

Bilag III

Produktresumé, etikettering og indlægsseddel

Bemærk: Dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel er den udgave, som er gyldig på tidspunktet for Kommissionens afgørelse.

Efter Kommissionens afgørelse vil medlemsstaternes kompetente myndigheder sammen med referencemedlemsstaten opdatere produktoplysningerne efter behov. Derfor repræsenterer dette produktresumé, denne etikettering og denne indlægsseddel ikke nødvendigvis den aktuelle tekst.

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TIENAM og tilhørende navne (Se bilag I) 500 mg/500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder imipenemmonohydrat svarende til 500 mg imipenemanhydrat og cilastatinatrium svarende til 500 mg cilastatin.

Et hætteglas indeholder natriumhydrogenkarbonat svarende til ca. 1,6 mEq natrium (ca. 37,6 mg).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

TIENAM er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn ≥ 1 år (se pkt. 4.4 og 5.1):

- komplicerede intra-abdominale infektioner
- svær pneumoni inklusive hospitals- og ventilatorassocieret pneumoni
- infektioner under og efter fødsel
- komplicerede urinvejsinfektioner
- komplicerede hud- og bløddelsinfektioner

TIENAM kan anvendes til behandling af neutropene patienter med feber, der mistænkes for at være forårsaget af en bakteriel infektion.

Behandling af patienter med bakteræmi, som opstår i forbindelse med eller mistænkes for at være associeret med en eller flere af de ovenfor nævnte infektioner.

De officielle retningslinjer for hensigtsmæssig anvendelse af antibiotika skal tages i betragtning.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Doseringsanbefalingerne for TIENAM angiver den mængde af imipenem/cilastatin, der skal administreres.

Den daglige dosis skal baseres på infektionstype og infektionens sværhedsgrad, isolerede patogen(er) samt patientens nyrefunktion og legemsvægt (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne og unge

Til patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance >70 ml/min/1,73 m²) anbefales følgende dosisregime:

500 mg/500 mg hver 6. time ELLER
1.000 mg/1.000 mg hver 8. time ELLER hver 6. time

Det anbefales, at infektioner der mistænkes at skyldes, eller som bevisligt skyldes mindre følsomme bakteriestammer (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt meget svære infektioner (f.eks. hos neutropene patienter med feber) behandles med 1.000 mg/1.000 mg hver 6. time.

Reduceret dosis er påkrævet, når:

- kreatinin-clearance er ≤70 ml/min/1,73 m² (se tabel 1) eller
- legemsvægt er <70 kg. Den proportionelle dosis til patienter <70 kg kan beregnes ved brug af følgende formel:

$$\frac{\text{aktuel legemsvægt (kg)} \times \text{standarddosis}}{70 \text{ (kg)}}$$

Maksimal, total daglig dosis bør ikke overstige 4.000 mg/4.000 mg.

Nedsat nyrefunktion

For at fastsætte en reduceret dosis til voksne med nedsat nyrefunktion:

1. Den totale daglige dosis (dvs. 2.000/2.000, 3.000/3.000 eller 4.000/4.000 mg), som normalt vil være gældende for patienter med normal nyrefunktion, vælges.
2. Det relevante reducerede dosisregime vælges fra tabel 1 i overensstemmelse med patientens kreatinin-clearance. Mht. infusionstider se Indgivelsesmåde.

Tabel 1: Reduceret dosis til voksne med nedsat nyrefunktion og legemsvægt ≥70 kg*

Total daglig dosis til patienter med normal nyrefunktion (mg/dag)	Kreatinin-clearance (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dosis i mg (interval i timer)		
2.000/2.000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3.000/3.000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4.000/4.000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* Yderligere proportional dosisreduktion skal foretages hos patienter med legemsvægt <70 kg. Den proportionale dosis til patienter <70 kg beregnes ved at dividere patientens aktuelle legemsvægt (i kg) med 70 kg og gange med den respektive dosis, anbefalet i tabel 1.

** Når TIENAM 500 mg/500 mg gives til patienter med kreatinin-clearance på 6 til 20 ml/min/1,73 m² kan der være øget risiko for krampeanfald.

Patienter med kreatinin-clearance ≤5 ml/min/1,73 m²

Disse patienter bør ikke behandles med TIENAM med mindre hæmodialyse institueres inden for 48 timer.

Patienter i hæmodialyse

Ved behandling af patienter med kreatinin-clearance ≤5 ml/min/1,73 m², som er i dialyse, bør dosisforskrifterne for patienter med kreatinin-clearance 6-20 ml/min/1,73 m² anvendes (se tabel 1).

Både imipenem og cilastatin fjernes fra cirkulationen ved hæmodialyse. Patienterne bør have TIENAM efter hæmodialysen og med 12 timers interval, regnet fra afslutning af hæmodialysen. Dialysepatienter, og særligt dem med sygdomme i centralnervesystemet (CNS), bør monitoreres omhyggeligt. TIENAM bør kun anvendes til patienter i hæmodialyse, såfremt fordelene opvejer den potentielle risiko for krampeanfald (se pkt. 4.4).

TIENAM bør ikke anvendes til patienter i peritonealdialyse, da data er utilstrækkelige.

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anbefales ikke hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population ≥ 1 år

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter ≥ 1 år er 15/15 eller 25/25 mg/kg/dosis indgivet hver 6. time.

Det anbefales, at infektioner, der mistænkes at skyldes, eller som bevisligt skyldes mindre følsomme bakterier (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt meget svære infektioner (f.eks. hos neutropene patienter med feber) behandles med 25/25 mg/kg hver 6. time.

Pædiatrisk population < 1 år

Kliniske data er utilstrækkelige til at anbefale dosering til børn under 1 år.

Pædiatrisk population med nyreinsufficiens

De kliniske data er utilstrækkelige, og der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering til børn med nyreinsufficiens (serumkreatinin > 2 mg/dl) (se pkt. 4.4).

Indgivelsesmåde

TIENAM skal rekonstitueres og fortyndes yderligere (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6) før administration. En dosis på ≤ 500 mg/500 mg skal gives ved intravenøs infusion over 20 - 30 minutter. En dosis på > 500 mg/500 mg skal indgives over 40 - 60 minutter. Hos patienter, der får kvalme under infusionen, kan infusionshastigheden nedsættes.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne
- Overfølsomhed over for andre carbapenem-antibiotika
- Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for andre beta-lactam-antibiotika (f.eks. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Generelt

Valg af imipenem/cilastatin til behandling af en patient skal træffes under hensyntagen til det hensigtsmæssige i at anvende et carbapenem-antibiotikum baseret på faktorer som infektionens sværhedsgrad, hyppigheden af resistens over for andre egnede antibiotika samt risikoen for selektion af carbapenem-resistente bakterier.

Overfølsomhed

Der er set alvorlige og lejlighedsvis fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaktiske reaktioner) hos patienter, der får beta-lactam-antibiotika. Risikoen for, at disse reaktioner opstår, er større hos personer, som tidligere har udvist overfølsomhed over for multiple allergener. Før behandling med TIENAM initieres, skal patienterne udspørges grundigt med hensyn til forudgående overfølsomhedsreaktioner over

for carbapenemer, penicilliner, cefalosporiner, andre beta-lactam-lægemidler og andre allergener (se pkt. 4.3). Hvis der opstår en allergisk reaktion over for TIENAM, skal behandlingen seponeres omgående. **Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver omgående behandling.**

Lever

Leverfunktionen skal monitoreres tæt under behandling med imipenem/cilastatin på grund af risikoen for levertoksicitet (såsom stigning i aminotransferaser, leversvigt og fulminant hepatitis).

Anvendelse til patienter med leversygdom: Hos patienter med eksisterende leverproblemer bør leverfunktionen monitoreres under behandling med imipenem/cilastatin. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

En positiv direkte eller indirekte Coombs test kan forekomme under behandling med imipenem/cilastatin.

Antibakterielt spektrum

Der bør især ved livstruende tilstande tages hensyn til det antibakterielle spektrum for imipenem/cilastatin, før nogen form for empirisk behandling påbegyndes. Desuden skal der udvises forsigtighed på grund af visse patogeners begrænsede følsomhed for imipenem/cilastatin i forbindelse med f.eks. bakterielle hud- og bløddelsinfektioner. Imipenem/cilastatin er ikke egnet til behandling af denne type infektioner, medmindre patogenet allerede er identificeret og kendt for at være følsomt, eller når der er meget høj mistanke om, at de(t) mest sandsynlige patogen(er) vil være egnet til behandling. Samtidig anvendelse af et hensigtsmæssigt lægemiddel mod methicillin-resistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) kan være indiceret, når MRSA-infektioner er mistænkt for eller påvist at være involveret i de godkendte indikationer. Samtidig anvendelse af et aminoglykosid kan være indiceret, når *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner er mistænkt for eller påvist at være involveret i de godkendte indikationer (se pkt. 4.1).

Interaktion med valproinsyre

Imipenem/cilastatin og valproinsyre/natriumvalproat bør ikke anvendes samtidigt (se pkt. 4.5).

Clostridium difficile

Antibiotika-associeret kolit og pseudomembranøs kolit er set ved behandling med imipenem/cilastatin og med stort set alle andre antibiotika og kan i sværhedsgrad variere fra let til livstruende. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler diarré under eller efter behandling med imipenem/cilastatin (se pkt. 4.8). Seponering af behandling med imipenem/cilastatin og administration af specifik behandling for *Clostridium difficile* bør overvejes. Lægemidler, som hæmmer peristaltikken, bør ikke gives.

Meningitis

TIENAM anbefales ikke til behandling af meningitis.

Centralnervesystemet

Der er set CNS-bivirkninger i form af myoklonier, konfusion eller krampeanfald, især når de anbefalede doser, baseret på nyrefunktion og legemsvægt, blev overskredet. Dette er hyppigst set hos patienter med lidelser i centralnervesystemet (f. eks. hjernelæsioner eller krampeanfald i anamnesen) og/eller hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor akkumulering af de indgivne lægemidler kan opstå. Derfor er nøje overholdelse af det anbefalede doseringsskema vigtig, specielt hos disse patienter (se pkt. 4.2). Antikonvulsiv behandling skal fortsætte hos patienter med krampelidelse.

Der bør være særlig opmærksomhed på neurologiske symptomer eller kramper hos børn med kendte risikofaktorer for krampeanfald eller som er i samtidig behandling med lægemidler, som nedsætter krampetærsklen.

Hvis der opstår fokal tremor, myoklonier eller krampeanfald, bør patienten evalueres neurologisk og

sættes i antikonvulsiv behandling, hvis dette ikke allerede er institueret. Hvis CNS-symptomerne fortsætter, skal TIENAM-dosis nedsættes eller behandlingen seponeres.

Patienter med kreatinin-clearance ≤ 5 ml/min./1,73 m² bør ikke få TIENAM, medmindre hæmodialyse institueres inden for 48 timer. Patienter i hæmodialyse bør kun behandles med TIENAM, hvis fordelene opvejer den potentielle risiko for krampeanfald (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk anvendelse

Kliniske data er utilstrækkelige til at anbefale brugen af TIENAM til børn under 1 år eller pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin >2 mg/dl). Se også ovenfor under Centralnervesystemet.

TIENAM 500 mg/500 indeholder 37,6 mg natrium (1,6 meq), hvilket bør tages i betragtning ved behandling af patienter på kontrolleret natriumdiæt.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Generaliserede krampeanfald er set hos patienter, som blev behandlet med ganciclovir og TIENAM. Disse lægemidler bør ikke bruges sammen, medmindre de potentielle fordele opvejer risikoen.

Der er set nedsat valproinsyrekoncentration, som kan falde til under det terapeutiske område, når valproinsyre blev givet sammen med carbapenem. Den nedsatte koncentration af valproinsyre kan føre til utilstrækkelig anfaldskontrol; derfor bør imipenem og valproinsyre/ natriumvalproat ikke gives samtidigt, og alternativ antibakteriel eller antikonvulsiv behandling bør overvejes (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende virkning. Der har været mange rapporter om potensering af den antikoagulerende virkning af oralt administrerede antikoagulantia herunder warfarin til patienter i samtidig antibakteriel behandling. Risikoen kan variere med den underliggende infektion samt patientens alder og generelle status, hvorfor antibiotikumets bidrag til stigningen i INR (international normalised ratio) er vanskelig at vurdere. Det anbefales, at INR monitoreres hyppigt under og kort efter administration af antibiotika til patienter i behandling med orale antikoagulantia.

Samtidig administration af TIENAM og probenecid medførte minimale stigninger i imipenems plasmakoncentration og plasmahalveringstid. Genfindning af aktiv (ikke-metaboliseret) imipenem i urinen faldt til ca. 60% af dosis, når TIENAM blev administreret sammen med probenecid. Samtidig administration af TIENAM og probenecid fordoblede plasmakoncentrationen og halveringstiden af cilastatin men havde ingen indflydelse på genfindingen af cilastatin i urinen.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilstrækkelige eller velkontrollerede studier vedrørende anvendelse af imipenem/cilastatin til gravide kvinder.

Undersøgelser hos gravide aber har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

TIENAM bør kun anvendes under graviditet, hvis den potentielle fordel kan retfærdiggøre den potentielle risiko for fostret.

Amning

Imipenem og cilastatin udskilles i human mælk i små mængder. Kun en lille del af de to stoffer absorberes efter oral administration. Derfor er det ikke sandsynligt, at det diende spædbarn vil blive

eksponeret for signifikante mængder. Hvis anvendelse af TIENAM er nødvendig, bør fordelen ved amning for barnet opvejes mod den mulige risiko for barnet.

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende den potentielle virkning af behandling med imipenem/cilastatin på mænds eller kvinders fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog bivirkninger (som hallucinationer, svimmelhed, døsighed og vertigo) forbundet med dette præparat, som kan påvirke nogle patienters evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier med 1.723 patienter, der blev behandlet med intravenøs imipenem/cilastatin, var de hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger, der i det mindste var muligt relateret til behandlingen: kvllame (2,0%), diarré (1,8%), opkastning (1,5%), udslæt (0,9%), feber (0,5%), hypotension (0,4%), krampeanfald (0,4%) (se pkt. 4.4), svimmelhed (0,3%), pruritus (0,3%), urticaria (0,2%) og døsighed (0,2%). Tilsvarende var de hyppigst rapporterede lokale bivirkninger: flebitis/tromboflebitis (3,1%), smerter på injektionsstedet (0,7%), erytem på injektionsstedet (0,4%) samt veneinduration (0,2%). Stigning i serumaminotransferaser og basisk fosfatase er også hyppigt set.

Følgende bivirkninger er set i kliniske studier eller efter markedsføring.

Alle bivirkninger er listet under systemorganklasse og frekvens: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), Meget sjælden ($< 1/10.000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver frekvensgruppe er bivirkningerne præsenteret efter faldende alvorlighed.

Systemorganklasse	Frekvens	Hændelse
Infektioner og parasitære sygdomme	Sjælden	Pseudomembranøs kolit, candidiasis
Blod og lymfesystem	Meget sjælden	Gastroenterit
	Almindelig	Eosinofili
	Ikke almindelig	Pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, trombocytose
Immunsystemet	Sjælden	Agranulocytose
	Meget sjælden	Hæmolytisk anæmi, knoglemarvsdepression
Psykiske forstyrrelser	Sjælden	Anafylaktiske reaktioner
	Ikke almindelig	Psykiske forstyrrelser inklusive hallucinationer og konfusion
Nervesystemet	Ikke almindelig	Krampeanfald, myokloni, svimmelhed, døsighed
	Sjælden	Encefalopati, paræstesi, fokal tremor, smagsforstyrrelser
Øre og labyrint	Meget sjælden	Forværring af myasthenia gravis, hovedpine
	Sjælden	Høretab
Hjerte Vaskulære sygdomme	Meget sjælden	Vertigo, tinnitus
	Meget sjælden	Cyanose, takykardi, palpitationer
	Almindelig	Tromboflebit
	Ikke almindelig	Hypotension
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget sjælden	Flushing
	Meget sjælden	Dyspnø, hyperventilation, smerter i svælget

Systemorganklasse	Frekvens	Hændelse
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Diarré, opkastning, kvalme Lægemiddelrelateret kvalme og/eller opkastning synes at forekomme oftere hos patienter med granulocytopeni end hos patienter, der ikke har granulocytopeni
	Sjælden	Misfarvning af tænder og/eller tunge
	Meget sjælden	Hæmoragisk kolit, abdominalsmerter, halsbrand, glossit, hypertrofi af tungepapiller, øget sputsekretion
Lever og galdeveje	Sjælden	Leversvigt, hepatitis
	Meget sjælden	Fulminant hepatitis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt (f.eks. eksantematøst)
	Ikke almindelig	Urticaria, pruritus
	Sjælden	Toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, eksfoliativ dermatit
	Meget sjælden	Hyperhidrose, forandringer i hudens struktur
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget sjælden	Polyartralg, smerter i columna thoracalis
Nyrer og urinveje	Sjælden	Akut nyresvigt, oliguri/anuri, polyuri, farveændring af urinen (harmløst og må ikke forveksles med hæmaturi) TIENAMs rolle i ændringer i nyrefunktionen er vanskelig at vurdere, da faktorer, som prædisponerer til præ-renal azotemi eller nedsat nyrefunktion, ofte er til stede
Det reproduktive system og mammae	Meget sjælden	Pruritus vulvae
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Ikke almindelig	Feber, lokal smerte og induration på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet
Undersøgelser	Meget sjælden	Ubehag i brystet, asteni/svaghed
	Almindelig	Stigning i serumaminotransferaser, stigning i serum alkalisk fosfatase
	Ikke almindelig	Positiv direkte Coombs test, forlænget protrombintid, fald i hæmaglobin, stigning i serumbilirubin, forhøjet serumkreatinin, forhøjet blod-ureanitrogen

Børn (≥ 3 måneder)

I studier med 178 pædiatriske patienter i alderen ≥ 3 måneder var de rapporterede bivirkninger de samme som for voksne.

4.9 Overdosering

De symptomer på overdosering, som kan forekomme, svarer til bivirkningsprofilen; disse kan være krampeanfald, konfusion, tremor, kvalme, opkastning, hypotension, bradykardi. Der er ingen specifik information om behandling af overdosering med TIENAM. Imipenem-cilastatinatrium er dialyserbart. Anvendeligheden af denne procedure ved overdosering er dog ukendt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer, ATC-kode: J01DH51

Virkningsmekanisme

TIENAM består af to komponenter: Imipenem og cilastatinatrium i et vægtmæssigt forhold 1:1.

Imipenem, også omtalt som N-formimidoyl-thienamycin, er et semisyntetisk derivat af thienamycin, som er udgangsstoffet og produceres af den filamentøse bakterie *Streptomyces cattleya*.

Imipenem udøver sin baktericide aktivitet ved at hæmme bakteriecellevægssyntesen i gram-positive og gram-negative bakterier ved hjælp af binding til penicillinbindende proteiner (PBPer).

Cilastatinatrium er en kompetitiv, reversibel og specifik hæmmer af dehydropeptidase-I, det renale enzym, som metaboliserer og inaktiverer imipenem. Det har ingen selvstændig antibakteriel aktivitet og påvirker ikke imipenems antibakterielle aktivitet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

I lighed med andre beta-lactam-antibiotika har den tid, hvor imipenemkoncentrationen overstiger MIC ($T > MIC$), vist sig at korrelere bedst med virkningen.

Resistensmekanismer

Resistens over for imipenem kan skyldes følgende:

- Nedsat permeabilitet af de gram-negative bakteriers ydre membran (på grund af nedsat produktion af poriner)
- Aktiv fjernelse af imipenem fra cellen med en effluxpumpe
- Reduceret affinitet af PBPer for imipenem
- Imipenem er stabilt over for hydrolyse fra de fleste beta-lactamaser herunder penicillinaser og cefalosporinaser produceret af gram-positive og gram-negative bakterier med undtagelse af relativt sjældne carbapenem-hydrolyserende beta-lactamaser. Arter, som er resistente over for andre carbapenemer, udviser generelt co-resistens over for imipenem. Der er ingen målbaseret krydsresistens mellem imipenem og antibiotika af quinolon-, aminoglykosid-, makrolid- og tetracyclinklasserne.

Grænseværdier

EUCAST MIC grænseværdier for imipenem til separate følsomme (F) patogener fra resistente (R) patogener er følgende (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: F ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: F ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: F ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: Udledt fra cefoxitins følsomhed
- *Enterococcus* spp.: F ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Beta-lactam-følsomheden over for beta-hæmolytiske streptokokker gruppe A, B, C og G er udledt fra penicillinfølsomheden.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: F ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Andre streptokokker⁴: F ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: F ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: F ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Der er utilstrækkelig evidens for, at *Neisseria gonorrhoeae* er et godt mål for behandling med imipenem.

- Gram-positive anaerobes: F \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- Gram-negative anaerobes: F \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- Ikke artsrelaterede grænseværdier ⁵: F \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l

¹ *Proteus* og *Morganella species* anses for dårlige mål for imipenem.

² Grænseværdier for *Pseudomonas* relaterer til hyppig højdosis-behandling (1 g hver 6. time).

³ Stafylokokkers følsomhed for carbapenem er udledt fra cefoxitins følsomhed.

⁴ Stammer med MIC-værdier over den følsomme grænseværdi er meget sjældne eller endnu ikke rapporteret. Identifikation af og antimikrobielle følsomhedstest på sådanne isolater skal gentages, og hvis resultatet bekræftes, skal isolatet sendes til et referencelaboratorium. Indtil der er evidens for klinisk respons for bekræftede isolater med MIC over den aktuelle resistente grænseværdi, skal de rapporteres som resistente.

⁵ Ikke-arts relaterede grænseværdier er hovedsageligt bestemt på basis af farmakokinetiske/farmakodynamiske data og er uafhængigt af MIC-distributionen for specifikke arter. De er kun til brug til arter, der ikke er nævnt i oversigten over arts-relaterede grænseværdier eller fodnoter.

Følsomhed

Prævalensen af erhvervet resistens kan variere geografisk og med tiden for udvalgte arter, og lokal information om resistens er ønskelig, især ved behandling af alvorlige infektioner. Ekspertrådgivning bør søges efter behov, når prævalensen af resistens lokalt er af en sådan beskaffenhed, at anvendelse af midlet er tvivlsom for nogle typer infektion.

Almindeligvis følsomme arter:
Gram-positive aerobes:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (methicillin-følsom)*
<i>Staphylococcus koagulasenegative</i> (methicillin-følsom)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> gruppe
Gram-negative aerobes:
<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>
Gram-positive anaerobes:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gram-negative anaerobes:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> gruppe
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.

Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem:
Gram-negative aerobier:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naturligt resistente arter:
Gram-positive aerobier:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negative aerobier:
Nogle arter af <i>Burkholderia cepacia</i> (tidligere <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (tidligere <i>Xanthomonas maltophilia</i> , tidligere <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Øvrige:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Alle methicillin-resistente stafylokokker er resistente over for imipenem/cilastatin.

** EUCAST ikke-arts relateret grænseværdi er anvendt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Imipenem

Plasmakoncentration

Hos raske, frivillige forsøgspersoner resulterede i.v.-infusion af TIENAM over 20 minutter maksimal imipenem-plasmakoncentration på mellem 12 til 20 µg/ml ved dosis på 250 mg/250 mg, på mellem 21 og 58 µg/ml ved dosis på 500 mg/500 mg og mellem 41 og 83 µg ved dosis på 1.000 mg/1.000 mg. Den gennemsnitlige, maksimale imipenem-plasmakoncentration var efter 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1.000 mg/1.000 mg doser hhv. 17, 39 og 66 µg/ml. Ved disse doser faldt imipenems plasmakoncentration til under 1 µg/ml i løbet af 4-6 timer.

Fordeling

Imipenems binding til humant serumprotein er ca. 20%.

Biotransformation og elimination

Ved indgift alene metaboliseres imipenem i nyrene af dehydropeptidase-I. 5-40% genfundtes i urinen med et gennemsnit på 15-20 % i flere studier.

Cilastatin er en specifik hæmmer af dehydropeptidase-I-enzymet og hæmmer effektivt metaboliseringen af imipenem, således at samtidig administration af imipenem og cilastatin resulterer i, at en terapeutisk antibakteriel koncentration af imipenem kan opnås i både urin og plasma.

Imipenems plasmahalveringstid var 1 time. Ca. 70 % af det indgivne antibiotikum blev genfundet uomodannet i urinen inden for 10 timer, og ingen yderligere urinudskillelse af imipenem kunne påvises. Koncentrationen af imipenem i urinen oversteg 10 µg/ml i op til 8 timer efter indgift af en TIENAM-dosis på 500 mg/500 mg. Resten af den indgivne dosis påvistes i urinen som antibakterielt inaktive metabolitter, og fækal elimination af imipenem var så godt som nul.

Hos patienter med normal nyrefunktion er der ikke observeret akkumulation af imipenem i plasma eller urin ved behandling med TIENAM, når det blev givet hver 6. time.

Cilastatin

Plasmakoncentration

Efter 20 minutters i.v.-infusion af TIENAM varierede den maksimale plasmakoncentration af cilastatin fra 21 til 26 µg/ml ved dosis på 250 mg/250 mg, mellem 21 og 55 µg/ml ved dosis på 500 mg/500 mg og mellem 56 og 88 µg ved dosis på 1.000 mg/1.000 mg. Den gennemsnitlige, maksimale cilastatin-plasmakoncentration var efter 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1.000 mg/1.000 mg doser hhv. 22, 42 og 72 µg/ml.

Fordeling

Cilastatins binding til humant serumprotein er ca. 40%.

Biotransformation og elimination

Cilastatins plasmahalveringstid var 1 time. Ca. 70-80 % af cilastatin-dosis blev genfundet uomdannet i urinen inden for 10 timer efter administration af TIENAM. Derefter sås ingen yderligere urinudskillelse af cilastatin. Ca. 10% blev fundet som N-acetyl-metabolitten, som har en hæmmende virkning på dehydropeptidase, der er sammenlignelig med cilastatins. Aktiviteten af dehydropeptidase-I i nyrerne vendte tilbage til normalt niveau kort efter elimination af cilastatin fra blodbanen.

Nedsat nyrefunktion

Efter en enkelt intravenøs dosis TIENAM på 250 mg/250 mg steg arealet under kurven (AUC) for imipenem 1,1 gange, 1,9 gange og 2,7 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis let (kreatinin-clearance 50-80 ml/min/1,73 m²), moderat (kreatinin-clearance 30-<50 ml/min/1,73 m²) og svært (kreatinin-clearance <30 ml/min/1,73 m²) nedsat nyrefunktion, sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance >80 ml/min/1,73 m²). AUC for cilastatin steg henholdsvis 1,6 gange, 2,0 gange og 6,2 gange hos forsøgspersoner med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Efter en enkelt intravenøs dosis TIENAM på 250 mg/250 mg indgivet 24 timer efter hæmodialyse var AUC for imipenem og cilastatin henholdsvis 3,7 gange og 16,4 gange højere sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Genfindning i urinen, renal clearance og plasma-clearance for imipenem og cilastatin falder med faldende nyrefunktion efter intravenøs administration af TIENAM. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Imipenems farmakokinetik hos patienter med nedsat leverfunktion er ikke fastlagt. På grund af den begrænsede metabolisme af imipenem i leveren forventes dets farmakokinetik ikke at blive påvirket af leverinsufficiens. Derfor anbefales dosisjustering ikke hos patienter med leverinsufficiens (se pkt. 4.2).

Pædiatriske patienter

Den gennemsnitlige clearance og fordelingsvolumenet for imipenem var ca. 45% højere hos pædiatriske patienter (3 måneder til 14 år) end hos voksne. Imipenems AUC efter administration af 15/15 mg/kg legemsvægt til pædiatriske patienter var ca. 30% højere end eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 500 mg/500 mg. Ved den højere dosis var eksponeringen efter administration af 25/25 mg/kg imipenem/cilastatin til børn 9% højere end eksponeringen hos voksne, der fik en dosis på 1.000 mg/1.000 mg.

Ældre

Hos raske, ældre frivillige forsøgspersoner (65 - 75 år med normal nyrefunktion i forhold til alderen) svarede farmakokinetikken af en enkelt dosis TIENAM 500 mg/500 mg efter intravenøs administration over 20 minutter til den farmakokinetik, der kunne forventes hos forsøgspersoner med let nedsat nyrefunktion, hvor dosisjustering ikke ansås for at være nødvendig. Den gennemsnitlige plasmahalveringstid for imipenem og cilastatin var henholdsvis 91 ± 7,0 minutter og 69 ± 15 minutter. Multipel dosering havde ingen indflydelse på farmakokinetikken af hverken imipenem eller cilastatin, og der sås ingen akkumulation af imipenem/cilastatin (se pkt. 4.2).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Dyreforsøg har vist, at toksiciteten af imipenem indgivet alene var begrænset til nyrene. Samtidig administration af cilastatin og imipenem i et 1:1 forhold forebyggede den nefrotoksiske virkning af imipenem hos kaniner og aber. Tilgængelig dokumentation tyder på, at cilastatin forebygger nefrotoksicitet ved at hindre, at imipenem trænger ind i de tubulære celler.

Et teratologistudie med gravide cynomolgus-aber, som fik imipenem-cilastatinatrium i doser på 40/40 mg/kg/dag (bolus i.v. injektion) resulterede i maternal toksicitet, herunder opkastning, appetitløshed, vægttab, diarré, abort og i nogle tilfælde dødsfald. Når der blev givet doser af imipenem-cilastatinatrium (ca. 100/100 mg/kg/dag eller ca. 3 gange så meget som den sædvanligt anbefalede humane intravenøse dosis) til gravide cynomolgus-aber med en infusionshastighed, som svarer til klinisk brug hos mennesker, påvistes minimal maternal intolerance (lejlighedsvis opkastning), ingen dødsfald under graviditet, ingen tegn på teratogenicitet, men flere tilfælde af tidlig spontan abort i forhold til kontrolgrupperne (se pkt. 4.6).

Der er ikke udført langtidsstudier hos dyr til vurdering af det karcinogene potentiale for imipenem-cilastatin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumhydrogenkarbonat

6.2 Uforligeligheder

Dette præparat er kemisk uforligeligt med lactat og bør ikke blandes med opløsningsvæsker, der indeholder lactat. TIENAM kan dog administreres i et i.v.-system, gennem hvilket en lactatopløsning infunderes.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstituering

Fortyndede opløsninger skal anvendes straks. Der bør højst gå to timer fra rekonstituering påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C.

Den rekonstituerede opløsning må ikke fryses.

Opbevaringsforhold for det rekonstituerede lægemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

20 ml type 1 hætteglas.

Lægemidlet findes i pakninger med 1 hætteglas, 10 hætteglas og 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstituering:

Indholdet fra hvert hætteglas skal overføres til 100 ml af en egnet infusionsvæske (se pkt. 6.2 og 6.3): 0,9% natriumchlorid. Hvis 0,9% natriumchlorid af kliniske grunde ikke kan anvendes, kan 5% glucose undtagelsesvist anvendes i stedet for.

En mulig fremgangsmåde er at tilsætte ca. 10 ml af den egnede infusionsvæske til hætteglasset. Ryst godt og overfør blandingen til beholderen med infusionsvæske.

ADVARSEL: BLANDINGEN ER IKKE BEREGNET TIL DIREKTE INFUSION.

Gentag med yderligere 10 ml infusionsvæske for at sikre fuldstændig overførsel af hætteglassets indhold til infusionsvæsken. Blandingen skal rystes, til den er klar.

Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning er efter ovenstående procedure ca. 5 mg/ml for både imipenem og cilastatin.

Farvevariationer, fra farveløs til gul, påvirker ikke præparatets virkning.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I - Udfyldes nationalt]

{Navn og adresse}

{tlf}

{fax}

{email}

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TIENAM og tilhørende navne (se bilag I) 500 mg/500 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning
imipenem/cilastatin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder imipenemmonohydrat svarende til 500 mg imipenemanhydrat og
cilastatinatrium svarende til 500 mg cilastatin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumhydrogencarbonat (E500)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning
1 hætteglas
10 hætteglas
25 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse efter rekonstituering.
Kun til engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C

Efter rekonstituering: Fortyndede opløsninger skal anvendes straks. Der bør højst gå to timer fra rekonstituering påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Merck Sharp & Dohme BV
Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11866

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

TIENAM og tilhørende navne (se bilag I) 500 mg/500 mg, pulver til infusionsvæske, opløsning
imipenem/cilastatin
Intravenøs anvendelse

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder: Imipenem 500 mg og cilastatin 500 mg.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Natriumhydrogenkarbonat (E500)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til infusionsvæske, opløsning

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
i.v. Engangsbrug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25°C

Efter rekonstituering: Fortyndede opløsninger skal anvendes straks. Der bør højst gå to timer fra rekonstituering påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Merck Sharp & Dohme BV
Haarlem
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

11866

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

[Udfyldes nationalt]

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

TIENAM og tilhørende navne (se bilag I) 500 mg/500 mg pulver til infusionsvæske, opløsning imipenem/cilastatin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret TIENAM til Dem personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at bruge TIENAM
3. Sådan skal De bruge TIENAM
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

TIENEM tilhører en medicingruppe kaldet carbapenem-antibiotika. Det bruges hos voksne og børn i alderen 1 år og derover til at dræbe et bredt spektrum af bakterier (mikroorganismer), der forårsager infektioner forskellige steder i kroppen.

Behandling

Deres læge har foreskrevet TIENAM, da De har en (eller flere) af følgende typer af infektion:

- Kompliserede infektioner i maven
- Infektioner der angriber lungerne (lungebetændelse)
- Infektioner under eller efter fødsel
- Kompliserede urinvejsinfektioner
- Kompliserede hud- og blødvævsinfektioner

TIENAM kan bruges til behandling af patienter med nedsat antal hvide blodceller (neutropeni) med feber, der mistænkes for at skyldes en bakteriel infektion.

TIENAM kan bruges til behandling af bakterieinfektion i blodet, som kan forbindes med en af ovennævnte infektionstyper.

2. DET SKAL DE VIDE, FØR DE BEGYNDER AT BRUGE TIENAM

Brug ikke TIENAM

- hvis De er overfølsom (allergisk) over for imipenem, cilastatin eller et af de øvrige indholdsstoffer
- hvis De er overfølsom (allergisk) over for andre antibiotika såsom penicilliner, cefalosporiner eller carbapenemer.

Vær ekstra forsigtig med at bruge TIENAM

Fortæl Deres læge om enhver medicinsk tilstand De har eller har haft inklusive:

- allergi over for enhver medicin inklusive antibiotika (pludselige livstruende allergiske reaktioner kræver omgående lægehjælp)
- colitis eller enhver anden sygdom i mave-tarm-kanalen
- enhver sygdom i central nervesystemet såsom lokaliserede rystelser (tremor) eller epileptiske anfald
- lever-, nyre- eller urinproblemer

De kan udvikle en positiv test (Coombs test), der viser tilstedeværelse af antistoffer, der kan ødelægge de røde blodceller. Deres læge vil diskutere dette med Dem.

Fortæl Deres læge, hvis De tager medicin kaldet valproinsyre eller natriumvalproat (se afsnittet **Brug af anden medicin** nedenfor).

Børn

TIENAM bør ikke anvendes til børn under 1 år eller børn med nyreproblemer.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis De bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Fortæl Deres læge, hvis De tager ganciclovir, der bruges til behandling af visse virusinfektioner.

Fortæl også Deres læge hvis De tager valproinsyre eller natriumvalproat (der bruges til behandling af epilepsi, manio-depressiv sygdom (bipolar lidelse), migræne eller skizofreni) eller blodfortyndende medicin som f.eks. warfarin.

Deres læge vil beslutte, om De kan bruge TIENAM i kombination med disse lægemidler.

Graviditet og amning

Det er vigtigt, at De fortæller Deres læge, hvis De er gravid eller planlægger at blive gravid, før De bruger TIENAM. TIENAM er ikke undersøgt hos gravide. TIENAM må ikke anvendes under graviditet, medmindre Deres læge vurderer at den forventede fordel opvejer den mulige risiko for fostret.

Det er vigtigt, at De fortæller Deres læge, hvis De ammer eller forventer at amme før De bruger TIENAM. Små mængder af denne medicin kan gå over i mælken og påvirke babyen. Deres læge vil derfor vurdere, om De kan bruge TIENAM, mens De ammer.

Spørg Deres læge eller apoteket til råds, før De bruger nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er nogle bivirkninger forbundet med dette præparat (såsom hallucinationer (se, høre eller føle ting som i virkeligheden ikke er der), svimmelhed, søvnløshed og en snurrende bevægelsesfornemmelse), som kan påvirke nogle patienters evne til at køre bil eller motorcykel eller betjene maskiner (se pkt. 4)

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i TIENAM

TIENAM indeholder ca. 1,6meq (ca. 37,6 mg) natrium pr. 500 mg dosis. Hvis De er på natrium- eller saltfattig diæt, skal De tage hensyn hertil.

3. SÅDAN SKAL DE BRUGE TIENAM

TIENAM vil blive t

Den sædvanlige dosis til børn i alderen 1 år eller ældre er 15/15 eller 25/25 mg/kg/dosis hver 6. time. TIENAM bør ikke gives til børn under 1 år eller børn med nyreproblemer.

Indgivelsesmåde

TIENAM gives intravenøst (i en vene) i løbet af 20-30 min for en dosis på 500 mg/500 mg eller mindre og i løbet af 40-60 min for en dosis på over 500 mg/500 mg.

Hvis De har fået for meget TIENAM

Symptomer på overdosering kan omfatte krampeanfald, forvirring, rysten, kvalme, opkastning, lavt blodtryk og langsom hjerterytme (puls). Hvis De er bekymret for, om De kan have fået for meget TIENAM, skal De kontakte en læge eller andet sundhedspersonale med det samme.

Hvis De har glemt at få TIENAM

Hvis De er bekymret for, om De mangler at få en dosis, skal De kontakte en læge eller anden sundhedspersonale med det samme.

De må ikke få en dobbeltdosis som erstatning for en glemt dosis.

Hvis De holder op med at få TIENAM

Lad være med at stoppe med at bruge TIENAM indtil Deres læge fortæller Dem det.

Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

TIENAM kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Frekvensen af bivirkningerne, som er nævnt nedenfor, er defineret på følgende måde:

- Meget almindelige: Forekommer hos flere end 1 ud af 10 brugere
- Almindelige: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 100 brugere
- Ikke almindelige: Forekommer hos mellem 1 og 10 ud af 1.000 brugere
- Sjældne: Forekommer hos mellem 1- og 10 ud af 10.000 brugere
- Meget sjældne: Forekommer hos færre end 1 ud af 10.000 brugere
- Ikke kendte: Frekvensen kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data.

Almindelige

- Kvalme, opkastning, diarré. Kvalme og opkastning synes at forekomme oftere hos patienter med lavt antal hvide blodceller
- Hævelse og rødme langs en vene, der er ekstrem øm ved berøring
- Udslæt
- Unormal leverfunktion påvist via blodprøver
- Stigning i antallet af nogle hvide blodceller

Ikke almindelige

- Lokal hudrødme
- Lokal smerte og dannelse af en fast knude på injektionsstedet
- Hudkløe
- Nældefeber
- Feber
- Blodforstyrrelser, der påvirker blodets celler, og som normalt påvises via blodprøver (symptomerne kan være træthed, bleg hud og blå mærker, der er længe om at forsvinde)
- Unormal nyre-, lever- og blodfunktion påvist via blodprøver
- Rysten og ukontrollerede ryk i muskler
- Krampeanfald
- Psykiske forstyrrelser (såsom humørsvingninger og svækket dømmekraft)
- Hallucinationer (se, høre eller føle ting som i virkeligheden ikke er der)
- Konfusion
- Svimmelhed, søvnløshed
- Lavt blodtryk

Sjældne

- Allergiske reaktioner inklusive udslæt, hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals (med åndedræts- eller synkebesvær) og/eller lavt blodtryk. **Hvis disse bivirkninger forekommer under eller efter indgivelse af TIENAM, skal brugen af medicinen straks stoppes, og De skal kontakte en læge med det samme.**
- Hudafskalning (toksisk epidermal nekrolyse)
- Alvorlige hudreaktioner (Stevens-Johnson syndrom og erythema multiforme)
- Alvorlige hududslæt med tab af hud og hår (exfoliativ dermatitis)
- Svampeinfektion (candidiasis)
- Misfarvning af tænder og/eller tunge
- Betændelse i tyktarmen med alvorlig diarré
- Smagsforstyrrelser
- Unormal leverfunktion
- Betændelsestilstand i leveren
- Unormal nyrefunktion
- Ændret mængde urin, urinmisfarvning
- Sygdom i hjernen, prikkende, stikkende fornemmelse, lokaliseret skælven (tremor)
- Høretab

Meget sjældne

- Alvorligt nedsat leverfunktion pga. betændelsestilstand (fulminant hepatitis)
- Betændelsestilstand i mave eller tarm (gastro-enteritis)
- Betændelsestilstand i tarmen med blodig diaré (hæmoragisk colitis)
- Rødlig opsvulmet tunge, forstørrelse af tungens struktur, der giver et behåret udseende, halsbrand, sår på tungen, øget spyttproduktion
- Mavesmerter
- Snurrende bevægelsesfornemmelse (vertigo), hovedpine
- Ringen for ørene (tinnitus)
- Smerter i adskillige led, svaghed
- Uregelmæssige hjerteslag, kraftige eller hurtige hjerteslag
- Brystgener, vejrtrækningsproblemer, unormalt hurtig eller overfladisk vejrtrækning, smerte i øvre del af ryggraden
- Rødme, blåfarvning af ansigt og læber, forandringer i hudens struktur, ekstrem sveden
- Kløe i de ydre kvindelige kønsorganer
- Ændring i antallet af blodceller
- Forværring af en sjælden sygdom forbundet med muskelsvaghed (forværring af myastheni gravis)

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller De får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke TIENAM efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke opbevares ved temperatur over 25°C.

Efter rekonstituering: Fortyndede opløsninger skal anvendes straks. Der bør højst gå to timer fra blanding påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

Spørg på apoteket, hvordan De skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.>

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

TIENAM indeholder:

- Aktive stoffer: Imipenem og cilastatin. Hvert hætteglas indeholder imipenem monohydrat svarende til 500 mg imipenem og cilastatinatrium svarende til 500 mg cilastatin.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumhydrogencarbonat

Udseende og pakningsstørrelser

TIENAM er et hvidt til lysegult pulver til infusionsvæske i et hætteglas. TIENAM findes i pakninger med 1, 10 eller 25 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Merck Sharp & Dohme B.V., Postbus 581, NL-2003 PC Haarlem, Holland

Dansk repræsentant

Merck Sharp & Dohme, Smedeland 8, 2600 Glostrup, dkmail@merck.com

Fremstiller

(se Bilag I - udfyldes nationalt)

Dette lægemiddel er godkendt i EEAs medlemslande under følgende navne:

Belgien: Tienam
Bulgarien: Tienam
Estland: TIENAM I.V.
Finland: TIENAM
Frankrig: TIENAM
Grækenland: Primaxin
Holland: TIENAM I.V.
Island: Tienam
Irland: Primaxin IV
Italien: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Letland: TIENAM I.V.
Litauen: TIENAM I.V.
Luxemborg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Norge: Tienam
Polen: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Rumænien: TIENAM IV
Slovakiet: TIENAM i.v.
Slovenien: CONET
Spanien: TIENAM IV
Storbritannien: Primaxin IV
Sverige: Tienam
Tjekkiet: Tienam i.v.
Tyskland: ZIENAM
Ungarn: Tienam
Østrig: Zienam

Denne indlægsseddel blev senest godkendt { MM/ÅÅÅÅ }

-

Følgende oplysninger er tiltænkt læger og sundhedspersonale:

Hvert hætteglas er kun til engangsbrug.

Rekonstituering:

Indholdet fra hvert hætteglas skal overføres til 100 ml af en egnet infusionsvæske (se **Uforligeligheder** og **Efter rekonstituering**): 0,9% natriumchlorid. Hvis 0,9% natriumchlorid af kliniske grunde ikke kan anvendes, kan 5% glucose undtagelsesvist anvendes i stedet for.

En mulig fremgangsmåde er at tilsætte ca. 10 ml af den egnede infusionsvæske til hætteglasset. Ryst godt og overfør blandingen til infusionsvæsken i beholderen.

ADVARSEL: BLANDINGEN ER IKKE BEREGNET TIL DIREKTE INFUSION.

Gentag med yderligere 10 ml infusionsvæske for at sikre fuldstændig overførsel af hætteglassets indhold til infusionsvæsken. Blandingen skal rystes, til den er klar.

Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning er efter ovenstående procedure ca. 5 mg/ml for både imipenem og cilastatin.

Farvevariationer, fra farveløs til gul, påvirker ikke præparatets virkning.

Uforligeligheder

Dette præparat er kemisk uforligeligt med lactat og bør ikke blandes med opløsningsvæsker, der indeholder lactat. TIENAM kan dog administreres i et i.v.-system, gennem hvilket en lactatopløsning infunderes.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under **Rekonstituering**.

Efter rekonstituering

Fortyndede opløsninger skal anvendes straks. Der bør højst gå to timer fra rekonstituering påbegyndes til den intravenøse infusion er afsluttet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.