

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Miron 500 mg/500 mg prašak za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 500 mg imipenema (u obliku imipenem hidrata) i 500 mg cilastatina (u obliku cilastatinatrija).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: natrij.

Jedna bočica sadrži 37,6 mg (1,6 mmol) natrija (u obliku natrijevog hidrogenkarbonata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za otopinu za infuziju.
(Prašak za infuziju)

Prašak bijele do svijetlo žute boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Miron je indiciran za liječenje sljedećih infekcija u odraslih te djece u dobi od jedne godine i starije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1):

- komplicirane intraabdominalne infekcije
- teška pneumonija koja uključuje bolničku pneumoniju i pneumoniju uzrokovanu umjetnom ventilacijom pluća
- intraportalne i postpartalne infekcije
- komplicirane infekcije mokraćnog sustava
- komplicirane infekcije kože i mekih tkiva

Miron se može koristiti u liječenju bolesnika s neutropenijom i vrućicom za koju se sumnja da je uzrokovana bakterijskom infekcijom.

Liječenje bolesnika s bakterijemijom koja je povezana s bilo kojom od navedenih infekcija, ili se sumnja da je povezana s bilo kojom od gore navedenih infekcija.

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice o pravilnoj primjeni antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza lijeka Miron se odnosi na količinu imipenema/cilastatina koju treba primijeniti.

Dnevnu dozu lijeka Miron potrebno je odrediti prema vrsti infekcije te primijeniti u jednako podijeljenim dozama na temelju stupnja osjetljivosti patogena te funkciji bubrega bolesnika (također

vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

Odrasli i adolescenti

Za bolesnike s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 90 ml/min), preporučeni režimi primjene doza su:

- 500 mg/500 mg svakih 6 sati *ILI*
- 1000 mg/1000 mg svakih 8 sati *ILI* svakih 6 sati

Kod infekcija za koje se sumnja ili je dokazano da su uzrokovane manje osjetljivim sojevima bakterija (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*), kao i kod jako teških infekcija (npr. u bolesnika s neutropenijom i vrućicom) preporučuje se liječenje dozom od 1000 mg/1000 mg svakih 6 sati.

Smanjenje doze je potrebno kada je klirens kreatinina < 90 ml/min (vidjeti *Tablicu 1*).

Maksimalna ukupna dnevna doza ne smije biti veća od 4000 mg/4000 mg dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Da bi se odredila smanjena doza za odrasle osobe s oštećenom funkcijom bubrega:

1. Odabrati ukupnu dnevnu dozu (tj. 2000/2000, 3000/3000 ili 4000/4000 mg) koja je uobičajeno primjenjiva u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega.
2. Na osnovu vrijednosti klirensa kreatinina za pojedinog bolesnika odabrati odgovarajući režim smanjenja doze iz Tablice 1. Za određivanje dužine trajanja infuzije vidjeti „Način primjene“.

Tablica 1

Klirens kreatinina (ml/min) je:	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 2000 mg/dan	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 3000 mg/dan	Ako je UKUPNA DNEVNA DOZA: 4000 mg/dan
≥ 90 (normalno)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
Smanjena doza (mg) za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega:			
$< 90 - \geq 60$	400 q6h	500 q6h	750 q8h
$< 60 - \geq 30$	300 q6h	500 q8h	500 q6h
$< 30 - \geq 15$	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Bolesnici s klirensom kreatinina < 15 ml/min

Ovi bolesnici ne smiju primiti imipenem/cilastatin, osim ako se u njih ne napravi hemodijaliza unutar 48 sati nakon uzimanja lijeka.

Bolesnici na hemodijalizi

Za liječenje bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min, a koji su na dijalizi, treba koristiti preporuke za doziranje za bolesnike s klirensom kreatinina od 15 do 29 ml/min (vidjeti *Tablicu 1*).

I imipenem i cilastatin se uklanjaju iz cirkulacije tijekom hemodijalize. Bolesnik mora primiti imipenem/cilastatin nakon hemodijalize, a zatim u intervalima od 12 sati od kraja te hemodijalize. Bolesnike koji su na dijalizi, a posebno one koji u anamnezi imaju neku bolest središnjeg živčanog sustava (CNS), potrebno je pažljivo nadzirati; za bolesnike koji su na hemodijalizi, primjena kombinacije imipenema/cilastatina se preporučuje samo kada korist liječenja nadilazi potencijalni rizik za pojavu epileptičkog napadaja (vidjeti dio 4.4).

Trenutno nema raspoloživih podataka na temelju kojih bi se primjena imipenema/cilastatina preporučila za bolesnike na peritonealnoj dijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre (vidjeti dio 5.2).

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija ≥ 1 godina starosti

U pedijatrijskih bolesnika u dobi ≥ 1 godina starosti, preporučena doza je 15/15 ili 25/25 mg/kg svakih 6 sati.

Kod infekcija za koje se sumnja ili je potvrđeno da su uzrokovane manje osjetljivim sojevima bakterija (kao što je *Pseudomonas aeruginosa*), kao i kod jako teških infekcija (npr. u bolesnika s neutropenijom i vrućicom) preporučuje se liječenje dozom od 25/25 mg/kg svakih 6 sati.

Pedijatrijska populacija <1 godine starosti

Dostupni klinički podaci nisu dovoljni za preporuku o doziranju u djece mlađe od 1 godine.

Pedijatrijska populacija s oštećenjem funkcije bubrega

Dostupni klinički podaci nisu dovoljni za preporuku o doziranju za pedijatrijske bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (serumski kreatinin > 2 mg/dl). Vidjeti dio 4.4.

Način primjene

Prije primjene, lijek Miron treba rekonstituirati i dodatno razrijediti (vidjeti dijelove 6.2, 6.3 i 6.6). Svaku dozu od ≤ 500 mg/500 mg potrebno je primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 20 do 30 minuta. Svaku dozu > 500 mg/500 mg potrebno je primijeniti infuzijom u trajanju od 40 do 60 minuta. U bolesnika kojima se tijekom infuzije javi mučnina, brzina infuzije se može usporiti.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Preosjetljivost na bilo koji karbapenemski antibiotik.

Teška preosjetljivost (npr. anafilaktička reakcija, teška kožna reakcija) na bilo koji tip beta-laktamskih antibiotika (npr. peniciline ili cefalosporine).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Općenito

Prilikom odabira terapije s imipenemom/cilastatinom, potrebno je za svakog bolesnika razmotriti adekvatnost primjene karbapenemskog antibiotika, na osnovu faktora kao što su težina infekcije, prevalencija rezistencije na druge odgovarajuće antibiotike, kao i rizika od odabira bakterija rezistentnih na karbapeneme.

Preosjetljivost

U bolesnika koji su primali beta-laktamske antibiotike zabilježene su ozbiljne, i u nekim slučajevima fatalne, reakcije preosjetljivosti (anafilaktičke reakcije). Vjerojatnije je da će se ove reakcije pojaviti u bolesnika koji imaju osjetljivost na više alergena u anamnezi. Prije početka liječenja imipenemom/cilastatinom, potrebno je pažljivo ispitati postojanje prethodnih reakcija preosjetljivosti na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge beta-laktamske antibiotike i ostale alergene (vidjeti dio 4.3). Ako dođe do alergijske reakcije na imipenem/cilastatin, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka. Ozbiljne anafilaktičke reakcije zahtijevaju poduzimanje hitnih medicinskih mjera.

Funkcija jetre

Funkcija jetre se mora pažljivo pratiti tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom zbog rizika od pojave hepatotoksičnosti (kao što su povećane vrijednosti transaminaza, zatajenje jetre i fulminantni hepatitis).

Primjena lijeka u bolesnika s bolešću jetre: u bolesnika s postojećim poremećajima jetre potrebno je

nadzirati funkciju jetre tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom. Nije potrebno prilagođavati dozu (vidjeti dio 4.2).

Hematološka ispitivanja

Tijekom liječenja imipenemom/cilastatinom može doći do pojave pozitivnih rezultata direktnog ili indirektnog Coombs-ovog testa.

Antibakterijski spektar

Prije početka empirijskog liječenja, potrebno je uzeti u obzir antibakterijski spektar imipenema/cilastatina, a posebno kada su u pitanju stanja koja ugrožavaju život. Nadalje, potreban je oprez zbog ograničene osjetljivosti određenih patogenih mikroorganizama na imipenem/cilastatin, a koji su povezani s, npr. bakterijskim infekcijama kože i mekih tkiva. Primjena imipenema/cilastatina nije primjerena za liječenje ovih vrsta infekcija, osim ako patogeni mikroorganizam već nije dokumentiran i poznato je da je osjetljiv na lijek ili ako postoji dobro osnovana sumnja da je patogen najvjerojatnije pogodan za liječenje. Kada se sumnja ili je potvrđeno da je MRSA infekcija uključena u odobrene indikacije za primjenu lijeka, može se primijeniti istodobna terapija s odgovarajućim antibiotikom za liječenje infekcija uzrokovanim MRSA. Istodobna primjena s nekim aminoglikozidom može biti indicirana u slučajevima kada se sumnja ili je potvrđeno da je infekcija s *Pseudomonas aeruginosa* uključena u odobrene indikacije za primjenu lijeka (vidjeti dio 4.1).

Interakcija s valproatnom kiselinom

Ne preporučuje se istodobna primjena imipenema/cilastatina i valproatne kiseline/natrijeva valproata (vidjeti dio 4.5).

Clostridium difficile

Kod primjene imipenema/cilastatina, kao i kod primjene gotovo svih ostalih antibiotika, zabilježen je kolitis povezan s primjenom antibiotika i pseudomembranozni kolitis, a po težini mogu biti umjereno jaki do po život opasni. Važno je uzeti u obzir ovu dijagnozu u bolesnika u kojih se pojavi dijareja tijekom ili nakon primjene imipenema/cilastatina (vidjeti dio 4.8). Potrebno je razmotriti prekid liječenja imipenemom/cilastatinom i primjenu specifične terapije za *Clostridium difficile*. Ne smiju se davati lijekovi koji inhibiraju peristaltiku crijeva.

Meningitis

Kombinacija imipenema/cilastatina se ne preporučuje za liječenje meningitisa.

Oštećenje funkcije bubrega

Imipenem-cilastatin se akumuliraju u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Mogu se javiti nuspojave središnjeg živčanog sustava ukoliko se doza ne prilagodi funkciji bubrega, vidjeti dio 4.2 i 4.4 „Središnji živčani sustav“ u ovom poglavlju.

Središnji živčani sustav

Zabilježene su nuspojave središnjeg živčanog sustava kao što su mioklonička aktivnost, stanja konfuzije ili napadaji, osobito kada se prekorače preporučene doze određene na temelju funkcije bubrega i tjelesne težine. Ove nuspojave zabilježene su najčešće u bolesnika s oštećenjem središnjeg živčanog sustava (npr. ozljede mozga ili epileptički napadaji u anamnezi) i/ili u onih s kompromitiranom funkcijom bubrega u kojih može doći do nakupljanja primijenjenog lijeka. Stoga se, posebno u tih bolesnika (vidjeti dio 4.2) potrebno čvrsto pridržavati preporučenih rasporeda doziranja. Antikonvulzivnu terapiju se mora nastaviti u bolesnika za koje je poznato da imaju napadaje.

Posebna pozornost se mora obratiti na neurološke simptome ili napadaje u djece s poznatim faktorima rizika za pojavu epileptičkih napadaja ili u djece koja istodobno primaju terapiju lijekovima koji snižavaju prag za napadaj.

Ako dođe do pojave fokalnog tremora, mioklonusa ili napadaja, mora se procijeniti neurološko stanje bolesnika i primijeniti antikonvulzivnu terapiju, ako već nije uvedena i ranije. Ako simptomi od strane

središnjeg živčanog sustava potraju, dozu imipenema/cilastatina potrebno je smanjiti ili prekinuti liječenje.

Bolesnici s klirensom kreatinina <15 ml/min ne smiju primati imipenem/cilastatin osim ako se unutar 48 sati ne planira hemodijaliza. Za bolesnike na hemodijalizi, primjena kombinacije imipenem/cilastatin preporučuje se samo kada korist prevladava mogući rizik od epileptičkog napadaja (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Klinički podaci na temelju kojih bi se preporučila primjena imipenema/cilastatina u djece mlađe od godinu dana ili u pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (kreatinin u serumu >2 mg/dl) su nedovoljni. Također vidjeti dio „Središnji živčani sustav“.

Natrij

Ovaj lijek sadrži 37,6 mg natrija (1,6 mmol) po bočici, što odgovara 1,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Generalizirani napadaji su zabilježeni u bolesnika koji su primali ganciklovir i imipenem/cilastatin. Ove lijekove se ne smije primjenjivati istodobno osim kada moguća korist od primjene lijeka prevladava rizik.

Prijavljeno je sniženje vrijednosti valproatne kiseline koje je u nekim slučajevima bilo ispod terapijskog raspona pri istodobnoj primjeni valproatne kiseline s karbapenemskim antibioticima. Snižene vrijednosti valproatne kiseline mogu dovesti do neadekvatne kontrole epileptičkih napadaja, stoga se ne preporučuje istodobna primjena imipenema i valproatne kiseline/natrijevog valproata te je potrebno razmotriti primjenu alternativne antibakterijske ili antikonvulzivne terapije (vidjeti dio 4.4).

Oralni antikoagulansi

Istodobna primjena antibiotika i varfarina može pojačati antikoagulantne učinke varfarina. Zabilježeno je dosta slučajeva povećanja antikoagulantnih učinaka oralno primijenjenih antikoagulantnih lijekova, uključujući varfarin, u bolesnika koji su istodobno primali antibakterijske lijekove.

Rizik može biti različit ovisno o vrsti podležće infekcije, dobi i općem stanju bolesnika, tako da je vrlo teško procijeniti koji je doprinos antibiotika povećanju vrijednosti INR-a (međunarodni normalizirani omjer). Preporučuje se praćenje vrijednosti INR-a u redovnim intervalima tijekom i ubrzo nakon istodobne primjene antibiotika i antikoagulantnih lijekova.

Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida je dovela do minimalnog povećanja vrijednosti u plazmi i poluvremena imipenema u plazmi. Kada je imipenem/cilastatin primijenjen zajedno sa probenecidom, prisutnost aktivnog (nemetaboliziranog) imipenema u urinu se smanjila na oko 60% od unesene doze.

Istodobna primjena imipenema/cilastatina i probenecida je dovela do udvostručavanja koncentracija u plazmi i poluvremena cilastatina, ali to nije imalo utjecaj na izlučivanje cilastatina u urinu.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja o primjeni imipenema/cilastatina u trudnica.

Ispitivanja na skotnim majmunicama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik za ljude nije poznat.

Imipenem/cilastatin se smije primjeniti tijekom trudnoće samo ako moguća korist od primjene lijeka

prevladava mogući rizik za fetus.

Dojenje

Imipenem i cilastatin se u malim količinama izlučuju u majčino mlijeko. Nakon oralne primjene dolazi do male apsorpcije obje komponente lijeka. Stoga nije vjerojatno da će dojenče biti izloženo značajnim količinama lijeka. Ako se primjena imipenema/cilastatina smatra nužnom, potrebno je procijeniti korist dojenja za dijete u odnosu na mogući rizik za dijete.

Plodnost

Nema raspoloživih podataka o mogućim učincima imipenema/cilastatina na plodnost u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, postoje neke nuspojave (kao što su halucinacije, omaglica, somnolencija i vrtoglavica) povezane s primjenom ovog lijeka koje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima u nekih bolesnika (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala 1723 bolesnika liječena imipenemom/cilastatinom intravenski, najčešće prijavljene sistemske nuspojave koje bi mogle biti povezane s terapijom bile su mučnina (2,0%), proljev (1,8%), povraćanje (1,5%), osip (0,9%), vrućica (0,5%), hipotenzija (0,4%), epileptički napadaji (0,4%) (vidjeti dio 4.4), omaglica (0,3%), pruritus (0,3%), urtikarija (0,2%), somnolencija (0,2%). Slično, najčešće zabilježene lokalne nuspojave bile su flebitis/tromboflebitis (3,1%), bol na mjestu injekcije (0,7%), eritem na mjestu injekcije (0,4%) i induracija vene (0,2%). Također su često zabilježene povišene vrijednosti serumskih transaminaza i alkalne fosfataze.

Sljedeće nuspojave zabilježene su u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i sljedećim skupinama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) te nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane prema padajućem stupnju ozbiljnosti.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Rijetko	pseudomembranozni kolitis, kandidijaza
	Vrlo rijetko	gastroenteritis
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Često	eozinofilija
	Manje često	pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitoza
	Rijetko	agranulocitoza
	Vrlo rijetko	hemolitička anemija, depresija koštane srži
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	anafilaktičke reakcije
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	psihički poremećaji, uključujući halucinacije i stanja konfuzije
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	napadaji, mioklonička aktivnost, omaglica, somnolencija
	Rijetko	encefalopatija, parestezija, fokalni tremor, promjene osjeta okusa
	Vrlo rijetko	pogoršanje miastenije gravis, glavobolja
	Nepoznato	agitacija, diskinezija
Poremećaji uha i labirinta	Rijetko	gubitak sluha
	Vrlo rijetko	vertigo, tinitus

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Srčani poremećaji	Vrlo rijetko	cijanoza, tahikardija, palpitacije
Krvožilni poremećaji	Često	thromboflebitis
	Manje često	hipotenzija
	Vrlo rijetko	crvenilo uz osjećaj vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Vrlo rijetko	dispneja, hiperventilacija, bol u grlu
Poremećaji probavnog sustava	Često	dijareja, povraćanje, mučnina Izgleda da se mučnina i/ili povraćanje povezuje s uzimanjem lijekova češće javljaju u bolesnika s granulocitopenijom nego u bolesnika koji nemaju granulocitopeniju, a koji se liječe imipenemom/cilastatinom.
	Rijetko	obojenost zuba i/ili jezika
	Vrlo rijetko	hemoragijski kolitis, bolovi u abdomenu, žgaravica, glositis, hipertrofija papila jezika, pojačana salivacija
Poremećaji jetre i žuči	Rijetko	zatajenje jetre, hepatitis
	Vrlo rijetko	fulminantni hepatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip (npr. egzantematozni)
	Manje često	urtikarija, pruritus
	Rijetko	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, ekfolijativni dermatitis
	Vrlo rijetko	hiperhidroza, promjene u teksturi kože
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo rijetko	poliartralgija, bol u torakalnom dijelu kralježnice
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Akutno zatajenje bubrega, oligurija/anurija, poliurija, diskoloracija urina (to je bezazlena pojava i ne treba je miješati s hematurijom). Teško je procijeniti kakva je uloga imipenema/cilastatina u promjenama bubrežne funkcije zbog uobičajenog postojanja predisponirajućih faktora za prerenalnu azotemiju ili za oštećenje bubrežne funkcije.
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Vrlo rijetko	pruritus vulve
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	vrućica, lokalna bol i induracija na mjestu primjene injekcije, eritem na mjestu primjene injekcije
	Vrlo rijetko	osjećaj nelagode u prsima, astenija/slabost
Pretrage	Često	povišene vrijednosti serumskih transaminaza, povišene vrijednosti serumske alkalne fosfataze
	Manje često	pozitivan rezultat direktnog Coombs-ovog testa, produženo protrombinsko vrijeme, snižen hemoglobin, povišene vrijednosti bilirubina u serumu, povišene vrijednosti serumskog kreatinina, povišene vrijednosti ureje u krvi

Pedijatrijska populacija (u odbi od ≥ 3 mjeseca)

U ispitivanjima u 178 pedijatrijskih bolesnika u dobi od ≥ 3 mjeseca, prijavljene nuspojave su bile u skladu s onima prijavljenim u odraslih osoba.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Simptomi predoziranja koji se mogu javiti u skladu su s profilom nuspojava; mogu uključivati

epileptičke napadaje, konfuziju, tremor, mučninu, povraćanje, hipotenziju i bradikardiju. Nema dostupnih specifičnih informacija o liječenju predoziranja imipenemom/cilastatinom. Imipenem i cilastatinatrij mogu se ukloniti hemodijalizom. Međutim, korist tog postupka prilikom predoziranja je nepoznata.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antibiotik za sistemsku primjenu, karbapenemi
ATK oznaka: J01DH51

Mehanizam djelovanja

Ovaj lijek sadrži dvije djelatne tvari: imipenem i cilastatinatrij u masenom omjeru 1:1.

Imipenem, također poznat kao N-formimidoil-tienamicin, je polusintetski derivat tienamicina, izvornog spoja koji proizvodi filamentozna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem pokazuje svoju baktericidnu aktivnost tako što inhibira sintezu staničnog zida Gram-pozitivnih i Gram-negativnih bakterija vezivanjem za penicilin-vezujuće proteine (PVP).

Cilastatinatrij je kompetitivan, reverzibilan i specifičan inhibitor dehidropeptidaze-I, bubrežnog enzima koji metabolizira i inaktivira imipenem. On ne posjeduje intrizičnu antibakterijsku aktivnost i nema utjecaj na antibakterijsko djelovanje imipenema.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Slično drugim beta-laktamskim antibioticima, dokazano je da je vrijeme potrebno da koncentracije imipenema postanu veće od minimalne inhibitorne koncentracije ($T > \text{MIK}$) u najboljoj korelaciji s djelotvornošću lijeka.

Mehanizam rezistencije

Rezistencija na imipenem se može pojaviti zbog nekog od sljedećih razloga:

- Smanjena permeabilnost vanjske membrane Gram-negativnih bakterija (zbog smanjene produkcije porina)
- Smanjen afinitet penicilin-vezujućih proteina za imipenem
- Imipenem je stabilan na hidrolizu većine beta-laktamaza, uključujući penicilinaze i cefalosporinaze, koje proizvode Gram-pozitivne i Gram-negativne bakterije, s izuzetkom relativno rijetkih beta-laktamaza koje hidroliziraju karbapeneme. Bakterije koje su rezistentne na ostale karbapeneme su obično istodobno rezistentne i na imipenem. Ne postoji ukrížena rezistencija između imipenema i lijekova iz grupe kvinolona, aminoglikozida, makrolida i tetraciklina zasnovana na ciljanom mjestu.

Granične vrijednosti

Kriteriji za interpretaciju MIK-a (minimalne inhibitorne koncentracije) za testiranje osjetljivosti utvrdio je Europski odbor za testiranje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (engl. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) za imipenem, a navedeni su ovdje: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Osjetljivost

Prevalencija stečene rezistencije može varirati za određene vrste mikroorganizama prema geografskom području i vremenu i stoga je poželjno da se dobiju lokalne informacije o rezistenciji, a posebno kada je u pitanju liječenje teških infekcija. Ako je potrebno, mora se potražiti savjet stručnjaka u slučajevima kada je lokalna prevalencija rezistencije takva da je korištenje lijeka, makar kod nekih vrsta infekcija, upitno.

<u>Uobičajeno osjetljive vrste:</u>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticilin-osjetljiv)* <i>Staphylococcus koagulaza negativni</i> (meticilin-osjetljiv) <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus viridans</i> skupina
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Citrobacter freundii</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Klebsiella aerogenes</i> (prethodno <i>Enterobacter aerogenes</i>) <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Serratia marcescens</i>
<u>Gram-pozitivni anaerobi:</u> <i>Clostridium perfringens</i> ** <i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<u>Gram-negativni anaerobi:</u> <i>Bacteroides fragilis</i> <i>Bacteroides fragilis</i> skupina <i>Fusobacterium</i> spp. <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <i>Prevotella</i> spp. <i>Veillonella</i> spp.
<u>Vrste za koje stečena rezistencija može predstavljati problem:</u>
<u>Gram-negativni aerobi:</u> <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> kompleks <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<u>Inherentno rezistentne vrste:</u>
<u>Gram-pozitivni aerobi:</u> <i>Enterococcus faecium</i> <u>Gram-negativni aerobi:</u> Neko sojevi <i>Burkholderia cepacia</i> kompleks <i>Legionella</i> spp. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (prethodno <i>Xanthomonas maltophilia</i> , prethodno <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
<u>Ostali:</u>
<i>Chlamydia</i> spp. <i>Chlamydophila</i> spp. <i>Mycoplasma</i> spp. <i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Svi meticilin rezistentni stafilokoki su rezistentni na imipenem/cilastatin.

** Korištena je EUCAST granična vrijednost nevezana na bakterijsku vrstu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Imipenem

Apsorpcija

U zdravih dobrovoljaca, intravenska je infuzija imipenema/cilastatina tijekom 20 minuta rezultirala vršnim razinama imipenema u plazmi od 12 do 20 µg/ml za dozu 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml za dozu 500 mg/500 mg, te od 41 do 83 µg/ml za dozu 1000 mg/1000 mg. Srednje vršne koncentracije imipenema u plazmi bile su 17 µg/ml nakon doze od 250 mg/250 mg, 39 µg/ml nakon doze od 500 mg/500 mg i 66 µg/ml nakon doze od 1000 mg/1000 mg. Pri tim dozama, razine imipenema u plazmi padaju na ispod 1 µg/ml ili manje tijekom četiri do šest sati.

Distribucija

Vezivanje imipenema za proteine plazme je približno 20%.

Biotransformacija

Kada se daje sâm, imipenem se u bubrežima metabolizira djelovanjem enzima dehidropeptidaze-I. Pojedinačni nalazi u urinu sežu od 5 do 40%, uz prosječni nalaz od 15-20% u nekim ispitivanjima.

Cilastatin je specifični inhibitor enzima dehidropeptidaze-I, kojii učinkovito inhibira razgradnju imipenema te na taj način istodobna primjena imipenema i cilastatina dopušta postizanje terapijske i antibakterijske koncentracije imipenema u urinu i u plazmi.

Eliminacija

Poluvrijeme imipenema u plazmi je 1 sat. Približno 70% primijenjenog antibiotika izluči se nepromijenjeno u urinu unutar 10 sati, te se ne može dokazati daljnje izlučivanje imipenema u urinu. Koncentracija imipenema u urinu prelazi 10 µg/ml i do osam sati nakon primjene doze od 500 mg/500 mg imipenema/cilastatina. Ostatak primijenjene doze nađen je u urinu u obliku antibakterijski neaktivnog metabolita, dok je izlučivanje imipenema fecesom gotovo neznatno.

Nakon primjene kombinacije imipenem/cilastatin svakih šest sati u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega nije došlo do nakupljanja imipenema u plazmi ili u urinu.

Cilastatin

Apsorpcija

Vršne razine cilastatina u plazmi, nakon 20 minutne intravenske infuzije imipenema/cilastatina, bile su od 21 do 26 µg/ml za dozu 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml za dozu od 500 mg/500 mg te od 56 do 88 µg/ml za dozu od 1000 mg/1000 mg. Srednje vršne razine cilastatina u plazmi nakon doze 250 mg/250 mg bile su 22 µg/ml, nakon doze od 500 mg/500 mg 42 µg/ml, a nakon doze od 1000 mg/1000 mg 72 µg/ml.

Distribucija

Vezanje cilastatina za proteine plazme je približno 40%.

Biotransformacija i eliminacija

Poluvrijeme cilastatina u plazmi je približno 1 sat. Približno 70-80% doze cilastatina nepromijenjeno je nađeno u urinu kao cilastatin unutar 10 sati nakon primjene imipenem/cilastatina. Nakon toga nije nađena daljnja količina cilastatina u urinu. Približno 10% pronađeno je u obliku N-acetil metabolita, čije je inhibitorno djelovanje na dehidropeptidazu usporedivo s djelovanjem cilastatina. Aktivnost dehidropeptidaze-I u bubrežima se vraća na normalnu vrijednost ubrzo nakon eliminacije cilastatina iz krvotoka.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Insuficijencija bubrega

U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega [klirens kreatinina (CrCL) >80 ml/min/1,73 m²], nakon intravenske primjene jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 250 mg/250 mg bolesnicima s blagim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL 50-80 ml/min/1,73 m²), površina ispod krivulje (AUC) imipenema se povećala 1,1 puta; nakon davanja iste doze bolesnicima s umjerenim oštećenjem

funkcije bubrega ($\text{CrCL } 30\text{--}50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) AUC imipenema se povećala 1,9 puta, a nakon davanja bolesnicima sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ($\text{CrCL } <30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) to povećanje je bilo 2,7 puta. AUC cilastatina se povećala 1,6 puta u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, 2,0 puta u bolesnika sa umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i 6,2 puta u bolesnika sa teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primjene jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 250 mg/250 mg 24 sata nakon hemodijalize, AUC imipenema je bila 3,7 puta veća, a AUC cilastatina se povećala 16,4 puta u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. Nakon intravenske primjene lijeka imipenem/cilastatin količina nađena u urinu, bubrežni klirens i klirens imipenema i cilastatina u plazmi smanjuju se sa smanjenjem bubrežne funkcije. Prilagođavanje doze je nužno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Insuficijencija jetre

Farmakokinetika imipenema u bolesnika s insuficijencijom jetre nije utvrđena. Usljed ograničenog metabolizma imipenema u jetri ne očekuje se da bi njegova farmakokinetika trebala biti izmijenjena u prisustvu oštećenja funkcije jetre. Stoga se ne preporučuje prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2).

Pedijatrijska populacija

Srednja vrijednost klirensa (CL) i volumena distribucije (V_{dss}) imipenema je bila približno 45% veća u pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 3 mjeseca do 14 godina) u usporedbi s odraslim bolesnicima. AUC imipenema nakon primjene imipenema/cilastatina u pedijatrijskih bolesnika u dozi od 15/15 mg/kg tjelesne težine, bila je približno 30% veća nego u odraslih bolesnika nakon primjene doze od 500 mg/500 mg. Kada su u pitanju više doze, izloženost u djece nakon primjene doze imipenema/cilastatina od 25/25 mg/kg tjelesne težine bila je 9% veća nego izloženost u odraslih bolesnika nakon davanja doze od 1000 mg/1000 mg.

Starije osobe

Kod zdravih starijih dobrovoljaca (u dobi od 65 do 75 godina i s normalnom funkcijom bubrega u odnosu na godine starosti), farmakokinetika jednokratne doze lijeka imipenem/cilastatin od 500 mg/500 mg, primijenjene u intravenskoj infuziji u trajanju od 20 minuta, bila je u skladu s farmakokinetikom koja se očekuje u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega, u kojih nije potrebno prilagođavati dozu lijeka. Srednja vrijednost poluvremena imipenema u plazmi je bila $91 \pm 7,0$ minuta, a za cilastatin je ta vrijednost bila 69 ± 15 minuta. Višekratno doziranje nije utjecalo na farmakokinetiku ni imipenema ni cilastatina i nije uočena akumulacija imipenema/cilastatina (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i ispitivanja genotoksičnosti.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da je toksičnost imipenema samog bila ograničena na bubrege. Istodobna primjena cilastatina i imipenema u omjeru 1:1 sprječava nefrotoksične učinke imipemena u zečeva i u majmuna. Raspoloživi podaci ukazuju na to da cilastatin sprječava nefrotoksičnost imipenema time što priječi ulazak imipenema u stanice tubula.

U teratogenim ispitivanjima u gravidnih cynomolgus majmunica kojima je davan imipenem-cilastatinatrij u dozama od 40/40 mg/kg/dan (bolusna intravenska injekcija) dovelo je do toksičnosti kod majki uključujući povraćanje, inapetenciju, gubitak tjelesne težine, proljev, pobačaj i, u nekim slučajevima, smrt. Kad su doze imipenem-cilastatinatrija (približno 100/100 mg/kg/dan ili približno tri puta uobičajena preporučena dnevna intravenska doza za ljude) davane gravidnim cynomolgus majmunicama brzinom intravenske infuzije koja oponaša kliničku primjenu u ljudi, nepodnošljivost lijeka bila je minimalna (povremeno povraćanje), nije bilo slučajeva smrti majke ili dokaza o teratogenom učinku, ali je broj gubitka mladunčadi u odnosu na kontrolnu skupinu bio povećan (vidjeti dio 4.6).

Nisu provedena dugotrajna ispitivanja na životinjama kako bi se utvrdio karcinogeni potencijal imipenema-cilastatina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek kemijski je inkompatibilan s laktatima i ne smije se rekonstituirati s otapalima koji sadrže laktate. Međutim, može se primijeniti putem intravenskog sistema kroz koji je bila primijenjena otopina laktata.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

30 mjeseci

Nakon rekonstitucije:

Nakon rekonstitucije s 0,9%-tnom otopinom NaCl:

Razrijeđene otopine treba odmah upotrijebiti. Vremenski raspon između početka rekonstitucije i završetka intravenske infuzije ne smije biti dulji od dva sata.

Nakon rekonstitucije s 5%-tnom otopinom glukoze:

Razrijeđene otopine treba odmah upotrijebiti. Vremenski raspon između početka rekonstitucije i završetka intravenske infuzije ne smije biti dulji od 1 sata.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Miron je dostupan u bočicama oblikovanim od prozirnog stakla tipa III od 20 ml, koje su zatvorene sivim bromobutilnim gumenim čepom i aluminijskom flip-off kapicom, u pakiranjima koja sadrže 1, 10 i 25 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Svaka bočica je samo za jednokratnu primjenu. Neiskorištenu otopinu bacite.

Rekonstitucija:

Sadržaj svake bočice potrebno je prebaciti u 100 ml odgovarajuće otopine za infuziju (vidjeti dijelove 6.2 i 6.3): 0,9%-tna otopina natrijevog klorida. U iznimnim okolnostima, kada se iz kliničkih razloga ne može koristiti 0,9%-tna otopina natrijevog klorida, može se koristiti 5%-tna otopina glukoze.

Predloženi postupak je da se u bočicu doda približno 10 ml odgovarajuće otopine za infuziju. Dobro protresti i prebaciti potom dobivenu mješavinu u spremnik s otopinom za infuziju.

OPREZ: MJEŠAVINA NIJE ZA DIREKTNU INFUZIJU.

Ponovite postupak s dodatnih 10 ml otopine za infuziju kako bi se osigurao potpuni prijenos sadržaja bočice u infuzijsku otopinu. Dobivenu mješavinu potrebno je promiješati dok ne postane bistra.

Koncentracija rekonstituirane otopine nakon gore opisanog postupka je približno 5 mg/ml i za imipenem i za cilastatin.

Raspon boja, od bezbojne do žute, ne utječe na djelotvornost lijeka.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Medochemie Ltd
1-10 Constantinoupoleos street
3011 Limassol
Cipar

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-829520059

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA

08.08.2025. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/