

III. melléklet

Alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató

Megjegyzés: Az alkalmazási előírásnak, címkeszövegnek és betegtájékoztatónak a bizottsági határozat időpontjában ez a változata érvényes.

A bizottsági határozatot követően a tagállami illetékes hatóságok a referencia tagállammal együtt szükség szerint aktualizálják a termékinformációt. Ezért ez az alkalmazási előírás, címkeszöveg és betegtájékoztató nem feltétlenül az aktuális szöveget tükrözi.

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TIENAM 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden injekciós üveg 500 mg imipenem-anhidrátnak megfelelő imipenem-monohidrátot, és 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatin-nátriumot tartalmaz.

Minden injekciós üveg nátrium-hidrogén-karbonátot tartalmaz, ami megközelítőleg 1,6 mEq (megközelítőleg 37,6 mg) nátriumnak felel meg.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz.

Fehér vagy világossárga színű por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A TIENAM az alábbi fertőzések kezelésére javallt felnőttek és 1 éves vagy annál idősebb gyermekek esetében (lásd 4.4 és 5.1 pont):

- komplikált intraabdominális fertőzések
- súlyos pneumonia, beleértve a kórházi kezeléssel és gépi lélegeztetéssel összefüggésbe hozható pneumoniákat
- intra- és postpartum fertőzések
- komplikált húgyúti fertőzések
- komplikált bőr- és lágyrész-fertőzések.

A TIENAM használható olyan neutropeniás betegek kezelésére, akiknek a láza gyaníthatóan bakteriális fertőzéssel áll összefüggésben.

Az antibakteriális szerek megfelelő használatához figyelembe kell venni a hivatalos irányelveket.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A TIENAM adagolási javaslatok az alkalmazni kívánt imipenem/cilasztatin mennyiségére vonatkoznak.

A TIENAM napi adagját a fertőzés típusa és súlyossága, az izolált patogén(ek) és a beteg vesefunkciója, valamint testtömege alapján kell meghatározni (lásd a 4.4 és 5.1 pontot is).

Felnőttek és serdülők

Normális vesefunkciójú (kreatinin clearance > 70 ml/perc/1,73 m²) betegek esetén az ajánlott adagolási rendek:

500 mg/500 mg 6 óránként VAGY

1000 mg/1000 mg 8 óránként VAGY 6 óránként.

1000 mg/1000 mg 6 óránkénti adása javasolt gyaníthatóan vagy bizonyítottan kevésbé érzékeny baktériumfajok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*) által okozott fertőzések és nagyon súlyos fertőzések (pl. lázas neutropeniás betegek) esetében.

Dóziscsökkentés szükséges, ha:

- a kreatinin clearance ≤ 70 ml/perc/1,73 m² (lásd 1. táblázat), vagy
- a testtömeg <70 kg. A <70 kg testtömegű betegek arányos dózisát az alábbi képlet segítségével számoljuk ki:

$$\frac{\text{Aktuális testtömeg (kg)} \times \text{Vonatkozó dózis}}{70 \text{ (kg)}}$$

A legnagyobb teljes napi adag nem haladhatja meg a 4000 mg/4000 mg-ot.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő felnőttek csökkentett dózisának meghatározása:

1. A teljes napi adagot (azaz 2000/2000, 3000/3000 vagy 4000/4000 mg-ot) kell választani, amely általában a normális vesefunkciójú betegek esetén lenne alkalmazható.
2. Az 1. táblázatból választható ki a megfelelő csökkentett adagolási séma a beteg kreatinin clearance-e alapján. Az infúziós időtartamokat lásd Az alkalmazás módja részben.

1. táblázat: Kóros vesefunkciójú és ≥ 70 kg* testtömegű felnőttek csökkentett dózisa

Teljes napi adag normál vesefunkciójú betegek esetén (mg/nap)	Kreatinin clearance (ml/perc/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dózis mg-ban (adagolási időköz-óra)		
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)**

* 70 kg-osnál kisebb testtömegű betegek esetén az adagok további, arányos csökkentését kell elvégezni. A <70 kg testtömegű betegek megfelelő dózisát úgy számoljuk ki, hogy a beteg aktuális (kg-ban számolt) testtömegét elosztjuk 70 kg-mal és megszorozzuk az 1. táblázatban szereplő vonatkozó ajánlott dózissal.

** Amikor 500 mg/500 mg-os adagot alkalmazunk olyan betegeknél, akiknek a kreatinin clearance értéke 6-20 ml/perc/1,73 m², megnövekedhet a görcsök fellépésének kockázata.

Betegek, akiknek a kreatinin clearance értéke ≤ 5 ml/perc/1,73 m²

Ezek a betegek nem kaphatnak TIENAM-ot, hacsak nem végeznek náluk 48 órán belül hemodialízist.

Hemodializált betegek

≤ 5 ml/perc/1,73 m² kreatinin clearance értékkel rendelkező hemodializált betegek kezelésekor a 6-20 ml/perc/1,73 m² kreatinin clearance értékekkel rendelkező betegekre vonatkozó adagolási ajánlások alkalmazandók (lásd 1. táblázat).

Mind az imipenem, mind a cilasztatin eltávolítható a vérkeringésből hemodialízis útján. A beteg a TIENAM-ot hemodialízis után kaphatja meg, majd pedig ezen hemodialízis-kezelés végétől számítva 12 órás időközönként. A dializált betegeket, különösen azokat, akiknél központi idegrendszeri (KIR) megbetegedés szerepel a kórtörténetben, gondosan monitorozni kell; hemodializált betegeknél TIENAM adása csak akkor javasolt, ha a kezeléssel szembeni előny nagyobb, mint a görcsök fellépésének potenciális kockázata (lásd 4.4 pont).

Jelenleg nincs elegendő adat a TIENAM alkalmazására vonatkozóan peritoneális dialízisben részesülő betegek esetében.

Májkárosodás

Csökkenő májfunkciójú betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Idős kor

Normális vesefunkciójú idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Gyermekpopuláció (1 éves vagy annál idősebb)

1 éves vagy annál idősebb gyermekek részére 15/15 vagy 25/25 mg/ttkg-os dózis 6 óránkénti adása javasolt.

25/25 mg/kg 6 óránkénti adása javasolt gyaníthatóan vagy bizonyítottan kevésbé érzékeny baktériumfajok (pl. *Pseudomonas aeruginosa*) által okozott fertőzések és nagyon súlyos fertőzések (pl. lázas neutropeniás betegek) esetében.

Gyermekpopuláció (1 évesnél fiatalabb)

Nincs elegendő klinikai adat az 1 évesnél fiatalabb gyermekekben történő alkalmazásra vonatkozóan.

Vesekárosodásban szenvedő gyermekpopuláció

Nincs elegendő klinikai adat a vesekárosodásban (szérum kreatinin >2 mg/dl) szenvedő gyermekgyógyászati betegeknél történő alkalmazásra vonatkozóan. Lásd 4.4 pont.

Az alkalmazás módja

Beadás előtt a TIENAM-ot fel kell oldani és tovább kell hígítani (lásd 6.2, 6.3 és 6.6 pont). Minden ≤500 mg/500 mg adagot intravénás infúzió formájában 20-30 perc alatt kell beadni. Minden >500 mg/500 mg adagot 40-60 percig kell infundálni. Azoknál a betegeknél, akiknél hányinger alakul ki a beadás alatt, az infúzió beadásának sebessége lelassítható.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szemben fennálló túlérzékenység.
- Bármely más karbapenem antibakteriális szerrel szembeni túlérzékenység.
- Súlyos túlérzékenység (pl. anafilaxiás reakció, súlyos bőrreakció) bármely más béta-laktám antibakteriális szerrel (pl. penicillinek vagy cefalosporinok) szemben.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Általános

Az imipenem/cilasztatin kezelés kiválasztásakor minden beteg esetén meg kell állapítani, hogy megalapozott-e egy karbapenem antibakteriális szer alkalmazása, a következő tényezőket alapul véve: a fertőzés súlyossági foka; egyéb, megfelelő antibakteriális szerekkel szembeni rezisztencia esetleges fennállása; valamint a karbapenem-rezisztens baktériumok ellen történő felhasználás kockázata.

Túlérzékenység

Súlyos, esetenként halálos kimenetelű túlérzékenységi (anafilaxiás) reakciókról számoltak be béta-laktámmal kezelt betegek esetében. Nagyobb valószínűséggel fordulnak elő ezek a reakciók olyan betegeknél, akiknek kórtörténetében több allergénnel szembeni érzékenység szerepel. A TIENAM-mal történő kezelés megkezdése előtt alaposan ki kell vizsgálni a karbapenemekkel, penicillinekkal, cefalosporinokkal, más béta-laktámokkal és egyéb allergénekkal szembeni korábbi túlérzékenységi reakciókat (lásd 4.3 pont). Ha TIENAM-mal szemben allergiás reakció lép fel, a kezelést azonnal le kell állítani. **A súlyos anafilaxiás reakciók azonnali sürgősségi ellátást igényelnek.**

Máj

A májtoxicitás kockázata (pl. a transzaminázok szintjének növekedése, májelégtelenség és fulmináns hepatitis) miatt az imipenem/cilasztatin kezelés alatt a májfunkciót szorosan monitorozni kell.

Alkalmazása májbetegségben szenvedő betegek esetében: azon betegek májfunkcióját, akiknél a májműködési rendellenességek már fennállnak, imipenem/cilasztatin kezelés alatt monitorozni kell. Dózismódosításra nincs szükség (lásd 4.2 pont).

Hematológia

Imipenem/cilasztatin kezelés alatt pozitív direkt vagy indirekt Coombs teszteredmény alakulhat ki.

Antibakteriális spektrum

Bármilyen empirikus kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az imipenem/cilasztatin antibakteriális spektrumát, főként életet veszélyeztető állapotok esetében. Továbbá, meghatározott patogének, (pl.: bakteriális bőr- és lágyrész fertőzések kórokozói) imipenem/cilasztattinnal szembeni korlátozott érzékenysége miatt óvatosan kell eljárni. Az imipenem/cilasztatin alkalmazása az ilyen típusú fertőzésekben nem megfelelő, kivéve ha a patogén már dokumentált és ismertén érzékeny, vagy igen nagy a valószínűsége, hogy a kezelés megfelelő lesz a fertőzést legvalószínűbben okozó patogén(ek) ellen. Javasolható egy megfelelő anti-MRSA szer egyidejű alkalmazása, ha MRSA infekciók feltehetőleg vagy bizonyítottan szerepelnek az engedélyezett indikációkban. Javasolható egy aminoglikozid egyidejű alkalmazása, ha *Pseudomonas aeruginosa* fertőzések feltehetőleg vagy bizonyítottan szerepelnek az engedélyezett indikációkban (lásd 4.1 pont).

Interakció valproinsavval

Az imipenem/cilasztatin és valproinsav/nátrium-valproát egyidejű használata nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Clostridium difficile

Imipenem/cilasztattinnal és szinte az összes többi antibakteriális készítménnyel kapcsolatban jelentettek antibiotikum-asszociált colitist és pseudomembranosus colitist, melyek súlyosságukat tekintve az enyhétől az életet veszélyeztetőig terjedtek. Fontos szem előtt tartani ezt a diagnózist, ha a betegnél hasmenés lép fel imipenem/cilasztatin kezelés közben vagy után (lásd 4.8 pont). Az imipenem/cilasztatin kezelés befejezése és a *Clostridium difficile* elleni specifikus kezelés elindítása mérlegelendő. Perisztaltikát gátló gyógyszereket nem szabad adni.

Meningitis

A TIENAM nem ajánlott meningitis kezelésére.

Központi idegrendszer

KIR-i melléhatásokat úgy, mint myoclonusos aktivitást, konfúzió állapotokat vagy rohamokat jelentettek, különösen akkor, amikor a veseműködés és testtömeg alapján ajánlott adagokat túllépték. Ezek a tünetek leggyakrabban azon betegeken voltak megfigyelhetők, akik központi idegrendszeri zavarokban szenvednek (pl. cerebriális laesio vagy görcsroham az anamnézisben) és/vagy akiknél beszűkült vesefunkció miatti gyógyszer-akkumuláció lehetősége állhat fenn. Különösen ezen betegeknél szükséges az ajánlott dózisok szigorú betartása a kezelés során (lásd 4.2 pont). Ismert görcskészségben szenvedő betegek esetén az antikonvulzív terápiát folytatni kell.

Különösen nagy figyelmet kell fordítani azon gyermekek neurológiai tüneteire és görcsrohamaira, akiknél köztudottan fennállnak görcsöket okozó kockázati tényezők, vagy akik olyan gyógyszereket kapnak egyidejűleg, amelyek a görcsküszöböt csökkentik.

Ha fokális tremor, myoclonus vagy rohamok lépnek fel, a beteget neurológiai vizsgálatnak kell alávetni, és ha még nem történt meg, akkor el kell kezdeni az antikonvulzív terápiát. Ha a KIR tünetek továbbra is fennállnak, a TIENAM dózisát le kell csökkenteni, vagy adását be kell fejezni.

Azok a betegek, akiknek kreatinin clearance értéke ≤ 5 ml/perc/1,73 m², nem kaphatnak TIENAM-ot, hacsak nem végeznek náluk 48 órán belül hemodialízist. Hemodializált betegeknek TIENAM adása csak akkor javasolt, ha a kezelésből származó előny nagyobb, mint a görcsök fellépésének potenciális kockázata (lásd 4.2 pont).

Alkalmazása gyermekgyógyászatban

Nem áll rendelkezésre elegendő klinikai adat a TIENAM alkalmazására 1 évesnél fiatalabb, illetve vesekárosodásban szenvedő gyermekgyógyászati betegek esetében (szérum-kreatinin >2 mg/dl). Lásd korábban a Központi idegrendszer részben is.

A TIENAM 500 mg/500 mg 37,6 mg nátriumot (1,6 mEq) tartalmaz, ezt figyelembe kell venni nátriumszegény étrendet fogyasztó betegek esetében.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Ganciklovir és TIENAM egyidejű alkalmazásakor generalizált görcsrohamok megjelenését írták le. Ezen gyógyszerek együttesen nem alkalmazhatók, kivéve, ha a várható előny nagyobb, mint a kockázat.

Valproinsav és karbapenem készítmények együttes alkalmazása során a valproinsav-szintek akár terápiás szint alá történő csökkenéséről számoltak be. A csökkent valproinsav-szint elégtelen görcskontrollhoz vezethet, ezért az imipenem és a valproinsav/nátrium-valproát együttes alkalmazása nem ajánlott, hanem fontolóra kell venni egyéb antibakteriális vagy görcsoldó kezelések megkezdését (lásd 4.4 pont).

Orális antikoagulánsok

Antibiotikumok és warfarin együttes adagolása növelheti a warfarin antikoaguláns hatását. Sok esetben számolnak be az orális antikoagulánsok, beleértve a warfarint, véralvadásgátló hatásának növekedéséről olyan betegeknél, akik egyidejűleg antibakteriális szereket is kapnak. Az alapfertőzéstől, életkortól és a beteg általános állapotától függően változhat a kockázat, ezért nehéz megállapítani az antibiotikum hozzájárulását az INR (international normalised ratio) érték növekedéséhez. Antibiotikumok és orális antikoagulánsok együttes alkalmazása közben és röviddel utána ajánlott az INR értéket gyakran ellenőrizni.

TIENAM és probenicid együttes alkalmazása az imipenem plazmaszintjének és plazma felezési idejének minimális növekedését eredményezte. A TIENAM probeniciddel történő alkalmazása során a vizeletből visszanyerhető aktív (nem-metabolizált) imipenem körülbelül a dózis 60%-ára csökkent. TIENAM és probenicid együttes alkalmazása a cilasztatin plazmaszintjét és felezési idejét kétszeresére növelte, de a vizeletből visszanyerhető cilasztatin mennyiségére nem volt hatással.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nincsenek megfelelő és jól szabályozott vizsgálatok imipenem/cilasztatin terhes nőkben történő alkalmazására vonatkozóan.

Terhes majmokon végzett vizsgálatok reprodukív toxicitást mutatnak (lásd 5.3 pont). A lehetséges kockázat mértéke emberi alkalmazás során nem ismert.

TIENAM terhesség alatt csak akkor adható, ha a kezelésből származó potenciális előny meghaladja a magzatra gyakorolt potenciális kockázatot.

Szoptatás

Az imipenem és a cilasztatin kis mennyiségben kiválasztódik az anyatejbe. Mindkét vegyület kis mértékben szívódik fel orális bevétel követően. Ennélfogva valószínűtlen, hogy a szoptatott csecsemő szignifikáns mennyiségeknek lenne kitéve. Ha a TIENAM alkalmazása szükséges, mérlegelni kell a szoptatás gyermek számára nyújtotta előnyt és a lehetséges kockázatot.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok az imipenem/cilasztatin kezelés férfiak vagy nők termékenységére kifejtett lehetséges hatásaira vonatkozóan.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem végeztek a készítmény gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásaira irányuló vizsgálatokat. Van azonban néhány olyan, a készítménnyel kapcsolatos mellékhatás (mint pl.: hallucinációk, szédülés, álmoság, vertigo), melyek befolyásolhatják egyes betegek gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

1723, imipenem/cilasztatin kezelést intravénásan kapó beteg bevonásával zajló klinikai vizsgálatokban a leggyakoribb, legalább a kezeléssel lehetségesen összefüggőnek jelentett szisztémás mellékhatások a következők voltak: hányinger (2,0%), hasmenés (1,8%), hányás (1,5%), bőrkütiés (0,9%), láz (0,5%), hypotensio (0,4%), görcsök (0,4%) (lásd 4.4 pont), szédülés (0,3%), pruritus (0,3%), urticaria (0,2%), aluszékonyság (0,2%). Hasonlóképpen, a leggyakrabban jelentett lokális mellékhatások a következők voltak: phlebitis/thrombophlebitis (3,1%), fájdalom az injekció beadási helyén (0,7%), erythema az injekció beadásának helyén (0,4%), vénás induratio (0,2%). A szérum transzamináz és alkalikus foszfatáz szintjének emelkedését is gyakran jelentik.

A következő mellékhatásokat jelentették klinikai vizsgálatok és a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során.

Minden mellékhatás szervrendszer és gyakoriság szerint van felsorolva: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$); Gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); Nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); Ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); Nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg).

Minden gyakorisági csoporton belül a nemkívánatos események csökkenő súlyosság szerint vannak feltüntetve.

Szervrendszer	Gyakoriság	Esemény
Fertőzések és parazitafertőzések	Ritka Nagyon ritka	pseudomembranosus colitis, candidiasis gastroenteritis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Nem gyakori	eosinophilia pancytopenia, neutropenia, leucopenia, thrombocytopenia, thrombocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Nagyon ritka	agranulocytosis haemolyticus anaemia, csontvelő depresszió
Pszichiátriai kórképek	Ritka	anafilaxiás reakciók
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	pszichés zavarok, beleértve a hallucinációkat és konfúz állapotokat
Központi idegrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori	görcsök, myoclonusos aktivitás, szédülés, aluszékonyság

Szervrendszer	Gyakoriság	Esemény
	Ritka	encephalopathia, paraesthesia, fokális tremor, ízérzés zavara
	Nagyon ritka	a myasthenia gravis tüneteinek súlyosbodása, fejfájás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Ritka	halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon ritka	vertigo, tinnitus
	Nagyon ritka	cyanosis, tachycardia, palpitatiók
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	thrombophlebitis
	Nem gyakori	hypotensio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon ritka	kipirulás
	Nagyon ritka	dyspnoe, hyperventilatio, garatfájdalom
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	hasmenés, hányás, hányinger A gyógyszerrel összefüggő hányinger gyakrabban jelentkezett TIENAM-mal kezelt granulocytopeniás betegekben, mint a nem-granulocytopeniás betegekben.
	Ritka	a fogak és/vagy a nyelv elszíneződése
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nagyon ritka	haemorrhagiás colitis, hasi fájdalom, gyomorégés, glossitis, nyelvpapilla hypertrophia, fokozott nyáelválasztás
	Ritka	májelégtelenség, hepatitis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon ritka	fulminans hepatitis
	Gyakori	bőrkiütés (pl. exanthemás)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	urticaria, pruritus
	Ritka	toxicus epidermalis nekrolisis, angiooedema, Stevens-Johnson szindróma, erythema multiforme, exfoliativ dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon ritka	túlzott verejtékezés, a bőr textúrájának változása
	Nagyon ritka	polyarthralgia, thoracalis csigolyák fájdalma
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	akut veseelégtelenség, oliguria/anuria, polyuria, vizelet elszíneződése (ártalmatlan és nem összetévesztendő a haematurival) Nehéz megállapítani a TIENAM szerepét a vesefunkciók változásában, mivel a pre-renális azotémia vagy a csökkent veseműködés predisponáló faktoraiban általában jelen voltak.
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nagyon ritka	pruritus vulvae
	Nem gyakori	láz, lokális fájdalom és induratio az injekció beadásának helyén, erythema az injekció beadásának helyén
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon ritka	mellkasi diszkomfort, asthenia/gyengeség

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	a szérumban transzaminázok és az alkalikus foszfatáz szintjének növekedése
	Nem gyakori	Pozitív direkt Coombs teszteredmény, megnyúlt prothrombin idő, csökkent haemoglobinszint, szérumban bilirubinszint növekedése, a szérumban kreatinin szintjének emelkedése, a vér karbamid-nitrogén szintjének emelkedése

Gyermekgyógyászat (≥3 hónapos kor)

A 178 három hónapos vagy annál idősebb gyermekgyógyászati páciens bevonásával készült vizsgálatokban jelentett mellékhatások megegyeztek a felnőtt pácienseknél tapasztalt mellékhatásokkal.

4.9 Túladagolás

A túladagolás esetleges tünetei összhangban állnak a mellékhatásprofilal, melyek magukban foglalhatják a görcsöket, konfúziót, tremorokat, hányingert, hányást, hypotenziót, bradycardiát. A TIENAM-túladagolás kezeléséről nem áll rendelkezésre specifikus információ. Mind az imipenem, mind a cilasztatin-nátrium hemodializálható. Az eljárás hasznossága túladagolás esetén azonban nem ismeretes.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb béta-laktám antibiotikumok, imipenem és enziminhibitor
ATC kód: J01D H51

Hatásmechanizmus

A TIENAM két hatóanyagát, az imipenemet és a cilasztatin-nátriumot 1:1 súlyarányban tartalmazza.

Az imipenem, mely N-formimidoid-tienamicin néven is ismert, a tienamicin felszintetikus származéka, melyet a *Streptomyces cattleya* nevű fonális baktérium termel.

Az imipenem antibakteriális hatását úgy fejt ki, hogy a penicillinkötő fehérjékhez (PBP) kötődve gátolja a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok sejtfal szintézisét.

A cilasztatin-nátrium a vese imipenemet metabolizáló és inaktíváló dehidropeptidáz-I enzimének kompetitív, reverzibilis és specifikus inhibitora. Mentessé teszi az imipenem antibakteriális hatását sem befolyásolja.

Farmakokinetikai/farmakodinámiás (FK/FD) összefüggés

A többi béta-laktám antibakteriális szerhez hasonlóan, az az időtartam, amely alatt az imipenem koncentrációja meghaladja a minimális inhibitor koncentrációt (MIC) (T>MIC), mutatja a legnagyobb összefüggést a hatásossággal.

A rezisztencia mechanizmusa

Az imipenemmel szembeni rezisztencia az alábbiak következménye lehet:

- A Gram-negatív baktériumok külső membránjának csökkent permeabilitása (a csökkent porintermelés miatt).
- Egy efflux pumpa aktívan eltávolíthatja az imipenemet a sejtől.
- A penicillinkötő fehérjék csökkent affinitása az imipenemhez.
- Az imipenem a legtöbb béta-laktám közvetítette hidrolízissel szemben stabil, beleértve a Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumok által termelt penicillinázokat és cefalosporinázokat, kivéve a viszonylag ritka karbapenem-hidrolizáló béta-laktamázokat. Más karbapenemekkel szemben

Mikrobiológiai határértékek

Az EUCAST szerint az érzékeny (É) és a rezisztens (R) patogének elkülönítésére vonatkozó MIC határértékek imipenem esetében a következők (1.1 verzió, 2010.04.27.):

- *Enterobacteriaceae*¹: É ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* fajok²: É ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* fajok: É ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* fajok³: A cefoxitin iránti érzékenységből következtetett
- *Enterococcus* fajok: É ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: A penicillin iránti érzékenységből következtetett a béta-hemolitikus *streptococcus* A, B, C és G csoportok béta-laktám érzékenysége
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: É ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Egyéb streptococcusok⁴: É ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: É ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: É ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Nincs elegendő bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a *Neisseria gonorrhoeae* az imipenem-kezelés megfelelő célpontja.
- Gram-pozitív anaerobok: É ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gram-negatív anaerobok: É ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Fajtól független határértékek⁵: É ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ *Proteus* és *Morganella* fajokat az imipenem terápia gyenge célpontjainak tekintik.

² A határértékek *Pseudomonas* esetében a magas dózisu ismétlődő terápiára vonatkoznak (1 g 6 óránként).

³ A staphylococcusok karbapenemek iránti érzékenysége a cefoxitin iránti érzékenységből következtetett.

⁴ Az érzékenységi határérték fölötti MIC értékkel rendelkező törzsek nagyon ritkák vagy ilyeneket még nem jelentettek. Az ilyen izolált törzsek identifikálási és antimikrobiális érzékenységi tesztjeit meg kell ismételni, és az eredmény megerősítése után az izolált törzset egy referencia laboratóriumba kell küldeni. Amíg nincs bizonyíték a klinikai válaszra vonatkozóan azon igazolt törzsek esetében, melyek MIC értéke az érvényes rezisztencia-határérték fölött van, addig ezek a törzsek rezisztensnek tekintendők.

⁵ A fajtól független határértékeket főként a FK/FD adatokból határozták meg, és ezek az értékek függetlenek a specifikus fajok MIC eloszlásától. Ezek csak a fajokkal összefüggő határértékek és lábjegyzetek áttekintésében nem szereplő fajok esetében alkalmazandók.

Érzékenység

A szerzett rezisztencia gyakorisága adott faj esetében földrajzilag és időben eltérő lehet, és a rezisztenciára vonatkozó helyi információkat különösen súlyos infekciók kezelésekor szükséges tudni. Szakember tanácsát kell kikérni azokban az esetekben, amikor a rezisztencia lokális prevalenciája olyan nagy, hogy a szer hasznossága – akár csak néhány fertőzéstípus esetében is - kétségbe vonható.

Általában érzékeny fajok:**Gram-pozitív aerobok:**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Meticillin-érzékeny)*
koaguláz negatív *Staphylococcus* (Meticillin-érzékeny)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans csoport

Gram-negatív aerobok:

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

Gram-pozitív anaerobok:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus fajok**

Gram-negatív anaerobok:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis csoport
Fusobacterium fajok
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella fajok
Veillonella fajok

Fajok, melyeknél a szerzett rezisztencia problémát jelenthet:**Gram-negatív aerobok:**

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Természetes rezisztenciával rendelkező fajok:**Gram pozitív aerobok:**

Enterococcus faecium

Gram negatív aerobok:

Burkholderia cepacia néhány törzse (korábban *Pseudomonas cepacia*)
Legionella fajok
Stenotrophomonas maltophilia (korábban *Xanthomonas maltophilia*, korábban *Pseudomonas maltophilia*)

Egyebek:

Chlamydia fajok
Chlamydophila fajok
Mycoplasma fajok
Ureoplasma urealyticum

* Minden meticillin-rezisztens staphylococcus rezisztens cilasztatint/imipenemmel szemben is.

** EUCAST fajtól független határértéket használva.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Imipenem

Plazma-koncentrációk

Egészséges önkénteseknek 20 perc alatt intravénásan beadott TIENAM infúzió 12-20 µg/ml imipenem plazma-csúcskoncentrációt eredményezett a 250 mg/250 mg-os adag esetében, 21-58 µg/ml-t az 500 mg/500 mg-os adag esetében és 41-83 µg/ml-t az 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazásakor. A plazma átlagos imipenem csúcskoncentrációi 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg, illetve 1000 mg/1000 mg-os adag beadását követően 17, 39, illetve 66 µg/ml voltak. A fenti adagok alkalmazása esetén az imipenem szintje a vérplazmában 4-6 óra alatt csökken 1 µg/ml alá.

Eloszlás

Az imipenem hozzávetőleg 20%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció és elimináció

Az imipenem önmagában való alkalmazása esetén a szer lebontását a vesében található dehidropeptidáz-I enzim végzi. Több vizsgálat arról számolt be, hogy imipenem önmagában való alkalmazása esetén a vizeletben a szer 5-40%-a, átlagosan 15-20%-a jelenik meg.

A cilasztatin a dehidropeptidáz-I enzim specifikus inhibitora, az imipenem metabolizmusát hatékonyan gátolja. Így imipenem és cilasztatin együttes adása lehetővé teszi a terápiás, antibakteriális imipenem-koncentráció elérését a vizeletben és a plazmában.

Az imipenem felezési ideje a plazmában egy óra volt. Az alkalmazást követő 10 órán belül az antibiotikum körülbelül 70%-a változatlan formában volt kimutatható a vizeletben, míg a szer további húgyúti kiválasztódása nem volt kimutatható. TIENAM 500 mg/500 mg-os adagjának alkalmazását követően az imipenem koncentrációja a vizeletben 8 órán keresztül meghaladta a 10 µg/ml-t. A beadott dózis fennmaradó része a vizeletben antibakteriális hatással nem bíró, inaktív metabolitok formájában volt kimutatható, míg a székletbe az imipenem lényegében nem választódott ki.

Normál vesefunkciójú betegekben az imipenem a plazmában és a vizeletben még 6 óránkénti TIENAM adagolás esetén sem akkumulálódik.

Cilasztatin

Plazmakoncentrációk

20 perc alatt intravénásan beadott TIENAM infúzió 21-26 µg/ml cilasztatin plazma-csúcskoncentrációt eredményezett a 250 mg/250 mg-os adag esetében, 21-55 µg/ml-t az 500 mg/500 mg adag esetében és 56-88 µg/ml-t az 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazásakor. A plazma átlagos cilasztatin csúcskoncentrációi 250 mg/250 mg., 500 mg/500 mg, illetve 1000 mg/1000 mg-os adag alkalmazását követően 22, 42, illetve 72 µg/ml voltak.

Eloszlás

A cilasztatin hozzávetőleg 40%-ban kötődik a humán plazmafehérjékhez.

Biotranszformáció és elimináció

A cilasztatin felezési ideje a plazmában hozzávetőlegesen 1 óra. A TIENAM alkalmazását követő 10 órán belül a cilasztatin körülbelül 70-80%-a változatlan formában volt kimutatható a vizeletben. Ezt követően a vizeletben cilasztatin nem jelent meg. Körülbelül 10% N-acetil metabolit formájában volt kimutatható, melynek dehidropeptidáz-gátló aktivitása a cilasztatinéhoz hasonló. A vese dehidropeptidáz-I aktivitása a cilasztatin vérből történő kiválasztódása után nem sokkal visszatér a normál szintre.

Veseelégtelenség

TIENAM egyszeri 250 mg/250 mg-os intravénás beadását követően az imipenem AUC értéke 1,1-szer, 1,9-szer és 2,7-szer volt magasabb enyhe [kreatinin clearance (CrCL) 50-80 ml/perc/1,73 m²], mérsékelt (CrCL 30-<50 ml/perc/1,73 m²) és súlyos (CrCL <30 ml/perc/1,73 m²) vesekárosodásban szenvedő alanyok esetében, mint normális vesefunkciójú (CrCL >80 ml/perc/1,73 m²) alanyok esetében, a cilasztatin AUC értéke pedig 1,6-szor, 2,0-szer és 6,2-szer volt magasabb enyhe, mérsékelt és súlyos vesekárosodásban, mint normál vesefunkciójú alanyok esetében. Hemodialízis után 24 órával alkalmazott TIENAM egyszeri 250 mg/250 mg-os intravénás adagjának beadását követően az imipenem és a cilasztatin AUC értékei 3,7-szer illetve 16,4-szer voltak magasabbak, mint a normális vesefunkciójú alanyok esetében. Az imipenem és a cilasztatin vizeletből történő visszanyerhetősége, vese clearance-e és plazma clearance-e a csökkenő vesefunkcióval csökken TIENAM intravénás beadását követően. Kóros vesefunkciójú betegek esetében dózismódosításra van szükség (lásd 4.2 pont).

Májelégtelenség

Az imipenem farmakokinetikáját nem állapították meg májelégtelenségben szenvedő betegekben. Mivel az imipenem májon keresztül történő kiválasztódása korlátozott mértékű, nem valószínű, hogy farmakokinetikáját a májkárosodás befolyásolja. Ezért májelégtelenségben szenvedő betegeknek a dózis módosítása nem ajánlott (lásd 4.2 pont).

Gyermekgyógyászati betegek

Az imipenem átlagos clearance-e (Cl) és megoszlási térfogata (V_{dss}) hozzávetőleg 45%-kal magasabb gyermekgyógyászati betegekben (3 hónapos-14 éves), mint a felnőttekben. 15/15 mg/ttkg imipenem/cilasztatin gyermekgyógyászati betegeknek történő beadása után az imipenem AUC értéke megközelítőleg 30%-kal volt magasabb, mint az 500 mg/500 mg-os dózist kapó felnőttek esetében. Magasabb adagok esetében, a 25/25 mg/ttkg imipenem/cilasztatint kapó gyermekekben az expozíció 9%-kal volt magasabb, mint az 1000 mg/1000 mg-ot kapó felnőttekben.

Idős kor

Egészséges idős önkéntesekben (az életkoruknak megfelelő normális vesefunkciójú 65 és 75 év közöttiek) TIENAM 500 mg/500 mg-os egyszeri, 20 perc alatt intravénásan beadott dózisének farmakokinetikája megegyezett azzal, amit az enyhe vesekárosodásban szenvedő alanyoknál vártak, így dóziscsökkentés nem szükséges. Az imipenem és a cilasztatin átlagos plazma felezési ideje $91 \pm 7,0$ perc illetve 69 ± 15 perc volt. A többszöri adagolás nincs hatással az imipenem vagy a cilasztatin farmakokinetikájára, és sem az imipenem sem a cilasztatin akkumulációját nem figyelték meg (lásd 4.2 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt dózistoxicitási és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Állatokon végzett vizsgálatok kimutatták, hogy az imipenem önmagában a vesékre korlátozódó toxicitással bír. Cilasztatin imipenemmel történő 1:1 arányú együttadása az imipenem nephrotoxicus hatását nyulakban és majmokban is kivédte. A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a cilasztatin az imipenem nephrotoxicus hatását azáltal védi ki, hogy megakadályozza az imipenem belépését a tubularis sejtekbe.

A vemhes cynomolgus majmokkal végzett teratológiai vizsgálat, melynek során napi 40/40 mg/kg adagban (intravénás bólus injekció formájában) adtak imipenem-cilasztatin-nátriumot, anyai toxicitást eredményezett – ide értve a hányást, étvágytalanságot, testsúlycsökkenést, hasmenést, abortuszt és néhány esetben az állat elpusztulását. Amikor imipenem-cilasztatin-nátriumot (körülbelül napi 100/100 mg/kg-ot, vagy hozzávetőleg a szokásos, ajánlott napi humán intravénás dózis háromszorosát) adtak vemhes cynomolgus majmoknak, a humán klinikai alkalmazásnak megfelelő intravénás infúzió sebességével, minimális anyai intolerancia alakult ki (esetenként hányás), míg anyai elhalálozás nem fordult elő, teratogenitásra utaló bizonyítékokra nem derült fény, azonban az embrionális halálozás a kontroll-csoporthoz képest megnőtt (lásd 4.6 pont).

Nem végeztek hosszútávú vizsgálatokat állatokon az imipenem-cilasztatin karcinogén-potenciáljának megállapítása érdekében.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-hidrogén-karbonát

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer laktáttal kémiaiilag inkompatibilis, ezért nem szabad laktátot tartalmazó oldószerrel feloldani. Ugyanakkor beadható olyan iv. rendszerbe, melyen keresztül laktát oldatot infundálnak.

A készítmény a 6.6 pontban felsorolt készítményeken kívül más gyógyszerrel nem keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Feloldást és hígítást követően:

A hígított oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a 2 órát.

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A feloldott és hígított oldat nem fagyasztható!

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es I-es típusú üvegből készült injekciós üvegek.

A készítmény 1, 10 és 25 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Feloldás és hígítás:

Minden egyes injekciós üveg tartalmát egy alkalmas infúziós oldat (lásd 6.2 és 6.3 pont): 0,9% nátrium-klorid 100 ml-éhez kell hozzáadni. Kivételes körülmények között, amikor a 0,9% nátrium-klorid klinikai okok miatt nem alkalmazható, 5% glükóz használható helyette.

A javasolt eljárás az, hogy az alkalmas infúziós oldatból 10 ml-t az injekciós üvegbe töltünk. Alapos felrázás után a keletkező keveréket az infúziós oldat tartályába töltjük.

FIGYELEM: A KEVERÉK KÖZVETLEN FELHASZNÁLÁSRA NEM ALKALMAS.

További 10 ml infúziós oldattal ismételjük meg a fenti eljárást, ezzel biztosítva az injekciós üveg teljes tartalmának az áttöltését az infúziós oldatba. A keletkező keveréket addig kell rázogatni, amíg teljesen tiszta nem lesz.

A fenti eljárás szerint elkészített oldat koncentrációja hozzávetőleg 5 mg/ml mind az imipenem, mind a cilasztatin vonatkozásában.

A színtelentől halványsárgáig történő színváltozás nem befolyásolja a készítmény hatásosságát.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✖✖ (kétkeresztes), erős hatású

Osztályozás: II./3 csoport

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött, az egészségügyről szóló 1997. évi CLIV. Törvény 3. §-ának ga) pontja szerinti rendelőintézeti járóbeteg-szakellátást vagy fekvőbeteg-szakellátást nyújtó szolgáltatók által biztosított körülmények között alkalmazható gyógyszer (I).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

MSD Magyarország Kft

1123 Budapest

Alkotás u. 50.

Tel.: +36-1-888-5300

Fax: +36-1-888-5377

E-mail: hungary_msd@merck.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-1538/03 Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 10x

OGYI-T-1538/04 Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 1x

OGYI-T-1538/05 Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 25x

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

1990. január 1.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ/HH}

CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

TIENAM 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz

Imipenem/Cilasztatin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 500 mg imipenem-anhidrátnak megfelelő imipenem-monohidrátot és 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatin-nátriumot tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-hidrogén-karbonát (E500)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

1 injekciós üveg

10 injekciós üveg

25 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást és hígítást követően: A hígított oldatot azonnal fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a 2 órát.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD Magyarország Kft.
1123 Budapest
Alkotás u. 50.
Tel.: +36-1-888-5300
Fax: +36-1-888-5377
E-mail: hungary_msd@merck.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-1538/03	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 10x
OGYI-T-1538/04	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 1x
OGYI-T-1538/05	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 25x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (I).

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

TIENAM 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz
Imipenem/Cilasztatin
Intravénás alkalmazásra.

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Minden injekciós üveg 500 mg imipenemet és 500 mg cilasztatint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-hidrogén-karbonát (E500)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
iv. egyszeri alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Feloldást és hígítást követően: 2 órán belül fel kell használni. Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

MSD Magyarország Kft.
1123 Budapest
Alkotás u. 50.
Tel.: +36-1-888-5300
Fax: +36-1-888-5377
E-mail: hungary_msd@merck.com

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-1538/03	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 10x
OGYI-T-1538/04	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 1x
OGYI-T-1538/05	Tienam 500 mg por oldatos infúzióhoz, 20 ml – 25x

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

TIENAM 500 mg/500 mg por oldatos infúzióhoz

imipenem/ cilasztatin

Mielőtt elkezdene alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a TIENAM és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a TIENAM alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a TIENAM-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a TIENAM-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A TIENAM ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A TIENAM a karbapenem antibiotikumoknak nevezett gyógyszercsoportba tartozik. A felnőttek valamint az 1 éves és annál idősebb gyermekek különböző testrészein fertőzéseket okozó baktériumok (kórokozók) széles skáláját elpusztítja.

Kezelés

Orvosa azért írta fel Önnek a TIENAM-ot, mert az alábbiak közül egy (vagy több) fertőzéstípus fennáll Önnél:

- Komplikált hasi fertőzések
- A tüdőt érintő fertőzések (tüdőgyulladás)
- Fertőzések melyeket a szülés közben vagy után kaphat el
- Komplikált húgyúti fertőzések
- Komplikált bőr- és lágyrész-fertőzések.

A TIENAM használható olyan lázas betegek kezelésére, akiknek alacsony a fehérvérsejtszámuk és lázuk feltehetőleg bakteriális fertőzésnek tudható be.

A TIENAM használható a vér bakteriális fertőzésének kezelésére, amely kapcsolatban állhat valamely fent említett fertőzéstípussal.

2. TUDNIVALÓK A TIENAM ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza a TIENAM-ot:

- ha allergiás (túlérzékeny) az imipenemmel, cilasztatinnal vagy a TIENAM bármelyik más összetevőjével szemben.
- ha allergiás (túlérzékeny) más antibiotikumokkal, pl. penicillinekkal, cefalosporinokkal vagy karbapenemekkel szemben.

A TIENAM fokozott elővigyázatossággal alkalmazható

Tájékoztassa orvosát jelenlegi vagy múltbeli egészségügyi problémáiról, beleértve a következőket:

- bármely gyógyszerrel, köztük az antibiotikumokkal szembeni allergia (a hirtelen fellépő, életveszélyes allergiás reakciók azonnali orvosi ellátást igényelnek),
- vastagbélgyulladás, vagy egyéb gyomor-bélrendszeri megbetegedés,
- bármely központi idegrendszeri betegség, mint pl. körülírt remegés, illetve epilepsziás görcsök,
- máj-, vese- vagy húgyúti panaszok.

A teszt (Coombs teszt), amely a vörösvértesteket esetleg elpusztító antitestek jelenlétét jelzi, pozitív eredményt adhat. Orvosa ezt meg fogja beszélni Önnel.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha valproinsav vagy nátrium-valproát megnevezésű készítményeket szed (lásd alább, **A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek**).

Gyermekek

A TIENAM adása nem javasolt 1 évesnél fiatalabb vagy veseproblémákkal küzdő gyermekek esetében.

A kezelés ideje alatt alkalmazott egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha ganciklovirt szed, mely egyes vírusos fertőzések kezelésére használatos.

Tájékoztassa kezelőorvosát arról is, ha Ön valproinsavat vagy nátrium-valproátot (melyek az epilepszia, bipoláris zavarok, migrén vagy skizofrénia kezelésére használatosak) vagy bármilyen véralvadásgátlót, pl. warfarint szed.

Orvosa fogja eldönteni, hogy a TIENAM alkalmazható-e ezen gyógyszerekkel együttesen.

Terhesség és szoptatás

Fontos, hogy mielőtt TIENAM-ot kap, közölje orvosával, ha terhes, illetve teherbe kíván esni. A TIENAM-ot nem vizsgálták terhes nők esetében. Terhesség esetén a TIENAM csak akkor alkalmazható, ha orvosa úgy dönt, hogy a várható előny felülmúlja a kezelés esetleges kockázatait a magzatra nézve.

Fontos, hogy mielőtt TIENAM-ot kap, közölje orvosával, ha szoptat vagy szoptatni szeretne. A gyógyszer kis mennyiségben kiválasztódhat az anyatejbe, és hatással lehet a csecsemőre. Orvosa dönti majd el, hogy alkalmazható-e TIENAM-ot szoptatás alatt.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Van néhány, ezzel a készítménnyel összefüggő mellékhatás (pl. olyan dolgok látása, hallása vagy érzékelése, amely nincsenek ott; szédülés, álmoság és forgás érzése), amelyek befolyásolhatják egyes betegek gépjárművezetéshez vagy munkagépek kezeléséhez szükséges képességeit (lásd 4. pont).

Fontos információ a TIENAM egyes összetevőiről

A gyógyszer 500 mg-os dózisa hozzávetőleg 1,6 mEq (körülbelül 37,6 mg) nátriumot tartalmaz, amit a nátriumszegény étrendet fogyasztó betegek esetében figyelembe kell venni.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI A TIENAM-OT?

A TIENAM-ot orvos vagy más egészségügyi szakember készíti el és adja be Önnek. Orvosa dönti el, hogy mennyi TIENAM-ra van szüksége.

Felnőttek és serdülők

A TIENAM szokásos adagja felnőttek és serdülők esetében 500 mg/500 mg 6 óránként, illetve 1000 mg/1000 mg 6 vagy 8 óránként. Ha veseproblémái vannak, vagy testsúlya kevesebb, mint 70 kg, orvosa csökkentheti az adagját.

Gyermekek

A szokásos adag 1 éves vagy annál idősebb gyerekek esetében 15/15 vagy 25/25 mg/ttkg 6 óránként. 1 évesnél fiatalabb gyermekeknél és veseproblémákkal küzdő gyermekeknél a TIENAM alkalmazása nem javasolt.

Az alkalmazás módja

A TIENAM-ot intravénásan (vénába) 20-30 perc alatt adják ≤ 500 mg/500 mg adag esetében vagy 40-60 perc alatt > 500 mg/500 mg adag esetében.

Ha az előírtnál több TIENAM-ot kapott

A túladagolás tünetei közé tartozhatnak a görcsök, zavarodottság, remegés, hányinger, hányás, alacsony vérnyomás és lelassult pulzus. Amennyiben attól tart, hogy esetleg túl sok TIENAM-ot kapott, haladéktalanul forduljon kezelőorvosához, vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ha elfelejtették beadni Önnek a TIENAM-ot

Amennyiben attól tart, hogy esetleg kimaradt egy adag, azonnal forduljon kezelőorvosához, vagy más egészségügyi szakemberhez.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a TIENAM alkalmazását

Ne hagyja abba a TIENAM alkalmazását, amíg orvosa erre nem utasítja.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát vagy gyógyszerészét.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a TIENAM is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Az alábbiakban felsorolt lehetséges mellékhatások gyakoriságának meghatározása az alábbi konvenció szerint történik:

- nagyon gyakori: 10 betegből több, mint 1-et érint
- gyakori: 100 betegből 1-10 beteget érint
- nem gyakori: 1000 betegből 1-10 beteget érint
- ritka: 10 000 betegből 1-10 beteget érint
- nagyon ritka: 10 000 betegből kevesebb, mint 1-et érint
- nem ismert: a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem becsülhető meg

Gyakori

- Hányinger, hányás, hasmenés. A hányinger és hányás gyakrabban fordul elő alacsony fehérvérsejtszámú betegek esetében.
- Duzzanat és vörösség a véna mentén, amely tapintásra rendkívül érzékeny
- Bőrkiütés
- Vérvizsgálatokkal kimutatott rendellenes májműködés
- Néhány fehérvérsejtfajta mennyiségének növekedése

Nem gyakori

- Helyi bőrpír
- Helyi fájdalom és kemény csomó az injekció beadási helyén
- Bőrviszketés
- Csalánkiütés
- Láz
- Általában a vérvizsgálatokkal kimutatott vérképzőszervi rendellenességek, melyek a vér alakos elemeit érintik (a tünetek lehetnek: fáradtság, halvány bőr, a sebgyógyulás folyamatának megnyúlása)
- Vérvizsgálatokkal kimutatott vesefunkció-, májfunkció- és vérképzőszervi rendellenességek
- Remegés és akaratlan izomrángás
- Görcsrohamok
- Pszichés zavarok (pl. hangulat-ingadozások és csökkent ítélőképesség)
- Olyan dolgok látása, hallása vagy érzékelése, amelyek nincsenek ott (hallucinációk)
- Zavartság
- Szédülés, álmoság
- Alacsony vérnyomás

Ritka

- Allergiás reakciók, beleértve a bőrkiütést, az arc, ajkak, nyelv és/vagy torok duzzanatát (légzési vagy nyelési nehézséggel), és/vagy az alacsony vérnyomást. **Ha ezen mellékhatások közül bármelyik fellép a TIENAM adása alatt vagy azt követően, a beadást meg kell szakítani és azonnal tájékoztatni kell a kezelőorvost.**
- Bőrhámlás (toxikus epidermális nekrolízis)
- Súlyos bőrreakciók (Stevens-Johnson szindróma és eritéma multiforme)
- A bőr és a szőrzet elvesztésével járó súlyos bőrkiütés (exfoliatív dermatitisz)
- Gombás fertőzés (kandidiázis)
- A fogak és/vagy a nyelv elszíneződése

- Súlyos hasmenéssel járó vastagbélgyulladás
- Az ízérzés zavarai
- A normális májműködés akadályozottsága
- Májgyulladás
- A normális veseműködés akadályozottsága
- A vizelet mennyiségének és színének megváltozása
- Az agy megbetegedése, bizsergő érzés (zsibbadás), körülírt remegés
- Halláscsökkenés

Nagyon ritka

- Gyulladás miatt bekövetkező súlyos májfunkció-csökkenés (fulmináns hepatitisz)
- A gyomorban vagy a belekben fellépő gyulladás (gastroenteritisz)
- Véres hasmenéssel járó bélgyulladás (hemorrhágiás kolitisz)
- Piros, megdagadt nyelv, a nyelvszemölcsök túlbujánzása, ami szőrös kinézetű nyelvet eredményez, gyomorégés, torokfájás, fokozott nyáltermelés
- Gyomorfájás
- Forgás érzése (vertigó), fejfájás
- Fülcsengés (tinnitusz)
- Több ízületben fellépő fájdalom, gyengeség
- Szabálytalan szívverés, a szív erőteljesen vagy gyorsan ver
- Kellemetlen érzés a mellkasban, nehézlégzés, rendellenesen felgyorsult és felületes légzés, fájdalom a gerinc felső részében
- Arckipirulás, az arc és az ajkak kékes elszíneződése, a bőr szerkezetének megváltozása, túlzott izzadás
- Nőknél a szeméremajak viszketése
- A vörsejtek számának megváltozása
- Egy ritka, izomgyengeséggel járó betegség súlyosbodása (miaszténia grávisz súlyosbodása)

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

5. HOGYAN KELL A TIENAM-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A csomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza a TIENAM-ot. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

25°C alatt tárolandó.

Feloldást és hígítást követően:

A hígított oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a 2 órát.

A feloldott és hígított oldat nem fagyasztható!

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy szükségtelenné vált gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a TIENAM

- A készítmény hatóanyagai az imipenem és a cilasztatin. Minden injekciós üveg 500 mg imipenemnek megfelelő imipenem-monohidrátot, és 500 mg cilasztatinnak megfelelő cilasztatin-nátriumot tartalmaz.
- Egyéb összetevő: nátrium-hidrogén-karbonát.

Milyen a TIENAM készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A TIENAM fehér vagy világossárga por oldatos infúzióhoz injekciós üvegben. 1, 10 vagy 25 injekciós üveget tartalmazó kiserelések. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja:

MSD Magyarország Kft.
1123 Budapest, Alkotás u. 50.
Magyarország

Gyártó:

Merck Sharp & Dohme B. V.
Waarderweg 39, 2003 PC
Haarlem
Hollandia

Laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret
Route de Marsat-Riom, 63963 Clermont-Ferrand Cedex 9
Franciaország

Ezt a gyógyszert az Európai Gazdasági Térség tagállamaiban az alábbi neveken engedélyezték:

Ausztria: Zienam
Belgium: Tienam
Bulgária: Tienam
Cseh Köztársaság: Tienam i.v.
Észtország: TIENAM I.V.
Finnország: TIENAM
Franciaország: TIENAM
Németország: ZIENAM
Görögország: Primaxin
Magyarország: Tienam
Izland: Tienam
Írország: Primaxin IV
Olaszország: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) és TENACID (20 ml)
Lettország: TIENAM I.V.
Litvánia: TIENAM I.V.
Luxemburg: Tienam
Málta: Primaxin IV
Hollandia: TIENAM I.V.
Norvégia: Tienam
Lengyelország: TIENAM
Portugália: Tienam IV
Románia: TIENAM IV
Szlovákia: TIENAM i.v.

Szlovénia: CONET
Spanyolország: TIENAM IV
Svédország: Tienam
Egyesült Királyság: Primaxin IV

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma:

Az alábbi információk kizárólag orvosoknak vagy más egészségügyi szakembernek szólnak:

Minden injekciós üveg kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Feloldás és hígítás

Minden egyes injekciós üveg tartalmát egy alkalmas infúziós oldat (lásd **Inkompatibilitás és Feloldás és hígítás után**): 0,9% nátrium-klorid 100 ml-éhez kell hozzáadni. Kivételes körülmények között, amikor a 0,9% nátrium-klorid klinikai okok miatt nem alkalmazható, 5% glükóz használható helyette.

A javasolt eljárás az, hogy az alkalmas infúziós oldatból 10 ml-t az injekciós üvegbe töltünk. Alapos felrázás után a keletkező keveréket az infúziós oldat tartályába töltjük.

FIGYELEM: A KEVERÉK KÖZVETLEN FELHASZNÁLÁSRA NEM ALKALMAS.

További 10 ml infúziós oldattal ismételjük meg a fenti eljárást, ezzel biztosítva az injekciós üveg teljes tartalmának az áttöltését az infúziós oldatba. A keletkező keveréket addig kell rázogatni, amíg teljesen tiszta nem lesz.

A fenti eljárás szerint elkészített oldat koncentrációja hozzávetőleg 5 mg/ml mind az imipenem, mind a cilasztatin vonatkozásában.

A színtelentől halványsárgáig történő színváltozás nem befolyásolja a készítmény hatásosságát.

Inkompatibilitás

Ez a gyógyszer laktáttal kémiaiilag inkompatibilis, ezért nem szabad laktátot tartalmazó oldószerrel feloldani. Ugyanakkor beadható olyan iv. rendszerbe, melyen keresztül laktát oldatot infundálnak.

A készítmény a **Feloldás és hígítás** címszó alatt felsorolt készítményeken kívül más gyógyszerrel nem keverhető.

Feloldás és hígítás után

A hígított oldatokat haladéktalanul fel kell használni. A feloldás kezdete és az intravénás infúzió beadásának vége között eltelt idő nem haladhatja meg a 2 órát.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.