SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mipecid®, 500 mg + 500 mg, prašak za rastvor za infuziju

INN: imipenem, cilastatin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema (u obliku imipenem, monohidrata) i 500 mg cilastatina (u obliku cilastatin-natrijuma).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: Jedna bočica sadrži 37,5 mg (1,6 mmol) natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za infuziju.
Prašak bele ili skoro bele do svetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mipecid je indikovan za lečenje sledećih infekcija kod odraslih pacijenata i dece uzrasta od godinu dana i starije (videti odeljke 4.4 i 5.1):
- komplikovane intraabdominalne infekcije,
- teška pneumonija, uključujući bolničku pneumoniju i pneumoniju povezanu sa mehaničkom ventilacijom,
- infekcije nastale tokom i posle porođaja,
- komplikovane infekcije urinarnog trakta,
- komplikovane infekcije kože i mekih tkiva.

Lek Mipecid može da se koristi za lečenje pacijenata sa neutropenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom, za koju se sumnja da je posledica neke bakterijske infekcije.

Lečenje pacijenata sa bakterijemijom koja je povezana, ili se sumnja da je povezana, sa nekom od napred navedenih infekcija.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice za adekvatnu upotrebu antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje
Preporuke za doziranje leka Mipecid predstavljaju količinu imipenema/cilastatina koju treba primeniti.

Dnevna doza leka Mipecid treba da se zasniva na vrsti infekcije i da se primenjuje u jednakim podeljenim dozama na osnovu stepena osetljivosti prouzrokovača infekcije i funkcije bubrega pacijenta (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Odrasli pacijenti i adolescenti
Kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 90 mL/min), preporučuje se sledeći režim doziranja:

500 mg/500 mg na svakih 6 sati ili
1000 mg/1000 mg na svakih 8 sati ili na svakih 6 sati.

Preporučuje se da se kod infekcija za koje se sumnja ili za koje je potvrđeno da su izazvane manje osetljivim sojevima bakterija (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), ili kod veoma teških infekcija (npr. kod pacijenata sa neutropenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom), primenjuje doza od 1000 mg/1000 mg na svakih 6 sati.

Smanjenje doze je neophodno kada je klirens kreatinina < 90 mL/min (videti Tabelu 1).

Maksimalna ukupna dnevna doza ne sme da bude veća od 4000 mg/4000 mg dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega
Određivanje smanjene doze kod odraslih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

1. Odabrati ukupnu dnevnu dozu (npr. 2000/2000, 3000/3000 ili 4000/4000 mg) koja je uobičajeno primenljiva kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega.

2. Na osnovu vrednosti klirensa kreatinina pacijenta, odabrati odgovarajući režim smanjenja doze iz Tabele 1. Za određivanje vremena trajanja infuzije videti odeljak *Način primene*.

Tabela 1

Klirens kreatinina (mL/min) je:	**Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 2000 mg/dnevno**	**Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 3000 mg/dnevno**	**Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 4000 mg/dnevno**
≥ 90 (normalna vrednost)	500 mg na 6 h	1000 mg na 8 h	1000 mg na 6 h
Smanjenje doze za pacijente sa oštećenjem funkcije bubrega:			
< 90 - ≥ 60	400 mg na 6 h	500 mg na 6 h	750 mg na 8 h
< 60 - ≥ 30	300 mg na 6 h	500 mg na 8 h	500 mg na 6 h
< 30 - ≥ 15	200 mg na 6 h	500 mg na 12 h	500 mg na 12 h

Pacijenti sa klirensom kreatinina < 15 mL/min
Ovi pacijenti ne smeju da primaju lek Mipecid, osim ukoliko se kod njih ne uključi hemodijaliza u roku od 48 sati nakon uzimanja leka.

Pacijenti na hemodijalizi
Za lečenje pacijenata čija je vrednost klirensa kreatinina < 15 mL/min, a koji su na dijalizi, treba se pridržavati preporuka za doziranje za pacijente čija je vrednost klirensa kreatinina od 15 do 29 mL/min (videti Tabelu 1).

I imipenem i cilastatin se uklanjaju iz cirkulacije tokom hemodijalize. Pacijent treba da primi lek Mipecid nakon hemodijalize, a zatim u intervalima od po 12 sati nakon završetka te hemodijalize. Pacijente koji su na dijalizi, a posebno one koji imaju neko prateće oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS), treba pažljivo pratiti; pacijenti koji su na hemodijalizi treba da primaju lek Mipecid samo u slučajevima kada je korist terapije veća od potencijalnog rizika za pojavu epileptičnih napada (videti odeljak 4.4).

Trenutno ne postoje adekvatni podaci na osnovu kojih bi se preporučila primena leka Mipecid kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre
Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega (videti odeljak 5.2).

Pedijatrijska populacija uzrasta od 1 godine i više
Kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 1 godine i više, preporučuje se doza od 15/15 ili 25/25 mg/kg primenjena na svakih 6 sati.

Kod infekcija za koje se sumnja ili je potvrđeno da su izazvane manje osetljivim sojevima bakterija (npr. *Pseudomonas aeruginosa*), kao i kod veoma teških infekcija (npr. kod pacijenata sa neutropenijom praćenom povišenom telesnom temperaturom), preporučuje se lečenje dozom od 25/25 mg/kg na svakih 6 sati.

Pedijatrijska populacija uzrasta do 1 godine
Raspoloživi klinički podaci nisu dovoljni da bi se mogle dati preporuke za doziranje kod dece uzrasta do 1 godine.

Pedijatrijska populacija sa oštećenjem funkcije bubrega
Raspoloživi klinički podaci nisu dovoljni da bi mogle da se daju preporuke za doziranje kod dece sa oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2 mg/dL). Videti odeljak 4.4.

Način primene
Pre primene, lek Mipecid treba da se rekonstituiše i dalje razblaži (videti odeljke 6.2, 6.3 i 6.6). Svaka doza ≤ 500 mg/500 mg treba da se daje putem intravenske infuzije u trajanju od 20 do 30 minuta. Svaka doza > 500 mg/500 mg treba da se daje putem intravenske infuzije u trajanju od 40 do 60 minuta. Brzina davanja infuzije može da se smanji kod pacijenata kod kojih se pojavi mučnina tokom trajanja infuzije.

4.3. Kontraindikacije

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1,
- preosetljivost na bilo koji drugi karbapenemski antibiotik,
- teška preosetljivost (npr. anafilaktička reakcija, ozbiljna reakcija na koži) na bilo koju drugu vrstu beta-laktamskih antibiotika (npr. penicilini ili cefalosporini).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta
Prilikom odabira imipenema/cilastatina za terapiju, potrebno je da se za svakog pacijenta posebno razmotri adekvatnost primene karbapenemskog antibiotika, a na osnovu faktora poput težine infekcije, prevalence rezistencije na druge odgovarajuće antibiotike, kao i rizika da se terapija odabere u slučaju infekcije bakterijama rezistentnim na karbapeneme.

Preosetljivost
Kod pacijenata koji su primali beta-laktamske antibiotike zabeležene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosetljivosti (anafilaktičke reakcije). Veća je verovatnoća da će se ove reakcije pojaviti kod pacijenata koji su prethodno ispoljili osetljivost na više alergena. Pre započinjanja terapije lekom Mipecid treba pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktamske antibiotike i ostale alergene (videti odeljak 4.3). Ako dođe do alergijske reakcije na imipenem/cilastatin, treba odmah prekinuti primenu leka. **Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtevaju preduzimanje hitnih medicinskih mera.**

Funkcija jetre

Tokom terapije imipenemom/cilastatinom potrebno je da se pažljivo prati funkcija jetre zbog rizika od pojave hepatotoksičnosti (poput povećanih vrednosti transaminaza, insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa).

Upotreba leka kod pacijenata sa oboljenjem jetre: kod pacijenata sa prethodno postojećim bolestima jetre treba pratiti funkciju jetre tokom terapije imipenemom/cilastatinom. Nije potrebno prilagođavati dozu (videti odeljak 4.2).

Hematološka ispitivanja
Tokom terapije imipenemom/cilastatinom moguće je da dođe do pojave pozitivnih rezultata pri primeni direktnog ili indirektnog *Coombs*-ovog testa.

Antibakterijski spektar
Pre započinjanja empirijske terapije treba uzeti u obzir antibakterijski spektar imipenema/cilastatina, posebno kada su u pitanju životno-ugrožavajuća stanja. Osim toga, oprez je neophodan zbog ograničene osetljivosti određenih patogenih mikroorganizama na imipenem/cilastatin, a koji su povezani sa, na primer, bakterijskim infekcijama kože i mekih tkiva. Primena imipenema/cilastatina nije odgovarajuća za lečenje navedenih infekcija, osim u slučaju poznate i dokumentovane osetljivosti patogenog mikroorganizma na lek, ili dobro utemeljene sumnje da je patogen najverovatnije pogodan za lečenje ovim lekom. Kada se sumnja ili je potvrđeno da je MRSA infekcija uključena u odobrene indikacije za primenu leka, može se primeniti istovremena terapija sa odgovarajućim antibiotikom za lečenje infekcija uzrokovanim MRSA. Istovremena primena sa nekim aminoglikozidom može da bude indikovana u slučajevima kada se sumnja ili je potvrđeno da je infekcija sa *Pseudomonas aeruginosa* uključena u odobrene indikacije za primenu leka (videti odeljak 4.1).

Interakcije sa valproinskom kiselinom
Ne preporučuje se istovremena primena imipenema/cilastatina sa valproinskom kiselinom/natrijum valproatom (videti odeljak 4.5).

Clostridium difficile
Kolitis povezan sa primenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis zabeleženi su tokom primene imipenema/cilastatina, kao i kod primene gotovo svih ostalih antibiotika, a mogu da se kreću u opsegu od blagog do životno-ugrožavajućeg oblika. Izuzetno je važno da se ova dijagnoza uzme u obzir kod pacijenata kod kojih se pojavi dijareja tokom ili nakon terapije imipenemom/cilastatinom (videti odeljak 4.8). Treba razmotriti prekid terapije imipenemom/cilastatinom i primenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smeju se davati lekovi koji inhibiraju peristaltiku creva.

Meningitis
Lek Mipecid se ne preporučuje za lečenje meningitisa.

Oštećenje funkcije bubrega
Imipenem/cilastatin se akumuliraju kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Ukoliko doza nije prilagođena funkciji bubrega, može doći do pojave neželjenih reakcija na nivou CNS-a, videti odeljke 4.2 i 4.4.

Centralni nervni sistem
Zabeležene su neželjene reakcije na nivou CNS-a poput mioklone aktivnosti, stanja konfuzije ili epileptičnih napada, a posebno u slučajevima kada su primenjivane doze veće od preporučenih za datu telesnu masu i stanje funkcije bubrega. Ove reakcije su najčešće uočene kod pacijenata sa već postojećim poremećajima CNS-a (na primer: moždane lezije ili epileptični napadi u anamnezi) i/ili kod pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega kod kojih može da dođe do akumulacije primenjenih jedinjenja. Stoga se, posebno kod ovih pacijenata, preporučuje strogo pridržavanje preporučenog režima doziranja (videti odeljak 4.2). Kod pacijenata sa epileptičnim napadima u anamnezi treba nastaviti sa primenom antikonvulzivne terapije.

Posebna pažnja treba da se obrati na neurološke simptome ili epileptične napade kod dece sa poznatim faktorima rizika za pojavu epileptičnih napada, ili kod dece koja istovremeno primaju terapiju lekovima koji snižavaju prag nastanka epileptičnih napada.

Ukoliko dođe do pojave fokalnih tremora, mioklonusa ili epileptičnih napada, treba izvršiti neurološki pregled pacijenta i dati mu antikonvulzivnu terapiju, ukoliko je već ne prima. Ukoliko ovi simptomi CNS-a i dalje traju, dozu leka Mipecid treba smanjiti ili terapiju ovim lekom potpuno prekinuti.

Pacijenti sa klirensom kreatinina < 15 mL/min ne smeju da primaju lek Mipecid, osim ukoliko se kod njih ne planira hemodijaliza u narednih 48 sati. Kod pacijenata koji su na hemodijalizi, primena leka Mipecid se preporučuje samo u slučajevima kada je korist terapije veća od potencijalnog rizika za pojavu epileptičnih napada (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija
Raspoloživi klinički podaci nisu dovoljni da bi se mogle dati preporuke za upotrebu leka Mipecid kod dece uzrasta do 1 godine ili kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2 mg/dL). Takođe videti odeljak *Centralni nervni sistem*.

Pomoćne supstance
Lek Mipecid sadrži natrijum. Jedna bočica praška za rastvor za infuziju sadrži 37,5 mg (1,6 mmol) natrijuma, što odgovara 1,9 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu. Ovo treba uzeti u obzir prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kod pacijenata koji su istovremeno primali ganciklovir i imipenem/cilastatin zabeleženi su slučajevi generalizovanih epileptičnih napada. Ova dva leka ne treba da se koriste istovremeno osim u slučajevima kada je potencijalna korist terapije veća od rizika.

Zabeležene su smanjene koncentracije valproinske kiseline, koji su u nekim slučajevima bili ispod terapijskog opsega, kada je valproinska kiselina primenjivana istovremeno sa karbapenemskim antibioticima. Smanjene vrednosti valproinske kiseline mogu da dovedu do neadekvatne kontrole epileptičnih napada, stoga se ne preporučuje istovremena primena imipenema i valproinske kiseline/natrijum valproata i potrebno je da se razmotri davanje alternativne antibakterijske ili antikonvulzivne terapije (videti odeljak 4.4).

Oralni antikoagulansi
Istovremena primena antibiotika i varfarina može da pojača antikoagulantno dejstvo varfarina.
Zabeleženo je dosta slučajeva povećanog antikoagulantnog dejstva oralno primenjenih antikoagulanasa, uključujući varfarin, kod pacijenata koji su istovremeno primali antibakterijske lekove. Rizik može da bude različit i zavisi od vrste prateće infekcije, godina starosti i opšteg stanja pacijenta, tako da je veoma teško proceniti u kojoj meri antibiotici utiču na povećanje vrednosti INR (internacionalni normalizovani odnos, engl. *International normalised ratio*). Preporučuje se da se vrednosti INR prate u redovnim intervalima tokom, kao i kratko vreme nakon istovremene primene antibiotika i antikoagulanasa.

Istovremena primena imipenema/cilastatina i probenecida dovela je do minimalnih povećanja vrednosti imipenema u plazmi i poluvremena eliminacije imipenema. Kada se imipenem/cilastatin primene zajedno sa probenecidom, količina aktivnog (nemetabolisanog) imipenema u urinu smanjila se na oko 60% od primenjene doze.
Istovremena primena imipenema/cilastatina i probenecida dovela je do udvostručavanja koncentracija u plazmi i poluvremena eliminacije cilastatina, ali to nije imalo uticaj na izlučivanje cilastatina putem urina.

Pedijatrijska populacija
Studije interakcija su sprovedene samo na odraslim pacijentima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nisu sprovedene adekvatne i dobro kontrolisane studije u vezi sa primenom imipenema/cilastatina kod trudnica.

U ispitivanjima na trudnim ženkama majmuna uočena je reproduktivna toksičnost (videti odeljak 5.3). Nije poznat mogući rizik za ljude.

Lek Mipecid može da se primenjuje u trudnoći samo ako je potencijalna korist za majku veća od mogućeg rizika za fetus.

Dojenje
Imipenem i cilastatin se izlučuju u malim količinama u majčino mleko. Nakon oralne primene dolazi do male resorpcije oba jedinjenja. Stoga postoji mala verovatnoća da će dete koje sisa biti izloženo značajnim količinama leka. Ukoliko se smatra da je primena leka Mipecid neophodna, potrebno je da se proceni korisnost dojenja deteta u odnosu na mogući rizik po dete.

Fertilitet
Nema raspoloživih podataka koji bi ukazali na mogući uticaj imipenema/cilastatina na fertilitet kod muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju ovog leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, postoje neke neželjene reakcije koje su povezane sa primenom ovog leka (npr. halucinacije, ošamućenost, pospanost i vrtoglavica), a koje mogu kod nekih pacijenata da utiču na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

U kliničkim ispitivanjima u kojima su učestvovala 1723 pacijenta koji su intravenski primali imipenem/cilastatin, najčešće zabeležene sistemske neželjene reakcije, prijavljene kao moguće povezane sa terapijom, bile su: mučnina (2,0%), dijareja (1,8%), povraćanje (1,5%), osip (0,9%), povišena telesna temperatura (0,5%), hipotenzija (0,4%), epileptični napadi (0,4%) (videti odeljak 4.4), vrtoglavica (0,3%), pruritus (0,3%), urtikarija (0,2%) i pospanost (0,2%). Slično, najčešće zabeležene lokalne neželjene reakcije bile su: flebitis/tromboflebitis (3,1%), bol na mestu primene injekcije (0,7%), eritem na mestu primene injekcije (0,4%) i induracija vene (0,2%). Takođe su često zabeležena povećanja vrednosti serumskih transaminaza i alkalne fosfataze.

Sledeće neželjene reakcije zabeležene su u kliničkim ispitivanjima ili tokom postmarketinškog praćenja.

Sve neželjene reakcije su navedene prema klasi sistema organa i učestalosti na sledeći način: veoma česte (≥ 1/10); česte (≥1/100 do <1/10); povremene (≥1/1000 do <1/100); retke (≥1/10000 do <1/1000); veoma retke (<1/10000) i nepoznate (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

U okviru svake grupe učestalosti, neželjene reakcije su navedene prema opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Klasa sistema organa	**Učestalost**	**Neželjena reakcija**
Infekcije i infestacije	Retko	Pseudomembranozni kolitis, kandidijaza
	Veoma retko	Gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Često	Eozinofilija
	Povremeno	Pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitoza

	Retko	Agranulocitoza
	Veoma retko	Hemolitička anemija, depresija koštane srži
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Anafilaktičke reakcije
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Psihički poremećaji uključujući halucinacije i stanja konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno	Epileptični napadi, mioklonična aktivnost, vrtoglavica, pospanost
	Retko	Encefalopatija, parestezija, fokalni tremor, izmenjen osećaj ukusa
	Veoma retko	Pogoršanje mijastenije gravis, glavobolja
	Nepoznato	Agitacija, diskinezija
Poremećaji uha i labirinta	Retko	Gubitak sluha
	Veoma retko	Vertigo, tinitus
Kardiološki poremećaji	Veoma retko	Cijanoza, tahikardija, palpitacije
Vaskularni poremećaji	Često	Tromboflebitis
	Povremeno	Hipotenzija
	Veoma retko	Crvenilo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Veoma retko	Dispneja, hiperventilacija, bol u grlu
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Dijareja, povraćanje, mučnina Izgleda da se mučnina i/ili povraćanje povezani sa uzimanjem lekova češće javljaju kod pacijenata sa granulocitopenijom nego kod pacijenata koji nemaju granulocitopeniju, a koji se leče imipenemom/cilastatinom.
	Retko	Obojenost zuba i/ili jezika
	Veoma retko	Hemoragijski kolitis, abdominalni bol, gorušica, glositis, hipertrofija papila jezika, pojačana salivacija
Hepatobilijarni poremećaji	Retko	Insuficijencija jetre, hepatitis
	Veoma retko	Fulminantni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip (na primer: egzantematozni)
	Povremeno	Urtikarija, pruritus
	Retko	Toksična epidermalna nekroliza, angioedem, *Stivens-Johnson*-ov sindrom, *erythema multiforme*, eksfolijativni dermatitis
	Veoma retko	Hiperhidroza, promene u teksturi kože
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma retko	Poliartralgija, bol u torakalnom delu kičme
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Retko	Akutna bubrežna insuficijencija, oligurija/anurija, poliurija, diskoloracija urina (to je bezazlena pojava i ne treba je mešati sa hematurijom). Teško je proceniti kakva je uloga imipenema/cilastatina u promenama funkcije bubrega zbog uobičajenog postojanja faktora

		predispozicije za prerenalnu azotemiju ili za poremećaj funkcije bubrega.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma retko	Pruritus vulve
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno	Povišena telesna temperatura, lokalni bol i induracija na mestu primene injekcije, eritem na mestu primene injekcije
	Veoma retko	Osećaj neugodnosti u grudnom košu, astenija/slabost
Ispitivanja	Često	Povećane vrednosti serumskih transaminaza, povećane vrednosti serumske alkalne fosfataze
	Povremeno	Pozitivan rezultat pri primeni direktnog *Coombs*-ovog testa, produženo protrombinsko vreme, snižen hemoglobin, povećana vrednost bilirubina u serumu, povećana vrednost serumskog kreatinina, rast vrednosti uree u krvi (engl. *blood urea nitrogen,* BUN).

Pedijatrijska populacija (≥ 3 meseca starosti)

U ispitivanjima na 178 pedijatrijskih pacijenata uzrasta ≥ 3 meseca zabeležene su neželjene reakcije u skladu sa onima kod odraslih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi mogućeg predoziranja su u skladu sa profilom neželjenih reakcija na lek; mogu uključivati epileptične napade, konfuziju, tremor, mučninu, povraćanje, hipotenziju, bradikardiju. Ne postoje specifične informacije u vezi sa lečenjem predoziranja lekom Mipecid. Imipenem/cilastatin mogu da se uklone iz organizma hemodijalizom. Međutim, nije poznato kakva je korist ovog postupka u slučajevima predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antibakterijski lekovi za sistemsku primenu, karbapenemi

ATC šifra: J01DH51

Mehanizam dejstva
Lek Mipecid se sastoji od dve komponente: imipenema i cilastatin-natrijuma, koji se nalaze u masenom odnosu 1:1.

Imipenem, takođe poznat kao N-formimidoil-tienamicin, je polusintetski derivat tienamicina, matičnog jedinjenja koje produkuje filamentna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem ispoljava svoju baktericidnu aktivnost tako što inhibira sintezu ćelijskog zida Gram pozitivnih i Gram negativnih bakterija vezivanjem za penicilin-vezujuće proteine (PVP).

Cilastatin-natrijum je kompetitivan, reverzibilan i specifičan inhibitor dehidropeptidaze-I, bubrežnog enzima koji metaboliše i inaktivira imipenem. On ne poseduje intrinzičku antibakterijsku aktivnost i nema uticaj na antibakterijsko dejstvo imipenema.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD)
Slično drugim beta-laktamskim antibioticima, dokazano je da je vreme potrebno da koncentracije imipenema postanu veće od minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) (T>MIK) u najboljoj korelaciji sa efikasnošću leka.

Mehanizam rezistencije
Rezistencija na imipenem može da se pojavi zbog nekog od sledećih razloga:
- smanjena permeabilnost spoljašnje membrane Gram negativnih bakterija (zbog smanjene produkcije porina),
- smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za imipenem,
- imipenem je stabilan prema hidrolitičkom dejstvu većine beta-laktamaza, uključujući penicilinaze i cefalosporinaze koje produkuju Gram pozitivne i Gram negativne bakterije, sa izuzetkom relativno retkih beta-laktamaza koje hidrolizuju karbapeneme. Bakterije rezistentne na ostale karbapeneme obično su rezistentne i na imipenem. Ne postoji ciljna ukrštena rezistencija između imipenema i lekova iz grupe hinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina.

Granične vrednosti
EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, v 12.0, od 01.01.2022*)
MIK granične vrednosti za imipenem su sledeće:

Grupa mikroorganizama	**Minimalna inhibitorna koncentracija (mg/l)**	
	Osetljiv ≤	**Rezistentan >**
Enterobacterales	2	4
Enterobacterales[1] *(Morganella morganii, Proteus* spp. i *Providencia* spp.*)*	0.001	4
Pseudomonas spp.	0.001	4
Acinetobacter spp.	2	4
Staphylococcus spp.	Zaključak se izvodi na osnovu osetljivosti na cefoksitin	
Enterococcus spp.	0.001	4
Streptococcus A, B, C, G	Zaključak se izvodi na osnovu osetljivosti na benzilpenicilin	
Streptococcus pneumoniae	2	2
Viridans grupa streptokoka	2	2
Haemophilus influenzae	2	2
Moraxalla catarrhalis[2]	2	2
Gram pozitivne anaerobne bakterije osim *Clostridioides difficile*	2	4

Gram negativne anaerobne bakterije	2	4
Burkholderia pseudomallei	2	2
Granične vrednosti koje nisu vezane za određene sojeve[3]	2	4

[1] Mala intrinzička aktivnost imipenema na vrste *Morganella morganii*, *Proteus spp.* i *Providencia spp.* zahteva visoku izloženost imipenemu.
[2] Neosetljivi izolati su retki ili nisu još prijavljeni. Identifikaciju i rezultat testa antimikrobne osetljivosti za takav izolat treba potvrditi i izolat poslati referentnoj laboratoriji.
[3] Granične vrednosti koje nisu povezane sa vrstom bakterije uglavnom se utvrđuju na osnovu podataka iz odnosa farmakokinetike i farmakodinamike (PK/PD), i nezavisne su od MIK vrednosti za određene sojeve. Koriste se samo za one sojeve koje nisu navedene u pregledu graničnih vrednosti za određene sojeve ili u fusnotama.

Osetljivost
Prevalenca stečene rezistencije može da varira u zavisnosti od geografskog područja i vremena i stoga je poželjno imati lokalne informacije o rezistenciji, posebno kada je u pitanju lečenje teških infekcija. Ako je potrebno, treba potražiti stručni savet u slučajevima kada je lokalna prevalenca rezistencije takva da se korišćenje datog leka kod nekih vrsta infekcija dovodi u pitanje.

Uobičajeno osetljivi sojevi:

Gram pozitivni aerobi:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (meticilin osetljivi)*
Staphylococcus koagulaza negativni (meticilin osetljivi)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans grupa

Gram negativni aerobi:
Citrobacter freundii
Enterobacter cloacae
Eschericia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
*Klebsiella aerogenes (*ranije *Enterobacter aerogens)*
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Gram pozitivni anaerobi:
*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus spp.**

Gram negativni anaerobi:
Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis grupa
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Sojevi za koje stečena rezistencija može da predstavlja problem:

Gram negativni aerobi:
Acinetobacter calcoaceticu baumannii kompleks

Pseudomonas aeruginosa

Inherentno rezistentni sojevi:

Gram pozitivni aerobi:
Enterococcus faecium

Gram negativni aerobi:
Neki sojevi *Burkholderia cepacia* kompleks
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (ranije *Xanthomonas maltophilia*, prethodno *Pseudomonas maltophilia*)

Ostali:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum
*Sve meticilin rezistentne stafilokoke su rezistentne na imipenem/cilastatin.
**Korišćena je EUCAST granična vrednost koja nije vezana za određene sojeve.

5.2. Farmakokinetički podaci

Imipenem

Apsorpcija
Kada se intravenska infuzija imipenema/cilastatina u trajanju od 20 minuta primenila kod zdravih dobrovoljaca, izmerene su sledeće maksimalne koncentracije imipenema u plazmi: maksimalne koncentracije u opsegu od 12 do 20 mikrograma/mL postignute su kada je primenjena doza od 250 mg/250 mg, zatim od 21 do 58 mikrograma/mL kada je primenjena doza od 500 mg/500 mg, i od 41 do 83 mikrograma/mL kada je primenjena doza od 1000 mg/1000 mg. Srednja vrednost maksimalne koncentracije imipenema u plazmi, nakon primene doze od 250 mg/250 mg, iznosila je 17 mikrograma/mL, nakon primene doze od 500 mg/500 mg ta vrednost je bila 39 mikrograma/mL, a nakon primene doze od 1000 mg/1000 mg vrednost je iznosila 66 mikrograma/mL. Pri ovim dozama, nakon četiri do šest sati od primene leka koncentracije imipenema u plazmi opadaju ispod 1 mikrograma/mL ili niže.

Distribucija
Vezivanje imipenema za serumske proteine iznosi približno 20%.

Biotransformacija
Kada se primenjuje u monoterapiji, imipenem se metaboliše u bubrezima preko enzima dehidropeptidaze-I. Prema podacima iz nekoliko studija, izlučivanje imipenema urinom bilo je u opsegu od 5% do 40%, a srednja vrednost iznosila je 15 - 20%.

Cilastatin je specifični inhibitor enzima dehidropeptidaza-I i efikasno inhibira metabolizam imipenema, tako da istovremena primena imipenema i cilastatina omogućava da se dostignu terapijske antibakterijske koncentracije imipenema i u urinu i u plazmi.

Eliminacija
Poluvreme eliminacije imipenema iz plazme je jedan sat. Približno 70% unetog antibiotika se izluči urinom u nepromenjenom obliku u roku od deset sati, posle čega nije uočeno dalje izlučivanje imipenema urinom. Tokom perioda od osam sati nakon primene imipenema/cilastatina u dozi od 500 mg/500 mg, koncentracije imipenema u urinu bile su veće od 10 mikrograma/mL. Ostatak primenjene doze izluči se putem urina u obliku antibakterijski inaktivnih metabolita, a izlučivanje imipenema putem fecesa je zanemarljivo.

Kada se imipenem/cilastatin davao u režimima doziranja na svakih 6 sati pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega nije uočena akumulacija imipenema u plazmi niti u urinu.

Cilastatin

Apsorpcija
Nakon primene intravenske infuzije imipenema/cilastatina, u trajanju od 20 minuta, maksimalne koncentracije cilastatina u plazmi su se kretale u opsegu od 21 do 26 mikrograma/mL kada je primenjena doza od 250 mg/250 mg, odnosno od 21 do 55 mikrograma/mL kada je primenjena doza od 500 mg/500 mg, i od 56 do 88 mikrograma/mL kada je primenjena doza od 1000 mg/1000 mg. Srednja vrednost maksimalne koncentracije cilastatina u plazmi nakon primene doze od 250 mg/250 mg iznosila je 22 mikrograma/mL, nakon primene doze od 500 mg/500 mg ta vrednost je bila 42 mikrograma/mL, a 72 mikrograma/mL nakon primene doze od 1000 mg/1000 mg.

Distribucija
Vezivanje cilastatina za serumske proteine iznosi približno 40%.

Biotransformacija i eliminacija
Poluvreme eliminacije cilastatina iz plazme iznosi oko jedan sat. Približno 70-80% unete doze cilastatina se izluči urinom u nepromenjenom obliku, kao cilastatin, u periodu od deset sati nakon primene imipenema/cilastatina. Nakon toga nije uočeno dalje izlučivanje cilastatina urinom. Približno 10% cilastatina je pronađeno u obliku N-acetil metabolita koji poseduje inhibitornu aktivnost prema dehidropeptidazi, isto kao i cilastatin. Aktivnost dehidropeptidaze-I u bubrezima vraća se na normalan nivo ubrzo nakon eliminacije cilastatina iz cirkulacije.

Farmakokinetika posebnih populacija

Oštećenje funkcije bubrega
U poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina (CrCL) >80 mL/min/1,73 m^2), nakon intravenske primene pojedinačne doze imipenema/cilastatina od 250 mg/250 mg kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 50-80 mL/min/1,73 m^2), površina ispod krive (AUC) imipenema povećala se 1,1 puta; nakon davanja iste doze pacijentima sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 30 - <50 mLml/min/1,73 m^2) AUC imipenema se povećala 1,9 puta, a nakon davanja pacijentima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL <30 mL/min/1,73 m^2) to povećanje je bilo 2,7 puta; dok se AUC cilastatina povećao 1,6 puta kod pacijenata sa blagim oštečenjem funkcije bubrega, 2,0 puta kod pacijenata sa umerenim oštečenjem funkcije bubrega i 6,2 puta kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primene pojedinačne doze imipenema/cilastatina od 250 mg/250 mg, 24 sata nakon hemodijalize, AUC imipenema bio je 3,7 puta veći, a AUC cilastatina se povećao 16,4 puta u poređenju sa pacijentima sa normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primene imipenema/cilastatina, izlučivanje urinom, bubrežni klirens i plazma klirens imipenema i cilastatina se smanjuju sa smanjenjem funkcije bubrega. Prilagođavanje doze je neophodno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre
Farmakokinetika imipenema kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre nije ustanovljena. Usled ograničenog metabolizma imipenema u jetri, ne očekuje se izmena farmakokinetike kod oštećenja funkcije jetre. Stoga se ne preporučuje prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (videti odeljak 4.2).

Pedijatrijska populacija
Srednja vrednost klirensa (CL) i volumena distribucije (Vdss) imipenema bila je približno 45% veća kod pedijatrijskih pacijenata (uzrasta od 3 meseca do 14 godina) u poređenju sa odraslim pacijentima. AUC imipenema nakon primene imipenema/cilastatina kod pedijatrijskih pacijenata u dozi od 15/15 mg/kg telesne mase, bila je približno 30% veća nego kod odraslih pacijenata nakon primene doze od 500 mg/500 mg. Kada su u pitanju veće doze, izloženost kod dece nakon primene doze imipenema/cilastatina od 25/25 mg/kg

telesne mase bila je 9% veća nego izloženost kod odraslih pacijenata nakon primene doze od 1000 mg/1000 mg.

Stariji pacijenti
Kod zdravih starijih dobrovoljaca (starosti od 65 do 75 godina i sa normalnom funkcijom bubrega u odnosu na godine starosti), farmakokinetika pojedinačne doze imipenema/cilastatina od 500 mg/500 mg, primenjene u obliku intravenske infuzije u trajanju od 20 minuta, bila je u skladu sa farmakokinetikom koja se očekuje kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega, kod kojih nije potrebno prilagođavati dozu leka. Srednja vrednost poluvremena eliminacije imipenema iz plazme bila je 91 ± 7,0 minuta, a za cilastatin ta vrednost je bila 69 ± 15 minuta. Višestruko doziranje nije uticalo na farmakokinetiku ni imipenema ni cilastatina i nije uočena akumulacija imipenema/cilastatina (videti odeljak 4.2).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, studija toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, pretklinički podaci ne ukazuju na postojanje posebne opasnosti za ljude.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je toksičnost koju izaziva imipenem, kao pojedinačno jedinjenje, ograničena na bubrege. Istovremena primena cilastatina sa imipenemom u odnosu 1:1 kod kunića i majmuna sprečila je nefrotoksične efekte imipenema. Raspoloživi dokazi ukazuju na to da cilastatin sprečava nefrotoksičnost tako što sprečava ulazak imipenema u tubularne ćelije.

Studije teratogenosti sprovedene na trudnim ženkama cinomolgus majmuna kod kojih je imipenem/cilastatin-natrijum primenjivan u dozama od 40/40 mg/kg dnevno (intravenska bolus injekcija) imale su za rezultat pojavu toksičnih efekata kod majke, uključujući povraćanje, gubitak apetita, gubitak telesne mase, dijareju, pobačaj i, u nekim slučajevima, smrtni ishod. Kada je imipenem/cilastatin-natrijum (u dozama od približno 100/100 mg/kg dnevno, ili približno 3 puta većim od uobičajene preporučene dnevne intravenske doze za ljude), primenjivan kod trudnih ženki cinomolgus majmuna u obliku intravenske infuzije tako da je brzina primene odražavala intravensku primenu leka kod ljudi u kliničkim uslovima, uočena je minimalna netolerancija leka kod majke (povremeno povraćanje), nije bilo smrtnog ishoda kod majke niti znakova teratogenosti, ali je uočen veći broj pobačaja u odnosu na kontrolne grupe (videti odeljak 4.6).

Nisu sprovedene dugoročne studije na životinjama u cilju utvrđivanja karcinogenog potencijala imipenema-cilastatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hidrogenkarbonat

6.2. Inkompatibilnost

Lek Mipecid je hemijski inkompatibilan sa laktatima i ne sme se rekonstituisati rastvorima koji sadrže laktate. Ipak, može se primenjivati putem istog i.v. infuzionog sistema kroz koji je dat rastvor laktata.

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onim koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije leka:
Rekonstituisani rastvor se mora upotrebiti odmah. Vremenski interval između početka rekonstitucije i kraja intravenske infuzije ne sme biti duži od 2 sata.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja neotvorenog leka:
Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Uslovi čuvanja nakon rekonstitucije leka:
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

Ne zamrzavati rekonstituisani rastvor.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (hidrolitičke otpornosti III) zapremine 20 mL, zatvorena čepom od brombutil gume.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svaka bočica namenjena je samo za jednokratnu upotrebu.

Rekonstitucija
Sadržaj bočice treba da se prenese u 100 mL odgovarajućeg rastvora za infuziju (videti odeljke 6.2 i 6.3): 0,9 % rastvor natrijum-hlorida. U izuzetnim situacijama kada, iz kliničkih razloga, ne može da se koristi 0,9% rastvor natrijum-hlorida, umesto njega može da se upotrebi 5% rastvor glukoze.

Preporučeni postupak je da se u bočicu doda oko 10 mL odgovarajućeg rastvora za infuziju. Dobro promućkati i prebaciti tako dobijenu mešavinu u kontejner sa rastvorom za infuziju.

UPOZORENJE: MEŠAVINA NIJE NAMENJENA ZA DIREKTNU INFUZIJU.

Postupak ponoviti sa dodatnih 10 mL rastvora za infuziju da bi se obezbedio prenos celokupnog sadržaja bočice u rastvor za infuziju. Tako dobijen rastvor treba da se protrese i izmeša sve dok ne postan bistar.

Koncentracija rekonstituisanog rastvora, nakon sprovođenja gore opisanog postupka je približno 5 mg/mL i za imipenem i za cilastatin.

Različita boja, od bezbojne do žute, ne utiče na efikasnost leka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD, Batajnički drum 5 A, Beograd, Srbija

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 000089561 2025.

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.06.2009.
Datum poslednje obnove dozvole: 18.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.