

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imipenem/Cilastatin Noridem 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému, čo zodpovedá 500 mg imipenému a sodnú soľ cilastatínu, čo zodpovedá 500 mg cilastatínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Približne 1,6 mmol (37,6 mg) sodíka/1 injekčná liekovka

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až bledožltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imipenem/Cilastatin Noridem je indikovaný dospelým a deťom vo veku 1 rok a starším na liečbu nasledovných infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominálne infekcie
- závažná pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc
- infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode
- komplikované infekcie močových ciest
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív

Imipenem/Cilastatin Noridem sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, o ktorej sa predpokladá, že je dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek infekciou uvedenou vyššie alebo o ktorej sa predpokladá, že s ňou pravdepodobne súvisí.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčania na dávkovanie lieku Imipenem/Cilastatin Noridem predstavujú množstvo imipenému/cilastatínu, ktoré sa má podať.

Denná dávka imipenému/cilastatínu sa má určiť podľa typu infekcie a má sa podať v rovnomerne rozdelených dávkach na základe posúdenia stupňa citlivosti patogénu (patogénov) a renálnych funkcií pacienta (pozri tiež časti 4.4 a 5.1).

Dospelí a dospievajúci

Odporúčané dávkovacie schémy pre pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 90 ml/min) sú:

500 mg/500 mg každých 6 hodín ALEBO

1 000 mg/1 000 mg každých 8 hodín ALEBO každých 6 hodín

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 1 000 mg/1 000 mg podávanou každých 6 hodín.

Zníženie dávky je potrebné, ak je klírens kreatinínu < 90 ml/min (pozri tabuľku 1).

Maximálna celková denná dávka nemá presiahnuť 4 000 mg/4 000 mg za deň.

Porucha funkcie obličiek

Stanovenie zníženej dávky pre dospelých s poruchou funkcie obličiek:

1. Má sa zvoliť celková denná dávka (t.j. 2 000/2 000, 3 000/3 000 alebo 4 000/4 000 mg), ktorá by sa zvyčajne použila u pacientov s normálnou funkciou obličiek.

2. Z tabuľky 1 sa vyberie príslušný režim zníženej dávky podľa hodnoty klírensu kreatinínu pacienta. Dĺžka infúzie, pozri „Spôsob podávania“.

Tabuľka 1

Klírens kreatinínu (ml/min) je:	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 2 000 mg/deň	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 3 000 mg/deň	Ak je CELKOVÁ DENNÁ DÁVKA: 4 000 mg/deň
≥ 90 (v norme)	500 každých 6 h	1 000 každých 8 h	1 000 každých 6 h
znížené dávkovanie (mg) u pacientov s poruchou funkcie obličiek:			
$< 90 - \geq 60$	400 každých 6 h	500 každých 6 h	750 každých 8 h
$< 60 - \geq 30$	300 každých 6 h	500 každých 8 h	500 každých 6 h
$< 30 - \geq 15$	200 každých 6 h	500 každých 12 h	500 každých 12 h

Pacienti s klírensom kreatinínu < 15 ml/min

Týmto pacientom sa Imipenem/Cilastatin Noridem nemá podávať, ak sa do 48 hodín nezačne hemodialýza.

Pacienti podstupujúci hemodialýzu

Pri liečbe pacientov s klírensom kreatinínu < 15 ml/min, ktorí podstupujú dialýzu, sa použije dávka odporúčaná pacientom s klírensom kreatinínu 15 až 29 ml/min (pozri tabuľku 1).

Počas hemodialýzy sa imipeném aj cilastatin odstraňujú z cirkulácie. Pacientovi sa má Imipenem/Cilastatin Noridem podať po hemodialýze, a potom v 12-hodinových intervaloch od jej ukončenia. Pacienti podstupujúci dialýzu, najmä pacienti so základným ochorením centrálného nervového systému (CNS), majú byť starostlivo sledovaní; u pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa Imipenem/Cilastatin Noridem odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.4).

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje na odporúčenie použitia lieku Imipenem/Cilastatin Noridem u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia vo veku ≥ 1 rok

U pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 rok sa odporúča dávka 15/15 alebo 25/25 mg/kg, ktorá sa podáva každých 6 hodín.

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 25/25 mg/kg podávanou každých 6 hodín.

Pediatrická populácia vo veku < 1 rok

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie dávkovania pre deti mladšie ako 1 rok.

Pediatrická populácia s poruchou funkcie obličiek

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie dávkovania pre pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu > 2 mg/dl). Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.2, 6.3 a 6.6.

Každá dávka ≤ 500 mg/500 mg sa má podávať intravenóznou infúziou počas 20 až 30 minút.

Každá dávka > 500 mg/500 mg sa má podávať počas 40 až 60 minút. U pacientov, u ktorých sa počas podávania infúzie vyskytne nauzea, sa rýchlosť infúzie môže spomaliť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Precitlivenosť na ktorékoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo.

Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pri výbere lieku Imipenem/Cilastatin Noridem na liečbu individuálneho pacienta sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibakteriálneho liečiva založená na faktoroch, ako je závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne liečivá a riziko selekcie baktérií rezistentných proti karbapenémom.

Precitlivenosť

U pacientov liečených betalaktámami sa hlásili závažné a niekedy smrteľné reakcie z precitlivenosti (anafylaktické reakcie). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u osôb s citlivosťou na viaceré alergény v anamnéze. Pred začatím liečby liekom Imipenem/Cilastatin Noridem je potrebné starostlivo preveriť predchádzajúce reakcie z precitlivenosti na karbapenémy, penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na Imipenem/Cilastatin Noridem okamžite ukončíte liečbu. **Závažné anafylaktické reakcie si vyžadujú okamžitú urgentnú liečbu.**

Pečeň

Počas liečby imipenémom/cilastatínom sa má starostlivo sledovať funkcia pečene z dôvodu rizika hepatotoxicity (ako je zvýšenie transamináz, zlyhanie pečene a fulminantná hepatitída).

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s existujúcimi poruchami funkcie pečene sa má počas liečby imipenémom/cilastatínom sledovať funkcia pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Hematológia

Počas liečby imipenémom/cilastatínom môže byť výsledok priameho alebo nepriameho Coombsoho testu pozitívny.

Antibakteriálne spektrum

Pred začatím akejkoľvek empirickej liečby, najmä pri život ohrozujúcich ochoreniach, sa má vziať do úvahy antibakteriálne spektrum imipenému/cilastatínu. Okrem toho je potrebná opatrnosť z dôvodu obmedzenej citlivosti špecifických patogénov na imipeném/cilastatín súvisiacich napr. s bakteriálnymi infekciami kože a mäkkých tkanív. Použitie imipenému/cilastatínu nie je vhodné na liečbu týchto typov infekcií, ak patogén ešte nie je zdokumentovaný a nie je známe, či je citlivý, alebo existuje veľmi veľké podozrenie, že patogén (patogény) s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú citlivé na liečbu. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené MRSA, sa môže indikovať súbežné použitie vhodného liečiva proti MRSA. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené *Pseudomonas aeruginosa*, sa môže indikovať súbežné použitie aminoglykozidu (pozri časť 4.1).

Interakcia s kyselinou valproovou

Súbežné používanie imipenému/cilastatínu a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Clostridioides difficile

Pri imipenéme/cilastatíne a pri takmer všetkých antibakteriálnych liečivách sa hlásila kolitída súvisiaca s antibiotickou liečbou a pseudomembranózna kolitída, a ich závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Túto diagnózu je dôležité zvážiť u pacientov s výskytom hnačky počas podávania imipenému/cilastatínu alebo po ňom (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby imipenémom/cilastatínom a podanie špecifickej liečby proti *Clostridioides difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Meningitída

Imipenem/Cilastatin Noridem sa neodporúča na liečbu meningitídy.

Porucha funkcie obličiek

Imipeném/cilastatín sa kumuluje u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Ak sa dávka neprispôsobí funkcii obličiek, môžu sa vyskytnúť nežiaduce reakcie CNS, pozri časti 4.2 a 4.4 „Centrálny nervový systém“ v tejto časti.

Centrálny nervový systém

Hlásili sa nežiaduce reakcie CNS, ako sú myoklonická aktivita, stavy zmätenosti alebo záchvaty, najmä ak sa prekročili dávky odporúčané na základe funkcie obličiek a telesnej hmotnosti. Tieto reakcie sa hlásili najčastejšie u pacientov s poruchami CNS (napr. s léziami mozgu alebo záchvatmi v anamnéze) a/alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek, u ktorých môže dôjsť ku kumulácii podávaných liečiv. Predovšetkým u týchto pacientov je preto potrebné dôkladne dodržiavať odporúčané schémy dávkovania (pozri časť 4.2). U pacientov so známym záchvatovým ochorením sa má pokračovať v antikonvulzívnej liečbe.

U detí so známymi rizikovými faktormi vzniku záchvatov, alebo u detí súbežne liečených liekmi znižujúcimi prah záchvatov, je osobitne potrebné všímať si neurologické symptómy alebo kŕče.

Ak sa vyskytne fokálny tremor, myoklonus alebo záchvaty, pacienti majú byť neurologicky vyšetrení a má sa začať antikonvulzívna liečba, ak ešte nebola začatá. Ak symptómy CNS pretrvávajú, dávka lieku Imipenem/Cilastatin Noridem sa má znížiť alebo sa má liečba ukončiť.

Pacientom, ktorí majú klírens kreatinínu ≤ 15 ml/min, sa Imipenem/Cilastatin Noridem nemá podať, ak sa do 48 hodín nezačne hemodialýza. U pacientov podstupujúcich hemodialýzu sa

Imipenem/Cilastatin Noridem odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Nie sú dostatočné klinické údaje na odporúčenie používania lieku Imipenem/Cilastatin Noridem u detí vo veku do 1 roka ani u pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek (sérový kreatinín > 2 mg/dl). Pozri tiež vyššie Centrálny nervový systém.

Sodík

Tento liek obsahuje 37,6 mg (1,6 mmol) sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej 500 mg dávke. To sa rovná 1,9 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorým sa podával ganciklovir a Imipenem/Cilastatin Noridem sa hlásili generalizované záchvaty. Tieto lieky sa nemajú používať súbežne, ak možný prínos liečby neprevažuje nad rizikami.

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémami sa hlásili zníženia hladín kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov; súbežné používanie imipenému a kyseliny valproovej/valproátu sodného sa preto neodporúča a má sa zvážiť alternatívna antibakteriálna alebo antikonvulzívna liečba (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačné účinky.

U pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká, sa vyskytlo mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačných účinkov perorálne podávaných antikoagulancií, vrátane warfarínu. Riziko sa môže líšiť v závislosti od základnej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže vplyv antibiotika na zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (*international normalised ratio*, INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa počas súbežného podávania antibiotík s perorálnymi antikoagulanciami a krátko po ňom INR často sledovalo.

Súbežné podávanie lieku Imipenem/Cilastatin Noridem a probenecidu viedlo k minimálnym zvýšeniam plazmatických koncentrácií a plazmatického polčasu imipenému. Keď sa Imipenem/Cilastatin Noridem podával s probenecidom, vylučovanie účinného (nemetabolizovaného) imipenému močom sa znížilo približne na 60 % dávky. Súbežné podávanie lieku Imipenem/Cilastatin Noridem a probenecidu zdvojnásobilo plazmatickú koncentráciu a polčas cilastatínu, ale nemalo žiaden vplyv na jeho vylučovanie močom.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie o použití imipenému/cilastatínu u gravidných žien.

Štúdie na gravidných opiciach preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Imipenem/Cilastatin Noridem sa má používať počas gravidity iba ak potenciálny prínos liečby preváži možné riziko pre plod.

Dojčenie

Imipeném a cilastatin sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Po perorálnom podaní dochádza k nízkej absorpcii oboch liečiv. Preto je nepravdepodobné, že dojča bude vystavené významným množstvám. Ak sa použitie lieku Imipenem/Cilastatin Noridem považuje za nevyhnutné, má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa oproti možnému riziku pre dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa možných účinkov liečby imipenémom/cilastatinom na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S týmto liekom však súvisia určité nežiaduce účinky (ako sú halucinácie, závrat, somnolencia a vertigo), ktoré môžu u niektorých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických skúšaníach zahŕňajúcich 1 723 pacientov liečených intravenóznym imipenémom/cilastatinom, boli najčastejšie hlásenými systémovými nežiaducimi reakciami, ktoré sa hlásili aspoň ako možno súvisiace s liečbou, nauzea (2,0 %), hnačka (1,8 %), vracanie (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horúčka (0,5 %), hypotenzia (0,4 %), záchvaty (0,4 %) (pozri časť 4.4), závrat (0,3 %), pruritus (0,3 %), urtikária (0,2 %), somnolencia (0,2 %). Podobne boli najčastejšie hlásenými lokálnymi nežiaducimi reakciami flebitída/tromboflebitída (3,1 %), bolesť v mieste podania injekcie (0,7 %), erytém v mieste podania injekcie (0,4 %) a indurácia žily (0,2 %). Často sa hlásili aj zvýšenia hladín sérových transamináz a alkalickéj fosfatázy.

Nasledovné nežiaduce reakcie sa hlásili v klinických štúdiách alebo po uvedení lieku na trh.

Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	Pseudomembranózna kolitída, kandidóza
	Veľmi zriedkavé	Gastroenteritída
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Eozinofília
	Menej časté	Pancytopenia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia, trombocytóza
	Zriedkavé	Agranulocytóza
	Veľmi zriedkavé	Hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Anafylaktické reakcie
Psychické poruchy	Menej časté	Psychické poruchy, vrátane halucinácií a stavov zmätenosti
Poruchy nervového systému	Menej časté	Záchvaty, myoklonická aktivita, závrat, somnolencia
	Zriedkavé	Encefalopatia, parestézie, fokálny tremor, porucha vnímania chuti
	Veľmi zriedkavé	Zhoršenie myasténie gravis, bolesť hlavy

	Neznáme	Agitácia, dyskinéza
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Strata sluchu
	Veľmi zriedkavé	Vertigo, tinitus
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Cyanóza, tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	Časté	Tromboflebitída
	Menej časté	Hypotenzia
	Veľmi zriedkavé	Návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	Dyspnoe, hyperventilácia, bolesť hltanu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Hnačka, vracanie, nauzea Zdá sa, že u pacientov liečených liekom Imipenem/Cilastatin Noridem sa nauzea a/alebo vracanie súvisiace s liekom častejšie vyskytujú u pacientov s granulocytopéniou ako u pacientov bez granulocytopénie.
	Zriedkavé	Zafarbenie zubov a/alebo jazyka
	Veľmi zriedkavé	Hemoragická kolitída, bolesť brucha, pálenie záhy, glositída, hypertrofia jazykových papíl, zvýšené slinenie
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé	Zlyhanie pečene, hepatitída
	Veľmi zriedkavé	Fulminantná hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka (napr. exantematózna)
	Menej časté	Urtikária, pruritus
	Zriedkavé	Toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída
	Veľmi zriedkavé	Hyperhidróza, zmeny textúry kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé	Polyartralgia, bolesť torakálnej časti chrbtice
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Akútne zlyhanie obličiek, oligúria/anúria, polyúria, zmena sfarbenia moču (neškodné a nemá sa zameniť s hematuriou) Pretože boli zvyčajne prítomné faktory predisponujúce k prerenálnej azotémii alebo poruche funkcie obličiek, úlohu lieku Imipenem/Cilastatin Noridem v zmenách funkcie obličiek je ťažké stanoviť.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	Svrbenie vulvy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	Horúčka, lokálna bolesť a indurácia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie
	Veľmi zriedkavé	Neprijemné pocity na hrudníku, asténia/slabosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie sérových transamináz, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v sére
	Menej časté	Pozitívny priamy Coombsov test, predĺžený protrombínový čas, pokles hemoglobínu, zvýšenie sérového bilirubínu, zvýšenie

		sérového kreatinínu, zvýšenie dusíka močoviny v krvi
--	--	---

Pediatrická populácia (vo veku ≥ 3 mesiace)

V štúdiách so 178 pediatrickými pacientmi vo veku ≥ 3 mesiace sa hlásili nežiaduce reakcie v súlade s tými, ktoré sa hlásili u dospelých.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií; môžu zahŕňať záchvaty, zmätenosť, tremor, nauzeu, vracanie, hypotenziu, bradykardiu. O liečbe predávkovania liekom Imipenem/Cilastatin Noridem nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Imipeném-sodná soľ cilastatinu sú hemodialyzovateľné. Užitočnosť tohto postupu pri predávkovaní však nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibiotiká na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01DH51

Mechanizmus účinku

Imipenem/Cilastatin Noridem pozostáva z dvoch zložiek: imipenému a sodnej soli cilastatinu v hmotnostnom pomere 1:1.

Imipeném, nazývaný aj ako N-formimidoyl-tienamycín, je semisyntetický derivát tienamycínu, materskej zlúčeniny produkovanej vláknitou baktériou *Streptomyces cattleya*.

Imipeném prejavuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bakteriálnej bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií prostredníctvom väzby na proteíny viažuce penicilín (PVP).

Sodná soľ cilastatinu je kompetitívny, reverzibilný a špecifický inhibítor dehydropeptidázy-I, obličkového enzýmu, ktorý metabolizuje a inaktivuje imipeném. Nemá vnútornú antibakteriálnu aktivitu a neovplyvňuje antibakteriálnu aktivitu imipenému.

Farmakokinetický/farmakodynamický (FK/FD) vzťah

Podobne, ako pri iných betalaktámových antibakteriálnych liečivách sa preukázalo, že čas, počas ktorého koncentrácie imipenému prekračujú MIC (minimálnu inhibičnú koncentráciu) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia proti imipenému môže byť dôsledkom nasledovného:

- Znížená permeabilita vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (z dôvodu zníženej tvorby porínov).
- Znížená afinita PVP k imipenému.
- Imipeném je odolný proti hydrolýze sprostredkovej väčšinou betalaktamáz vrátane penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapenémy. Druhy rezistentné proti iným karbapenémom zvyčajne vykazujú skríženú rezistenciu proti imipenému. Medzi imipenénom a

liečivami zo skupiny chinolónov, aminoglykozidov, makrolidov a tetracyklínov nie je skrížená rezistencia, čo sa týka zamerania na cieľové miesto.

Hraničné hodnoty

- Hraničné hodnoty MIC pre imipeném, stanovené Európskym výborom pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST*) na oddelenie citlivých (*susceptible, S*) patogénov od rezistentných (*R*) patogénov (verzia 14.0, platné od 01-01-2024) sú nasledovné:
- *Enterobacterales* (okrem *Morganellaceae*): $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Enterobacterales*¹ (*Morganellaceae*): $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.²: odvodené od citlivosti na cefoxitín
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: Citlivosť streptokokov skupín A, B, C a G na karbapenémy sa odvodzuje od citlivosti na benzylpenicilín.
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Streptokoky skupiny *Viridans*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$ Nie na meningitídu (meropeném je jediný karbapeném používaný na meningitídu).
- *Moraxella catarrhalis*³: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Nedostatok dôkazov.
- *Neisseria meningitidis*: Hraničné hodnoty pre závažné systémové infekcie *N. meningitidis* (meningitída so septikémiou alebo bez nej) boli stanovené len pre meropeném.
- *Bacteroides* spp.: $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- *Prevotella* spp.⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Fusobacterium necrophorum*⁴: $S \leq 0,125 \text{ mg/l}$, $R > 0,125 \text{ mg/l}$
- *Clostridium perfringens*⁴: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Cutibacterium acnes*⁴: $S \leq 0,3 \text{ mg/l}$, $R > 0,3 \text{ mg/l}$
- *Bacillus* spp.: $S \leq 0,5 \text{ mg/l}$, $R > 0,5 \text{ mg/l}$
- *Burkholderia pseudomallei*: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$

¹ Prirodzene nízka aktivita imipenému proti *Morganella morganii*, *Proteus* spp. a *Providencia* spp. vyžaduje vysokú expozíciu imipenému.

² Citlivosť stafylokokov na karbapenémy sa odvodzuje od citlivosti na cefoxitín.

³ Rezistentné izoláty sú zriedkavé alebo zatiaľ neboli hlásené. Identifikácia a výsledok testu antimikrobiálnej citlivosti každého takéhoto izolátu sa musia potvrdiť a izolát sa musí poslať do referenčného laboratória.

⁴ Izoláty citlivé na benzylpenicilín možno bez ďalšieho testovania označiť ako citlivé na všetky betalaktámové látky s hraničnými hodnotami (vrátane tých s poznámkou). Izoláty rezistentné na benzylpenicilín sa majú testovať na citlivosť jednotlivých látok.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, predovšetkým pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby treba vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri určitých druhoch infekcií otázná.

Bežne citlivé druhy:
Grampozitívne aeróby:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na meticilín)*
Koaguláza-negatívny <i>Staphylococcus</i> (citlivý na meticilín)
<i>Streptococcus agalactiae</i>

<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Gramnegatívne aeróby:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (predtým <i>Enterobacter aerogenes</i>)
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Grampozitívne anaeróby:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegatívne anaeróby:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:
Gramnegatívne aeróby:
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> komplex
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherentne rezistentné druhy:
Grampozitívne aeróby:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatívne aeróby:
Niektoré kmene <i>Burkholderia cepacia</i> komplex
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (predtým <i>Xanthomonas maltophilia</i> , predtým <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Iné:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Všetky stafylokoky rezistentné proti meticilínu sú rezistentné proti imipenému/cilastatínu.

** Použila sa druhovo nesúvisiaca hraničná hodnota podľa EUCAST-u.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipeném

Absorpcia

U zdravých dobrovoľníkov viedla 20-minútová intravenózna infúzia lieku Imipenem/Cilastatin Noridem k maximálnym plazmatickým koncentráciám imipenému v rozmedzí od 12 do 20 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 41 do 83 µg/ml pri dávke 1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie imipenému po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg boli v uvedenom poradí 17, 39 a 66 µg/ml. Pri týchto dávkach klesnú plazmatické koncentrácie imipenému pod 1 µg/ml alebo menej za štyri až šesť hodín.

Distribúcia

Približne 20 % imipenému sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia

Ak sa imipenem podáva samostatne, metabolizuje sa v obličkách prostredníctvom dehydropeptidázy-I. Vylučovanie močom je v rozmedzí 5 až 40 %, v niekoľkých štúdiách bolo priemerné vylučovanie 15 – 20 %.

Cilastatin je špecifický inhibítor enzýmu dehydropeptidázy-I a účinne inhibuje metabolizmus imipenému tak, že súbežné podávanie imipenému a cilastatinu umožňuje dosiahnuť terapeutické antibakteriálne koncentrácie imipenému v moči aj v plazme.

Eliminácia

Plazmatický polčas imipenému bol jedna hodina. Približne 70 % podaného antibiotika sa vylúčilo v nezmenenej forme v moči počas desiatich hodín a žiadne ďalšie vylučovanie imipenému močom sa nezistilo. Po dávke lieku Imipenem/Cilastatin Noridem 500 mg/500 mg koncentrácie imipenému v moči presiahli 10 µg/ml nanajvýš na osem hodín. Zvyšok podanej dávky sa vylúčil močom vo forme antibakteriálne neaktívnych metabolitov a vylučovanie imipenému stolicou bolo v podstate nulové.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa ani pri podávaní lieku Imipenem/Cilastatin Noridem každých šesť hodín nepozorovala kumulácia imipenému v plazme alebo moči.

Cilastatin

Absorpcia

Maximálne plazmatické koncentrácie cilastatinu boli po 20-minútovej intravenózne infúzii lieku Imipenem/Cilastatin Noridem v rozmedzí od 21 do 26 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 56 do 88 µg/ml pri dávke 1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické koncentrácie cilastatinu po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg/1 000 mg boli v uvedenom poradí 22, 42 a 72 µg/ml.

Distribúcia

Približne 40 % cilastatinu sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Plazmatický polčas cilastatinu je približne jedna hodina. Približne 70 – 80 % dávky cilastatinu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom ako cilastatin počas 10 hodín po podaní lieku Imipenem/Cilastatin Noridem. Žiaden ďalší cilastatin sa potom neobjavil v moči. Približne 10 % sa zistilo vo forme N-acetyl metabolitu, ktorý má inhibičný účinok na dehydropeptidázu porovnateľný s cilastatinom. Aktivita dehydropeptidázy-I v obličkách sa vrátila na normálne hladiny krátko po eliminácii cilastatinu z krvného obehu.

Farmakokinetika v osobitných populáciách

Insuficiencia obličiek

Po podaní jednorazovej intravenózne dávky lieku Imipenem/Cilastatin Noridem 250 mg/250 mg sa v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu, CrCL > 80 ml/min/1,73 m²) plocha pod krivkou (*Area Under the Curve*, AUC) imipenému zvýšila 1,1-násobne u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCL 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1,9-násobne u osôb so stredne závažnou

poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCL } 30 - < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a 2,7-násobne u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCL } < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) a AUC cilastatínu sa v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek zvýšila 1,6-násobne u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek, 2,0-násobne u osôb so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 6,2-násobne u osôb so závažnou poruchou funkcie obličiek. Po podaní jednorazovej intravenózne dávky lieku Imipenem/Cilastatin Noridem 250 mg/250 mg 24 hodín po hemodialýze bola v porovnaní s osobami s normálnou funkciou obličiek AUC imipenému 3,7-násobne vyššia a AUC cilastatínu 16,4-násobne vyššia. Po intravenóznom podaní lieku Imipenem/Cilastatin Noridem sa vylučovanie močom, renálny klírens a plazmatický klírens imipenému a cilastatínu znižujú so znižujúcou sa funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Insuficiencia pečene

Farmakokinetika imipenému u pacientov s insuficienciou pečene nebola stanovená. Vzhľadom na limitovaný rozsah metabolizmu imipenému v pečeni sa nepredpokladá, že jeho farmakokinetiku bude ovplyvňovať porucha funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa neodporúča žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Priemerný klírens (CL) a distribučný objem (V_{dss}) imipenému bol u pediatrických pacientov (3 mesiace až 14 rokov) približne o 45 % vyšší v porovnaní s dospelými. AUC imipenému po podaní dávky imipenému/cilastatínu 15/15 mg/kg telesnej hmotnosti pediatrickým pacientom bola približne o 30 % vyššia ako expozícia u dospelých, ktorým sa podala dávka 500 mg/500 mg. Pri vyššej dávke bola expozícia po podaní dávky imipenému/cilastatínu 25/25 mg/kg deťom o 9 % vyššia v porovnaní s expozíciou u dospelých, ktorým sa podala dávka 1 000 mg/1 000 mg.

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 65 až 75 rokov s normálnou, ich veku zodpovedajúcou funkciou obličiek) sa farmakokinetika jednorazovej dávky lieku Imipenem/Cilastatin Noridem 500 mg/500 mg podanej intravenózne počas 20 minút zhodovala s farmakokinetikou predpokladanou u osôb s miernou poruchou funkcie obličiek, pri ktorej nie je potrebná žiadna úprava dávky. Priemerný plazmatický polčas imipenému bol $91 \pm 7,0$ minút a cilastatínu 69 ± 15 minút. Opakované podávanie nemalo žiaden účinok na farmakokinetiku imipenému alebo cilastatínu a nepozorovala sa žiadna kumulácia imipenému/cilastatínu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že toxicita vyvolaná imipenémom, ako samostatnou zložkou, bola obmedzená na obličky. U králikov a opíc zamedzilo súbežné podávanie cilastatínu s imipenémom v pomere 1:1 nefrotoxicým účinkom imipenému. Dostupné dôkazy naznačujú, že cilastatín zabraňuje nefrotoxicite zamedzením vstupu imipenému do tubulárnych buniek.

V teratologickej štúdii malo podanie imipenému-sodnej soli cilastatínu v dávkach 40/40 mg/kg/deň (vo forme bolusovej intravenózne injekcie) gravidným opiciam makaka dlhochvostého za následok toxické účinky na matku zahŕňajúce vracanie, stratu chuti do jedla, pokles telesnej hmotnosti, hnačku, potrat a v niektorých prípadoch smrť. Keď sa dávky imipenému-sodnej soli cilastatínu (približne 100/100 mg/kg/deň alebo približne 3-násobok zvyčajnej odporúčanej dennej intravenózne dávky u ľudí) podali gravidným opiciam makaka dlhochvostého rýchlosťou intravenózne infúzie, ktorá bola podobná ako pri klinickom použití u ľudí, u matky došlo k minimálnej neznášanlivosti (občasné vracanie), nedošlo k žiadnym úmrtiam, k žiadnemu prejavu teratogenity, ale oproti kontrolným skupinám sa pozorovalo zvýšenie embryonálnych strát (pozri časť 4.6).

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál imipenému-cilastatínu, sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenuhličitán sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek je chemicky inkompatibilný s mliečnanom a nemá sa rekonštituovať pomocou riediacich roztokov obsahujúcich mliečnan. Môže sa však podávať do i.v. systému, ktorým sa roztok mliečnanu podáva infúzne.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Po rekonštitúcii:

Zriedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom rekonštitúcie a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Rekonštituovaný roztok neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml sklenená injekčná liekovka typu III, brómbutyllová gumená zátk a hliníkové viečko s plastovým vyklápacím komponentom.

Liek je dodávaný v baleniach po 1 injekčnej liekovke, 10 injekčných liekovkách a 25 injekčných liekovkách.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Rekonštitúcia:

Obsah každej injekčnej liekovky sa musí preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku (pozri časť 6.2 a 6.3): 0,9 % roztok chloridu sodného. Vo výnimočných prípadoch, keď sa z klinických dôvodov nemôže použiť 0,9 % roztok chloridu sodného, je možné namiesto neho použiť 5 % roztok glukózy.

Odporúčaný postup je pridať do injekčnej liekovky približne 10 ml vhodného infúzneho roztoku. Dobré pretrepať a vzniknutú zmes preniesť späť do nádoby s infúznym roztokom.

UPOZORNENIE: ZMES NIE JE URČENÁ NA PRIAME INFÚZNE PODANIE.

Opakujte s ďalšími 10 ml infúzneho roztoku, aby sa zabezpečil prenos celého obsahu injekčnej liekovky do infúzneho roztoku. Výsledná zmes sa má pretrepávať, pokiaľ nie je číra.

Koncentrácia rekonštituovaného roztoku pripraveného podľa vyššie uvedeného postupu je približne 5 mg/ml pre imipeném aj cilastatín.

Infúzny roztok pripravený na použitie sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať. Používať sa majú iba číre roztoky prakticky bez častíc.

Zmeny farby z bezfarebnej na žltú nemajú vplyv na účinnosť lieku.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Noridem Enterprises Ltd.,
Evagorou & Makariou 1,
Mitsi Building 3, Office 115,
1065 Nicosia,
Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0425/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025