

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem + Cilastatin Steriscience 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, oraz 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 36,1 mg (1,57 mmol) sodu.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek o barwie białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 1 roku życia i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

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

Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których podejrzewa się, że gorączka wystąpiła w przebiegu zakażenia bakteryjnego.

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

Należy przestrzegać oficjalnych zaleceń dotyczących odpowiedniego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka imipenemu z cylastatyną odpowiada ilości produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience, którą należy podać.

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience należy ustalać na podstawie rodzaju i nasilenia zakażenia, uwzględniając rodzaj wyizolowanego patogenu (patogenów) oraz czynność nerek i masę ciała pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny $> 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) zalecane są następujące schematy dawkowania:

500 mg imipenemu + 500 mg cylastatyny co 6 godzin lub 1 000 mg + 1 000 mg co 8 godzin LUB co 6 godzin.

W razie podejrzenia lub potwierdzenia, 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 1 000 mg imipenemu i 1 000 mg cylastatyny.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeśli:

- klirens kreatyniny wynosi $\leq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (patrz Tabela 1) lub
- masa ciała pacjenta wynosi $< 70 \text{ kg}$. Dawkę odpowiednią dla pacjentów o masie ciała $< 70 \text{ kg}$ należy obliczyć, korzystając z następującego wzoru:

$$\frac{\text{Rzeczywista masa ciała (kg)} \times \text{dawka standardowa}}{70 \text{ (kg)}}$$

Nie należy stosować całkowitej dawki dobowej większej niż 4 000 mg imipenemu + 4 000 mg cylastatyny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

W celu ustalenia zmniejszonej dawki u dorosłych z zaburzeniami czynności nerek:

1. Należy wybrać całkowitą dawkę dobową (tj. 2 000 mg imipenemu + 2 000 mg cylastatyny, 3 000 mg imipenemu + 3 000 mg cylastatyny lub 4 000 mg imipenemu + 4 000 mg cylastatyny), 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:

Klirens kreatyniny (ml/min)	Jeśli całkowita dawka dobową to 2 000 mg/dobę	Jeśli całkowita dawka dobową to 3 000 mg/dobę	Jeśli całkowita dawka dobową to 4 000 mg/dobę
≥ 90 (prawidłowy)	500 mg co 6 godzin	1 000 mg co 8 godzin	1 000 mg co 6 godzin
<u>Zmniejszona dawka u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek</u>			
$< 90 \rightarrow \geq 60$	400 mg co 6 godzin	500 mg co 6 godzin	750 mg co 8 godzin
$< 60 \rightarrow \geq 30$	300 mg co 6 godzin	500 mg co 8 godzin	500 mg co 6 godzin
$< 30 \rightarrow \geq 15$	200 mg co 6 godzin	500 mg co 12 godzin	500 mg co 12 godzin

Pacjenci z klirensem kreatyniny $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Ci pacjenci nie powinni otrzymywać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin.

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawanych hemodializie, z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 ml/min/1,73 m², zaleca się podawanie takich dawek produktu leczniczego jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 6–20 ml/min/1,73 m² (patrz Tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna, są usuwane z krwioobiegu podczas hemodializy. Pacjent powinien otrzymywać produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia cyklu hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować; u pacjentów hemodializowanych produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience jest zalecany tylko w przypadku, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

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

Pacjenci z zaburzeniami 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 jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież w wieku ≥ 1 roku

U dzieci i młodzieży w wieku ≥ 1 roku zaleca się podawanie co 6 godzin dawek (15 mg + 15 mg) lub (25 mg + 25 mg)/kg mc.

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

Dzieci w wieku < 1 roku

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

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

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

Sposób podawania

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6).

Każdą dawkę ≤ 500 mg + 500 mg należy podawać w infuzji dożylnej trwającej 20 do 30 minut.

Każdą dawkę > 500 mg imipenemu + 500 mg cylastatyny należy podawać w infuzji trwającej 40 do 60 minut.

Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć jej szybkość.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów.
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężka reakcja skórna) 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 przy uwzględnieniu czynników takich jak: ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju bakterii opornych na karbapenemy.

Nadwrażliwość

Informowano o występowaniu ciężkich i niekiedy śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych) u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi. Reakcje takie występują częściej u pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imipenem + Cilastatin Steriscience należy przeprowadzić szczegółowy wywiad z pacjentem pod kątem występowania w przeszłości reakcji nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na Imipenem + Cilastatin Steriscience, należy natychmiast przerwać leczenie. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie ratunkowe.

Czynność wątroby

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

Stosowanie u pacjentów z chorobą wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami czynności wątroby należy w trakcie stosowania imipenemu z cylastatyną kontrolować czynność wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawki (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 typu zakażeń, chyba że udokumentowano rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych i wiadomo, że są one wrażliwe na te antybiotyki lub jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustroje, które najpewniej wywołały zakażenie, będą wrażliwe na to leczenie. W razie podejrzenia lub potwierdzenia, 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. W razie podejrzenia lub potwierdzenia 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/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 różne nasilenie, od łagodnego do zagrażającego życiu. Ważne jest, aby wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu stosowania imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.8). Należy rozważyć przerwanie leczenia imipenemem z cylastatyną oraz podanie swoistego leczenia przeciwko *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z osłabioną czynnością nerek dochodzi do kumulacji imipenemu i cylastatyny. Jeśli dawka nie jest dostosowana do czynności nerek, mogą wystąpić działania niepożądane ze strony OUN, patrz punkty 4.2 i 4.4 „Ośrodkowy układ nerwowy” poniżej.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących OUN, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po zastosowaniu dawek większych niż zalecane dawki ustalone na podstawie czynności nerek i masy ciała. Obserwowano to najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub drgawkami w wywiadzie) i (lub) zaburzoną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Wskazane jest zatem 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 drgawek lub które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

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

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z jego stosowania przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne są niewystarczające, by zalecić stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia lub u dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy $>2 \text{ mg/dl}$). Patrz także punkt Ośrodkowy układ nerwowy powyżej.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 36,1mg (1,57 mmol) sodu na fiolkę, co odpowiada 1,805% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience i gancyklowir odnotowano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie

tych produktów leczniczych, chyba że potencjalne korzyści przeważają ryzyko.

Notowano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego, nawet poniżej zakresu wartości terapeutycznych, podczas jednoczesnego podawania kwasu walproinowego z lekami z grupy karbapenemów. Zmniejszone stężenie kwasu walproinowego może doprowadzić do niedostatecznego kontrolowania drgawek; 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

Podawanie antybiotyków jednocześnie z warfaryną może nasilać jej działanie przeciwzakrzepowe. Istnieje wiele doniesień dotyczących nasilania się działania przeciwzakrzepowego podawanych doustnie leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko takie może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku i ogólnego stanu pacjenta, zatem zaleca się częstą kontrolę wpływu antybiotyku na wzrost wartości INR (ang. International Normalized Ratio, międzynarodowy współczynnik znormalizowany) w trakcie jednoczesnego podawania antybiotyków i leków przeciwzakrzepowych oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience i probenecydu w niewielkim stopniu wydłużał się okres półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience i probenecydu wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience i probenecydu stężenia w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny zwiększały się dwukrotnie, jednak nie zmieniła się jej ilość wydalana z moczem.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu z cylastatyną u kobiet w okresie ciąży.

Badania na ciężarnych małpach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka jest nieznanne.

Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience można stosować w okresie ciąży tylko wówczas, jeżeli spodziewane korzyści uzasadniają potencjalne zagrożenie dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają do mleka ludzkiego w niewielkich ilościach. Po podaniu doustnym każdy ze składników produktu leczniczego wchłania się w niewielkim stopniu. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby karmione piersią niemowlę było narażone na działanie produktu leczniczego w znaczącym stopniu. Jeśli stosowanie produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience uzna się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści z karmienia piersią do możliwego zagrożenia dla dziecka.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre działania niepożądane (takie jak omamy, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego, senność) związane ze stosowaniem tego produktu leczniczego mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem 1 723 pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną, podawanymi dożylnie, do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, należały nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), niedociśnienie tętnicze (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 i (lub) zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) oraz stwardnienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy zasadowej w surowicy.

Podczas badań klinicznych lub w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie niżej wymienionych działań niepożądanych.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania:

bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
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	drgawki, mioklonie, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, senność
	Rzadko	encefalopatia, parestezje, drżenie ogniskowe, zaburzenia smaku

	Bardzo rzadko	nasilenie objawów miastonii, bóle głowy
	Częstość nieznana	pobudzenie, dyskineza
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	utrata słuchu
	Bardzo rzadko	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szumy uszne
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	sinica, tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	Często	zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	niedociśnienie tętnicze
	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; wydaje się, że nudności i (lub) wymioty związane ze stosowaniem produktu leczniczego występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u innych pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną
	Rzadko	przebarwienie 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	toksyczne martwicze oddzielanie się 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 odcinka piersiowego kręgosłupa
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz lub bezmocz, wielomocz, zmiana zabarwienia moczu (nieškodliwa, nie należy mylić z krwimoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania imipenemu z cylastatyną w odniesieniu do zmian 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, miejscowy ból i stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	dyskomfort w klatce piersiowej, astenia i (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 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 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

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 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, splątanie, drżenie, nudności, wymioty, niedociśnienie tętnicze, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience. Imipenem z solą sodową cylastatyny ulegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tego zabiegu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Imipenem + Cilastatin Steriscience 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).

Sól sodowa cylastatyny jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego i unieczynniającego imipenem. 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 większe niż minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$).

Mechanizm oporności

Oporność na imipenem może być wynikiem następujących mechanizmów:

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

Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) imipenemu, określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) są następujące (wer. 13.0, obowiązująca od 01.01.2023 r.):

Grupa organizmów	Minimalne stężenie hamujące (mg/l)	
	Wrażliwy $\leq$	Oporny $>$
<i>Enterobacterales</i> z wyjątkiem <i>Morganellaceae</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> * (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Wrażliwość gronkowców na karbapenemy została określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Wrażliwość paciorkowców z grupy A, B, C i G na karbapenemy została określona na podstawie wrażliwości na penicylinę benzylową.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Paciorkowce zieleniejące	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> **	2	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE (brak wystarczających)	IE (brak wystarczających)

	dowodów na to, że <i>Neisseria gonorrhoeae</i> jest odpowiednim celem dla imipenemu)	dowodów na to, że <i>Neisseria gonorrhoeae</i> jest odpowiednim celem dla imipenemu)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Wartości graniczne dla ciężkich ogólnoustrojowych zakażeń <i>N. meningitidis</i> (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z obecnością bakterii we krwi lub bez obecności bakterii we krwi) określono tylko dla meropenemu.	
<i>Bacillus</i> spp. z wyjątkiem <i>B. anthracis</i>	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Wartości graniczne wyznaczone na podstawie danych PK/PD (niezwiązane z gatunkiem)	2	4

* Ze względu na małą aktywność imipenemu przeciwko bakteriom *Morganella morganii*, *Proteus* spp. i *Providencia* spp. konieczna jest duża ekspozycja na imipenem.

** Szczepy oporne występują 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.

Wrażliwość

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

Gatunki zwykle wrażliwe:
Gram-dodatnie bakterie tlenowe: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (wrażliwy na metycylinę)* <i>Staphylococcus</i> koagulazo-ujemny (wrażliwy na metycylinę) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> Grupa <i>Streptococcus viridans</i> (paciorkowce zieleniejące)
Gram-ujemne bakterie tlenowe: <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>
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gram-ujemne bakterie beztlenowe: <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.

Gatunki, w przypadku których problem może stanowić oporność nabyta:
Gram-ujemne bakterie tlenowe: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki z opornością wrodzoną:
Gram-dodatnie bakterie tlenowe: <i>Enterococcus faecium</i>
Gram-ujemne bakterie tlenowe: 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>)
Inne: <i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Stężenie w osoczu

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg + 250 mg wartość pola pod krzywą (AUC) dla imipenemu zwiększała się odpowiednio 1,1-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie w przypadku pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny: 50–80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (klirens kreatyniny: 30–<50 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (klirens kreatyniny: < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny: > 80 ml/min/1,73 m²). Wartość AUC dla cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6-, 2,0- i 6,2-krotnie u pacjentów z łagodną, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną w dawce jednorazowej 250 mg + 250 mg po 24 godzinach od hemodializy wartości AUC dla imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7- i 16,4-krotnie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną wydalanie z moczem, klirens nerkowy

i klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się wraz z pogarszaniem się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

U zdrowych ochotników w wyniku podania infuzji dożylnej produktu leczniczego

Imipenem + Cilastatin Steriscience w czasie 20 minut uzyskane maksymalne stężenie imipenemu w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 58 µg/ml po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 41 do 83 µg/ml po podaniu dawki 1 000 mg + 1 000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia imipenemu w osoczu po podaniu dawki 500 mg + 500 mg i 1 000 mg + 1 000 mg wyniosła odpowiednio 17, 39 i 66 µg/ml. Po podaniu tych dawek stężenie imipenemu w osoczu zmniejsza się do 1 µg/ml lub wartości mniejszej w ciągu czterech do sześciu godzin.

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Imipenem podawany 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 zapewniających działanie przeciwbakteryjne stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

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

Podczas podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience nawet co sześć godzin pacjentom z prawidłową czynnością nerek nie obserwowano kumulacji imipenemu w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Stężenie w osoczu

W wyniku podania infuzji dożylniej produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience w czasie 20 minut maksymalne uzyskane stężenie cylastatyny w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 55 µg/ml po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 56 do 88 µg/ml po podaniu dawki 1 000 mg + 1 000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia cylastatyny w osoczu po podaniu dawki 500 mg + 500 mg i 1 000 mg + 1 000 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 jedną godzinę. Około 70–80% podanej dawki cylastatyny wydalone było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% produkt leczniczy 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 krwioobiegu.

Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Steriscience w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg + 250 mg wartość pola pod krzywą (AUC) dla imipenemu zwiększyła się odpowiednio 1,1-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny: 50–80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (klirens kreatyniny: 30–< 50 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (klirens kreatyniny: < 30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny: > 80 ml/min/1,73 m²), a wartość AUC dla cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6-krotnie, 2,0-krotnie i 6,2-krotnie u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną w dawce jednorazowej wynoszącej 250 mg + 250 mg po 24 godzinach od hemodializy wartości AUC dla imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7-krotnie i 16,4-krotnie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu imipenemu z cylastatyną wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się wraz z pogarszaniem 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 zaburzenia czynności wątroby nie będą miały wpływu na jego farmakokinetykę. Dlatego też u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Średnia wartość klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji (V_{dss}) imipenemu są o około 45% większe u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 miesięcy do 14 lat) niż u dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu po podaniu imipenemu z cylastatyną w dawce wynoszącej (15 mg + 15 mg)/kg mc. u dzieci i młodzieży była o około 30% większa niż u dorosłych, którym podano dawkę 500 mg + 500 mg. Po podaniu większych dawek narażenie ustrojowe u dzieci i młodzieży na działanie imipenemu z cylastatyną w dawce wynoszącej 25 mg + 25 mg/kg mc. było o 9% większe niż u dorosłych otrzymujących dawkę 1 000 mg + 1 000 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 + Cilastatin Steriscience podanego dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej 500 mg + 500 mg odpowiadała parametrom przewidywanym u pacjentów z nieznacznymi zaburzeniami czynności nerek, u których nie uważa się, że zmiana dawki jest konieczna. 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 też kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach wykazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy lek ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie imipenemu z cylastatyną w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych 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 jawańskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących 40 mg + 40 mg/kg mc./dobę (dożylne wstrzyknięcie w bolusie), stwierdzono objawy toksyczności u samic w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a w niektórych przypadkach zgonów. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawańskich imipenemu z solą sodową cylastatyny (w dawce wynoszącej około (100 mg + 100 mg)/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie większej niż dobową dawkę dożylną zazwyczaj zalecana u ludzi) w dożylniej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej stwierdzono minimalne objawy toksyczności u samic (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących oceny potencjału karcynogennego 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 go rozpuszczać w rozpuszczalnikach zawierających mleczały. Można jednak podawać go przez zestaw do infuzji dożylną, przez który jest podawany roztwór zawierający mleczały.

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji / rozcieńczeniu:

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rekonstytucji do zakończenia infuzji dożylną nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji / rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I, o pojemności 20 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej i aluminiowym kapslem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: 1 fiołka i 10 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja / rozcieńczanie:

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

Zgodnie z sugerowaną procedurą należy dodać do fiołki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Dobrze wstrząsnąć, a 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 zapewnić, że cała zawartość fiołki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsnąć,

aż stanie się przejrzysta.

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

Zrekonstruowany/rozcieńczony roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego.

Roztwór do infuzji należy sprawdzić wzrokowo przed podaniem. Stała substancja powinna się całkowicie rozpuścić i w roztworze nie powinny być widoczne cząstki. Należy podawać tylko przejrzysty roztwór bez cząstek.

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

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER Haga
Holandia

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