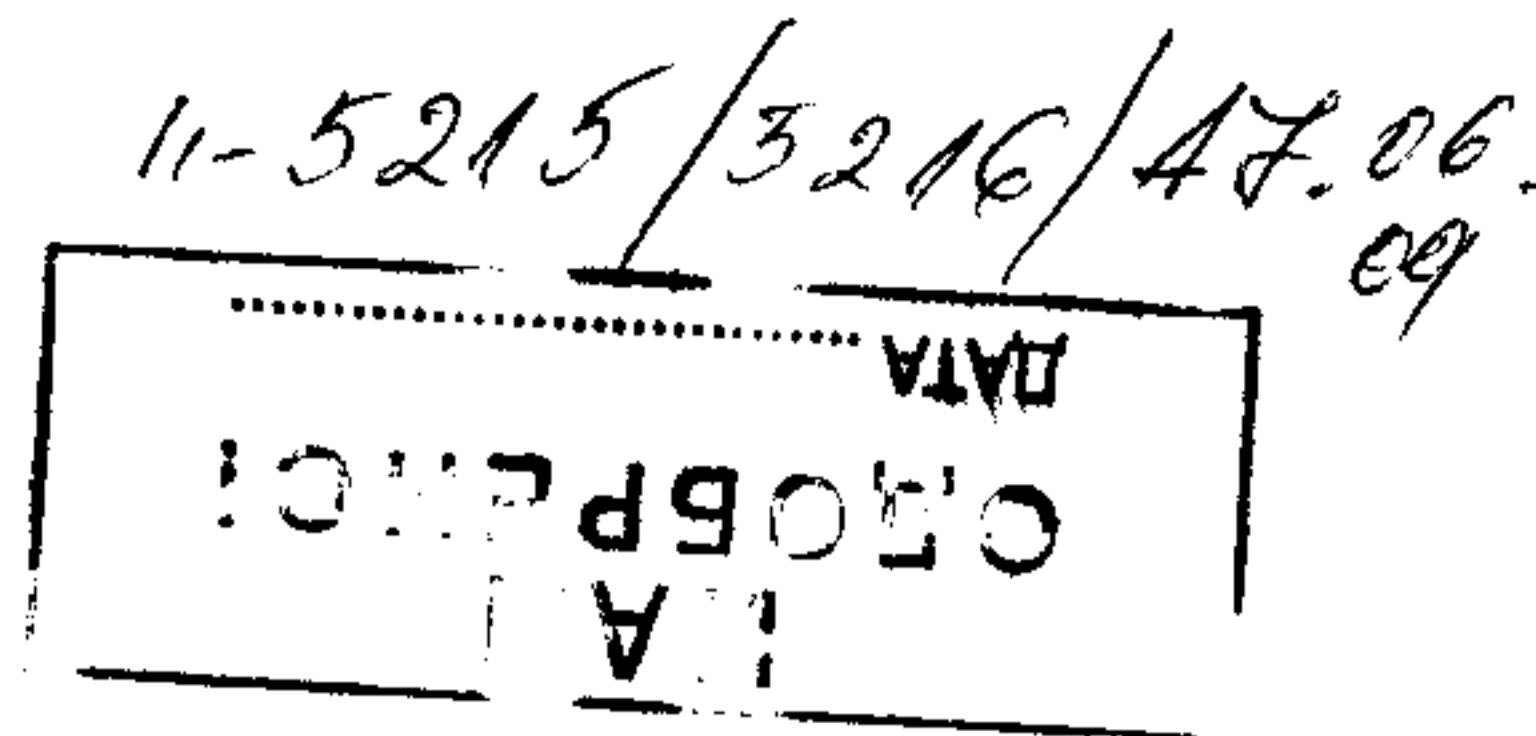


1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ЦИЛАСТЕМ 250 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор
CILASTEM 250 mg/250 mg powder for solution for infusion

ЦИЛАСТЕМ 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
CILASTEM 500 mg/500 mg powder for solution for infusion



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ЦИЛАСТЕМ 250 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 250 mg имипенем (*imipenem*) (като 265 mg имипенемов монохидрат) и 250 mg циластатин (*cilastatin*) (като 265 mg циластатин натрий).

Всеки флакон съдържа 18,7 mg натрий.

Циластем 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

Всеки флакон съдържа 500 mg имипенем (*imipenem*) (като 530 mg имипенемов монохидрат) и 500 mg циластатин (*cilastatin*) (като 530 mg циластатин натрий).

Всеки флакон съдържа 37,4 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до почти бял или светло жълт прах.

pH след разтваряне: 6,5 до 8,5

Осмоалитет след разтваряне: 280-320 mOsmol/kg

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ЦИЛАСТЕМ е предназначен за лечение на следните тежки инфекции предизвикани от чувствителни микроорганизми (вж. точки 4.4 и 5.1):

- Нозокомиална пневмония или усложнена пневмония придобита в обществото, налагаща хоспитализация
- Усложнени интраабдоминални инфекции
- Усложнени инфекции на генито-уринарния тракт
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани

С оглед подходящата употреба на антибактериални продукти, трябва да се имат предвид официалните препоръки.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За указания за разтварянето на продукта преди приложение вижте точка 6.6.



Общата дневна доза и пътят на приложение на ЦИЛАСТЕМ се определят в зависимост от типа или тежестта на инфекцията, степента на чувствителност на патогена, бъбречната функция и телесното тегло.

Цитираните дози са на база телесно тегло ≥ 70 kg.

Общата дневна доза трябва да се прилага в отделни равни дози.

Препоръките за дозиране следват специфичното количество имипенем, което може да се прилага. Едновременно с това се дава и еквивалентно количество циластатин. Един флакон ЦИЛАСТЕМ 250 mg осигурява еквивалента на 250 mg безводен имипенем и 250 mg циластатин.

Препоръките за дозиране следват специфичното количество имипенем, което може да се прилага. Едновременно с това се дава и еквивалентно количество циластатин. Един флакон ЦИЛАСТЕМ 500 mg осигурява еквивалента на 500 mg безводен имипенем и 500 mg циластатин.

Употреба при пациенти в старческа възраст

Обикновено възрастта не променя поносимостта и ефикасността на ЦИЛАСТЕМ. Дозировката трябва да се определя съобразно тежестта на инфекцията, чувствителността на причинителя(ите), клиничния статус на пациента и бъбречната функция.

ИНТРАВЕНОЗНО ПРИЛОЖЕНИЕ

ЦИЛАСТЕМ не трябва да се прилага интрамускулно. Дозировката на ЦИЛАСТЕМ се определя в зависимост от тежестта на инфекцията, чувствителността на причинителите към антибиотици и състоянието на пациента.

Важно: Всички препоръчани дози касаят фракцията на имипенем в ЦИЛАСТЕМ.

Възрастни (базирайки се на телесно тегло от 70 kg): Обичайната дневна доза за възрастни е 500 mg на всеки 6-8 часа (вижте схемата по-долу). При инфекции причинени от по-слабо чувствителни микроорганизми, дневната доза може да бъде повишена до максимална доза от 50 mg/kg/дневно (да не превишава 4 g дневно).

Обичайно дозиране за интравенозно приложение при възрастни

Всяка доза от 250 mg или 500 mg трябва да се прилага като интравенозна инфузия в продължение на 20-30 минути. Всяка доза от 1000 mg трябва да се прилага за не по-малко от 40-60 минути. При пациенти, които получат гадене по време на инфузията, скоростта на вливане може да бъде намалена.



IV приложение

| Тежест на инфекцията | Доза | Дозов интервал | Обща дневна доза |
|---|----------|----------------|------------------|
| Умерена | 500 mg | 6 - 8 часа | 1,5 – 2,0 g |
| Тежки – много чувствителни | 500 mg | 6 часа | 2,0 g |
| Тежки и/или живото-застрашаващи инфекции, причинени от по-слабо чувствителни микроорганизми (главно някои щамове на <i>P.aeruginosa</i>) | 1 000 mg | 8 hours | 3.0 g |
| | 1 000 mg | 6 часа | 4,0 g |

Пациенти с бъбречна недостатъчност

Подобно на пациентите с нормална бъбречна функция, дозирането се определя от тежестта на инфекцията. Максималната доза за пациенти с различни степени на увреждане на бъбречната функция е показана в следващата таблица. Цитираните дози са дадени за пациенти с телесно тегло 70 kg. За пациентите с по-ниско телесно тегло дозите могат да бъдат пропорционално намалени.

Максимални дози в зависимост от бъбречната функция

| Бъбречна функция | Креатининов клирънс (ml/min) | Доза (mg) | Дозов интервал (часове) | Максимална обща дневна доза* (g) |
|-------------------|------------------------------|-----------|-------------------------|----------------------------------|
| Леко увреждане | 31-70 | 500 | 6 - 8 | 1,5 - 2 |
| Умерено увреждане | 21-30 | 500 | 8 - 12 | 1 – 1,5 |
| Тежко** увреждане | 6-20 | 250-500 | 12 | 0.5 - 1.0 |

* По-високите дози трябва да се пазят за инфекции причинени от по-слабо чувствителни микроорганизми.

** Пациенти с креатининов клирънс от 6-20 ml/min трябва да се лекуват с 250 mg (или 3,5 mg/kg, което е по-ниска доза) на всеки 12 часа за повечето патогени. Когато при такива пациенти се използва доза от 500 mg, съществува повишен риск от конвулсии.

Пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 ml/min не трябва да получават ЦИЛАСТЕМ освен, ако в следващите 48 часа не е предвидена хемодиализа.

ЦИЛАСТЕМ се очиства посредством хемодиализа. Пациентът трябва да получи ЦИЛАСТЕМ непосредствено след диализа и на 12-часови интервали след това. Диализираните пациенти, особено тези с подлежащо заболяване на ЦНС трябва да бъдат внимателно наблюдавани; пациентите на хемодиализа трябва да получават ЦИЛАСТЕМ само, ако ползата превишава потенциалния риск от конвулсии (вж. точка 4.4).

Досега наличните данни за употреба на ЦИЛАСТЕМ при пациенти на перитонеална диализа са недостатъчни.



Дозиране при деца

| Възраст | Доза | Дозов интервал | Обща дневна доза |
|--|----------|----------------|------------------|
| На и над 3 годишна възраст (с телесно тегло под 40 kg) | 15 mg/kg | 6 часа | 60 mg/kg |

Максималната дневна доза не трябва да превишава 2 g.

Деца и юноши с телесно тегло над 40 kg трябва да получават дневна доза за възрастни.

Клиничните данни са недостатъчно, за да се препоръча оптимална доза за деца под 3 годишна възраст или бебета и деца с нарушена бъбречна функция.

ЦИЛАСТЕМ не се препоръчва за лечение на менингит. При съмнение за менингит трябва да се използва подходящ антибиотик.

4.3 Противопоказания

Този лекарствен продукт е противопоказан при пациенти със:

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Анамнеза за алергични/анафилактични реакции към пеницилин или цефалоспорини.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Комбинацията имипенем/циластатин трябва да се използва само при тежки или усложнени инфекции, при които се подозира или е доказан причинител резистентен на други беталактамни антибиотици и чувствителен на имипенем/циластатин.

Предупреждение

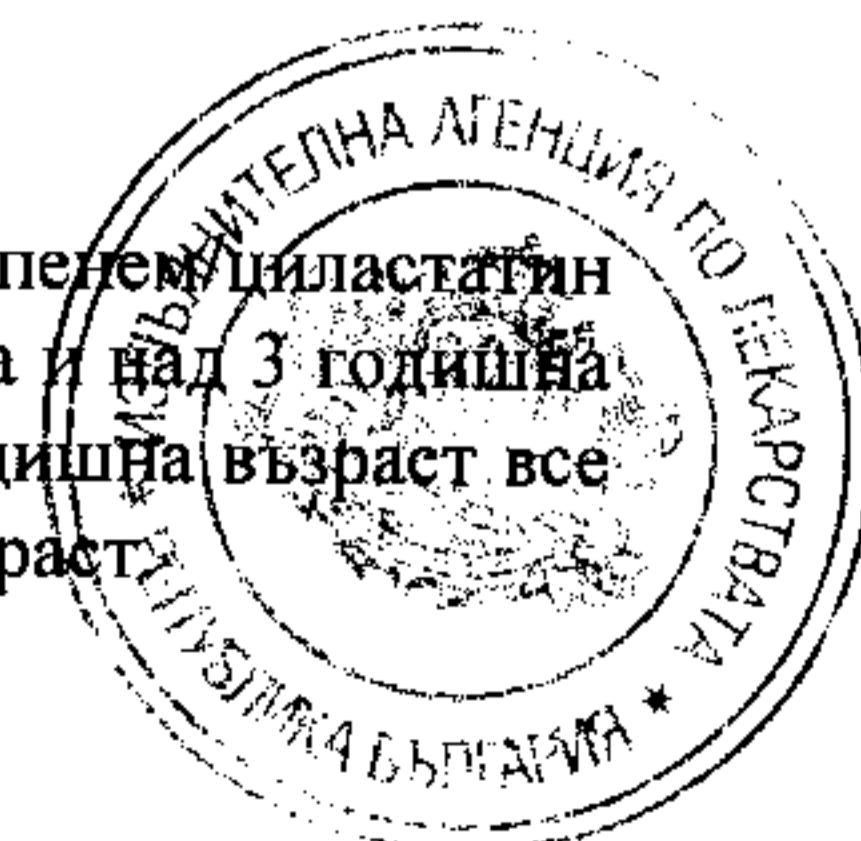
Съществуват някои клинични и лабораторни доказателства за частична кръстосана реактивност между ЦИЛАСТЕМ и други бета-лактамни антибиотици, пеницилини и цефалоспорини. При повечето бета-лактамни антибиотици са били докладвани тежки реакции (включително анафилаксия).

Преди започване на лечение с ЦИЛАСТЕМ пациентът трябва да бъде внимателно разпитан за предшествващи реакции на свръхчувствителност спрямо бета-лактамни антибиотици. Ако се развие алергична реакция към ЦИЛАСТЕМ, лекарството трябва да бъде спряно и да се предприемат адекватни мерки.

Тежестта на псевдомембранозният колит, за който се съобщава при почти всички антибиотици, може да варира от лек до живота-застрашаващ. ЦИЛАСТЕМ трябва да се предписва предпазливо на пациент с анамнеза за стомашно-чревно заболяване и особено колит. На диарията свързана с лечението винаги трябва да се гледа като на индикатор за тази диагноза. Макар проучванията да показват, че една от главните причини за развитието на свързания с антибиотиците колит е токсин на *Clostridium difficile*, трябва да се обсъдят и други фактори.

Употреба при деца

Клиничните данни, доказващи ефикасността и безопасността на комбинацията имипенем/циластатин при деца са твърде ограничени. Затова, когато този продукт се прилага при деца на и над 3 годишна възраст е необходимо внимание. Ефикасността и поносимостта при деца под 3 годишна възраст все още не е установена; затова ЦИЛАСТЕМ не се препоръчва за употреба под тази възраст.



Ефикасността и поносимостта при деца с бъбречни увреждания не е установена.

Централна нервна система

Важно: ЦИЛАСТЕМ не е показан за лечение на инфекции на централната нервна система.

Пациенти с нарушения на ЦНС (церебрални лезии или анамнеза за конвулсивни състояния) и/или компрометирана бъбречна функция (може да се развие натрупване на ЦИЛАСТЕМ) са показали нежелани реакции от страна на ЦНС, особено при превишаване на препоръчаната въз основа на телесното тегло и бъбречната функция доза. Поради това се препоръчва точно спазване на препоръчаните дозовите схеми за ЦИЛАСТЕМ и да се продължи антиконвулсивната терапия.

Ако се появят тремор на определени участъци, миоклонус или конвулсии, пациентът трябва да премине неврологичен преглед и да му се предпише антиконвулсивна терапия, ако това вече не е било направено. Ако симптомите продължават, дозата ЦИЛАСТЕМ трябва да бъде намалена или приложението му да бъде напълно преустановено.

Употреба при пациенти с бъбречна недостатъчност: Пациенти с креатининов клирънс ≤ 5 ml/min не трябва да получават ЦИЛАСТЕМ освен, ако в следващите 48 часа не е предвидена хемодиализа. За пациенти на хемодиализа ЦИЛАСТЕМ се препоръчва само когато ползата превъзхожда потенциалния риск от конвулсии.

В случай на продължителна терапия, чернодробната и бъбречната функция, както и показателите на периферната кръв трябва редовно да се контролират.

Може да се появи миастения или съществуващата вече миастения да се влоши. Затова, при поява на каквито и да са симптоми подсказващи обостряне на Myasthenia gravis, е необходима консултация с лекар.

250 mg/250 mg- Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в една доза, т.е. реално не съдържа натрий.

500 mg/500 mg- Този лекарствен продукт съдържа 1,63 mmol натрий (37,4 mg) в една доза. Трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

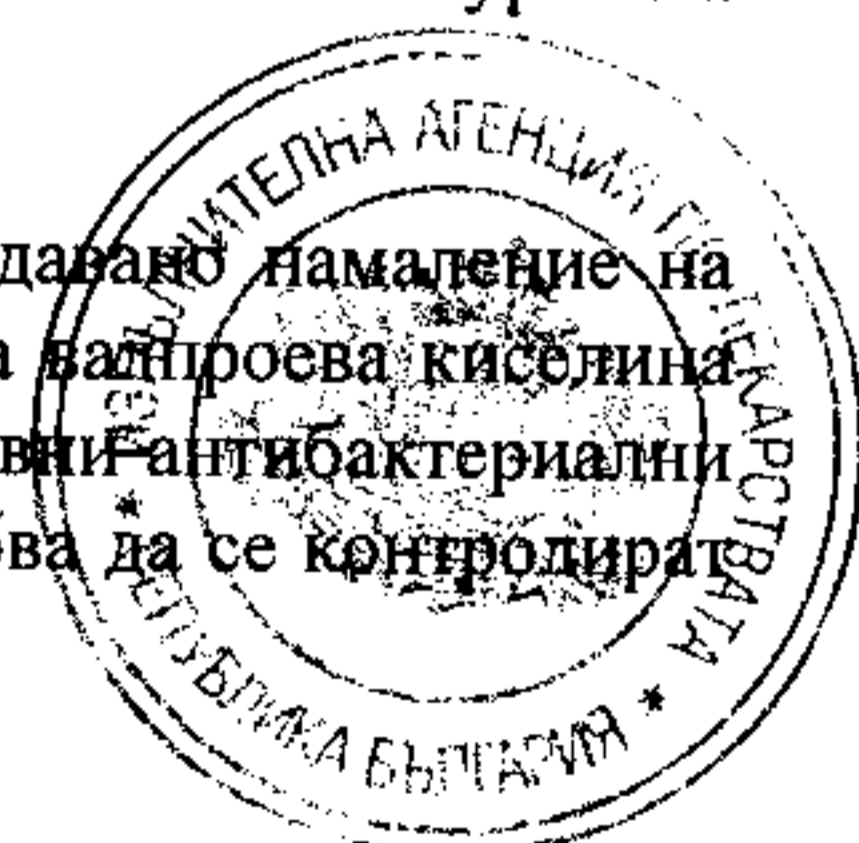
При пациенти получаващи ганцикловир заедно с ЦИЛАСТЕМ, са били докладвани генерализирани гърчове. Тези два продукта не трябва да се използват едновременно освен, ако очакваната полза превишава риска.

Лекарството-предшественик валганцикловир също може да провокира гърчове при комбинирането му с имипенем/циластатин.

Установено е, че едновременното приложение на пробенецид удвоява плазменото ниво и полуживота на циластатин, но без ефект върху излъчваното с урината количество.

Било е установено, че съпътстващият пробенецид има незначителен ефект върху повишаването на плазменото ниво и полуживота на имипенем, като отделянето на активен имипенем с урината намалява с приблизително 60% от приложената доза.

След едновременно приложение на карбапенемови производни е било наблюдавано намаляване на плазмените концентрации на валпроева киселина. По-ниската концентрация на валпроева киселина може да доведе до неадекватен контрол на гърчовете. Да се обсъдят алтернативни антибактериални продукти. Ако имипенем и валпроева киселина се прилагат едновременно, трябва да се контролират серумните концентрации на валпроева киселина.



При някои пациенти може да се наблюдава позитивиране на теста на Coombs.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

Липсват адекватни данни от употребата на имипенем/циластатин при бременни жени.

Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора е неизвестен.

По тази причина този лекарствен продукт не трябва да се използва по време на бременност освен, ако очакваните ползи за майката превишават възможния риск за плода.

Кърмене:

Имипенем и циластатин се екскретират в майчиното мляко в малки количества. Затова не е вероятно кърмачето да бъде изложено на действието им в значителни количества. Ако употребата на този лекарствен продукт се счита за необходима, ползите от кърменето трябва да се преценят спрямо възможния риск за детето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Все пак, някои нежелани ефекти от страна на ЦНС като световъртеж, психични нарушения, объркване и гърчове могат да повлияят способността за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Оценката на нежеланите лекарствени реакции се основава на следното определение за честотата им:

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 ($< 1/10\ 000$)

Неизвестни (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции

Въпреки, че следните нежелани реакции са редки, много редки или честотата им не може да бъде определена от наличните данни, в случай на тяхна поява те могат да бъдат сериозни:

- Анафилактични реакции: ангиоедем, фебрилитет, токсична епидермална некролиза/ синдром на Stevens-Johnson, екфолиативен дерматит, остра бъбречна недостатъчност
- Псевдомембранозен колит
- Гърчове или конвулсии.

Такива пациенти трябва да получат незабавна лекарска помощ.

Инфекции и инфестации

Редки: суперпонирани инфекции с резистентни патогени (напр. *Xanthomonas maltophilia* Candidiasis).

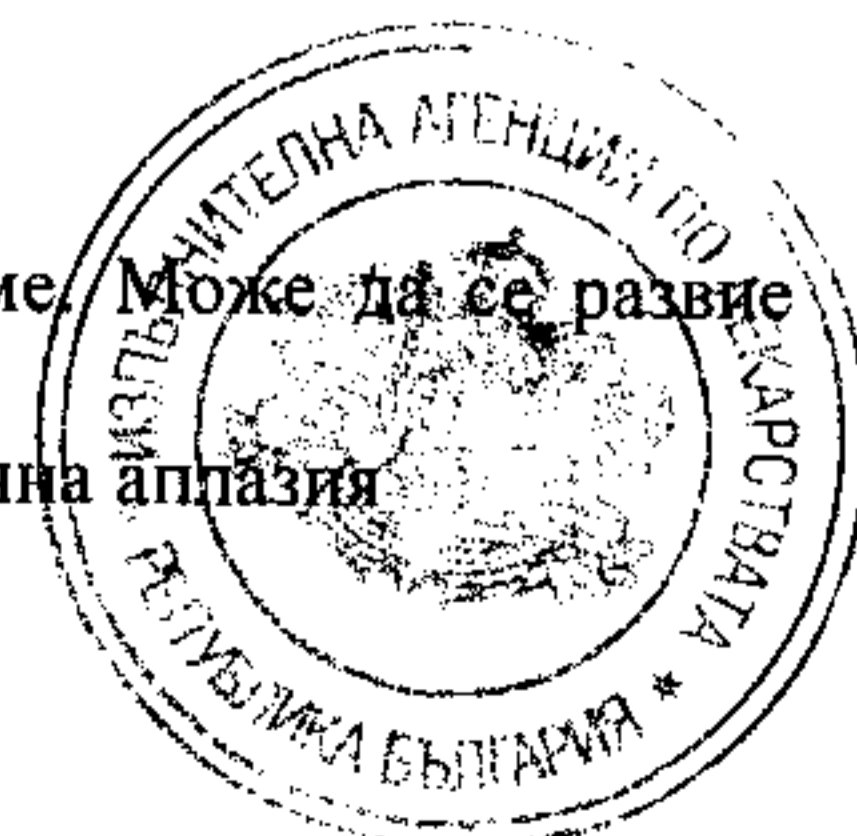
Нарушения на кръвта и лимфната система:

Чести: еозинофилия, тромбоцитоза

Нечести: левкопения, намален хемоглобин и удължено протромбиново време. Може да се развие позитивен тест на Coombs.

Редки: неутропения, включително агранулоцитоза, панцитопения, костномозъчна аплазия

Много редки: депресия на костния мозък.



Нарушения на имунната система

Нечести: обрив, пруритус, уртикария

Редки: еритема мултиформе, анафилактична реакция, тежки алергични реакции (от незабавен тип).

Нарушения на нервната система

Нечести: сомнолентност, световъртеж, вертиго и главоболие, психични нарушения, докладвани са състояния на обърканост или конвулсии.

Редки: миоклонусна активност, психични нарушения включващи халюцинации, парестезия, енцефалопатия, извращения на вкуса.

Нарушения на ухото и лабиринта

Редки: загуба на слуха

Сърдечно-съдови нарушения

Нечести: хипотония

Неизвестни: тахикардия и палпитации

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Много редки: хипервентилация и диспнея

Стомашночревни нарушения

Чести: свързани с лекарството гадене и/или повръщане, които изглежда се появяват по-често при пациенти, лекувани с ЦИЛАСТЕМ с гранулоцитопения, отколкото при такива без отклонения в гранулоцитния брой, диария.

Редки: потъмняване на зъбите и/или езика. Псевдомембранозен колит.

Хепатобилиарни нарушения

Чести: леко повишение на серумните трансаминази, билирубин и/или серумната алкална фосфатаза

Редки: хепатит, чернодробна недостатъчност

Много редки: фулминантен хепатит

Нарушения на кожата и подкожните тъкани

Неизвестни: кандидоза

Нарушения на мускулите, костите и съединителната тъкан

Неизвестни: полиартралгия и дискомфорт/болка в гръдния кош

Много редки: астения и влошаване на миастения гравис

Нарушения на бъбреците и отделителните пътища

Редки: олигурия/анурия, полиурия

Много редки: повишен серумен креатинин и урея в кръвта. При деца е била наблюдавана безопасна промяна в цвета на урината, която не трябва да се бърка с хематурия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Чести: еритема, локална болка и уплътнение, тромбофлебит

4.9 Предозиране

Няма специфична информация за лечението на предозиране с ЦИЛАСТЕМ.

Симптомите на предозиране, които могат да се проявят са тремор, гадене, повръщане, хипотония и брадикардия. Може да настъпи бронхоспазм.

Импенем-циластатин натрий може да се отдели чрез хемодиализа. Все пак, ползата от тази процедура при предозиране е неизвестна.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални продукти за системна употреба.

АТС код: J01D H51

Механизъм на действие

Имипенем е бета-лактамен антибактериален продукт от карбапенемовия клас. Той проявява антибактериалната си активност като инхибира синтеза на бактериалната стена.

Циластатин натрий е конкурентен обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречен ензим, който метаболизира и инактивира имипенема. Циластатин натрий не притежава антибактериална активност.

Бактериология

ЦИЛАСТЕМ притежава бактерицидна активност спрямо широк спектър от патогени. Спрямо Gram-отрицателните щамове ЦИЛАСТЕМ притежава спектъра на по-новите цефалоспорици и пеницилин; срещу Gram-положителните видове ЦИЛАСТЕМ притежава високата бактерицидна активност, която преди това е била свързвана само с тесно-спектърните бета-лактамени антибиотици и първа генерация цефалоспорици.

Тестовите *in vitro* показват, че имипенем действа синергично с аминогликозидните антибиотици срещу някои щамове на *Pseudomonas aeruginosa*.

PK/PD взаимосвързка:

Ефикасността зависи основно от времето спрямо минималната инхибираща концентрация (Т/МІС) за третирания патоген(и).

Механизъм(и) на развитие на резистентност

Имипенем е стабилен на хидролизата причинена от повечето класове бета-лактамази, с изключение на карбапенемазите, които може да са серинови или метало-ензими. Превалирането на тези ензими при Gram-отрицателните патогенни микроорганизми нараства и те обикновено са резистентни към всички видове карбапенем. Резистентността към имипенем, с или без (кръстосана) резистентност към някои или всички карбапенем и други бета-лактамени антибиотици, освен това може да е резултат от промени в пеницилин-свързващите протеини, изнасящите помпи и/или непронпускливост на външната мембрана на Gram-отрицателните бактерии.

Не е установена прицелна кръстосана резистентност между имипенем и не-бета-лактамени антибиотици. Все пак, бактериите може да проявят резистентност към повече от един клас антибактериални продукти, когато механизмът на резистентност включва ефлукс или мембранна непронпускливост.

Разпространението на резистентността на определени видове може да варира географски и във времето, поради което винаги е желателно наличието на локална информация за резистентността, особено когато се лекуват тежки инфекции. Когато ползата от това лекарство, дори и само при някои видове е под въпрос, трябва да се потърси експертно мнение за локалното разпространение на резистентността.

EUCAST клинични контролни точки за MIC (S</R>, mg/L) за имипенем са:

| | |
|---------------------------|-----|
| <i>Enterobacteriaceae</i> | 2/8 |
| <i>Pseudomonas</i> | 4/8 |
| <i>Acinetobacter</i> | 2/8 |



| | |
|---------------------------------------|-----|
| <i>Enterococcus</i> | 4/8 |
| <i>Streptococcus A, B, C, G</i> | 2/2 |
| <i>S.pneumoniae</i> | 2/2 |
| <i>H.influenzae, M.catarrhalis</i> | 2/2 |
| Gram-негативни анаероби | 2/8 |
| Gram-позитивни анаероби | 2/8 |
| Несвързани с видовете контролни точки | 2/8 |

Чувствителността на стафилококите към карбапенеми се загатва от чувствителността спрямо метицилин..

Антибактериалният спектър на Имипенем е показан на таблицата по-долу:

| |
|--|
| Силно чувствителни видове |
| Аеробни Gram-положителни |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Метицилин-чувствителни) |
| <i>Staphylococcus</i> коагулаза-негативни(Метицилин-чувствителни) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| Стрептококи от група“Viridans” |
| Аеробни Gram-отрицателни |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Citrobacter freundii</i> |
| <i>Enterobacter aerogenes</i> |
| <i>Enterobacter cloacae</i> |
| <i>Escherichia coli</i> |
| <i>Haemophilus influenzae</i> |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> |
| <i>Serratia marcescens</i> |
| Анаероби |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Fusobacterium spp.</i> |
| <i>Peptococcus spp.</i> |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> |
| <i>Prevotella spp.</i> |
| <i>Veillonella spp.</i> |
| <i>Clostridium spp</i> (с изключение на <i>Clostridium difficile</i>) |
| Видове, за които може да е проблем придобитата резистентност |
| Аеробни Gram-положителни |
| <i>Enterococcus faecium</i> + |
| Аеробни Gram-отрицателни |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| Присъщо резистентни микроорганизми |
| Аеробни Gram-положителни |
| <i>Staphylococcus</i> (Метицилин-резистентни) |
| Аеробни Gram-отрицателни |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> |



| |
|-----------------------------------|
| Анаеробни Gram-положителни |
| <i>Clostridium difficile</i> |
| Други |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Chlamydophila</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |
| <i>Legionella pneumophila</i> |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i> |

+ Видове, за които в някои европейски страни е била наблюдавана висока степен на резистентност (> 50%).

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорално приложение имипенем не се резорбира в значителна степен. След интравенозно приложение на 500 mg се наблюдават максимални плазмени нива от около 36 µg/ml. Многократните дози нямат ефект върху фармакокинетиката на имипенем или циластатин и не е наблюдавано натрупване.

Метаболизъм:

Имипенем се метаболизира главно в проксималните бъбречни тубули от дехидропептидаза I до неактивен метаболит с отворен пръстен, което води до сравнително ниски концентрации на имипенем в урината. Системният метаболизъм на имипенем представлява около 30%. Циластатин, който е инхибитор на този ензим ефективно предотвратява бъбречния метаболизъм на имипенем, което води до по-високи концентрации на имипенем в урината.

Циластатин се метаболизира частично до N-ацетил-циластатин в бъбреците.

Елиминиране:

Плазменият клирънс на имипенем е 225 ml/min, а този на циластатин е около 200 ml/min. Едновременното им приложение води до намаляване на плазмения клирънс на имипенем до около 195 ml/min и повишаване на бъбречния клирънс, наличието му и концентрациите му в урината. Плазменият клирънс на циластатин не се променя. Елиминационният полуживот е около 1 час за имипенем и циластатин. Приблизително 70% от приложената доза имипенем се екскретира интактна в урината, също и приблизително 70-80% от приложениия циластатин.

Специални групи пациенти:

Пациенти в старческа възраст:

При здрави доброволци в старческа възраст (65 до 75 години с нормална бъбречна функция за възрастта) фармакокинетичния профил на единична доза имипенем 500 mg и циластатин 500 mg, приложени интравенозно за повече от 20 минути е сравним с този при пациенти с лекостепенно бъбречно увреждане, за които се счита, че не е необходима адаптация на дозата.

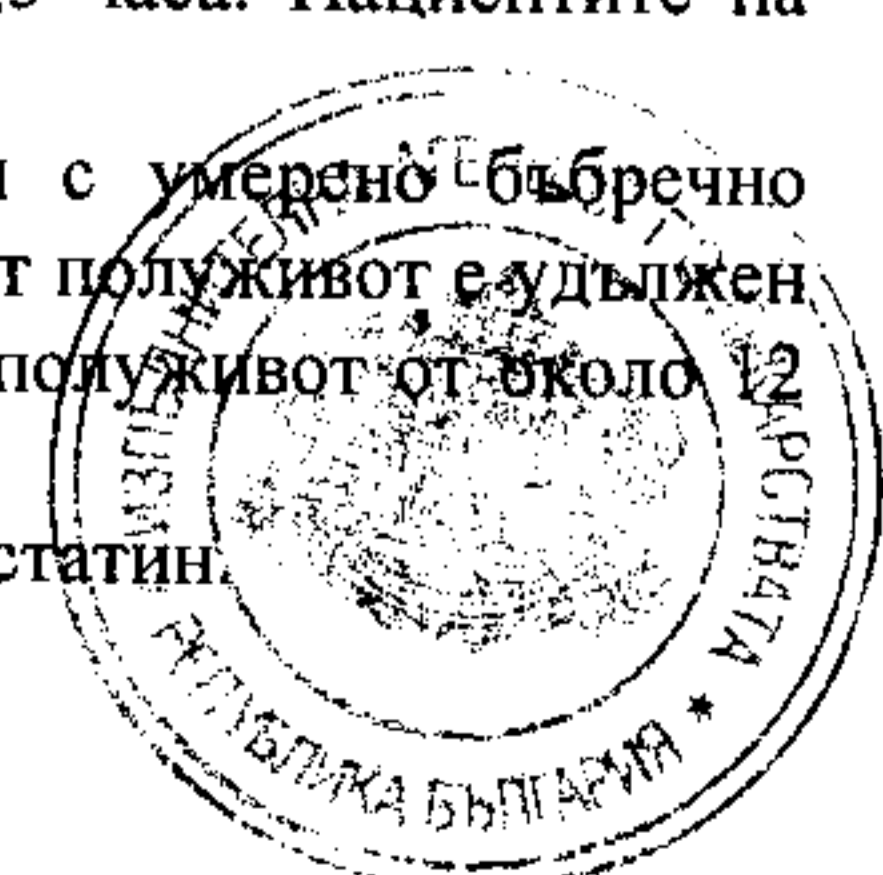
Пациенти с бъбречно увреждане:

При пациенти с умерено бъбречно увреждане, плазменият клирънс на имипенем намалява с приблизително 40%, а при такива с тежко увреждане на бъбреците – с приблизително 70%. В допълнение елиминационният полуживот се удължава до приблизително 2,5 часа. Пациентите на хемодиализа имат елиминационен полуживот от около 3,4 часа.

Клирънсът на циластатин намалява с приблизително 50% при пациенти с умерено бъбречно увреждане и до 80% при хора с тежко бъбречно увреждане. Елиминационният полуживот е удължен до приблизително 4 часа. Пациентите на хемодиализа имат елиминационен полуживот от около 4 часа.

По време на хемодиализа се наблюдава по-висок клирънс на имипенем и циластатин.

Деца:



Обемът на разпределение на имипенем и циластатин е малко по-висок отколкото при възрастни. Елиминационният полуживот на имипенем е около 1 час, а този на циластатин е около 40 минути. В урината се екскретира 50-70% от приложената доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучванията за токсичност при многократно прилагане не са показали ефекти в допълнение към вече известните от клиничната употреба при хора. Освен това, проучванията *in vitro* и *in vivo* не са дали никаква индикация за възможен мутагенен ефект.

Проучванията върху бременни мишки и плъхове не са показали репродуктивна токсичност. Комбинацията от имипенем и циластатин, прилагана при маймуни от вида *сynomolgus* под формата на болусна инжекция, е довела до токсични прояви за майката, включващи повръщане, диария, аборти и смърт. Когато имипенем-циластатин са били прилагани на бременни маймуни в дози и скорост на интравенозната инфузия сходни до тези използвани за клинична употреба, са били наблюдавани минимални прояви на непоносимост от страна на майките, но повишена честота на загуба на ембрионите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хидрогенкарбонат (за корекция на рН).

6.2 Несъвместимости

ЦИЛАСТЕМ е химически несъвместим с лактат и затова не трябва да се разтваря с разредители, съдържащи лактат.

ЦИЛАСТЕМ не трябва да се смесва или добавя към други антибиотици.

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 първо отваряне/разтваряне:

Разтвореният/разреден продукт трябва да се използва веднага.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Да се съхранява под 25°C.

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

6.5 Данни за опаковката

ЦИЛАСТЕМ 250 mg/250 mg прах за инфузионен разтвор

Опаковка: флакони от 20 ml от безцветно стъкло тип III, затворени с бромбутилова каучукова запушалка с диаметър 20 mm и алуминиево отчупващо се капаче.

Опаковки (20 ml): 1, 5 и 10 флакона.



ЦИЛАСТЕМ 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

Опаковка: флакони от 20 ml от безцветно стъкло тип III, затворени с бромбутилова каучукова запушалка с диаметър 20mm и алуминиево отчупващо се капаче.

Опаковки (20 ml): 1, 5 и 10 и 12 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Подготовка на интравенозния разтвор

За удобство при разтварянето и подготовката на ЦИЛАСТЕМ за интравенозна инфузия се предлага следната таблица:

| Количество | Обем на добавения разредител (ml) | Приблизителна концентрация на имипенем (mg/ml) |
|------------|-----------------------------------|--|
| 250mg | 50 | 5 |
| 500mg | 100 | 5 |

Съдържанието на флаконите трябва да се суспендира и прехвърли в подходящ инфузионен разтвор до достигане на краен обем от 50 ml (за флаконите от 250 mg) и 100 ml (за флаконите от 500 mg).

Разтваряне на съдържанието на флакона

Възможна процедура е добавянето на приблизително 10 ml подходящ инфузионен разтвор (вижте “Съвместимост и стабилност”) към флакона. Разклатете добре и прехвърлете получената суспензия в сака с инфузионния разтвор.

ВНИМАНИЕ: ПРИГОТВЕНАТА СУСПЕНЗИЯ НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ.

Повторете процедурата с още 10 ml инфузионен разтвор, за да сте сигурни, че сте прехвърлили цялото съдържание на флакона в опаковката с инфузионния разтвор. Получената смес трябва да бъде разбъркана до бистър разтвор.

Пригответният разтвор трябва да е без видими частици и промяна на цвета преди прилагането му. Разтворът е бистър и безцветен или жълт.

За начина на приложение вижте точка 4.2.

Разтворът трябва да се използва незабавно. Всяко неизползвано количество разтвор и флакона трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Съвместимост и стабилност

В съответствие с правилата на добрата клинична и фармацевтична практика, ЦИЛАСТЕМ трябва да се прилага веднага след приготвянето на разтвора с един от следните разредители:

9 mg/ml (0,9%) физиологичен разтвор на натриев хлорид

Вода за инжекции.

ЦИЛАСТЕМ е химически несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря с лактат съдържащи разредители. Все пак ЦИЛАСТЕМ може да се приложи през интравенозна система, през която се инфузира лактатен разтвор.

ЦИЛАСТЕМ не трябва да се смесва или добавя към други антибиотици.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. "Н.В. Гогол" № 15, ет. 1
1766 София
България

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР(А)

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Юни 2009

