

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Tienam 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenem monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata.

### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje približno 1,6 mEq natrija v obliki natrijevega hidrogenkarbonata (približno 37,6 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

prašek za raztopino za infundiranje

bel do svetlorumen prašek

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravilo Tienam je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starih 1 leto ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletene intraabdominalne okužbe,
- hude pljučnice, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico, povezano z ventilatorskim zdravljenjem,
- intraportalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Zdravilo Tienam se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

#### Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje zdravila Tienam se nanašajo na količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila Tienam mora temeljiti na vrsti okužbe in ga je treba dajati v enakomerno razdeljenih odmerkih, pri tem pa upoštevati stopnjo občutljivosti patogena (patogenov) in bolnikovo delovanje ledvic (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

#### Odrasli in mladostniki

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\geq 90$  ml/min) so priporočene sheme odmerjanja:

500 mg/500 mg vsakih 6 ur ALI  
1.000 mg/1.000 mg vsakih 8 ur ALI vsakih 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 1.000 mg/1.000 mg vsakih 6 ur.

Zmanjšanje odmerka je potrebno pri očistku kreatinina  $< 90$  ml/min. (glejte preglednico 1).

Največji skupni dnevni odmerek ne sme preseči 4.000 mg/4.000 mg na dan.

#### Okvara ledvic

Določitev zmanjšane odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic:

1. Izbrati je treba skupni dnevni odmerek (tj. 2.000/2.000, 3.000/3.000 ali 4.000/4.000 mg), ki bi običajno ustrezal bolnikom z normalnim delovanjem ledvic.
2. V preglednici 1 izberite ustrezno shemo z zmanjšanim odmerkom glede na bolnikov očistek kreatinina. Za čas infundiranja glejte Način uporabe.

#### *Preglednica 1*

Očistek kreatinina (ml/min):	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 2.000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 3.000 mg/dan	Če je SKUPNI DNEVNI ODMEREK: 4.000 mg/dan
$\geq 90$ (normalno)	500 vsakih 6 ur	1.000 vsakih 8 ur	1.000 vsakih 6 ur
<b>zmanjšanje odmerka (mg) pri bolnikih z okvaro ledvic:</b>			
$< 90 - \geq 60$	400 vsakih 6 ur	500 vsakih 6 ur	750 vsakih 8 ur
$< 60 - \geq 30$	300 vsakih 6 ur	500 vsakih 8 ur	500 vsakih 6 ur
$< 30 - \geq 15$	200 vsakih 6 ur	500 vsakih 12 ur	500 vsakih 12 ur

### Bolniki z očistkom kreatinina < 15 ml/min

Ti bolniki ne smejo dobiti zdravila Tienam, razen če se hemodializa začne v 48 urah.

### Bolniki na hemodializi

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina < 15 ml/min, ki so na dializi, je treba uporabiti priporočeni odmerek za bolnike z očistkom kreatinina 15 do 29 ml/min (glejte preglednico 1).

Imipenem in cilastatin se med hemodializo odstranita iz obtoka. Bolniki morajo dobiti zdravilo Tienam po hemodializi in v 12-urnih presledkih od zaključka hemodialize. Bolnike na dializi, zlasti tiste s sočasno boleznijo osrednjega živčevja, je treba skrbno spremljati. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Tienam priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila Tienam pri bolnikih na peritonealni dializi.

### Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

### Starejša populacija

Pri starejših bolnikih z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

### Pediatrična populacija, starost ≥ 1 leto

Pri pediatričnih bolnikih, starih ≥ 1 leto, je priporočeni odmerek 15/15 ali 25/25 mg/kg/odmerek, uporabljen na 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 25/25 mg/kg vsakih 6 ur.

### Pediatrična populacija, starost < 1 leto

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje pri otrocih, mlajših od 1 leta.

### Pediatrična populacija z okvaro ledvic

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic (kreatinin v serumu > 2 mg/dl). Glejte poglavje 4.4.

### Način uporabe

Zdravilo Tienam je treba pred uporabo pripraviti in nato razredčiti (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Vsak odmerek ≤ 500 mg/500 mg je treba dati v intravenski infuziji v trajanju od 20 do 30 minut. Vsak odmerek > 500 mg/500 mg je treba infundirati v trajanju od 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

### 4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Preobčutljivost na kakšno drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katero koli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. za peniciline ali cefalosporine).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Splošno

Pri izbiri imipenema/cilastatina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost uporabe karbapenemskega protibakterijskega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so izrazitost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje, da zdravilo izberemo za bakterije, odporne na karbapenem.

#### Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih primerih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcij. Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo občutljivosti za več alergenov. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Tienam je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo Tienam, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

#### Jetra

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje hepatotoksičnih učinkov (npr. zvišanja transaminaz, odpovedi jeter in pojava fulminantnega hepatitisa).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

#### Hematologija

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom se lahko pojavi pozitiven rezultat neposrednega ali posrednega Coombsovega testa.

#### Protibakterijski spekter

Protibakterijski spekter imipenema/cilastatina je treba upoštevati predvsem pri smrtno nevarnih stanjih pred uvedbo kakšnega empiričnega zdravljenja. Poleg tega je potrebna previdnost zaradi majhne občutljivosti specifičnih patogenov, povezanih z npr. bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv, za imipenem/cilastatin. Uporaba imipenema/cilastatina ni primerna za zdravljenje teh okužb, razen če je patogen že dokumentiran in je zanj znano, da je občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je/so najverjetnejši patogen/patogeni primeren/primerni za zdravljenje. Sočasna uporaba ustreznega zdravila proti MRSA je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe z MRSA. Sočasna uporaba aminoglikozida je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* (glejte poglavje 4.1).

### Medsebojno delovanje z valprojsko kislino

Sočasna uporaba imipenema/cilastatina in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

### Clostridium difficile

Pri zdravljenju z imipenemom/cilastatinom in z skoraj vsemi drugimi protibakterijskimi zdravili so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranoznem kolitisu, ki sta lahko blaga do smrtno nevarna. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo imipenema/cilastatina ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V poštev pride prenehanje zdravljenja z imipenemom/cilastatinom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

### Meningitis

Zdravilo Tienam ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

### Okvara ledvic

Imipenem/cilastatin se kopičita pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic. Neželeni učinki na osrednje živčevje se lahko pojavijo, če odmerek ni prilagojen delovanju ledvic, glejte poglavji 4.2 in 4.4 "Osrednje živčevje".

### Osrednje živčevje

Poročali so o neželenih učinkih na osrednje živčevje, kot so mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali napadi krčev, zlasti če so bili prekoračeni priporočeni odmerki na podlagi delovanja ledvic in telesne mase. O teh izkušnjah so najpogosteje poročali pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo konvulzij) in/ali slabšim delovanjem ledvic, pri katerih se lahko pojavi kopičenje uporabljenih snovi. Zato je treba še zlasti pri teh bolnikih natančno upoštevati priporočene razporede odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z znano boleznijo, ki jo spremljajo napadi krčev, je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkim simptomom ali napadom krčev pri otrocih z znanimi dejavniki tveganja za napade krčev oz. med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki znižujejo prag za napade krčev.

Če se pojavijo fokalni tremor, mioklonus ali napadi krčev, je bolnike treba nevrološko pregledati in uvesti zdravljenje z antiepileptiki, če ga še ne prejema. Če se simptomi s strani osrednjega živčevja nadaljujejo, je treba odmerek zdravila Tienam zmanjšati ali uporabo zdravila prekiniti.

Bolniki z očistkom kreatinina od  $< 15$  ml/min ne smejo dobiti zdravila Tienam, razen če se hemodializa ne začne v 48 urah. Za bolnike na hemodializi je zdravilo Tienam priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.2).

### Pediatrična populacija

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila Tienam pri otrocih, mlajših od 1 leta, ali pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatinin v serumu  $> 2$  mg/dl). Glejte tudi zgoraj, pod naslovom Osrednje živčevje.

Zdravilo Tienam 500 mg/500 mg vsebuje 37,6 mg (1,6 mEq) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z omejitvijo natrija.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in zdravilo Tienam, so poročali o generaliziranih napadih krčev. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če možna korist odtehta tveganja.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske kisline, ki lahko pade pod terapevtsko območje. Znižanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči neustrezno obvladanje napadov krčev, zato sočasna uporaba imipenema in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva in je treba razmisliti, če ne bi uporabili drugih protibakterijskih ali antiepileptičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

##### **Peroralni antikoagulanti**

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Poročali so o številnih primerih povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protibakterijska zdravila. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv antibiotika na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

Pri sočasni uporabi zdravila Tienam in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bilo zdravilo Tienam uporabljeno s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60 % odmerka. Pri sočasni uporabi zdravila Tienam in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas cilastatina v plazmi podvojila, izločanje cilastatina v urin pa se ni spremenilo.

##### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi imipenema/cilastatina.

Študije pri nosečih opicah so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravilo Tienam naj bi med nosečnostjo uporabili le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

##### Dojenje

Imipenem in cilastatin se v majhni količini izločata v materino mleko. Po peroralni uporabi je absorpcija ene in druge učinkovine majhna. Zato ni verjetno, da bi bil dojenček izpostavljen pomembni količini. Če je ocenjeno, da je uporaba zdravila Tienam nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganje za otroka.

## Plodnost

O možnem vplivu zdravljenja z imipenemom/cilastatinom na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo nobenih podatkov.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene. Vendar lahko nekateri neželeni učinki, povezani s tem zdravilom (kot so halucinacije, omotica, zaspanost in vrtoglavica), pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.8).

### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih preskušanjih pri 1.723 bolnikih, intravensko zdravljenih z imipenemom/cilastatinom, so bili najpogosteje poročani sistemski neželeni učinki, navedeni kot vsaj možno povezani z zdravljenjem, navzea (2,0 %), driska (1,8 %), bruhanje (1,5 %), izpuščaj (0,9 %), zvišana telesna temperatura (0,5 %), hipotenzija (0,4 %), napadi krčev (0,4 %) (glejte poglavje 4.4), omotica (0,3 %), srbenje (0,3 %), urtikarija (0,2 %) in zaspanost (0,2 %). Podobno so bili najpogosteje poročani lokalni neželeni učinki flebitis/tromboflebitis (3,1 %), bolečina ne mestu injiciranja (0,7 %), eritem na mestu injiciranja (0,4 %) in induracija vene (0,2 %). Pogosto so poročali tudi o zvišanju serumskih transaminaz in alkalne fosfataze.

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Učinek</b>
Infekcijske in parazitske bolezni	redki	pseudomembranozni kolitis, kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo redki	gastroenteritis
	pogosti	eozinofilija
	občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	redki zelo redki	agranulocitoza hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	redki	anafilaktične reakcije
Psihiatrične motnje	občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in stanji zmedenosti
Bolezni živčevja	občasni	napadi krčev, mioklonična aktivnost, omotica, zaspanost
	redki	encefalopatija, parestezije, fokalni tremor, motnje okušanja



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Učinek</b>
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	zelo redki neznana redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol agitacija, diskinezija poslabšanje sluha
Srčne bolezni Žilne bolezni	zelo redki zelo redki pogosti občasni zelo redki	vrtočlavinica, tinitus cianoza, tahikardija, palpitacije tromboflebitis hipotenzija zardevanje
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Bolezni prebavil	zelo redki pogosti	dispneja, hiperventilacija, bolečine v žrelu driska, bruhanje, navzea Kaže, da se z zdravilom povezana navzea in/ali bruhanje med zdravljenjem z zdravilom Tienam pogosteje pojavita pri granulopeničnih kot pri negranulopeničnih bolnikih.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	redki zelo redki redki	obarvanje zob in/ali jezika hemoragični kolitis, bolečine v trebuhu, zgaga, glositis, hipertrofija papil na jeziku, močnejše slinjenje odpoved jeter, hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki pogosti občasni redki	fulminantni hepatitis izpuščaj (npr. eksantematozen) urtikarija, srbenje toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, eksfoliativni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva Bolezni sečil	zelo redki zelo redki redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože poliartralgijska, bolečine v torakalni hrbtenici akutna odpoved ledvic, oligurija/anurija, poliurija, obarvanje urina (neškodljivo in se ga ne sme zamenjati za hematurijo) Vlogo zdravila Tienam pri spremembah delovanja ledvic je težko oceniti, ker so bili običajno prisotni dejavniki, ki povečujejo nagnjenost k predrenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo redki občasni	<i>pruritus vulvae</i> zvišana telesna temperatura, lokalne bolečine in zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja
Preiskave	zelo redki pogosti	nelagodje v prsih, astenija/šibkost zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske alkalne fosfataze

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
	občasni	pozitiven neposredni Coombsov test, podaljšan protrombinski čas, znižanje hemoglobina, zvišanje bilirubina v serumu, zvišanje kreatinina v serumu, zvišanje dušika sečnine v krvi

*Pediatrična populacija ( ≥ 3 mesece starosti)*

V študijah pri 178 pediatričnih bolnikih, starih ≥ 3 mesece, so se poročani neželeni učinki skladali s tistimi, o katerih so poročali pri odraslih.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Simptomi prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo, se skladajo s profilom neželenih učinkov; lahko vključujejo napade krčev, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila Tienam ni specifičnih informacij. Imipenem in natrijeva sol cilastatina se odstranita s hemodializo. Vendar uporabnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki. Oznaka ATC: J01D H51

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Tienam vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijevo sol cilastatina v razmerju mase 1:1.

Imipenem (N-formimidoid-tienamicin) je pol-sintezni derivat tienamicina, matične spojine, ki jo izdeluje filamentozna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem deluje baktericidno z zavrtjem sinteze bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na beljakovine, ki vežejo penicilin (PBP).

Natrijeva sol cilastatina je kompetitiven, reverzibilen in specifičen zaviralec dehidropeptidaze-I, ledvičnega encima, ki presnovi in inaktivira imipenem. Ta snov ne deluje protibakterijsko in ne vpliva na protibakterijsko delovanje imipenema.

### Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska protibakterijska zdravila, se je tudi za imipenem pokazalo, da čas, ko koncentracija imipenema presega MIC ( $t > MIC$ ) najboljše kolerira z njegovo učinkovitostjo.

### Mehanizem odpornosti

Odpornost proti imipenemu je lahko posledica:

- Manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšanega nastajanja porinov).
- Imipenem se lahko iz celice aktivno odstranjuje z iztočno črpalko.
- Manjše afinitete penicilin vezavnih beljakovin za imipenem.
- Imipenem je stabilen proti hidrolizi z večino betalaktamaz, vključno s penicilinazami in cefalosporinazami, ki jih tvorijo grampozitivne in gramnegativne bakterije, z izjemo razmeroma redkih betalaktamaz, ki hidrolizirajo karbapeneme. Vrste, odporne proti drugim karbapenemom, so praviloma odporne tudi proti imipenemu. Med imipenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja.

### Mejne vrednosti

Po EUCAST so mejne vrednosti MIC imipenema za ločevanje občutljivih (O) in rezistentnih (R) patogenov naslednje (v 1.1, 27.04.2010):

- *Enterobacteriaceae*<sup>1</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Pseudomonas* spp.<sup>2</sup>:  $O \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Acinetobacter* spp.:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Staphylococcus* spp.<sup>3</sup>: sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za cefoksitin
- *Enterococcus* spp.:  $O \leq 4$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: sklepanje o občutljivosti beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, B, C in G za betalaktame temelji na občutljivosti za penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*<sup>4</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- Drugi streptokoki<sup>4</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Haemophilus influenzae*<sup>4</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Moraxella catarrhalis*<sup>4</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 2$  mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: ni dovolj dokazov, da je *Neisseria gonorrhoeae* primerna za zdravljenje z imipenemom.
- Grampozitivni anaerobi:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Gramnegativni anaerobi:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l
- Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto<sup>5</sup>:  $O \leq 2$  mg/l,  $R > 8$  mg/l

<sup>1</sup> Vrste *Proteus* in *Morganella* veljata za slaba cilja za imipenem.

<sup>2</sup> Mejne vrednosti za *Pseudomonas* so povezane z visokoodmernim pogostim zdravljenjem (1 g na 6 ur).

<sup>3</sup> Sklepanje o občutljivosti stafilokokov za karbapeneme temelji na občutljivosti za cefoksitin.

<sup>4</sup> Sevi z MIC nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti je na takšnih izolatih treba ponoviti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIC nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.

<sup>5</sup> Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Namenjeni sta samo za uporabo pri vrstah, ki niso omenjene v pregledu mejnih vrednosti, vezanih na vrsto ali opombah.

### Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

### **Pogosto občutljive vrste:**

#### **Grampozitivni aerobi:**

*Enterococcus faecalis*  
*Staphylococcus aureus* (občutljiv za meticilin)\*  
*Staphylococcus koagulaza-negativen* (občutljiv za meticilin)  
*Streptococcus agalactiae*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
Skupina *Streptococcus viridans*

#### **Gramnegativni aerobi:**

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

#### **Grampozitivni anaerobi:**

*Clostridium perfringens*\*\*  
*Peptostreptococcus* spp.\*\*

#### **Gramnegativni anaerobi:**

*Bacteroides fragilis*  
*Bacteroides fragilis* skupina  
*Fusobacterium* spp.  
*Porphyromonas asaccharolytica*  
*Prevotella* spp.  
*Veillonella* spp.

### **Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:**

#### **Gramnegativni aerobi:**

*Acinetobacter baumannii*  
*Pseudomonas aeruginosa*

## Inherentno odporne vrste:

### Grampozitivni aerobi:

*Enterococcus faecium*

### Gram negativno aerobes:

Nekateri sevi *Burkholderia cepacia* (prej *Pseudomonas cepacia*)

*Legionella* spp.

*Stenotrophomonas maltophilia* (prej *Xanthomonas maltophilia*, prej *Pseudomonas maltophilia*)

## Drugi:

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Ureoplasma urealyticum*

\*Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti imipenemu/cilastatinu.

\*\* Uporabljene so mejne vrednosti po EUCAST, ki niso vezane na vrsto.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Imipenem

#### *Absorpcija*

Pri zdravih prostovoljcih so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju zdravila Tienam najvišje koncentracije imipenema v plazmi: od 12 do 20 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 41 do 83 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna najvišja koncentracija imipenema v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 17 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 39 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 66 µg/ml. Pri teh odmerkih se plazemska raven imipenema zniža na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah.

#### *Porazdelitev*

Vezava imipenema na beljakovine v človeškem serumu je približno 20 %.

#### *Biotransformacija*

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-I. Individualno pojavljanje v urinu je bilo od 5 do 40 %, povprečno pojavljanje v več študijah pa je bilo od 15 do 20 %.

Cilastatin je specifičen zaviralec encima dehidropeptidaze-I in učinkovito zavre presnovo imipenema; sočasna uporaba imipenema in cilastatina tako omogoča, da imipenem doseže terapevtsko protibakterijsko koncentracijo v urinu in plazmi.

#### *Izločanje*

Plazemski razpolovni čas imipenema je ena ura. Približno 70 % uporabljenega antibiotika se nespremenjenega izloči v urinu v desetih urah; dodatno izločanje imipenema v urinu ni bilo zaznavno. Koncentracija imipenema v urinu je po odmerku 500 mg/500 mg zdravila Tienam presegala 10 µg/ml do osem ur. Preostanek uporabljenega odmerka se je pojavil v urinu v obliki protibakterijsko neaktivnih presnovkov, odstranjevanja imipenema v blatu pa praktično ni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic niso ugotovili kopičenja imipenema v plazmi ali urinu niti med uporabo zdravila Tienam na šest ur.

### Cilastatin

#### *Absorpcija*

Najvišje koncentracije cilastatina v plazmi so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju zdravila Tienam od 21 do 26 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 56 do 88 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna najvišja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 22 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 42 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 72 µg/ml.

#### *Porazdelitev*

Vezava cilastatina na beljakovine v človeškem serumu je približno 40 %.

#### *Biotransformacija in izločanje*

Plazemski razpolovni čas cilastatina je približno ena ura. Približno 70 do 80 % odmerka cilastatina se je v urin izločilo nespremenjenega v obliki cilastatina v 10 urah po uporabi zdravila Tienam. Pozneje se cilastatin v urinu ni več pojavil. Približno 10 % se ga je pojavilo v obliki N-acetilnega presnovka, ki zavira dehidropeptidazo podobno kot cilastatin. Aktivnost dehidropeptidaze-I se je v ledvicah normalizirala kmalu po odstranitvi cilastatina iz krvnega obtoka.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

#### Ledvična insuficienca

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg zdravila Tienam je bila površina pod krivuljo (AUC) imipenema pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1,1-krat večja, z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 1,9-krat večja in s hudo okvaro ledvic (CrCL < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 2,7-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (CrCL > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). AUC cilastatina pa je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic 1,6-krat večja, z zmerno okvaro 2,0-krat večja in s hudo okvaro 6,2-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg zdravila Tienam, uporabljenem 24 ur po hemodializi, je bila AUC imipenema 3,7-krat večja in AUC cilastatina 16,4-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pojavljanje imipenema in cilastatina v urinu, njun ledvični očistek in plazemski očistek se po intravenski uporabi zdravila Tienam z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Jetrna insuficienca

Farmakokinetika imipenema pri bolnikih z insuficienco jeter ni raziskana. Zaradi majhnega obsega presnove imipenema v jetrih ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na njegovo farmakokinetiko. Zato bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

#### Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesece do 14 let) sta bila povprečni očistek (CL) in volumen porazdelitve (V<sub>dss</sub>) imipenema približno 45 % večja kot pri odraslih. AUC za imipenem po

uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 15/15 mg/kg telesne mase je bila pri pediatričnih bolnikih približno za 30 % večja kot izpostavljenost pri odraslih, ki so dobili odmerek 500 mg/500 mg. Z večjim odmerkom je bila izpostavljenost po uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 25/25 mg/kg pri otrocih za 9 % večja kot izpostavljenost odraslih, ki so dobili odmerek 1.000 mg/1.000 mg.

#### Starejša populacija

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 65 do 75 let in z normalnim delovanjem ledvic za njihovo starost) se farmakokinetika enkratnega odmerka zdravila Tienam 500 mg/500 mg, danega intravensko v 20 minutah, sklada s farmakokinetiko oseb z rahlo okvaro ledvic, pri katerih prilagoditev odmerka ni potrebna. Povprečni plazemski razpolovni čas imipenema je bil  $91 \pm 7,0$  minut in cilastatina  $69 \pm 15$  minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina in kopičenja imipenema/cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da so toksični učinki imipenema, uporabljenega samega, omejeni na ledvice. Sočasna uporaba cilastatina in imipenema v razmerju 1:1 je pri kuncih in opicah preprečila nefrotoksične učinke imipenema. Razpoložljivi dokazi kažejo, da cilastatin prepreči nefrotoksičnost, ker prepreči vstop imipenema v celice tubulov.

V teratološki študiji pri nosečih opicah *cynomolgus*, ki so dobivale imipenem/natrijevo sol cilastatina v odmerkih 40/40 mg/kg/dan (bolusna intravenska injekcija), so se pojavili toksični učinki pri materah; obsegali so bruhanje, pomanjkanje apetita, hujšanje, drisko, splav in v nekaterih primerih smrt. Če so odmerke imipenema//natrijeve soli cilastatina (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni običajni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) uporabili pri nosečih opicah *cynomolgus* v intravenski infuziji s hitrostjo, ki posnema klinično uporabo pri človeku, je bila intoleranca mater minimalna (občasno bruhanje), ni bilo maternalnih smrti in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala kombinacije imipenem/cilastatin na živalih ni bilo.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidrogenkarbonat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravilo je kemično inkompatibilno z laktatom in se ga ne sme pripraviti z raztopinami, ki vsebujejo laktat. Lahko pa se ga daje v intravenski sistem, po katerem je infundirana raztopina laktata.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

#### Po pripravi:

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po pripravi (rekonstituciji) zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

20 ml vial iz stekla tipa I

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 1 vialo, 10 vialami in 25 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

#### Priprava:

Vsebino ene viala je treba prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte poglavji 6.2 in 6.3): 0,9 % raztopino natrijevega klorida. V izjemnih primerih, v katerih se zaradi kliničnih razlogov 0,9 % raztopine natrijevega klorida ne more uporabiti, lahko namesto nje uporabite 5 % raztopino glukoze.

Predlagani postopek je, da v vialo dodate približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje.

Dobro pretresite in dobljeno mešanico prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

**OPOZORILO: MEŠANICA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!**

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili popoln prenos vsebine viala v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba pretresati, dokler ni bistra.

Koncentracija imipenema in cilastatina v raztopini, pripravljene po zgoraj opisanem postopku, je približno 5 mg/ml.

Spremembe barve od brezbarvne do rumene ne vplivajo na učinkovitost zdravila.



Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Šmartinska cesta 140  
1000 Ljubljana  
Slovenija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/93/00417/001-003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 19.02.1993  
Datum zadnjega podaljšanja: 03.07.2012

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDIL**

**5. 3. 2018**