

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem/Cilastatin Kabi, 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.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

Proszek barwy białej do prawie białej lub jasnożółtej

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imipenem/Cilastatin Kabi jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych pacjentów 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 zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

Imipenem/Cilastatin Kabi 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/Cilastatin Kabi odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dawkę dobową produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi należy ustalać na podstawie rodzaju zakażenia i podawać w równo podzielonych dawkach uwzględniając stopień wrażliwości patogenu (patogenów) oraz czynność nerek pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli pacjenci 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

W razie podejrzenia lub stwierdzenia, 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.

Pacjenci z zaburzeniami czynności 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 dożylną podano w punkcie Sposób podawania.

Tabela 1

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

Pacjenci z klirensiem kreatyniny <15 ml/min

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

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawany dializom, z klirensiem kreatyniny wynoszącym <15 ml/min, zaleca się podawanie takich dawek produktu leczniczego, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 15-29 ml/min (patrz Tabela 1).

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

Obecnie dostępne dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi 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 ono bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), należy podawać co 6 godzin dawkę (25 mg + 25 mg)/kg mc.

Dzieci w wieku < 1 roku

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

Dzieci z zaburzeniami czynności nerek

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

Sposób podawania

Przed podaniem Imipenem/Cilastatin Kabi należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6). Każdą dawkę $\leq (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji dożylną trwającej 20-30 minut. Każdą dawkę $> (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji trwającej 40-60 minut. Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć jej szybkość.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wybierając imipenem z cylastatiną 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 pacjentów, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imipenem/Cilastatin Kabi należy dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na Imipenem/Cilastatin Kabi, należy natychmiast przerwać leczenie. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie ratunkowe.**

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 produktu leczniczego (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 rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych i wiadomo, że są one wrażliwe na te antybiotyki albo jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustroje wywołujące zakażenie będą wrażliwe na to leczenie. W razie podejrzenia lub stwierdzenia, 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 stwierdzenia 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. Ważne jest, aby 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

Imipenem/Cilastatin Kabi nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z osłabioną czynnością nerek dochodzi do kumulacji imipenemu i cylastatyny w organizmie. 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 ośrodkowego układu nerwowego, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie masy ciała i czynności nerek. Obserwowano to najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Wskazane jest ściśle przestrzeganie

zalecanych schematów dawkowania, szczególnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.

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

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

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym <15 ml/min, jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych Imipenem/Cilastatin Kabi jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z zastosowania produktu leczniczego przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci

Ilość danych klinicznych jest niewystarczająca do zalecenia stosowania produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi 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.

Ten produkt leczniczy zawiera 37,5 mg sodu w każdej fiole, co odpowiada 1,9% 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 jednocześnie Imipenem/Cilastatin Kabi 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 (ang. *International Normalized Ratio*, międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Zaleca się częste kontrole wartości INR w trakcie jednoczesnego leczenia antybiotykami i lekiem przeciwzakrzepowym oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych pacjentów.

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.

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

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

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkiej ilości do mleka ludzkiego. 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 Kabi 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 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 i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, prowadzonych z udziałem 1 723 pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną, podawanymi dożylnie, do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej przypuszczalnie związane z leczeniem, należały: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), hipotensja (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%), senność (0,2%). Najczęściej zgłaszane miejscowe działania niepożądane, to zapalenie żył 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 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 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 częstotliwości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

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 dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	drgawki, mioklonie, zawroty głowy, 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, 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 imipenemem 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	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 piersiowego odcinka kręgosłupa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz lub bezmocz, wielomocz, zmiana zabarwienia moczu (nieszkodliwa, nie mylić z krwimoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania imipenemu z cylastatyną 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 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 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 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 181C

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, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, hipotensja, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego Imipenem/Cilastatin Kabi. Imipenem z solą sodową cylastatyny ulegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tego zabiegu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

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

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

Cylastatyna w postaci soli sodowej jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego i unieczynnającego imipenem. Cylastatyna nie wykazuje wewnętrznej aktywności przeciwbakteryjnej ani nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

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

Mechanizm oporności

Oporność na imipenem może rozwijać się w następujących mechanizmach:

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

Wartości graniczne

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

- *Enterobacteriaceae*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 Uważa się, że imipenem nie jest odpowiedni do leczenia zakażeń wywołanych przez *Proteus* i *Morganella species*.
- 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 zgłaszać jako odporne.
- 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 lokalnych informacji dotyczących występowania oporności, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby 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 koagulazo-ujemny</i> (wrażliwy na metycylinę)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Grupa <i>Streptococcus viridans</i> (paciorkowiec zieleniący)
Gram-ujemne bakterie tlenowe:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Gram-dodatnie bakterie beztlenowe:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **

Gram-ujemne bakterie beztlenowe: <i>Bacteroides fragilis</i> Grupa <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium spp.</i> <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella spp.</i> <i>Veillonella spp.</i>
Gatunki o oporności nabytej:
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 spp.</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dawniej <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dawniej <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Inne: <i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Wchłanianie

U zdrowych ochotników w wyniku podania imipenemu z cylastatyną w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, uzyskane 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 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 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 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 imipenemu z cylastatyną w dawce wynoszącej 500 mg + 500 mg stężenie imipenemu w moczu przekraczało 10 µg/ml przez okres do 8 godzin. Pozostała ilość podanej

dawki była wydalana z moczem w postaci nieczynnych metabolitów, natomiast z kałem imipenem praktycznie w ogóle nie jest wydalany.

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

Cylastatyna

Wchłanianie

W wyniku podania imipenemu z cylastatyną w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie cylastatyny w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 55 $\mu\text{g/ml}$ po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 56 do 88 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 wydalone było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania imipenemu z cylastatyną. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% produkt leczniczy wydalał się 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.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym imipenemu z cylastatyną w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg + 250 mg, wartość pola pod krzywą (AUC) imipenemu zwiększyła się odpowiednio 1,1-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie u pacjentów z lekkimi (klirens kreatyniny $[\text{CrCL}]$ 50-80 ml/min/1,73 m²), umiarkowanymi (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) i ciężkimi (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami 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 pacjentów z lekkimi, 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 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 imipenemu z cylastatyną wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się w miarę pogarszania się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Nie określono farmakokinetyki imipenemu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że imipenem jest metabolizowany przez wątrobę w ograniczonym zakresie, można spodziewać się, że 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 pacjentów 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 dzieci i młodzieży na działanie

imipenemu z cylastatyną w dawce wynoszącej (25 mg + 25 mg)/kg mc. było o 9% większe niż u pacjentów dorosłych, którym podano 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 imipenemu z cylastatyną 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 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 stwierdzono też kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawańskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc./dobę (wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawańskich imipenemu z solą sodową cylastatyny [w dawce wynoszącej około (100 mg + 100 mg)/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi] w dożylnej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących oceny potencjału 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 i rozcieńczać w rozpuszczalnikach zawierających mleczany. Można jednak podawać Imipenem/Cilastatin Kabi przez zestaw do infuzji, przez który jest podawany roztwór zawierający mleczany.

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

6.3 Okres ważności

3 lata.

Zrekonstruowany roztwór

Zrekonstruowany/rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Rodzaj opakowania: fiolka z bezbarwnego szkła typu III, o pojemności 20 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej 20 mm oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku oraz butelka z bezbarwnego szkła typu II, o pojemności 100 ml, z korkiem z gumy bromobutyłowej 32 mm oraz aluminiowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 10 fiolek × 20 ml i 10 butelek × 100 ml.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każde opakowanie jest przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu

Zawartość każdego opakowania 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 opakowania około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji.

Opakowanie należy silnie 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 upewnić się, że cała zawartość opakowania została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

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

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

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17381

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.09.2010 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 08.09.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09.07.2021 r.

ZATWIERDZONE

zgodnie z Decyzją

PTM/2119/001-002/16/032
z dn. 09.07.2021 r.

Dyrektor Rejestracji,
Bezpieczeństwa Farmakoterapii i Jakości
Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.

Małgorzata Czekierda-Kurczab