

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Информация за терминология на продукта - Приложение 1	
№	20110192
Разрешение №	21512 / 15.03.2013
№	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Имипенем/Циластатин Хоспира 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

Imipenem/Cilastatin Hospira 500 mg/500 mg Powder for Solution for Infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа еквивалента на 500 mg имипенем и 500 mg циластатин (като натриева сол).

Съдържа 1,6 mmol (37,5 mg) натрий в един флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Когато се приготви както е указано, разтворът съдържа 5 mg имипенем и 5 mg циластатин на 1 ml

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Тъмно бял до жълтеникаво бял хигроскопичен прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

- Имипенем/Циластатин Хоспира е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст 1 година и повече (вж. точки 4.4 и 5.1): Усложнени интраабдоминални инфекции
- Тежка пневмония, включително болнична и пневмония при апаратна вентилация
- Инфекции по време и след раждане
- Усложнени инфекции на уринарния тракт
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Имипенем/Циластатин Хоспира може да се използва при пациенти с неутропения и фебрилитет, за който се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Лечение на пациенти с бактериемия, развита се във връзка с, или се подозира, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се вземат предвид официалните указания за целесъобразна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръките за дозиране на Имипенем/Циластатин Хоспира определят количеството на имипенем/циластатин, което трябва да се прилага.



Дневната доза Имипенем/Циластатин Хоспира трябва да се определя в зависимост от типа и тежестта на инфекцията, изолирания(те) патоген(и), бъбречната функция и телесното тегло (вж. точки 4.4 и 5.1).

Възрастни и юноши

За пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $>70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) припоръчваните режими на дозиране са:

500 mg/500 mg на всеки 6 часа ИЛИ

1000 mg/1000 mg на всеки 8 часа ИЛИ на всеки 6 часа

Препоръчва се инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-слабо чувствителни бактерии (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. пациенти с неутропения и фебрилитет) да бъдат лекувани с 1000 mg/1000 mg прилагани на всеки 6 часа.

Редуциране на дозата е необходимо при:

- креатининов клирънс $\leq 70 \text{ mg/ml/1,73 m}^2$ (вж. Таблица 1) или
- телесно тегло $< 70 \text{ kg}$. Пропорционалната доза за пациенти с тегло $< 70 \text{ kg}$ трябва да се изчисли с помощта на следната формула:

$$\frac{\text{Действително телесно тегло (kg)} \times \text{стандартна доза}}{70 \text{ (kg)}}$$

Максималната дневна доза не трябва да превишава 4000 mg/4000 mg.

Бъбречно увреждане

За определяне на редуцираната доза за възрастни с увредена бъбречна функция:

1. Трябва да се определи общата дневна доза (напр. 2000/2000, 3000/3000 или 4000/4000 mg), която обикчайно е приложима при пациенти с нормална бъбречна функция.
2. Подходящият дозов режим се избира от Таблица 1, в съответствие с креатининовия клирънс на пациента. За времето на инфузия виж Начин на приложение.

Таблица 1: Редуцирани дози при пациенти с увредена бъбречна функция и телесно тегло $\geq 70 \text{ kg}^*$

Обща дневна доза при пациенти с нормална бъбречна функция (mg/day)	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	Доза в mg (интервал в часове)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Допълнително пропорционално намаляване на прилаганата доза трябва да бъде направено при пациенти с телесно тегло $< 70 \text{ kg}$. Пропорционалната доза за пациенти с тегло $< 70 \text{ kg}$ ще се изчисли като се раздели действителното телесно тегло на пациента (в kg) на 70 kg и полученият резултат се умножи по съответната доза, препоръчана в Таблица 1.

** Когато дозата от 500 mg/500 mg се използва при пациенти с креатининов клирънс от 6 до 20 ml/min/1,73 m² може да има повишен риск от гърчове.

Пациенти с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Тези пациенти не трябва да получават Имипенем/Циластатин Хоспира, освен ако не е предвидена хемодиализа в рамките на следващите 48 часа.

Пациенти на хемодиализа



Когато се лекуват пациенти с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, подложени на диализа, използвайте дозата, препоръчвана за пациенти с креатининов клирънс от 6 до 20 ml/min/1,73 m² (вж. Таблица 1).

Импипенем и циластатин се изчистват от кръвообращението по време на хемодиализа. Пациентът трябва да получава Импипенем/Циластатин Хоспира след хемодиализа и на 12-часови интервали във времето след края на хемодиализата. Пациенти на диализа, особено тези с предшестващо заболяване на ЦНС, трябва да бъдат внимателно проследявани; при пациенти на хемодиализа Импипенем/Циластатин Хоспира се препоръчва само в случаите когато ползата надвишава потенциалния риск от гърчове (вж. точка 4.4).

Наличните понастоящем данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за употребата на Импипенем/Циластатин Хоспира при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробна увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция не е необходимо коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Популация в напреднала възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст ≥ 1 година

За педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година, препоръчвана доза е 15/15 или 25/25 mg/kg/доза прилагана на всеки 6 часа.

Препоръчва се инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. пациенти с неутропения и фебрилитет) да бъдат лекувани с 25/25 mg/kg, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрична популация на възраст < 1 година

Клиничните данни не са достатъчни за да се препоръча дозировка при деца на възраст под 1 година.

Педиатрична популация с бъбречно увреждане

Клиничните данни не са достатъчни за да се препоръча дозировка при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$). Виж точка 4.4.

Начин на приложение

Преди приложение Импипенем/Циластатин Хоспира трябва да бъде разтворен и допълнително разреден (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6). Всяка доза от $\leq 500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$ трябва да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 20 до 30 минути. Всяка доза $> 500 \text{ mg}/500 \text{ mg}$ трябва да се влива в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, които получават гадене по време на инфузията, скоростта на инфузията може да бъде забавена.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някои от помощните вещества изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към друг карбапенем антибиотик Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към който и да е друг вид бета-лактам антибиотик (напр. пеницилини или цефалоспорини).



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При избор на имипенем/циластатин за лечение на отделния пациент трябва да се вземе предвид целесъобразността на използването на карбапенемно антибактериално средство въз основа на фактори като тежестта на инфекцията, разпространението на резистентност към други подходящи антибактериални средства и рискът от избор за бактерии, резистентни към карбапенеми.

Свръхчувствителност

Тежки и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични реакции) са докладвани при пациенти, лекувани с бета-лактами. Тези реакции е по-вероятно да се появят при лица с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечение с Имипенем/Циластатин Хоспира трябва да се направи внимателно проучване относно предишни реакции на свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако се прояви алергична реакция към Имипенем/Циластатин Хоспира прекратете лечението незабавно. Тежките алергични реакции изискват незабавно спешно лечение.

Чернодробни

Чернодробната функция трябва да бъде внимателно проследявана по време на лечението с имипенем/циластатин поради риска от чернодробна токсичност (като повишаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациентите с предшестващи чернодробни нарушения функцията на черния дроб трябва да се проследява по време на лечението с имипенем/циластатин. Не е необходимо адаптиране на дозировката (вж. точка 4.2).

Хематология

По време на лечението с имипенем/циластатин е възможно да се развие положителен директен или индиректен тест на Coombs.

Антибактериален спектър

Преди предприемането на всяко емпирично лечение, особено при животозастрашаващи състояния, трябва да се вземе под внимание антибактериалният спектър на имипенем/циластатин. Освен това, е необходимо внимание поради ограничената чувствителност към имипенем/циластатин на специфични патогени, свързани например с инфекции на кожата и меките тъкани.

Имипенем/циластатин не е подходящ за лечение на тези видове инфекции, освен ако патогенът не е вече установен и е известно, че е чувствителен или има сериозно основание да се предполага, че най-вероятния(те) патоген(и) са чувствителни към лечението. Едновременната употреба на подходящо анти-MRSA средство може да е показана, когато MRSA инфекцията е подозирана или доказана да присъства в одобрените показания. Едновременната употреба на аминогликозид може да е показана когато инфекция причинена от *Pseudomonas aeruginosa* е подозирана или доказана да присъства в одобрените показания (вж. точка 4.1).

Взаимодействие с валпроева киселина

Не се препоръчва едновременна употреба на имипенем/циластатин и валпроева киселина/натриев валпроат (вж. точка 4.5).

Clostridium difficile

Свързан с приложението на антибиотици колит и псевдомембранозен колит се съобщават във връзка с имипенем/циластатин и с почти всички други антибактериални средства и тежестта може да варира от лека до животозастрашаваща. Важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти които развиват диария по време или след употреба на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли прекратяване на лечението с имипенем/циластатин и приложение на



специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се дават лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Менингит

Имипенем/Циластатин Хоспира не се препоръчва за лечение на менингит.

Бъбречно увреждане

Имипенем-циластатин кумулира при пациенти с редуцирана бъбречна функция. Нежелани реакции от страна на ЦНС могат да възникнат ако дозата не е адаптирана към бъбречната функция, виж точка 4.2 и подзаглавие „Централна нервна система” в тази точка.

Централна нервна система

Наблюдавани са нежелани реакции от страна на ЦНС, като миоклонична активност, състояния на объркване или гърчове, особено когато препоръчаната въз основа на бъбречната функция и телесното тегло доза е била превишена. Тези реакции са наблюдавани най-често при пациенти с нарушения на ЦНС (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или нарушена бъбречна функция, при които може да настъпи кумулиране на прилаганите количества. От това следва, че специално при тези пациенти, препоръчаната схема на дозиране трябва да се спазва строго (вж. точка 4.2). Антиконвулсивното лечение трябва да продължи при пациенти, за които е известно, че получават гърчове.

Специално внимание трябва да се обърне на неврологични симптоми или конвулсии при деца, с известни рискови фактори за гърчове или получаващи едновременно лекарствени продукти, понижаващи прага за гърчове.

Ако настъпи фокален тремор, миоклонус или гърчове, пациентът трябва да премине неврологичен преглед и да му се назначи антиконвулсивно лечение, ако вече не е направено. Ако симптомите от страна на ЦНС продължат дозата на Имипенем/Циластатин Хоспира трябва да бъде намалена или приложението да се прекрати.

При пациенти с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Имипенем/Циластатин Хоспира не трябва да се прилага, освен ако не е предвидена хемодиализа в следващите 48 часа. При пациенти на хемодиализа Имипенем/Циластатин Хоспира се препоръчва само когато ползата надвишава потенциалния риск от гърчове (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

Клиничните данни са недостатъчни за да се препоръча употребата на Имипенем/Циластатин Хоспира при деца на възраст под 1 година или при педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$). Виж също по-горе след Централна нервна система.

Имипенем/Циластатин Хоспира 500 mg/500 mg съдържа 37,5 mg натрий (1,6 mmol), който трябва да се вземе под внимание от пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Съобщава се за генерализирани гърчове при пациенти, които получават ганцикловир и имипенем/циластатин. Тези лекарствени продукти не трябва да се употребяват едновременно, освен ако потенциалната полза надвишава риска.

След едновременно приложение със средства от групата на карбапенемите се наблюдава понижение на нивата на валпроева киселина, които могат да паднат под терапевтичните стойности. По-ниските нива на валпроева киселина могат да доведат до неефективен контрол на гърчовете; ето защо не се препоръчва едновременната употреба на имипенем и валпроева киселина/натриев валпроат и трябва да се обмисли алтернативна антибактериална или антиконвулсивна терапия (вж. точка 4.4).



Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици и варфарин може да засили неговите антикоагулантни ефекти. Има много съобщения за потенциране на антикоагулантните ефекти на пероралните антикоагуланти, включително варфарин, при пациенти, които едновременно приемат антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се оцени приноса на антибиотика в повишаването на INR (international normalised ratio). Препоръчително е проследяване на INR по-често по време и малко след едновременното прилагане на антибиотици и перорален антикоагулант.

Едновременното приложение на имипенем/циластатин и пробенецид води до минимално повишаване на плазмените нива и плазмения полуживот на имипенем. Концентрацията в урината на активен (неметаболизиран) имипенем намалява до приблизително 60% от приложената доза, когато имипенем/циластатин е приложен с пробенецид. Едновременното приложение на имипенем/циластатин и пробенецид води до удвояване на плазмената концентрация и полуживота на циластатин, не повлиява концентрацията на циластатин в урината.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания относно използването на имипенем/циластатин при бременни жени.

Изследванията при бременни маймуни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Имипенем/Циластатин Хоспира трябва да се използва по време на бременност само ако очакваната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в майчиното мляко в малки количества. Абсорбцията и на двете съединения е незначителна след перорално приложение. Затова е малко вероятно кърмачето да е изложено на значими количества. Ако използването на Имипенем/Циластатин Хоспира се счита за необходимо, трябва да се прецени ползата от кърменето за детето спрямо възможния риск за него.

Фертилитет

Няма налични данни относно възможните ефекти на лечението с имипенем/циластатин върху мъжкия и женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Има, обаче, някои нежелани реакции (като халюцинации, замаяност, сомнолентност и вертиго), свързани с приложението на този продукт, които могат да повлияят способността на някои пациенти да шофират или работят с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания, включващи 1723 пациенти, лекувани с имипенем/циластатин интравенозно, най-често съобщаваните системни нежелани реакции, които са съобщавани като поне възможно свързани с лечението са гадене (2,0%), диария (1,8%), повръщане (1,5%), замаяност (0,9%), висока температура (0,5%), хипотония (0,4%), гърчове (0,4%) (вж. точка 4.4), замаяност (0,3%), пруритус (0,3%), уртикария (0,2%), сомнолентност (0,2%). Също така, най-често съобщаваните локални нежелани реакции са флебит/тромбофлебит (3,1%), болка в мускули (2,1%),



инжектиране (0,7%), еритем на мястото на инжектиране (0,4%) и индурация на вените (0,2%).
Повишаване на серумните трансаминази и на алкалната фосфатаза също са съобщавани често.

Следните нежелани реакции са съобщавани при клинични проучвания или след пускането на продукта на пазара.

Всички нежелани реакции са представени по системно-органен клас и честота: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), Много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системно-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Редки	Псевдомембранозен колит, кандидоза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много редки	гастроентерит
	Чести	Еозинофилия
	Нечести	Панцитопения, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза
	Редки	Агранулоцитоза
Нарушения на имунната система	Много редки	Хемолитична анемия, потискане на костния мозък
	Редки	Анафилактични реакции
Психични нарушения	Нечести	Психични разстройства, включващи халюцинации и обърканост
Нарушения на нервната система	Нечести	Гърчове, миоклонична активност, замаяност, сомнолентност
	Редки	Енцефалопатия, парестезия, фокален тремор, извратен вкус
	Много редки	Влошаване на миастения гравис, главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Загуба на слуха
Сърдечни нарушения	Много редки	Вертиго, тинитус
	Съдови нарушения	Много редки
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Тромбофлебит
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Зачервяване
	Много редки	Диспнея, хипервентиляция, фарингеална болка
Гастроинтестинални нарушения	Чести	диария, повръщане, гадене. Лекарствено-обусловено гадене и/или повръщане се появява по-често при пациенти с гранулоцитопения, отколкото при пациенти без гранулоцитопения, лекувани с имипенем/циластатин
	Редки	Оцветяване на зъбите и/или езика
	Много редки	Хеморагичен колит, коремна болка, стомашни киселини, глосит, хипертрофия на папилите на езика, повишена саливация
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит
Нарушения на кожата и	Много редки	Фулминантен хепатит
	Чести	Обрив (напр. екзантематозен)



подкожната тъкан	Нечести Редки	Уртикария, пруритус Токсична епидермална некролиза, ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
	Много редки	Хиперхидроза, промени в структурата на кожата
Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Полиартралгия, болка в торакалния дял на гръбначния стълб
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Остра бъбречна недостатъчност, олигурия/анурия, полиурия, потъмняване на урината (безвредно и не трябва да се бърка с хематурия). Трудно е да се оцени ролята на имипенем/циластатин за промени в бъбречната функция, тъй като факторите предпоставящи предварителна бъбречна азотемия или увредена бъбречна функция обикновено са налице.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Вагинален сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Повишена температура, локална болка и втвърдяване в мястото на инжектиране, зачервяване на мястото на инжектиране
	Много редки	Дискомфорт в областта на гръдния кош, астения/слабост
Изследвания	Чести	Повишаване на серумните трансаминази, повишаване на серумната алкална фосфатаза
	Нечести	Позитивен директен тест на Coombs, удължено протромбиново време, понижен хемоглобин, повишение на серумен билирубин, увеличаване на серумния креатинин, повишение на урейния азот в кръвта

Педиатрия (възраст ≥ 3 месеца)

В проучване, включващо 178 педиатрични пациенти на възраст ≥ 3 месеца, съобщаваните нежелани реакции са подобни на тези, съобщавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Симптомите на предозиране, които могат да възникнат са съпоставими с профила на нежеланите реакции; те могат да включват гърчове, обрканост, тремор, гадене, повръщане, хипотония, брадикардия. Няма налична специфична информация за лечението на предозиране с Имипенем/Циластатин Хоспира. Имипенем-циластатин натрий подлежи на хемодиализа. Въпреки това, ползата от тази процедура при предозиране не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми
АТС код: J01D H51

Механизъм на действие

Импипенем/Циластатин Хоспира се състои от два компонента: импипенем и циластатин натрай в тегловно съотношение 1:1.

Импипенем, известен също като N-формимидоил тиенамицин, е полусинтетично производна на тиенамицин, съединение произведено от филаментозна бактерия *Streptomyces cattleya*.

Импипенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена на Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, като се свързва с пеницилин-свързващите протеини (PBPs).

Циластатин натрий е конкурентен, обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречният ензим, който метаболизира и инактивира импипенем. Той е лишен от собствена антибактериално активност и не засяга антибактериалната активност на импипенем.

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални средства, най-добра корелация с ефекта на импипенем показва времето, през което концентрацията не надвишава MIC ($T > MIC$).

Механизъм на резистентност

Резистентността към импипенем може да се дължи на :

- Понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалена продукция на порини);
- Импипенем може да се извежда активно от клетката посредством ефлуксна помпа;
- Намален афинитет на импипенем към PBPs;
- Импипенем е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително и от пеницилинази и цефалоспоринози, продуцирани от Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, с изключение на относително редките карбапенем-хидролизиращи бета-лактамази. Щамавете, резистентни на други карбапенеми, като цяло се резистентни и на импипенем. Не съществува специфична кръстосана резистентност между импипенем и хинолонови, аминогликозидни, макролидни и тетрациклинови средства.

Гранични стойности

Гранични стойности EUCAST за MIC на импипенем, въз основа на които се разграничават чувствителните (S) от резистентните (R) патогени, са (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S \leq 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: В зависимост от чувствителността към цефокситин
- *Enterococcus* spp.: S \leq 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Чувствителността на бета-хемолитичните стрептококи от групи A, B, C и G към бета-лактами е в зависимост от чувствителността към пеницилин.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Други стрептококи⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S \leq 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Няма достатъчно данни, че *Neisseria gonorrhoeae* е подходяща цел на лечението с импипенем
- Грам-положителни анаероби: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Грам-отрицателни анаероби: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l



- Неспецифично свързани гранични стойности ⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Смята се, че щамове *Proteus* и *Morganella* са неуспешни цели на лечението с имипенем.

² Критичните точки за *Pseudomonas* се отнасят за лечение във висока доза и кратък интервал на дозиране (1g на всеки 6 часа).

³ Чувствителността на стафилококите към карбапенеми се определя от чувствителността им към цефокситин.

⁴ Щамове със стойности на MIC, надвишаващи критичните граници, са много редки или все още не са съобщени. Идентифицирането и изследването на антибактериалната чувствителност на такъв изолат трябва да се повторят и ако резултатите се потвърдят, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъдат получени данни относно клиничния отговор при потвърдени щамове с MIC над критичната граница за резистентност, такива изолати трябва да се съобщават като резистентни.

⁵ Не-свързаните с вида гранични стойности се определят главно въз основа на PK/PD данни и не зависят от MIC на определена вид. Те са предназначени за използване само при видове, които не са посочени във видово-специфичните гранични стойности или бележките под линия.

Чувствителност

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и във времето за отделните видове, поради което е желателно да има местна информация за резистентността, особено при лечението на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато местното преобладаване на резистентност е такова, че ползата от активното вещество е под въпрос при поне някои видове инфекции.

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (чувствителни към метицилин)*

Staphylococcus coagulase negative (чувствителни към метицилин)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Група на *Streptococcus viridans*

Грам-отрицателни аероби

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Грам-положителни анаероби

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides fragilis

Групата на *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.



Veillonella spp.

Видове, за които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Видове с вродена резистентност

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium

Грам-отрицателни аероби

Някои щамове *Burkholderia cepacia* (известен в миналото като *Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (известен в миналото като *Xanthomonas maltophilia*, а преди това - като *Pseudomonas maltophilia*)

Други

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

* Всички метицили-резистентни стафилококи са резистентни на имипенем/циластатин

** Използват видово-неспецифичните гранични стойности на EUCAST

5.2 Фармакокинетични свойства

Имипенем

Плазмени концентрации

При здрави доброволци интравенозната инфузия на имипенем/циластатин с продължителност 20 минути води до достигане на пикови плазмени концентрации на имипенем от 12 до 20 µg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 58 µg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 41 до 83 µg/ml при приложение на доза от 1000 mg/1000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на имипенем след приложение на 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg са съответно 17, 39 и 66 µg/ml. При тези дози плазмените нива на имипенем спадат до 1 µg/ml или по-малка за четири до шест часа.

Разпределение

При хора свързването на имипенем със серумните протеини е приблизително 20%.

Биотрансформация и елиминиране

При самостоятелно приложение, имипенем се метаболизира в бъбреците от дехидропептидаза-I. Процентът, който се открива в урината, е индивидуален и варира от 5 до 40% от приложената доза, като в някои проучвания средният процент е 15-20%.

Циластатин е специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I и инхибира ефикасно метаболизирането на имипенем, като по този начин, едновременното приложение на имипенем и циластатин позволява достигането на терапевтични антибактериални нива на имипенем както в урината, така и в плазмата.

Плазменият полуживот на имипенем е един час. Приблизително 70% от приложеният антибиотик се откриват непроменени в урината до десет часа, като след този срок не се откриват измерими количества. При приложение на имипенем/циластатин в доза 500 mg/500 mg, концентрацията на имипенем в урината надвишава 10 µg/ml в продължение на до осем часа. Останалата част от



приложената доза се открива в урината като метаболити без антибактериална активност, докато елиминирането на имипенем с фекалиите практически е нула.

При пациенти с нормална бъбречна функция, не е установено кумулиране на имипенем в плазмата или урината, при приложение на имипенем/циластатин при най-краткия интервал на дозиране през шест часа.

Циластатин

Плазмени концентрации

Пиковите концентрации на циластатин след 20 минути интравенозна инфузия на имипенем/циластатин са в интервала от 21 до 26 $\mu\text{g/ml}$ при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 55 $\mu\text{g/ml}$ при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 56 до 88 $\mu\text{g/ml}$ при приложение на доза от 1000 mg/1000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на циластатин след приложение на 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg са съответно 22, 42 и 72 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

При хора свързването със серумните протеини е приблизително 40%.

Биотрансформация и елиминиране

Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70-80% от приложената доза циластатин се откриват непроменени в урината до десет часа след приложението на имипенем/циластатин. След този срок не се открива циластатин. Приблизително 10% се открива като N-ацетил метаболит, който проявява по-висока инхибиторна активност спрямо дехидропептидазата при сравнение с циластатин. Активността на бъбречната дехидропептидаза-I се възстановява скоро след елиминирането на циластатин от кръбообращението.

Бъбречна недостатъчност

След интравенозно приложение на единична доза от 250 mg/250 mg имипенем/циластатин площта под кривата (AUC) на имипенем се увеличава съответно 1,1 пъти, 1,9 пъти и 2,7 пъти при индивиди с леко (креатининов клирънс (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), умерено тежко (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) и тежко (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане при сравнение с тази при индивиди с нормална бъбречна функция (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), а AUC на циластатин се увеличава съответно 1,6 пъти, 2,0 пъти и 6,2 пъти при индивиди с леко, умерено тежко и тежко бъбречно увреждане при сравнение тази при индивиди с нормална бъбречна функция. След еднократно интравенозно приложение на 250 mg/250 mg имипенем/циластатин 24 часа след хемодиализа, AUC на имипенем и циластатин са съответно 3,7 пъти и 16,4 пъти по-големи при сравнение с тези при индивиди с нормална бъбречна функция. След интравенозно приложение на имипенем/циластатин излъчването в урината, бъбречният клирънс и плазменият клирънс на имипенем и циластатин намаляват с влошаване на бъбречната функция. При пациенти с увредена бъбречна функция е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на имипенем при пациенти с чернодробна недостатъчност не е известна. Поради ограниченото чернодробно метаболизиране на имипенем не се очаква чернодробната недостатъчност да оказва влияние върху фармакокинетиката на имипенем. Поради това при пациенти с чернодробна увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти (на възраст от 3 месеца до 14 години) средният клирънс (CL) и обемът на разпределение (Vdss) на имипенем са по-високи с приблизително 45% отколкото при възрастни. AUC на имипенем след приложение на имипенем/циластатин на педиатрични пациенти в доза 15/15 mg/kg телесно тегло е с приблизително 30% по-голяма отколкото при възрастни след приложение в доза 500 mg/500 mg. При деца експозицията след по-висока доза от 25/25 mg/kg имипенем/циластатин е по-висока с 9% от експозицията при възрастни след приложение на доза от 1000 mg/1000 mg.



Пациенти в напреднала възраст

При здрави доброволци в напреднала възраст (65 до 75 години, с нормална за възрастта бъбречна функция) фармакокинетиката след еднократна доза имипенем/циластатин 500 mg/500 mg, приложена интравенозно в продължение на 20 минути, съответства на очакваната при пациенти с леко бъбречно увреждане, при които не се счита за необходимо да се коригира дозата. Средният плазмен полуживот на имипенем и циластатин е съответно $91 \pm 7,0$ минути и 69 ± 15 минути. Многократното приложение не оказва влияние върху фармакокинетиката нито на имипенем, нито на циластатин и не се наблюдава кумулиране на имипенем/циластатин (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск за хората въз основа на изпитванията за токсичност при многократно приложение и генотоксичност.

Проучванията върху животни показват, че токсичността на имипенем, самостоятелно, е ограничена в бъбреците. Едновременното приложение на имипенем и циластатин в съотношение 1:1 предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем при зайци и маймуни. Наличните данни предполагат, че циластатин предотвратява нефротоксичните ефекти на имипенем като предотвратява навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенност при бременни дългопашати макаци, на които е прилаган имипенем-циластатин натрий в доза 40/40 mg/kg/дневно (болусна интравенозна инжекция) показва токсичност за майка, включваща повръщане, загуба на апетит, загуба на тегло, диария, аборт и смърт в някои случаи. При приложение на имипенем-циластатин натрий (приблизително 100/100 mg/kg/дневно или приблизително 3 пъти по-високи от обичайната препоръчителна дневна интравенозна доза при хора) на бременни дългопашати макаци като интравенозна инфузия, съответстваща напълно на клиничната употреба при хора, е установена минимална непоносимост от страна на майката (единични случаи на повръщане), няма случаи на смърт на майката, няма доказателства за тератогенност, но повишена честота на загуба на ембриона при сравнение с тази в контролните групи (вж. точка 4.6).

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на имипенем/циластатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

Продуктът е химически несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря с разтворител, съдържащ лактат. Все пак, продуктът може да бъде приложен чрез интравенозна система, през която ще се влива лактатен разтвор.

Продуктът не трябва да се смесва или да се добавя към други антибиотици.

6.3 Срок на годност



Неотворен:

2 години

След разтваряне и разреждане:

Приготвеният и разреден разтвор трябва да се използва незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Разтворът на имипенем/циластатин не трябва да се замразява.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, виж точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

- 20 ml стъклен флакон тип I с бромобутилова гумена тапа и червена капачка с откатка.

Опаковка: 5 флакона в една опаковка

- 100 ml стъклен флакон тип I с бромобутилова гумена тапа и капачка с откатка в цвят кралско синьо.

Опаковка: 1 флакон в една опаковка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Приготвяне на интравенозния разтвор

Този продукт се доставя като сух стерилен прах във флакони, съдържащи еквивалента на 500 mg имипенем и 500 mg циластатин.

Към продуктът се добавя натриев хидрогенкарбонат, за да се достигне рН ниво на разтвора между 6,5 и 8,5. Няма значимо изменение на рН, когато разтворите са приготвени и се употребяват както е показано. Продуктът съдържа 37,5 mg натрий (1.6 mmol).

Само за еднократна употреба. Изхвърлете неизползваният разтвор.

Разтварянето на праха трябва да се извърши при асептични условия, използвайки разредителите споменати по-долу. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на преципитати и промяна в цвета непосредствено преди прилагане. Разтворът трябва да се използва, само ако е бистър и без преципитати.

Стабилност на приготвеният разтвор е установена за 0.9% инфузионен разтвор на натриев хлорид и стерилна вода за инжекции.

Разтваряне на флакона от 100 ml



Стерилният прах трябва да бъде разтворен както е описано по-долу. Трябва да се разклати докато се получи бистър рзтвор, като разтварянето на праха отнема около 3-4 минути. Разликите в цвета от безцветен до жълт не повлияват ефикасността на продукта.

Доза (имипенем в mg)	Обем на разтворителя, който се добавя (ml)	Средна приблизителна концентрация на продукта (mg/ml имипенем)
500	100	5

Разтваряне на флакона от 20 ml

Съдържанието на флакона трябва да се премести в 100 ml подходящ разтвор за инфузия. Препоръчва се да се прибавят приблизително 10 ml подходящ инфузионен разтвор във флакона. Разклатете добре и преместете получената суспензия в съда с инфузионния разтвор.

Внимание: суспензията не е за директна инфузия.

Повторете процедурата с още 10 ml инфузионен разтвор, за да сте сигурни, че цялото съдържание на флакона е преместено в инфузионния разтвор. Получената смес трябва да се разклати докато стане бистра.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се унищожат в съответстви с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Hospira UK Limited
Queensway
Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20110192

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

28.03.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2012

