

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imipenem + Cilastatin Noridem, 500 mg+500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Około 1,6 mmol (37,6 mg) sodu w 1 fiołce

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imipenem + Cilastatin Noridem jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych pacjentów i dzieci w wieku 1 roku i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

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

Imipenem + Cilastatin Noridem 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 Noridem odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dawkę dobową imipenemu z cylastatyną 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 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 podawać dawki większej niż maksymalna całkowita dawka dobową, która wynosi 4000 mg+4000 mg.

Zaburzenia 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 dożylnąj podano w punkcie „Sposób podawania”.

Tabela 1

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

Pacjenci z klirens kreatyniny <15 mL/min

Nie należy tym pacjentom podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następných 48 godzin.

Pacjenci hemodializowani

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

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjentowi należy podać Imipenem + Cilastatin Noridem po sesji hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia sesji hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza pacjentów ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować; u pacjentów

hemodializowanych Imipenem + Cilastatin Noridem jest zalecany tylko w przypadku, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci 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.

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

Zalecenia dotyczące sporządzania roztworu i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkty 6.2, 6.3 i 6.6.

Każdą dawkę ≤ 500 mg+500 mg należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 20–30 minut.

Każdą dawkę > 500 mg+500 mg należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 40–60 minut. Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć jej szybkość.

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

Informacje ogólne

Wybierając Imipenem + Cilastatin Noridem do leczenia konkretnego pacjenta należy rozważyć, czy zastosowanie antybiotyku z grupy karbapenemów jest właściwe, bazując 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 Noridem należy dokładnie sprawdzić, 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 Noridem, należy natychmiast przerwać leczenie tym produktem. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest natychmiastowe leczenie ratunkowe.**

Czynność wątroby

W trakcie leczenia imipenemem z cylastatyną należy starannie 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 starannie kontrolować czynność wątroby. Nie jest konieczne dostosowanie 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).

Clostridioides difficile

Notowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, związane ze stosowaniem imipenemu z cylastatyną oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych, przy czym mogą one 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 *Clostridioides difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Imipenem + Cilastatin Noridem 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 OUN, takich jak mioklonie, stany dezorientacji 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 staranne 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 Noridem lub go odstawić.

Nie należy podawać produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 mL/min, jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych Imipenem + Cilastatin Noridem jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne są niewystarczające do zalecenia stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem u dzieci w wieku poniżej 1 roku lub u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dL). Należy zapoznać się także z informacjami podanymi wcześniej w punkcie Ośrodkowy układ nerwowy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera 37,6 mg (1,6 mmol) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej dawce 500 mg. Odpowiada to 1,9% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących jednocześnie gancyklowir i Imipenem + Cilastatin Noridem odnotowano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie tych produktów leczniczych, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

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 doustnym lekiem przeciwzakrzepowym oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem i probenecydu w niewielkim stopniu zwiększało się stężenie i wydłużał się okres półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem i probenecydu wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem i probenecydu stężenia w osoczu oraz okres półtrwania cylaostatyny 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 cylaostatyną u kobiet w okresie ciąży.

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

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

Karmienie piersią

Imipenem i cylaostatyna 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 Noridem zostanie uznane za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu imipenemu z cylaostatyną 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 1723 pacjentów leczonych imipenemem z cylaostatyną, 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%). Ponadto 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 imipenemu z cylastatyną do obrotu, zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo często (>1/10), często (od >1/100 do <1/10), niezbyt często (od >1/1000 do <1/100), rzadko (od >1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze 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 miastennii, bóle głowy
	Częstość nieznana	Pobudzenie, dyskinezy
Zaburzenia ucha i błędnika	Rzadko	Utrata słuchu
	Bardzo rzadko	Zawroty głowy, szумы 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 Imipenem + Cilastatin Noridem 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, złuszczące 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 krwiomoczem) Trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem 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 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 i mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, hipotensja, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego

Imipenem + Cilastatin Noridem. 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

Imipenem + Cilastatin Noridem 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:

- zmniejszenie przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (z powodu zmniejszonego wytwarzania poryn);
- zmniejszenie powinowactwa PBP do imipenemu;
- imipenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym penicylinazy i cefalosporinazy 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 docelowego 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 (wer. 14.0, obowiązująca od 01-01-2024):
- *Enterobacterales* (oprócz *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: określone na podstawie wrażliwości na cefoksytynę
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 0,001 \text{ mg/L}$, $R > 4 \text{ mg/L}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: wrażliwość paciorkowców grupy A, B, C i G na karbapenemy została określona na podstawie wrażliwości na benzylopenicylinę.
- *Streptococcus pneumoniae*: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$
- *Streptococcus* z grupy *viridans*: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$

- *Haemophilus influenzae*: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L; nie dotyczy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (jedynym antybiotykiem z grupy karbapenemów stosowanym w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych jest meropenem)
- *Moraxella catarrhalis*³: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: brak wystarczających dowodów
- *Neisseria meningitidis*: wartości graniczne dla poważnych zakażeń ogólnoustrojowych *N. meningitidis* (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych z posocznicą lub bez) określono jedynie w przypadku meropenemu.
- *Bacteroides* spp.: S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- *Prevotella* spp.⁴: S ≤ 0,125 mg/L, R > 0,125 mg/L
- *Fusobacterium necrophorum*⁴: S ≤ 0,125 mg/L, R > 0,125 mg/L
- *Clostridium perfringens*⁴: S ≤ 0,5 mg/L, R > 0,5 mg/L
- *Cutibacterium acnes*⁴: S ≤ 0,3 mg/L, R > 0,3 mg/L
- *Bacillus* spp.: S ≤ 0,5 mg/L, R > 0,5 mg/L
- *Burkholderia pseudomallei*: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L

¹ Samoistnie mała aktywność imipenemu przeciw *Morganella morganii*, *Proteus* spp. i *Providencia* spp. wymaga stosowania dużych dawek imipenemu.

² Wrażliwość gronkowców na karbapenemy została określona na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.

³ Izolaty odporne występują rzadko lub nie zostały dotąd stwierdzone. Należy potwierdzić testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości na antybiotyki każdego takiego izolatu i przesłać izolat do laboratorium referencyjnego.

⁴ Izolaty wrażliwe na benzylopenicylinę można zgłaszać jako wrażliwe na wszystkie antybiotyki beta-laktamowe, dla których znane są wartości graniczne (w tym opatrzone przypisem), bez dalszych badań. Izolaty odporne na benzylopenicylinę należy badać pod kątem wrażliwości na poszczególne antybiotyki.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej może być różne w zależności od regionu geograficznego i z upływem czasu może się zmieniać dla wybranych gatunków; zaleca się uzyskać lokalne informacje dotyczące 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 zazwyczaj 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>
<i>Streptococcus</i> z grupy <i>viridans</i>
Gram-ujemne bakterie tlenowe:
<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> (dawniej <i>Enterobacter aerogenes</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, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej:
Gram-ujemne bakterie tlenowe:
Kompleks <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Gatunki pierwotnie odporne:
Gram-dodatnie bakterie tlenowe:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram-ujemne bakterie tlenowe:
Niektóre szczepy kompleksu <i>Burkholderia 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.

** Stosuje się określone przez EUCAST wartości graniczne stężeń niezwiązane z gatunkiem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Wchłanianie

U zdrowych ochotników w wyniku podania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem 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 mieści się w zakresie od 5 do 40%, przy czym w kilku badaniach podano średnią wartość wynoszącą 15-20%.

Cylastatyna jest swoistym inhibitorem enzymu dehydropeptydazy-I i skutecznie hamuje metabolizm imipenemu, zatem jednoczesne podawanie imipenemu i cylastatyny umożliwi osiągnięcie stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Eliminacja

Okres półtrwania imipenemu w osoczu wynosi 1 godzinę. Około 70% podanego antybiotyku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin; nie wykryto dalszego wydalania imipenemu z moczem. Po podaniu produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem w dawce wynoszącej 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 przeciwbakteryjnie metabolitów, natomiast z kałem imipenem praktycznie w ogóle nie jest wydalany.

Podczas podawania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem co 6 godzin pacjentom z prawidłową czynnością nerek, imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Wchłanianie

W wyniku podania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie cylastatyny w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 µg/mL po podaniu dawki 250 mg+250 mg, od 21 do 55 µg/mL po podaniu dawki 500 mg+500 mg oraz od 56 do 88 µg/mL po podaniu dawki 1000 mg+1000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia cylastatyny w osoczu po podaniu dawki 250 mg+250 mg, 500 mg+500 mg i 1000 mg+1000 mg wyniosła odpowiednio 22, 42 i 72 µg/mL.

Dystrybucja

Cylastatyna wiąże się z białkami ludzkiej surowicy krwi w około 40%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około 1 godziny. Około 70-80% podanej dawki cylastatyny wydalane było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem. 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 krwiobiegu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem 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 [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 odpowiednio lekkimi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg+250 mg w okresie 24 godzin po hemodializie, wartości AUC imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7-krotnie i 16,4-krotnie w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem 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+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 produktu leczniczego Imipenem + Cilastatin Noridem podanego dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej 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 (szybkie wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także niekiedy 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 dożylniej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (spordycznie 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 rakotwórczego 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 go jednak podawać 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.

Po rekonstytucji:

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.

Nie zamrażać roztworu po rekonstytucji.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu III, o pojemności 20 mL, z korkiem z gumy bromobutyłowej oraz aluminiowym uszczelnieniem typu *flip-off* w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 1 fiolka, 10 fiolek i 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu:

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

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do fiolki około 10 mL odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiolkę 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 fiolki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsnąć, aż stanie się przejrzysta.

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

Gotowy do użycia roztwór do infuzji należy przed użyciem skontrolować wizualnie. Należy stosować wyłącznie przejrzysty, bezbarwny roztwór, praktycznie niezawierający cząstek stałych.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Noridem Enterprises Limited
Makariou & Evagorou 1
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nikozja, Cypr

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO