

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy, 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. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku 1 rok 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 leczniczy Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie wywołana 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 przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy należy ustalać na podstawie rodzaju zakażenia i podawać w jednakowo podzielonych dawkach w zależności od stopnia podatności patogenu(ów) i czynności nerek (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >90 ml/min) 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 ≤ 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), 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.

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

Pacjenci z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min

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

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawanych dializom, z klirensiem kreatyniny wynoszącym < 15 ml/min, zaleca się podawanie takich dawek leku, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 15 do 29 ml/min (patrz tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjentowi należy podać Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 ≥ 1 rok

U dzieci w wieku ≥ 1 rok 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 rok

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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 wymienioną w punkcie 6.1.
- 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy, 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 + Cylastatyna Ranbaxy nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Niewydolność nerek

U pacjentów z obniżoną czynnością nerek dochodzi do kumulacji imipenemu z cylastatyną. Jeśli dawka nie jest dostosowana do stopnia wydolności nerek, mogą wystąpić działania niepożądane związane z ośrodkowym układem nerwowym, patrz punkt 4.2 oraz 4.4 „Ośrodkowy układ nerwowy”.

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 ścisłe 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 + Cylastatyna Ranbaxy lub odstawić lek.

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym < 15 ml/min, jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy, 500 mg + 500 mg, zawiera 37,5 mg (1,63mmol) sodu, 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 Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy i probenecydu w niewielkim stopniu zwiększało się stężenie i wydłużał się okres półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowaniu produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy z probenecydem wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy i probenecydu stężenia w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny zwiększały się dwukrotnie, jednak nie zmieniła się jej ilość wydalona z moczem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Tabelaryczne zestawianie ryzyka działań niepożądanych

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.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, kandydoza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	zapalenie żołądka i jelit
	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, drżenie ogniskowe, zmiana smaku
	Bardzo rzadko	nasilenie objawów miastonii, bóle głowy
	Częstość nieznana	pobudzenie, dyskineza
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 produktu leczniczego występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u innych pacjentów

		leczonych produktem Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy.
	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-rozplywna naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczające 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 mylić z krwimoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 ≥ 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.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 drgawki, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, hipotensja, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy. 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

Kod ATC: J01D H51

Mechanizm działania

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

Imipenem, znany także jako N-formimidoilopenam, 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 unieczynniającego 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 poryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórki w wyniku działania pompy błonowej (wyływowej)
- zmniejszenia powinowactwa 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 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 (v. 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: 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*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*: 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 gatunkiem⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ *Proteus* i *Morganella species* uważane są za patogeny 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, 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.

⁵ 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.

Gatunki zwykle wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)*
Staphylococcus koagulazo-ujemny (wrażliwy 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.
Ureaplasma urealyticum

*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 Ranbaxy 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 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 umożliwi osiągnięcie stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Eliminacja

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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 Ranbaxy 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 Ranbaxy 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy. 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.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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 >80

ml/min/1,73 m²), 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylostatyna Ranbaxy w dawce jednorazowej wynoszącej 250 mg + 250 mg w okresie 24 godzin po hemodializie, wartości AUC imipenemu i cylostatyny wzrosły odpowiednio 3,7-krotnie i 16,4-krotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu produktu leczniczego Imipenem + Cylostatyna Ranbaxy wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylostatyny zmniejszają się w miarę pogarszania się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności 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 (Vdss) 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 cylostatyny 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 cylostatyny 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 produktu leczniczego Imipenem + Cylostatyna Ranbaxy 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 cylostatyny w osoczu wyniosły odpowiednio 91 ± 7,0 minut i 69 ± 15 minut. Podawanie w dawkach wielokrotnych nie ma wpływu na farmakokinetykę imipenemu ani cylostatyny, nie stwierdzono też kumulacji imipenemu z cylostatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie standardowych badań nad bezpieczeństwem stosowania, 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 cylostatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych imipenemu u królików i małp. Dostępne dowody wskazują na to, że cylostatyna zapobiega wystąpieniu działań nefrotoksycznych, uniemożliwiając wejście imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawańskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylostatyny 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 jawańskich imipenemu z solą sodową cylostatyny [w dawce wynoszącej około (100 mg + 100 mg)/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi] w dożylniej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (spadkowe 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 + Cylastatyna Ranbaxy z mleczanami i z tego względu do przygotowania preparatu nie należy stosować roztworów zawierających mleczany. Produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy można jednak podawać przez zestaw do stosowania dożylnego, przez który podawany jest roztwór zawierający mleczany. Produktu leczniczego Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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

3 lata – fiolka 30 ml

2 lata – butelka 100 ml i fiolka 22 ml

Po rekonstytucji

Zużyć bezpośrednio po rekonstytucji.

Zgodność i stabilność

Zgodnie z dobrą praktyką kliniczną i farmaceutyczną, produkt leczniczy Imipenem + Cylastatyna Ranbaxy 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

Butelka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej 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.

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 22 ml, z korkiem z gumy chlorobutyłowej 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 korkiem z gumy bromobutyłowej i polipropylenowym uszczelnieniem typu *flip-off*.

Wielkość opakowania: 1 lub 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 + Cylastatyna Ranbaxy 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 fiolki z powrotem do worka do infuzji.

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

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

Butelkę można usunąć lub pozostawić na worku do infuzji.

Przygotowanie roztworu do podania dożylnego (fiolka 30 ml)

W poniższej tabeli przedstawiono informacje przydatne podczas rozpuszczania leku.

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 fiolki 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 fiolką 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. Fiolkę 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. Zmiany koloru z bezbarwnego do żółtego nie wpływają na działanie leku.

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

Po przygotowaniu

Produkt należy natychmiast zużyć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Idzikowskiego 16,
00 – 710 Warszawa

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

Pozwolenie nr 16832

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.05.2010
Data przedłużenia ostatniego pozwolenia: 23.01.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

02.05.2023 r.