

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem + Cylastatyna ELC, 250 mg + 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Imipenem + Cylastatyna ELC, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Imipenem + Cylastatyna ELC, 250 mg + 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera imipenem jednowodny w ilości odpowiadającej 250 mg imipenemu bezwodnego oraz cylastatynę sodową w ilości odpowiadającej 250 mg cylastatyny.

Każda fiolka zawiera wodorowęglan sodu w ilości odpowiadającej około 0,8 mEq sodu (około 18,8 mg).

Po rekonstytucji w 100 ml rozpuszczalnika odtworzony roztwór zawiera 2,5 mg/ml imipenemu bezwodnego oraz 2,5 mg/ml cylastatyny.

Imipenem + Cylastatyna ELC, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Każda fiolka zawiera imipenem jednowodny w ilości odpowiadającej 500 mg imipenemu bezwodnego oraz cylastatynę sodową w ilości odpowiadającej 500 mg cylastatyny.

Każda fiolka zawiera wodorowęglan sodu w ilości odpowiadającej około 1,6 mEq sodu (około 37,5 mg).

Po rekonstytucji w 100 ml rozpuszczalnika odtworzony roztwór zawiera 5 mg/ml imipenemu bezwodnego oraz 5 mg/ml cylastatyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Proszek w kolorze białym lub prawie białym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC 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 zapalenie płuc i zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC może być stosowany w leczeniu pacjentów z neutropenią i towarzyszącą gorączką, co do której istnieje podejrzenie, że jest spowodowana przez zakażenie bakteryjne.

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

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC 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 m² pc.) 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 neutropenią i gorączką), zaleca się podawanie co 6 godzin dawki 1000 mg + 1000 mg.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeśli:

- klirens kreatyniny wynosi ≤ 70 ml/min/1,73 m² pc. (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 na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Określanie zmniejszonej dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

1. Należy wybrać całkowitą dawkę dobową (np. 2000/2000, 3000/3000 lub 4000/4000 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 podano w punkcie Sposób podawania.

Tabela 1: Zmniejszona dawka u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek i masą ciała ≥ 70 kg *

Całkowita dawka dobową u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (mg/dobę)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ² pc.)		
	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 od 6 do 20 ml/min/1,73 m² pc., może zwiększać się ryzyko napadów drgawkowych.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny ≤ 5 ml/min/1,73 m² pc.

Pacjentom tym nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin.

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 ml/min/1,73 m² pc., którzy poddawani są hemodializie, zaleca się podawanie takich dawek leku, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny od 6 do 20 ml/min/1,73 m² pc. (patrz Tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjent powinien otrzymać produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia sesji hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza pacjentów ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować. Stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC u pacjentów hemodializowanych zalecane jest tylko, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych (patrz punkt 4.4).

Aktualnie dostępne dane są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie ma konieczności modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku ≥ 1 roku

U dzieci w wieku ≥ 1 roku zalecana dawka wynosi 15/15 lub 25/25 mg/kg mc., podawanych co 6 godzin.

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

Dzieci w wieku <1 roku

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić dawkowanie u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

Sposób podawania

Przed podaniem Imipenem + Cylastatyna ELC należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6). Każdą dawkę ≤ 500 mg + 500 mg należy podawać w infuzji dożylnej trwającej od 20 do 30 minut. Każdą dawkę > 500 mg + 500 mg należy podawać w infuzji trwającej od 40 do 60 minut. Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość wlewu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną 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 jakikolwiek inny lek przeciwbakteryjny z grupy beta-laktamów (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 leku przeciwbakteryjnego z grupy karbapenemów jest właściwe, opierając się na takich czynnikach, jak ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju szczepów bakterii opornych na karbapenemy.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów otrzymujących antybiotyki beta-laktamowe opisywano przypadki poważnych i sporadycznie powodujących zgon reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych). Wystąpienie tego typu reakcji jest bardziej prawdopodobne u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imipenem + Cylastatyna ELC należy zebrać dokładny wywiad z pacjentem dotyczący wcześniejszych reakcji nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe lub inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC, należy natychmiast przerwać leczenie. **Ciężkie reakcje anafilaktyczne wymagają podjęcia natychmiastowego leczenia.**

Czynność wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z chorobą wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami wątroby należy kontrolować czynność wątroby podczas leczenia imipenemem z cylastatyną. Modyfikacja dawki nie jest konieczna (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 tego rodzaju zakażeń, chyba że rodzaj drobnoustroju został już udokumentowany i znana jest jego wrażliwość lub istnieje duże przypuszczenie, że najbardziej prawdopodobny(e) drobnoustrój (drobnoustroje) będzie wrażliwy na leczenie. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi zakażenie MRSA, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie odpowiedniego leku przeciw MRSA. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi zakażenie *Pseudomonas aeruginosa*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego (patrz punkt 4.1).

Interakcja z kwasem walproinowym

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

Clostridium difficile

Podczas stosowania imipenemu z cylastatyną i niemal wszystkich innych leków przeciwbakteryjnych obserwowano związane z leczeniem antybiotykiem zapalenie okrężnicy i rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy o przebiegu od łagodnego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których w trakcie lub po leczeniu imipenemem z cylastatyną wystąpi biegunka (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie stosowania imipenemu z cylastatyną i podanie leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia czynności nerek

Imipenem z cylastatyną kumulują się w organizmie pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Niedostosowanie dawki do stopnia wydolności nerek może spowodować wystąpienie działań niepożądanych dotyczących OUN, patrz punkt 4.2 oraz niżej „Ośrodkowy układ nerwowy”.

Ośrodkowy układ nerwowy

Opisywano działania niepożądane dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak mioklonie, stany splątania lub napady drgawkowe, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie czynności nerek i masy ciała. Obserwowano je najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) zaburzoną czynnością nerek, u których 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 lub które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Jeśli wystąpią ogniskowe drżenia, mioklonie lub napady drgawkowe, pacjenta należy poddać ocenie neurologicznej oraz wdrożyć leczenie przeciwdrgawkowe, jeśli nie zostało ono wcześniej zastosowane. Jeśli objawy ze strony OUN utrzymują się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego zawierającego połączenie Imipenem + Cylastatyna lub odstawić lek.

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC pacjentom z klirensiem kreatyniny ≤ 5 ml/min/1,73 m² pc., jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. Stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC u pacjentów poddawanych hemodializie zalecane jest tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko napadów drgawkowych (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecić stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC 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.

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC 250 mg + 250 mg zawiera 18,8 mg sodu (0,8 mEq), co należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC 500 mg + 500 mg zawiera 37,6 mg sodu (1,6 mEq), co należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących jednocześnie produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC i gancyklowir odnotowano występowanie uogólnionych napadów drgawkowych. Nie należy stosować jednocześnie tych produktów leczniczych, chyba że potencjalne korzyści przewyższają ryzyko.

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

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Stosowanie antybiotyków jednocześnie z warfaryną może powodować 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 może być różne w zależności od rodzaju zakażenia, wieku pacjenta i jego stanu ogólnego. Dlatego trudno ocenić, w jakim stopniu antybiotyk przyczyni się do wzrostu wartości wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Zaleca się częste kontrolowanie wartości INR w trakcie jednoczesnego leczenia antybiotykami i doustnym lekiem przeciwzakrzepowym oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

Jednoczesne podawanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC i probenecydu powodowało nieznaczne wydłużenie okresu półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC z probenecydem wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC z probenecydem podwajało się stężenie oraz okres półtrwania cylastatyny w osoczu bez wpływu na jej ilość w moczu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu z cylastatyną u kobiet w ciąży.

Badania na ciężarnych małpach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC można stosować w czasie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść z leczenia uzasadnia możliwe ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkich ilościach do mleka kobiecego. Po podaniu doustnym każda z tych substancji wchłania się w niewielkim stopniu. Dlatego ekspozycja karmionego piersią niemowlęcia na znaczące ilości produktu leczniczego jest mało prawdopodobna. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC jest uważane za konieczne, należy ocenić stosunek korzyści z karmienia piersią wobec możliwego ryzyka dla dziecka.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu leczenia imipenemem z cylastatyną na płodność mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań wpływu 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 leczniczego mogą u niektórych pacjentów wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem 1723 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%), niedociśnienie tętnicze (0,4%), napady drgawek (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%), senność (0,2%). Najczęściej zgłaszanymi miejscowymi działaniami niepożądanymi były zapalenie żył i (lub) zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) i stwardnienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej w surowicy.

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) 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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	rzekomobłoniaste 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 splątania
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	napady drgawkowe, mioklonie, zawroty głowy, senność
	Rzadko	encefalopatia, parestezje, drżenie ogniskowe, zmiana smaku
	Bardzo rzadko	zaostrzenie miastonii, ból głowy
	Częstość nieznana	pobudzenie psychoruchowe, dyskinezy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	utrata słuchu
	Bardzo rzadko	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum w uszach
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	sinica, tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	niedociśnienie
	Bardzo rzadko	napadowe zaczerwienienie twarzy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko	duszność, hiperwentylacja, ból gardła
Zaburzenia żołądka i	Często	biegunka, wymioty, nudności

jelit		Wydaje się, że nudności i (lub) wymioty związane ze stosowaniem produktu leczniczego występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u pacjentów z prawidłową liczbą granulocytów, leczonych imipenem z cylastatyną.
	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	toksyczna nekroliza naskórka, obrzęk naczynioruchowy, 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 (nieškodliwa, nie należy jej mylić z krwiomoczem). Trudno jest ocenić rolę imipenemu z cylastatyną w zmianach czynności nerek, gdyż na ogół istniały czynniki sprzyjające azotemii przednerkowej lub zaburzeniom czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	gorączka, miejscowy ból i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	dyskomfort w klatce piersiowej, astenia, osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy
	Niezbyt często	dotatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi

Dzieci (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach przeprowadzonych z udziałem 178 dzieci w wieku ≥ 3 miesięcy były zgodne z działaniami zgłaszanymi u pacjentów 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 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, które mogą wystąpić, są zgodne z profilem działań niepożądanych; mogą to być napady drgawkowe, splątanie, drżenia, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, bradykardia. Brak jest szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania imipenemu z cylastatyną. Imipenem z solą sodową cylastatyny ulegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tej procedury w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01DH51

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna ELC zawiera dwa składniki: imipenem i sól sodową cylastatyny w stosunku wagowym 1:1.

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

Działanie bakteriobójcze imipenemu polega na hamowaniu syntezy ściany komórkowej 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 i nie wpływa na przeciwbakteryjne działanie imipenemu.

Zależności farmakokinetyczno-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

Mechanizmy oporności na imipenem mogą być następujące:

- Zmniejszona przepuszczalność błony komórkowej bakterii Gram-ujemnych (na skutek zmniejszonego wytwarzania poryn).
- Imipenem może być czynnie usuwany z komórki przez pompę komórkową.
- Zmniejszone powinowactwo PBP do imipenemu.
- Imipenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym penicyliny i cefalosporyny wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadkich beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy bakterii odporne na inne karbapenemy są na ogół również odporne na imipenem. Nie występuje oporność krzyżowa 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*¹: S ≤ 2 mg/l, R> 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*²: S ≤ 4 mg/l, R> 8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: S ≤ 2 mg/l, R> 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*³: określono na podstawie wrażliwości na cefoksytynę
- *Enterococcus spp.*: S ≤ 4 mg/l, R> 8 mg/l
- *Streptococcus A, B, C, G*: Wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących grupy A, B, C i G na beta-laktamy określono na podstawie wrażliwości na penicylinę.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R> 2 mg/l
- Inne paciorkowce⁴: 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*: Nie ma wystarczających dowodów na to, że *Neisseria gonorrhoeae* jest odpowiednim celem dla imipenemu.
- Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie: S ≤ 2 mg/l, R> 8 mg/l
- Bakterie beztlenowe Gram-ujemne: S ≤ 2 mg/l, R> 8 mg/l
- Wartości graniczne niezwiązane z żadnym gatunkiem⁵: S ≤ 2 mg/l, R> 8 mg/l

¹ *Proteus i Morganella species* uważane są za drobnoustroje stanowiące niezbyt odpowiedni cel dla imipenemu.

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

³ Wrażliwość gronkowców na karbapenemy określono na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

⁴ Szczepy, dla których wartość MIC przewyższa wartość graniczną dla wrażliwości, występują bardzo rzadko lub dotychczas nie zostały odnotowane. Testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości przeciwbakteryjnej dla każdego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie uzyska się dowodów dotyczących odpowiedzi klinicznej dla potwierdzonych izolatów cechujących się wartościami MIC przekraczającymi aktualną wartość graniczną dla oporności, izolaty te należy zgłaszać jako odporne.

⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały wyznaczone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych i są one niezależne od rozkładu wartości MIC poszczególnych gatunków. Wartości te mają zastosowanie tylko dla gatunków niewymienionych w wykazie wartości granicznych stężeń związanych z gatunkiem lub w przypisach.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej wybranych szczepów może się różnić w poszczególnych lokalizacjach geograficznych i zmieniać się w czasie, w związku z czym pożądane jest korzystanie z lokalnych informacji na temat oporności, szczególnie w leczeniu ciężkich zakażeń. W razie konieczności należy zasięgnąć porady eksperta, jeśli lokalne rozpowszechnienie oporności jest takie, że przydatność leku – przynajmniej w niektórych rodzajach zakażeń – jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe:

Bakterie tlenowe Gram-dodatnie:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę) *

Staphylococcus koagulazo-ujemny (wrażliwy na metycylinę)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Grupa *Streptococcus viridans*

<p>Bakterie tlenowe Gram-ujemne: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter erogenous</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></p>
<p>Bakterie beztlenowe Gram-dodatnie: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp. **</p>
<p>Bakterie beztlenowe Gram-ujemne: <i>Bacteroides fragilis</i> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.</p>
<p>Gatunki, w przypadku których oporność nabyta może być problemem:</p>
<p>Bakterie tlenowe Gram-ujemne: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>
<p>Gatunki z opornością wrodzoną:</p>
<p>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie: <i>Enterococcus faecium</i></p>
<p>Bakterie tlenowe Gram-ujemne:</p>
<p>Niektóre szczepy <i>Burkholderia cepacia</i> (dawniej <i>Pseudomonas cepacia</i>) <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dawniej <i>Xanthomonas maltophilia</i>, dawniej <i>Pseudomonas maltophilia</i>)</p>
<p>Inne:</p>
<p><i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i></p>

* 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC w infuzji dożylniej trwającej 20 minut maksymalne 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 poniżej 1 µg/ml lub do 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 leczniczego z moczem u poszczególnych pacjentów 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 przeciwbakteryjnych stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Okres półtrwania imipenemu w osoczu wynosi jedną godzinę. Około 70% podanego antybiotyku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin i nie wykryto dalszego wydalania imipenemu z moczem. Po podaniu produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC co 6 godzin pacjentom z prawidłową czynnością nerek, imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Stężenie w osoczu

W wyniku podania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC w infuzji dożylniej trwającej 20 minut maksymalne 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 jedną godzinę. Około 70-80% podanej dawki cylastatyny wydalane było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC. 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC 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 pacjentów z łagodnym (klirens kreatyniny [CrCL] 50-80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanym (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) i ciężkim (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową

czynnością nerek ($CrCL >80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), a wartość AUC cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6-krotnie, 2,0-krotnie i 6,2-krotnie u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC 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 pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczkowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się w miarę pogorszenia się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

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

Dzieci i młodzież

Średni klirens (CL) i objętość dystrybucji (V_{dss}) imipenemu były o około 45% większe u dzieci (w wieku od 3 miesięcy do 14 lat) niż u dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu u dzieci po podaniu imipenemu z cylastatyną w dawce 15/15 mg/kg mc. była o około 30% większa niż u dorosłych po podaniu dawki 500 mg + 500 mg. W przypadku większej dawki ekspozycja po podaniu dzieciom imipenemu z cylastatyną w dawce 25/25 mg/kg mc. była o 9% większa niż ekspozycja u dorosłych otrzymujących dawkę 1000 mg + 1000 mg.

Pacjenci w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (od 65 do 75 lat z prawidłową dla wieku czynnością nerek) farmakokinetyka produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna ELC podanego dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej wynoszącej 500 mg + 500 mg odpowiadała parametrom przewidywanym u pacjentów z nieznacznymi zaburzeniami czynności nerek, u których nie jest konieczna zmiana dawki. Średnie okresy półtrwania imipenemu i cylastatyny w osoczu wyniosły odpowiednio $91 \pm 7,0$ minut i 69 ± 15 minut. Podawanie w dawkach wielokrotnych nie ma wpływu na farmakokinetykę imipenemu ani cylastatyny, nie obserwowano również kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Badania na zwierzętach wykazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy lek ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało nefrotoksycznemu działaniu imipenemu u królików i małp. Dostępne dane 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 40/40 mg/kg mc./dobę (w szybkim wstrzyknięciu dożylnym), stwierdzono toksyczne działanie u matek, w tym wymioty, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, biegunkę, poronienie, jak również przypadki zgonu. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawajskich imipenemu z solą sodową cylastatyny (w dawce wynoszącej około 100/100 mg/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi) w dożylniej infuzji podawanej z szybkością zbliżoną do podawania u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji przez ciężarne samice (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 prowadzono długotrwałych badań na zwierzętach oceniających potencjalne działanie rakotwórcze 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. Produkt leczniczy można jednak podawać 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 rekonstytucji:

Rozcieńczony roztwór należy zużyć natychmiast. Czas od rozpoczęcia rekonstytucji do zakończenia infuzji dożylnych nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25° C.

Nie zamrażać rekonstruowanego roztworu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imipenem + Cylastatyna ELC, 250 mg + 250 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki o pojemności 20 ml ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej i uszczelnieniem aluminiowym typu *flip-off*.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę, 10 fiolek i 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Imipenem + Cylastatyna ELC, 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Fiolki o pojemności 20 ml ze szkła typu I, zamknięte korkiem z gumy chlorobutylowej lub bromobutylowej i uszczelnieniem aluminiowym typu *flip-off*.

Produkt leczniczy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę, 10 fiolek i 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja:

Zawartość każdej fiolki należy przenieść do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkty 6.2 i 6.3): 0,9% roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeśli z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu, można użyć 5% roztwór glukozy.

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do fiolki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Należy silnie wstrząsnąć i uzyskaną mieszaninę przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.

Procedurę 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 klarowna.

Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Roztwór powinno się podawać tylko wówczas, gdy jest klarowny i nie zawiera cząstek stałych.

Różnice zabarwienia (od roztworu bezbarwnego do żółtego) nie wpływają na siłę działania produktu leczniczego.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

ELC Group s.r.o
Karolinská 650/1
Praga 8, 186 00
Republica Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO