

Version 4.2, 04/2021

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
Imipenem/Cilastatin Aptapharma 500 mg/500 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg имипенем (*imipenem*) и циластатин натрий, еквивалентен на 500 mg циластатин (*cilastatin*)

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон съдържа 37,5 mg (1,6mmol) натрий

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до светложълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст 1 и повече години (вж. т. 4.4 и т. 5.1):

- усложнени интра-абдоминални инфекции
- тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония, свързана с механична вентилация (командно дишане)
- инфекции по време на и след раждане
- усложнени инфекции на уринарния тракт
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор може да се използва при лечението на неутропенични пациенти с фебрилитет, за който се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

За лечение на пациенти с бактериемия, която се проявява във връзка с, или се предполага, че е свързана с някоя от изброените по-горе инфекции.

Необходимо е да се спазват официалните ръководства за употреба на антибактериални средства

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръките за дозировката на Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор са за количеството имипенем/циластатин, което следва да се приложи

Дневната доза Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се определя в зависимост от типа на инфекцията и да се приложи на равни

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20180290
Разрешение №	ВК/НА/Р/60221
Одобрение №	14-09-2022



разпределени дози в зависимост от степента на чувствителност на патогена(ите) и бъбречната функция на пациента (вж. също точка 4.4 и т. 5.1).

Възрастни и юноши

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 90 ml/min) препоръчителните схеми на прилагане 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 подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни щамове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и температура) да се лекуват с 1 000 mg/1 000 mg, прилагани на всеки 6 часа.

Намаляване на дозата е необходимо когато креатининовия клирънс е < 90 ml/min (вж. Таблица 1).

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 000 mg/4 000 mg дневно.

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 съответната намалена схема на дозиране въз основа на креатининовия клирънс на пациента. За продължителността на инфузията вижте „Начин на приложение“.

Таблица 1

Креатининовият клирънс (ml/min) е:	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 2000 mg/дневно	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 3000 mg/дневно	Ако ОБЩАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 4000 mg/дневно
≥ 90 (нормален)	500 на всеки 6 часа	1000 на всеки 8 часа	1000 на всеки 6 часа
намалена доза (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

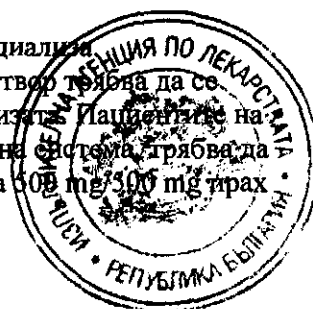
Пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min

Тези пациенти не трябва да получават Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор, освен ако през следващите 48 часа не бъдат включени на хемодиализа.

Пациенти на хемодиализа

При лечение на пациенти с креатининов клирънс < 15 ml/min, които са на хемодиализа, използвайте дозата, препоръчана за пациенти с креатининов клирънс от 15 до 29 ml/min (вж. Таблица 1).

И импенем, и циластатин се отстраняват от кръвообръщението при хемодиализа. Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се прилага след хемодиализа, на интервали от 12 часа след края на хемодиализата. Пациентите на хемодиализа, особено тези с анамнеза за заболявания на централната нервна система, трябва да са под строг контрол; приложението на Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах



за инфузионен разтвор при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата надвишава потенциалния риск за развитие на гърчове (вж. точка 4.4).

Понастоящем наличните данни са недостатъчни, за да се направят препоръки за употребата на Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция не е необходима 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 щамове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и температура) да се лекуват с 25/25 mg/kg, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрична популация на възраст < 1 година

Клинични данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за прилагане при деца на възраст под 1 година.

Педиатрична популация с бъбречно увреждане

Клиничните данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за прилагане при пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин > 2 mg/dl). Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се разтвори, след това да се разрежи (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6) преди приложение. Всяка доза от ≤ 500 mg/500 mg трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност 20 до 30 минути. Всяка доза > 500 mg/500 mg трябва да се влива в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, при които по време на инфузията се появи гадене, скоростта на вливане може да се намали.

Разтворите, получени при приготвяне на Импенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор са безцветни до бледожълти на цвят.

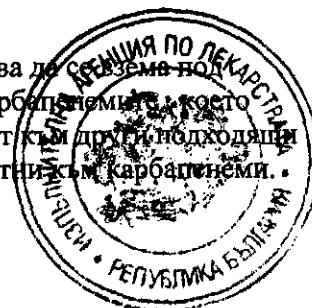
4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Свръхчувствителност към други антибактериални средства от групата на карбапенемите.
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към някакъв друг тип бета-лактамни антибиотици (например пеницилини или цефалоспорици).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При избора на импенем/циластатин за лечение на даден пациент трябва да се вземе под внимание уместността на използването на антибиотик от групата на карбапенемите, което зависи от фактори като тежест на инфекцията, честота на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риск за селектиране на бактерии, резистентни към карбапеними.



Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични) при пациенти на 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 АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва внимателно да се проучат данните за реакции на свръхчувствителност в миналото към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорици, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако се развие алергична реакция към Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор, лечението трябва да се спре 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 внимателно 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, необходимо е да се подхожда с повишено внимание в случаите, при които имаме ограничена чувствителност към имипенем/циластатин на специфични патогени, свързани например с развитието на бактериални инфекции на кожата и меките тъкани. Употребата на имипенем/циластатин не е удачна при лечението на този тип инфекции, освен ако патогена не е установен и се знае, че е чувствителен, или съществува силно съмнение, най-вероятния (те), патоген (и) да е(са) чувствителен(и) към лечението. Едновременното приложение с подходящо средство срещу MRSA може да е показано, когато MRSA инфекцията е подозирана или доказано присъства в одобрената индикация. Едновременното приложение с аминогликозид може да е показано, когато инфекцията, причинена от *Pseudomonas aeruginosa* е подозирана или доказано присъства в одобрената индикация (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).

Clostridioides difficile

При приложение на имипенем/циластатин, както и при приложение на почти всички антибактериални средства, има съобщения за развитие на колит, свързан с приложението на антибиотици и псевдомембранозен колит, който по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, развиващи диария по време на приложение на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се има предвид спирането на лечението с имипенем/циластатин и започването на специфично лечение за *Clostridioides difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени продукти, които потискат перисталтиката.

Менингит

Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор не се препоръчва за лечение на менингит.



Бъбречно увреждане

При пациенти с намалена бъбречна функция имипенем-циластатин кумулира. Ако не се коригира дозата спрямо бъбречната функция, могат да се появят нежелани реакции от страна на ЦНС, вижте точка 4.2 и 4.4 „Централна нервна система“.

Централна нервна система

Има съобщения за нежелани реакции от страна на ЦНС като миоклонична активност, състояния на объркване или гърчове, особено при превишаване на препоръчаната въз основа на телесното тегло и бъбречната функция доза. Съобщенията за подобни реакции са най-вече при пациенти с нарушения на централната нервна система (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или компрометирана бъбречна функция, при които може да настъпи кумулиране на прилаганите дози. Ето защо, особено при такива пациенти, е необходимо стриктно придържане към препоръчителните схеми на дозиране (вж. точка 4.2). При пациенти, за които е известно, че имат нарушение, свързано с гърчове, трябва да се продължи антиконвулсантната 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 на гърча.

Ако се появи фокален тремор, миоклонус или гърчове, трябва да се преоцени неврологичният статус на пациента и да се започне антиконвулсантна терапия, ако не е започната такава. Ако симптомите от страна на централната нервна система продължат, дозата на Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се намали или да се спре лечението.

Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор не трябва да се прилага при пациенти с креатининов клирънс $< 15 \text{ ml/min}$, освен ако през следващите 48 часа не бъдат поставени на хемодиализа. Приложението на Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата превишава потенциалния риск за развитие на гърчове (вж. точка 4.2)

Педиатрична популация

Клинични данни са недостатъчни, за да се препоръча употребата на Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор при деца на възраст под 1 година или педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$) Вижте също и „Централна нервна система“ по-горе.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 37,5 mg натрий на флакон, еквивалентно на 1,9 % от препоръчвания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за развитие на генерализирани гърчове при пациенти, получавали ганцикловир и имипенем/циластатин. Тези лекарствени продукти не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза не надвишава рисковете.

При едновременно приложение с лекарствени продукти от група а на карбопенемите, има съобщения за намаление на нивата на валпроева киселина под терапевтичните стойности. Намалените нива на валпроева киселина могат да доведат до недостатъчен контрол на гърчовете; ето защо не се препоръчва едновременното приложение на имипенем с валпроева киселина/натриев валпроат, а трябва да се обмисли употребата на алтернативна антибактериална или антиконвулсантна терапия (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенцира ефектите антикоагулантни ефекти.



Има много съобщения за увеличение на ефектите на пероралните антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти на лечение с антибактериални средства. 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 стойностите на INR (международно нормализирано съотношение). Препоръчва се по време на и за кратък период след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагуланти INR да се контролира често.

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

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

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

Проучвания върху бременни маймуни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3)
Потенциалният риск за хората не е известен.

По време на бременност Имипенем/Циластатин АмаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор трябва да се използва само тогава, когато потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в кърмата в малки количества. При перорално приложение резорбцията и на двете вещества е ниска. Поради това, има малка вероятност кърмачето да е експонирано на значими количества. Ако употребата на Имипенем/Циластатин АптаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор се сметне като необходима, трябва да се прецени дали ползата от кърменето надвишава потенциалните рискове за детето.

Фертилитет

Няма налични данни за потенциалните ефекти 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 за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, някои от нежеланите реакции (като халюцинации, замаяване, сънливост и световъртеж), свързани с приложението на този лекарствен продукт, могат да нарушат способността на пациента за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните изпитвания, включващи 1723 пациента, лекувани с имипенем/циластатин интравенозно, най-често съобщаваните системни нежелани реакции, предположительно свързани с лечението, са гадене (2,0 %), диария (1,8 %), повръщане (0,9 %), треска (0,5 %), хипотония (0,4 %), гърчове (0,4 %) (вж. точка 4.4), замаяване (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 индурация на вените (0,2 %). Чести са съобщенията и за повишаване на серумните концентрации на трансаминазите и алкалната фосфатаза.

От клиничните проучвания или постмаркетинговия опит има съобщения за изброените по-долу нежелани реакции.

Всички нежелани реакции са изброени по системо-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции се подреждат в низходящ ред на сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Събитие
Инфекции и инфестации	Редки	Псевдомембранозен колит
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, костно-мозъчна супресия
	Редки	Анафилактични реакции
Психични нарушения	Нечести	Психични нарушения, включително халюцинации и състояния на обърканост
Нарушения на нервната система	Нечести	Гърчове, миоклонална активност, замайване, сомнолентност
	Редки	Енцефалопатия, парестезии, фокален тремор, извратен вкус
	Много редки	Влошаване на миастения гравис, главоболие
	С неизвестна честота	Възбуда, дискинезия
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Загуба на слуха
Сърдечни нарушения	Много редки	Световъртеж, шум в ушите
	Много редки	Цианоза, тахикардия, палпитации
	Чести	Тромбофлебит
	Нечести	Хипотония
Съдови нарушения	Много редки	Зачервяване
	Много редки	Диспнея, хипервентиляция, болка във фаринкса
	Чести	Диария, повръщане, гадене. Свързаните с лекарствения продукт гадене и/или повръщане изглежда се появяват по-често при пациенти с гранулоцитопения, отколкото при пациенти без гранулоцитопения, лекувани с имипенем/циластатин
	Редки	Оцветяване на зъбите
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много редки	Хеморагичен колит, болка в гърба
	Чести	Хеморагичен колит, болка в гърба
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Хеморагичен колит, болка в гърба
	Редки	Хеморагичен колит, болка в гърба
	Много редки	Хеморагичен колит, болка в гърба



Системо-органен клас	Честота	Събитие
Хепатобилиарни нарушения	Редки	на папилите на езика, повишено слюноотделяне
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Фулминантен хепатит
	Нечести	Обрив (напр. екзантемен)
	Редки	Уртикария, сърбеж
		Токсична епидермална некролиза, ангиоедем, синдром на Стивънс-Джонсън, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
	Много редки	Хиперхидроза, промяна на структурата на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Полиартралгии, 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 нарушения на бъбречната функция, тъй като обикновено са налице фактори, предразполагащи към развитие на преренална азотемия или нарушение на бъбречната функция
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 на хемоглобина, повишаване на серумния билрубин, увеличениена серумния креатинин, увеличениена уреята в кръвта

Педиатрична популация (на възраст ≥ 3 месеца)

Нежеланите реакции, за които има съобщения 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 за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка

подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8



1303 София
България
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; могат да включват гърчове, объркване, тремор, гадене, повръщане, хипотония, брадикардия. Няма налична специфична информация за лечение на предозирането с имипенем/циластатин. Имипенем и циластатин натрий са хемодиализабилни. Все пак, не е известна ползата от тази процедура при предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, карбапенеми.
АТС код: J01DH51

Механизъм на действие

Имипенем/Циластатин АмаФарма 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор се състои от два компонента: имипенем и циластатин натрий в тегловно съотношение 1:1.

Имипенем, също известен като N-формимидоил-тиенамицин, е полусинтетично производно на тиенамцин, изходно съединение, произведено от филаментозна бактерия *Streptomyces cattleya*.

Имипенем 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-1, бъбречният ензим, който метаболизира и неактивира имипенем. Той е лишен от собствена антибактериална активност и не засяга антибактериалната активност на имипенем.

Фармакокинетична/фармакодинамична (ФК/ФД) зависимост

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

Механизъм на резистентност

Резистентността към имипенем може да се дължи на:

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

Гранични стойности

Гранични стойности на EUCAST за MIC на имипенем са както следва (версия 12.0, валидна от 2022-01-01):



Микроорганизъм	Минимални инхибиращи концентрации (mg/l)	
	Чувствителен ≤	Резистентен >
<i>Enterobacterales</i> (except <i>Morganellaceae</i>)	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	В зависимост от чувствителността към цефокситин	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> групи A, B, C, G	В зависимост от чувствителността към бензилпеницилин	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
<i>Viridans</i> група <i>streptococci</i>	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Грам-положителни анаероби с изключение на <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Грам-отрицателни анаероби	2	4
<i>Bacillus</i> spp. (не <i>anthracis</i>)	0.5	0.5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
Видово-неспецифични гранични стойности ³	2	4

¹Присъщата ниска активност на имипенем срещу *Morganella morganii*, *Proteus* spp. и *Providencia* spp. изисква висока експозиция на имипенем.

² Нечувствителните изолати са редки или все още не са докладвани. Резултатът от теста за идентификация и антимикробна чувствителност на всеки такъв изолат трябва да бъде потвърден и изолатът изпратен в референтна лаборатория.

³ Несвързаните с вида гранични стойности, се определят главно на базата на данни за ФК/ФД и не зависят от МИС на определен вид. Те са предназначени само за видове, които не са посочени в прегледа на свързаните с видовете гранични стойности или бележките под линия.

Чувствителност

При определени видове, честотата на придобитата резистентност може да варира според географското местоположение и времето на изолиране, като е желателно получаването на информация за локалната резистентност, особено при лекуване на тежки инфекции. При нужда трябва да се търси съвет от специалист, ако локалната честота на резистентност е такава, че поне при определени инфекции ползата от антибактериалното средство е съмнителна.

Видове, които обикновено са чувствителни

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (метицилин-чувствителни)*

Staphylococcus coagulase negative (метицилин-чувствителни)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes (група A)

Streptococcus viridans група

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 species***

Грам-отрицателни анаероби

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis група
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем

Грам-отрицателни аероби

Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex
Pseudomonas aeruginosa

Микроорганизми с наследена резистентност

Грам-положителни аероби

Enterococcus faecium

Грам-отрицателни аероби

Някои щамове на *Burkholderia cepacia* complex
Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (известен в миналото като *Xanthomonas maltophilia*, известен в миналото като *Pseudomonas maltophilia*)

Други микроорганизми

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

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

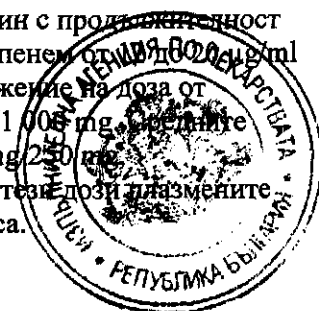
**Използват се гранични стойности на EUCAST, несвързани с видовете.

5.2 Фармакокинетични свойства

Имипенем

Абсорбция

При здрави доброволци интравенозната инфузия на имипенем/циластатин с продължителност 20 минути води до достигане на пикови плазмени концентрации на имипенем от 100 до 200 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 1 000 mg/1 000 mg. Пиковите плазмени концентрации на имипенем след приложение на 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 1 µg/ml или по-малко за четири до шест часа.



Разпределение

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

Биотрансформация

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

Циластатин е специфичен инхибитор на ензима дехидропептидаза-I и ефективно инхибира метаболизирането на имипенем, като по този начин едновременно приложение на имипенем и циластатин позволява достигането 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 откриват непроменени в урината до десет часа, като след този интервал имипенем не се открива. 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 изпразненията на практика е равно на нула.

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

Циластатин

Абсорбция

Пиковите плазмени концентрации на циластатин след интравенозна инфузия на имипенем/циластатин с продължителност 20 минути варират от 21 до 26 µg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 55 µg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 56 до 88 µg/ml при приложение на 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 и 72 µg/ml.

Разпределение

Степента на свързване на циластатин със серумните протеини при хора е приблизително 40 %.

Биотрансформация и елиминиране

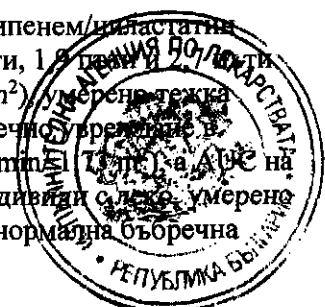
Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70 -80 % от приложената доза циластатин се открива непроменена в урината до 10 часа след приложението на имипенем/циластатин. След този срок не се открива циластатин.

Приблизително 10 % се открива като N-ацетил метаболит, който проявява по-висока инхибиторна активност срещу дехидропептидазата в сравнение с циластатин. Активността на бъбречната дехидропептидаза-I в бъбреците се възстановява до нормални нива скоро след елиминирането на циластатин от кръвообращението.

Фармакокинетика при специални популации

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 5,0 пъти при индивиди с лека (креатининов клирънс (CrCL) 50 -80 ml/min/1,73 m²), умерено тежка (CrCL 30- < 50 ml/min/1,73 m²) и тежка (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) бъбречна недостатъчност в сравнение с тази при хора с нормална бъбречна функция (CrCL >80 ml/min/1,73 m²). AUC на циластатин се увеличава съответно 1,6 пъти, 2,0 пъти и 6,2 пъти при индивиди с лека, умерено тежка и тежка бъбречна увреждане в сравнение с тази при индивиди с нормална бъбречна



функция. След еднократно интравенозно приложение на имипенем/циластатин 250 mg/250 mg 24 часа след хемодиализа, AUC на имипенем и циластатин са съответно 3,7 пъти и 16,4 пъти по-големи в сравнение с тези при индивиди с нормална бъбречна функция. При интравенозно приложение на имипенем/циластатин излъчването на имипенем и циластатин в урината, бъбречният им клирънс и плазменият им клирънс 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 ефект върху фармакокинетиката на имипенем. Поради това при пациенти с чернодробноувреждане 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 и обемът на разпределение (V_{dss}) 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 при възрастни след приложение в доза 500 mg/500 mg. При деца, експозицията след по-високата доза от 25/25 mg/kg имипенем/циластатин, е по-висока с 9 % от експозицията при възрастни след приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg.

Пациенти в старческа възраст

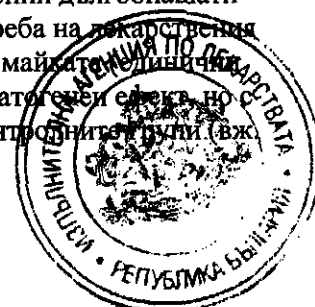
При здрави доброволци в старческа възраст (65 до 75-годишна възраст с нормална за възрастта бъбречна функция) фармакокинетиката след еднократно интравенозно приложение на имипенем/циластатин в доза 500 mg/500 mg с продължителност на инфузията 20 минути съответства на очакваната при пациенти с леко бъбречно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

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Проучванията при животни показват, че токсичността на имипенем е ограничена в бъбреците. Едновременно приложение на имипенем и циластатин в съотношение 1:1 при зайци и маймуни предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем. Наличните данни говорят, че циластатин предотвратява развитието на нефротоксични ефекти на имипенем чрез блокиране на навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенен ефект при бременни дългоопашати макаци, на които е прилаган имипенем/циластатин натрий в доза 40/40 mg/kg/дневно (болус интравенозна инжекция) показва развитие на майчина токсичност, 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 приблизително 3 пъти по-високи от обичайната препоръчителна дневна интравенозна доза за хора) на бременни дългоопашати макаци като интравенозна инфузия, съответстваща на клиничната употреба на лекарството, продукт при хора, се установява минимална непоносимост от страна на майката (клинични случаи на повръщане), без случаи на смърт на майката, без данни за тератогенен ефект, но повишаване на честотата 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 карциногенния потенциал на имипенем/циластатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт е химично несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря с разтворители, съдържащи лактат, но може да се прилага чрез интравенозна система с която се въвежда инфузионно 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

Преди разтваряне: 3 години.

След разтваряне :

Полученият разтвор трябва да се използва веднага. Времето между започване на разтварянето и края на интравенозната инфузия не трябва да надвишава два часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Приготвеният разтвор да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от 20 ml от безцветно стъкло клас III, затворени с бромбутилова гумена запушалка с отделящо се капаче.

Лекарственият продукт се предлага в опаковки от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е за еднократна употреба.

Приготвяне на интравенозния разтвор

Съдържанието на флакона трябва да се прехвърли в подходящ инфузионен разтвор до достигане на обем от 100 ml (вж. точки 6.2 и 6.3): натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции. При извънредни обстоятелства, когато по медицински причини не може да се използва натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) разтвор за инжекции, може да се замести с 5 % (50 mg/ml) глюкоза.

Предлагана процедура е вземането на приблизително 10 ml от 100 ml от подготвия инфузионен разтвор и добавянето му към флакона, съдържащ прах с инфузионен разтвор. Разклатете добре и прехвърлете получената суспензия в контейнера с инфузионен разтвор.

ВНИМАНИЕ: СУСПЕНЗИЯТА НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ.



Повторете същата процедура с още 10 ml инфузионен разтвор, за да сте сигурни, че сте прехвърлили цялото съдържание на флакона към инфузионния разтвор. Получената смес трябва да се разклаща, докато се избистри.

Концентрацията на получения инфузионен разтвор, следвайки описаната по-горе процедура, е приблизително 5 mg/ml и за имипенем и за циластатин.

Варирането на цвета от безцветен до жълт не се отразява на ефикасността 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

Apta Medica Internacional d.o.o.
Likozařjeva ul. 6
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20180290

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

Дата на първо разрешаване: 16 ноември 2018 г.

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2022

