

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20160055
Разрешение №	21703 / 12 03. 2013
Имипенем / Циластатин Токуда 500mg/500 mg прах за инфузионен разтвор Imipenem / Cilastatin Tokuda 500 mg / 500 mg powder for solution for infusion	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Имипенем / Циластатин Токуда 500mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
Imipenem / Cilastatin Tokuda 500 mg / 500 mg powder for solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 530,1 mg имипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg безводен имипенем и 530,7 mg циластатин натрий, еквивалентен на 500 mg циластатин.

Всеки флакон съдържа 37,5 mg (1.63 mmol) натрий.

Когато се приготви (вж. точка 6.6) разтворът съдържа 5 mg / ml имипенем и 5 mg / ml циластатин.

За пълния списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор

Бял до бледо жълт прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Имипенем / Циластатин Токуда е предназначен за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на 1 и над 1 година (вж. точки 4.4 и 5.1):

- усложнени интра-абдоминални инфекции
- тежка пневмония, включително болнична и вентилационно-свързана пневмония
- родилни и следродилни инфекции
- усложнени инфекции на пикочните пътища
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

Имипенем / Циластатин Токуда може да бъде използван в лечението на пациенти с неутропения с повишена температура, за която се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.



Лечение на пациенти с бактериемия, която се проявява във връзка с или се предполага, че е свързана с някоя от инфекциите изброени по-горе.

Трябва да се имат в предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза Имипенем / Циластатин Токуда представлява количеството Имипенем / Циластатин , което трябва да се приложи.

Дневната доза на Имипенем / Циластатин Токуда трябва да се основава на вида и тежестта на инфекцията, на изолирания на патоген (патогени), на бъбречната функция на пациента и телесното тегло (виж също точка 4.4 и 5.1).

Възрастни и подрастващи

За пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $> 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$), препоръчителните дозови режими са:

500 mg/500 mg на всеки 6 часа или

1000 mg/1000 mg на всеки 8 часа или на всеки 6 часа

Препоръчително е, че за инфекциите, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко податливи бактериални видове (като например *Pseudomonas aeruginosa*) и на много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения с повишена температура), трябва да бъдат лекувани с 1000 mg/1000 mg на всеки 6 часа.

Намаляване на дозата е необходимо, когато:

- креатининов клирънс е $\leq 70 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ (виж таблица 1) или телесното тегло е $< 70 \text{ kg}$. Пропорционалната доза за пациенти $< 70 \text{ kg}$ ще се изчислява, като се използва следната формула:

$$\frac{\text{Действително телесно тегло (kg)} \times \text{стандартна доза}}{70 \text{ (kg)}}$$

Максималната обща дневна доза не трябва да надвишава 4000 mg/4000 mg на ден.

Бъбречно увреждане

За да се определи намалената доза за възрастни с нарушена бъбречна функция:

1. Трябва да се избере общата дневна доза (т.е. 2000/2000, 3000/3000 или 4000/4000 mg), която обикновено се прилагат при пациенти с нормална бъбречна функция .

2. От таблица 1 се избира подходящ намален дозов режим в съответствие с креатининовия клирънс на пациента. За времето на инфузия виж Начин на приложение.

Таблица 1: Намалена доза при възрастни с нарушена бъбречна функция и телесното тегло $\geq 70 \text{ kg}$



Обща дневна доза за пациенти с нормална бъбречна функция (mg/ден)	Креатининов клирънс (ml/min/1.73m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	Доза в mg (интервал в часове)		
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)**

* По-нататъшно пропорционално намаляване на дозата трябва да се приложи при пациенти с телесно тегло < 70 kg. Пропорционалната доза за пациенти <70 kg ще се изчислява като действителното телесно тегло на пациента (в kg) се раздели на 70 kg умножени със съответната доза, както се препоръчва в таблица 1.

** Когато доза 500 mg/500 mg, се прилага при пациенти с креатининов клирънс от 6 до 20 ml/min/1.73 m², може да има повишен риск от припадъци.

При пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 mL/min/1.73 m²

Тези пациенти не трябва да се третират с Имипенем / Циластатин Токуда, освен ако не им се приложи хемодиализа в рамките на 48 часа.

Пациенти на хемодиализа

При лечение на пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 ml/min/1.73 m², които са подложени на диализа се използва препоръчителната доза за пациенти с креатининов клирънс от 6 до 20 ml/min/1.73 m² (виж таблица 1).

Имипенемът и циластатинът се изчистват от кръвообращението по време на хемодиализа. Пациентът трябва да получи Имипенем / Циластатин Токуда след хемодиализа и на 12-часови интервали, след края на хемодиализата. Пациенти на диализа, особено тези със заболяване на централната нервна система (ЦНС), трябва да бъдат внимателно наблюдавани. При тези пациенти, Имипенем / Циластатин Токуда се препоръчва само когато ползата надхвърля потенциалния риск от припадъци (вж. точка 4.4).

В момента има неадекватни данни, за да се препоръча употребата на Имипенем / Циластатин Токуда при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

Не се препоръчва промяна на дозата се при пациенти с нарушена чернодробна функция (вж. точка 5.2).

Пациенти в напреднала възраст

Не се налага корекция на дозата за възрастни пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 5.2).



Деца на възраст ≥ 1 -година.

При педиатрични пациенти ≥ 1 -годишна възраст, препоръчителната доза е 15/15 или 25/25 mg / kg / като дозата се прилага на всеки 6 часа.

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

Деца под 1 година

Клиничните данни са недостатъчни за дозирането при деца ненавършили 1 година.

Деца с бъбречна недостатъчност

Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча дозиране при деца с бъбречно увреждане (серумен креатинин > 2 mg / dl). Вижте точка 4.4.

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества
- Свръхчувствителност към други антибактериални средства от групата на карбапенемите
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към някакъв друг вид на бета-лактамните антибактериални средства (например пеницилини или цефалоспорини).

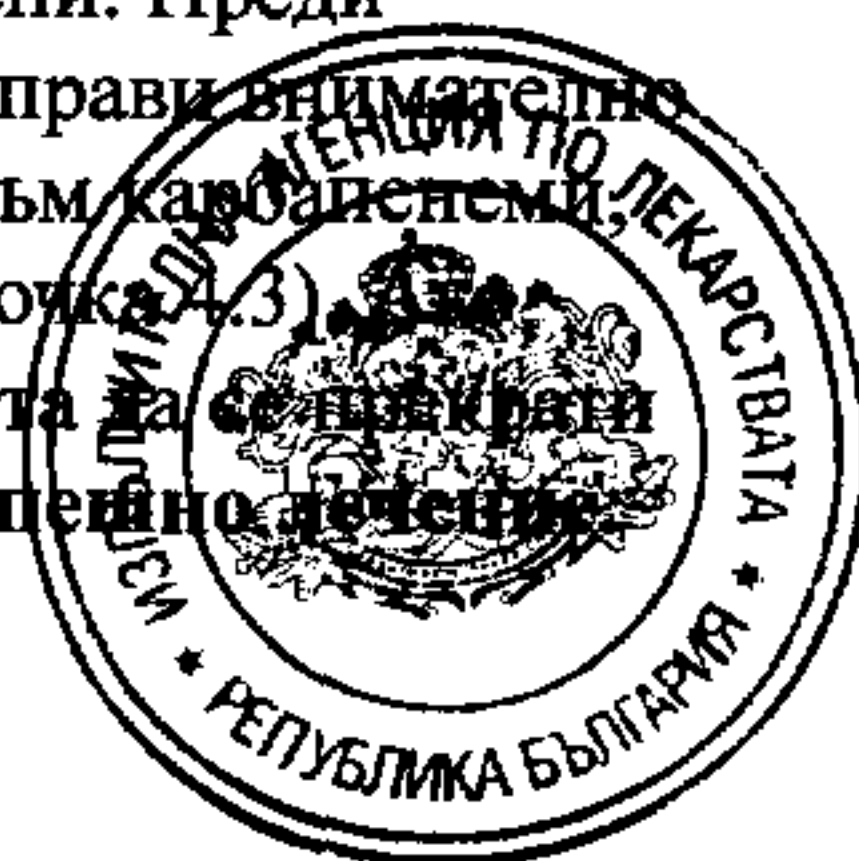
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общо

При избора на Имипенем / Циластатин Токуда за лечение на всеки отделен пациент трябва да се вземе предвид целесъобразността от използването на антибактериално вещество от групата на карбапенемите, основана на фактори като тежестта на инфекцията, преобладаване на резистентност към други подходящи антибактериални вещества и рискът от избора за карбапенем- резистентни бактерии.

Свръхчувствителност

Сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични) реакции са били докладвани при пациенти, лекувани с бета-лактами. Тези реакции е по-вероятно да се наблюдават при лица с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечението с Имипенем / Циластатин Токуда, трябва да се направи внимателно проучване по отношение на предишни реакции на свръхчувствителност към карбапенемите, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако възникне алергична реакция към Имипенем / Циластатин Токуда, терапията да се прекрати незабавно. Сериозните анафилактични реакции изискват незабавно специфично лечение.



Чернодробен

Чернодробната функция трябва да бъде внимателно наблюдавана по време на лечение с имипенем / циластатин, поради риска от чернодробна токсичност, (като например увеличаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит).
Употреба при пациенти с чернодробни заболявания: на пациенти с предшестващи чернодробни заболявания трябва да се наблюдава чернодробна функция по време на лечение с имипенем / циластатин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Хематология

Може да се развие положителен директен или косвен тест на Coombs по време на лечението с имипенем / циластатин.

Антибактериален спектър

Антибактериалният спектър на имипенем / циластатин трябва да бъде взет под внимание, особено в животозастрашаващи състояния, преди да се премине на каквото и да било емпирично лечение. Освен това, поради ограничената чувствителност на специфични патогени, свързани с бактериални инфекции на кожата и меките тъкани например, имипенем / циластатин, трябва да се прилага внимателно. Използването на имипенем / циластатин не е подходящо за лечение на тези видове инфекции, освен ако патогенът вече е документиран и е известно, че е податлив или има много голяма вероятност, че патогенът (ите) ще бъде подходящ за лечение. Едновременната употреба на подходящо анти-MRSA вещество може да бъде посочено, когато се подозират или докажат MRSA инфекции в одобрените показания. Едновременната употреба на аминогликозиди може да бъде посочена, когато се подозират или докажат *Pseudomonas aeruginosa* инфекции в одобрените показания (виж раздел 4.1).

Взаимодействие с валпроева киселина

Едновременната употреба на имипенем / циластатин и валпроева киселина / натриев валпроат не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Clostridium difficile

Били са наблюдавани колити и псевдомембранозни колити, свързани с приложението на имипенем-циластатин и с всички други антибактериални вещества и които могат да варират от леки до животозастрашаващи по тежест. Важно е да се има предвид тази диагноза при пациенти, които развиват диария по време или след употребата на имипенем / циластатин (вж. точка 4.8). Прекратяване на терапията с имипенем циластатин / и администрацията на специфично лечение за *Clostridium difficile* трябва да бъде взето под внимание. Лекарствени продукти, които потискат перисталтиката, не трябва да се прилагат.

Менингит

Имипенем / Циластатин Токуда не се препоръчва за терапия на менингит.

Централна нервна система

Докладвани са нежелани реакции на ЦНС като миоклонална активност, обърканост или гърчове, особено когато са били превишени препоръчаните дози основани на бъбречната функция и телесното тегло. Тези нежелателни реакции са докладвани най-често при пациенти със заболявания на ЦНС (например мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и / или нарушена бъбречна функция, при които може да възникне натрупване на приложеното лекарство. Тясно придържане към препоръчаните дозови схеми се препоръчва особено при тези пациенти (вж. точка 4.2). Лечението с антиконвулсанти трябва да продължи при пациенти, при които е известно, че са наблюдавани гърчове.



Специално внимание трябва да бъде обърнато на неврологичните симптоми или гърчове при деца с известни рискови фактори за гърчове, или на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, понижаващи прага на припадъците.

Ако се наблюдават фокални тремори, хиперкинеза или се появят гърчове, пациентите трябва да бъдат оценявани неврологично и да бъдат подложени на антиконвулсивна терапия, ако това вече не е сторено. Ако симптомите засягащи ЦНС продължат, дозата на Имипенем / Циластатин Токуда трябва да бъде намалена или да се преустанови.

Пациенти с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ не трябва да получават Имипенем / Циластатин Токуда, освен ако не бъдат подложени на хемодиализа в рамките на 48 часа. За пациенти на хемодиализа, Имипенем / Циластатин Токуда се препоръчва само когато ползата надхвърля потенциалния риск от припадъци (виж точка 4.2)

Деца

Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча употребата на Имипенем / Циластатин Токуда при деца под 1 годишна възраст или педиатрични пациенти с нарушена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg / dl}$). Вижте също по-горе в централната нервна система.

Имипенем / Циластатин Токуда 500 mg/500mg съдържа 37,5 mg (1.63 mmol) натрий, който трябва да бъдат взети под внимание при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

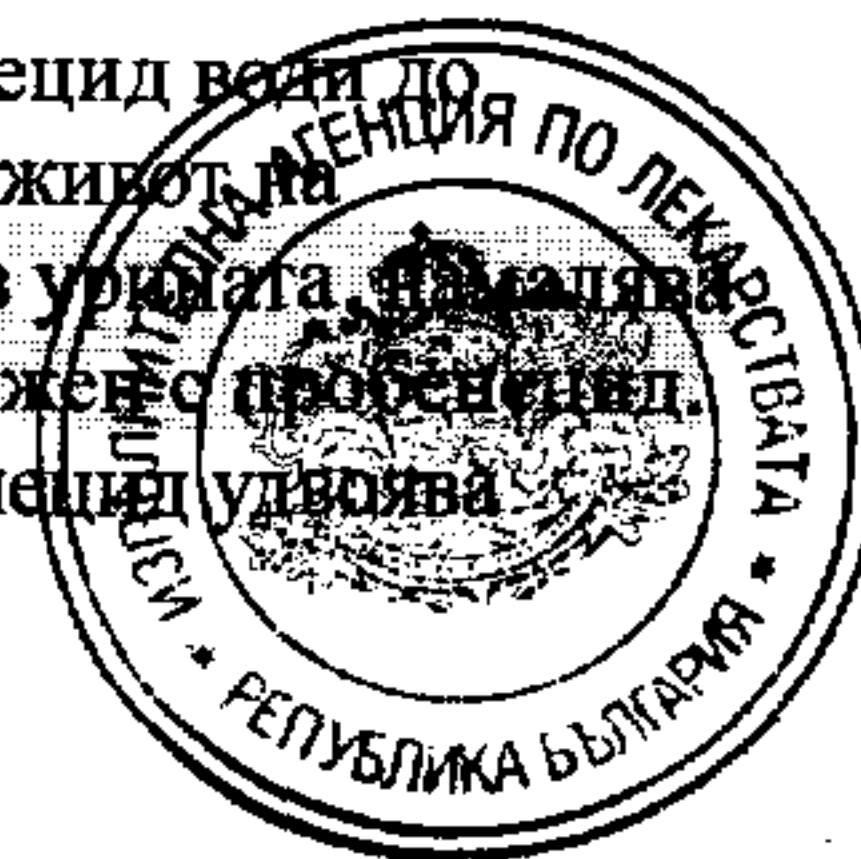
Генерализирани гърчове са били докладвани при пациенти, които са получили ганцикловир и Имипенем-Циластатин Токуда. Тези лекарствени продукти не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза превишава рисковете.

Понижено ниво на валпроева киселина, което може да падне под терапевтичното ниво са съобщени, когато валпроева киселина е прилагана едновременно с карбапенем-антибиотици. По-ниското ниво на валпроева киселина може да доведе до недостатъчен контрол върху припадъците, затова едновременната употреба на имипенем и валпроева киселина / натриев валпроат не се препоръчва и трябва да се прибегне към алтернативни антибактериална или анти-конвулсна терапия. (вж. точка 4.4).

Орални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да засили техните антикоагулантни ефекти. Има много съобщения за повишаване на антикоагулантните ефекти при перорално приложение на антикоагуланти, включително варфарин при пациенти, които същевременно получават антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от основната инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че ролята на антибиотика за увеличаване на INR (международно нормализирано съотношение) е трудно да се оцени. Препоръчва се INR да се наблюдава често по време и малко след едновременното прилагане на антибиотици с орални антикоагуланти средства.

Едновременното приложение на Имипенем/Циластатин Токуда и пробенецид води до минимално увеличение в плазмените нива и плазменият период на полу-живот на имипенема. Възстановяването на активен (неметаболизиран) имипенем в урината, намалява до около 60% на доза, когато Имипенем / Циластатин Токуда беше приложен с пробенецид. Едновременното приложение на Имипенем/ Циластатин Токуда и пробенецид удвоява



плазменото ниво и полу-живота на циластатина, но няма ефект върху възтановяването на циластатина в урината.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма адекватни и добре контролирани проучвания за използването на имипенем / циластатин при бременни жени.

Проучванията при бременни маймуни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хората е неизвестен.

Имипенем / Циластатин Токуда трябва да се използва по време на бременност само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Кърмене

Имипенем и циластатин се екскретират в майчиното мляко в малки количества. Малка абсорбция, на която и да е от двете съставки се наблюдава след перорално приложение. Затова е малко вероятно кърмачето да бъде изложено на значителни количества. Ако се счита за необходимо използването на Имипенем / Циластатин Токуда, ползата от кърменето за детето трябва да бъде преценена спрямо възможния риск за детето.

Фертилит

Няма налични данни по отношение на потенциалните ефекти от лечението с имипенем / циластатин върху мъжкия или женския фертилитет.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак, има някои странични ефекти (като халюцинации, виене на свят, сънливост и световъртеж), свързани с този продукт, които могат да повлияят способността на някои пациенти за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клинични проучвания, включващи 1723 пациенти, лекувани с имипенем / циластатин интравенозно най-често съобщаваните системни нежелани реакции, които са били отчетени като най-малко вероятно свързани с лечението са гадене (2,0%), диария (1,8%), повръщане (1,5%), обрив (0,9 %), треска (0,5%), хипотония (0,4%), гърчове (0,4%) (вж. точка 4.4), замаяване (0,3%), пруритус (0,3%), уртикария (0,2%), сънливост (0,2%). По същия начин, най-често съобщаваните местни нежелани реакции са флебити / тромбофлебители (3,1%), болка на мястото на инжектиране (0,7%), зачервяване на мястото на инжектиране (0,4%) и уплътнение на вена (0,2%). Също често е повишаването на серумните трансаминази и на алкалната фосфатаза.

Следните нежелани реакции са докладвани в клиничните проучвания или по време на пост-маркетинга.



Всички нежелани лекарствени реакции са изброени съгласно класа система, орган и честота: много чести ($\geq 1 / 10$), чести ($\geq 1 / 100$ до $<1 / 10$), нечести ($\geq 1 / 1,000$ до $<1 / 100$), редки ($\geq 1 / 10,000$ до $<1 / 1,000$), много редки ($<1 / 10,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Системо-органни класове	Честота	Събитие
Инфекции и паразитози	редки	псевдомембранозен колит,
	много редки	кандидозни гастро-ентерити
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи	чести	еозинофилия
	нечести	панцитопения, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза
	редки	агранулоцитоза
	много редки	хемолитична анемия, подтискане на костния мозък
Нарушения на имунната система	редки	анафилактични реакции
Психични нарушения	нечести	психически нарушения, включително халюцинации и обърканост
Нарушения на нервната система	нечести	припадъци, миоклонична активност, виене на свят, сънливост
	редки	енцефалопатия, парестезия, фокален тремор, промяна на вкуса
	много редки	влошаване на миастения гравис, главоболие
Нарушения на ухото и лабиринта	редки	загуба на слуха
	много редки	световъртеж, шум в ушите
Сърдечни нарушения	много редки	цианоза, тахикардия, сърцебиене
Съдови нарушения	чести	тромбофлебит
	нечести	хипотония
	много редки	зачервяване
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	много редки	диспнея, хипервентилация, фарингеална болка
Стомашно-чревни нарушения	чести	диария, повръщане, гадене Гадене и / или повръщане



		свързани с употреба на лекарствен продукт се появяват по-често при пациенти с гранулоцитопения отколкото при пациенти без гранулоцитопения, лекувани с Имипенем / Циластатин Токуда
	редки	оцветяване на зъбите и / или езика
	много редки	хеморагичен колит, болки в корема, киселини, глосит, хипертрофия на папилата на езика, повишено слюноотделяне
Чернодробни и жлъчни нарушения	редки	чернодробна недостатъчност, хепатит
	много редки	фулминантен хепатит
На кожата и подкожната тъкан	чести	обрив (екзантем)
	нечести	уртикария, сърбеж
	редки	токсична епидермална некролиза, ангиоедем, Stevens-Johnson синдром, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
	много редки	хиперхидроза, промени в структурата на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	много редки	полиартралгия, болка на гръдния кош и гръбначния стълб
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	чести	остра бъбречна недостатъчност, олигурия / анурия, полиурия, промяна в цвета на урината (безвредни и не бива да се бърка с хематурия) Ролята на Имипенем / Циластатин Токуда в промени на бъбречната функция, е трудно да се оцени, тъй като факторите, предразполагащи към предбъбречна азотемия или нарушена бъбречна функция обикновено са налице



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	много редки	сърбеж на вулвата
Общи нарушения и обстоятелства на мястото на приложение	нечести	температура, локална болка и втвърдяване на мястото на инжектиране, еритема на мястото на инжектиране
	много редки	дискомфорт в гърдите, астения / слабост
Изследвания	чести	увеличение на серумните трансаминази, увеличение на серумната алкална фосфатаза
	нечести	Позитивен, директен тест на Coomb, удължено протромбиново време, намаляване на хемоглобина, увеличаване на серумния билирубин, повишаване на урейния азот в кръвта

Педиатрична популация (≥ 3 -месечна възраст)

При проучвания на 178 педиатрични пациенти ≥ 3 -месечна възраст, съобщените нежелани реакции са в съответствие с тези, отчетени за възрастни.

4.9 Предозиране.

Симптомите на предозиране, които могат да възникнат, са в съответствие с профилът на нежеланите реакции; те могат да включват припадъци, объркване, тремор, гадене, повръщане, хипотония, брадикардия. Няма специфична информация за лечение на предозиране с Имипенем / Циластатин Токуда. Имипенем-циластатин натрий може да се отстрани с хемодиализа. Въпреки това, ползата от тази процедура при предозиране е неизвестна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системна употреба, карбапенеми, АТС код: J01D H51

Начин на действие

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

Имипенем, също посочен като N-formimidoyl-thienamycin, е полусинтетично производно на thienamycin, основното съединение, продуцирано от естествените бактерии *Streptomyces cattleya*.



Имипенем упражнява бактерицидната си активност чрез инхибиране синтеза на бактериалната клетъчна стена при Грам-положителните и Грам-отрицателни бактерии чрез свързване с пеницилино-свързващи протеини (PBPs).

Циластатин натрий е конкурентен, обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречен ензим, който метаболизира и инактивира имипенема. Той е лишен от присъщата антибактериална активност и не влияе на антибактериалната активност на имипенема.

Фармакокинетично / фармакодинамично (PK / PD) отношение

Подобно на други бета-лактамни антибактериални средства, е доказано, че времето за което концентрациите на имипенема превишават MIC ($T > MIC$) най-добре корелира с ефикасността.

Механизъм на резистентност

Резистентността на имипенем може да се дължи на следното:

- Намалена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (дължи се на намалено производство на порите на мембраната)
- Имипенем, може да бъде активно отстранен от клетката с ефлуксна помпа
- Намален афинитет на PBPs към имипенем
- Имипенемът е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително пеницилази и цефалоспоринози, продуцирани от грам-положителни и грам-отрицателни бактерии, с изключение на сравнително рядко срещаните карбапенем хидролизиращите бета-лактамази. Видове, резистентни към други карбапенеми обикновено проявяват резистентност и към имипенем. Няма таргетно- кръстосана резистентност между имипенем и средства от хинолоновите, аминогликозидните, макролидните и тетрациклиновите класове.

Гранични стойности

EUCAST MIC граничните стойности за имипенем да отстранява податливите (S) патогени от резистентните (R) патогени, са както следва (v1,1 2010-04-27):

- Enterobacteriaceae 1: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Pseudomonas spp. 2: $S \leq 4 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Acinetobacter spp: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Staphylococcus spp. 3: изведен от cefoxitin чувствителност
- Enterococcus spp: $S \leq 4 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Streptococcus A, B, C, G: бета-лактамната чувствителност на бета-хемолитичните стрептококи групи A, B, C и G се извежда от penicillin чувствителност.
- Streptococcus pneumoniae 4: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 2 \text{ mg / l}$
- Други стрептококи 4: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 2 \text{ mg / l}$
- Haemophilus influenzae 4: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 2 \text{ mg / l}$
- Moraxella catarrhalis 4: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 2 \text{ mg / l}$
- Neisseria gonorrhoeae: Има достатъчно доказателства, че Neisseria gonorrhoeae е добра мишена за терапия с имипенем
- Gram-positive anaerobes: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Gram-negative anaerobes: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$
- Non-species related breakpoints 5: $S \leq 2 \text{ mg / l}$, $R > 8 \text{ mg / l}$



1. *Proteus* и *Morganella* видове се считат за лоши цели за имипенем.
2. Гранична концентрация на чувствителност за *Pseudomonas* свързана с висока доза и честота на терапия (1g на всеки 6 часа).
3. Заключение за чувствителността на стафилококи към карбапенеми се прави от чувствителността към *cefoxitin*.
4. Щамове с MIC стойности над граничната концентрация на чувствителност са много редки или все още не са съобщавани. Тестовите за идентификация и антимикробна чувствителност на изолирани такива трябва да се повторят и ако резултатът се потвърди изолираните щамове трябва да бъдат изпратени в референтна лаборатория. До получаване на доказателствата по отношение на клиничния отговор за потвърдени щамове с MIC над сегашната гранична концентрация на чувствителност, те трябва да бъдат съобщавани като устойчиви.
5. Няма видове свързани с гранична концентрация на чувствителност определена предимно въз основа на данните от PK / PD и са независими от MIC разпределението на специфични видове. Те са за употреба само за видове, които не са посочени в обзора на видовете-свързани с граничната концентрация на чувствителност или бележките под линия.

Чувствителност

Преобладаването на придобита резистентност може да варира географски и с течение на времето за избрани видове и информация на локално ниво за резистентността е желателна, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се търси съвет от експерт, когато разпространението на резистентност на локално ниво е такава, че ползата от веществото за някои видове инфекции е под въпрос.

Обикновено чувствителни видове:

Грам-положителни аероби:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Methicillin-чувствителни) *
Staphylococcus coagulase negative (Methicillin-чувствителни,)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans group

Грам-отрицателни аероби:

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Грам-положителни анаероби:

Clostridium perfringens **
Peptostreptococcus spp. **



Грам-негативни анаероби:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis group
Fusobacterium spp
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp
Veillonella spp

Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем:

Грам-отрицателни аероби:

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginos

Видове резистентни по своята същност:

Грам положителни аероби:

Enterococcus faecium

Грам отрицателни аероби:

Някои щамове на Burkholderia cepacia (предишна Pseudomonas cepacia)
Legionella spp
Stenotrophomonas maltophilia (бивша Xanthomonas maltophilia, бивша Pseudomonas maltophilia)

Други:

Chlamydia spp
Chlamydophila spp
Mycoplasma spp
Ureoplasma urealyticum

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

**Иползвана е EUCAST несвързана с вида гранична концентрация на чувствителност.

5.2 Фармакокинетични свойства

Имипенем

Абсорбция

При нормални доброволци, интравенозна инфузия на Имипенем / Циластатин Токуда над 20 минути води до пикови плазмени нива на имипенем вариращи от 12 до 20 ug / ml за доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 58 ug /ml за 500 mg/500 mg доза, и от 41 до 83 ug / ml за доза от 1000 mg/1000 mg. Средните пикови плазмени нива на имипенем след дози 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg / 1000 mg съответно са 17, 39, и 66 ug / ml. При тези дози, плазмените нива имипенем падат под 1 ug / ml или по-малко за четири до шест часа.

Разпределение

Свързването на имипенем с човешките серумни протеини е приблизително 80%.



Биотрансформация и елиминиране

Когато се прилага самостоятелно, имипенем се метаболизира в бъбреците от дехидропептидаза-I. Индивидуалното възстановяване в урината варира от 5 до 40%, със средно възстановяване от 15-20% в няколко проучвания.

Циластатин е специфичен инхибитор на ензима дехидропептидаза-I и ефективно инхибира метаболизма на имипенем, така че едновременната употреба на имипенем и циластатин позволява терапевтични антибактериални нива на имипенем да бъдат постигнати в урината и плазмата.

Плазменият полуживот на имипенем е един час. Приблизително 70% от приложеният антибиотик се открива непроменен в урината в рамките на десет часа и не беше открита по-нататъшна екскреция на имипенем в урината.

Концентрации на имипенем в урината надвишават 10 µg. / ml до осем часа след доза 500mg/500mg Имипенем/Циластатин Токуда. Остатъкът от приложената доза се открива в урината като антибактериално неактивни метаболити и фекалната елиминация на имипенем по същество е нула.

Няма наблюдавана кумулация на имипенем в плазмата или урината със схема на лечение с Имипенем/Циластатин Токуда приложена с честота на всеки шест часа при пациенти с нормална бъбречна функция.

Циластатин

Абсорбция

Пикови плазмени нива на циластатин, след една минута 20 интравенозна инфузия на Имипенем / Циластатин Токуда, варира от 21 до 26 ug / мл за доза от 250 mg / 250 mg, от 21 до 55 ug / мл за доза от 500 mg/500 mg и от 56 до 88.µg / ml за доза от 1000 mg/1000 mg. Средните нива на пиковата плазмена на циластатин след 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1000 mg/1000 mg дози са били съответно 22, 42 и 72.µg / ml.

Разпределение

Свързването на циластатин с човешките серумни протеини е приблизително 40%.

Биотрансформация и елиминиране

Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70-80% от дозата на циластатин се открива в непроменен вид като циластатин в урината в рамките на 10 часа от приложението на Имипенем / Циластатин Токуда. Впоследствие друг циластатин не се появява в урината. Установен е около 10% като N-ацетил метаболит, който има инхибиторна активност срещу дехидропептидазата, сравнима с тази на циластатина. Активността на дехидропептидаза-I в бъбреците се връща до нормални нива малко след елиминирането на циластатина от кръвния поток.

Бъбречна недостатъчност

След единична 250 mg/250 mg интравенозна доза на Имипенем / Циластатин Токуда, площта под кривата (AUCs) за имипенем е увеличена 1.1 пъти, 1.9 пъти и 2,7 пъти при пациенти с леко (креатининов клирънс (CrCL) 50 - 80 mL/min/1.73 m²), умерено (CrCL 30 - <50 mL/min/1.73 m²) и тежко (CrCL <30 mL/min/1.73 m²) бъбречно увреждане, съответно, в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция (CrCL 80 mL/min/1.73 > m²), и AUCs за циластатин е увеличена 1.6 пъти.



2.0 пъти, и 6,2 пъти при пациенти с леко, умерено и тежко бъбречно увреждане в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. След единична интравенозна доза 250 mg/250 mg на Имипенем / Циластатин Токуда приложена 24 часа след хемодиализа, AUCs за имипенем и циластатин са 3.7 пъти и 16.4 пъти по-висока в сравнение с индивиди с нормална бъбречна функция. Урината, бъбречният клирънс и плазменият клирънс на имипенем и циластатин намаляване с намаляването на бъбречната функция след интравенозно приложение на Имипенем / Циластатин Токуда. Неотходима е корекция на дозата за пациенти с нарушена бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на имипенем при пациенти с чернодробна недостатъчност не е установена. Поради ограничената степен на чернодробния метаболизъм на имипенем, не се очаква фармакокинетиката му да бъде засегната при чернодробно увреждане. Ето защо, не се препоръчва корекция на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Педиатрични пациенти

Средният клирънс (CL) и обемът на разпределение (Vdss) за имипенем е приблизително 45% по-висока при педиатрични пациенти (от 3 месеца до 14 години), в сравнение с възрастните. AUC за имипенем след прилагане на 15 / 15 mg / kg телесно тегло имипенем / циластатин на педиатрични пациенти е приблизително 30% по-високи от експозицията при възрастни получаващи доза 500 mg/500 mg. При по-високата доза, експозицията след приложение на 25 / 25 mg / kg имипенем / циластатин на децата е с 9% по-висока в сравнение с експозицията при възрастни пациенти, получаващи доза от 1000 mg/1000 mg.

Възрастни

При здрави доброволци в напреднала възраст (65 до 75 години с нормална бъбречна функция за възрастта си), фармакокинетиките на единична доза Имипенем / Циластатин Токуда 500 mg/500 mg, приложена интравенозно в продължение на 20 минути са сходни с тези, очаквани при индивиди с леко бъбречно увреждане, за които не е необходима промяна на дозата. Средният плазмен полу-живот на имипенем и циластатин са $91 \pm 7,0$ минути и съответно 69 ± 15 минути. Многократното приложение не оказва влияние върху фармакокинетиката на имипенем или циластатин, и не се наблюдава акумулация на имипенем / циластатин (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората, основани на проучвания за токсичност и генотоксичност при повтарящи се дози .

Проучвания при животни показват, че токсичността на имипенем, като цяло, е било ограничена до бъбреците. Едновременното приложение на циластатин с имипенем в съотношение 1:1 предотвратява нефротоксичните ефекти на имипенем при зайци и маймуни. Наличните данни показват, че циластатинът пречи на нефротоксичността, като предотвратява навлизането на имипенем в тубулните клетки.

Проучване за тератогенност при бременни Дългоопашати маймуни, имипенем / циластатин натрий в дози от 40 / 40 mg / kg / дневно (болус интравенозно



инжектиране) довело до майчина токсичност, включително повръщане, загуба на апетит, загуба на телесно тегло, диария, аборт и смърт в някои случаи . При дози на имипенем-циластатин натрий (приблизително 100 / 100 mg / kg / дневно или приблизително 3 пъти от обичайната препоръчителна дневна интравенозна доза при хора) прилагани на бременни Дългоопашати маймуни чрез интравенозна инфузия, която наподобява клиничното приложение при хора, има минимална майчина непоносимост (случайно повръщане), няма майчина смърт, няма доказателства за тератогенност, но има увеличение на ембрионални загуба в сравнение с тези при контролните групи (вж. точка 4.6).

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на канцерогенните възможности на имипенем/циластатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат

6.2 Несъвместимости

Този продукт е химически несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря с разтворители съдържащи лактат. Обаче може да се прилага чрез IV системи, през които е вливан разтвор на лактат..

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

6.3 Срок на годност

Преди отваряне:

2 години

След разтваряне

Трябва да се използва веднага след разтваряне.

Съвместимост и стабилност

В съответствие с добрата клинична и фармацевтична практика, имипенем / циластатин трябва да се прилага като пряко приготвен разтвор 0,9% натриев хлорид се използва като разтворител.

За предпазни мерки при манипулациите , моля вижте точка 6.6

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява се при температура под 25°C. Флаконът/ бутилката трябва да се съхранява в оригинална опаковка. Готовият за инфузия разтвор да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката



Имипенем/ Циластатин Токуда 500 mg/ 500 mg прах за инфузионен разтвор се предлага в прозрачна стъклена бутилка -тип I с гумена запушалка от бромбутил-каучук и полипропиленова защитна се капачка.

Бутилката е с обем 100 ml

Опаковки: 1 бутилка

10 бутилки (5x2)

Имипенем/ Циластатин Токуда 500 mg/ 500 mg прах за инфузионен разтвор се предлага също така и като флакон с обем от 22 ml, състоящ се от прозрачен стъклен флакон - тип I с хлорбутилова запушалка и набор за прехвърляне, състоящ се от игла покрита с капачка, защитена с пръстен.

Опаковка: 1 флакон

Имипенем/Циластатин Токуда също се предлага под формата на флакон от 30 ml -прозрачен стъклен флакон тип I със сива запушалка от бромбутил-каучук и полипропиленова защитна капачка.

Опаковка: 1 или 10 флакона

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

Приготвяне на разтвор за интравенозна инфузия

Следната таблица е за улеснение при приготвяне на интравенозна инфузия на имипенем/ циластатин. Разтвор на 0.9% натриев хлорид за интравенозна инфузия е

5. препоръчителния разтворител.

Количество на активното вещество в дозова единица, определена маса или обем	Обем на разтворителя (0,9 % NaCl), който се добавя (ml)	Приблизител на концентрация на имипенем (mg/ml)
имипенем/ циластатин 500mg/500mg	100	5

Приготвяне на инфузионен разтвор на имипенем/ циластатин единичен флакон 22 ml

1. Преди употреба проверете за наличието на чужди частици в праха и се уверете, че уплътнението между капачката и флакона е интактно.
2. Махнете капачката като усуквате и дърпате, докато уплътнението се счупи.
3. Канюлата се поставя в допълнителния отвор на инфузионния сак. Поставете протектора на канюлата срещу флакона и притиснете докато чуете щракване.
4. Задръжте флакона изправен и стиснете инфузионния сак няколко пъти, така че 2/3 от флакона да се запълни с разтворителя (0.9% натриев хлорид). Разклатете флакона до пълното разтваряне на праха.
5. Обърнете флакона и преместете съдържанието му в инфузионния сак чрез стискане на инфузионния сак.

Повторете стъпки 4 и 5, докато флаконът се изпразни напълно.



6. Част от етикета на флакона може да се залепи на инфузионния сак.

Флаконът може да се отстрани или да остане на инфузионния сак.

Подготовка на интравенозния разтвор (30 ml флакон)

6. Таблицата по-долу е приложена за улеснение при подготовка на разтвора.

Количество на активните вещества в дозова единица, определена маса или обем	Обем на разтворителя (0.9% NaCl) който се добавя (ml)	Приблизителна концентрация на имипенем (mg/ml)
Импенем/Циластатин 500/500 mg	100	5

Подготовката на интравенозния разтвор трябва да бъде извършена при подходящи условия и среда.

Съдържанието на флакона се суспендира и се прехвърля в 100 ml от подходящия инфузионен разтвор (моля вижте раздела за съвместимост и стабилност) Приложете следната процедура:

1. Преди употреба, проверете за наличието на чужди частици в праха и се уверете, че уплътнението между капачката и флакона е интактно.
 2. Отстранете капачката чрез дърпане и усукване докато се счупи уплътнението.
 3. Прибавете около 10 ml от подходящия инфузионен разтвор и разклатете добре.
 4. Прехвърлете получената суспензия към сака за инфузионен разтвор.
 5. Повторете стъпки 3 и 4.
- ВНИМАНИЕ! СУСПЕНСИЯТА НЕ Е ЗА ДИРЕКТНА ИНFUЗИЯ!**
6. Полученият разтвор трябва да се разклати до избистряне.

Полученият инфузионен разтвор трябва да се прегледа за наличие на видими частици и промяна на цвета непосредствено преди прилагане. Полученият разтвор трябва да е прозрачен и безцветен. Промяна на цвета от безцветен до жълт не оказва влияние върху ефикасността на продукта. Неизползваният разтвор и флаконът трябва да се унищожат според местните законови изисквания.

След разтваряне: продуктът трябва да се използва незабавно.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ranbaxy UK Ltd,
Building 4, Chiswick Park, 566 Chiswick High Road, London W4 5 YF
Обединено кралство



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-6742/ 26.01.2010 г.

7. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА 26.01.2010 г.

8. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

месец август 2012 г.

