

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Имипенем/Циластатин Каби 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg, powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Имипенем/Циластатин Каби 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
Всеки флакон/бутилка съдържа имипенем монохидрат (*imipenem monohydrate*), еквивалентен на 500 mg имипенем, безводен, и циластатин натрий (*cilastatin sodium*), еквивалентен на 500 mg циластатин.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всеки флакон/бутилка съдържа натриев бикарбонат, еквивалентен на приблизително 1,6 mEq натрий (приблизително 37,5 mg)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял или светложълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Имипенем/Циластатин Каби е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на 1 и повече години (вж. точки 4.4 и 5.1):

- усложнени интраабдоминални инфекции
- тежка пневмония, включително нозокомиална и свързана с механична вентилация пневмония
- интра и пост-партални инфекции
- усложнени инфекции на пикочните пътища
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Имипенем/Циластатин Каби може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с треска, за която се подозира, че е вследствие на бактериална инфекция.

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

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки по отношение на правилната употреба на антибактериални лекарствени продукти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220186
Разрешение №	70238 / 22-10-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



Препоръките относно дозировката на Имипенем/Циластатин Каби представят количеството имипенем/циластатин, което трябва да се приложи.

Общата дневна доза Имипенем/Циластатин Каби трябва да се определя въз основа на вида на инфекцията и да се прилага на еднакви дози, вземайки предвид степента на чувствителност на патогена(ите) и бъбречната функция на пациента (вж. също точка 4.4 и 5.1).

Възрастни и юноши

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $> 90 \text{ ml/min}$), препоръчителните схеми на приложение са:

500 mg/500 mg на всеки 6 часа ИЛИ

1 000 mg/1 000 mg на всеки 8 часа ИЛИ на всеки 6 часа

Препоръчително е инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и висока температура) да бъдат лекувани с 1 000 mg/1 000 mg, прилагани на всеки 6 часа.

Намаляване на дозата е необходимо, когато:

креатининовия клирънс е $\leq 90 \text{ ml/min}$ (вж. Таблица 1)

Максималната обща дневна доза не трябва да превишава 4 000 mg/4 000 mg на ден.

Бъбречно увреждане

За да се определи намалената доза при възрастни с увредена бъбречна функция:

1. Трябва да се избере общата дневна доза (напр. 2 000/2 000, 3 000/3 000 или 4 000/4 000 mg), която обикновено е приложима при пациенти с нормална бъбречна функция.
2. От таблица 1 се определя подходящата намалена схема на дозиране, въз основа на креатининовия клирънс на пациента. За продължителността на инфузията, вижте Начин на приложение.

Таблица 1:

Креатининов клирънс (ml/min) е:	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 2 000 mg/ден	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 3 000 mg/ден	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 4 000 mg/ден
≥ 90 (нормален)	500 на всеки 6 часа	1 000 на всеки 8 часа	1 000 на всеки 6 часа
Намалена дозировка (mg) за пациенти с бъбречно увреждане:			
$< 90 - \geq 60$	400 на всеки 6 часа	500 на всеки 6 часа	750 на всеки 8 часа
$< 60 - \geq 30$	300 на всеки 6 часа	500 на всеки 8 часа	500 на всеки 6 часа
$< 30 - \geq 15$	200 на всеки 6 часа	500 на всеки 12 часа	500 на всеки 12 часа

Пациенти с креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$

Тези пациенти не трябва да приемат Имипенем/Циластатин Каби, освен ако в рамките на 48 часа не бъдат включени на хемодиализа.

Пациенти на хемодиализа

При лечение на пациенти с креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$, които са подложени на диализа, трябва да се използват препоръчителните дози за пациенти с креатининов клирънс $\geq 30 \text{ ml/min}$ (вж. таблица 1).



Както имипенем, така и циластатин се отстраняват от кръвообращението при хемодиализа. Пациентът трябва да получава Имипенем/Циластатин Каби след хемодиализа и на 12-часови интервали, отчитани от приключването на хемодиализната процедура. Пациенти на диализа, особено такива с анамнеза за заболявания на централната нервна система (ЦНС), трябва да бъдат наблюдавани внимателно; приложението на Имипенем/Циластатин Каби при пациенти на хемодиализа се препоръчва само ако ползите надхвърлят потенциалния риск от развитие на гърчове (вж. точка 4.4).

Понастоящем данните са недостатъчни, за да се препоръча приложение на Имипенем/Циластатин Каби при пациенти на перитонеална диализа.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция не се препоръчва корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция не се налага корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст ≥ 1 година

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

Препоръчително е инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни видове бактерии (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и висока температура) да се лекуват с 25/25 mg/kg, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрична популация на възраст <1 година

Наличните клинични данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за приложение при деца на възраст под 1 година.

Педиатрична популация с бъбречно увреждане

Клиничните данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за приложение при педиатрични пациенти с бъбречно увреждане (серумен креатинин > 2 mg/dl). Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

Имипенем/Циластатин Каби трябва да се разтвори, след което допълнително да се разрежи (вж. точка 6.2, 6.3 и 6.6) преди приложение. Всяка доза ≤ 500 mg/500 mg трябва да бъде прилагана чрез интравенозна инфузия в продължение на 20 до 30 минути. Всяка доза > 500 mg/500 mg трябва да бъде прилагана чрез инфузия в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, които получават гадене по време на инфузията, скоростта на инфузия може да бъде намалена.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество(а) или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- Свръхчувствителност към друг карбапенемов антибактериален лекарствен продукт;
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция; тежка кожна реакция) към който и да е друг вид бета-лактам антибиотик (напр. пеницилини или цефалоспоринови антибиотици).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи



При избора на имипенем/циластатин за лечение на даден пациент, трябва да се взема предвид уместността на използването на карбапенемов антибактериален лекарствен продукт, което зависи от фактори като тежест на инфекцията, преобладаване на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риска от селектиране на бактерии, резистентни на карбапенеми.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни и в някои случаи фатални (анафилактични) реакции на свръхчувствителност при пациенти, получаващи лечение с бета-лактами. По-голяма е вероятността за развитие на такива реакции при пациенти с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечение с Имипенем/Циластатин Каби трябва внимателно да се проучат данните за предишни реакции на свръхчувствителност към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако се появи алергична реакция към Имипенем/Циластатин Каби, лечението трябва да се преустанови незабавно. **Тежките анафилактични реакции изискват незабавно спешно лечение.**

Чернодробни

По време на лечението с имипенем/циластатин, чернодробната функция трябва да се следи внимателно поради риск от развитие на хепатотоксичност (като повишаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти с предшестващо чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се следи по време на лечение с имипенем/циластатин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Хематология

По време на лечение с имипенем/циластатин може да се развие положителен директен или индиректен тест на Coombs.

Антибактериален спектър

Преди да се започне емпирично лечение, особено при животозастрашаващи състояния, трябва да се вземе предвид антибактериалния спектър на имипенем/циластатин. В допълнение, поради ограничената чувствителност към имипенем/циластатин на определени патогенни причинители, свързани с напр. бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, в тези случаи трябва да се подхожда с повишено внимание. Употребата на имипенем/циластатин не е подходяща за лечение на тези видове инфекции, освен ако за патогенния причинител не е вече установено и известно, че е чувствителен, или се предполага с много голяма вероятност, че най-вероятният(ите) патоген(и) би(ха) бил(и) подходящ(и) за лечението. Едновременната употреба на подходящо средство срещу Метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus* (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) може да бъде показана в случаите, когато MRSA инфекции са заподозрени или доказани, и да бъде включена в одобрените показания. Едновременната употреба на аминогликозиди може да бъде показана, когато инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* са заподозрени или доказани, и да бъде включена в одобрените показания (вж. точка 4.1).

Взаимодействие с валпроева киселина

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

Clostridium difficile

При приложение на имипенем/циластатин, както и при приложение на всички антибиотици, е докладвано развитие на антибиотик-асоцииран и псевдо-мембранозен колит, чиято тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, които развиват диария по време на или след приложение на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се обмисли спирането на лечението с имипенем/циластатин и



започването на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, потискащи перисталтиката.

Менингит

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

Бъбречно увреждане

Имипенем/циластатин се натрупва в организма на пациенти с понижена бъбречна функция. Могат да възникнат нежелани реакции от страна на ЦНС, ако дозировката не бъде съобразена с бъбречната функция, вж. точка 4.2 и 4.4 “Централна нервна система” в този раздел.

Централна нервна система

Има съобщения за нежелани реакции от страна на ЦНС, като например миоклонична активност, състояние на обърканост или гърчове, особено когато препоръчителната дозировка, базирана на бъбречната функция и телесното тегло, е надвишена. Тези случаи са били докладвани най-често при пациенти с нарушения на ЦНС (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или нарушена бъбречна функция, при които е възможно да се получи кумулиране на приложените дози. Поради това силно се препоръчва точно придържане към препоръчителните дозови схеми, особено при такива пациенти (вж. точка 4.2). При пациенти с известно нарушение, свързано с гърчове, трябва да бъде продължена антиконвулсивната терапия.

Особено внимателно трябва да се подхожда към неврологични симптоми или конвулсии при деца с известни рискови фактори за гърчове, както и при такива на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, понижаващи прага за гърчове.

Ако се появи фокален тремор, миоклонус или гърчове, неврологичния статус на пациента трябва да бъде преоценен и да се започне антиконвулсивна терапия, ако такава вече не е приложена. Ако симптомите от страна на ЦНС продължат, дозата на Имипенем/Циластатин Каби трябва да бъде намалена или лечението да се прекрати.

Пациентите с креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$ не трябва да приемат Имипенем/Циластатин Каби, освен ако в рамките на 48 часа не се подложат на хемодиализа. За пациенти на хемодиализа приложението на Имипенем/Циластатин Каби се препоръчва само, ако ползите надхвърлят потенциалния риск от гърчове (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

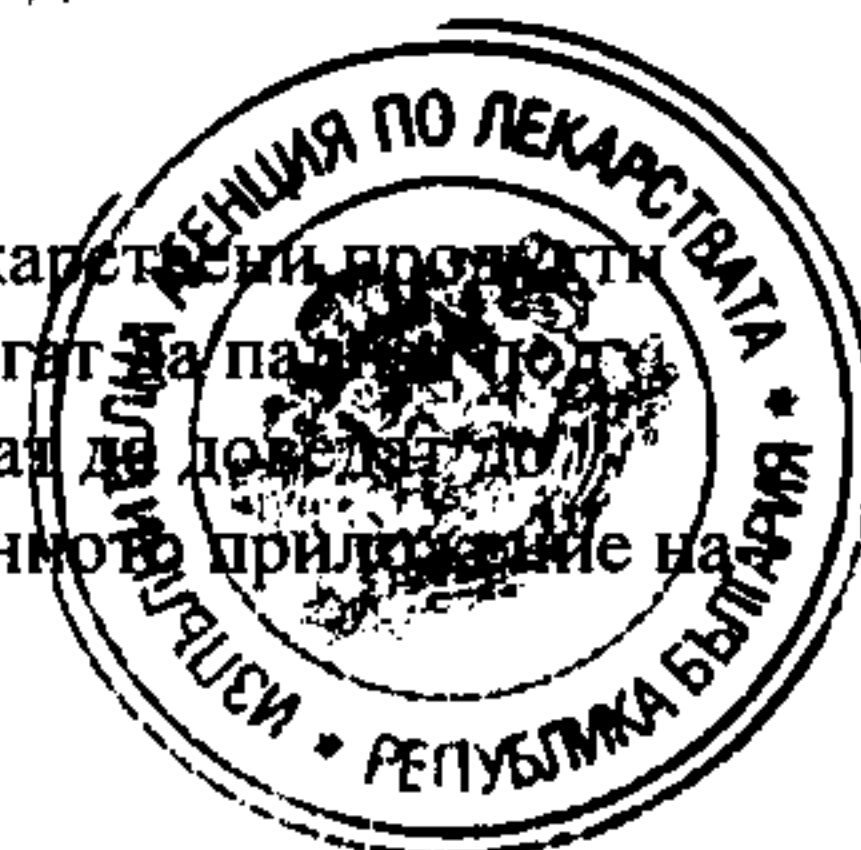
Наличните клинични данни са недостатъчни, за да се препоръча употребата на Имипенем/Циластатин Каби при деца на възраст под 1 година или педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$). Вижте също данните в „Централна нервна система“ по-горе.

Имипенем/Циластатин Каби 500 mg/500 mg съдържа 37,5 mg натрий за флакон, което е еквивалентно на 1,9 % от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които приемат ганцикловир едновременно с имипенем/циластатин, са били докладвани генерализирани гърчове. Тези лекарствени продукти не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза превишава риска.

При съпътстващо приложение на валпроева киселина с карбапенемови лекарствени продукти има съобщения за намаление на нивата на валпроевата киселина, които могат да повлияят на терапевтичните стойности. Намалените нива на валпроевата киселина могат да доведат до недостатъчен контрол на гърчовете; ето защо не се препоръчва едновременно приложение на



имипенем с валпроева киселина/натриев валпроат, а трябва да се обмисли употребата на алтернативна антибактериална или антиконвулсивна терапия. (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да засили неговите антикоагулантни ефекти.

Има много съобщения за потенциране на антикоагулантното действие на пероралните антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти, които едновременно получават антибактериални лекарствени продукти. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се прецени до каква степен антибиотикът допринася за повишаването на INR (international normalised ratio, международно нормализирано съотношение). Препоръчва се INR да се проследява често по време на и непосредствено след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагуланти.

Едновременното приложение на имипенем/циластатин и пробенецид води до минимално увеличаване на плазмените нива и полуживот на имипенем. При едновременно приложение на имипенем/циластатин с пробенецид, експрецията на активния (неметаболизиран) имипенем в урината се понижава до приблизително 60 % от приложената доза. Едновременното приложение на имипенем/циластатин и пробенецид води до удвояване плазмената концентрация и полуживота на циластатин, но няма ефект върху екскрецията на циластатин в урината.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействието са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания относно употребата на имипенем/циластатин при бременни жени.

Проучванията при бременни маймуни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

По време на бременност, Имипенем/Циластатин Каби трябва да се използва само тогава, когато потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в кърмата в малки количества. При перорално приложение, абсорбцията на двете вещества е ниска. Поради това е малко вероятно кърмачето да е изложено на значими количества. Ако употребата на Имипенем/Циластатин Каби се счита за необходима, трябва да се прецени дали ползата от кърменето на детето надвишава потенциалните рискове за него.

Фертилитет

Няма налични данни за потенциалния ефект на лечението с имипенем/циластатин върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от нежеланите реакции (като халюцинации, замаяване, световъртеж), свързани с приложението на този продукт, могат да повлияят способността на някои пациенти за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции



В клиничните изпитвания, включващи 1 723 пациенти, лекувани с имипенем/циластатин интравенозно, най-често съобщаваните системни нежелани реакции, оценени като най-малко възможно свързани с лечението, са гадене (2,0 %), диария (1,8 %), повръщане (1,5 %), обрив (0,9 %), треска (0,5 %), хипотония (0,4 %), гърчове (0,4 %) (вж. точка 4.4), замайване (0,3 %), сърбеж (0,3 %), уртикария (0,2 %), сънливост (0,2 %). Също така, най-често съобщаваните локални нежелани реакции са флебит/тромбофлебит (3,1 %), болка на мястото на инжектиране (0,7 %), еритем на мястото на инжектиране (0,4 %) и индукция на вените (0,2 %). Чести са съобщенията и за повишаване на серумните концентрации на трансаминазите и алкалната фосфатаза.

Следните нежелани реакции са съобщени от клинични проучвания или постмаркетингов опит.

Всички нежелани реакции са изброени по системо-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).

В рамките на всяка група на честота, нежеланите реакции са представени в ред на намаляваща сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Редки	Псевдомембранозен колит, кандидоза
	Много редки	Гастроентерит
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Еозинофилия
	Нечести	Панцитопения, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза
	Редки	Агранулоцитоза
	Много редки	Хемолитична анемия, костно-мозъчна супресия
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции
Психични нарушения	Нечести	Психични нарушения, включително халюцинации и състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	Нечести	Гърчове, миоклонална активност, замайване, сомнолентност
	Редки	Енцефалопатия, парестезия, фокален тремор, промяна на вкуса
	Много редки	Влошаване на миастения гравис, главоболие
	С неизвестна честота	Възбуда, дискинезия
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Загуба на слуха
	Много редки	Вертиго, тинитус
Сърдечни нарушения	Много редки	Цианоза, тахикардия, палпитации
Съдови нарушения	Чести	Тромбофлебит
	Нечести	Хипотония
	Много редки	Зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Диспнея, хипервентиляция, болка във фаринкса
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Диария, повръщане, гадене Изглежда, че свързаните с приложението на лекарствения продукт гадене и повръщане възникват по-често при пациенти с гранулоцитопения лекувани с имипенем/циластатин, отколкото при пациенти без гранулоцитопения



	Редки	Оцветяване на зъбите и/или езика
	Много редки	Хеморагичен колит, болка в корема, киселини, глосит, хипертрофия на папилите на езика, повишено слюноотделяне
Хепатобилиарни нарушения	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит
	Много редки	Фулминантен хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив (напр. екзантемен)
	Нечести	Уртикария, сърбеж
	Редки	Токсична епидермална некролиза, ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, мултиформена еритема, ексфолиативен дерматит
	Много редки	Хиперхидроза, промяна на структурата на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Полиартралгия, болки в торакалната част на гръбначния стълб
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Остра бъбречна недостатъчност, олигурия/анурия, полиурия, промяна в цвета на урината (безвредна, и не трябва да се бърка с хематурия) Трудно е да се оцени ролята на имипенем/циластатин в развитието на промените на бъбречната функция, тъй като факторите, предразполагащи към преренална азотемия или увреждане на бъбречната функция обикновено са били налице.
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Вагинален сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Треска, локална болка и индурация на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране
	Много редки	Чувство на дискомфорт в гърдите, астения/слабост
Изследвания	Чести	Повишаване на серумните трансаминази, повишаване на серумната алкална фосфатаза
	Нечести	Положителен директен тест на Coombs, удължаване на протромбиновото време, понижаване концентрацията на хемоглобин, повишаване на серумния билирубин, увеличение на серумния креатин, увеличение на азота на уреята в кръвта

Педиатрична популация (възраст ≥ 3 месеца)

Нежеланите реакции, докладвани от проучвания при 178 педиатрични пациенти на възраст ≥ 3 месеца, са сходни с нежеланите реакции, съобщавани при възрастни.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск от лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка новонаблюдавана подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата



ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптомите, които могат да се развият при предозиране са сходни с профила на нежеланите реакции; те могат да включват гърчове, объркване, тремор, гадене, повръщане, хипотония, брадикардия. Няма налична специфична информация за лечение на предозирането с Имипенем/Циластатин Каби. Натриевите соли на имипенем/циластатин подлежат на хемодиализа. Въпреки това приложимостта на тази процедура при ситуации на предозиране е неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарствени продукти за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01DH51

Механизъм на действие

Имипенем/Циластатин Каби се състои от два компонента: имипенем и циластатин натрий в тегловно съотношение 1:1.

Имипенем, известен и като N-формимидоил-тиенамицин, е полусинтетично производно на тиенамицин; съединението-първоизточник, което се продуцира от нишковидната бактерия *Streptomyces cattleya*.

Имипенем проявява бактерицидната си активност чрез инхибиране синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, свързвайки се с пеницилин-свързващите протеини (ПСП).

Циластатин натрий е конкурентен, обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречният ензим, който метаболизира и инактивира имипенем. Той не притежава естествена антибактериална активност и не повлиява антибактериалната активност на имипенем.

Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални лекарствени средства, най-добра корелация с ефикасността на имипенем показва времето, през което концентрацията му надвишава минимална инхибиторна концентрация (Minimum inhibitory concentration, MIC) ($T > MIC$).

Механизъм(и) на резистентност

Резистентността към имипенем може да се дължи на:

- Понижена пропускливост на външната мембрана при Грам-отрицателните бактерии (поради намалена продукция на порини)
- Имипенем може активно да се извежда извън клетката посредством ефлуксна помпа.
- Намален афинитет на ПСП към имипенем
- Имипенем е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително пеницилинази и цефалоспоринози, продуцирани от Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, с изключение на сравнително рядко срещаните карбапенем-хидролизиращи бета-лактамази. Видовете, резистентни на други карбапенеми, също могат да показват ко-резистентност и към имипенем. Не съществува таргет-базирана кръстосана



резистентност между имипенем и хинолонови, аминогликозидни, макролидни и тетрациклинови класове лекарствени продукти.

Гранични стойности

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

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp.²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.³: В зависимост от чувствителността към цефокситин
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: Чувствителността на бета-хемолитичните стрептококи от групи A, B, C и G към бета-лактамни антибиотици е в зависимост от чувствителността към пеницилин
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Други стрептококи⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Няма достатъчно доказателства, че *Neisseria gonorrhoeae* е подходяща цел за лечение с имипенем.
- Грам-положителни анаероби: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Грам-отрицателни анаероби: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Видово неспецифични гранични стойности⁵: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

¹*Proteus* и *Morganella* spp. се смятат за недобри цели на лечението с имипенем.

²Критичните точки за *Pseudomonas* се отнасят за лечение с високи дози и кратък интервал на приложение (1 g на всеки 6 часа).

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

⁴Щамове със стойности на MIC, надвишаващи граничните стойности за чувствителност са много редки или все още не са съобщени. Идентифицирането и изследването за антимикробна чувствителност на такъв изолат трябва да се повтори, а ако резултатите се потвърдят, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъдат получени доказателства относно клиничния отговор при потвърдени щамове с MIC над настоящите граничните стойности за резистентност, такива изолати трябва да се докладват като резистентни.

⁵Видово неспецифичните гранични стойности се определят главно въз основа на PK/PD данни и не зависят от разпределението на MIC за определен вид. Те са предназначени за използване само при видове, които не са посочени в резюмето на видово-специфичните гранични стойности или забележките.

Чувствителност

Честотата на придобита резистентност при определени видове може да варира според географското местоположение и времето на изолиране, затова е желателно наличието на локална информация за резистентност, особено при лечението на тежки инфекции. Ако е необходимо, следва да се потърси експертен съвет, ако локалното преобладаване на резистентност е такова, че полезността на продукта е поставена под въпрос поне при някои видове инфекции.

Обичайно чувствителни видове микроорганизми:

Грам-положителни аероби:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)*

Коагулаза-негативни *Staphylococcus* (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae



<i>Streptococcus pyogenes</i> Група <i>Streptococcus viridans</i>
Грам-отрицателни аероби: <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
Грам положителни анаероби: <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Грам-отрицателни анаероби: <i>Bacteroides fragilis</i> Група <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем:
Грам-отрицателни аероби: <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Видове с вродена резистентност:
Грам-положителни аероби: <i>Enterococcus faecium</i>
Грам-отрицателни аероби: Някои щамове <i>Burkholderia cepacia</i> (известни в миналото като <i>Pseudomonas cepacia</i>) <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (известни в миналото като <i>Xanthomonas maltophilia</i> и <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Други видове микроорганизми:
<i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureaplasma urealyticum</i>

* Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на имипенем/циластатин.

**Използвани са видово-неспецифичните гранични стойности на EUCAST.

5.2 Фармакокинетични свойства

Имипенем

Абсорбция

Интравенозна инфузия на имипенем/циластатин в продължение на 20 минути при здрави доброволци води до достигане на пикови плазмени нива на имипенем, вариращи от 12 до 20 µg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 58 µg/ml след доза от 500 mg/500 mg и от 41 до 83 µg/ml след доза от 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови концентрации на имипенем след дози от 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са съответно 17, 39 и 66 µg/ml. При тези дози плазмените нива на имипенем спадат до под 1 µg/ml или по-малко за четири до шест часа.



Разпределение

Свързването на имипенем със серумните протеини при човек е приблизително 20 %.

Биотрансформация

При самостоятелно приложение, имипенем се метаболизира в бъбреците от дехидропептидаза-I. Индивидуалният процент, който се открива в урината варира от 5 до 40 %, като в няколко проучвания установената средна стойност е 15-20 %.

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

Елиминиране

Плазменият полуживот на имипенем е един час. Приблизително 70 % от приложения антибиотик се открива непроменен в урината до 10 часа, като след това не се открива имипенем в установима концентрация. Концентрациите на имипенем в урината превишават $10 \mu\text{g/ml}$ в рамките на до 8 часа след доза имипенем/циластатин от 500 mg/500 mg. Остатъкът от приложената доза се преобразува в урината като антибактериално неактивни метаболити, а елиминирането на имипенем чрез изпражненията на практика е пренебрежимо.

Не се наблюдава акумулиране на имипенем в плазмата или урината при схемите на имипенем/циластатин, прилагани с честота на всеки 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция.

Циластатин

Абсорбция

Пикови плазмени концентрации на циластатин след 20-минутна интравенозна инфузия на имипенем/циластатин, варират от 21 до 26 $\mu\text{g/ml}$ при доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 55 $\mu\text{g/ml}$ при доза от 500 mg/500 mg, и от 56 до 88 $\mu\text{g/ml}$ за доза от 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови плазмени нива на циластатин след приложение на дози от 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са, съответно 22, 42 and 72 $\mu\text{g/ml}$.

Разпределение

Свързването на циластатин със серумните протеини при човека е приблизително 40 %.

Биотрансформация и елиминиране

Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70-80 % от дозата циластатин се открива непроменена в урината като циластатин в рамките на 10 часа след приложението на имипенем/циластатин. Впоследствие не се открива повече циластатин в урината. Приблизително 10 % се открива като N-ацетил метаболита, който проявява инхибиторно действие спрямо дехидропептидаза, сравнимо с това на циластатин. Действието на дехидропептидаза-I в бъбреците се възстановява до нормални нива скоро след елиминирането на циластатин от кръвния ток.

Фармакокинетика при специални популации

Бъбречна недостатъчност

След интравенозно приложение на единична доза от 250 mg/250 mg имипенем/циластатин, площта под кривата на плазмената концентрация (AUCs) на имипенем се увеличава съответно 1,1 пъти, 1,9 пъти, и 2,7 пъти при лица с леко (креатининов клирънс (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), умерено (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) и тежко (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане, в сравнение с тази при лица с нормална бъбречна функция (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), а AUCs на циластатин се увеличава съответно 1,6 пъти, 2,0 пъти, и 6,2 пъти при лица с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с тази при лица с



нормална бъбречна функция. След еднократно интравенозно приложение на доза от 250 mg/250 mg имипенем/циластатин, приложена 24 часа след хемодиализа, AUCs на имипенем и циластатин са съответно 3,7 пъти и 16,4 пъти по-големи в сравнение с тези при хора с нормална бъбречна функция. При интравенозно приложение на имипенем/циластатин, екскрецията на имипенем и циластатин в урината, бъбречният и плазменият им клирънс намаляват с понижаване 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 установена. Поради ограничената степен на чернодробно метаболизиране на имипенем не се очаква чернодробната недостатъчност да оказва ефект върху неговата фармакокинетика. Поради това, при пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация

При педиатрични пациенти (на възраст от 3 месеца до 14 години) средният клирънс (Clearance, CL) и обемът на разпределение (Volume of distribution at steady-state, Vdss) на имипенем са по-високи с приблизително 45 %, отколкото при възрастни. AUC за имипенем след приложение на имипенем/циластатин на педиатрични пациенти в доза 15/15 mg/kg телесно тегло е по-голяма приблизително с 30 %, отколкото експозицията при възрастни след приложение на доза 500 mg/500 mg. При деца експозицията след по-високата доза от 25/25 mg/kg имипенем/циластатин, е по-висока с 9 % в сравнение с експозицията при възрастни след приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg.

Пациенти в старческа възраст

При здрави доброволци в по-напреднала възраст (65 до 75-годишна възраст, с нормална за възрастта бъбречна функция) фармакокинетиката след еднократно интравенозно приложение на имипенем/циластатин в доза 500 mg/500 mg с продължителност на инфузията 20 минути съответства на очакваната при пациенти с леко бъбречно увреждане, при които не се смята 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 ефект върху фармакокинетиката нито на имипенем, нито на циластатин, и не се наблюдава акумулиране на имипенем/циластатин (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на изпитвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проучванията при животни показват, че токсичността, производна на имипенем като самостоятелна единица, е ограничена в бъбреците. Едновременното приложение на циластатин с имипенем в съотношение 1:1 при зайци и маймуни предотвратява развитието на нефротоксични ефекти на имипенем. Наличните доказателства сочат, че циластатин предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем, като предотвратява навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенен ефект при бременни дългоопашати макаци, на които е прилаган имипенем/циластатин натрий в дози 40/40 mg/kg/дневно (болусна интравенозна инжекция) разкрива токсичност за майката, включваща повръщане, загуба на апетит, загуба на тегло, диария, аборт, а в някои случаи – и смърт. При приложение на имипенем/циластатин натрий (в доза приблизително 100/100 mg/kg/дневно или около три пъти по-висока от обичайната препоръчителна интравенозна дневна доза за хора) при бременни дългоопашати макаци чрез интравенозна инфузия със скорост, която наподобява клиничната приложение при хора, се установява минимална непоносимост от страна на майката (единични случаи на повръщане), без случаи на смърт на майката, без доказателства за тератогенен ефект, но с повишена честота на загуба на ембриона, в сравнение с тази в контролните групи (вж. точка 4.6).

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



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт е химически несъвместим с лактат и не трябва да се смесва с разтворители, съдържащи лактат. Въпреки това, продуктът може да бъде прилаган чрез система за интравенозно приложение, през която е била извършена инфузия на лактатен разтвор.

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

6.3 Срок на годност

3 години

След разтваряне: Разтвореният/разреденият разтвор трябва да се приложи незабавно. Времевият интервал между началото на разтварянето и края на интравенозната инфузия не трябва да надвишава два часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Имипенем/Циластатин Каби 500 mg/500 mg, прах за инфузионен разтвор

Вид: флакон от безцветно стъкло тип III, с обем 20 ml, затворен с бромбутилова гумена запушалка 20 mm, запечатана с алуминиева flip-off капачка и бутилка от безцветно стъкло тип II, с обем 100 ml, затворен с бромбутилова гумена запушалка 32 mm и запечатана с алуминиева flip-off капачка

Съдържание: всяка опаковка съдържа: 10 флакона от 20 ml и 10 бутилки от 100 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки контейнер е само за еднократна употреба.

Разтваряне:

Съдържанието на контейнера трябва да бъде добавено към 50 ml (за да се получи концентрация от 250 mg) и 100 ml (за получаване на концентрация от 500 mg) подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.2 и 6.3): 0,9 % разтвор на натриев хлорид. При изключителни обстоятелства, когато по клинични причини не може да бъде използван 0,9 % разтвор на натриев хлорид, може да се използва 5 % разтвор на глюкоза.

Примерна процедура е към съдържанието на контейнера да се добавят приблизително 10 ml подходящ инфузионен разтвор.

Разклатете контейнера добре и прехвърлете получената смес в контейнера с разтворителя за инфузия.



ВНИМАНИЕ: СМЕСТА НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ.

Повторете процедурата с добавяне на още 10 ml инфузионен разтвор, за да осигурите прехвърлянето на цялото съдържание на контейнера в разтвора за инфузия. Получената смес трябва да се разклати до получаване на бистър разтвор.

Концентрацията на така получения разтворен разтвор, следвайки горната процедура, е приблизително 5 mg/ml както за имипенем, така и за циластатин.

Различията в цвета – от безцветен до жълт – не се отразяват на активността на продукта.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi d.o.o.
Radnicka Cesta 37a, 10 000 Zagreb
Хърватия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20220186

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

Дата на първо разрешаване: 24 юни 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

