

Příloha III

Souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace

Poznámka: Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace je verzí platnou v době rozhodnutí Komise.

Po rozhodnutí Komise aktualizují příslušné orgány členského státu, ve spolupráci s referenčním členským státem, údaje o přípravku tak, jak je požadováno. Tento souhrn údajů o přípravku, označení na obalu a příbalová informace nemusí tudíž nevyhnutelně představovat aktuální znění.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

TIENAM 500 mg/500 mg i.v.
prášek pro přípravu infuzního roztoku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natrium odpovídající cilastatinum 500 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje hydrogenuhličitan sodný odpovídající přibližně 1,6 mEq sodíku (přibližně 37,6 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu infuzního roztoku.

Bílý až světle žlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek TIENAM je indikován k léčbě následujících infekcí u dospělých a dětí ve věku 1 rok a více (viz body 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominální infekce
- těžká pneumonie včetně nozokomiální pneumonie a pneumonie související s umělou ventilací
- infekce vzniklé při a po porodu
- komplikované infekce močových cest
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání

Přípravek TIENAM lze používat při léčení neutropenických pacientů s horečkou při podezření na bakteriální infekci.

Léčba pacientů s bakterémií, která se vyskytuje v souvislosti s výše uvedenými infekcemi nebo při podezření na souvislost s nimi.

Je nutno přihlížet k oficiálním místním pokynům o správném používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkovací doporučení k přípravku TIENAM představují množství imipenemu/cilastatinu, které má být podáno.

Denní dávka přípravku TIENAM se řídí typem a závažností infekce, izolovaným patogenem (izolovanými patogeny), renálními funkcemi pacienta a tělesnou hmotností (viz také bod 4.4 a 5.1).

Dospělí a dospívající

U pacientů s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu >70 ml/min/1,73 m²) jsou doporučené dávkovací režimy následující:

500 /500 mg každých 6 hodin NEBO

1000 /1000 mg každých 8 hodin NEBO každých 6 hodin

Doporučuje se, aby infekce, u nichž je podezření nebo u nichž bylo prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (jako je *Pseudomonas aeruginosa*), a velmi těžké infekce (např. u neutropenických pacientů s horečkou) byly léčeny dávkou 1000 /1000 mg podávanou každých 6 hodin.

Snížení dávky je nezbytné pokud:

- je clearance kreatininu ≤ 70 ml/min/1,73 m² (viz Tabulka 1) nebo
- tělesná hmotnost je < 70 kg. Poměrná dávka pro pacienty s tělesnou hmotností < 70 kg se vypočítá pomocí následujícího vzorce:

$$\frac{\text{Pacientova skutečná hmotnost (kg) } 70 \times \text{standardní dávka}}{70 \text{ (kg)}}$$

Maximální celková denní dávka nesmí přesáhnout 4000 /4000 mg/den.

Porucha funkce ledvin

Stanovení snížené dávky pro dospělé s porušenou funkcí ledvin:

1. musí se vybrat celková denní dávka (tj. 2000 /2000 , 3000 /3000 nebo 4000 /4000 mg), která by se obvykle použila u pacientů s normální funkcí ledvin.
2. z Tabulky 1 se zvolí příslušný snížený dávkovací režim podle clearance kreatininu pacienta. Ohledně dob infuze viz Způsob podání.

Tabulka 1: snížená dávka u dospělých s poruchou funkce ledvin a tělesnou hmotností ≥ 70 kg*

Celková denní dávka u pacientů s normální funkcí ledvin (mg/den)	Clearance kreatininu (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
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)**

* U pacientů s tělesnou hmotností < 70 kg se musí provést další, přímo úměrné snížení podané dávky. Přímo úměrné snížení dávky u pacientů < 70 kg by se mělo vypočítat tak, že se skutečná hmotnost pacienta (v kg) vydělí 70 a vynásobí příslušnou dávkou pro danou indikaci doporučenou v Tabulce 1.

** Pokud se u pacientů s clearance kreatininu 6 až 20 ml/min/1,73 m² používá dávka 500 mg/500 mg, může být zvýšeno riziko vzniku křečí.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Těmto pacientům se přípravek TIENAM nesmí podávat, ledaže by byla do 48 hodin zavedena hemodialýza.

Pacienti na hemodialýze

Při léčení pacientů s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m², kteří podstupují dialýzu, použijte dávkovací doporučení pro pacienty s clearance kreatininu 6 až 20 ml/min/1,73 m² (viz Tabulka 1).

Jak imipenem, tak cilastatin se z oběhu během hemodialýzy odstraní. Pacientovi se přípravek TIENAM musí podávat po hemodialýze a ve 12hodinových intervalech načasovaných po skončení hemodialýzy. Dialyzovaní pacienti, zvláště pacienti se základní chorobou centrálního nervového systému, musí být

pečlivě sledování; pacientům na hemodialýze se přípravek TIENAM doporučuje pouze pokud přínosy převáží nad potenciálním rizikem křečí (viz bod 4.4).

V současnosti nejsou k dispozici odpovídající údaje pro doporučení použití přípravku TIENAM u pacientů na peritoneální dialýze.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater se úprava dávky nedoporučuje (viz bod 5.2).

Starší populace

U starších pacientů s normální funkcí ledvin není úprava dávky potřebná (viz bod 5.2).

Pediatriká populace ≥ 1 rok věku

U pediatrických pacientů ≥ 1 rok věku je doporučená dávka 15/15 nebo 25/25 mg/kg/dávku podávaná každých 6 hodin.

Doporučuje se, aby infekce, u nichž je podezření nebo u nichž bylo prokázáno, že jsou způsobeny méně citlivými druhy bakterií (jako je *Pseudomonas aeruginosa*), a velmi těžké infekce (např. u neutropenických pacientů s horečkou) byly léčeny dávkou 25/25 mg/kg podávanou každých 6 hodin.

Pediatriká populace < 1 rok věku

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u dětí mladších 1 roku věku.

Pediatriká populace s poruchou funkce ledvin

Klinická data nepostačují k doporučení dávkování u pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin > 2 mg/dl). Viz bod 4.4.

Způsob podání

Přípravek TIENAM je nutno před podáním rekonstituovat a dále naředit (viz body 6.2, 6.3 a 6.6). Každou dávku ≤ 500 mg/500 mg je nutno podat intravenózní infuzí trvající 20 až 30 minut. Každou dávku > 500 mg/500 mg je nutno infundovat 40 až 60 minut. U pacientů, u kterých se vyvine během infuze nauzea, může být rychlost infuze snížena.

4.3 Kontraindikace

- Přecitlivělost na léčivé látky nebo kteroukoli z pomocných látek
- Přecitlivělost na jakékoli jiné karbapenemové antibiotikum
- Těžká přecitlivělost (např. anafylaktická reakce, těžká kožní reakce) na jakékoli jiné betalaktamové antibiotikum (např. peniciliny nebo cefalosporiny).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obecně

Při volbě kombinace imipenem/cilastatin k léčbě individuálního pacienta je nutno vzít v potaz vhodnost použití karbapenemového antibiotika, a to na základě faktorů, jako je závažnost infekce, prevalence rezistence na jiné vhodné antibakteriální látky a riziko volby v případě bakterií rezistentních na karbapenem.

Přecitlivělost

U pacientů léčených betalaktamy byly hlášeny závažné a někdy fatální hypersenzitivní (anafylaktické) reakce. Tyto reakce jsou pravděpodobnější u jedinců přecitlivělostí na vícečetné alergeny v anamnéze. Před zahájením léčby přípravkem TIENAM je nutno pečlivě vyšetřit předchozí hypersenzitivní reakce na peniciliny, cefalosporiny, další betalaktamy a jiné alergeny (viz bod 4.3). Pokud se alergická reakce na

přípravek TIENAM objeví, léčbu ihned ukončete. **Závažné anafylaktické reakce vyžadují okamžitou naléhavou péči.**

Funkce jater

Během léčby kombinací imipenem/cilastatin je nutno pečlivě sledovat funkce jater, a to kvůli riziku hepatotoxicity (jako jsou zvýšení transamináz, selhání jater a fulminantní hepatitida).

Použití u pacientů s chorobou jater: u pacientů se stávajícími poruchami jater je nutno během léčby kombinací imipenem/cilastatin sledovat jaterní funkce. Úprava dávkování není nutná (viz bod 4.2).

Hematologie

Během léčby kombinací imipenem/cilastatin se může objevit pozitivní přímý nebo nepřímý Coombsův test.

Antibakteriální spektrum

Před zahájením jakékoli empirické léčby je nutno vzít v potaz antibakteriální spektrum kombinace imipenem/cilastatin, zejména u život ohrožujících stavů. Dále je s ohledem na omezenou citlivost specifických patogenů spojovaných s např. bakteriálními infekcemi kůže a měkkých tkání na kombinaci imipenem/cilastatin nutno postupovat opatrně. Použití kombinace imipenem/cilastatin není vhodné k léčbě těchto typů infekcí, ledaže by o patogenu již bylo doloženo a bylo o něm známo, že je citlivý nebo pokud existuje velmi silné podezření, že nejpravděpodobnější patogen(y) bude (budou) k léčbě vhodné. Pokud je ve schválených indikacích podezření na infekci MRSA nebo pokud je taková infekce prokázána, může být indikováno současné použití vhodné látky působící proti MRSA. Pokud je ve schválených indikacích podezření na infekci *Pseudomonas aeruginosa* nebo pokud je taková infekce prokázána, může být indikováno současné použití aminoglykosidu (viz bod 4.1).

Interakce s kyselinou valproovou

Současné podávání imipenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Clostridium difficile

U kombinace imipenem/cilastatin a téměř u všech jiných antibakteriálních látek byla hlášena s antibiotiky související kolitida a pseudomembranózní kolitida, která může být mírná až život ohrožující. Tuto diagnózu je nutno zvažovat u pacientů, u kterých se během nebo po použití kombinace imipenem/cilastatin objeví průjem (viz bod 4.8). Je nutno zvážit vysazení léčby kombinací imipenem/cilastatin a podávání specifické léčby *Clostridium difficile*. Léčivé přípravky inhibující peristaltiku se nesmějí podávat.

Meningitida

Přípravek TIENAM se nedoporučuje k léčbě meningitidy.

Centrální nervový systém

Byly hlášeny nežádoucí účinky na CNS, jako myoklonická aktivita, stavy zmatenosti nebo křeče, zejména když bylo překročeno dávkování stanovené podle stavu ledvinných funkcí a tělesné hmotnosti. Tyto příhody byly nejčastěji hlášeny u pacientů s poruchami CNS (např. mozkové léze nebo záchvaty v anamnéze) a/nebo s poruchou ledvinných funkcí, u nichž by mohlo dojít ke kumulaci podaných látek. Proto je třeba trvat na přesném dodržování doporučeného dávkovacího schématu, zejména u těchto pacientů (viz bod 4.2). Antikonvulzivní terapie u pacientů se známým výskytem záchvatu křečí musí pokračovat.

Zvláštní pozornost je nutno věnovat neurologickým symptomům nebo konvulzím u dětí se známými rizikovými faktory záchvatů nebo u dětí současně léčených léčivými přípravky snižujícími práh vzniku křečí.

Jestliže se vyskytne fokální třes, myoklonus nebo křeče, musí být pacient neurologicky vyšetřen a zahájena antikonvulzivní terapie, pokud již nebyla započata dříve. Jestliže CNS příznaky pokračují, dávka přípravku TIENAM musí být snížena nebo podávání přerušeno.

Pacienti s clearance kreatininu ≤ 5 ml/min/1,73 m² nesmějí přípravek TIENAM dostávat, ledaže by byli do 48 hodin dialyzováni. Pro pacienty na hemodialýze se přípravek TIENAM doporučuje pouze v případech, když očekávaný prospěch převažuje nad možným rizikem záchvatů (viz bod 4.2).

Pediatrické použití

Údaje z klinických hodnocení nejsou pro doporučení přípravku TIENAM u dětí mladších než 1 rok nebo u dětí s poruchou funkce ledvin (sérový kreatinin >2 mg/dl) dostačující. Viz také výše v části

Centrální nervový systém.

Přípravek TIENAM 500 mg/500 mg obsahuje 37,6 mg sodíku (1,6 mEq), což je nutno vzít v úvahu u pacientů s řízenou sodíkovou dietou.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U pacientů, kteří dostávali ganciklovir a přípravek TIENAM, byly popsány generalizované křeče. Pokud možný přínos nepřevažuje nad riziky, nesmí být tyto látky užívány současně.

Při podávání kyseliny valproové současně s karbapenemy byla hlášena snížení hladin kyseliny valproové, které mohou klesnout pod terapeutické rozmezí. Snížení hladin kyseliny valproové může vést k nedostatečné kontrole záchvatů; proto se současné podávání imipenemu a kyseliny valproové/valproátu sodného nedoporučuje a je třeba zvážit alternativní antibakteriální nebo antikonvulzivní léčbu (viz. bod 4.4).

Perorální antikoagulancia

Současné podávání antibiotik s warfarinem může zesílit jeho antikoagulační účinky.

Existuje řada hlášení o zesílení antikoagulačních účinků perorálních antikoagulancií, včetně warfarinu, u pacientů současně léčených antibakteriálními látkami. Riziko se může lišit podle základní infekce, věku a celkového stavu pacienta, takže příspěvek antibiotika ke zvýšení INR (international normalised ratio) se těžko hodnotí. Doporučuje se, aby INR bylo během podávání antibiotika spolu s perorálním antikoagulanciem sledováno často.

Současné podávání přípravku TIENAM a probenecidu vedlo k minimálnímu zvýšení plasmatických hladin a plasmatického poločasu imipenemu. Pokud se přípravek TIENAM podával současně s probenecidem, snížil se výtěžek aktivního (nemetabolizovaného) imipenemu z moči na přibližně 60 % dávky. Současné podávání přípravku TIENAM a probenecidu zdvojnásobovalo plasmatické hladiny a biologický poločas cilastatinu, nemělo však žádný vliv na výtěžek cilastatinu z moči.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Ohledně použití kombinace imipenem/cilastatin u těhotných žen žádné odpovídající a dobře kontrolované studie nejsou k dispozici.

Studie na březích opicích prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek TIENAM se v těhotenství smí používat pouze pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

Imipenem a cilastatin se v malých množstvích vylučují do mateřského mléka. Po perorálním podání se obě sloučeniny absorbují jen málo. Proto není pravděpodobné, že by bylo dítě vystaveno působení významných množství. Pokud se používání přípravku TIENAM považuje za nezbytné, musí být prospěch kojení vážen proti možnému riziku pro dítě.

Fertilita

Ohledně potenciálních účinků léčby kombinací imipenem/cilastatin na fertilitu mužů nebo fertilitu žen nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie účinků na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Existují však některé nežádoucí účinky (jako jsou halucinace, točení hlavy, ospalost a vertigo) tohoto přípravku, které mohou schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje ovlivnit (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

V klinických hodnoceních na 1 723 pacientech léčených kombinací imipenem/cilastatin podávanou intravenózně byly nejčastěji hlášenými systémovými nežádoucími účinky hlášenými jako přinejmenším pravděpodobně související s léčbou nauzea (2,0 %), průjem (1,8 %), zvracení (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horečka (0,5 %), hypotenze (0,4 %), záchvaty křečí (0,4 %) (viz bod 4.4), točení hlavy (0,3 %), svědění (0,3 %), kopřivka (0,2 %), ospalost (0,2 %). Obdobně byly nejčastěji hlášenými lokálními nežádoucími účinky flebitida/tromboflebitida (3,1 %), bolest v místě injekce (0,7 %), zarudnutí v místě injekce (0,4 %) a zduření žíly (0,2 %). Často jsou rovněž hlášena zvýšení sérových transamináz a alkalické fosfatázy.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při klinických hodnoceních nebo po uvedení přípravku na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Četnost	Příhoda
Infekce a infestace	Vzácné	pseudomembranózní kolitida, kandidóza
	Velmi vzácné	gastroenteritida
Poruchy krve a lymfatického systému	Časté	eosinofilie
	Méně časté	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytóza
	Vzácné	agranulocytóza
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné	hemolytická anémie, útlum kostní dřeně
	Vzácné	anafylaktické reakce
Psychiatrické poruchy	Méně časté	psychické poruchy včetně halucinací a stavů zmatenosti
Poruchy nervového systému	Méně časté	záchvaty křečí, myoklonická aktivita, točení hlavy, ospalost
	Vzácné	encefalopatie, parestézie, fokální tremor, změny vnímání chutí
Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné	zhoršení myastenie gravis, bolesti hlavy
	Vzácné	ztráty sluchu
	Velmi vzácné	vertigo, tinnitus

Třída orgánových systémů	Četnost	Příhoda
Srdeční poruchy	Velmi vzácné	cyanóza, tachykardie, palpitace
Cévní poruchy	Časté	tromboflebitida
	Méně časté	hypotenze
	Velmi vzácné	zarudnutí
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné	dušnost, hyperventilace, bolest v hltanu
Gastrointestinální poruchy	Časté	průjem, zvracení, nauzea Nauzea a/nebo zvracení související s léčivým přípravkem se při léčení přípravkem TIENAM zdá se vyskytují častěji u pacientů s granulocytopenií, než u pacientů bez granulocytopenie
	Vzácné	skvrny na zubech a/nebo jazyku
	Velmi vzácné	hemoragická kolitida, bolesti břicha, pálení žáhy, glossitida, hypertrofie jazykových papil, zvýšená tvorba slin
Poruchy jater a žlučových cest	Vzácné	selhání jater, hepatitida
	Velmi vzácné	fulminantní hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	vyrážka (např. exantematózní)
	Méně časté	kopřivka, svědění
	Vzácné	toxická epidermální nekrolýza, angioedém, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, exfoliativní dermatitida
	Velmi vzácné	hyperhydróza, změny textury kůže
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi vzácné	polyartralgie, bolest v hrudní páteři
Poruchy ledvin a močových cest	Vzácné	akutní selhání ledvin, oligurie/anurie, polyurie, změny barvy moči (neškodné, nezaměňovat s hematurií) Role přípravku TIENAM při vzniku změny renálních funkcí se těžko hodnotí, protože obvykle byly přítomny faktory predisponující k prerenální azotemii nebo ke zhoršení funkcí ledvin.
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Velmi vzácné	pruritus vulvae
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	horečka, lokální bolesti a zduření v místě injekce, erytém v místě injekce
	Velmi vzácné	pocit nepohody na hrudi, asténie/slabost
Vyšetření	Časté	zvýšení sérových transamináz, zvýšení sérové alkalické fosfatázy
	Méně časté	Pozitivní přímý Coombsův test, prodloužený protrombinový čas, pokles hemoglobinu, zvýšení sérového bilirubinu, zvýšení sérového kreatininu, zvýšení dusíku močoviny v krvi

Pediatrické (□3 měsíce věku)

Ve studiích na 178 pediatrických pacientech ≥ 3 měsíců věku byly hlášené nežádoucí účinky konzistentní s nežádoucími účinky hlášenými u dospělých.

4.9 Předávkování

Symptomy předávkování, které se mohou objevit, jsou konzistentní s profilem nežádoucích účinků; mohou zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, třes, nauzeu, zvracení, hypotenzi, bradykardii. O léčbě předávkování přípravkem TIENAM nejsou k dispozici žádné specifické informace. Kombinace imipenem-sodná sůl cilastatinu je dialyzovatelná. Užitečnost tohoto postupu při předávkování však není známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální látky k systémovému použití, karbapenemy, ATC kód: J01D H51

Mechanismus účinku

Přípravek TIENAM sestává ze dvou složek: imipenemu a sodné soli cilastatinu v hmotnostním poměru 1:1.

Imipenem, rovněž označovaný jako N-formimidoylthienamycin, je semisyntetickým derivátem thienamycinu, což je mateřská sloučenina vytvářená vláknitou bakterií *Streptomyces cattleya*.

Imipenem vykazuje svou baktericidní aktivitu inhibováním syntézy buněčné stěny grampozitivních a gramnegativních bakterií prostřednictvím vazby na proteiny vážící penicilin (PBPs).

Sodná sůl cilastatinu je kompativním, reverzibilním a specifickým inhibitorem dehydropeptidázy-I, což je enzym vyskytující se v ledvinách, který metabolizuje a inaktivuje imipenem. Nemá vnitřní antibakteriální aktivitu a neovlivňuje antibakteriální aktivitu imipenemu.

Vztah farmakokinetiky a farmakodynamiky

Podobně jako u jiných betalaktamových antibiotik bylo u imipenemu prokázáno s jeho účinností nejlépe koreluje doba, kdy jeho koncentrace přesahují MIC ($T > MIC$).

Mechanismus rezistence

Rezistence vůči imipenemu může být způsobena následujícími faktory:

- **snížená permeabilita vnější membrány gramnegativních bakterií (v důsledku snížené tvorby porinů)**
- imipenem může být aktivně z buňky odstraňován efluxní pumpou.
- snížená afinita PBPs k imipenemu
- **imipenem je stabilní vůči hydrolýze většinou betalaktamáz, včetně penicilináz a cefalosporináz produkovaných grampozitivními a gramnegativními bakteriemi, s výjimkou relativně vzácných karbapenem hydrolyzujících betalaktamáz. Druhy odolné vůči jiným karbapenemům obecně vykazují korezistenci vůči imipenemu. Neexistuje žádná zkřížená rezistence mezi imipenemem a látkami z chinolonové, aminoglykosidové, makrolidové a tetracyklinové třídy.**

Limitní koncentrace

Limitní hodnoty MIC dle EUCAST pro imipenem k odlišení citlivých (S) patogenů od patogenů rezistentních (R) jsou následující (v 1,1 2010-04-27):

- *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: odvozeno z citlivosti na cefoxitin
- *Enterococcus* spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: citlivost betahemolytických *streptokoků* skupin A, B, C a G na betalaktamy je odvozena z citlivosti na penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Other streptococci⁴: 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*: k tomu, že *Neisseria gonorrhoeae* je dobrým cílem léčby imipenemem není dostatek důkazů.
- Grampozitivní anaeroby: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gramnegativní anaeroby: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Limitní koncentrace bez ohledu na druhy⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ Má se za to, že *Proteus* a *Morganella species* nejsou pro imipenem vhodnými cíly.

² Limitní koncentrace pro *Pseudomonas* se týkají léčby ve vysokých, často podávaných dávkách (1 g každých 6 hodin).

³ Citlivost stafylokoků na karbapenemy je odvozena z citlivosti na methicilin.

⁴ Kmeny s hodnotami MIC vyššími, než jsou limitní hodnoty S/I jsou vzácné nebo dosud nebyly hlášeny. Identifikace a testy mikrobiální citlivosti na jakémkoli takovém izolátu musí být opakovány a pokud se výsledek potvrdí, musí se izolát poslat do referenční laboratoře. Dokud u potvrzených izolátů s MIC nad platnou limitní hodnotou rezistence nejsou k dispozici důkazy ohledně klinické odpovědi, musí se hlásit jako rezistentní.

⁵ Limitní koncentrace bez ohledu na druhy byly stanoveny hlavně na základě údajů o vztahu farmakodynamiky a farmakokinetiky a nejsou závislé na rozložení MIC u specifických druhů. Použijí se pouze u druhů, které nejsou uvedeny v přehledu limitních koncentrací vztažených k jednotlivým druhům nebo v poznámkách.

Citlivost

Prevalence získané rezistence se může u zvolených druhů lišit podle místa a v čase, přičemž žádoucí jsou místní informace o rezistenci, zejména při léčení těžkých infekcí. V případě potřeby je nutno vyhledat radu experta, pokud je místní prevalence rezistence taková, že využitelnost léčiva je přinejmenším u některých typů infekce sporná.

Běžně citlivé druhy:
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (citlivý na methicilin)*
<i>Staphylococcus coaguláza negativní</i> (citlivý na methicilin)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Skupina <i>Streptococcus viridans</i>
Gramnegativní aeroby:
<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>

Běžně citlivé druhy:
Grampozitivní anaeroby:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegativní anaeroby:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Skupina <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Druhy, u kterých může být problémem získaná rezistence:
Gramnegativní aeroby:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Vrozeně rezistentní druhy:
Grampozitivní aeroby:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativní aeroby:
Některé kmeny <i>Burkholderia cepacia</i> (dříve <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (dříve <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dříve <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Další:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

*Všechny stafylokoky rezistentní na methicilin jsou rezistentní na imipenem/cilastatin.

**Je použita limitní koncentrace bez ohledu na druhy EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Imipenem

Plasmatické koncentrace

U normálních dobrovolníků vedla intravenózní infuze přípravku TIENAM podaná během 20 minut k maximálním plasmatickým koncentracím imipenemu v rozmezí od 12 do 20 µg/ml při dávce 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml při dávce 500 mg/500 mg a od 41 do 83 µg/ml při dávce 1000 mg/1000 mg. Maximální plasmatické koncentrace imipenemu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1000 mg/1000 mg byly 17, 39, respektive 66 µg/ml. Při těchto dávkách plasmatické hladiny imipenemu klesnou pod 1 µg/ml nebo méně za 4 až 6 hodin.

Distribuce

Vazba imipenemu na lidské sérové proteiny je přibližně 20 %.

Biotransformace a eliminace

Pokud se podává samotný, metabolizuje se imipenem v ledvinách dehydropeptidázou-I. Individuální výtěžky z moči se v několika studiích pohybovaly od 5 do 40 %, přičemž průměrný výtěžek byl v několika studiích 15 až 20 %.

Cilastatin je specifickým inhibitorem enzymu dehydropeptidáza-I, který účinně inhibuje metabolizaci imipenemu, takže současné podávání imipenemu a cilastatinu umožňuje dosahovat terapeutických antibakteriálních hladin imipenemu jak v moči, tak v plasmě.

Plasmatický poločas imipenemu byl jedna hodina. Přibližně 70 % podaného antibiotika bylo zjištěno v nezměněné formě v moči během 10 hodin, přičemž žádné další vylučování imipenemu do moči nebylo detekovatelné. Koncentrace imipenemu v moči přesahovaly 10 µg/ml po dobu až osmi hodin po podání dávky 500 mg/500 mg přípravku TIENAM. Zbytek podané dávky byl zachycen v moči jako antibakteriálně inaktivní metabolity, přičemž vylučování imipenemu do stolice bylo v podstatě nulové.

Při režimech podávání přípravku TIENAM každých 6 hodin pacientům s normální funkcí ledvin nebyla pozorována žádná akumulace imipenemu v plasmě ani moči.

Cilastatin

Plasmatické koncentrace

Maximální plasmatické hladiny cilastatinu, po 20minutové intravenózní infuzi přípravku TIENAM, se pohybovaly od 21 do 26 µg/ml při dávce 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml při dávce 500 mg/500 mg a od 56 do 88 µg/ml při dávce 1000 mg/1000 mg. Střední hodnota plasmatických hladin cilastatinu po dávkách 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1000 mg/1000 mg byly 22, 42, respektive 72 µg/ml.

Distribuce

Vazba cilastatinu na lidské sérové proteiny je přibližně 40 %.

Biotransformace a eliminace

Plasmatický poločas cilastatinu je přibližně jedna hodina. Asi 70 až 80 % dávky cilastatinu bylo zjištěno v moči v nezměněné formě jako cilastatin během 10 hodin po podání přípravku TIENAM. Poté se v moči již žádný cilastatin neobjevil. Přibližně 10 % bylo zjištěno ve formě N-acetyl metabolitu, který má inhibiční aktivitu vůči dehydropeptidáze srovnatelnou s aktivitou cilastatinu. Aktivita dehydropeptidázy-I v ledvinách se vrátila na normální hladiny krátce po eliminaci cilastatinu z krevního řečiště.

Renální nedostatečnost

Po jediné intravenózní dávce 250 mg/250 mg přípravku TIENAM, se AUC imipenemu u jedinců s mírnou (clearance kreatininu (CrCL) 50 až 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (CrCL 30 až <50 ml/min/1,73 m²) a těžkou (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) poruchou funkce ledvin zvýšily 1,1; 1,9-; respektive 2,7krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin a AUC cilastatinu se u jedinců s mírnou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin zvýšily 1,6; 2,0-, respektive 6,2krát v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Po jediné intravenózní dávce 250 mg/250 mg přípravku TIENAM podané 24 hodin po hemodialýze byly hodnoty AUC imipenemu a cilastatinu 3,7-, respektive 16,4krát vyšší v porovnání se subjekty s normální funkcí ledvin. Výtěžek z moči, renální clearance a plasmatická clearance imipenemu a cilastatinu po intravenózním podání přípravku TIENAM klesaly s klesající renální funkcí. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nezbytná úprava dávky (viz bod 4.2).

Nedostatečnost funkce jater

Farmakokinetika imipenemu u pacientů s nedostatečnou funkcí jater nebyla stanovena. V důsledku omezeného jaterního metabolismu imipenemu se nepředpokládá, že by jeho farmakokinetika byla poruchou funkce jater ovlivněna. Proto se u pacientů s poruchou funkce jater žádná úprava dávky nedoporučuje (viz bod 4.2).

Pediatričtí pacienti

Průměrná clearance (CL) a distribuční objem (V_{dss}) imipenemu byly u pediatrických pacientů (3 měsíce až 14 let) v porovnání s dospělými přibližně o 45 % vyšší. AUC imipenemu po podání kombinace imipenem/cilastatin v dávce 15/15 mg/kg tělesné hmotnosti pediatrickým pacientům byla přibližně o 30 % vyšší, než expozice u dospělých, kterým se podala dávka 500 /500 mg. Při vyšší dávce byla expozice po

podání kombinace imipenem/cilastatin v dávce 25/25 mg/kg dětem o 9 % vyšší v porovnání s expozicí u dospělých, kterým byla podána dávka 1000 /1000 mg.

Starší pacienti

U starších zdravých dobrovolníků (ve věku 65 až 75 let s normální funkcí ledvin vzhledem k věku) byla farmakokinetika jediné dávky přípravku TIENAM 500 mg/500 mg podané intravenózně za 20 minut konzistentní s farmakokinetikou předpokládanou u subjektů s mírnou poruchou funkce ledvin, u kterých se změna dávky nepovažuje za nezbytnou. Střední hodnota biologického poločasu imipenemu a cilastatinu byla $91 \pm 7,0$, respektive 69 ± 15 minut. Opakované podání nemělo na farmakokinetiku ani imipenemu, ani cilastatinu vliv, přičemž žádná akumulace imipenemu/cilastatinu nebyla pozorována (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje založené na studiích toxicity opakovaných dávek a genotoxicity neodhalily žádné specifické riziko pro lidi.

Studie na zvířatech ukázaly, že toxicita navozená imipenemem, jako jedinou látkou, byla omezena na ledviny. Současné podávání cilastatinu s imipenemem v poměru 1:1 zabránilo u králíků a opic vzniku nefrotoxických účinků. Dostupné důkazy naznačují, že cilastatin blokuje nefrotoxicitu tím, že brání vstupu imipenemu do tubulárních buněk.

Teratologická studie na březích makacích rodu cynomolgus, kterým byla podávána kombinace imipenem-sodná sůl cilastatinu v dávkách 40 mg/kg/den (bolusová intravenózní injekce) vedla k toxicitě pro matku, včetně krvácení, nechutenství, úbytku na váze, průjmu a v některých případech úhynu. Pokud byly březím makakům rodu cynomolgus podávány dávky kombinace imipenem-sodná sůl cilastatinu (přibližně 100 /100 mg/kg/den neboli přibližně 3násobek obvyklé doporučené denní intravenózní dávky u lidí) rychlostí intravenózní infuze, která napodobovala klinické použití u lidí, byla intolerance matek minimální (občasné zvracení), nedošlo k žádnému úhynu matek, nebyly žádné důkazy teratogenity, ale v porovnání s kontrolními skupinami došlo ke zvýšení ztráty embryí (viz bod 4.6).

Dlouhodobé studie na zvířatech s cílem vyhodnotit karcinogenní potenciál kombinace imipenem-cilastatin nebyly provedeny.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek je chemicky inkompatibilní s laktátem a ředidly obsahujícími laktát se rekonstituovat nesmí. Lze jej však podávat do i.v. systému, kterým se infunduje laktátový roztok.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci:

Naředěné roztoky se musí použít ihned. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Podmínky uchování rekonstituovaného léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

20ml injekční lahvičky ze skla typu I.

Tento léčivý přípravek se dodává v baleních po 1 injekční lahvičce, 10 injekčních lahvičkách a 25 injekčních lahvičkách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce:

Obsah injekční lahvičky se musí přenést do 100 ml příhodného infuzního roztoku (viz bod 6.2 a 6.3): 0,9% roztok chloridu sodného. Za výjimečných okolností, kdy nelze z klinických důvodů použít 0,9% roztok chloridu sodného, lze místo toho použít 5% roztok glukózy.

Navržený postup zahrnuje přidání přibližně 10 ml příhodného infuzního roztoku do injekční lahvičky. Dobře protřepejte a vzniklou směs přeneste do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SMĚS NENÍ URČENA K PŘÍMÉ INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuze, aby se zajistil úplný přenos obsahu injekční lahvičky do infuzního roztoku. Výsledná směs se musí protřepávat dokud nebude čirá.

Koncentrace rekonstituovaného roztoku po výše uvedené proceduře je přibližně 5 mg/ml jak u imipenemu, tak u cilastatinu.

Změny barvy, od bezbarvé do žluté, nemají na potenci přípravku vliv.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.,
Haarlem,
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

15/104/87-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE:

27.1.1987/28.3.2007

DATUM REVIZE TEXTU: DD/MM/YYYY

OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

TIENAM 500 mg/500 mg i.v.
prášek pro přípravu infuzního roztoku

Imipenemum/cilastatinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje: imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natrium odpovídající cilastatinum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydrogenuhličitan sodný (E500)

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu infuzního roztoku
1 injekční lahvička
10 injekčních lahviček
25 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní použití po rekonstituci.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C

Po rekonstituci: naředěné roztoky se musí použít ihned. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Merck Sharp & Dohme B.V.,
Haarlem,
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

15/104/87-A/C

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.arže

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplň se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

TIENAM 500 mg/500 mg i.v.
prášek pro přípravu infuzního roztoku
imipenemum/cilastatinum
intravenózní použití

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje: 500 mg imipenemum a 500 mg cilastatinum.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Hydrogenuhličitan sodný (E500)

4. LÉKOVÁ FORMA A VELIKOST BALENÍ

Prášek pro přípravu infuzního roztoku

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
K jednorázovému intravenóznímu použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOSAH A DOHLED DĚTÍ

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C

Po rekonstituci: spotřebujte do 2 hodin. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Sharp & Dohme B.V.,
Haarlem,
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

15/104/87-A/C

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

[Doplní se národní údaje]

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

PŘÍBALOVÁ INFORMACE

PŘÍBALOVÁ INFORMACE: INFORMACE PRO UŽIVATELE

TIENAM 500 mg/500 mg i.v.
Prášek pro přípravu infuzního roztoku
(Imipenemum monohydricum a cilastatinum natrium)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se ošetřujícího lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné příznaky jako Vy.
- Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to ošetřujícímu lékaři nebo lékárníkovi.

V příbalové informaci naleznete:

1. Co je přípravek TIENAM a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek TIENAM používat
3. Jak se přípravek TIENAM používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek TIENAM uchovávat
6. Další informace

1. CO JE PŘÍPRAVEK TIENAM A K ČEMU SE POUŽÍVÁ

Přípravek TIENAM patří do skupiny léků nazývaných karbapenemová antibiotika. Účinně působí proti širokému spektru bakterií (choroboplodných zárodků), které způsobují infekce různých částí těla u dospělých a dětí ve věku 1 rok a starších.

Léčba

Ošetřující lékař Vám přípravek TIENAM předepsal protože máte jeden (nebo více) z následujících typů infekce:

- komplikované infekce břicha
- infekce postihující plíce (pneumonie)
- infekce, které můžete získat během porodu nebo po porodu
- komplikované infekce močových cest
- infekce kostí
- komplikované infekce kůže a měkkých tkání

Přípravek TIENAM lze používat při léčení pacientů s nízkým počtem bílých krvinek, kteří mají horečku, u níž je podezření, že je důsledkem bakteriální infekce.

Přípravek TIENAM lze používat při léčení bakteriálních infekcí krve, které mohou být spojeny s výše uvedeným typem infekce.

2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE PŘÍPRAVEK TIENAM POUŽÍVAT

Nepoužívejte přípravek TIENAM

- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na imipenem, cilastatin nebo na kteroukoli další složku přípravku TIENAM
- jestliže jste alergický/á (přecitlivělý/á) na jiná antibiotika, jako jsou peniciliny, cefalosporiny nebo karbapenemy

Zvláštní opatrnosti při použití přípravku TIENAM je zapotřebí

Informujte svého lékaře o jakýchkoli zdravotních potížích, které máte nebo jste v minulosti měl/a, včetně:

- alergií na jakýkoli léčivý přípravek, včetně antibiotik (náhlé, život ohrožující alergické reakce vyžadují okamžité lékařské ošetření)
- kolitidy nebo jiné gastrointestinální choroby
- jakéhokoli onemocnění nervového systému, jako je lokalizovaný třes nebo epileptické záchvaty
- potíží s ledvinami nebo močovým ústrojím.

Svého lékaře informujte, jestliže užíváte léky nazývané kyselina valproová nebo sodná sůl valproátu (viz **Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky** dále).

Děti

Přípravek TIENAM se nedoporučuje u dětí mladších než 1 rok nebo u dětí s problémy s ledvinami.

Vzájemné působení s dalšími léčivými přípravky

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte gancyklovir, který se používá k léčení některých virových infekcí.

Svého lékaře rovněž informujte pokud užíváte kyselinu valproovou nebo valproát sodný (používají se k léčení epilepsie, bipolární poruchy, migrény nebo schizofrenie) nebo jakýkoli lék na ředění krve, jako je warfarin.

Váš lékař rozhodne, zda máte přípravek TIENAM v kombinaci s těmito léky užívat.

Těhotenství a kojení

Je důležité, abyste předtím, než dostanete přípravek TIENAM svého lékaře informovala, že jste těhotná nebo že otěhotnění plánujete. Přípravek TIENAM nebyl na těhotných ženách hodnocen. Přípravek TIENAM se nesmí během těhotenství používat, ledaže by Váš lékař rozhodl, že potenciální přínos převažuje na potenciálním rizikem pro plod.

Je důležité, abyste předtím, než dostanete přípravek TIENAM svého lékaře informovala, že kojíte nebo že kojit hodláte. Malá množství tohoto léku mohou projít do mateřského mléka, což může mít na dítě vliv. Proto Váš lékař rozhodne, zda máte během kojení přípravek TIENAM užívat.

Poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Existují určité nežádoucí účinky spojené s tímto přípravkem (jako je vidění, slyšení nebo cítění nepřítomných věcí, točení hlavy, ospalost a pocit otáčení), které mohou ovlivnit schopnost některých pacientů řídit nebo obsluhovat stroje (viz bod 4).

Důležité informace o některých složkách přípravku TIENAM

Tento léčivý přípravek obsahuje přibližně 1,6 mEq (přibližně 37,6 mg) sodíku na 500mg dávku, což je nutno vzít v potaz u pacientů na řízené sodíkové dietě.

3. JAK SE PŘÍPRAVEK TIENAM POUŽÍVÁ

Přípravek TIENAM bude připravovat a podávat lékař nebo jiný zdravotnický personál. Váš lékař určí, kolik přípravku TIENAM potřebujete.

Dospělí a dospívající

Obvyklá dávka přípravku TIENAM u dospělých a dospívajících je 500 mg/500 mg každých 6 hodin nebo 1 000 mg/1000 mg každých 6 nebo 8 hodin. Pokud máte problémy s ledvinami nebo vážíte méně než 70 kg, může Váš lékař dávku snížit.

Děti

Obvyklá dávka u dětí ve věku 1 rok a starších je 15/15 až 25/25 mg/kg/dávka každých 6 hodin. Přípravek TIENAM se nedoporučuje u dětí mladších než 1 rok věku a u dětí s problémy s ledvinami.

Způsob podání

Přípravek TIENAM se podává intravenózně (do žíly) po dobu 20 až 30 minut u dávky $\leq 500/500$ mg nebo 40 až 60 minut u dávek $>500/500$ mg.

Jestliže jste užil/a více přípravku TIENAM, než jste měl

Príznaky předávkování mohou zahrnovat záchvaty křečí, zmatenost, třesy, pocit nevolnosti, zvracení, nízký krevní tlak a pomalý srdeční tep. Máte-li obavu, že Vám mohlo být podáno příliš velké množství přípravku TIENAM, obraťte se ihned na svého lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl/a použít přípravek TIENAM

Máte-li obavu, že Vám mohla být vynechána dávka, obraťte se ihned na svého lékaře nebo jiného zdravotníka.

Nezdvojujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal/a používat přípravek TIENAM

Přípravek TIENAM nepřestávejte používat dokud Vám k tomu nedá pokyn Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Podobně jako všechny léky, může mít i přípravek TIENAM nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Četnost možných nežádoucích účinků uvedených dále je definována za použití následující zvyklosti:

- velmi časté: postihují více než 1 uživatele z 10
- časté: postihují 1 až 10 uživatelů ze 100
- méně časté: postihují 1 až 10 uživatelů z 1 000
- vzácné: postihují 1 až 10 uživatelů z 10 000
- velmi vzácné: postihují méně než 1 uživatele z 10 000
- není známo: četnost nelze z dostupných údajů určit

Časté

- Pocit nevolnosti, zvracení, průjem. Pocit nevolnosti a zvracení se vyskytují častěji u pacientů s nízkým počtem bílých krvinek
- Otok a zarudnutí kolem žíly, která je mimořádně citlivá na dotek
- Vyrážka
- Abnormální funkce jater zjištěná krevními testy
- Zvýšení počtu některých bílých krvinek

Méně časté

- Místní zarudnutí kůže
- Místní bolest a tvorba pevné zduřeniny v místě injekce
- Svědění kůže
- Kopřivka
- Horečka
- Poruchy krve postihující buněčnou složku krve a obvykle zjištěné krevními testy (symptomy mohou být únava, bledá kůže a dlouhotrvající modřiny po poranění)
- Abnormální funkce ledvin, jater a krve zjištěné krevními testy
- Třesy a nekontrolovatelné záškuby svalů
- Epileptické záchvaty
- Psychické poruchy (jako jsou prudké změny nálady a narušený úsudek)
- Vidění, slyšení nebo pociťování něčeho, co zde není (halucinace)
- Zmatenost
- Točení hlavy, ospalost
- Nízký krevní tlak

Vzácné

- Alergické reakce včetně vyrážky, otoku obličeje, rtů, jazyka a/nebo hrdla (s potížemi s dýcháním nebo polykáním) a/nebo nízký krevní tlak. **Pokud se objeví tyto nežádoucí účinky během nebo po použití přípravku TIENAM, musíte tento lék vysadit a ihned se obrátit na svého lékaře.**
- Olupování kůže (toxická epidermální nekrolýza)
- Těžké kožní reakce (Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme)
- Těžká kožní vyrážka s olupováním kůže a vypadáváním vlasů/ochlupení (exfoliativní dermatitida)
- Houbové infekce (kandidóza)
- Skvrny na zubech a/nebo jazyku
- Zánět tlustého střeva (kolitida) s těžkým průjmem
- Poruchy vnímání chuti

- Neschopnost jater normálně fungovat
- Zánět jater
- Neschopnost ledvin normálně fungovat
- Změny množství moči, změny barvy moči
- Nemoci mozku, pocit lechtání (mravenčení), lokalizovaný třes
- Ztráta sluchu

Velmi vzácné

- Těžká ztráta funkce jater v důsledku zánětu (fulminantní hepatitida)
- Zánět žaludku nebo střev (gastroenteritida)
- Zánět střev s krvavým průjmem (hemoragická kolitida)
- Červený oteklý jazyk, nadměrný růst normálních výstupků na jazyku, který jazyku dává chlupatý vzhled, pálení žáhy, bolesti v krku, zvýšená tvorba slin
- Bolesti žaludku
- Pocit otáčení (vertigo), bolesti hlavy
- Zvonění v uších (tinnitus)
- Bolesti v několika kloubech, slabost
- Nepravidelný tep, silný nebo rychlý tep
- Pocit nepohody na hrudi, potíže s dýcháním, abnormálně rychlé a povrchní dýchání, bolesti v horní části páteře
- Zarudnutí, modravé zbarvení obličeje a rtů, změny textury kůže, nadměrné pocení
- Svědění vulvy u žen
- Změny počtu krvinek
- Zhoršení vzácné nemoci spojené se svalovou slabostí (zhoršení myastenie gravis)

Pokud se kterýkoli z nežádoucích účinků vyskytne v závažné míře, nebo pokud si všimnete jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci, prosím, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

5. JAK PŘÍPRAVEK TIENAM UCHOVÁVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek TIENAM nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na nádobce. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Po rekonstituci:

Naředěné roztoky se musí použít ihned. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

Rekonstituovaný roztok chraňte před mrazem.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co přípravek TIENAM obsahuje

- Léčivými látkami jsou imipenemum a cilastatinum. Jedna injekční lahvička obsahuje imipenemum monohydricum odpovídající imipenemum 500 mg a cilastatinum natrium odpovídající cilastatinum 500 mg.
- Pomocnou látkou je hydrogenuhličitan sodný.

Jak přípravek TIENAM vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek TIENAM je bílý až světle žlutý prášek pro přípravu infuzního roztoku ve skleněné injekční lahvičce. Velikosti balení 1, 10 nebo 25 injekčních lahviček. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Merck Sharp & Dohme B.V.,
Haarlem,
Nizozemsko

Tento léčivý přípravek byl registrován v členských státech EHP pod následujícími názvy:

Rakousko: Zienam
Belgie: Tienam
Bulharsko: Tienam
Česká republika: Tienam
Estonsko: TIENAM I.V.
Finsko: TIENAM
Francie: TIENAM
Německo: ZIENAM
Řecko: Primaxin
Maďarsko: Tienam
Island: Tienam
Irsko: Primaxin IV
Itálie: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Lotyšsko: TIENAM I.V.
Litva: TIENAM I.V.
Lucembursko: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nizozemsko: TIENAM I.V.
Norsko: Tienam
Polsko: TIENAM
Portugalsko: Tienam IV
Rumunsko: TIENAM IV
Slovenská republika: TIENAM i.v.
Slovinsko: CONET
Španělsko: TIENAM IV
Švédsko: Tienam
Velká Británie: Primaxin IV

Tato příbalová informace byla naposledy schválena : MM/YYYY

Následující informace je určena pouze pro zdravotnické pracovníky:

Injekční lahvička je určena pouze k jednorázovému použití.

Rekonstituce:

Obsah injekční lahvičky se musí přenést do 100 ml příhodného infuzního roztoku (viz **Inkompatibilita a Po rekonstituci**): 0,9% roztok chloridu sodného. Za výjimečných okolností, kdy nelze z klinických důvodů použít 0,9% roztok chloridu sodného, lze místo toho použít 5% roztok glukózy.

Navržený postup zahrnuje přidání přibližně 10 ml příhodného infuzního roztoku do injekční lahvičky. Dobře protřepejte a vzniklou směs přeneste do nádoby s infuzním roztokem.

UPOZORNĚNÍ: SMĚS NENÍ URČENA K PŘÍMÉ INFUZI.

Opakujte s dalšími 10 ml infuze, aby se zajistil úplný přenos obsahu injekční lahvičky do infuzního roztoku. Výsledná směs se musí protřepávat dokud nebude čirá.

Koncentrace rekonstituovaného roztoku po výše uvedené proceduře je přibližně 5 mg/ml jak u imipenemu, tak u cilastatinu.

Změny barvy, od bezbarvé do žluté, nemají na potenci přípravku vliv.

Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek je chemicky inkompatibilní s laktátem a ředidly obsahujícími laktát se rekonstituovat nesmí. Lze jej však podávat do i.v. systému, kterým se infunduje laktátový roztok.

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky s výjimkou přípravků uvedených v části **Rekonstituce**.

Po rekonstituci

Naředěné roztoky se musí použít ihned. Doba mezi začátkem rekonstituce a koncem intravenózní infuze nesmí přesáhnout dvě hodiny.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpadní materiál se musí zlikvidovat v souladu s místními požadavky.