

## Кратка характеристика на продукта

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TIENAM® I.V. 500 mg, прах за инфузионен разтвор.

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

TIENAM® I.V. се предлага под формата на стерилен прах в стъклен флакон, съдържащ 500 mg еквивалент на imipenem и 500 mg еквивалент на cilastatin. TIENAM I.V. е буфериран с натриев бикарбонат (виж 6.1. Списък на помощните вещества).

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ:

#### 4.1. Показания

##### Терапия:

TIENAM е показан за лечение на следните инфекции, причинени от чувствителни патогенни микроорганизми (виж 5.1. Фармакодинамични свойства, Микробиология):

- Интраабдоминални инфекции
- Инфекции на долните дихателни пътища
- Гинекологични инфекции
- Септикемия
- Инфекции на пикочно-половата система
- Костни и ставни инфекции
- Инфекции на кожата и меките тъкани
- Ендокардит

##### Профилактика:

TIENAM е също подходящ за профилактика на постоперативни инфекции при пациенти, подложени на хирургически манипулации, които са контаминирани или са с висок риск от контаминация или когато настъпването на постоперативна инфекция може да се окаже фактор от особена важност.

Забележка: TIENAM не се прилага за лечение на менингит (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

TIENAM се прилага интравенозно.

Препоръчаните дози TIENAM отразяват всъщност количеството imipenem, което трябва да се апликира. Еквивалентно количество cilastatin също присъства.

Тоталната дневна доза на TIENAM трябва да бъде съобразена с типа на инфекцията и дневната доза да се разпредели на равни интервали, обосновани от степента на чувствителност на патогенния микроорганизъм (или микроорганизми), бъбречната функция и телесното тегло.

\* Запазена марка на MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	5988 / 12.10.09
Одобрено:	41 / 14.09.09



### ТЕРАПИЯ: РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ДОЗАТА ЗА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С НОРМАЛНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

Дозите, цитирани в таблица 1, са предназначени за пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $> 70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ ) и телесно тегло  $\geq 70 \text{ kg}$ . Дозата трябва да се редуцира при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 70 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  (виж таблица 2) и/или телесна маса  $< 70 \text{ kg}$ . Понижаването на дозата заради телесно тегло е особено важно при пациенти с много ниско тегло и/или умерена или тежка бъбречна недостатъчност.

Повечето инфекции се повлияват от дневна доза 1-2 g, разпределена на 3 или 4 отделни приема. За лечение на умерено тежка инфекция може да се приложи също дозов режим от 1 g два пъти дневно. При инфекции, дължащи се на по-малко чувствителни микроорганизми, дневната доза TIENAM I.V. може да бъде повишена до максимум 4 g/дневно или 50 mg/kg/24h, като винаги се избира по-ниската от двете.

Всяка доза от  $\leq 500 \text{ mg}$  TIENAM I.V. трябва да бъде приложена в интравенозна инфузия в продължение на 20 до 30 минути. Всяка доза от  $> 500 \text{ mg}$  трябва да се поставя чрез инфузия в продължение на около 40 до 60 минути. При пациенти, които получават гадене и повръщане по време на инфузията, скоростта може да бъде намалена.

#### **ТАБЛИЦА 1**

ТАБЛИЦА ЗА ИНТРАВЕНОЗНО ДОЗИРАНЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ С НОРМАЛНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ И ТЕГЛО  $\geq 70 \text{ kg}$ \*

ТЕЖЕСТ НА ИНФЕКЦИЯТА	ДОЗА (imipenem в mg)	ДОЗОВ ИНТЕРВАЛ	ТОТАЛНА ДНЕВНА ДОЗА
Лека	250 mg	6 часа	1 g
Умерена	500 mg	8 часа	1.5 g
	1000 mg	12 часа	2 g
Тежка-пълна чувствителност	500 mg	6 часа	2 g
Тежка и/или живото застрашаваща-причинена от по-малко чувствителни микроорганизми (основно някои щамове P.aeruginosa)	1000 mg	8 часа	3 g
	1000 mg	6 часа	4 g

\*При пациенти с телесно тегло  $< 70 \text{ kg}$  трябва да бъде направена допълнителна пропорционална редукция на предварително определената дневна доза.

Поради високата антимикробна активност на TIENAM се препоръчва максималната обща доза да не прехвърля 50 mg/kg/24h или 4g/24h, като се избира по-ниската от двете. Има случаи обаче, когато пациентите с муковисцидоза и съхранена бъбречна функция са били подложени на лечение с TIENAM при доза, достигаща до 90 mg/kg/24h, разпределена през равни интервали от време, без да надвишава 4g/24h.

TIENAM е прилаган успешно като монотерапия при имунокомпрометирани пациенти със злокачествени новообразувания при вече доказани или предполагаеми инфекции, като например сепсис.

### ЛЕЧЕНИЕ: РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ДОЗИРОВКАТА ЗА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ

За да се определи съответната редуцирана доза за пациенти с нарушена бъбречна функция, е необходимо:

1. Общата дневна доза да се определя според изискванията на таблица 1 и съобразно характера на инфекцията.
2. От таблица 2 да се избира подходящ редуциран дозов режим (доза), основан на дневната доза, посочена в таблица 1 и нивото на креатининовия клирънс на пациента. (За времето на инфузията виж: РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ДОЗИРОВКАТА ЗА ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С НОРМАЛНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ)

**ТАБЛИЦА 2**

НАМАЛЕНА ДОЗИРОВКА НА TIENAM I.V. ЗА ПАЦИЕНТИ С НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ И ТЕГЛО  $\geq 70$  kg\*

Обща дневна доза от Таблица 1	Креатининов клирънс (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		
	41-70	21-40	6-20
1.0 g/ден	250	250	250
	през 8 часа	през 12 часа	през 12 часа
1.5 g/ден	250	250	250
	през 6 часа	през 8 часа	през 12 часа
2.0 g/ден	500	250	250
	през 8 часа	през 6 часа	през 12 часа
3.0 g/ден	500	500	500
	през 6 часа	през 8 часа	през 12 часа
4.0 g/ден	750	500	500
	през 8 часа	през 6 часа	през 12 часа

\*При пациенти с телесно тегло < 70 kg трябва да бъде направена допълнителна пропорционална редукция в предварително определената доза.

Когато се използва доза от 500 mg при пациенти с креатининов клирънс 6-20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> съществува повишен риск от генерализирани гърчове.

Пациенти с креатининов клирънс  $\leq 5$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> не би трябвало да получават TIENAM интравенозно, освен ако е предвидена хемодиализа в рамките на 48 часа.

**ХЕМОДИАЛИЗА**

Ако провеждаме терапия с TIENAM I.V. при пациенти с креатининов клирънс < 5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, провеждащи успоредно хемодиализа, могат да се прилагат препоръчаните дози за пациенти с креатининов клирънс в границите на 6-20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (виж ЛЕЧЕНИЕ: СХЕМА НА ДОЗИРАНЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ ПАЦИЕНТИ С НАРУШЕНА БЪБРЕЧНА ФУНКЦИЯ).

И двете съставни части, imipenem и cilastatin, се освобождават от циркулацията по време на хемодиализа. Пациентът трябва да получава TIENAM I.V. след хемодиализа и на 12-часов интервал след завършване на хемодиализния сеанс. Пациенти на хемодиализа, особено тези, чието основно заболяване е от страна на централната нервна система, трябва да бъдат мониторирани внимателно; за пациенти на хемодиализа TIENAM I.V. се препоръчва само когато се прецени, че очакваният положителен ефект надвишава потенциалния риск от припадъци (виж 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба). Няма достатъчно данни от досегашните проучвания, за да се препоръча интравенозно приложение на TIENAM при пациенти, подложени на перитонеална диализа. Бъбречната функция не може да бъде акуратно оценена при по-възрастни пациенти само чрез измерване на серумните нива на уреята или креатинина. Определянето на креатининовия клирънс се приема като водещ критерий за дозиране при такива пациенти.

**КРЕАТИНИНОВ КЛИРЪНС**

Когато е налице само нивото на серумния креатинин, може да бъде използвана следната формула (базирана на пол, тегло и възраст на пациента) за превръщането на тази стойност в креатининов клирънс. Серумният креатинин трябва да показва равновесното състояние на бъбречната функция.

Мъже  $\frac{\text{Тегло (kg)} \times (140 - \text{възраст})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/100mL)}}$

Жени 0.85 x горната стойност

**ПРОФИЛАКТИКА: СХЕМА НА ДОЗИРАНЕ ПРИ ВЪЗРАСТНИ**

За профилактика на постоперативните инфекции при възрастни се препоръчва прилагане на 1000 mg еднократно TIENAM I.V. при въвеждане в анестезия и още 1000 mg еднократно 6-8 часа по-късно. При високо рискови операции (например колоректални) две допълнителни дози от по 500 mg могат да бъдат приложени на осмия и шестнайсетия час след началото на анестезията.



Поради недостатъчното количество данни, липсва необходимата база, върху която би могла да се препоръча дозировка за профилактиката при пациенти с креатининов клирънс  $\leq 70$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

### **ЛЕЧЕНИЕ: СХЕМА НА ДОЗИРАНЕ ПРИ ДЕЦА (НА ВЪЗРАСТ ТРИ И ПОВЕЧЕ МЕСЕЦА)**

За деца и кърмачета се препоръчва следния начин на дозиране:

(а) ДЕЦА с телесно тегло  $\geq 40$  kg могат да получават дозите за възрастни;

(б) ДЕЦА И КЪРМАЧЕТА с телесно тегло  $< 40$  kg могат да получават 15 mg/kg на шестчасови интервали. Общата дневна доза не трябва да превишава 2 g на ден.

Клиничните данни са недостатъчни, за да бъде обоснована дозировка за деца под тримесечна възраст или деца с нарушена бъбречна функция (серумен креатинин  $> 2$  mg/dl).

TIENAM не е показан за лечение на менингит. TIENAM може да се прилага при деца със сепсис дотогава, докато не възникне съмнение за наличие на менингит (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

### **ПРИГОТВЯНЕ НА ИНТРАВЕНОЗЕН РАЗТВОР**

TIENAM I.V. се предлага под формата на стерилен прах в стъклен флакон, съдържащ 500 mg еквивалент на imipenem и 500 mg еквивалент на cilastatin.

TIENAM I.V. е буфериран с натриев бикарбонат, за да се осигури разтвор с pH = 6.5 до 8.5. Не настъпва значима промяна в pH, когато разтворите се приготвят съгласно указанията. TIENAM I.V. 500 съдържа 37.5 mg натрий (1.6 mEq).

Стерилният прах TIENAM I.V. трябва да се приготвя, както е посочено в таблица 3. Разтворът се разклаща, докато се избистри напълно. Промени в цвета от безцветен до жълт не влияят върху ефективността на препарата.

### **ТАБЛИЦА 3**

#### **ПРИГОТВЯНЕ НА РАЗТВОР TIENAM I.V.**

ДОЗА НА TIENAM I.V. (mg imipenem )	ОБЕМ НА РАЗТВОРИТЕЛЯ, КОЙТО СЕ ДОБАВЯ (ml)	ПРИБЛИЗИТЕЛНА СРЕДНА КОНЦЕНТРАЦИЯ НА TIENAM I.V.(mg/ml imipenem )
500	100	5

Приготвяне на 20 ml флакон:

Съдържанието на флаконите трябва да бъде суспендирано и прехвърлено към 100 ml подходящ инфузионен разтвор. Предлаганата процедура е да се добави приблизително 10 ml от подходящия инфузионен разтвор (виж Стабилност TIENAM I.V.) към флакона. Разклатете добре и прехвърлете получената суспензия към контейнера на инфузионния разтвор.

### **ВНИМАНИЕ: СУСПЕНЗИЯТА НЕ Е ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ**

Повторете с нови 10 ml инфузионен разтвор, за да осигурите цялостното прехвърляне съдържанието на флакона към инфузионния разтвор. Крайната микстура трябва да се разклаща докато не се избистри.

TIENAM флакони

### **СТАБИЛНОСТ TIENAM I.V.**

Сухата субстанция да се съхранява при стайна температура (E. P. = 15-25°C).

Таблица 4 показва стабилният период за разтвора TIENAM I.V., когато е приготвен с изброените инфузионни разтвори и е съхраняван при стайна температура или в хладилник.

**ВНИМАНИЕ!** TIENAM I.V. е химически несъвместим с лактат и не трябва да се приготвя с работен разтвор, съдържащ лактат. TIENAM I.V. обаче, може да бъде приложен през интравенозна система, през която преди това е бил инфузиран лактатен разтвор.

TIENAM I.V. не трябва да се смесва и/или да се добавя към други антибиотици (виж 6.2. Физикохимични несъвместимости).

**ТАБЛИЦА 4**  
СТАБИЛНОСТ НА ПРИГОТВЕНИЯ TIENAM I.V.

РАЗТВОРИТЕЛ	ПЕРИОД НА СТАБИЛНОСТ ПРИ СТАЙНА ТЕМПЕРАТУРА (25°C)	В ХЛАДИЛНИК (4°C)
Изотоничен разтвор на NaCl	4 часа	24 часа
5% воден р-р на Глюкоза	4 'часа	24 часа
10% воден р-р на Глюкоза	4 'часа	24 часа
5% Глюкоза & 0.9%NaCl	4 'часа	24 часа
5% Глюкоза & 0.45%NaCl	4 'часа	24 часа
5% Глюкоза & 0.225%NaCl	4 'часа	24 часа
5% Глюкоза & 0.15%KCl	4 'часа	24 часа
Манитол 5%и 10%	4 'часа	24 часа

#### 4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от компонентите на препарата.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

##### ОБЩИ

Има някои клинични и лабораторни доказателства за частична кръстосана алергия между TIENAM и други бета-лактамни антибиотици, пеницилини и цефалоспорини. Наблюдавани са тежки реакции, включително анафилаксия при приложението на повечето от използваните бета-лактамни антибиотици. Преди да се започне терапия с TIENAM, пациентът трябва внимателно да бъде разпитан за свръхчувствителност към бета-лактамни антибиотици. Ако настъпи алергична реакция с TIENAM, лечението с препарата се прекратява и се предприемат съответните действия.

При почти всички антибиотици е бил наблюдаван лек до животозастрашаващ псевдомембранозен колит. Поради това антибиотичите трябва да бъдат предписвани с голямо внимание на пациенти с анамнеза за гастроинтестинално заболяване, особено колит. Важно е да се има предвид като диференциална диагноза псевдомембранозен колит при пациенти, които получават диария във връзка с употреба на антибиотик. Макар проучванията да показват, че първичната причина за антибиотично-обусловения колит е токсин, продуциран от *Clostridium difficile*, трябва също да бъдат обсъдени и други фактори.

TIENAM I.V. е буфериран с натриев бикарбонат, за да се осигури разтвор с pH = 6.5 до 8.5.

TIENAM I.V. 500 съдържа 37.5 mg натрий (1.6 mEq).

**ВНИМАНИЕ!** TIENAM I.V. е химически несъвместим с лактат и не трябва да се приготвя с работен разтвор, съдържащ лактат. TIENAM I.V. обаче, може да бъде приложен през интравенозна система, през която преди това е бил инфузиран лактатен разтвор. TIENAM I.V. не трябва да се смесва и/или да се добавя към други антибиотици.

##### УПОТРЕБА В ПЕДИАТРИЯТА

Клиничните данни са недостатъчни, за да се препоръча приложение на TIENAM при деца под тримесечна възраст, или при деца с увредена бъбречна функция (серумен креатинин > 2 mg/dl) (Виж 4.2 Дозировка и начин на приложение, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ДОЗИТЕ ЗА ДЕЦА).



TIENAM може да се прилага при деца със сепсис дотогава, докато не възникне съмнение за наличие на менингит (Виж 4.2 Дозировка и начин на приложение, РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ НА ДОЗИТЕ ЗА ДЕЦА).

#### ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА

Както и при другите бета-лактамни антибиотици, се съобщава за нежелани лекарствени реакции от страна на централната нервна система, като мио-клонална активност, объркване или генерализирани гърчове при прилагане на интравенозната форма, особено когато са превишени препоръчаните дози, съобразени с бъбречната функция и телесното тегло на пациента. Такива наблюдения има най-общо при пациенти с увреждания на централната нервна система (например мозъчни лезии или анамнеза за епилептични припадъци) и/или увредена бъбречна функция, при което може да настъпи акумулация на назначените дози. От това следва, че особено при такива пациенти е задължително строгото спазване на препоръчаните дози (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение). При пациенти с известно епилептично заболяване трябва да бъде продължена антиконвулсивната терапия.

Ако се появят фокален тремор, миоклония или гърчове, пациентите трябва да бъдат изследвани неврологично и да бъде назначена антиконвулсивна терапия, ако такава до този момент не е била прилагана. Ако симптомите от страна на централната нервна система продължават, прилаганите дози трябва да бъдат редуцирани или да бъде спряно приложението на медикамента.

TIENAM не се препоръчва за лечение на менингит. Ако се подозира менингит, трябва да се използва друг подходящ антибиотик.

При пациенти с креатининов клирънс  $\leq 5 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  не трябва да се прилага TIENAM, освен ако не е предвидена хемодиализа в близките 48 часа. При пациенти на хемодиализа TIENAM трябва да се прилага само, когато очакваният ефект надвишава риска от гърчове.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия.**

Съобщава се за генерализирани гърчове при пациенти, които са получавали ganciclovir и TIENAM I.V. Тези медикаменти не трябва да се използват едновременно, освен ако очакваният положителен ефект надвишава евентуалните рискове.

TIENAM I.V. е химически несъвместим с лактат и не трябва да се приготвя с работен разтвор, съдържащ лактат. TIENAM I.V. обаче, може да бъде приложен през интравенозна система, през която преди това е бил инфузиран лактатен разтвор. TIENAM I.V. не трябва да се смесва и/или да се добавя към други антибиотици (Виж също раздела стабилност в 4.2. Дозировка и начин на приложение).

По време на пост маркетингови изследвания са били описани понижени серумни нива на валпроева киселина, при едновременно приложение с карбипенем антибиотици, в някои случаи съпроводени с припадък. Ако имипенем се прилага едновременно с валпроева киселина, серумните нива на валпроевата киселина трябва внимателно да се мониторира.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

##### УПОТРЕБА ПРИ БРЕМЕННОСТ

Досега не са известни адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. TIENAM трябва да се прилага по време на бременност, само при внимателна преценка на очакваната полза спрямо възможния риск за фетуса.

##### УПОТРЕБА ПРИ КЪРМЕНЕ

Imipenem е установен в майчиното мляко. Ако е необходимо прилагането на TIENAM, то майката трябва да спре кърменето.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Съществуват някои странични ефекти, свързани с този продукт, които могат да повлияят способността на някои пациенти да шофират или да работят с машини (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

TIENAM обикновено е добре поносим. В контролирани клинични проучвания за TIENAM е установена добра поносимост, такава, каквато е наблюдавана при приложение на cefazolin, cephalothin и cefotaxime. Появата на нежелани лекарствени реакции рядко изисква прекратяване на лечението; те са обикновено слабо изразени и преходни. Тежките нежелани лекарствени реакции са рядкост. Най-често наблюдаваните нежелани реакции имат локален характер.

Честотата на нежеланите лекарствени реакции са класифицирани както следва: Много чести ( $\geq 1/10$ ); Чести ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Нечести ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); Редки ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); Много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

##### Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

*Нечести:* локална болка и уплътняване на мястото на апликация, треска, включително лекарствена треска

##### Съдови нарушения:

*Чести:* тромбоза

##### Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

*Чести:* обрив

*Нечести:* еритема, сърбеж, уртикария

*Редки:* erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, екфолиативен дерматит, ангиоедем

##### Инфекции и инфестации:

*Редки:* кандидоза

##### Нарушения на имунната система:

*Редки:* анафилактични реакции

##### Стомашно-чревни нарушения:

*Чести:* гадене, повръщане, диария

*Редки:* потъмняване на зъбите и/или езика псевдомембранозен колит,

##### Изследвания:

*Чести:* еозинофилия, повишаване на серумните трансминази, повишение на серумната алкална фосфатаза

*Нечести:* левкопения, неутропения, , тромбоцитопения, тромбоцитоза, понижени стойности на хемоглобина, удължено протромбиново време, позитивен директен тест на Coombs, увеличение на общия серумен билирубин, наблюдавани са увеличаване на серумния креатинин и урея.

*Редки:* агранулоцитоза

##### Хепато-билиарни нарушения:

*Редки:* хепатит, чернодробна недостатъчност

*Много редки:* остър хепатит

##### Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

*Редки:* олигурия/анурия, полиурия, остра бъбречна недостатъчност. Трудно е да се прецени ролята на TIENAM при настъпващи промени в бъбречната функция, ако са били вече налице фактори, предразполагащи към преренална азотемия или влошаване на бъбречната функция. Може да настъпи промяна в цвета на урината, но то е безобидно и не би трябвало да се свързва с хематурия.



Нарушения на нервната система:

*Нечести:* миоклонална активност, припадъци

*Редки:* промяна във вкуса, парестезия, енцефалопатия

Психични нарушения:

*Нечести:* психични отклонения, включително халюцинации, дезориентация

Нарушения на ухото и лабиринта

*Редки:* загуба на слуха

## Пациенти с гранулоцитопения

Появата на гадене и/или повръщане във връзка с приемане на медикаменти се наблюдава по често при пациенти с гранулоцитопения, отколкото при такива без гранулоцитопения, лекувани също с TIENAM I.V.

## Допълнителни нежелани лекарствени реакции

За следните нежелани лекарствени реакции не е била доказана причинно-следствена връзка:

Стомашно-чревни

Хеморагичен колит, гастроентерит, коремна болка, глосит, хипертрофия на папилите на езика, киселини в стомаха, фарингеална болка, усилена саливация.

Централна нервна система

Замаяност, сънливост, енцефалопатия, световъртеж, главоболие.

Специфични сетива

Шум в ушите

Респираторни

Гръден дискомфорт, диспнеа, хипервентилация, болка в гръдната част на гръбначния стълб.

Сърдечно-съдови

Хипотензия, палпитации, тахикардия.

Кожни

Зачервяване, цианоза, хиперхидроза, промени в кожната структура, влагалищен сърбеж.

Общи

Полиартралгия, астения/слабост.

Кръв

Хемолитична анемия, панцитопения, потискане на костния мозък

**4.9. Предозиране**

Няма специална информация относно това, какви мерки трябва да се предприемат при предозиране на TIENAM. Imipenem-cilastatin sodium е хемодиализабилен. Все пак ефектът от тази процедура в случай на предозиране не е напълно проучен.

**5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ****5.1. Фармакодинамични свойства**



**МИКРОБИОЛОГИЯ**

TIENAM е мощен инхибитор на синтеза на бактериалната клетъчна стена и притежава бактерициден ефект срещу голям брой патогенни Грам-положителни и Грам-отрицателни, аеробни и анаеробни микроорганизми.

Активността на TIENAM срещу Грам-отрицателните щамове се сравнява с тази на по-новите цефалоспоринови и пеницилинови с широк спектър на действие, но е единственият антибиотик, притежаващ едновременно с това висока активност срещу Грам-положителните щамове, свързани преди него само с по-рано известните тясноспектърни бета-лактамини антибиотици. Спектърът на действие на TIENAM включва: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, разнородна група от патогенни микроорганизми, обичайно резистентни на други антибиотици.

TIENAM е резистентен на действието на бактериалните бета-лактамази, което съхранява активността му към висок процент микроорганизми, такива като *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., които по начало са резистентни към повечето бета-лактамини антибиотици.

Антибактериалният спектър на TIENAM е по-широк от този на който и да е друг известен антибиотик и всъщност включва всички клинично значими патогенни. Микроорганизмите, срещу които TIENAM е обичайно активен *in vitro*, са следните:

**ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛНИ АЕРОБИ:**

<i>Achromobacter</i> spp.	<i>Brucella melitensis</i>
<i>Acinetobacter</i> spp. (предишната <i>Mima-Herellea</i> )	<i>Campylobacter</i> spp.
<i>Aeromonas hydrophila</i>	<i>Capnocytophaga</i> spp.
<i>Alcaligenes</i> spp.	<i>Citrobacter</i> spp.
<i>Bordetella bronchicanis</i>	<i>Citrobacter diversus</i>
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Bordetella pertussis</i>	<i>Eikenella corrodens</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Enterobacter agglomerans</i>	<i>Proteus</i> spp.
<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Providencia</i> spp.
<i>Haemophilus ducreyi</i>	<i>Providencia alcalifaciens</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> (включително бета-лактамазо продуциращи щамове)	<i>Providencia rettgeri</i> (предишната <i>Proteus rettgeri</i> )
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	<i>Providencia stuartii</i>
<i>Hafnia alvei</i>	<i>Pseudomonas</i> spp.**
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Pseudomonas fluorescens</i>
<i>Klebsiella ozaenae</i>	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas putida</i>
<i>Moraxella</i> spp.	<i>Pseudomonas stutzeri</i>
<i>Morganella morganii</i> (предишния <i>Proteus morganii</i> )	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i> (включително пеницилазо продуциращи щамове)	<i>Salmonella typhi</i>
<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Serratia</i> spp.
<i>Pasteurella</i> spp.	<i>Serratia proteamaculans</i> (предишната <i>Serratia liquefaciens</i> )
<i>Pasteurella multocida</i>	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Plesiomonas shigelloides</i>	<i>Shigella</i> spp.
** <i>Xanthomonas maltophilia</i> (предишната <i>Pseudomonas maltophilia</i> ) и някои щамове на <i>Pseudomonas</i> серация са като цяло резистентни към TIENAM.	<i>Yersinia</i> spp. (предишната <i>Pasteurella</i> )
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>



**ГРАМ-ПОЛОЖИТЕЛНИ АЕРОБИ:**

Bacillus spp. пеницилазо-продуциращи щамове  
 Enterococcus faecalis Staphylococcus saprophyticus  
 Erysipelothrix rhusiopathiae Streptococcus agalactiae  
 Listeria monocytogenes Streptococcus Група С  
 Nocardia spp. Streptococcus Група G  
 Pediococcus spp. Streptococcus pneumoniae  
 Staphylococcus aureus (включително Streptococcus pyogenes  
 пеницилазо-продуциращи щамове) Viridans streptococci (включително алфа и  
 Staphylococcus epidermidis (включително гама хемолитични щамове)  
 Enterococcus faecium и метацилин-резистентните стафилококи не са чувствителни към  
 TIENAM.

**ГРАМ-ОТРИЦАТЕЛНИ АНАЕРОБНИ:**

Bacteroides spp. Porphyromonas asaccharolytica (предишния  
 Bacteroides distasonis Bacteroides asaccharolyticus)  
 Bacteroides fragilis Prevotella bivia (предишния Bacteroides bivius)  
 Bacteroides ovatus Prevotella disiens (предишния Bacteroides  
 Bacteroides thetaiotaomicron disiens)  
 Bacteroides uniformis Prevotella intermedia (предишния Bacteroides  
 Bacteroides vulgatus intermedius)  
 Bilophila wadsworthia Prevotella melaninogenica (предишния  
 Fusobacterium spp. Bacteroides melaninogenicus)  
 Fusobacterium necrophorum Veillonella spp.  
 Fusobacterium nucleatum

**ГРАМ-ПОЛОЖИТЕЛНИ АНАЕРОБНИ:**

Actinomyces spp. Mobiluncus spp.  
 Bifidobacterium spp. Microaerophilic streptococcus  
 Clostridium spp. Peptococcus spp.  
 Clostridium perfringens Peptostreptococcus spp.  
 Eubacterium spp. Propionibacterium spp.(включително P. acnes)  
 Lactobacillus spp.

In vitro тестовете показват, че имипенем действа в синергизъм с аминокликозидните антибиотици срещу някои изолирани щамове Pseudomonas aeruginosa.

**ДРУГИ**

Mycobacterium fortuitum Mycobacterium smegmatis

**ТЕСТ ЗА ЧУВСТВИТЕЛНОСТ\***

При изолирането на конкретен патоген трябва да се проведе тест за чувствителност. Базирайки се на кръвните нива на имипенем, достигнати при хора, са одобрени разграничителни критерии относно имипенем.\*\*

Категория	Диаметър на зоната (mm)	Препоръчвани гранични стойности на MIC (mg/L)
чувствителни	≥ 16	≥4
средни	14-15	8
резистентни	≤13	≤16

\*\*Kirby-Bauer процедура като модифицирана от Националния Комитет за Клинични лабораторни стандарти (NCCLS). Диаметрите на зоната са базирани на резултатите, получени при използването на 10 µg диск имипенем.

\* За специалисти по клинична микробиология

Стандартизираната качествена контролна процедура изисква използването на контролни микроорганизми. Дискът иміренем от 10 µg трябва да даде диаметрите на зони, описани долу за качествени контролни видове.

Организъм	АТСС	Граници на размера на зоната
<i>E. coli</i>	25922	26 - 32 mm
<i>P. aeruginosa</i>	27853	20 - 28 mm

Дилуционните тестове за чувствителност трябва да дадат МІС между нивата, описани долу за качествените контролни видове.

Организъм	АТСС	МІС (µg/mL)
<i>E. coli</i>	25922	0.06 - 0.25
<i>S. aureus</i>	29213	0.015 - 0.06
<i>E. faecalis</i>	29212	0.5 - 2.0
<i>P. aeruginosa</i>	27853	1.0 - 4.0

За анаеробни бактерии, МІС на иміренем може да бъде определен чрез агар или бульонно-дилуционни (включително микродилуционни) техники.

## 5.2. Фармакокинетични свойства.

### Иміренем

При здрави доброволци, интравенозната инфузия на TIENAM над 20 минути води до пикови плазмени нива, вариращи от 12 до 20 µg/mL за доза от 250 mg, от 21 до 58 µg/mL за доза от 500 mg и от 41 до 83 µg/mL за доза от 1000 mg. Средните пикови плазмени нива на иміренем след дози от 250, 500 и 1000 mg са 17, 39, и 66 µg/mL, съответно. При тези дози, плазмените нива на антимикробната активност на иміренем спадат до под 1 µg/mL или по-малко за 4 до 6 часа. Плазмения полуживот на иміренем е един час. Приблизително 70 % от приложения антибиотик се открива непроменен в урината в рамките на 10 часа и не е намерена по-нататъшна уринна екскреция на медикамента. Концентрацията на иміренем в урината достига 10 µg/mL за до 8 часа след доза от 500 mg TIENAM.

Остатъкът от приложената доза се открива в урината като антибактериални неактивни метаболити и фекалната елиминация на иміренем е по същество нула.

Не се открива кумулация на иміренем в плазмата или в урината при режим на лечение с TIENAM, прилаган на всеки 6 часа, при пациенти с нормална бъбречна функция.

Едновременното приложение на TIENAM и probenecid води до минимално повишение на плазмените нива и плазмения полуживот на иміренем. Уринната наличност на активен (неметаболизиран) иміренем се понижава до 60 % от дозата, когато TIENAM се приложи с probenecid.

Когато се прилага самостоятелно, иміренем се метаболизира в бъбреците чрез dehydroreptidase-I. Индивидуалната уринна наличност варира от 5 до 40%, със средна наличност от 15-20% в различни изследвания, като добрата системна наличност и нивата в кръвта не се повлияват от метаболизма в бъбрека.

Свързането на иміренем с човешките серумни протеини е приблизително 20%.

НИВА НА ІМІРЕНЕМ В ТЪКАНИТЕ И В ТЕЛЕСНИТЕ ТЕЧНОСТИ СЛЕД ДОЗА ОТ 1 ГРАМ TIENAM I. V.		
Място	µg/mL или µg/g в тъканите	Примерно време в часове
стъкловидно тяло	3.4	3.5
течности	2.99	2.0
белодробна тъкан	5.6	1.0
хрчка	2.1	1.0



плевра	22.0	1.0
перитонеална кухина	23.9	2.0
жлъчка	5.3	2.25
ЦНС невъзпалени менинги	1.0	4.0
възпалени менинги	2.6	2.0
простатен секрет	0.2	1.0 - 1.5
простатна тъкан	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
интерстициални течности	16.4	1.0
кожа	4.4	1.0
фасция	4.4	1.0

Таблица 6  
Интравенозна концентрация на imipenem  
(µg/mL)

Време	500 mg I.V.
25 мин	45.1
1 час	21.6
2 часа	10.0
4 часа	2.6
6 часа	0.6
12 часа	НО*

\*НО: не е откриваем (< 0.3 µg/mL)

### Cilastatin

Cilastatin е специфичен инхибитор на ензима dehydropeptidase-I и потиска ефективно метаболизма на imipenem, така че едновременното приложение на imipenem и cilastatin позволява да бъдат достигнати терапевтични антибактериални нива на imipenem едновременно в урината и плазмата.

Пиковите плазмени нива на cilastatin след 20 минутна интравенозна инфузия на TIENAM, варират от 21 до 26 µg/mL за доза от 250 mg, от 21 до 55 µg/mL за доза от 500 mg и от 56 до 88 µg/mL за доза от 1000 mg. Средните пикови плазмени нива на cilastatin след дози от 250, 500 и 1000 mg са 22, 42 и 72 µg/mL, съответно. Плазмения полуживот на cilastatin е приблизително един час. Приблизително 70 - 80% от дозата на cilastatin се открива непроменена в урината като майчиния медикамент в рамките на 10 часа от приложението на TIENAM. След това не се появявал cilastatin в урината. Приблизително 10% били намерени като N - acetyl метаболит, който има потискаща активност срещу dehydropeptidase, сравнима с тази на майчиния медикамент. Активността на dehydropeptidase-I в бъбрека се връща към нормалните нива кратко време след елиминирането на cilastatin от кръвното русло.

Едновременното приложение на TIENAM и probenecid удвоява плазменото ниво и полуживот на cilastatin, но няма ефект върху уринната наличност на cilastatin.

Свързването на cilastatin с човешките плазмени протеини е приблизително 40%.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Изследвания върху животни показали, че предизвиканата от imipenem токсичност, като самостоятелна единица, била лимитирана от бъбрека. Нефротоксичността (характеризирана от проксимална тубулна некроза) била открита при зайци и маймуни, получаващи високи дози

imipenem. Заекът е по-чувствителен към нефротоксичния ефект на imipenem отколкото майmunата. Не са открити странични ефекти след 6-месечно приложение на imipenem на плъхове, при нива на дозиране до 180 mg/kg/дневно или при маймуни, даван до 120 mg/kg/дневно.

Не са отбелязани странични действия след интравенозно приложение на cilastatin при плъхове и маймуни при дози до 500 mg/kg/дневно за 14 седмици и пет седмици, съответно. Остри изследвания с cilastatin поддържат извода, че този медикамент е относително нетоксичен. Прилаган подкожно при плъхове 1250 mg/kg/дневно или по-големи дози, била открита много лека до лека проксимална бъбречна тубулна некроза и не е имало промени в другите тъкани. Бъбречната функция останала нормална.

Съвместното приложение на cilastatin и imipenem в съотношение 1:1 предотвратява нефротоксичните ефекти на imipenem при зайци и маймуни дори когато дозата на imipenem била 360 mg/kg/дневно или 180 mg/kg/дневно, съответно (нивата на дозиране, които са нефротоксични, когато се прилагат без cilastatin). Този протективен ефект бил наблюдаван при маймуна през 6-те месеца на съвместно приложение.

Зайци, получаващи <sup>14</sup>C-imipenem, при доза, за която се знае, че причинява проксимална тубулна дегенерация, показва кумулация в тяхната бъбречна кора на два радиомаркирани метаболита на imipenem, отчетени за 8 процента от приложената доза. По-голямата част от радиоактивността била открита като хидролизиран imipenem, продукт на медиацията от DHP-I метаболизъм. Вторият метаболит, кумулиращ в бъбрека, но неоткриваем нито в плазмата, нито в урината, бил идентифициран като cysteine-adduct на imipenem, произведен по път, независим от DHP-I. Нивата на свободен imipenem в кората били по-ниски отколкото тези от всеки от двата метаболита. Съвместното приложение на протективна доза cilastatin води до голяма редукция в нивата на кумулирания хидролизиран imipenem, но не и на cysteine-adduct. Никой от двата метаболита не причинява бъбречно увреждане, когато е прилаган интравенозно на заек във високи дози.

Наличните данни предполагат, че cilastatin предотвратява нефротоксичността на imipenem при животни, като предотвратява навлизането на imipenem в тубулните клетки.

Интравенозната LD<sub>50</sub> на imipenem е по-голяма от 2000 mg/kg за плъх и е приблизително 1500 mg/kg за мишка.

Интравенозната LD<sub>50</sub> на cilastatin sodium е приблизително 5000 mg/kg за плъх и приблизително 8700 mg/kg за мишка.

Интравенозната LD<sub>50</sub> на TIENAM е 1000 mg/kg/дневно за плъх и приблизително 1100 mg/kg/дневно за мишка.

Изследвания за генотоксичност били провеждани с различни бактериални тестове и тестове при бозайници *in vivo* и *in vitro*. Тестовите били: V 79 измерване на клетъчни мутации при бозайници (imipenem, TIENAM), тест на Ames (cilastatin, imipenem), несхематично измерване на ДНК синтеза (TIENAM) и *in vivo* цитогенетичен тест при мишка (TIENAM). Никой от тези тестове не е показал данни за генетични увреди.

Репродуктивни тестове при мъжки и женски плъхове били проведени с TIENAM в дози до 320 mg/kg/дневно. Леко намаление на живото телесно тегло на плода било открито при високо ниво на дозиране. Не били открити други странични действия върху фертилитета, репродуктивната изява, жизнеспособността на плода, растежа и следродовото развитие на малките. Подобно на това не били открити странични действия върху плода или върху лактацията, когато TIENAM бил прилаган на плъхове в късните месеци на бременността.

Изследвания на тератогенността с cilastatin sodium при зайци и плъхове с 10 и 33 пъти по-високи от обикновените човешки дози TIENAM *i.v.* (30 mg/kg/дневно), съответно, непоказали данни за странични действия върху плода. Не са открити данни за тератогенност или странични действия върху следродовия растеж или поведение при плъхове, на които е даван imipenem в дозови нива до 30 пъти обикновената интравенозна доза за хора. Подобно, не били открити данни за странични действия върху плода при тератологични изследвания на зайци с imipenem два пъти обикновената интравенозна доза за хора.

Тератологични изследвания с imipenem - cilastatin sodium при дози до 11 пъти от обикновената интравенозна човешка доза на бременни мишки и плъхове, по време на периода на главната органогенеза, не са открили данни за тератогенност.

Когато imipenem - cilastatin sodium е приложен на бременни зайци в дози, еквивалентни на обикновените човешки дози на интравенозната форма и по-високи, той е причинил загуба на



телесно тегло, диария и майчина смърт. Когато сравними дози от imipenem - cilastatin sodium били дадени на небременни зайци, също така са открити загуба на телесно тегло, диария и смъртни случаи. Тази интолерантност не е различна от тази, наблюдавана при другите бета-лактамни антибиотици при тези видове и вероятно се дължи на промяна на чревната флора. Тератологични изследвания на бременни супомолгус маймуни, на които е даван imipenem - cilastatin sodium в дози 40 mg/kg/дневно (болус интравенозно инжектиране) или 160 mg/kg/дневно (подкожно инжектиране) довело до майчина токсичност, включваща повръщане, безапетитие, загуба на телесно тегло, диария, аборт и смърт в някои случаи. Обратно, не е наблюдавана значима токсичност, когато на небременни супомолгус маймуни били давани дози от imipenem - cilastatin sodium до 180 mg/kg/дневно (подкожно инжектиране). Когато дози от imipenem - cilastatin sodium (приблизително 100 mg/kg/дневно или приблизително 3 пъти обикновената препоръчителна дневна човешка интравенозна доза) били прилагани на бременни маймуни като интравенозна инфузионна порция, която напълно наподобява клиничната употреба при хора, имало минимална майчина нетолерантност (случайно повръщане), не е имало майчина смърт, не е имало данни за тератогенност, но е имало повишение на загубата на ембриони, в сравнение с контролните групи.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества.**

Sodium Bicarbonate – 21.0 mg/флакон за корекция на pH.

### **6.2. Физикохимични несъвместимости**

TIENAM I.V. е химически несъвместим с лактат и не трябва да се приготвя с работен разтвор, съдържащ лактат. TIENAM I.V. обаче, може да бъде приложен през интравенозна система, през която преди това е бил инфузиран лактатен разтвор. TIENAM I.V. не трябва да се смесва и/или да се добавя към други антибиотици.

### **6.3. Срок на годност**

24 месеца

### **6.4. Специални условия за съхранение**

Съхранява се при температура под 25° C.

### **6.5. Вид и съдържание на опаковката**

Първична опаковка: TIENAM се предлага в безцветни стъклени флакони със сива бутилова запушалка и алуминиев обкат.

Вторична опаковка: тарелка, съдържаща 25 флакона

### **6.6. Препоръки при употреба**

Виж 4.2. Дозировка и начин на приложение. Приготвяне на интравенозен разтвор.

## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Бул. "Н. Вапцаров" № 55  
ЕКСПО 2000, ет. 1, източно крило, сектори Б1 и Б2, София  
България

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

20020312

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

03.04.2002 година

**10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

