

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

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

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една вијала содржи 530 mg имипенем монохидрат и 530 mg циластатин натриум (еквивалентно на 500 mg имипенем и 500 mg циластатин).

Содржина: 1.6 mmol (37.5 mg) натриум/вијала.

За целата листа на помошни супстанции видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Прашок за раствор за инфузија.

Беличаст до жолто-бел хигроскопен прашок.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA е индициран за употреба кај возрасни пациенти и деца ≥ 1 година за третман на:

- 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 HOSPIRA може да се употребува за третман на неуропенични пациенти со зголемена телесна температура суспектни за присуство на бактериска инфекција.

IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA се користи и за терапија на бактериемија која е асоцирана со или постои можност да е асоцирана со некоја од претходно наведените индикации.

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

4.2. Дозирање и начин на употреба

Препораките за дозирање ќе зависат од количината на имипенем/циластатин која треба да ја прими пациентот.

Дневната доза треба да се одреди во согласност со типот и тежината на инфекцијата, изолираниот инфективен причинител, реналната функција на пациентот и неговата телесна тежина (видете дел 4.4 и 5.1).

Дозирање кај возрасни пациенти и адолесценти



Кај пациентите со нормална ренална функција (клиренс на креатинин $>70 \text{ ml/мин/1.73 m}^2$) препорачани 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 третман на инфекции кои се предизвикани од порезистентни бактерии (како *Pseudomonas aeruginosa*) и многу тешки инфекции (на пр. кај неутропенични пациенти) се препорачува апликација на 1000 mg /1000 mg на секои 6 часа..

Дозата треба да се намали во случај на:

- клиренс на креатинин $\leq 70 \text{ ml/мин/1.73 m}^2$ (видете Табела 1) или
- телесна тежина $<70 \text{ kg}$ (за пациентите со телесна тежина $<70 \text{ kg}$ дозата треба да се одреди според следната формула:

телесна тежина на пациентот (kg) $\times$ стандардната доза / 70(kg)

Максимална дозволена дневна доза е до 4000mg /4000 mg на ден.

Ренално оштетување

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

- 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
- во зависност од креатининскиот клиренс на пациентот од Табела 1 треба да се избере соодветниот редуциран режим на дозирање (за времето на инфундирање видете во Начин на апликација).

Табела 1: редуциран режим на дозирање кај пациенти со нарушена ренална функција и телесна тежина $\geq 70 \text{ kg}$ *

Вкупна дневна доза за пациенти со нормална функција на бубрезите (mg/ден)	Клиренс на креатинин (ml/мин/1.73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	Доза во mg (интервал на дозирање во часови (h))		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* за пациентите со телесна тежина $<$ дозата треба дополнително пропорционално да се намали. Пропорционалната доза кај овие пациенти треба да се одреди според следната формула: телесна тежина на пациентот (kg) / 70(kg) $\times$ дозата препорачана во Табела 1.

** при употреба на доза од 500 mg /500 mg кај пациенти со клиренс на креатинин од 6-20 ml/мин/1.73 m² може да се зголеми ризикот од појава на напади.

Пациенти со клиренс на креатинин $\leq 5 \text{ ml/мин/1.73 m}^2$

Лекот IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA не 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 ≤ 5 ml/мин/1.73 m² кои се на дијализа треба да се применат препораките за дозирање на пациенти со клиренс на креатинин од 6-20 ml/мин/1.73 m² (видете Табела 1).

И имипенем и циластатин може да се одстранат од организмот со хемодијализа. Пациентот треба да го прими лекот IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA по хемодијализата во интервали од 12 часа по крајот на хемодијализата. За време на третманот пациентите на дијализа, посебно оние со историја на оштетување на централниот нервен систем треба внимателно да се следат. Кај пациенти кои се на хемодијализа употребата на IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA се препорачува само ако користи го надминува потенцијалниот ризик од појава на напади (видете дел 4.4).

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

Пациенти со хепатално оштетување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациентите со хепатално оштетување (видете дел 5.2).

Постари пациенти

Не е потребно прилагодување на дозата кај постари пациенти кои се со нормална ренална функција (видете дел 5.2).

Педијатриски пациенти

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

При третман на инфекции кои се предизвикани од порезистентни бактерии (како *Pseudomonas aeruginosa*) и многу тешки инфекции (на пр. кај неутропенични пациенти) се препорачува апликација на 25 mg /25 mg 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 ренално оштетување: нема доволно клинички податоци за препорака за примена на лекот кај деца со ренално оштетување (серумски креатинин > 2 mg/dl)(видете дел 4.4).

Начин на апликација

Пред апликација, лекот IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA треба да се реконституира и потоа да се разрежи (видете дел 6.2, 6.3 и 6.6). Дозата ≤ 500 mg /500 mg треба да се аплицира преку интравенска инфузија во тек на 20-30 минути. Дозата > 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, инфузијата може да се успори.

4.3. Контраиндикации



- Хиперсензитивност на активните супстанции или на некој од ексципиентите наведени во дел 6.1.
- Хиперсензитивност на било кој друг антибиотик од групата н карбапеними
- Појава на тешки реакции на преосетливост (на пр. анафилактична реакција, тешка кожна реакција) по апликација на други беталактамски антибиотици (на пр. цефалоспорици или пеницилици).

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Општо

При изборот на имипенем/циластатин за третман на некој пациент треба да се земат во предвид неколку фактори како: тежината на инфекцијата, преваленцата на резистенција кон други соодветни антимикуробни средства и ризикот од појава на карбапенем-резистентни соеви.

Хиперсензитивност

Пријавени се сериозни и во некои случаи и фатални реакции на преосетливост (анафилакса) кај пациенти кои биле на терапија со бета-лактамски антибиотици. Ризикот од појава на овие реакции е повисок кај пациенти со историја на преосетливост кон повеќе алергени. Пред почеток на третманот со имипенем/циластатин треба да се земе детална анамнеза за претходна појава на реакции на преосетливост кон: карбапеними, пеницилици, цефалоспорици, други бета-лактами и други алергени (видете дел 4.3). Во случај на појава на алергиска реакција, третманот со IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA 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, хепатална инсуфициенција и фулминантен хепатитис). Употреба кај пациенти со хепатално оштетување: кај пациентите со претходно постоечка хепатална болест за време на третманот треба да се мониторираат за знаци на хепатална токсичност. Не е потребно прилагодување на дозата кај овие пациенти (видете дел 4.2).

Хематологија

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

Антибактериски спектар

Пред почеток на било каква емпириска терапија, посебно во живото-загрозувачки ситуации; заради ограничената осетливост кон имипенем/циластатин на одредени патогени асоцирани на пр. со бактериски инфекции на кожата и меките ткива треба да се превземат мерки на претпазливост.

Имипенем/циластатин не се препорачува за третман на овој тип на инфекции, освен во случаи кога осетливоста на изолираниот причинител е потврдена или постои висока можност суспектниот патоген причинител да е сензитивен на третманот. При докажано



или суспектно учество на MRSA во соодветната индикација се препорачува конкомитантна употреба на соодветен анти- MRSA антимикиробен агенс.

При докажано или суспектно учество на *Pseudomonas aeruginosa* во соодветната индикација се препорачува конкомитантна употреба на аминогликозиди (видете дел 4.1).

Интеракции со валпроична киселина

Не се препорачува конкомитантна употреба на имипенем/циластатин и валпроична киселина.

Clostridium difficile

При употреба на имипенем/циластатин и речиси сите други антибактериски лекови пријавена е појава на антибиотски-асоциран колитис и псевдомембранозен колитис. Клиничката слика 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 (видет дел 4.8). Во ваков случај се препорачува прекин на третманот со имипенем/циластатин и примена на специфична терапија на *Clostridium difficile*.

Менингитис

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

Ренални оштетувања

Имипенем/циластатин се акумулира кај пациенти со редуцирана ренална функција. Несаканите реакции во ЦНС може да се појават ако дозата не е прилагодена на реналната функција (видете дел 4.2) и поднасловот Централен нервен систем во овој дел.

Централен нервен систем

Пријавени се нарушувања на централниот нервен систем како миоклонус, конфузија или напади, особено при надминување на дозите одредени во зависност од реналната функција и телесната тежина на пациентот. Овие несакани дејства најчесто се пријавени кај пациенти со нарушувања на ЦНС (како оштетување на мозокот или историја на напади) и/или нарушена ренална функција кај кои може да дојде до акумулација на лекот. Се препорачува строго придржување до препораките за дозирање, посебно 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 конкомитантна 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 конвулзии на пациентот треба да му се направи невролошка евалуација и да примени антиконвулзивна терапија (доколку пациентот не употребува антиконвулзив). Доколку невролошките симптоми перзистираат дозата од IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA треба да се намали или третманот да се прекине.

Пациентите со клиренс на креатинин ≤ 5 ml/мин/1.73 m² не треба да го употребуваат лекот IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA освен во случај да почнат со хемодијализа



во период од 48 часа. Кај пациенти кои се на хемодијализа употребата на IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA се препорачува само ако користа го надминува потенцијалниот ризик од појава на напади (видете дел 4.2)

Педијатриска популација

Клиничките податоци не се доволни за препорака за употреба на Импипенем/циластатин кај деца на возраст под 1 година или педијатриски пациенти со нарушена ренална функција. (серум креатинин $>2\text{mg/dl}$). Видете исто и под Централен Нервен систем. Imipenem/Cilastatin Hospira 500mg/500mg содржи 37.5 mg натриум (1,6 mmol), кој треба да биде земен во предвид кај пациенти кои се на режим на контролирана натриумова диета.

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 треба да се употребуваат истовремено освен во случаи кога користа го надминува потенцијалниот ризик од комбинираната терапија.

При ко-администрација на валпроична киселина и карбапенеми забележан е пад на нивото на валпроична киселина кој може да е и под терапевтскиот опсег. Намалената концентрација на валпроична киселина може да доведе до несоодветна контрола на нападите; заради тоа, не се препорачува истовремена употреба на валпроична киселина/натриум валпроат и имипенем-треба да се размисли за примена на алтернативна антибиотска 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 зголемен антикоагулантен ефект на пероралните антикоагуланти, вклучително варфарин, кај пациенти кои конкомитантно биле на терапија со антибиотици. Ризикот од оваа интеракција варира во зависност од постоечката инфекција, возраста и општиот статус на пациентот и заради тоа тешко е 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 често да се проверува INR.

Истовремената употреба на имипенем/циластатин и пробеницид резултираше со минимален пораст на плазматската концентрација и плазматскиот полу-живот на имипенем. При ко-администрација на имипенем/циластатин и пробеницид беше регистриран пад на активниот (неметаболизиран) имипенем во урината до околу 60% од внесената доза. Истовремената апликација доведе до двојно повисоко плазматско ниво и полуживот на елиминација на циластатин но не влијаеше врз реналната елиминација на циластатин.

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Нема соодветни податоци од контролирани клинички студии со употреба на имипенем/циластатин кај бременени жени.

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



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

Доење

Имипенем и циластатин во мала количина се излачуваат во мајчиното млеко. По перорална апликација на лекот регистрирана е мала ресорпција на активните супстанции. 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 HOSPIRA 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. Овој лек може да предизвика несакани ефекти (халуцинации, вртоглавица, сомнолентност и вертиго) кои може да влијаат врз способноста на пациентот да вози и управува со машини.

4.8 Несакани дејства

За време на клиничките студии со вклучени 1723 пациенти кои примале имипенем/циластатин најчесто 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), вртоглавица (0.3%), пруритус (0.3%), уртикарија (0.2%), сомнолентност (0.2%). Најчесто пријавени локални несакани ефекти беа 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 рпамет беа пријавени 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).

Несаканите дејства се претставени според опаѓање на нивниот интензитет.

Инфекции и инфестации:

Ретко: псевдомембранозен колитис, кандидијаза

Многу ретко: гастроентеритис.

Пореметувања на крвта и лимфниот систем

Чести: еозинофилија

Помалку чести: панцитопенија, неутропенија, леукопенија, тромбоцитопенија, тромбоцитоза.



Ретко: агранулоцитоза

Многу ретко: хемолитичка анемија, супресија на коскената срцевина.

Пореметувања во имуниот систем

Ретко: анафилактични реакции.

Психијатриски нарушувања

Помалку често: психички нарушувања вклучително халуцинации и конфузија.

Пореметувања на нервниот систем

Помалку често: конвулзии, миоклонус, вртоглавица, сомнолентност.

Ретко: енцефалопатија, парестезија, фокален тремор, изменет вкус.

Многу ретко: влошување на мијастенија гравис, главоболка

Нарушувања на увото и лабиринтот

Ретко: губиток на слухот

Многу ретко: вертиго, тинитус.

Пореметувања на срцето

Многу ретко: цијаноза, тахикардија, палпитации.

Васкуларни нарушувања

Често: тромбофлебитис.

Помалку често: хипотензија

Многу ретко: топлотни бранови.

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Многу ретко: диспнеа, хипервентилација, болка во фаринксот.

Гастроинтестинални пореметувања

Чести: дијареа, повраќање, наузеа.

Забележано е дека гадење и/или повраќање асоцирани со употребата на лекот почесто се јавуваат кај гранулоцитопенични пациенти кои примаат имиленем/циластатин споредено со негранулоцитопенични пациенти.

Ретко: обоеност на забите и/или јазикот.

Многу ретко: хеморагичен колитис, абдоминална болка, жрагавица, 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, ексфолијативен дерматитис.

Многу ретко: хиперхидроза, прменет 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: нелагодност во градите, астенија, слабост.

Лабораториски анализи

Често: зголемени серумски трансаминази, зголемена серумска алкална фосфатаза.

Помалку често: позитивен Coombs-ов тест, пролонгирано протромбинско време, намален хемоглобин, зголемен серумски билирубин, заголемен серумски креатинин, пораст на уреата во крвта

Педијатриска популација

Педијатриски пациенти (≥ 3 месеци)

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

Пријавување на суспектните несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во националниот центар за фармаковигиланца

4.9 Предозирање

Симптомите на предозирање со имипенем/циластатин соодветствуваат со профилот на несакани ефекти на лекот и може да вклучуваат: конвулзии, конфузија, тремор, наузеа, повраќање, хипотензија, брадикардија. Нема достапни специфични податоци за третман на предозирање со IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA. Имипенем/циластатин може да се редуцира со хемодијализа. 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, карбапеними, АТС: J01DH51

Механизам на дејство: IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA се состои од две активни супстанции: имипенем и циластатин натриум во тежински сооднос 1:1.

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

Имипенем се врзува за пеницилин врзувачките протеини во клеточниот сид на Грам+ и Грам- бактерии што резултира со бактерициден ефект преку инхибицијата на синтезата на клеточниот сид.

Циластатин натриум е компетитивен, реверзибилен и специфичен инхибитор на дехидропептидаза I (ренален ензим кој го метаболизира и инактивира имипенем). Циластатин нема антибактериска активност и не влијае врз антибактериската активност на имипенем.

Фармакокинетички/фармакодинамиски однос

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

Механизми на резистенција

Резистенција на имипенем може да се јави заради:

- Намалена пермеабилност на надворешната мембрана кај Грам- бактерии (намалена продукција на порини)
- Одстранување од бактериската клетка со помош на ефлуксни пумпи
- Намален афинитет на PBPs кон имипенем
- Имипенем е стабилен на хидролитичкото дејство на повеќето бета-лактамази, вклучително на пеницилазите и цефалоспориноазите кои ги произведуваат Грам+ и Грам- бактерии. Осетлив е само на релативно ретките карбапенем хидролизирачки бета-лактамази (карбапенемази). Специесите кои се резистентни на другите карбапеними обично се резистентни и на имипенем. Не е регистрирана појава на вкрстена резистенција помеѓу имипенем и следните класи на антибиотици: кинолони, аминогликозиди, макролиди и тетрациклини.

Гранични вредности

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

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$
- *Pseudomonas* spp²: $S \leq 4 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$
- *Staphylococcus* spp.³: се одредува според осетливоста кон цефокситин.
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/L}$, $R > 8 \text{ mg/L}$
- *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: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$
- Останати стерптококи⁴: $S \leq 2 \text{ mg/L}$, $R > 2 \text{ mg/L}$



- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤2 mg/L, R>2mg/L
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤2 mg/L, R>2mg/L
- *Neisseria gonorrhoeae*: нема доволно податоци дека имипенем е соодветен за третман на инфекции предизвикани од *Neisseria gonorrhoeae*.
- Грам позитивни анаеробни бактерии: S ≤2 mg/L, R>8mg/L
- Грам негативни анаеробни бактерии: S ≤2 mg/L, R>8mg/L
- Гранични вредности кои не се асоцирани со одреден специес: S ≤2 mg/L, R>8mg/L

¹Имипенем 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 антиминобна 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/фармакодинамиските податоци и не зависат од дистрибуцијата на МИК на специфичните специеси. Овие гранични вредности се наменети за употреба само за специеси кои не се спомнати 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 пШостои сомнеж околу ефикасноста на антиминобниот агенс за некои индикации, треба да се побара стручен совет.

Вообичаено осетливи специеси:

Аеробни Грам позитивни:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (метицилин сензитивен)*

Коагулаза негативен стафилокок (метицилин сензитивен)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Вириданс *streptococci*

Аеробни Грам негативни:

• *Citrobacter freundii*

• *Enterobacter aerogenes*

• *Enterobacter cloacae*



• <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>Shlamydophila</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

Плазматска концентрација

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 имипенем во плазмата со опсег од 12-20 mcg/ml, 21-58 mcg/ml и 41-83 mcg/ml, соодветно.



По апликација на доза од 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg средната вредност на максималната плазматска концентрација изнесуваше 17 mcg/ml, 39 mcg/ml и 66 mcg/ml, соопшто.

При примена на овие дози плазматската концентрација на имипенем паѓа под ≤ 1 mcg/ml во период од 4-6 часа.

Дистрибуција

Околу 20% од серумскиот имипенем е врзан за серумските протеини.

Биотрансформација и елиминација

Податоците од неколку студии укажуваат дека кога се аплицира сам имипенем се метаболизира во бубрезите со помош на дехидропептидаза I и се елиминира преку урината во опсег од 5-40% (средна вредност 15-20%).

Циластатин е специфичен инхибитор на дехидропептидаза I и ефикасно го инхибира метаболизмот на имипенем. Кокомитантната апликација на имипенем и циластатин овозможува одржување на терапевтска антибактериска концентрација на имипенем во плазмата и урината.

Плазматскиот полу-живот на имипенем беше 1 час. Околу 70% од аплицираниот антибиотик се елиминира во непроменет облик во урината во тек на 10 часа. Не е забележана дополнителна уринарна екскреција на имипенем. Осум часа по апликација на доза од 500 mg /500 mg имипенем/циластатин концентрацијата на имипенем во урината беше над 10 mcg/ml. Остатокот од внесената доза се елиминира преку урината во форма на неактивни 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 беше регистрирана акумулација на имипенем во плазмата или урината.

Циластатин

Плазматска концентрација

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 максималната плазматска концентрација на циластатин изнесуваше 22 mcg/ml, 42 mcg/ml и 72 mcg/ml, соопшто.

Дистрибуција

Околу 40% од серумскиот циластатин е врзан за серумските протеини.

Биотрансформација и елиминација

Плазматскиот полу-живот на циластатин беше 1 час. Околу 70-80% од аплицираниот циластатин се елиминира во непроменет облик во урината во тек на 10 часа. Не е забележана дополнителна уринарна екскреција на циластатин. Околу 10% се елиминира во форма на N-ацетил метаболит чиј инхибиторен ефект врз дехидропептидазата е сличен како на циластатин. Кратко време по елиминацијата на циластатин од крвта активноста на дехидропептидазата се нормализира.



Ренална инсуфициенција

По интравенска апликација на единечна доза од 250 mg/250 mg од имипенем/циластатин AUC на имипенем се зголеми за 1.1-, 1.9- и 2.7-пати кај лицата 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) ренално оштетување, соодветно, споредено со лицата со нормална функција на бубрезите (клиренс на креатинин (CrCl) >80 ml/мин/1.73 m²). AUC на циластатин се зголеми за 1.6-, 2.0- и 6.2-пати кај лицата со слабо, умерено и тешко ренално оштетување, соодветно, споредено со лицата со нормална функција на бубрезите. По интравенска апликација на единечна доза од 250 mg/250 mg имипенем/циластатин, аплициран 24 часа по хемодијализа, беше регистриран пораст на AUC на имипенем и циластатин за 3.7 и 16.4 пати, соодветно, во однос на пациенти со нормална ренална функција.

По интравенска апликација на имипенем/циластатин беше забележано намалување на уринарната елиминација, реналниот и плазматскиот клиренс на имипенем и циластатин со детеорацијата на реналната функција. 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 заради тоа, не се очекува нарушувањата на хепаталната функција да влијаат врз фармакокинетиката на лекот. Заради тоа, кај пациентите со нарушена хепатална функција нема потреба од прилагодување на дозата (видете дел 4.2).

Педијатриски пациенти

Просечниот клиренс и волумен на дистрибуција на имипенем е за околу 45% повисок 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 беше за околу 30% повисок споредено 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 беше за околу 9% повисок споредено 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 ренална функција соодветна за возраста) фармакокинетиката на лекот е слична како кај испитаниците со слабо ренално оштетување за кое не потребно прилагодување на дозата.

Средниот плазматски полуживот на имипенем и циластатин изнесуваше 91±7 мин. и 69±15 мин., соодветно. Апликацијата на мултипли дози не влијаеше врз фармакокинетиката на имипенем или циластатин ниту пак беше регистрирана акумулација на лекот (видете дел 4.2).

5.3. Преклинички податоци за сигурноста



Предклиничките податоци од студиите за токсичност при повторувани дози и од студиите за генотоксичност не укажуваат на штетен ефект кај луѓе.

Студиите изведени кај животни покажаа дека токсичноста на имипенем, како единечна компонента е ограничена на бубрезите. Ко-администрацијата на циластатин и имепенем во сооднос од 1:1 кај зајаци имајмуни го превенираше нефротоксичниот ефект на имипенем. Достапните податоци укажуваат дека циластатин ја превенира нефротоксичноста на имипенем преку спречување на навлегувањето на имипенем во клетките на реналните 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 (преку интравенски болус) укажуваат на токсичен ефект на лекот врз мајката вклучително појава на емеца, намален апетит, губиток на телесна тежина, дијареа, абортус и во некои случаи смрт. При апликација на имипенем/циластатин во доза од околу 100 mg/kg/ден или околу 3 пати повисока од препорачаната дневна интравенска доза кај луѓе) кај бремени женки на циномолгус мајмуни преку интревенска инфузија, со симулирање на клиничката употреба кај луѓе, кај мајката беа регистрирани минимални несакани ефекти (повремено емеца), без смрт на мајката и докази за тератоген ефект на лекот, но беше забележан 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 ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Натриум хидроген карбонат.

6.2. Инкопатибилности

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

Овој медицински производ е инкопатибилен со лактати и не смее да се реконституира во раствори кои содржат лактати. Лекот смее да се аплицира преку интравенска линија преку која треба да се инфундираат лактати.

Лекот IMIPENEM/CILASTATIN HOSPIRA не смее да се меша со/или додава на други антибиотици.

6.3. Рок на употреба, рок на употреба по реконституција на лекот или по отварање на оригиналното пакување

2 години.

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. Начин на чување

Не се потребни посебни услови за чување на медицинскиот производ.



По првото отварање/разредување (употреба)

Да не се замрзнува

За услови на чување на реконституираниот производ видете во дел 6.3.

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

- Стаклена вијала од 20 ml (стакло тип I) со бромобутилски гумен затварач и црвено "flip-off" капаче. Достапно пакување: кутија со 5 вијали.
- Стаклена вијала од 100 ml (стакло тип I) со бромобутилски гумен затварач и темно плаво "flip-off" капаче. Достапно пакување: кутија со 1 вијала.

6.6. Упатство за употреба / пакување

Реконституирање на растворот за интравенска употреба

Медицинскиот производ е во форма на сув стерилен прашок во вијала која содржи 500 mg имипенем и 500 mg циластатин.

За постигнување на pH на растворот од 6.5-8.5 како пуфер е употребен натриум хидроген карбонат. При подготовка и употреба на растворот во согласност со препораките не се јавуваат сигнификантни промени во pH. Овој медицински производ содржи 37.5 mg натриум (1.6 ммол).

Производот е наменет за единечна употреба и секоја неупотребена количина од лекот треба да се фрли.

Реконституцијата на прашокот треба да се прави во асептични услови со употреба на дилуентите наведени подолу.

Пред употреба растворот треба визуелно да се испита за присуство на видливи частици и промена на бојата. Смее да се употреби само бистар раствор без присутни видливи честички.

Стабилноста на реконституираниот производ е потврдена само при употреба на 0.9% натриум хлорид и стерилна вода за инјекции.

Реконституција на вијалата од 100 ml

Стерилниот прашок мора да се реконституира според инструкциите наведени подолу. Треба да се протресе до добивање на бистар раствор (потребни се 3-4 минути за растварување на прашокот). Варијациите во бојата на растворот (од безбоен до жолт) не влијаат врз ефикасноста на производот.

Доза (имипенем во mg)	Волумен од растворувач кој треба да се додаде (ml)	Средна потребна концентрација на производот (mg/ml имипенем)
500	100	5

Реконституција на вијалата од 20 ml

Содржината од вијалата мора да се суспендира и да се додаде на 100 ml од соодветниот раствор за инфузија. Се препорачува да се додадат околу 10 ml од соодветниот раствор за инфузија во вијалата. Добро протресете и префрлете ја создадената суспензија од вијалата во кесичката со раствор за инфузија.

ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ: суспензијата не е наменета за директна инфузија.



Повторете ја постапката со дополнителни 10 ml од растворот за инфузија за да се осигурате дека целата содржина од вијалата сте ја пренеле во кесичката со раствор за инфузија. Протресете додека содржината не се избистри.

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

7. ИМЕ И АДРЕСА НА НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ ВО РЕПУБЛИКА МАКЕДОНИЈА

Алвоген доо Барице - Претставништво Скопје
Ул. Козара 13 А,
1000 Скопје
Р.Македонија

8. **Број на решение за ставање во промет**
15-10149/12
15-10150/12
9. **Датум на прво решение за ставање во промет**
03.04.2013
10. **Датум на последна ревизија на текстот**
Март, 2018

