przez zestaw do podawania dożylnego, przez który podaje się roztwór zawierający mleczany. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po odtworzeniu: Po rozpuszczeniu roztwór należy użyć natychmiast. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast podany za czas i warunki przechowywania odpowiada jego użytkownik.

Czas od rozpoczęcia otworzenia do zakończenia infuzji dożylnej nie powinien przekraczać dwóch godzin.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po odtworzeniu, patrz punkt 6.3. Nie zamrażać przygotowanego roztworu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka bezbarwna, ze szkła borokrzemowego, typu I zawierająca 20 ml, z korkiem z gumy chlorobutylowej (typu I) oraz aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off (aluminiowe wieczko i nakładka z polipropylenu).

Ten produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 10 lub 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Każda fiolka przeznaczona jest do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu

Podczas przygotowywania oraz podawania należy stosować standardowe techniki aseptyki. Zawartość każdej ampułki należy rozpuścić w 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz: część 6.2 oraz 6.3): 0,9% roztworu chlorku sodu. Jeśli z przyczyn klinicznych nie można użyć 0,9% roztworu chlorku sodu, wyjątkowo można użyć 5% roztworu glukozy.

Zaleca się dodanie do fiolki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiolkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę należy przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI. Czynność należy powtórzyć dodając ponownie 10 ml roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiolki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać aż stanie się przezroczysta. Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Zmiany zabarwienia z bezbarwnego do żółtego nie wpływają na siłę działania produktu. Roztwór można stosować wyłącznie, gdy jest przezroczysty i nie zawiera cząstek.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ACIC Europe Limited
Leontiou, 163, Clerimos Building, 2nd floor 3022 Limassol
Cypr

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

22842

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

07/12/2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14/12/2017