

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 20120395

ИМИПЕНЕМ ЦИЛАСТАТИН АВАНТЕКС 500 mg/ 500 mg прах за инфузионен разтвор
IMIPENEM CILASTATIN AVANTX 500 mg/ 500 mg powder for solution for infusion. 21575, 20. 03. 2013

Одобряние №/.....

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИМИПЕНЕМ ЦИЛАСТАТИН АВАНТЕКС 500 mg/ 500 mg прах за инфузионен разтвор
IMIPENEM CILASTATIN AVANTX 500 mg/ 500 mg powder for solution for infusion.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Имипенем (*Imipenem*)500 mg
Като имипенем монохидрат.....530 mg
Циластатин (*Cilastatin*).....500 mg
Като циластатин натрий.....530 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Имипенем /циластатин е показан за лечение на сериозни или животозастрашаващи инфекции, причинени от чувствителни патогенни микроорганизми:

- Усложнени интра-абдоминални инфекции,
- Тежка пневмония, включително нозокомиална пневмония и такава след апаратна вентилация,
- Интра- и пост-партални инфекции,
- Усложнени инфекции на пикочните пътища,
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани,
- Фебрилна неутропения, при съмнение за инфекция,
- Лечение на бактериемия, за която е сигурно или се подозира, че се дължи на някоя от инфекциите, описани по-горе.

Забележка: Имипенем /циластатин не трябва да се прилага за лечение на менингит (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Препоръките относно дозата на имипенем/циластатин представляват количеството имипенем/циластатин, което трябва да се прилага. Общата дневна доза на имипенем /циластатин трябва да се определя спрямо вида и тежестта на инфекцията, вида на изолирания патоген, бъбречната функция и телесното тегло на пациента.

Препоръчителните дози са базирани на пациент с телесно тегло от 70 kg.

При пациент с телесно тегло, което е по-малко от 70 kg, и при пациент с креатининов клирънс ≤ 70 ml/min/1.73m² дозата трябва да се намали.

Възрастни и юноши:

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс > 70 ml/min/1.73m²) препоръчителните дозови режими са:

500 mg на всеки 6 часа ИЛИ

1000 mg на всеки 8 часа ИЛИ всеки 6 часа



Препоръчително е инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*), и много тежки инфекции (напр. При неутропенични пациенти с треска) да бъдат лекувани с 1000 mg, прилагани на всеки 6 часа. Максималната обща дневна доза не трябва да превишава 4000 mg/ден.

Педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година

При педиатрични пациенти на възраст над една година, препоръчителната доза е 15 до 25 mg/kg/прием, прилагани на всеки 6 часа.

Препоръчително е инфекции, за които се предполага или е доказано, че са причинени от по-слабо чувствителни бактериални видове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. При неутропенични пациенти с треска) да бъдат лекувани с 25 mg/kg/прием, прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрични пациенти на възраст < 1 година

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

Имипенем/циластатин не се препоръчва за лечение на менингит. Ако има съмнение за менингит, трябва да се използва подходящ антибиотик.

Имипенем/циластатин може да се използва при деца със сепсис, освен ако има съмнение за менингит.

Дози ≤ 500 mg от имипенем/циластатин трябва да се прилагат чрез интравенозна инфузия в продължение на 20 до 30 минути.

Дози над 500 mg трябва да се прилагат чрез интравенозна инфузия в продължение на 40 - 60 минути.

1. Таблица за дозиране при пациенти с нарушена бъбречна функция

Както и при пациентите с нормална бъбречна функция, дозата трябва да бъде определена в зависимост от тежестта на инфекцията. Тези дози при пациенти с променлива степен на бъбречно нарушение са посочени в Таблица 2.

Дозите са за възрастни с телесно тегло от 70 kg. За пациенти с телесно тегло под 70 kg трябва да се направи пропорционално намаляване на дозата. Съответната препоръчителна дневна доза (вж. Таблица 2) не трябва да се надвишава.

Когато дозата от 2 x 500 mg се използва при пациенти с креатининов клирънс от 6 – 20 mL/min/1,73m² може да има увеличен риск от конвулсии.

Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча доза за деца на възраст над 3 месеца и деца с нарушена бъбречна функция (серумен креатинин > 2 mg/dL).

Пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 mL/min/1,73 m² не трябва да приемат имипенем/циластатин, освен ако в рамките на 48 часа не започнат хемодиализа. Когато се лекуват пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 mL/min/1,73 m², които са подложени на хемодиализа, трябва да се използват препоръчителните дози за пациенти с креатининов клирънс от 6 – 20 mL/min/1,73m². Пациентите трябва да приемат имипенем/циластатин след хемодиализа и на интервали от 12 часа, считано от края на хемодиализната сесия. Пациенти на диализа, и особено такива със заболявания на централната нервна система (ЦНС), трябва да бъдат наблюдавани внимателно. За пациенти на хемодиализа имипенем/циластатин се препоръчва само ако ползите надхвърлят потенциалния риск от конвулсии. Понастоящем данните са недостатъчни, за да се препоръча прилагането на имипенем/циластатин при пациенти на перитонеална диализа.

Оценка на бъбречната функция

Когато е наличен само серумния креатинин, следната формула (основана на пола, теглото и възрастта на пациента) може да се използва, за да се изчисли приблизително креатининовия клирънс (CrCl):

$$\text{CrCl (мъже)} = \frac{\text{Телесно тегло (kg)} (140 - \text{възрастта})}{72 \times \text{серумния креатинин (mg/100 ml)}}$$

$$\text{CrCl (жени)} = 0,85 \text{ CrCl (мъже)}$$

Таблица за дозиране при възрастни (70 kg тел.тегло)*



	Таблица 1 Възрастни пациенти с нормална бъбречна функция		Таблица 2 Възрастни пациенти с нарушена бъбречна функция (креатининов клирънс в mL / min / 1,73 m ²)					
			Леко увреждане (41-70)		Средно увреждане (21-40)		Тежко увреждане (6-20)***	
Тежест на инфекцията	Единична доза имипенем (mg) за дозов интервал (часове)	Обща дневна доза (g)	Единична доза имипенем (mg) за дозов интервал (часове)	Обща дневна доза (g)	Единична доза имипенем (mg) за дозов интервал (часове)	Обща дневна доза (g)	Единична доза имипенем (mg) за дозов интервал (часове)	Обща дневна доза (g)
Умерена (чувствителни организми)	500 mg 8 h	1,5	250 6	1	250 8	0,75	250 12	0,5
Тежка (чувствителни организми)	500 mg 6 h	2	500 8	1,5	250 6	1	250 12	0,5
Много тежка/ животозастрашаваща	1000 mg 8 h	3	500 6	2	500 8	1,5	500 12	1
Умерена чувствителни организми**	1000 mg 6 h	4	750 8	2,25	500 6	2	500 12	1

* За пациенти с телесно тегло под 70 kg трябва да се направи допълнително пропорционално намаляване на дозата, която ще се приема.

** например, някои щамове на *Pseudomonas aeruginosa*

*** Пациенти с креатининов клирънс от 6 до 20 ml / min / 1,73 m² трябва да бъдат лекувани с 250 mg имипенем или с 3,5 mg / kg на всеки 12 часа . Тази дозировка е достатъчна за инфекции, причинени от най-разпространените микроорганизми. Когато се прилага доза от 500 mg, може да има увеличен риск от конвулсии.

Продължителност на лечението

Всяка доза ≤ 500 mg имипенем + ≤ 500 mg циластатин (≤ 2 флакона имипенем/циластатин) трябва да бъде прилагана чрез интравенозна инфузия в продължение на 20 до 30 минути. Всяка доза ≥ 500 mg имипенем + 500 mg циластатин (≥ 2 флакона имипенем/циластатин) трябва да бъде вливана в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, които получат гадене по време на инфузията, скоростта на инфузията може да бъде намалена. Препоръчителната продължителност на лечението е 5 до 14 дни в зависимост от състоянието на пациента, тежестта на заболяването и чувствителността към микроорганизмите.

4.3 Противопоказания

Имипенем/циластатин е противопоказан при пациенти със свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества на този продукт. Възможна е кръстосана алергия между имипенем/циластатин и други бета-лактамни антибиотици, като пеницилини и цефалоспорини.

Тежки реакции (включително анафилаксия) са докладвани с повечето бета-лактамни антибиотици. Преди лечението с имипенем/циластатин трябва да се проведе задълбочено проучване относно свръхчувствителни реакции към бета-лактамни антибиотици. Ако се получи алергична реакция към имипенем/циластатин, приемът на лекарствения продукт трябва да бъде прекратен и да се предприемат подходящи мерки (незабавен бавен интравенозен прием на адреналин в обичайната доза, при контрол на кръвното налягане, последван от интравенозено приложение на кортикостероиди и обемно заместване).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Антибактериалният спектър на имипенем/циластатин трябва да се вземе предвид особено при животозастрашаващи състояния преди започване на дадено емпирично лечение. Още повече, поради органичената чувствителност към имипенем/циластатин на определени патогенни причинители, свързани с напр. бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, трябва да има повишено внимание. Употребата на имипенем/циластатин не е подходяща за лечение на тези видове инфекции, освен ако патогенният причинител вече не е документиран и е известно, че е чувствителен или има големи съмнения, че най-вероятният патоген(и) би бил подходящ за лечение. Едновременната употреба на подходящ анти-MRSA агент може да бъде показана в случаите, когато се предполага или е доказана инфекция с MRSA при одобрените показания. Едновременната употреба на аминогликозиди може да бъде показана, когато се предполагат или са доказани инфекции с *Pseudomonas aeruginosa* в одобрените показания.

Практически с всички антибиотици е докладван псевдомембранозен колит, чиято тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Поради това антибиотиците трябва да се предписват предпазливо при пациенти с анамнеза за стомашно-чревни заболявания, по-специално колит. Важно е диагнозата за псевдомембранозен колит да се има предвид при пациенти, които развиват диария, свързана с употребата на антибиотици. Въпреки че проучванията показват, че основната причина за свързан с антибиотиците колит е токсин на *Clostridium difficile*, следва да се имат предвид и други причини.

Както при други бета-лактамни антибиотици, и при имипенем/циластатин са докладвани нежелани реакции от страна на ЦНС, като например миоклонусна активност, състояние на обърканост или конвулсии, особено когато препоръчителната дозировка, базирана на бъбречната функция и телесното тегло, е надвишена. Тези случаи са докладвани най-често при пациенти със заболявания на ЦНС (например, церебрални лезии или анамнеза на конвулсивни състояния) и/или нарушена бъбречна функция, при които е възможно да се получи кумулиране на приложената доза. Поради това се препоръчва точно придържане към препоръчителните дозови схеми, особено при такива пациенти (вж. точка 4.2). При пациенти с известно конвулсивно заболяване трябва да бъде продължена антиконвулсивната терапия. Ако се появи тремор на определени участъци, миоклонус или конвулсии, на пациентите трябва да бъде назначен неврологичен преглед и да започне антиконвулсивна терапия, ако такава вече не е стартирала. Ако симптоматиката от страна на ЦНС продължи, дозата на имипенем/циластатин трябва да бъде намалена или лечението да се прекрати. На пациентите с креатининов клирънс $< 5 \text{ mL/min.1,73 m}^2$ не трябва да прилага имипенем/циластатин, освен ако в рамките на 48 часа не започнат хемодиализа. За пациенти на хемодиализа имипенем/циластатин се препоръчва само ако ползите надхвърлят потенциалния риск от конвулсии. Импенем/циластатин не е показан за лечение на менингит. Когато се използват разтвори, които съдържат глюкоза, количеството от 5 g глюкоза на доза може да бъде превишено. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

При пациенти, които приемат ганцикловир едновременно с имипенем/циластатин, са били докладвани генерализирани гърчове. Тези два лекарствени продукта не трябва да се използват едновременно освен, ако очакваната полза превишава риска. Ганцикловир, както и валганцикловир в комбинация с имипенем може да предизвика гърчове.

Много рядко са наблюдавани конвулсии при пациенти, които приемат теофилин и имипенем.

В пост-маркетингови проучвания са докладвани намалени серумни нива на валпроева киселина след едновременно приложение на карбапенемови антибиотици и в някои случаи са се появили внезапни конвулсии. При едновременното приемане на имипенем и валпроева киселина е необходимо внимателно наблюдаване на серумните нива на валпроева киселина.

Едновременното приемане на имипенем/циластатин и пробенецид, инхибитор на тубулната секреция, има като резултат минимално увеличаване на плазмените нива на имипенем.

4.6 Бременност и кърмене



Липсват адекватни токсикологични и клинични данни при бременни жени. Поради това имипенем/циластатин трябва да се използва по време на бременност само и единствено ако очакваните ползи оправдават възможния риск за плода. Имипенем се открива в човешкото мляко. Ако употребата на имипенем/циластатин се счита за крайно необходима, пациентката трябва да спре да кърми.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти Имипенем Циластатин Авантекс може да засегне способността им да шофират или да работят с машини. Пациентите трябва да бъдат информирани, че реакции като сънливост, объркване и влияние върху ЦНС са били докладвани при употреба на Имипенем Циластатин Авантекс (вж. точка 4.8).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Като цяло Имипенем/циластатин се понася добре. Счита се, че имипенем/циластатин се понася подобно на цефазолин, цефалотин и цефотасим. Нежеланите реакции рядко налагат прекратяване на лечението и като цяло са леки и преходни. Тежките нежелани реакции са редки. Най-честите нежелани реакции са реакции на мястото след интравенозна инжекция. Нежеланите реакции са докладвани при клинични прочувания и пост-маркетингови доклади.

За оценка на нежеланите реакции са използвани следните честоти:

Чести ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 10$), нечести ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1 / 100$), редки ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), много редки ($\geq 1 / 10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Изследвания

Чести: повишени нива на серумна аланин-аминотрансфераза, билирубин и/или алкална серумна фосфатаза.

Нечести: позитивен директен тест на *Coombs*, повишение на серумния креатинин и урейния азот в кръвта, понижени нива на хемоглобин, удължаване на протромбиновото време.

Сърдечни нарушения

Много редки: сърдечно-съдови заболявания; тахикардия (причинната връзка не е установена).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Чести: еозинофилия, тромбоцитоза.

Нечести: левкопения, тромбоцитопения.

Редки: неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения.

Много редки: костно-мозъчна супресия.

Нарушения на нервната система и психични нарушения:

Нечести: психични нарушения, включително халюцинации, замаяване, сънливост, главоболие.

Редки: миоклонус, объркване, конвулсии, парестезия, енцефалопатия, фокален тремор, промени във вкусовите усещания.

Много редки: хипотония.

Нарушения на ухото и лабиринта:

Редки: загуба на слух.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:

Много редки: хипервентиляция, диспнея, дискомфорт в гръдния кош (причинната връзка не е установена).

Стомашно-чревни нарушения:

Чести: гадене, повръщане (особено при пациенти с гранулоцитопения), диария

Нечести: потъмняване на зъбите и/или езика, псевдомембранозен колит.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: остра бъбречна недостатъчност.

Редки: олигурия, анурия, полиурия



Много редки: промяна в цвета на урината (това не е опасно и не трябва да се бърка с хематурия), нарушена бъбречна функция, преренална азотемия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: обрив.

Нечести: зачервяване на кожата, уртикария, сърбеж.

Редки: ангиоедем, ексфолиативен дерматит, тежки лезии като например еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза (синдром на Lyell).

Много редки: синдром на Stevens-Johnson.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Много редки: полиартралгия (причинната връзка не е установена).

Инфекции и инфестации

Редки: суперинфекция с резистентни микроорганизми (напр. *Xanthomonas maltophilia*, *Candida* spp.).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: треска, включително свързана с лекарството.

Съдови нарушения

Нечести: болка или флебит, зачервяване или уплътняване на мястото на приложение.

Нарушения на имунната система

Редки: анафилактични реакции, тежки реакции на свръхчувствителност от незабавен тип.

Хепатобилиарни нарушения

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит.

Много редки: фулминантен хепатит.

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечение на предозирането с Имипенем Циластатин Авантекс. Имипенем-циластатин натрий може да се отдели чрез хемодиализа. Въпреки това ползата от тази процедура при предозиране е неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група:

Имипенем е парентерален бета-лактам антибиотик, който принадлежи към карбапенемовата група.

АТС-код

J01DH51

Механизъм на действие:

Механизмът на действие на имипенем се основава на инхибиране на синтеза на бактериалната стена (в развитие), като блокира пеницилин-свързващите протеини (ПСПи), като например транспептидаза. Като резултат е налице антибактериално действие.

Циластатин предотвратява инактивирането чрез дехидропептидаза-1 на имипенем в бъбреците.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

Ефективността зависи от продължителността на поддържане на концентрацията на лекарството над минималната инхибираща концентрация на таргетните микроорганизми.

Механизми на резистентност

Резистентността към имипенем може да се основава на следните механизми:



- Инактивиране от бета-лактамази: имипенем може да се хидролизира от определени бета-лактамази (карбапенемази), които понякога могат да бъдат открити в ентеробактериите (например, *Klebsiella spp.*), *Pseudomonas aeruginosa* и *Bacteroides fragilis*.

- докладвано е понижение на афинитета на ПСП 2 към имипенем: придобита резистентност при пневмококи и други стрептококи, основана на модификации на съществуващи ПСП гени като резултат от мутация. Въпреки това при резистентност на метицилин – (оксалицин)-резистентни стафилококи, образуването на допълнителни ПСПи е отговорно за намаления афинитет към имипенем.

- нарушеното преминаване на имипенем през външната клетъчна стена на Грам-отрицателни организми може да има за резултат недостатъчно инхибиране на ПСПи.

- имипенем може да бъде транспортиран активно от рефлукс помпи извън клетките.

Има почти пълна кръстосана резистентност на имипенем с други карбапеними (метропенем, ертапенем). Възможна е кръстосана резистентност с пеницилини или цефалоспорини.

Гранични стойности

Тестове за чувствителност на имипенем са проведени, като са използвани серии от стандартни разтвори. Идентифицирани са следните минимални инхибиторни концентрации за чувствителни и резистентни бактерии:

Контролни точки на тестове за антимикробна чувствителност на Европейския комитет за тестване за антимикробна чувствителност (EUCAST).

Микроорганизми	Чувствителни	Резистентни
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 4 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$
<i>Acinetobacter spp.</i>	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$
Стафилококи <i>spp.</i> *	-	-
Ентерококи <i>spp.</i>	$\leq 4 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$
Стрептококи <i>spp.</i> (Група А, В, С, G)	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Haemophilus influenzae</i>	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
<i>Moraxella catarrhalis</i>	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 2 \text{ mg/L}$
Грам-отрицателни анаеробни организми	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$
Клинични контролни точки, които не са видово-специфични **	$\leq 2 \text{ mg/L}$	$> 8 \text{ mg/L}$

* За стафилококи резултатите от тестовете са тези за оксацилин; метицилин – (оксацилин)-резистентни стафилококи се считат за резистентни към карбапеними.

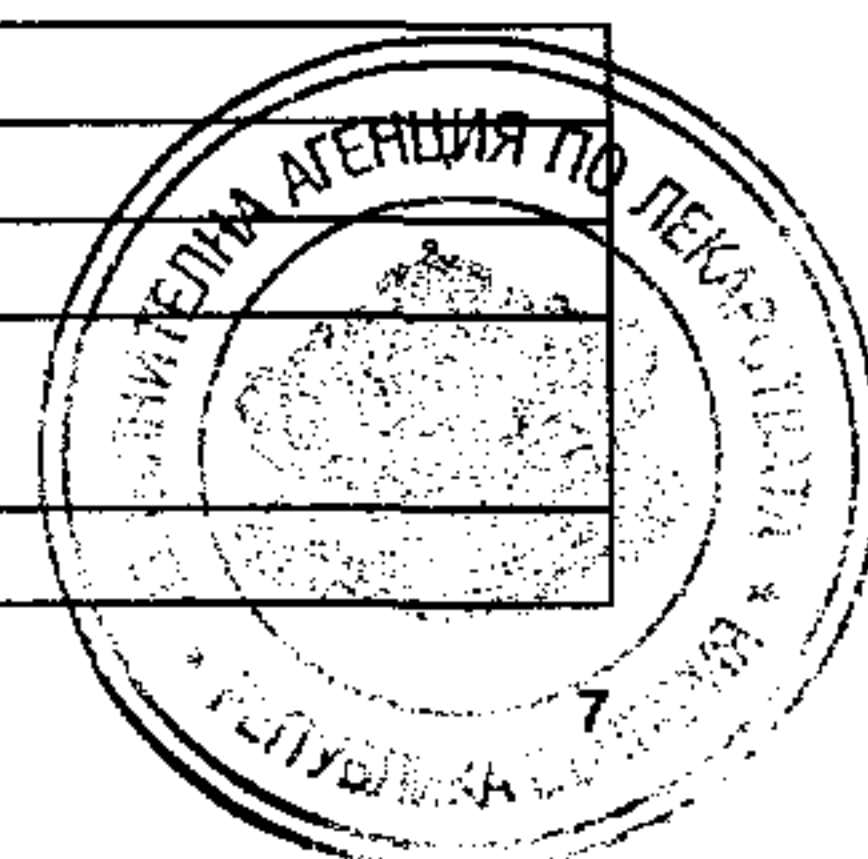
**Базирано главно на серумна фармакокинетика.

Проява на придобита резистентност в Германия

Проявата на придобита резистентност за избраните видове може да варира географски и в зависимост от времето, затова наличието на местна информация за резистентност е необходимо, особено при лечението на тежки инфекции. Ако е необходимо, следва да се потърси експертен съвет, когато местната проява на резистентност е такава, че очакваната полза е съмнителна поне при някои видове инфекции. Особено при лечението на тежки инфекции или когато лечението е неуспешно, трябва да се проведе микробиологично диагностициране с цел да се определи микроорганизма и чувствителността му към имипенем.

Проява на придобита резистентност в Германия, базирана върху данни за последните 5 години от проучвания, проекти и изследвания върху националната резистентност (към 19.12.06г.):

Често чувствителни организми
Грам-позитивни аеробни микроорганизми
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни)
<i>Streptococcus agalactiae</i>



<i>Streptococcus pneumonia</i>
(включително пеницилин-резистентни видове)
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Група стрептококи <i>viridans</i> ° ^
Грам-позитивни аеробни микроорганизми
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> °
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i> °
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Анаеробни микроорганизми
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium spp.</i> °
<i>Peptococcus spp.</i> v
<i>Peptostreptococcus spp.</i> °
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i> °
Видове, за които придобитата резистентност може да е проблемна, когато се прилага лекарствен продукт
Грам-позитивни аеробни микроорганизми
<i>Enterococcus faecium</i> +
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i> +
<i>Staphylococcus haemolyticus</i> +
<i>Staphylococcus hominis</i> +
Грам-позитивни аеробни микроорганизми
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Наследствено резистентни микроорганизми:
<i>Staphylococcus aureus</i>
(метицилин-резистентни)
Грам-негативни аеробни микроорганизми
<i>Burholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Legionella pneumophila</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° Когато таблиците са публикувани, не е имало налични данни; в първичната литература, стандартните работи и препоръките за лечение са базирани на чувствителност.

+ В поне един регион честотата на резистентност е повече от 50%.

^ Колективен термин за хетерогенна група от видове стрептококи. Честотата на резистентност може да варира в зависимост от наличните видове стрептококи.

Информация от предклинични проучвания

Проведени са многобройни експериментални проучвания върху животни, включително пиелонефрит и перитонит при плъхове, пневмония причинена от *Pseudomonas aeruginosa* при морски свинчета и



менингит и ендокардит при зайци. Тези проучвания показват много широкият антибактериален спектър на имипенем. Те подкрепят *in vitro* данните за чувствителност, получени *in vitro*, както и това, че имипенем прониква в тъканите на тялото и в цереброспиналната течност.

При мишки имипенем показва предпазен ефект срещу експериментални инфекции при дози, които са значително по-ниски от тези на широкоспектърни цефалоспорици и пеницилици. При лечението на инфекции, предизвикани от *Pseudomonas*, имипенем е по-ефективен в сравнение с аминогликозиди, като например гентамицин и амикацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Концентрация в плазмата

Интравенозна инфузия на имипенем/циластатин в продължение на 20 минути при тествани доброволци води до достигане на пикови плазмени нива на имипенем, вариращи от 12 до 20 mcg / ml при приложение на доза от 250 mg имипенем + 250 mg циластатин, от 21 - 58 mcg/ml след доза от 500 mg имипенем + 500 mg циластатин и от 41 до 83 mcg/mL за доза от 1000 mg имипенем + 1000 mg циластатин съответно.

Средните пикови плазмени концентрации на имипенем след дози от 250, 500 и 1000 mg имипенем + 250, 500 и 1000 mg циластатин са 17, 39 и 66 mcg/ ml съответно.

При тези дози плазмените нива на антимикробна активност на имипенем спадат до под 1 mcg/ml или по-малко за 4 до 6 часа.

Плазменият полуживот на имипенем е един час.

Биотрансформация и елиминиране

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 дехидропептидаза-I и инхибира ефикасно 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.

Приблизително 70 % от приетия антибиотик се възстановява непроменен с урината до 10 часа и не се забелязва по-нататъшна екскреция на лекарствения продукт. Концентрациите в урината на имипенем превишават 10 mcg/ml в рамките на до 8 часа след доза от 500 mg имипенем + 500 mg циластатин.

Остатъкът от приетата доза се възстановява в урината като антибактериално неактивни метаболити, а елиминирането на имипенем чрез изпражненията е пренебрежимо по същество.

Не се наблюдава акумулиране на имипенем в плазмата и урината при режимите на имипенем/циластатин, приемани с честота на всеки 6 часа при пациенти с нормална бъбречна функция. Едновременно приемане на имипенем/циластатин и пробенецид има за резултат минимално увеличаване на плазмените нива и плазмения полу-живот на имипенем. Възстановяването в урината на активния (неметаболизиран) имипенем намалява до приблизително 60 % от дозата, когато имипенем /циластатин се приема с пробенецид.

Когато се приема самостоятелно, имипенем се метаболизира чрез бъбреците от дехидропептидаза I. Индивидуалните възстановявания в урината на метаболити варират от 5 до 40 %, със средно възстановяване от 15 – 20 % в няколко проучвания. Свързването на имипенем с човешките серумни протеини е приблизително 20 %.

Ниската бионаличност на имипенем в пикочния тракт се избягва чрез съвместно приложение с циластатин, мощен инхибитор на DHP-I, изолиран от различни животински видове.

Инхибирането е напълно и свободно обратимо. Циластатин не инхибира значително действието на четири други цинк съдържащи металоензимни пептидази, включително ангиотензин-конвертиращия ензим. Циластатин е лишен от антимикробна активност сам по себе си и няма значителен ефект върху антимикробната активност на имипенем.

Циластатин



Циластатин е специфичен инхибитор на ензима дехидропептидаза I и е ефективен инхибитор на метаболизма на имипенем. По този начин едновременния прием на имипенем и циластатин прави възможно постигането на терапевтични антибактериални нива на имипенем, както в урината, така и в плазмата.

Концентрация в плазмата

Пикови плазмени нива на циластатин настъпват след 20-минутна интравенозна инфузия на имипенем/циластатин варират от 21 до 26 mcg / ml при доза от 250 mg имипенем + циластатин 250 mg, 21 до 55 mcg/ml за доза от 500 mg имипенем + 500 mg циластатин и от 56 до 88 mcg/ml за доза от 1000 mg имипенем + 1000 mg циластатин. Средните пикови плазмени нива на циластатин след 250, 500 и 1000 mg имипенем + 250, 500 и 1000 mg циластатин са 22, 42 и 72 mcg/mL съответно.

Биотрансформация и елиминиране

Приблизително 70 – 80 % от дозата циластатин се възстановява непроменена в урината като основното лекарство в рамките на 10 часа от приема на имипенем/циластатин. Впоследствие не се открива циластатин в урината. Приблизително 10 % се открива като метаболита N-ацетил, който има инхибиторно действие спрямо дехидропептидаза, сравнимо с това с това на основното лекарство. Действието на дехидропептидаза I в бъбреците се възстановява до нормални нива скоро след елиминирането на циластатин от кръвния ток. Съвместното приемане на имипенем/циластатин и пробенецид удвоява плазменото ниво и полуживота на циластатин, но няма влияние върху възстановяването в урината на циластатин. Свързването на циластатин с човешките серумни протеини е приблизително 40 %.

Вж. Таблица 3.

Таблица 3: Нива на тъканни и органични течности след интравенозна доза от 1,0 g имипенем + 1,0 g циластатин (еквивалентни на 2 флакона имипенем/циластатин).

	Концентрация в тъканите в mcg/ml или µg/g	Време на вземане на пробата след приема (часове)
Белодробна тъкан	5,6	1,0
Слюнка	2,1	1,0
Плеврален излив	22,0	1,0
Перитонеален излив	23,9	2,0
Жлъчка	5,3	2,25
Цереброспинална течност		
- невъзпален менингит	1,0	4,0
- възпален менингит	2,6	2,0
Течност от простатата	0,2	1,0 - 1,5
Тъкан от простатата	5,3	1,0 – 2,75
Фалопиеви тръби	13,6	1,0
Ендометриум	11,1	1,0
Миометриум	5,0	1,0
Кости	2,6	1,0
Интерстициална течност	16,4	1,0
Кожа	4,4	1,0
Изпражнения	4,4	1,0
Стъкловидно тяло	3,4	3,5
Прозрачна течност в очната ябълка между роговицата и лещата	2,99	2,0

5.3 Предклинични данни за безопасност

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



Проучванията при животни показват, че токсичността на имипенем, при самостоятелна употреба е ограничена в бъбреците. Едновременното приложение на имипенем/циластатин в съотношение 1:1 при зайци и маймуни предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем. Наличните данни индикират, че циластатин предотвратява развитието на нефротоксични ефекти на имипенем като блокира навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенен ефект при бременни дългоопашати макаци, на които е прилаган имипенем/циластатин в доза 40/40mg/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 (в доза приблизително 100/100mg/kg/дневно или приблизително три пъти по-високи от обичайната препоръчителна доза за хора) при бременни дългоопашати макаци като интравенозна инфузия, съответстваща на клиничната употреба на лекарството при хора се установява минимална непоносимост от страна на майката (единични случаи на повръщане), без случаи на смърт на майката, без данни за тератогенен ефект, но с повишение на честотата на загуба на ембриона в сравнение с тази в контролните групи.

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сода бикарбонат

6.2 Несъвместимости

Имипенем Циластатин Авантекс е химически несъвместим с лактат и не трябва да се смесва с разтворители, съдържащи лактат. За да се избегне възможното утаяване при едновременна употреба на Имипенем Циластатин Авантекс с други антибиотици, Имипенем Циластатин Авантекс не трябва да се смесва в същата инфузионна бутилка. Имипенем Циластатин Авантекс не е съвместим в разтвор с аминокликозиди (гентамицин, торбамицин, амикацин и др.под.).

6.3 Срок на годност

Преди разтваряне: 3 години.

След разтваряне: вижте точка 6.6.

Все пак от микробиологична гледна точка лекарственият продукт трябва да се използва незабавно. Ако не бъде използван незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са единствено на отговорността на използващия, но не следва да надвишават 24 часа при температура от + 2°C и +8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

530 mg прах във флакон от 20 ml (стъкло тип III), затворен с бромобутилова запушалка, запечатана с алуминиева капачка, кутия от 10 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Имипенем циластатит трябва да бъде разтворен и след това разреден с подходящ разтворител преди инфузията.



Инфузионният разтвор (5 mg имипенем и 5 mg циластатин на ml) трябва да бъде приготвен по такъв начин, че да се получи общ обем от 50 ml.

Предупреждение: да не се използват разтворители, съдържащи лактат, за да се разтвори този лекарствен продукт.

Не смесвайте този разтвор с каквито и да е други антибиотици в същата инфузия.

1. Разтваряне

Разтворете съдържанието на един имипенем, като добавите 50 ml от някой от следните инжекционни разтвори: 0,9 % натриев хлорид, 5 % глюкоза, 10 % глюкоза, 5 % глюкоза, буферирана с 0,2 % натриев хидроген карбонат; 5% глюкоза и 0,9% натриев хлорид; 5 % глюкоза и 0,45 % натриев хлорид, 5 % глюкоза и 0,45 % натриев хлорид; 5% глюкоза и 0,225 % натриев хлорид; 2,5 % манитол; 5 % манитол и 10 % манитол ; 5 % глюкоза и 0,15 % калиев хлорид.

Разклатете добре флакона.

Пълно разтваряне се постига за по-малко от 3 минути, чрез енергично разклащане на флакона.

Приготвеният разтвор е стабилен както е показан в таблицата по-долу:

	Продължителността на стабилността	
	Стайна температура (25°C)	Хладилник (4°C)
0,9 % натриев хлорид	4 часа	24 часа
5 % глюкоза	4 часа	24 часа
10 % глюкоза	4 часа	24 часа
5 % глюкоза, буферирана с 0,2 % натриев бикарбонат	4 часа	24 часа
5 % глюкоза и 0,9% натриев хлорид	4 часа	24 часа
5 % глюкоза и 0,45 % натриев хлорид	4 часа	24 часа
5 % глюкоза и 0,15 % калиев хлорид	4 часа	24 часа
5% глюкоза и 0,225 % натриев хлорид	4 часа	24 часа
2,5 % манитол	4 часа	24 часа
5 % манитол и 10 % манитол	4 часа	24 часа

2. Неизползваният инфузионен разтвор трябва да се изхвърли.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Panpharma Laboratories
Zone Industriale du Clairay-Luitre,
35133 Fougères,
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. №: 20120395/03.08.2012

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

03.08.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2012

