

POVZETEK TEMELJNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lenem 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje

Lenem 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lenem 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 250 mg brezvodnega imipenema v obliki 265,1 mg imipenemijskega monohidrata in 250 mg cilastatina v obliki 265,4 mg natrijevega cilastatina.

Ena viala vsebuje tudi 18,7 mg natrija (0,82 mmolov).

Lenem 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

Ena viala vsebuje 500 mg brezvodnega imipenema v obliki 530,2 mg imipenemijskega monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki 530,8 mg natrijevega cilastatina.

Ena viala vsebuje tudi 37,6 mg natrija (1,63 mmolov).

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) raztopina vsebuje 5 mg/ml imipenema in 5 mg/ml cilastatina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

Prašek za raztopino za infundiranje je bel do svetlo rumen prašek.

Pripravljena raztopina je brezbarvna do rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

- zapletenih intraabdominalnih okužb,
- 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 Lenem 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

Priporočeni odmerki zdravila Lenem predstavljajo količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek imipenema/cilastatina je treba določiti glede na vrsto ali resnost okužbe, izolirani patogen/patogene, delovanje ledvic in telesno maso (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in mladostniki

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (kreatininski očistek $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so priporočene sheme odmerjanja:

500 mg/500 mg vsakih 6 ur ALI

1000 mg/1000 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 1000 mg/1000 mg vsakih 6 ur.

Zmanjšanje odmerka je potrebno pri:

- očistku kreatinina $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte preglednico 1) ali

- telesni masi $< 70 \text{ kg}$. Sorazmerni odmerek za bolnike $< 70 \text{ kg}$ se izračuna po naslednji enačbi:

$$\frac{\text{dejanska telesna masa (kg)} \times \text{standardni odmerek}}{70 \text{ (kg)}}$$

Največji skupni dnevni odmerek ne sme preseči 4000 mg/4000 mg na dan.

Okvara ledvic

Določitev zmanjšane odmerka pri odraslih z okvaro delovanja ledvic:

1. Izberite skupni dnevni odmerek (tj. 2000/2000, 3000/3000 ali 4000/4000 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: Zmanjšanje odmerka pri odraslih z okvaro delovanja ledvic in telesno maso ≥ 70 kg *

Skupni dnevni odmerek za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (mg/dan)	Kreatininski očistek (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	odmerek v mg (interval v urah)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Odmerek je treba proporcionalno zmanjšati pri bolnikih s telesno maso < 70 kg. Sorazmerni odmerek za bolnike s telesno maso < 70 kg izračunate tako, da bolnikovo dejansko telesno maso (v kg) delite s 70 kg in pomnožite z ustreznim odmerkom, priporočenim v preglednici 1.

** Če pri bolnikih, ki imajo kreatininski očistek 6 do 20 ml/min/1,73 m², uporabimo 500 mg/500 mg odmerek, lahko s tem povečamo tveganje za pojav epileptičnih napadov.

Bolniki s kreatininskim očistkom ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Tem bolnikom zdravila Lenem ne smemo dajati, razen v primeru, če v 48 urah začnemo s hemodializo.

Bolniki na hemodializi

Za zdravljenje bolnikov, ki imajo kreatininski očistek ≤ 5 ml/min/1,73 m² in so na hemodializi, uporabite priporočila odmerjanja za bolnike s kreatininskim očistkom 6 do 20 ml/min/1,73 m² (glejte preglednico 1).

Tako imipenem kot cilastatin se med hemodializo izločita iz organizma. Bolnik mora dobiti zdravilo Lenem po hemodializi in v 12-urnih časovnih presledkih po koncu te hemodialize. Bolnike na dializi, še posebej tiste z boleznijo osrednjega živčevja, je treba skrbno spremljati. Za bolnike na hemodializi se zdravilo Lenem priporoča samo, kadar korist odtehta morebitno tveganje za epileptične napade (glejte poglavje 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov o uporabi zdravila Lenem pri bolnikih na peritonealni dializi.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro delovanja jeter odmerka ni potrebno prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija, stara ≥ 1 leto

Za pediatrične bolnike, stare ≥ 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, stara <1 leto

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za otroke, mlajše od 1 leta.

Pediatrična populacija z okvaro ledvic

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

Način uporabe

Zdravilo Lenem 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 obliki intravenske infuzije v obdobju 20 do 30 minut. Vsak odmerek > 500 mg/500 mg je treba infundirati v obdobju od 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov.
- Preobčutljivost na katero drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) na katerokoli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. na 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 jakost 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 Lenem 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 Lenem je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

Jetra

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

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom spremljati 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 najverjetnejši patogen (patogeni) primeren 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 Lenem ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

Osrednje živčevje

Poročali so o neželenih učinkih na osrednje živčevje, kot so mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali epileptični napadi, zlasti če so bili prekoračeni priporočeni odmerki, določeni na podlagi delovanja ledvic in telesne mase. O teh izkušnjah so najpogosteje poročali pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo epileptičnih napadov) 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 epileptični napadi, je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

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

Bolnike z žariščnim tremorjem, mioklonusom ali epileptičnimi napadi je treba nevrološko oceniti in jim dajati antiepileptična zdravila, če ta dotlej še niso bila predpisana. Če se simptomi osrednjega živčevja nadaljujejo, je treba odmerek zdravila Lenem zmanjšati ali zdravljenje z njim ustaviti.

Bolniki z očistkom kreatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m² ne smejo prejemati zdravila Lenem, razen v primeru, ko bo hemodializa najpozneje čez 48 ur. Za bolnike na hemodializi je uporaba zdravila Lenem primerna samo, kadar korist odtehta morebitno tveganje za epileptične napade (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična uporaba

Na voljo ni dovolj kliničnih podatkov, na podlagi katerih bi priporočali uporabo zdravila Lenem pri otrocih, mlajših od 1 leta, ali pediatričnih bolnikih z okvaro delovanja ledvic (kreatinin v serumu >2 mg/dl). Glejte tudi zgoraj, pod naslovom Osrednje živčevje.

Zdravilo Lenem 250mg/250 mg vsebuje 18,7 mg natrija (0.82 mEq), kar morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Zdravilo Lenem 500mg/500 mg vsebuje 37,6 mg natrija (1,63 mEq) kar morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Poročali so o generaliziranih epileptičnih napadih pri bolnikih, ki so dobili ganciklovir in imipenem/cilastatin. Teh zdravil se ne sme uporabljati sočasno, razen če morebitna korist odtehta tveganje.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil so poročali o zmanjšanju ravni valprojske kisline, ki lahko pade pod terapevtsko območje. Zmanjšanje ravni valprojske kisline lahko povzroči neustrezno obvladanje epileptičnih napadov, 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 antikoagulantni

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 spremljati INR.

Pri sočasni uporabi imipenema/cilastatina in probenecida sta se raven in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bil imipenem/cilastatin uporabljen s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60% odmerka. Pri sočasni uporabi imipenema/cilastatina in probenecida sta se

raven in razpolovni čas cilastatina v plazmi podvojila, izločanje cilastatina v urin pa se ni spremenilo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustreznih in dobro spremljanih raziskav uporabe imipenema/cilastatina pri nosečnicah ni.

Raziskave na brejih opicah kažejo učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravilo Lenem naj bi med nosečnostjo uporabili le, če morebitna korist odtehta morebitno 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 Lenem nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na morebitno 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 s stroji

Študije o vplivu na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji niso bile izvedene. Vendar pa nekateri neželeni učinki, npr. halucinacije, omotica, somnolenca in vrtoglavica lahko vplivajo na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih pri 1.723 bolnikih, intravensko zdravljenih z imipenemom/cilastatinom, so bili sistemski neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, 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 %), epileptični napadi (0,4 %) (glejte poglavje 4.4), omotica (0,3 %), srbenje (0,3 %), urtikarija (0,2 %) in somnolenca (0,2 %). Podobno so bili najpogosteje poročani lokalni neželeni učinki flebitis/tromboflebitis (3,1 %), bolečina na 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 po prihodu zdravila na trg 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 ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Okužbe in parazitske bolezni	Redki	pseudomembranski kolitis, kandidoza
	Zelo redki	gastroenteritis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Pogosti	eozinofilija
	Občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	Redki	agranulocitoza
	Zelo redki	hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
Bolezni imunskega sistema	Redki	anafilaktične reakcije
Psihiatrične motnje	Občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in zmedenostjo
Bolezni živčevja	Občasni	epileptični napad, mioklonus, omotičnost, somnolenca
	Redki	encefalopatija, parestezija, fokalni tremor, motnje okušanja
	Zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	izguba sluha
	Zelo redki	vertoglavica, tinitus
Srčne bolezni	Zelo redki	cianoza, tahikardija, palpitacije
Žilne bolezni	Pogosti	tromboflebitis
	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	navali vročine
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	dispneja, hiperventilacija, bolečine v žrelu
Bolezni prebavil	Pogosti	driska, bruhanje, navzea Kaže, da se z zdravilom povezana navzea in/ali bruhanje med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom pojavita pogosteje pri bolnikih z granulocitopenijo kot pri bolnikih, ki te bolezni nimajo.
	Redki	obarvanje zob in/ali jezika
	Zelo redki	hemoragični kolitis, bolečine v trebuhu, zgaga, glositis, hipertrofija papil na jeziku, povečano izločanje sline
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	odpoved jeter, hepatitis
	Zelo redki	fulminantni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj (npr. eksantematozni)
	Občasni	urtikarija, pruritus

	Redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis
	Zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema	Zelo redki	poliartralgiija, bolečine v torakalni hrbtenici
Bolezni sečil	Redki	akutna odpoved ledvic, oligurija/anurija, poliurija, obarvanje urina (neškodljivo in se ga ne sme zamenjati za hematurijo) Vlogo imipenema/cilastatina pri spremembah delovanja ledvic je težko oceniti, ker so običajno prisotni faktorji, ki povečujejo nagnjenost k predrenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	pruritus vulvae
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	zvišana telesna temperatura, lokalna bolečina in induracija na mestu vboda, eritem na mestu vboda
	Zelo redki	nelagodje v prsih, astenija/šibkost
Preiskave	Pogosti	zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske alkalne fosfataze
	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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo, se skladajo s profilom neželenih učinkov; lahko vključujejo epileptične napade, konvulzije, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja imipenema/cilastatina ni posebnih podatkov. Imipenem/cilastatin se odstrani s hemodializo. Vendar pa koristnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za sistemsko zdravljenje infekcij, karbapenemski antibiotiki

Oznaka ATC: J01DH51

Mehanizem delovanja

Zdravilo Lenem vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijev cilastatinat v masnem razmerju 1:1.

Imipenem (N-formimidoil-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 penicilin vežoče beljakovine.

Natrijev cilastatinat 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 farmakokinetika/farmakodinamika (FK/FD)

Učinkovitost je v glavnem odvisna od časa nad minimalno inhibitorno koncentracijo (T/MIK) patogena/patogenov, zaradi katerega/katerih se zdravljenje izvaja.

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 vežočih 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 MIK imipenema za ločevanje občutljivih (O) in rezistentnih (R) patogenov naslednje (v 1.1 , 27.04.2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: sklepanje temelji na podlagi občutljivosti na cefoksitin
- *Enterococcus* spp.: S ≤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 na penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Drugi streptokoki⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Ni dovolj dokazov, da je *Neisseria gonorrhoeae* primerna za zdravljenje z imipenemom.
- Gram-pozitivni anaerobi: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gram-negativni anaerobi: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

- Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹Vrsti *Proteus* in *Morganella* veljata za slaba cilja za imipenem.

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

³Sklepanje o občutljivosti stafilokokov na karbapeneme temelji na občutljivosti na cefoksitin.

⁴Sevi z MIK 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 MIK nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.

⁵Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIK 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:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (občutljiv na meticilin)*
<i>Staphylococcus</i> koagulaza-negativen (občutljiv na meticilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Gramnegativni aerobi:
<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>
Grampozitivni anaerobi:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegativni anaerobi:
<i>Bacteroides fragilis</i>

<i>Bacteroides fragilis</i> skupina
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>
Vrste, pri katerih bi pridobljena odpornost lahko predstavljala težavo:
Gramnegativni aerobi:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherentno odporne vrste:
Grampozitivni aerobi:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram negativni aerobi:
<i>Nekateri sevi Burkholderia cepacia (prej Pseudomonas cepacia)</i>
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia (prej Xanthomonas maltophilia, prej Pseudomonas maltophilia)</i>
Drugi:
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* 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

Koncentracija v plazmi

Pri zdravih prostovoljcih so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema največja raven 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 največja raven 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 zmanjša na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah.

Porazdelitev:

Delež imipenema, vezanega na beljakovine v serumu, znaša približno 20 %.

Biotransformacija in izločanje:

Imipenem se v glavnem presnavlja z dehidropeptidazo I v ledvicah. 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 raven v urinu in plazmi.

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 presegala 10 µg/ml v obdobju do osem ur. Preostanek uporabljenega odmerka se je pojavil v urinu v obliki protibakterijsko neaktivnih presnovkov, odstranjevanja imipenema v blatu pa praktično ni bilo.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic niso ugotovili kopičenja imipenema v plazmi ali urinu niti pri režimu dajanja imipenema/cilastatina na šest ur.

Cilastatin

Koncentracije v plazmi

Največje koncentracije cilastatina v plazmi so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju imipenema/cilastatina, 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 največja 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

Delež cilastatina, vezanega na beljakovine v serumu, znaša 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 imipenema/cilastatina. 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.

Insuficienca ledvic:

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg imipenema/cilastatina je bila površina pod krivuljo (AUC) imipenema pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²) 1,1-krat večja, z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30- <50 ml/min/1,73 m²) 1,9-krat večja in s hudo okvaro ledvic (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) 2,7-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (CrCL >80 ml/min/1,73 m²). 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 imipenema/cilastatina 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

imipenema/cilastatina z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Bolnikom z okvaro delovanja ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Insuficienca jeter

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).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesece do 14 let) sta bila povprečni očistek (CL) in volumen porazdelitve (Vdss) 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 1000 mg/1000 mg.

Starejši:

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se 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/natrijev cilastatinat v odmerkih 40/40 mg/kg/dan, uporabljene v bolusni injekciji so se pojavili toksični učinki pri samicah-materah, vključno z bruhanjem, pomanjkanjem teka, hujšanjem, drisko, splavi in v nekaterih primerih smrtjo. Če so imipenem/cilastatin (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni običajni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) pri brejih opicah uporabili v podobnih odmerkih in s podobno hitrostjo intravenskega infundiranja kot med klinično uporabo pri ljudeh, so ugotovili minimalne znake neprenašanja pri samicah-materah, (občasno bruhanje), ni bilo maternalnih smrti in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.6).

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 Lenem je kemijsko nezdružljivo z laktatom, zato se ga ne sme razredčevati s topilom, ki vsebuje laktat. Vendar pa se zdravilo Lenem lahko daje v IV cevne povezave, preko katerih se infundira raztopina laktata. Zdravila Lenem se ne sme mešati ali fizično dodajati drugim antibiotikom.

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

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rekonstituirana raztopina: Za rok uporabnosti in pogoje shranjevanja za uporabo pripravljene (rekonstituirane) raztopine glejte poglavje 6.6.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Zdravilo shranjujte v zunanji ovojnini vse do trenutka neposredno pred uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pogoji shranjevanja pripravljenega zdravila so navedeni v poglavju 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Lenem 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje
Viale (20 ml) iz prozornega stekla razreda I, zaprte z zamaški iz sive bromobutilne gume, zatesnjene s predhodno steriliziranimi snemnimi zaporkami iz aluminija s plastičnim diskom.

Lenem 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje
Viale (20 ml ali 100 ml) iz prozornega stekla razreda I, zaprte z zamaški iz sive bromobutilne gume, zatesnjene s predhodno steriliziranimi snemnimi zaporkami iz aluminija s plastičnim diskom.

1, 5, 10, 20 in 25 vial

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

250 mg/250 mg

Priprava intravenske raztopine

Naslednja preglednica je pripravljena za pomoč pri pripravi zdravila imipenem/cilastatin za intravensko infundiranje.

Jakost	Volumen dodanega topila (ml)	Približna koncentracija imipenema (mg/ml)
imipenem/cilastatin 250 mg/250 mg	50	5

Rekonstitucija 20 ml vial

Vsebino vial je treba raztopiti in prenesti v 50 ml (za 250 mg jakost) ustrezne infuzijske raztopine. Predlagan postopek je, da se v vialo doda približno 10 ml iz ustrezne raztopine za infundiranje (glejte "Kompatibilnost in stabilnost"). Dobro pretresite in nastalo suspenzijo prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: SUSPENZIJA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE.

Postopek ponovite še z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili, da se celotna vsebina vial prenese v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba stresati, dokler ni bistra.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni prišlo do spremembe barve.

Neuporabljeno raztopino in vialo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kompatibilnost in stabilnost

V skladu z dobro klinično in farmacevtsko prakso je treba zdravilo Lenem 250 mg/250 mg prašek za raztopino za infundiranje uporabiti kot sveže pripravljeno raztopino v kateremkoli izmed spodaj navedenih sredstev za razredčevanje.

Raztopine za razredčevanje	Koncentracija [mg/ml]	Čas uporabnosti/pogoji shranjevanja
0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje	5	Rekonstituiran izdelek je treba uporabiti takoj.

500 mg/500 mg

Priprava intravenske raztopine

Naslednja preglednica je pripravljena za pomoč pri pripravi zdravila imipenem/cilastatin za intravensko infundiranje.

Jakost	Volumen dodanega topila (ml)	Približna koncentracija imipenema (mg/ml)
imipenem/cilastatin 500mg/500mg	100	5

Rekonstitucija 20 ml vial

Vsebino vial je treba raztopiti in prenesti v 100 ml primerne raztopine za infundiranje. Predlagan postopek je, da se v vialo doda približno 10 ml iz ustrezne raztopine za infundiranje (glejte "Kompatibilnost in stabilnost"). Dobro pretresite in nastalo suspenzijo prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: SUSPENZIJA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE.

Postopek ponovite še z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili, da se celotna vsebina vial prenese v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba stresati, dokler ni bistra.

Rekonstitucija 100 ml vial

Vsebino vial je treba rekonstituirati s 100 ml primerne raztopine za infundiranje.

Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebuje delcev in da ni prišlo do spremembe barve.

Neuporabljeno raztopino in vialo zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Kompatibilnost in stabilnost

V skladu z dobro klinično in farmacevtsko prakso je treba zdravilo Lenem 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje uporabiti kot sveže pripravljeno raztopino v kateremkoli izmed spodaj navedenih sredstev za razredčevanje.

Raztopina za razredčevanje	Koncentracija [mg/ml]	Čas uporabnosti/ pogoji shranjevanja
0,9 % raztopina natrijevega klorida za injiciranje	5	Rekonstituiran izdelek je treba uporabiti takoj.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-587/12 (250/250 – 1 viala)

5363-I-588/12 (250/250 – 25 vial)

5363-I-589/12 (500/500 – 1 viala)

5363-I-590/12 (500/500 – 25 vial)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

9.3.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.10.2011