

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

IMIPENEM/CILASTATIN KABI 500 mg/ 500 mg, прашок за раствор за инфузија

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја вијала содржи имипенем монохидрат еквивалентно на 500 mg имипенем безводен и циластатин натриум еквивалентно на 500 mg циластатин.

Експципиенси: Секоја вијала содржи натриум бикарбонат еквивалентно на 1.6 mEq натриум (приближно 37.5 mg).

За комплетната листа на експципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.
Бел до речиси бел или светло жолт прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

IMIPENEM/CILASTATIN KABI е индициран за третман на следните инфекции кај возрасни пациенти и деца ≥ 1 година:

- Комплицирани интраабдоминални инфекции
- Тешка форма на пневмонија, вклучително интрахоспитална пневмонија и вентилатор-асоцирана пневмонија
- Интра- и пост-партални инфекции
- Комплицирани инфекции на уринарниот систем
- Комплицирани инфекции на кожата и поткожното ткиво.

IMIPENEM/CILASTATIN KABI може да се употребува за третман на пациенти со неутропенија со зголемена телесна температура за која се сомнева дека е поради бактериска инфекција.

IMIPENEM/CILASTATIN KABI се користи и за терапија кај пациенти со бактериемија која се јавува заедно со, или се сомнева дека е асоцирана со било која од претходно наведените инфекции.

IMIPENEM/CILASTATIN KABI треба да се користи во согласност со официјалните препораки за рационална употреба на антибиотици.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Препораките за дозирање ја даваат количината на имипенем/циластатин која треба да ја прими пациентот.

Дневната доза треба да се одреди во согласност со типот на инфекцијата, и да се даде врз основ на степенот на осетливост на патогенот(ите) и функцијата на бубрезите на пациентот (видете дел 4.4 и 5.1).

Дозирање кај возрасни пациенти и адолесценти

Кај пациентите со нормална бубрежна функција (клиренс на креатинин ≥ 90 ml/мин), препорачаните дози се:

- 500 mg/500 mg на секои 6 часа или
- 1000 mg/1000 mg на секои 8 часа или на секои 6 часа.

При инфекции за кои се сомнева или е потврдено дека се предизвикани од помалку осетливи бактериски соеви (како што е *Pseudomonas aeruginosa*) и многу тешки инфекции (на пр. кај пациенти со неутропенија со треска), се препорачува апликација на 1000 mg /1000 mg на секои 6 часа..

Потребно е намалување на дозата кога клиренсот на креатинин е < 90 ml/мин (види Табела 1).

Максималната вкупна дневна доза не смее да надмине 4000mg /4000 mg на ден.

Ренално оштетување

Одредување на намалена доза кај возрасни пациенти со нарушена функција на бубрезите:



[Handwritten signature]

1. треба да се избере вкупната дневна доза (на пр. 2000 mg/2000 mg, 3000 mg/3000 mg или 4000 mg/4000 mg) што обично е применлива кај пациенти со нормална ренална функција
2. во зависност од клиренсот на креатининот на пациентот од Табела 1 треба да се избере соодветниот редуциран режим на дозирање (за времето на инфундирање видете во Начин на апликација).

Клиренс на креатинин (mL/min):	Ако ВКУПНАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 2000 mg/ден	Ако ВКУПНАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 3000 mg/ден	Ако ВКУПНАТА ДНЕВНА ДОЗА е: 4000 mg/ден
≥90 (нормален)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
намалена доза (mg) кај пациенти со нарушување на бубрезите:			
<90 - ≥60	400 q6h	500 q6h	750 q8h
<60 - ≥30	300 q6h	500 q8h	500 q6h
<30 - ≥15	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Пациенти со клиренс на креатинин ≤15 mL/мин

Лекот IMIPENEM/CILASTATIN KABI треба да се употребува кај оваа група на пациенти освен во случај на спроведена хемодијализа во период од 48 часа.

Пациенти на хемодијализа

При третман на пациенти со клиренс на креатинин ≤15 mL/минкои се на дијализа, треба да се применат препораките за дозирање на пациенти со клиренс на креатинин од 15-29 mL/мин(видете Табела 1).

И имипенем и циластатин може да се одстранат од циркулацијата со хемодијализа. Пациентот треба да го прими лекот IMIPENEM/CILASTATIN KABI по хемодијализата и на интервали од 12 часа по крајот на таа хемодијализа. За време на третманот пациентите на дијализа, особено оние со историја на заболувањена централниот нервен систем треба внимателно да се следат; кај пациенти кои се на хемодијализа, употребата на IMIPENEM/CILASTATIN KABI се препорачува само ако потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик од појава на напади (видете дел 4.4).

Нема соодветни податоци за препорачана употреба на лекот кај пациенти кои се на перитонеална дијализа.

Пациенти со хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена хепатална функција (видете дел 5.2).

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти кои имаат нормална функција на бубрезите (видете дел 5.2).

Педијатриски пациенти

Педијатриски пациенти ≥1 година: препорачана доза е 15/15 или 25/25 mg/kg/доза, дадена на секои 6 часа.

При третман на инфекции за кои се сомнева или се потврдени дека се предизвикани од помалку осетливи бактеријски соеви (како што е *Pseudomonas aeruginosa*) и при многу тешки инфекции (на пр. кај неутропенични пациенти со треска) се препорачува апликација на 25 mg /25 mg дадени на секои 6 часа.

Педијатриски пациенти <1 година: нема доволно клинички податоци за препорака за примена на лекот кај деца под 1 година.

Педијатриски пациенти со оштетување на бубрезите: нема доволно клинички податоци за препорака за примена на лекот кај деца со бубрежно оштетување (серумски креатинин >2 mg/dl)(видете дел 4.4).

Начин на апликација

Пред апликација, лекот IMIPENEM/CILASTATIN KABI треба да се реконституира и потоа да се разреди (видете дел 6.2, 6.3 и 6.6). Секоја доза од ≤500 mg /500 mg треба да се аплицира преку интравенска



инфузија во тек на 20-30 минути. Секоја доза >500 mg /500 mg треба да се аплицира преку интравенска инфузија во тек на 40-60 минути. Доколку за време на инфузијата кај пациентот се јави наузеа, брзината на инфузијата може да се забави.

4.3. Контраиндикации

- Пречувствителност кон активните супстанции или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Пречувствителност кон било кој друг антибиотик од групата на карбапенеми.
- Тешки реакции на пречувствителност (на пр. анафилактична реакција, тешка кожна реакција) кон било кој друг тип бета-лактамски антибиотици (на пр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

При изборот на имипенем/циластатин, за третман на секој пациент треба да се земе во предвид соодветноста за примена на антибактериски лекови од групата на карбапенеми врз основ на неколку фактори како што се: тежината на инфекцијата, преваленцата на резистенција кон други соодветни антимикробни лекови и ризикот од појава на карбапенем-резистентни соеви на бактерии.

Хиперсензитивност

Пријавени се сериозни и во некои случаи и фатални реакции на преосетливост (анафилакса) кај пациенти кои биле на терапија со бета-лактамски антибиотици. Овие реакции се поизгледни да се појават е повисок кај пациенти со историја на преосетливост кон повеќе алергени. Пред отпочнување на третманот со имипенем/циластатин, треба да се земе детална анамнеза за претходна појава на реакции на преосетливост кон карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (видете дел 4.3). Во случај на појава на алергиска реакција кон IMIPENEM/CILASTATIN KABI, третманот со треба веднаш да се прекине. При појава на сериозна анафилактична реакција потребна е итна медицинска помош.

Хепар

За време на третманот со имипенем/циластатин, хепаталната функција треба внимателно да се следи заради ризикот од појава на хепатотоксичност (зголемена вредност на трансаминазите, хепатално откажување и фулминантен хепатитис).

Употреба кај пациенти со хепатално заболување: кај пациентите со претходно постоечко хепатално нарушување, за време на третманот со имипенем/циластатин треба да се мониторира хепаталната функција. Не е потребно прилагодување на дозата кај овие пациенти (видете дел 4.2).

Хематологија

За време на третманот со IMIPENEM/CILASTATIN KABI може да се јави позитивен резултат на директниот или индиректниот Coombs-ов тест.

Антибактериски спектар

Пред почеток на било каква емпириска терапија, особено приживото-загрозувачки ситуации, треба да се земе во предвид антибактерискиот спектар на имипенем/циластатин. Понатаму, поради ограничената осетливост на специфични патогени асоцирани на пр. со бактериски инфекции на кожата и меките ткива, кон имипенем/циластатин, треба да се превземат мерки на претпазливост.

Примената на имипенем/циластатин не е соодветна за третман на овој тип на инфекции освен во случаи кога осетливоста на изолираниот причинител е потврдена или постои висока можност суспектниот патоген(и) да е сензитивен на третманот.

При докажано или суспектно учество на MRSA во одобрените индикации се препорачува истовремена употреба на соодветен анти-MRSA антимикробен агенс (видете дел 4.1).

При докажано или суспектно учество на *Pseudomonas aeruginosa* во одобрените индикации се препорачува истовремена употреба на аминогликозиди (видете дел 4.1).

Интеракции со валпроична киселина

Не се препорачува истовремена употреба на имипенем/циластатин и валпроична киселина/натриум валпроат (видете дел 4.5).

Clostridium difficile



При употреба на имипенем/циластатин и речиси сите други антибактериски лекови, пријавена е појава на антибиотски-асоциран колитис и псевдомембранозен колитис, со клиничка слика која може да варира од слаба до живото-загрозувачка. Оваа дијагноза мора да се земе во предвид кај пациентите кај кои за време на или по третманот со имипенем/циластатин се јавила дијареа (видете дел 4.8). Во ваков случај се препорачува прекин на третманот со имипенем/циластатин и треба да се има во предвид примена на специфична терапија за *Clostridium difficile*. Не смеат да се употребуваат медицински производи кои ја инхибираат перисталтиката.

Менингитис

IMIPENEM/CILASTATIN KABI не се препорачува за третман на менингитис.

Ренални оштетувања

Имипенем/циластатин се кумулира кај пациенти со намалена бубрежна функција. Несаканите реакции од ЦНС може да се појават ако дозата не е прилагодена на функцијата на бубрезите (видете дел 4.2 и 4.4).

Централен нервен систем

Пријавени се несакани ефекти од страна на централниот нервен систем како миоклонус, конфузија или напади, особено при надминување на препорачаните дози кои се одредени во зависност од функцијата на бубрезите и телесната тежина на пациентот. Овие несакани дејства најчесто се пријавени кај пациенти со нарушувања на ЦНС (на пр. лезии во мозокот или историја на напади) и/или нарушена функција на бубрезите кај кои може да дојде до кумулација на лекот. Се препорачува строго придржување до препораките за дозирање, особено кај овие групи на пациенти (видете дел 4.2). Кај пациентите со постоечки нарушувања асоцирани со појава на конвулзии треба да се продолжи до антиконвулзивната терапија.

Кај деца со присутни познати фактори на ризик од појава на напади или кои се на истовремена терапија со лекови кои го намалуваат прагот за појава на напади, треба да се обрне посебно внимание за присуство на невролошки симптоми или конвулзии.

При појава на фокален тремор, миоклонус или напади, на пациентот треба да му се направи невролошка евалуација и да примени антиконвулзивна терапија (доколку пациентот не употребува антиконвулзив). Доколку симптомите од страна на ЦНС перзистираат, дозата од IMIPENEM/CILASTATIN KABI треба да се намали или третманот да се прекине.

Пациентите со клиренс на креатинин ≤ 15 ml/минне треба да го употребуваат лекот IMIPENEM/CILASTATIN KABI освен во случај да е отпочната хемодијализа во период од 48 часа. Кај пациенти кои се на хемодијализа, употребата на IMIPENEM/CILASTATIN KABI се препорачува само ако користи го надминува потенцијалниот ризик од појава на напади (видете дел 4.2)

Педијатриска популација

Клиничките податоци не се доволни за препорака за употреба на имипенем/циластатин кај деца на возраст под 1 година или педијатриски пациенти со нарушена функција на бубрезите (ниво на серумски креатинин $>2\text{mg/dl}$). Видете исто и под Централен Нервен систем.

Imipenem/Cilastatin Kabi 500mg/500mg содржи 37.6 mg натриум (1.6 mEq), кој треба да биде земен во предвид кај пациенти кои се на режим на контролирана диета со натриум.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Пријавена е појава на генерализирани конвулзии кај пациенти кои биле на терапија со ганцикловир и имипенем/циластатин. Овие лекови не смеа да се применуваат истовремено освен ако потенцијалната корист го надминува потенцијалниот ризик.

Кога валпроичната киселина секо-администрирасо карбапенеми, забележан е пад на нивоата на валпроичната киселина, кој пад може да биде под терапевтскиот опсег. Намалените концентрации на валпроична киселина може да доведат до несоодветна контрола на нападите; поради тоа, не се препорачува истовремена употреба на имипенем и валпроична киселина/ натриум валпроат, и треба да се размисли за примена на алтернативна антибактериска или антиконвулзивна терапија (видете дел 4.4).

Перорални антикоагулантни лекови

Истовремената употреба на антибиотици и варфарин може да го потенцира антикоагулантниот ефект на варфарин.

Пријавени се голем број на случаи на зголемување на антикоагулантниот ефект на пероралните антикоагуланти, вклучително варфарин, кај пациенти кои истовремено примале антибактериски лекови.



Ризикот од оваа интеракција може да варира во зависност од постоечката инфекција, возраста и општиот статус на пациентот, поради што е тешко да се процени улогата на антибиотикот во порастот на INR. За време на и кратко по ко-администрацијата на антибиотици и перорални антикоагуланти се препорачува честа проверка на INR.

Истовремената употреба на имипенем/циластатин и пробеницид резултира со минимален пораст на плазматската концентрација и плазматскиот полуживот на имипенем. При ко-администрација на имипенем/циластатин и пробеницид е регистриран пад на активниот (неметаболизиран) имипенем во урината до околу 60% од внесената доза. Истовремената апликација довела до двојно повисоко плазматско ниво и полуживот на елиминација на циластатин, но не влијаела врз бубрежната елиминација на циластатин.

Педијатриска популација

Студиите на можни интеракции се изведени само на возрасни пациенти.

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Не се изведени адекватни и добро-контролирани клинички студии со употреба на имипенем/циластатин кај бремени жени.

Податоците од студии спроведени кај бремени мајмуни укажуваат на репродуктивна токсичност (видете дел 5.3). Не е познат потенцијалниот ризик за луѓето.

IMIPENEM/CILASTATIN KABI може да се употребува за време на бременост само доколку потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик за плодот.

Доење

Имипенем и циластатин во мала количина се излачуваат во мајчино млеко. По перорална апликација на лекот е забележана мала ресорпција на активните супстанции. Поради тоа, мала е веројатноста доенчето да биде изложено на сигнификантна количина од лекот. Доколку постои строга индикација за примена на лекот, треба да се процени користа од доењето на новороденото наспроти можниот ризик за доенчето.

Фертилитет

Нема доволно податоци за потенцијалниот ефект на IMIPENEM/CILASTATIN KABI врз плодноста кај мажи и жени.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за проценка на ефектот врз способноста за возење или ракување со машини. Но, постојат некои несакани ефекти (како што се халуцинации, замаеност, поспаност, вртоглавица) кои се поврзани со употребата на лекот и кои може да влијаат врз способноста на пациентот да вози и управува со машини (види дел 4.8).

4.8 Несакани дејства

За време на клиничките студии со вклучени 1723 пациенти кои примале имипенем/циластатин интравенски, најчести пријавени системски несакани дејства за кои постои можност да се асоцирани со третманот биле: наузеа (2.0%), дијареа (1.8%), повраќање (1.5%), исип (0.9%), треска (0.5%), хипотензија (0.4%), напади (0.4%) (видете дел 4.4), замаеност (0.3%), пруритус (0.3%), уртикарија (0.2%), поспаност (0.2%). Слично на ова, најчести пријавени локални несакани ефекти биле флебитис/тромбофлебитис (3.1%), болка на местото на инјектирање (0.7%), еритем на местото на инјектирање (0.4%) и индурација на вените (0.2%). Често е пријавено и зголемување на серумските трансаминази и алкалната фосфатаза.

За време на клиничките студии и по пуштањето на лекот во промет сепријавени следните несакани дејства.

Следнава категоризација е искористена за класификација на честотата на симптомите:

многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$); помалку чести (помалку вообичаени) ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10\,000$, $< 1/100$) и многу ретки ($< 1/10\,000$) и непозната фреквенција на јавување (не може да се одреди од достапните податоци).

Во секоја група по честота, несаканите дејства се претставени според опаѓање на нивната сериозност.

Класа на системски органи	Честота	Ефект
Инфекции и инфестации	Ретко	псевдомембранозен колитис, кандидијаза



	Многу ретки	гастро-ентеритис
	Често	еозинофилија
Крв и пореметување на лимфниот систем	Помалку често	панцитопенија, неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија, тромбоцитоза
	Ретко	агранулоцитоза
Пореметување на имуниот систем	Многу ретко	хемолитичка анемија, супресија на коскената срцевина
Психијатриски нарушувања	Ретко	анафилактични реакции
	Помалку често	психички нарушувања вклучително халуцинации и конфузија
Пореметувања на нервниот систем	Ретко	напади, миоклонус, замаеност, поспаност
	Многу ретко	енцефалопатија, парестезија, фокален тремор, изменет вкус
	Непознато	влошување на мијастенија гравис, главоболка
	Ретко	агитација, дискинезија
Нарушувања на увото и лабиринтот	Многу ретко	губиток на слухот
Пореметувања на срцето	Многу ретко	цијаноза, тахикардија, палпитации
Васкуларни нарушувања	Често	тромбофлебитис
	Помалку често	хипотензија
	Многу ретко	топлотни бранови
Респирагорни, торакални и медијастинални нарушувања	Многу ретко	диспнеа, хипервентилација, болка во фарингосот
Гастроинтестинални пореметувања	Чести	дијареа, повраќање, наузеа Забележано е дека гадење и/или повраќање асоцирани со употребата на лекот почесто се јавуваат кај пациенти со гранулоцитопенија кои примаат имипенем/циластатин, во споредба со не-гранулоцитопенични пациенти.
	Ретко	обоеност на забите и/или јазикот
	Многу ретко	хеморагичен колитис, абдоминална болка, жгарица, глоситис, хипертрофија на папилите на јазикот, хиперсаливација
Хепатобилијарни пореметувања	Ретко	хепатална инсуфициенција, хепатитис
	Многу ретко	фулминантен хепатитис
Пореметувања на кожа и поткожно ткиво	Често	исип (на пр. егзентематозен)
	Помалку често	уртикарија, пруритус
	Ретко	токсична епидермална некролиза, ангиоедем, Stevens-Johnson-ов синдром, erythema multiforme, ексофолијативен дерматитис
	Многу ретко	хиперхидроза, променет изглед на кожата
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво	Многу ретко	полиартралгија, болка во торакалниот дел од рбетот
Ренални и уринарни нарушувања	Ретко	акутна ренална инсуфициенција, олигурија/анурија, полиурија, дисколорација на урината (безболно несакано дејство кое не треба да се помеша со хематурија). Тешко е да се процени каузална поврзаност со третманот со имипенем/циластатин бидејќи предиспонирачките фактори за преренална азотемија или нарушена ренална функција обично се присутни на почеток од третманот
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката	Многу ретко	пруритус на вулва
Општи нарушувања и пореметувања на местото на апликација	Помалку често	треска, локална болка и индурација на местото на инјектирање, еритем на местото на инјектирање
	Многу ретко	незагодност во градите, астенија, слабост
Лабораториски анализи	Често	зголемени серумски трансминази, зголемена серумска алкална фосфатаза
	Помалку често	позитивен Coombs-ов тест, пролонгирано протромбинско време, намален хемоглобин, зголемен серумски билирубин, зголемен серумски креатинин, пораст на уреа во крвта

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти (≥3 месеци возраст)

Несаканите дејства пријавени за време на студиите со вклучени 178 педијатриски пациенти на возраст (≥3 месеци) соодветствувале со несаканите дејства на лекот регистрирани кај возрасни пациенти.

Пријавување на несакани ефекти

Со пријавување на несаканите ефекти може да помогне да се обезбеди повеќе информации за безбедноста на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.



4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање кои може да се појават соодветствуваат со профилот на несакани ефекти на лекот; може да вклучуваат: напади, конфузија, тремор, гадење, повраќање, хипотензија, брадикардија. Нема достапни специфични податоци за третман на предозирање со IMIPENEM/CILASTATIN KABI. Импипенем/циластатин е хемодијализабилен. Но, не е позната ефикасноста на оваа постапка во случај на предозирање со лекот.

5. Фармаколошки податоци

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: антибиотици за системска употреба, карбапенеми, АТС: J01DH51

Механизам на дејство

IMIPENEM/CILASTATIN KABI се состои од две активни супстанции: импипенем и циластатин натриум во тежински сооднос 1:1.

Импипенем, познат како N-формимидоил-тиенамицин е полусинтетски дериват на тиенамицин, активна состојка произведена од филаментозната бактерија *Streptomyces cattleya*.

Импипенем го манифестира бактерицидниот ефект преку инхибицијата на синтезата на клеточниот сид кај Грам (+) и Грам (-) бактерии преку врзувањето за пеницилин врзувачките протеини (ПБП).

Циластатин натриум е компетитивен, реверзибилен и специфичен инхибитор на дехидропептидаза I, бубрежен ензим кој го метаболизира и инактивира импипенем. Циластатин нема интринзична антибактериска активност и не влијае врз антибактериската активност на импипенем.

Фармакокинетски/фармакодинамски однос

Како и со останатите бета-лактамски антибиотици, утврдено е дека импипенем е најефикасен во времето по надминување на минималната инхибиторна концентрација ($T > MIC$).

Механизми на резистенција

Резистенција кон импипенем може да се јави поради следново:

- Намалена пермеабилност на надворешната мембрана кај Грам (-) бактерии (намалена продукција на порини)
- Отстранување од бактериската клетка со помош на ефлуксни пумпи
- Намален афинитет на ПБП кон импипенем
- Импипенем е стабилен на хидролитичкото дејство на повеќето бета-лактамази, вклучително на пеницилиназите и цефалоспориназите кои ги произведуваат Грам (+) и Грам (-) бактериите, освен само на релативно ретките карбапенем хидролизирачки бета-лактамази. Специесите кои се резистентни на другите карбапенеми обично се резистентни и на импипенем. Не е регистрирана појава на вкрстена резистенција помеѓу импипенем и следните класи на антибиотици: кинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини.

Гранични вредности

Гранични вредности за MIC (EUCAST) на импипенем според кои се разликуваат осетливите (S) од резистентните (R) бактерии се (v 1, 1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- *Pseudomonas spp.*²: S ≤ 4 mg/L, R > 8 mg/L
- *Acinetobacter spp.*: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- *Staphylococcus spp.*³: се одредува според осетливоста кон цефокситин.
- *Enterococcus spp.*: S ≤ 4 mg/L, R > 8 mg/L
- *Streptococcus A, B, C, G* осетливоста на бета хемолитичните стрептококи од групите A, B, C, G кон бета-лактамски антибиотици се одредува според осетливоста кон пеницилин.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- Останати стрептококи⁴: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/L, R > 2 mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: нема доволно податоци дека импипенем е соодветен за третман на инфекции предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae*.
- Грам позитивни анаеробни бактерии: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L
- Грам негативни анаеробни бактерии: S ≤ 2 mg/L, R > 8 mg/L



- Гранични вредности кои не се асоцирани со одреден специес⁵: S≤2 mg/L, R>8mg/L

⁴Имипенем не соодветен за употреба при третман на инфекции предизвикани од *Proteus* spp. и *Morganella* spp.

²Граничните вредности за *Pseudomonas* spp. соодветствуваат на честа фреквенција на апликација на високи дози од лекот (1 g на секои 6 часа).

³Осетливоста на *Staphylococcus* spp кон карбапенеми се одредува според осетливоста кон цефокситин.

⁴Многу ретко се јавуваат или се уште не се пријавени соеви со вредности за МИК над граничната вредност за сусептибилни соеви. Доколку се изолира таков сој тестовите за идентификација и антимикробна осетливост треба да се повторат и доколку се добие потврден резултат изолатот мора да се прати за анализа во референтна лабораторија. Изолатите кои имаат МИК над граничната вредност за резистентност треба да се пријават како резистентни освен во случај кога има доказ за клиничка ефикасност од употребата на лекот.

⁵Граничните вредности кои не се асоцирани со одреден специес се одредени воглавно врз основа на фармакокинетските/фармакодинамските податоци и не зависат од дистрибуцијата на МИК на специфичните специеси. Овие гранични вредности се наменети за употреба само за специеси кои не се споменати во наведениот преглед на гранични вредности.

Осетливост

Преваленцата на стекната резистенција на одредени специеси може да варира во зависност од географската дистрибуција и времето и заради тоа, посебно во случај на тешки инфекции, пожелно е да се има податоци за локалната резистенција. Доколку податоците за преваленцата на локалната резистенција се такви да постои сомнеж околу ефикасноста на антимикробниот агенс за некои индикации, треба да се побара стручен совет.

Вообичаено осетливи специеси:
Аеробни Грам позитивни:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин сензитивен)*
Коагулаза негативен стафилокок (метицилин сензитивен)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Вириданс <i>streptococci</i>
Аеробни Грам негативни:
• <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 (Branhamella) catarrhalis</i>
• <i>Serratia marcescens</i>
Анаеробни Грам позитивни:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Анаеробни Грам негативни:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> група
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Prophyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Специеси кои може да имаат стекната резистенција
Аеробни Грам негативни:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Специеси со вродена резистенција
Аеробни Грам позитивни:
<i>Enterococcus faecium</i>
Аеробни Грам негативни:
Некои специеси на <i>Burkholderia cepacia</i> (поранешен назив <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (поранешен назив <i>Xanthomonas maltophilia</i> , поранешен назив <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Останати:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Shlamydoglas</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

*сите стафилококи кои се резистентни на метицилин се резистентни и на имипенем/циластатин

**употребени се гранични вредности кои не се асоцирани со одредени специеси (според EUCAST)



5.2. Фармакокинетика

Имипенем

Апсорпција

Кај здрави доброволци, по интравенска инфузија на имипенем/циластатин во времетраење од 20 минути се регистрирани максимални нивоа на имипенем во плазмата во опсег од 12-20 mcg/ml по доза од 250 mg/250 mg, 21-58 mcg/ml по доза од 500 mg/500 mg и 41-83 mcg/ml по апликација на доза од 1000 mg/1000 mg. По апликација на доза од 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg средната вредност на максималната плазматска концентрација изнесувала 17 mcg/ml, 39 mcg/ml и 66 mcg/ml. При примена на сите овие дози, плазматската концентрација на имипенем опаѓа под ≤ 1 mcg/ml во период од 4-6 часа.

Дистрибуција

Врзувањето на имипенем за серумските протеини кај луѓето е околу 20%.

Биотрансформација

Кога имипенем се администрира сам, тој се метаболизира во бубрезите преку дехидропептидаза I. Се елиминира преку урината во опсег од 5-40%, со средна вредност од 15-20%, добиена како резултат на неколку студии.

Циластатин е специфичен инхибитор на ензимот дехидропептидаза I и тој ефикасно го инхибира метаболизмот на имипенем, така што истовремената апликација на имипенем и циластатин овозможува одржување на терапевтски антибактериски концентрации на имипенем во плазмата и урината.

Елиминација

Плазматскиот полуживот на имипенем бил 1 час. Околу 70% од администрираниот антибиотик се елиминира во непроменет облик во урината во тек на 10 часа, и не е забележана дополнителна уринарна екскреција на имипенем. До осум часа по апликацијата на доза од 500 mg /500 mg имипенем/циластатин концентрацијата на имипенем во урината биланад 10 mcg/ml. Остатокот од администрираната доза се елиминира преку урината во форма на антибактериски инактивни метаболити; имипенем не се елиминира преку фекасот.

При примена на лекот кај пациенти со нормална функција на бубрезите со режим на дозирање на секои 6 часа не биларегистрирано кумулирање на имипенем во плазмата или урината.

Циластатин

Апсорпција

По апликација на имипенем/циластатин во доза од 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg преку интравенска инфузија со времетраење од 20 минути кај здрави доброволци беа регистрирани максимални нивоа на циластатин во плазмата со опсег од 21-26 mcg/ml, 21-55 mcg/ml и 56-88 mcg/ml, соодветно.

По апликација на доза од 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg, средната вредност на максималните плазматски концентрации на циластатин изнесувала 22 mcg/ml, 42 mcg/ml и 72 mcg/ml.

Дистрибуција

Врзувањето на циластатин за серумските протеини кај луѓето е околу 40%.

Биотрансформација и елиминација

Плазматскиот полуживот на циластатин е околу 1 час. Околу 70-80% од аплицираната доза на циластатин се елиминира во непроменет облик во урината како циластатин во тек на 10 часа по администрацијата на имипенем/циластатин. Не е забележана дополнителна уринарна екскреција на циластатин. Околу 10% се елиминира во форма на N-ацетил метаболит, чиј инхибиторен ефект врз дехидропептидазата-Ie сличен како на тој на циластатин. Кратко време по елиминацијата на циластатин од крвта, активноста на дехидропептидазата-I во бубрезите се враќа кон нормалните вредности.

Фармакокинетика кај посебни популации

Ренална инсуфициенција



По интравенска апликација на единечна доза од 250 mg/250 mg од имипенем/циластатин, AUC на имипенем се зголемила за 1.1-, 1.9- и 2.7-пати кај субјекти со слабо (клиренс на креатинин (CrCl) 50-80 ml/мин/1.73 m²), умерено (клиренс на креатинин (CrCl) 30-<50 ml/мин/1.73 m²) и тешко (клиренс на креатинин (CrCl) <30 ml/мин/1.73 m²) оштетување на бубрезите, во споредба со лицата со нормална функција на бубрезите (клиренс на креатинин (CrCl) >80 ml/мин/1.73 m²), и AUC на циластатин се зголемил за 1.6-, 2.0- и 6.2-пати кај лицата со слабо, умерено и тешко оштетување на бубрезите, во споредба со лицата со нормална функција на бубрезите.

По интравенска апликација на единечна доза од 250 mg/250 mg имипенем/циластатин, аплицирана 24 часа по хемодијализа, AUC на имипенем и циластатин биле за 3.7 и 16.4 пати поголеми, во однос на субјектисо нормална функција бубрезите. По интравенска апликација на имипенем/циластатин било забележано намалување на уринарната елиминација, бубрежниот плазматскиот клиренс на имипенем и циластатин со намалување на функцијата на бубрезите. Кај пациентите со нарушена функција на бубрезите дозата од лекот треба да се прилагоди (видете дел 4.2).

Хепатална инсуфициенција

Не е утврдена фармакокинетиката на имипенем кај пациенти со хепатална инсуфициенција. Имипенем слабо се метаболизира преку црниот дроб и поради тоа, не се очекува нарушувањата на хепаталната функција да влијаат врз фармакокинетиката на лекот. Поради тоа, нема потреба од прилагодување на дозата кај пациентите со нарушена хепатална функција (видете дел 4.2).

Педијатриски пациенти

Просечниот клиренс (CL) и волумен на дистрибуција (Vdss) на имипенем биле за околу 45% повисоки кај педијатриски пациенти (3 месеци-14 години) споредено со возрасни. По апликација на имипенем/циластатин во доза од 15 mg/15 mg/kg телесна тежина кај педијатриски пациенти, AUC на имипенем била за околу 30% повисока во споредба со изложеноста на возрасни пациенти кои примиле доза од 500 mg /500 mg. По апликација на имипенем/циластатин во доза од 25 mg/25 mg/kg телесна тежина кај педијатриски пациенти изложеноста била за околу 9% повисока во споредба со изложеноста на возрасни пациенти кои примиле доза од 1000 mg /1000 mg.

Постари пациенти

По апликација на имипенем/циластатин во единечна доза од 500 mg/500 mg преку интравенска инфузија со времетраење од 20 минути кај здрави постари доброволци (65-75 години со функција на бубрезите соодветна за возраста) фармакокинетиката на лекот е слична како кај испитаниците со слабо оштетување на бубрезите за кое не потребно прилагодување на дозата. Средната вредност на плазматскиот полуживот на имипенем и циластатин изнесувала 91±7 мин. и 69±15 мин. Апликацијата на повеќекратни дози не влијаела врз фармакокинетиката на ниту имипенем или циластатин, и не регистрирана кумулација на лекот (видете дел 4.2).

5.3. Преклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажуваат на штетен ефект кај луѓе, врз основна конвенционалните студии на безбедносна фармакологија, токсичност при повторувани дози и од студиите за генотоксичност.

Студиите изведени кај животни покажале дека токсичноста на имипенем, како единечна компонента е ограничена на бубрезите. Ко-администрацијата на циластатин и имипенем во сооднос од 1:1 кај зајаци имајмуни го превенирала нефротоксичниот ефект на имипенем. Достапните податоци укажуваат дека циластатин ја превенира нефротоксичноста на имипенем преку спречување на неговото навлегување во клетките на бубрежните тубули.

Податоците од студија за тератогеност изведена кај бремени женки на циномолгус мајмуни кои примиле имипенем/циластатин во доза од 40/40 mg/kg/ден (интравенска болус инјекција) укажуваат на токсичен ефект на лекот врз мајката, вклучително појава на емезис, губење на апетит, губиток на телесна тежина, дијареа, абортус и во некои случаи смрт.

При апликација на имипенем/циластатин (во доза од околу 100/100 mg/kg/ден или околу 3 пати повисока од препорачаната дневна интравенска доза кај луѓе) кај бремени женки на циномолгус мајмуни преку интравенска инфузија која ја симулира клиничката употреба кај луѓе, кај мајката биле регистрирани минимални несакани ефекти (повремено емезис), со отсуство на смрт на мајката и без докази за тератоген ефект на лекот, но почест губиток на ембрионот во однос на контролната група (видете дел 4.6).

Не се изведени долготрајни студии кај животни за проценка на канцерогениот потенцијал на имипенем/циластатин.



6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1. Листа на ексципиенти

Натриум хидроген карбонат.

6.2 Инкомпатибилност

Овој медицински производ е инкомпатибилен со лактати и не смее да се реконституира во раствори кои содржат лактати. Меѓутоа, лекот може да се аплицира преку инравенска линија преку која треба да се инфундираат лактати.

Овој медицински производ не смее да се меша со други медицински производи освен со наведените во дел 6.6.

6.3 Рок на употреба

3 години од датумот на производство.

По реконституирање и разредување

Реконституираниот/разреден производ треба веднаш да се употреби. Временскиот интервал помеѓу почетокот на реконституцијата и крајот на интравенската инфузија не треба да е над 2 часа.

6.4 Посебни мерки на чување

Да не се чува на температура над 25°C.

Вијалата да се чува во надворешното пакување со цел да се заштити од светлина.

За условите на чување на реконституираниот раствор видете дел 6.3

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Импенем / циластатин Каби 500 мг / 500 мг, прашок за раствор за инфузија

Безбојна стаклена вијала Тип III, 20 ml волумен затворена со бромобутил гумен затворац 20mm и покриени со алуминиумска капаче и безбојно стаклено шише тип II, 100 ml волумен затворена со бромобутил гумен затворац 32mm и се покрива со алуминиумска капаче.

Големина на пакување:

10 стаклени вијали x 20ml / кутија

6.6 Инструкции за употреба и ракување

Секој контејнер е само за еднакратна употреба.

Реконституирање на растворот за интравенска употреба

Содржината од секој контејнер мора да се префрли во 100 ml соодветен раствор за инфузија (видете дел 6.2 и 6.3): 0.9% натриум хлорид. Во исклучителни случаи, кога од клиничка причина не може да се користи 0.9% натриум хлорид, може да се користи раствор на 5% глюкоза.

Препорачливо е да се додадат приближно 10 ml од соодветниот раствор за инфузија во контејнерот. Промешајте добро и префрлете ја добиената мешавина во контејнерот со раствор за инфузија.

ВНИМАВАЈТЕ: МЕШАВИНАТА НЕ Е ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЈА.

Повторете со додатни 10 ml раствор за инфузија за да се осигурате дека целокупната количина од содржината во контејнерот е префрлена во растворот за инфузија. Добиената мешавина треба да се протресе се додека не се добие бистар раствор.

Концентрацијата на реконституираниот раствор после спроведување на горе наведената процедура изнесува приближно 5 mg/ml и за импенем и за циластатин.

Варијациите во бојата, од безбојна до жолтеникава, не влијаат на јачината на лекот.

Неупотребената количина од лекот треба да се одстрани во согласност со законските прописи.



7.0. ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ И НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Производител

FASTA Farmaceutici. S. p. A.,- Терамо, Италија

Носител на одобрението за ставање на лекот во промет

РИФАМ д.о.о., ул.Мара Угринова бр.144

Гостивар, Република Македонија.

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

11-7245/5 на 01.04.2016

9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2017

