

Bijlage III

Samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter

Opmerking: deze samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter is de versie die geldig is op het moment van de beslissing van de Commissie.

Na de beslissing van de Commissie zullen de bevoegde instanties van de lidstaten in samenwerking met de rapporterende lidstaat de productinformatie bijwerken zoals vereist. Daarom komt deze samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TIENAM 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat imipenemmonohydraat equivalent aan 500 mg imipenemanhydraat en cilastatinenatrium equivalent aan 500 mg cilastatine.

Elke flacon bevat natriumbicarbonaat equivalent aan ongeveer 1,6 mEq natrium (ongeveer 37,6 mg).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TIENAM is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen van 1 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- ernstige pneumonie waaronder nosocomiale en beademingsgerelateerde pneumonie
- infecties intra- en postpartum
- gecompliceerde urineweginfecties
- gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties.

TIENAM kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die (vermoedelijk) samenhangt met een van de bovengenoemde infecties.

De officiële richtlijnen voor passend gebruik van antibiotica moeten worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen doseringen van TIENAM hebben betrekking op de hoeveelheid toe te dienen imipenem/cilastatine.

De dagelijkse dosering van TIENAM hangt af van het type en de ernst van de infectie, het (de) geïsoleerde pathogene organisme(n), de nierfunctie en het lichaamsgewicht van de patiënt (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Volwassenen en adolescenten

Voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van >70 ml/min/1,73 m²) zijn de aanbevolen dosisschema's als volgt:

500 mg/500 mg om de 6 uur OF
1000 mg/1000 mg om de 8 uur OF om de 6 uur

Het is aan te bevelen om infecties waarvan vermoed wordt of aangetoond is dat deze veroorzaakt zijn door minder gevoelige bacteriespecies (zoals *Pseudomonas aeruginosa*) en zeer ernstige infecties (bv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 1000 mg/1000 mg om de 6 uur.

Dosisverlaging is nodig als:

- de creatinineklaring ≤ 70 ml/min/1,73 m² is (zie Tabel 1) of
- het lichaamsgewicht < 70 kg is. De proportionele dosis voor patiënten < 70 kg wordt berekend door gebruik te maken van de volgende formule:

$$\frac{\text{Feitelijk lichaamsgewicht (kg)} \times \text{standaarddosis}}{70 \text{ (kg)}}$$

De maximale totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4000 mg/4000 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

Om de verlaagde dosis voor volwassenen met een gestoorde nierfunctie vast te stellen:

1. Kies de totale dagdosering (dus 2000/2000, 3000/3000 of 4000/4000 mg) die voor een patiënt met een normale nierfunctie gebruikt zou worden.
2. Kies uit tabel 1 het toe te passen lagere doseringsschema op basis van de creatinineklaring van de patiënt (voor infusietijden zie Wijze van toediening).

Tabel 1: Verlaagde dosis bij volwassenen met nierfunctiestoornis en een gewicht ≥ 70 kg*

Totale dagdosering voor patiënten met normale nierfunctie (mg/dag)	Creatinineklaring (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	Dosis in mg (interval in uren)		
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)**

* Voor patiënten met een lichaamsgewicht < 70 kg moet de dosis naar verhouding verder worden verlaagd. De proportionele dosis voor patiënten < 70 kg wordt berekend door het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt (in kg) te delen door 70 kg en te vermenigvuldigen met de respectievelijke dosis voor de indicatie die in tabel 1 wordt aanbevolen.

** Bij gebruik van de dosis 500 mg/500 mg bij patiënten met een creatinineklaring van 6 tot 20 ml/min/1,73 m² kan het risico op insuluten vergroot zijn.

Patiënten met een creatinineklaring van ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Deze patiënten mogen geen TIENAM krijgen tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt ingesteld.

Patiënten op hemodialyse

Houd bij behandeling van hemodialysepatiënten met een creatinineklaring van 5 ml/min/1,73 m² of minder de doseringsaanbevelingen voor patiënten met een creatinineklaring van 6-20 ml/min/1,73 m² aan (zie tabel 1).

Zowel imipenem als cilastatine worden tijdens hemodialyse uit de bloedsomloop geëlimineerd. De patiënt dient TIENAM te krijgen na hemodialyse en met tussenpozen van 12 uur gerekend vanaf het einde van de dialyse. Dialysepatiënten, vooral die met een bijkomende aandoening van het centrale zenuwstelsel, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. TIENAM wordt bij hemodialysepatiënten alleen aanbevolen als het voordeel ervan opweegt tegen het mogelijke risico van insulsten (zie rubriek 4.4).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om de toepassing van TIENAM bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, te kunnen aanbevelen.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Voor oudere patiënten met een normale nierfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische populatie ≥ 1 jaar oud

Bij pediatrische patiënten ≥ 1 jaar oud is de aanbevolen dosis 15/15 of 25/25 mg/kg/dosis om de 6 uur toegediend.

Het is aan te bevelen om infecties die vermoedelijk of bewezen veroorzaakt zijn door minder gevoelige bacteriesoorten (zoals *Pseudomonas aeruginosa*) en zeer ernstige infecties (bv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 25/25 mg/kg om de 6 uur toegediend.

Pediatrische populatie < 1 jaar oud

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor kinderen jonger dan 1 jaar aan te bevelen.

Pediatrische populatie met een nierfunctiestoornis

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (serumcreatinine > 177 µmol/l) aan te bevelen. Zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

TIENAM moet voor toediening worden gereconstitueerd en verder verdund (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Elke dosis van ≤ 500 mg/500 mg moet per intraveneus infuus gedurende 20 tot 30 minuten worden toegediend. Elke dosis van > 500 mg/500 mg moet gedurende 40 tot 60 minuten worden geïnfundeerd. Bij patiënten die tijdens de infusie misselijk worden kan de infusiesnelheid worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor een van de bestanddelen of een van de hulpstoffen
- Overgevoeligheid voor een ander antibacterieel carbapenemmiddel
- Ernstige overgevoeligheid (bv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (bv. penicillines of cefalosporines).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij de keuze van imipenem/cilastatine voor behandeling van een individuele patiënt moet de passendheid van gebruik van een antibacterieel carbapenemmiddel worden afgewogen op basis van factoren als ernst van de infectie, prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico op selectie voor bacteriën die resistent zijn tegen carbapenem.

Overgevoeligheid

Ernstige en soms fatale overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten die met bètalactams werden behandeld. Deze reacties zullen waarschijnlijk eerder optreden bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor meerdere allergenen. Voor de behandeling met TIENAM dient men zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoeligheidsreacties op carbapenems, penicillines, cefalosporines, andere bètalactams en andere allergenen (zie rubriek 4.3). Als een allergische reactie op TIENAM optreedt, moet de behandeling direct worden gestopt. **Ernstige anafylactische reacties vereisen onmiddellijke spoedeisende behandeling.**

Hepatisch

Tijdens behandeling met imipenem/cilastatine moet gezien het risico op levertoxiciteit (zoals verhoging van transaminases, leverfalen en fulminante hepatitis) de leverfunctie zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gebruik bij patiënten met een leverziekte: bij patiënten met al bestaande leveraandoeningen moet tijdens behandeling met imipenem/cilastatine de leverfunctie worden gecontroleerd. De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hematologie

Tijdens behandeling met imipenem/cilastatine kan een directe of indirecte Coombs-test positief zijn.

Antibacterieel spectrum

Voordat een empirische behandeling wordt ingesteld, moet het antibacteriële spectrum van imipenem/cilastatine in ogenschouw worden genomen, vooral bij levensbedreigende aandoeningen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden gezien de beperkte gevoeligheid van specifieke pathogenen in samenhang met bv. bacteriële huid- en wekedeleninfecties voor imipenem/cilastatine. Het gebruik van imipenem/cilastatine is niet geschikt voor behandeling van deze typen infectie tenzij het pathoëen al gedocumenteerd is en vaststaat dat deze gevoelig is of er een zeer sterk vermoeden is dat het/de meest waarschijnlijke pathoë(e)n(en) geschikt zijn voor behandeling. Gelijktijdig gebruik van een passend anti-MRSA-middel kan geïndiceerd zijn als MRSA-infecties vermoedelijk of aangetoond betrokken zijn in de goedgekeurde indicaties. Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan aangewezen zijn als *Pseudomonas aeruginosa*-infecties vermoedelijk of aangetoond betrokken zijn bij de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1).

Interactie met valproïnezuur

Gelijktijdig gebruik van imipenem/cilastatine en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Clostridium difficile

Colitis in samenhang met antibiotica en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met imipenem/cilastatine en bijna alle andere antibiotica en kan qua ernst uiteenlopen van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk aan deze diagnose te denken bij patiënten die bij of na toepassing van imipenem/cilastatine diarree krijgen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met imipenem/cilastatine en gebruik van specifieke behandelingen tegen *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Middelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

Meningitis

TIENAM wordt niet aanbevolen voor de behandeling van meningitis.

Centraal zenuwstelsel

Bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn gemeld, zoals myoclonische activiteit, verwardheid of insulpen, met name wanneer de op nierfunctie en lichaamsgewicht gebaseerde aanbevolen doseringen werden overschreden. Deze ervaringen zijn meestal beschreven bij patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (bv. hersenlaesies of insulpen in de anamnese) en/of een verminderde nierfunctie, bij wie accumulatie van de toegediende stoffen zou kunnen optreden. Daarom wordt met name voor deze patiënten op een nauwkeurig volgen van de aanbevolen doseringsschema's aangedrongen (zie rubriek 4.2). Behandeling met anticonvulsiva dient te worden voortgezet bij patiënten van wie bekend is dat ze een aandoening hebben die met convulsies gepaard gaat.

Met name moet worden gelet op neurologische symptomen of convulsies bij kinderen met bekende risicofactoren voor insulpen, of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de insulpendrempel verlagen.

Indien focale tremoren, myoclonus of insulpen optreden, dienen de patiënten neurologisch te worden onderzocht en moet anticonvulsieve therapie worden gestart, als hiermee nog niet was begonnen. Indien de CNS-symptomen aanhouden, dient de dosering van TIENAM te worden verlaagd of gestaakt.

Patiënten met een creatinineklaring ≤ 5 ml/min/1,73 m² dienen geen TIENAM te krijgen tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt ingesteld. TIENAM wordt bij hemodialysepatiënten slechts aanbevolen als het voordeel ervan opweegt tegen het mogelijke risico van insulpen (zie rubriek 4.2).

Pediatriesch gebruik

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor kinderen jonger dan 1 jaar of met gestoorde nierfunctie (serumcreatinine > 177 μ mol/l) aan te bevelen. Zie ook hierboven onder Centrale zenuwstelsel.

TIENAM 500 mg/500 mg bevat 37,6 mg natrium (1,6 mEq); hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegeneraliseerde convulsies zijn gemeld bij patiënten die ganciclovir en TIENAM kregen. Deze geneesmiddelen dienen niet tezamen worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's.

Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur met carbapenemmiddelen zijn verlagingen van de valproïnezuurspiegels gemeld tot onder het therapeutische bereik. Als gevolg van de lagere valproïnezuurspiegels zijn de insulpen mogelijk onvoldoende onder controle; daarom wordt gelijktijdig gebruik van imipenem en valproïnezuur/natriumvalproaat niet aanbevolen en moeten alternatieve antibiotica of anticonvulsiva worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de bloedverdünnende effecten versterken. Er zijn veel meldingen van een versterkt bloedverdünnend effect van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine bij patiënten die gelijktijdig antibiotica krijgen. Het risico kan wisselen afhankelijk van de onderliggende infectie, de leeftijd en de algehele status van de patiënt zodat de bijdrage van het antibioticum aan de verhoging van de INR (International Normalised Ratio) moeilijk in te schatten is. Aanbevolen wordt de INR tijdens en kort na gelijktijdige toediening van antibiotica met een oraal anticoagulantium regelmatig te controleren.

Gelijktijdige toediening van TIENAM en probenecide leidde tot minimale verhogingen van de plasmaconcentraties en plasmahalfwaardetijd van imipenem. Als TIENAM samen met probenecide werd toegediend, werd nog maar ongeveer 60 % van de dosis als actief (niet-gemetaboliseerd) imipenem in de urine teruggevonden. Gelijktijdige toediening van TIENAM en probenecide leidde tot een verdubbeling van de plasmaspiegel en de halfwaardetijd van cilastatine, maar had geen effect op de hoeveelheid in de urine teruggevonden cilastatine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken voor het gebruik van imipenem/cilastatine bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij zwangere apen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

TIENAM mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke gunstige effect opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Imipenem en cilastatine worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Na orale toediening is er geringe absorptie van beide stoffen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de zuigeling aan belangrijke hoeveelheden wordt blootgesteld. Als gebruik van TIENAM nodig wordt geacht, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van behandeling met imipenem/cilastatine op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Maar er zijn enige bijwerkingen (zoals hallucinaties, duizeligheid, slaperigheid en vertigo) die optreden in samenhang met het gebruik van dit geneesmiddel die bij sommige patiënten van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek waarbij 1723 patiënten werden behandeld met intraveneus imipenem/cilastatine waren de meest gemelde systemische bijwerkingen die minstens mogelijk verband hielden met de behandeling: misselijkheid (2,0 %), diarree (1,8 %), braken (1,5 %), uitslag (0,9 %), koorts (0,5 %), hypotensie (0,4 %), insulten (0,4 %) (zie rubriek 4.4), duizeligheid (0,3 %), pruritus (0,3 %), urticaria (0,2 %), slaperigheid (0,2 %). Zo ook waren de meest gemelde lokale bijwerkingen flebitis/tromboflebitis (3,1 %), pijn op de injectieplaats (0,7 %), erytheem op de injectieplaats (0,4 %) en aderverharding (0,2 %). Ook verhogingen van de serumtransaminasen en alkalische fosfatase worden vaak gemeld.

In klinisch onderzoek en in post-marketingervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

Alle bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

Stelsel/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
-----------------------------	-------------------	-------------------

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	pseudomembraneuze colitis, candidiasis
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Zeer zelden	gastro-enteritis
	Vaak	eosinofilie
	Soms	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	agranulocytose
	Zeer zelden	hemolytische anemie, beenmergdepressie
	Zelden	anafylactische reacties
Psychische stoornissen	Soms	psychische stoornissen waaronder hallucinaties en verwardheidstoestanden
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	insulten, myoclonische activiteit, duizeligheid, slaperigheid
	Zelden	encefalopathie, paresthesie, focale tremoren, gestoorde smaakgevoelens
	Zeer zelden	verergering van myasthenia gravis, hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	gehoorverlies
Hartaandoeningen	Zeer zelden	vertigo, tinnitus
Bloedvataandoeningen	Zeer zelden	cyanose, tachycardie, palpaties
	Vaak	tromboflebitis
	Soms	hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	flushing
	Zeer zelden	dyspneu, hyperventilatie, pijn in de farynx
	Vaak	diarree, braken, misselijkheid
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Zelden	Geneesmiddelgerelateerde misselijkheid en/of braken lijken bij granulocytopenie patiënten die worden behandeld met TIENAM vaker voor te komen dan bij niet-granulocytopenie patiënten.
	Zeer zelden	verkleuring van tanden en/of tong
	Zeer zelden	hemorragische colitis, buikpijn, zuurbranden, glossitis, hypertrofie van de tongpapillen, verhoogde speekselvorming
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leverfalen, hepatitis
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Zeer zelden	fulminante hepatitis
	Vaak	uitslag (bv. exanthemateus)
	Soms	urticaria, pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zelden	toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
	Zeer zelden	hyperhidrose, veranderingen in de huidweefselstructuur
	Zeer zelden	polyartralgie, pijn in de thoracale wervelkolom
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	acuut nierfalen, oligurie/anurie, polyurie, verkleurde urine (onschadelijk en niet te verwarren met hematurie)
		De rol van TIENAM bij veranderingen in de nierfunctie is moeilijk in te schatten, omdat factoren die voor prerenale azotemie of een verslechterde nierfunctie predisponeren meestal aanwezig zijn geweest.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	pruritus vulvae
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	koorts, lokale pijn en verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats
Onderzoeken	Zeer zelden	pijn op de borst, asthenie/zwakte
	Vaak	verhogingen van het serumtransaminase, verhogingen van de serum-alkalische fosfatase
	Soms	Een positieve directe Coombs-test, verlengde protrombinetijd, verlaagd hemoglobine, verhoogd serumbilirubine, verhoogd serumcreatinine, verhoogd bloedureum

Pediatrische patiënten (≥3 maanden)

In onderzoeken bij 178 pediatrische patiënten ≥ 3 maanden pasten de gemelde bijwerkingen bij die welke voor volwassenen werden gemeld.

4.9 Overdosering

Mogelijke symptomen van overdosering passen bij het bijwerkingenprofiel en kunnen zijn: insulten, verwarring, tremoren, misselijkheid, braken, hypotensie, bradycardie. Over de behandeling van overdosering met TIENAM zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Imipenem-cilastatinenatrium is hemodialyseerbaar, maar het nut van deze ingreep bij een overdosering is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC-code: J01D H51

Werkingsmechanisme

Imipenem en cilastatinenatrium bevinden zich in TIENAM in een gewichtsverhouding van 1:1.

Imipenem, ook N-formimidoyl-thiënamycine genoemd, is een semisynthetisch derivaat van thiënamycine, de moederstof die geproduceerd wordt door de filamenteuze bacterie *Streptomyces cattleya*.

Imipenem oefent zijn bactericidale werking uit door remming van de synthese van de bacteriële celwand in Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën door binding aan penicillinebindende eiwitten (PBPs).

Cilastatinenatrium is een competitieve, reversibele en specifieke remmer van dehydropeptidase-I, het nierenzym dat imipenem metaboliseert en inactieveert. Het bezit geen intrinsieke antibacteriële activiteit en is niet van invloed op de antibacteriële activiteit van imipenem.

Farmacokinetische/Farmacodynamische (PK/PD) relatie

Net zoals bij andere bètalactams blijkt imipenem effectiever naarmate de tijd dat de concentraties imipenem boven de MIC ($T > MIC$) uitkomen toenemen.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen imipenem kan het gevolg zijn van het volgende:

- Verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door verminderde productie van porines)

- Imipenem kan actief uit de cel worden verwijderd met een effluxpomp.
- Verminderde affiniteit van PBPs met imipenem
- Imipenem is bestand tegen hydrolyse door de meeste bètalactamases, waaronder penicillinases en cefalosporinases die worden geproduceerd door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met uitzondering van relatief zeldzame carbapenemhydrolyserende bètalactamases. Species die resistent zijn tegen andere carbapenems vertonen meestal co-resistentie tegen imipenem. Er is geen “target-based” kruisresistentie tussen imipenem en stoffen van de chinolon-, aminoglycoside-, macrolide- en tetracyclineklassen.

Breekpunten

EUCAST MIC-breekpunten voor imipenem om gevoelige (G) pathogenen te onderscheiden van resistente (R) pathogenen zijn (v 1,1 27-4-2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: G ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: G ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: G ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: Opgemaakt uit gevoeligheid voor cefoxitine
- *Enterococcus* spp.: G ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: De bètalactamgevoeligheid van bètahemolytische *streptococcus*-groepen A, B, C en G wordt opgemaakt uit de gevoeligheid voor penicilline.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: G ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Andere streptokokken⁴: G ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: G ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: G ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Er is onvoldoende bewijs dat *Neisseria gonorrhoeae* een goed doelwit is voor behandeling met imipenem.
- Gram-positieve anaeroben: G ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gram-negatieve anaeroben: G ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Niet-speciesgerelateerde breekpunten⁵: G ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus* en *Morganella-species* worden beschouwd als slechte doelwitten voor imipenem.

² De breekpunten voor *Pseudomonas* zijn voor hoog gedoseerde frequente therapie (1 g om de 6 uur).

³ De gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenems wordt opgemaakt uit de gevoeligheid voor cefoxitine.

⁴ Stammen met MIC-waarden boven de gevoeligheidsbreekpunten zijn zeer zeldzaam of nog niet gemeld. De bepalingen op een dergelijk isolaat ter identificatie en vaststelling van de antimicrobiële gevoeligheid moeten worden herhaald en als het resultaat bevestigd wordt moet het isolaat naar een referentielaboratorium worden gestuurd. Tot er bewijs is voor klinische respons voor bevestigde isolaten met een MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze als resistent worden gemeld.

⁵ Niet-speciesgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk vastgesteld op basis van PK/PD-gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke species. Ze zijn alleen voor gebruik voor species die niet genoemd zijn in het overzicht van speciesgerelateerde breekpunten of voetnoten.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan per gebied en met de tijd verschillen voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij in ieder geval sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Soorten die over het algemeen gevoelig zijn:

Gram-positieve aeroben:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor methicilline)*
<i>Staphylococcus coagulansnegatief</i> (gevoelig voor methicilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> -groep
Gram-negatieve aeroben:
<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-positieve anaeroben:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gram-negatieve anaeroben:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> -groep
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:
Gram-negatieve aeroben:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherent resistente species:
Gram-positieve aeroben:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negatieve aeroben:
Bepaalde stammen van <i>Burkholderia cepacia</i> (voorheen <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (voorheen <i>Xanthomonas maltophilia</i> , voorheen <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Overige:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Alle methicillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen imipenem/cilastatine

** EUCAST niet-speciesgerelateerd breekpunt is gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Imipenem

Plasmaconcentraties

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde een intraveneus infuus met TIENAM gedurende 20 minuten in maximale plasmaspiegels van imipenem tussen 12 en 20 µg/ml voor de dosis 250 mg/250 mg, tussen 21 en 58 µg/ml voor de dosis 500 mg/500 mg en tussen 41 en 83 µg/ml voor de dosis 1000 mg/1000 mg. De gemiddelde maximale plasmaspiegels van imipenem na de doses 250/250, 500/500 en 1000/1000 mg waren respectievelijk 17, 39 en 66 µg/ml. Bij deze doses nemen de imipenemplasmaspiegels binnen 4 tot 6 uur af tot minder dan 1 µg/ml.

Verdeling

De binding van imipenem aan menselijke serumeiwitten is ongeveer 20 %.

Biotransformatie en eliminatie

Wanneer alleen imipenem wordt toegediend, wordt het in de nieren gemetaboliseerd door dehydropeptidase-I. De individuele in de urine teruggevonden hoeveelheden varieerden van 5 tot 40 %, met een gemiddelde van 15-20 % in verscheidene onderzoeken.

Cilastatine is een specifieke remmer van het dehydropeptidase-I-enzym en geeft een effectieve remming van het metabolisme van imipenem zodat er door gelijktijdige toediening van imipenem en cilastatine een therapeutische antibacteriële concentratie imipenem in zowel de urine als het plasma kan worden bereikt.

De plasmahalfwaardetijd van imipenem was 1 uur. Ongeveer 70 % van het toegediende antibioticum werd binnen 10 uur intact in de urine teruggevonden; er was geen verdere urinaire uitscheiding van imipenem detecteerbaar. De concentraties imipenem in de urine waren na een dosis 500 mg/500 mg TIENAM 8 uur lang boven 10 µg/ml. Het restant van de toegediende dosis werd als antibacterieel onwerkzame metabolieten in de urine teruggevonden en de uitscheiding van imipenem met de feces was bijna nihil.

Er is bij behandelingen met TIENAM waarbij de frequentie opliep tot om de 6 uur, bij patiënten met een normale nierfunctie geen accumulatie van imipenem in het plasma of de urine waargenomen.

Cilastatine

Plasmaconcentraties

De piekplasmaconcentraties van cilastatine na een 20 minuten durend intraveneus infuus met TIENAM varieerde van 21 tot 26 µg/ml voor de dosis 250 mg/250 mg, van 21 tot 55 µg/ml voor de dosis 500 mg/500 mg en van 56 tot 88 µg/ml voor de dosis 1000 mg/1000 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentraties van cilastatine na de doses 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg en 1000 mg/1000 mg waren respectievelijk 22, 42 en 72 µg/ml.

Verdeling

De binding van cilastatine aan menselijke serumeiwitten is ongeveer 40 %.

Biotransformatie en eliminatie

De halfwaardetijd van cilastatine in het plasma bedraagt ongeveer 1 uur. Ongeveer 70-80 % van de cilastatedosis werd binnen 10 uur na toediening van TIENAM onveranderd in de urine teruggevonden. Daarna werd cilastatine niet meer in de urine aangetroffen. Ongeveer 10 % werd gevonden in de vorm van de N-acetylmetabooliet, die tegen dehydropeptidase een remmende werking heeft, welke vergelijkbaar is met die van cilastatine. De activiteit van dehydropeptidase-I in de nier bereikt kort na verwijdering van cilastatine uit de bloedbaan weer normale waarden.

Nierinsufficiëntie

Na een eenmalige intraveneuze dosis TIENAM 250 mg/250 mg nam het oppervlak onder de curve (AUC) voor imipenem toe met een factor 1,1, 1,9 en 2,7 bij proefpersonen met lichte (creatinineklaring (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), matige (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²), respectievelijk ernstige (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (CrCL > 80 ml/min/1,73 m²); de AUC's voor cilastatine namen bij proefpersonen met een lichte, matige respectievelijk ernstige nierfunctiestoornis toe met een factor 1,6, 2,0 en 6,2 in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Na een intraveneuze dosis TIENAM 250 mg/250 mg 24 uur na hemodialyse waren de AUC's voor imipenem en cilastatine 3,7 respectievelijk 16,4 maal hoger dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. Na intraveneuze toediening van TIENAM nemen de recovery uit urine, renale klaring en plasmaklaring van imipenem en cilastatine bij afnemende nierfunctie ook af. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van imipenem bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Gezien de beperkte mate van hepatisch metabolisme van imipenem wordt de farmacokinetiek ervan naar verwachting niet door een leverfunctiestoornis beïnvloed. Daarom hoeft bij patiënten met een leverfunctiestoornis de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De gemiddelde klaring (CL) en het verdelingsvolume (V_{ds}) van imipenem waren bij pediatrische patiënten (3 maanden tot 14 jaar) ongeveer 45 % hoger dan bij volwassenen. De AUC voor imipenem na toediening van 15/15 mg/kg lichaamsgewicht imipenem/cilastatine aan pediatrische patiënten was ongeveer 30 % hoger dan de concentratie bij volwassenen na een dosis van 500 mg/500 mg. Bij de hogere dosis was de concentratie na toediening van 25/25 mg/kg imipenem/cilastatine aan kinderen 9 % hoger dan de concentratie bij volwassenen na een dosis van 1000 mg/1000 mg.

Ouderen

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 tot 75 jaar met voor hun leeftijd een normale nierfunctie) was de farmacokinetiek van een eenmalige dosis TIENAM 500 mg/500 mg, intraveneus gedurende 20 minuten toegediend, consistent met die welke worden verwacht bij proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis waarvoor geen dosisaanpassing noodzakelijk wordt geacht. De gemiddelde plasmahalfwaardetijden van imipenem en cilastatine waren 91 ± 7,0 minuten resp. 69 ± 15 minuten. Meermalige toediening heeft geen effect op de farmacokinetiek van imipenem of cilastatine en er is geen accumulatie van imipenem/cilastatine waargenomen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over toxiciteit van herhaalde doses en uit genotoxiciteitsonderzoek wijzen niet op een speciaal risico voor mensen.

Bij dierstudies bleek dat de toxiciteit door imipenem als enkele entiteit beperkt bleef tot de nieren. Gelijktijdige toediening van cilastatine en imipenem in een verhouding van 1:1 voorkwam bij konijnen en apen de nefrotoxische effecten van imipenem. De beschikbare bewijzen maken aannemelijk dat cilastatine nefrotoxiciteit voorkomt door te voorkomen dat imipenem in de tubuluscellen komt.

Een teratologisch onderzoek bij drachtige cynomolgusapen die imipenem-cilastatinenatrium kregen in doses van 40/40 mg/kg/dag (bolus intraveneuze injectie) leidde tot maternale toxiciteit waaronder emesis, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, diarree, abortus en in sommige gevallen de dood. Als doses imipenem-cilastatinenatrium (ongeveer 100/100 mg/kg/dag of ongeveer 3 maal de gebruikelijke aanbevolen dagelijkse intraveneuze dosis bij de mens) werden toegediend aan drachtige cynomolgusapen met een intraveneuze infusiesnelheid die gelijk was aan die bij klinische toepassing bij mensen, was er minimale maternale intolerantie (incidentele emesis), geen maternale mortaliteit, geen aanwijzing voor teratogeniciteit, maar wel een verhoging in embryoverlies ten opzichte van de controlegroep (zie rubriek 4.6).

Er zijn bij dieren geen langdurige studies verricht om het carcinogene potentieel van imipenem-cilastatine te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbicarbonaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel is chemisch onverenigbaar met lactaat en mag niet worden gereconstitueerd in verdunningsmiddelen die lactaat bevatten. Het kan echter wel worden toegediend met een I.V.-systeem waardoor een lactaatoplossing wordt geïnfundeerd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie:

De verdunde oplossingen moeten direct worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer dan twee uur zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacons Type I 20 ml.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1 flacon, 10 flacons en 25 flacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie:

De inhoud van elke flacon moet overgebracht worden in 100 ml van een geschikte infusie-oplossing (zie rubriek 6.2 en 6.3): 0,9% natriumchloride. In uitzonderlijke gevallen waarin 0,9% natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt, kan in plaats daarvan 5% glucose worden gebruikt. Dit kan bijvoorbeeld door ongeveer 10 ml van de infusie-oplossing toe te voegen aan de inhoud van de flacon. Na goed schudden het mengsel overbrengen naar de infusie-oplossing.

LET OP: HET MENGSEL IS NIET BESTEMD VOOR DIRECTE INFUSIE.

Herhaal dit met opnieuw 10 ml van de infusie-oplossing voor een volledige overbrenging van de inhoud van de flacon. Het resulterende mengsel moet geschud worden totdat het helder is.

De concentratie van de gereconstitueerde oplossing na de bovengenoemde procedure is circa 5 mg/ml voor zowel imipenem als cilastatine.

Kleurvariaties van kleurloos tot geel hebben geen invloed op de sterkte van het geneesmiddel.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11089.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

31 december 2009.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TIENAM 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie
Imipenem/cilastatine

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDELEN

Elke flacon bevat: imipenemmonohydraat equivalent aan 500 mg imipenemanhydraat en cilastatinenatrium equivalent aan 500 mg cilastatine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumbicarbonaat (E500).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie
1 flacon
10 flacons
25 flacons

5. WIJZE EN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Intraveneus gebruik na reconstitutie.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: Verdunde oplossingen moeten direct worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer dan twee uur zijn.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11089

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

GEGEVENS DIE TENMINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

FLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

TIENAM 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie
Imipenem/cilastatine
Intraveneus gebruik

2. GEHALTE AAN WERKZAME BESTANDDELEN

Elke flacon bevat: imipenemmonohydraat equivalent aan 500 mg imipenemanhydraat en cilastatinenatrium equivalent aan 500 mg cilastatine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumbicarbonaat (E500)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor oplossing voor infusie

5. WIJZE EN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
IV. Eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25 °C
Na reconstitutie: binnen 2 uur gebruiken.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11089

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

UR

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR GEBRUIKERS

TIENAM 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie Imipenem/cilastatine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Aanvullende informatie

1. WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

TIENAM behoort tot een groep geneesmiddelen die carbapenemantibiotica worden genoemd. Het doodt een breed spectrum van bacteriën (bacillen) die bij volwassenen en kinderen van 1 jaar en ouder infecties in verschillende delen van het lichaam veroorzaken.

Behandeling

Uw arts heeft TIENAM voorgeschreven omdat u een (of meerdere) van de volgende soorten infecties heeft:

- Gecompliceerde infecties in de buikholte
- Infectie van de longen (pneumonie)
- Infecties die u tijdens of na de bevalling kunt krijgen
- Gecompliceerde urineweginfecties
- Gecompliceerde infecties van de huid en de zachte weefsels.

TIENAM kan worden gebruikt bij de behandeling van patiënten met te weinig afweercellen in het bloed en met koorts die vermoedelijk wordt veroorzaakt door een bacteriële infectie.

TIENAM kan worden gebruikt voor het behandelen van een bacteriële infectie in het bloed die gepaard kan gaan met een bovengenoemde soort infectie.

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor imipenem, cilastatine of voor een van de andere bestanddelen van TIENAM
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor andere antibiotica zoals penicilline, cefalosporine of carbapenem

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel uw arts over alle aandoeningen die u heeft of heeft gehad, waaronder:

- allergieën voor geneesmiddelen waaronder antibiotica (bij plotselinge levensbedreigende allergische reacties is directe medische behandeling vereist)
- ontsteking van de dikke darm (colitis) of een andere aandoening van de maag of de darmen
- een aandoening aan het centraal zenuwstelsel, zoals plaatselijke bevingen of epileptische aanvallen
- problemen met lever, nieren of met plassen.

U kunt positief reageren op een zg. Coombs-test, die wijst op de aanwezigheid van antilichamen die rode bloedcellen kunnen vernietigen. Uw arts zal dit met u bespreken.

Als u de geneesmiddelen valproïnezuur of natriumvalproaat gebruikt, moet u dat uw arts vertellen (zie **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?** hieronder).

Kinderen

TIENAM wordt niet aanbevolen bij kinderen die jonger zijn dan 1 jaar of kinderen met nierproblemen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast TIENAM nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Als u ganciclovir gebruikt voor de behandeling van bepaalde virusinfecties, moet u dat uw arts vertellen.

U moet het uw arts ook vertellen als u valproïnezuur of natriumvalproaat gebruikt (voor de behandeling van epilepsie, bipolaire aandoening, migraine of schizofrenie) of bloedverdunners zoals warfarine.

Uw arts zal bepalen of u TIENAM in combinatie met deze geneesmiddelen mag gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Wilt u zwanger worden of bent u zwanger? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. TIENAM is niet bij zwangere vrouwen onderzocht. TIENAM mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt tenzij uw arts vindt dat het mogelijke voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de ongeboren baby.

Wilt u borstvoeding geven of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt. Er kunnen kleine hoeveelheden van dit geneesmiddel in de moedermelk komen en dit kan van invloed zijn op de baby. Daarom zal uw arts bepalen of u TIENAM mag gebruiken tijdens de borstvoeding.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel kan bijwerkingen hebben (zoals het zien, horen of voelen van dingen die er niet zijn, duizeligheid, slaperigheid en een draaierig gevoel) die van invloed kunnen zijn op het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (zie rubriek 4).

Stoffen in dit middel waarmee u rekening moet houden

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 1,6 mEq (ongeveer 37,6 mg) natrium per dosis van 500 mg; patiënten op een natriumarm dieet moeten hier rekening mee houden.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL

TIENAM wordt door uw arts of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg klaargemaakt en toegediend. Uw arts bepaalt hoeveel TIENAM u nodig heeft.

Volwassenen en adolescenten

De gebruikelijke dosering TIENAM voor volwassenen en adolescenten is 500 mg/500 mg om de 6 uur of 1000 mg/1000 mg om de 6 of 8 uur. Als u problemen met de nieren heeft of minder dan 70 kg weegt, kan de arts de dosis verlagen.

Kinderen

De gebruikelijke dosering voor kinderen van 1 jaar of ouder is 15/15 of 25/25 mg/kg/dosis om de 6 uur. TIENAM wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar en kinderen met nierproblemen.

Wijze van toediening

TIENAM wordt intraveneus (in een ader) gedurende 20-30 minuten toegediend voor een dosis ≤ 500 mg/500 mg of 40-60 minuten voor een dosis > 500 mg/500 mg.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Symptomen van een overdosering kunnen zijn stuipen, verwarring, bevingen, misselijkheid, braken, lage bloeddruk en langzame hartslag. Als u bang bent dat u te veel TIENAM heeft gekregen, neem dan direct contact op met uw arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Als u bang bent dat u een dosis heeft overgeslagen, neem dan direct contact op met uw arts of andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met gebruik van TIENAM voordat uw arts het heeft gezegd.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan TIENAM bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De frequentie van de onderstaande mogelijke bijwerkingen is op de volgende manier gedefinieerd:

- zeer vaak: bij meer dan 1 op de 10 gebruikers
- vaak: bij 1 tot 10 van de 100 gebruikers
- soms: bij 1 tot 10 van de 1000 gebruikers

- zelden: bij 1 tot 10 van de 10.000 gebruikers
- zeer zelden: bij minder dan 1 van de 10.000 gebruikers
- niet bekend: frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden vastgesteld

Vaak

- misselijkheid, braken, diarree. Misselijkheid en braken lijken vaker voor te komen bij patiënten met minder witte bloedcellen
- zwelling en roodheid langs een ader die bij aanraking uitermate gevoelig is
- uitslag
- afwijking aan de lever die door bloedonderzoek kan worden vastgesteld
- toename van bepaalde witte bloedcellen.

Soms

- plaatselijke roodheid van de huid
- plaatselijke pijn en vorming van een stevige knobbel op de injectieplaats
- jeuk aan de huid
- netelroos
- koorts
- aandoening van cellen in het bloed, meestal vastgesteld door bloedonderzoek (verschijnselen kunnen vermoeidheid, bleekheid en langdurige blauwe plekken na letsel zijn)
- afwijkingen aan de nieren, lever en het bloed, vastgesteld door bloedonderzoek
- bevingen en ongecontroleerde samentrekkingen van de spieren
- stuipen
- psychische stoornissen (zoals wisselende stemming en slecht beoordelingsvermogen)
- dingen zien, horen of voelen die er niet zijn (hallucinaties)
- verwarring
- duizeligheid, slaperigheid
- lage bloeddruk.

Zelden

- allergische reacties waaronder uitslag, zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel (met moeilijk ademen of slikken) en/of lage bloeddruk. **Als deze bijwerkingen optreden terwijl of nadat u TIENAM krijgt, moet het geneesmiddel worden stopgezet en moet u direct contact opnemen met uw arts.**
- loslatende huid (toxische epidermale necrolyse)
- ernstige huidreacties (Stevens-Johnson-syndroom en erythema multiforme)
- ernstige uitslag met verlies van huid en haar (exfoliatieve dermatitis)
- schimmelinfectie (candidiasis)
- verkleuring van tanden en/of tong
- ontsteking van de dikke darm met ernstige diarree
- veranderingen in smaakgevoel
- lever kan niet meer normaal functioneren
- ontsteking van de lever
- nieren kunnen niet meer normaal functioneren
- veranderingen in de hoeveelheid urine, andere kleur van de urine
- aandoening van de hersenen, tintelend gevoel, plaatselijke bevingen
- gehoorverlies.

Zeer zelden

- ernstige achteruitgang van de leverfunctie door ontsteking (fulminante hepatitis)
- ontsteking van de maag of de darmen (gastro-enteritis)
- ontsteking van de darmen met bloedige diarree (hemorragische colitis)
- rode gezwollen tong, overgroei van de normale projecties op de tong waardoor deze een harige aanblik krijgt, zuurbranden, keelpijn, meer speekselvorming
- maagpijn
- een draaierig gevoel (vertigo), hoofdpijn
- oorsuizen (tinnitus)
- pijn in meerdere gewrichten, zwakte
- onregelmatige hartslag, het hart slaat krachtig of snel
- pijn op de borst, moeilijk ademen, abnormaal snel en oppervlakkig ademen, pijn in het bovenste deel van de wervelkolom
- roodheid van de huid, warm gevoel, jeuk of tintelend gevoel, vooral in het hoofd, de nek, de borst en de bovenrug (flushing), blauwachtige verkleuring van gezicht en lippen, veranderingen in structuur van de huid, buitensporig zweten
- jeuk aan de schaamlippen bij vrouwen
- veranderingen in aantal bloedcellen
- verergering van een zeldzame aandoening in samenhang met spierzwakte (verergering van myasthenia gravis).

Krijgt u veel last van een bijwerking? Of heeft u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik TIENAM niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de verpakking. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 25 °C.

Na reconstitutie: verdunde oplossingen moeten direct worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer dan twee uur zijn.

De gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die niet meer nodig zijn. Ze worden dan op een verantwoordelijke manier vernietigd en komen niet in het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn imipenem en cilastatine. Elke flacon bevat imipenemmonohydraat overeenkomend met 500 mg imipenem en cilastatinenatrium overeenkomend met 500 mg cilastatine.
- De andere stof in dit middel is natriumbicarbonaat.

Hoe ziet TIENAM eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

TIENAM is een wit tot lichtgeel poeder voor oplossing voor infusie in een glazen flacon. Verpakkingsgrootten van 1, 10 of 25 flacons. Niet alle verpakkingsgrootten worden op de markt gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 31
2031 BN Haarlem
Tel. 0800-9999000
medicalinfo.nl@merck.com

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

België: Tienam
Bulgarije: Tienam
Duitsland: ZIENAM
Estland: TIENAM I.V.
Finland: TIENAM
Frankrijk: TIENAM
Griekenland: Primaxin
Hongarije: Tienam
Ierland: Primaxin IV
IJsland: Tienam
Italië: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) en TENACID (20 ml)
Letland: TIENAM I.V.
Litouwen: TIENAM I.V.
Luxemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nederland: TIENAM I.V.
Noorwegen: Tienam
Oostenrijk: Zienam
Polen: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Roemenië: TIENAM IV
Slovenië: CONET
Slowakije: TIENAM i.v.
Spanje: TIENAM IV
Tsjechië: Tienam i.v.
Verenigd Koninkrijk: Primaxin IV
Zweden: Tienam

Deze bijsluiter is goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

-
De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Elke flacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie

De inhoud van elke flacon moet overgebracht worden in 100 ml van een geschikte infusie-oplossing (zie **Onverenigbaarheid** en **Na reconstitutie**): 0,9% natriumchloride. In uitzonderlijke gevallen waarin 0,9% natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt, kan in plaats daarvan 5% glucose worden gebruikt.

Dit kan bijvoorbeeld door ongeveer 10 ml van de infusie-oplossing toe te voegen aan de inhoud van de flacon. Na goed schudden het mengsel overbrengen naar de infusie-oplossing.

LET OP: HET MENGSEL IS NIET VOOR DIRECTE INFUSIE.

Herhaal dit met opnieuw 10 ml van de infusie-oplossing voor een volledige overbrenging van de inhoud van de flacon. Het resulterende mengsel moet geschud worden totdat het helder is.

De concentratie van de gereconstitueerde oplossing na de bovengenoemde procedure is circa 5 mg/ml voor zowel imipenem als cilastatine.

Kleurvariaties van kleurloos tot geel hebben geen invloed op de sterkte van het geneesmiddel.

Onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel is chemisch onverenigbaar met lactaat en mag niet worden gereconstitueerd in verdunningsmiddelen die lactaat bevatten. Het kan echter wel worden toegediend met een I.V.-systeem waardoor een lactaatoplossing wordt geïnfundeerd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder **Reconstitutie**.

Na reconstitutie

De verdunde oplossingen moeten direct worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer dan twee uur zijn.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.