

Aneks III

Charakterystyka produktu leczniczego, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta

Uwaga: Przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta są wersjami ważnymi w czasie wydania opinii przez Komisję.

Po wydaniu decyzji przez Komisję właściwe organy w państwach członkowskich w porozumieniu z referencyjnym państwem członkowskim uaktualnią informacje o produkcie zgodnie z wymaganiami. Zatem przedmiotowa ChPL, oznakowanie opakowań i ulotka dla pacjenta nie muszą koniecznie odpowiadać obecnie istniejącemu tekstowi.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIENAM i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego oraz 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny.

Każda fiolka zawiera wodorowęglan sodu w ilości odpowiadającej około 1,6 mEq sodu (około 37,6 mg).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek barwy białej do jasnożółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

TIENAM jest wskazany do stosowania w leczeniu następujących zakażeń u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych (patrz punkty 4.4 i 5.1):

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- ciężkie zapalenie płuc, w tym szpitalne i zapalenie płuc związane ze stosowaniem respiratora;
- zakażenia śródporodowe i poporodowe;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

TIENAM można stosować w leczeniu pacjentów z neutropenią, u których wystąpiła gorączka prawdopodobnie wywołana zakażeniem bakteryjnym.

Leczenie pacjentów z bakteriami, która przebiega w powiązaniu z zakażeniami wymienionymi powyżej lub podejrzewa się, że przebiega w powiązaniu z tymi zakażeniami.

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego TIENAM odpowiada ilości imipenemu i cylastatyny, którą należy podać.

Dawkę dobową produktu leczniczego TIENAM należy ustalać na podstawie rodzaju i ciężkości zakażenia, wyizolowanego patogenu(ów), czynności nerek i masy ciała pacjenta (patrz także punkty 4.4 i 5.1).

Dorośli i młodzież

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny >70 ml/min/1,73 m²) zalecane są następujące schematy dawkowania:

500 mg + 500 mg co 6 godzin

lub

1000 mg + 1000 mg co 8 godzin lub co 6 godzin

Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), zaleca się podawanie co 6 godzin dawki 1000 mg + 1000 mg.

Zmniejszenie dawki jest konieczne, jeśli:

— klirens kreatyniny wynosi ≤ 70 ml/min/1,73 m² (patrz tabela 1)

lub

— masa ciała wynosi <70 kg. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów o masie ciała <70 kg wylicza się z następującego wzoru:

$$\frac{\text{Rzeczywista masa ciała [kg]} \times \text{dawka standardowa}}{70 \text{ [kg]}}$$

Nie należy przekraczać maksymalnej całkowitej dawki dobowej wynoszącej 4000 mg + 4000 mg.

Niewydolność nerek

Określanie zmniejszonej dawki u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

1. Należy wybrać całkowitą dawkę dobową (tj. 2000 mg + 2000 mg, 3000 mg + 3000 mg lub 4000 mg + 4000 mg), stosowaną zazwyczaj u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.
2. Odpowiedni schemat podawania w zmniejszonych dawkach wybiera się z tabeli 1 zgodnie z wartością klirensu kreatyniny u pacjenta. Czasy trwania infuzji dożylnych podano w punkcie Sposób podawania.

Tabela 1: Zmniejszona dawka u dorosłych z zaburzoną czynnością nerek i masą ciała ≥ 70 kg*

Całkowita dawka dobową u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (mg/dobę)	Klirens kreatyniny (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dawka w mg (przerwy w godz.)		
2000 + 2000	500 + 500 (8)	250 + 250 (6)	250 + 250 (12)
3000 + 3000	500 + 500 (6)	500 + 500 (8)	500 + 500 (12)**
4000 + 4000	750 + 750 (8)	500 + 500 (6)	500 + 500 (12)**

* U pacjentów o masie ciała <70 kg należy proporcjonalnie zmniejszyć dawkę leku. Dawkę proporcjonalną dla pacjentów o masie ciała <70 kg można wyliczyć, dzieląc rzeczywistą masę ciała pacjenta (w kg) przez 70 kg i mnożąc wynik przez wielkość odpowiedniej dawki zgodnej ze wskazaniami podanymi w tabeli 1.

** Jeśli dawkę 500 mg + 500 mg stosuje się u pacjentów z klirensiem kreatyniny 6 do 20 ml/min/1,73 m², może zwiększać się ryzyko drgawek.

Pacjenci z klirensiem kreatyniny ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Nie należy tym pacjentom podawać produktu leczniczego TIENAM, chyba że będą poddani hemodializie w ciągu następujących 48 godzin.

Pacjenci hemodializowani

Pacjentom poddawany dializom, z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 ml/min/1,73 m², zaleca się podawanie takich dawek leku, jak pacjentom z klirensiem kreatyniny 6-20 ml/min/1,73 m² (patrz tabela 1).

Zarówno imipenem, jak i cylastatyna są usuwane z krwiobiegu podczas hemodializy. Pacjentowi należy podać TIENAM po zabiegu hemodializy, a następnie co 12 godzin od zakończenia sesji hemodializy. Pacjentów dializowanych, zwłaszcza osoby ze współistniejącą chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN), należy starannie obserwować; u pacjentów hemodializowanych TIENAM jest zalecany tylko w przypadku, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko wystąpienia drgawek (patrz punkt 4.4).

Obecnie dostępne dane kliniczne są niewystarczające, aby zalecać stosowanie produktu leczniczego TIENAM u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.

Niewydolność wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby nie zaleca się modyfikacji dawki (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z prawidłową czynnością nerek nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci w wieku ≥ 1 roku

U dzieci w wieku ≥ 1 roku zaleca się podawanie co 6 godzin dawki (15 mg + 15 mg) lub (25 mg + 25 mg)/kg mc.

Jeśli podejrzewa się lub potwierdzi, że zakażenie jest wywołane przez mniej wrażliwe gatunki bakterii (takie jak *Pseudomonas aeruginosa*) lub jest ono bardzo ciężkie (np. u pacjentów z gorączką neutropeniczną), należy podawać co 6 godzin dawkę (25 mg + 25 mg)/kg mc.

Dzieci w wieku < 1 roku

Dane kliniczne są niewystarczające do zalecenia dawkowania u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia.

Dzieci z zaburzeniem czynności nerek

Dane kliniczne są niewystarczające do zalecenia dawkowania u dzieci z zaburzeniem czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy wynoszące > 2 mg/dl). Patrz punkt 4.4.

Sposób podawania

Przed podaniem TIENAM należy rozpuścić, a następnie rozcieńczyć (patrz punkt 6.2, 6.3 i 6.6). Każdą dawkę $\leq (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji dożylniej trwającej 20–30 minut. Każdą dawkę $> (500 \text{ mg} + 500 \text{ mg})$ należy podawać w infuzji trwającej 40–60 minut. Jeśli podczas infuzji u pacjenta wystąpią nudności, można zmniejszyć szybkość wlewu.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Nadwrażliwość na jakikolwiek inny antybiotyk z grupy karbapenemów.
- Ciężka nadwrażliwość (np. reakcja anafilaktyczna, ciężkie reakcje skórne) na jakiegokolwiek inne antybiotyki beta-laktamowe (np. penicyliny lub cefalosporyny).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Wybierając imipenem z cylastatyną do leczenia konkretnego pacjenta należy rozważyć, czy zastosowanie antybiotyku z grupy karbapenemów jest właściwe, opierając się na takich czynnikach, jak ciężkość zakażenia, rozpowszechnienie oporności na inne odpowiednie leki przeciwbakteryjne oraz ryzyko rozwoju bakterii opornych na karbapenemy.

Nadwrażliwość

Informowano o występowaniu ciężkich i czasami śmiertelnych reakcji nadwrażliwości (anafilaktycznych) u pacjentów leczonych antybiotykami beta-laktamowymi. Reakcje takie występują częściej u osób, u których w przeszłości stwierdzono wrażliwość na wiele alergenów. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TIENAM należy dowiedzieć się, czy u pacjenta wcześniej występowały reakcje nadwrażliwości na karbapenemy, penicyliny, cefalosporyny, inne antybiotyki beta-laktamowe i inne alergeny (patrz punkt 4.3). Jeśli wystąpi reakcja alergiczna na TIENAM, należy natychmiast przerwać leczenie. **W razie wystąpienia ciężkiej reakcji anafilaktycznej konieczne jest zastosowanie leczenia przewidzianego w stanach zagrożenia życia.**

Czynność wątroby

W trakcie leczenia imipenemem z cylastatyną należy ściśle kontrolować czynność wątroby ze względu na ryzyko hepatotoksyczności (np. zwiększenie się aktywności aminotransferaz, niewydolność wątroby i piorunujące zapalenie wątroby).

Stosowanie u pacjentów z chorobami wątroby: u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej chorobami wątroby należy w trakcie stosowania imipenemu z cylastatyną ściśle kontrolować czynność wątroby. Nie jest konieczna modyfikacja dawki leku (patrz punkt 4.2).

Hematologia

Podczas leczenia imipenemem z cylastatyną może wystąpić dodatni wynik bezpośredniego lub pośredniego testu Coombsa.

Spektrum przeciwbakteryjne

Przed podjęciem próby leczenia empirycznego należy wziąć pod uwagę spektrum przeciwbakteryjnego działania imipenemu z cylastatyną, zwłaszcza w stanach zagrożenia życia. Ponadto należy zachować ostrożność ze względu na to, że określone drobnoustroje, wywołujące na przykład bakteryjne zakażenia skóry i tkanek miękkich, mają ograniczoną wrażliwość na działanie imipenemu z cylastatyną. Stosowanie imipenemu z cylastatyną nie jest odpowiednie do leczenia tych zakażeń, chyba że udokumentowano już rodzaj drobnoustrojów chorobotwórczych i wiadomo, że są one wrażliwe na te antybiotyki albo jest bardzo prawdopodobne, że drobnoustroje wywołujące zakażenie będą wrażliwe na tę terapię. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi, że zakażenie wywołał oporny na metycylinę szczep *Staphylococcus aureus* (MRSA, ang. methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie odpowiedniego leku przeciw MRSA. Jeśli podejrzewa się lub stwierdzi zakażenia *Pseudomonas aeruginosa*, w zatwierdzonych wskazaniach może być właściwe jednoczesne stosowanie antybiotyku aminoglikozydowego (patrz punkt 4.1).

Interakcje z kwasem walproinowym

Nie zaleca się stosowania imipenemu z cylastatyną jednocześnie z kwasem walproinowym lub walproinianem sodu (patrz punkt 4.5).

Clostridium difficile

Notowano przypadki poantybiotykowego zapalenia okrężnicy i rzekomobłoniastego zapalenia okrężnicy, związane ze stosowaniem imipenemu z cylastatyną oraz prawie każdego z leków przeciwbakteryjnych. Zapalenie okrężnicy może mieć różny przebieg – od zaburzeń lekkich do zagrażających życiu. Należy wziąć pod uwagę takie rozpoznanie u pacjentów, u których wystąpi biegunka w trakcie lub po zakończeniu leczenia imipenemem z cylastatyną (patrz punkt 4.8). W takim przypadku należy rozważyć zakończenie stosowania imipenemu z cylastatyną oraz podanie leków działających swoiście na *Clostridium difficile*. Nie należy podawać produktów leczniczych hamujących perystaltykę.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Produkt leczniczy TIENAM nie jest zalecany w leczeniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Ośrodkowy układ nerwowy

Zgłaszano występowanie działań niepożądanych dotyczących ośrodkowego układu nerwowego, takich jak mioklonie, stany splątania lub drgawki, zwłaszcza po przekroczeniu zalecanych dawek ustalonych na podstawie masy ciała i czynności nerek. Obserwowano to najczęściej u pacjentów z zaburzeniami OUN (np. zmianami w mózgu lub napadami drgawkowymi w wywiadzie) i (lub) osłabioną czynnością nerek, gdy mogło dojść do kumulacji podanych dawek. Wskazane jest ściśle przestrzeganie zalecanych schematów dawkowania, szczególnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.2). U pacjentów ze stwierdzonymi zaburzeniami drgawkowymi należy kontynuować leczenie przeciwdrgawkowe.

Należy zwrócić szczególną uwagę na objawy neurologiczne lub drgawki u dzieci, u których występują czynniki ryzyka napadów drgawkowych albo które przyjmują jednocześnie produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy.

Jeśli wystąpią ogniskowe drżenia, mioklonie lub drgawki, należy przeprowadzić badanie neurologiczne pacjenta oraz wdrożyć leczenie przeciwdrgawkowe, jeśli nie zostało ono wcześniej zastosowane. Jeśli objawy ze strony OUN utrzymują się, należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego TIENAM lub odstawić lek.

Nie należy podawać produktu leczniczego TIENAM pacjentom z klirensiem kreatyniny wynoszącym ≤ 5 ml/min/1,73 m², jeżeli nie będą oni poddani hemodializie w ciągu następnych 48 godzin. U pacjentów hemodializowanych TIENAM jest zalecany tylko wtedy, gdy korzyści z zastosowania leku przewyższają ryzyko drgawek (patrz punkt 4.2).

Stosowanie u dzieci

Ilość danych klinicznych jest niewystarczająca do zalecenia stosowania produktu TIENAM u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia lub u dzieci z zaburzeniami czynności nerek (stężenie kreatyniny w surowicy >2 mg/dl). Należy zapoznać się także z informacjami podanymi wcześniej w części zatytułowanej Ośrodkowy układ nerwowy.

TIENAM, 500 mg + 500 mg, zawiera 37,6 mg sodu (1,6 mEq), co należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

U pacjentów otrzymujących jednocześnie TIENAM i gancyklowir odnotowano występowanie uogólnionych drgawek. Nie należy stosować jednocześnie tych produktów leczniczych, chyba że potencjalne korzyści przeważają ryzyko.

Notowano zmniejszanie się stężenia kwasu walproinowego, nawet poniżej zakresu wartości terapeutycznych, podczas jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego z lekami z grupy karbapenemów. Zmniejszone stężenie kwasu walproinowego może doprowadzić do niedostatecznego opanowania napadów padaczkowych; dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania imipenemu i kwasu walproinowego lub walproinianu sodu – należy wówczas rozważyć podanie innych leków przeciwbakteryjnych lub przeciwdrgawkowych (patrz punkt 4.4).

Doustne leki przeciwzakrzepowe

Stosowanie antybiotyków jednocześnie z warfaryną może spowodować nasilenie jej działania przeciwzakrzepowego.

Istnieje wiele doniesień dotyczących nasilania się działania przeciwzakrzepowego stosowanych doustnie leków przeciwzakrzepowych, w tym warfaryny, u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki przeciwbakteryjne. Ryzyko takie może zależeć od rodzaju zakażenia, wieku oraz ogólnego stanu pacjenta, zatem trudno jest ocenić, w jakim stopniu antybiotyk przyczyni się do wzrostu wartości wskaźnika INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Zaleca się częste kontrole wartości INR w trakcie

jednoczesnego leczenia antybiotykami i lekiem przeciwzakrzepowym oraz tuż po zakończeniu takiego leczenia.

Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego TIENAM i probenecydu w niewielkim stopniu zwiększało się stężenie i wydłużał się okres półtrwania imipenemu w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowaniu produktu leczniczego TIENAM z probenecydem wydalanie z moczem czynnej (niezmetabolizowanej) postaci imipenemu zmniejszyło się do około 60% podanej dawki. Podczas jednoczesnego podawania produktu leczniczego TIENAM i probenecydu stężenia w osoczu oraz okres półtrwania cylastatyny zwiększały się dwukrotnie, jednak nie zmieniła się jej ilość wydalona z moczem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak stosownych, dobrze kontrolowanych badań dotyczących stosowania imipenemu z cylastatyną u kobiet w okresie ciąży.

W badaniach na małpach wykazano toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

TIENAM można stosować w okresie ciąży tylko wtedy, kiedy potencjalne korzyści przewyższają ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Imipenem i cylastatyna przenikają w niewielkiej ilości do pokarmu kobiecego. Po podaniu doustnym każdy ze składników leku wchłania się w niewielkim stopniu. Dlatego jest mało prawdopodobne, aby karmione piersią dziecko było narażone na działanie leku w znaczącym stopniu. Jeśli stosowanie produktu leczniczego TIENAM uzna się za konieczne, należy rozważyć stosunek korzyści związanych z karmieniem piersią do ryzyka dla dziecka.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących możliwego wpływu imipenemu z cylastatyną na płodność kobiet lub mężczyzn.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak niektóre działania niepożądane (takie jak omamy, zaburzenia równowagi, senność i zawroty głowy) związane ze stosowaniem tego produktu mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych, prowadzonych z udziałem 1 723 pacjentów leczonych imipenemem z cylastatyną, podawanymi dożylnie, do najczęściej zgłaszanych ogólnoustrojowych działań niepożądanych, uznanych za co najmniej przypuszczalnie związane z leczeniem, należały: nudności (2,0%), biegunka (1,8%), wymioty (1,5%), wysypka (0,9%), gorączka (0,5%), hipotensja (0,4%), drgawki (0,4%) (patrz punkt 4.4), zawroty głowy (0,3%), świąd (0,3%), pokrzywka (0,2%), senność (0,2%). Najczęściej zgłaszane miejscowe działania niepożądane, to zapalenie żył lub zakrzepowe zapalenie żył (3,1%), ból w miejscu wstrzyknięcia (0,7%), rumień w miejscu wstrzyknięcia (0,4%) oraz zgrubienie żyły (0,2%). Często zgłaszano również zwiększenie aktywności aminotransferaz oraz fosfatazy zasadowej w surowicy.

Podczas badań klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadkie (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Rzadko	rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, kandydoza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko Często	zapalenie żołądka i jelit eozynofilia
	Niezbyt często	pancytopenia, neutropenia, leukopenia, trombocytopenia, trombocytoza
	Rzadko Bardzo rzadko	agranulocytoza niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	zaburzenia psychiczne, w tym omamy i stany dezorientacji
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często Rzadko	drgawki, mioklonie, zawroty głowy, senność encefalopatia, parestezje, drżenie ogniskowe, zmiana smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo rzadko Rzadko	nasilenie objawów miastennii, bóle głowy utrata słuchu
Zaburzenia serca	Bardzo rzadko	zawroty głowy, szumy uszne
Zaburzenia naczyniowe	Bardzo rzadko Często	sinica, tachykardia, kołatanie serca zakrzepowe zapalenie żył
	Niezbyt często	hipotensja
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo rzadko Bardzo rzadko	uderzenia gorąca duszność, hiperwentylacja, ból gardła
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	biegunka, wymioty, nudności; nudności i (lub) wymioty związane z zastosowaniem produktu leczniczego występują częściej u pacjentów z granulocytopenią niż u innych pacjentów leczonych produktem TIENAM.
	Rzadko Bardzo rzadko	przebarwienia zębów i (lub) języka krwotoczne zapalenie okrężnicy, ból brzucha, zgaga, zapalenie języka, przerost brodawek języka, wzmożone wydzielanie śliny
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Rzadko	niewydolność wątroby, zapalenie wątroby
	Bardzo rzadko	piorunujące zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka (np. osutkowa)
	Niezbyt często	pokrzywka, świąd

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Zdarzenie
	Rzadko	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, obrzęk naczyńioruchowy, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, złuszczone zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo rzadko	nadmierna potliwość, zmiany struktury skóry
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	bóle wielostawowe, ból kręgosłupa piersiowego
	Rzadko	ostra niewydolność nerek, skąpomocz lub bezmocz, wielomocz, zmiana zabarwienia moczu (nieszkodliwa, nie mylić z krwimoczem); trudno jest ocenić znaczenie stosowania produktu leczniczego TIENAM w odniesieniu do czynności nerek, ponieważ zazwyczaj stwierdzano obecność czynników predysponujących do wystąpienia azotemii przednerkowej lub zaburzeń czynności nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	świąd sromu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	gorączka, ból oraz stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Bardzo rzadko	dyskomfort w klatce piersiowej, astenia lub osłabienie
Badania diagnostyczne	Często	zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy
	Niezbyt często	dodatni wynik bezpośredniego testu Coombsa, wydłużenie czasu protrombinowego, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie stężenia bilirubiny w surowicy, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zwiększenie stężenia mocznika azotowego we krwi

Dzieci (w wieku ≥ 3 miesięcy)

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach przeprowadzonych z udziałem 178 dzieci w wieku ≥ 3 miesięcy były zgodne z działaniami zgłaszanymi u osób dorosłych.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania, które mogą wystąpić, są zgodne z profilem działań niepożądanych; mogą to być drgawki, stany dezorientacji, drżenie, nudności, wymioty, hipotensja, bradykardia. Brak szczegółowych danych na temat leczenia przedawkowania produktu leczniczego TIENAM. Imipenem z solą sodową cylastatyny ulegają hemodializie. Nie jest jednak znana przydatność tego zabiegu w przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, karbapenemy, kod ATC: J01D H51

Mechanizm działania

TIENAM zawiera dwa składniki: imipenem i sól sodową cylastatyny w stosunku wagowym 1:1.

Imipenem, znany także jako N-formimidolotienamycyna, jest półsyntetyczną pochodną tienamycyny, macierzystego związku wytwarzanego przez bakterię nitkowatą *Streptomyces cattleya*.

Mechanizm działania bakteriobójczego imipenemu polega na hamowaniu syntezy ściany bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych w wyniku wiązania z białkami wiążącymi penicylinę (PBP, ang. penicillin-binding proteins).

Cylastatyna w postaci soli sodowej jest kompetycyjnym, odwracalnym i specyficznym inhibitorem dehydropeptydazy-I, enzymu nerkowego metabolizującego i unieczynniającego imipenem. Cylastatyna nie wykazuje wewnętrznej aktywności przeciwbakteryjnej ani nie wpływa na działanie przeciwbakteryjne imipenemu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Wykazano, że podobnie jak w przypadku innych antybiotyków beta-laktamowych, ze skutecznością działania imipenemu najlepiej koreluje czas, w jakim utrzymuje się stężenie leku przekraczające minimalne stężenie hamujące ($T > MIC$).

Mechanizm oporności

Oporność na imipenem może rozwijać się w następujących mechanizmach:

- zmniejszenia przepuszczalności błony zewnętrznej bakterii Gram-ujemnych (z powodu zmniejszonego wytwarzania puryn)
- aktywnego usuwania imipenemu z komórki w wyniku działania pompy błonowej (wypływowej)
- zmniejszenia powinowactwa PBP do imipenemu
- imipenem jest odporny na hydrolizę przez większość beta-laktamaz, w tym penicylinazy i cefalosporynazy wytwarzane przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne, z wyjątkiem stosunkowo rzadko występujących beta-laktamaz hydrolizujących karbapenemy. Szczepy odporne na działanie innych karbapenemów na ogół są jednocześnie odporne na imipenem. Nie stwierdza się oporności krzyżowej typu „target-based” między imipenemem a lekami należącymi do grupy chinolonów, aminoglikozydów, makrolidów i tetracyklin.

Wartości graniczne

Graniczne wartości minimalnego stężenia hamującego (MIC) imipenemu, określone przez Europejski Komitet Badania Wrażliwości Drobnoustrojów (EUCAST, ang. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing), oddzielające drobnoustroje wrażliwe (S) od opornych (R), są następujące (w. 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*²: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.*³: określone na podstawie wrażliwości na cefoksytynę
- *Enterococcus spp.*: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: wrażliwość paciorkowców beta-hemolizujących z grupy A, B, C i G została określona na podstawie wrażliwości na penicylinę
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Inne paciorkowce⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: brak wystarczających dowodów na to, że *Neisseria gonorrhoeae* jest odpowiednim celem dla imipenemu
- Beztlenowe bakterie Gram-dodatnie: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

- Beztlenowe bakterie Gram-ujemne: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem⁵: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus* i *Morganella species* uważane są za patogeny stanowiące niezbyt odpowiedni cel dla imipenemu.

² Wartości graniczne dla *Pseudomonas* odnoszą się do leczenia polegającego na częstym podawaniu dużych dawek leku (1 g co 6 godzin).

³ Wrażliwość gronkowców na karbapenemy określono na podstawie wrażliwości na cefoksytynę.
⁴ Szczepy, dla których wartość MIC przewyższa wartość graniczną, występują bardzo rzadko lub dotychczas nie zostały odnotowane. Testy identyfikacji i oznaczania wrażliwości na antybiotyki każdego takiego wyizolowanego szczepu należy powtórzyć i jeśli wyniki zostaną potwierdzone, szczep taki należy przesłać do laboratorium referencyjnego. Dopóki nie uzyska się dowodów skuteczności klinicznej wobec potwierdzonych izolatów, których wartość MIC przewyższa aktualną wartość graniczną, izolaty te należy uważać za odporne.

⁵ Stężenia graniczne niezwiązane z gatunkiem zostały wyznaczone głównie na podstawie danych farmakokinetycznych i farmakodynamicznych; są one niezależne od rozkładu wartości MIC poszczególnych gatunków. Mają one zastosowanie tylko do gatunków niewymienionych w wykazie wartości granicznych stężeń związanych z gatunkiem lub w przypisach.

Wrażliwość

Rozpowszechnienie oporności nabytej może być różne w zależności od regionu geograficznego i z upływem czasu może się zmieniać dla wybranych gatunków. Konieczne jest uzyskanie informacji dotyczących występowania oporności w danym regionie, zwłaszcza podczas leczenia ciężkich zakażeń. W razie potrzeby należy skorzystać z porady eksperta, jeśli rozpowszechnienie oporności w danym regionie jest takie, że przydatność leku – przynajmniej w przypadku niektórych rodzajów zakażeń – jest wątpliwa.

Gatunki zwykle wrażliwe

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (wrażliwy na metycylinę)*

Staphylococcus koagulazo-ujemny (wrażliwy na metycylinę)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Grupa *Streptococcus viridans* (paciorkowiec zieleniący)

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Gram-dodatnie bakterie beztlenowe

*Clostridium perfringens***

*Peptostreptococcus spp.***

Gram-ujemne bakterie beztlenowe

Bacteroides fragilis
Grupa *Bacteroides fragilis*
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Gatunki o oporności nabytej

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Gatunki z opornością wrodzoną

Gram-dodatnie bakterie tlenowe

Enterococcus faecium

Gram-ujemne bakterie tlenowe

Niektóre szczepy *Burkholderia cepacia* (dawniej *Pseudomonas cepacia*)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (dawniej *Xanthomonas maltophilia*, dawniej *Pseudomonas maltophilia*)

Inne

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

* Wszystkie gronkowce odporne na metycylinę są odporne na imipenem z cylastatyną.

** Mają zastosowanie określone przez EUCAST wartości graniczne stężeń niezwiązane z gatunkiem.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Imipenem

Stężenie w osoczu

U zdrowych ochotników w wyniku podania produktu leczniczego TIENAM w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie imipenemu w osoczu mieściło się w zakresie od 12 do 20 µg/ml po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 58 µg/ml po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 41 do 83 µg/ml po podaniu dawki 1000 mg + 1000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia imipenemu w osoczu po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg i 1000 mg + 1000 mg wyniosła odpowiednio 17, 39 i 66 µg/ml. Po podaniu tych dawek stężenie imipenemu w osoczu zmniejsza się do 1 µg/ml lub wartości mniejszej w ciągu czterech do sześciu godzin.

Dystrybucja

Imipenem wiąże się z białkami ludzkiej surowicy krwi w około 20%.

Metabolizm i eliminacja

Imipenem stosowany w monoterapii jest metabolizowany w nerkach z udziałem dehydropeptydazy-I. Wydalanie produktu z moczem u poszczególnych osób waha się od 5 do 40%, przy czym w kilku badaniach podano średnią wartość wynoszącą 15-20%.

Cylastatyna jest swoistym inhibitorem enzymu dehydropeptydazy-I i skutecznie hamuje metabolizm imipenemu, zatem jednoczesne podawanie imipenemu i cylastatyny umożliwia osiągnięcie stężeń terapeutycznych imipenemu zarówno w moczu, jak i w osoczu.

Okres półtrwania imipenemu w osoczu wynosi 1 godzinę. Około 70% podanego antybiotyku wydalane jest z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin; nie wykryto dalszego wydalania imipenemu z moczem. Po podaniu produktu leczniczego TIENAM w dawce wynoszącej 500 mg + 500 mg stężenie imipenemu w moczu przekraczało 10 µg/ml przez okres do 8 godzin. Pozostała ilość podanej dawki była wydalana z moczem w postaci nieczynnych metabolitów, natomiast z kałem imipenem praktycznie w ogóle nie jest wydalany.

Podczas podawania produktu leczniczego TIENAM co 6 godzin pacjentom z prawidłową czynnością nerek, imipenem nie kumulował się w osoczu ani w moczu.

Cylastatyna

Stężenie w osoczu

W wyniku podania produktu leczniczego TIENAM w infuzji dożylniej w czasie 20 minut, maksymalne uzyskane stężenie cylastatyny w osoczu mieściło się w zakresie od 21 do 26 µg/ml po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, od 21 do 55 µg/ml po podaniu dawki 500 mg + 500 mg oraz od 56 do 88 µg/ml po podaniu dawki 1000 mg + 1000 mg. Średnia maksymalna wartość stężenia cylastatyny w osoczu po podaniu dawki 250 mg + 250 mg, 500 mg + 500 mg i 1000 mg + 1000 mg wyniosła odpowiednio 22, 42 i 72 µg/ml.

Dystrybucja

Cylastatyna wiąże się z białkami ludzkiej surowicy krwi w około 40%.

Metabolizm i eliminacja

Okres półtrwania cylastatyny w osoczu wynosi około 1 godziny. Około 70–80% podanej dawki cylastatyny wydalane było z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 10 godzin od podania produktu leczniczego TIENAM. Nie wykryto dalszego wydalania cylastatyny z moczem. W około 10% lek wydalany był w postaci metabolitu N-acetylowego, którego działanie hamujące aktywność dehydropeptydazy jest porównywalne z działaniem cylastatyny. Aktywność dehydropeptydazy-I w nerkach powraca do normy wkrótce po eliminacji cylastatyny z krwiobiegu.

Niewydolność nerek

Po podaniu dożylnym produktu leczniczego TIENAM w jednorazowej dawce wynoszącej 250 mg + 250 mg, wartość pola pod krzywą (AUC) imipenemu zwiększyła się odpowiednio 1,1-krotnie, 1,9-krotnie i 2,7-krotnie u osób z lekką (klirens kreatyniny [CrCL] 50–80 ml/min/1,73 m²), umiarkowaną (CrCL 30–<50 ml/min/1,73 m²) i ciężką (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), a wartość AUC cylastatyny zwiększyła się odpowiednio 1,6-krotnie, 2,0-krotnie i 6,2-krotnie u osób z lekką, umiarkowaną i ciężką niewydolnością nerek w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po podaniu dożylnym produktu leczniczego TIENAM w dawce jednorazowej wynoszącej 250 mg + 250 mg w okresie 24 godzin po hemodializie, wartości AUC imipenemu i cylastatyny wzrosły odpowiednio 3,7-krotnie i 16,4-krotnie w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek. Po dożylnym podaniu produktu leczniczego TIENAM wydalanie z moczem, klirens nerkowy oraz klirens osoczowy imipenemu i cylastatyny zmniejszają się w miarę pogarszania się czynności nerek. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek konieczna jest modyfikacja dawki (patrz punkt 4.2).

Niewydolność wątroby

Nie określono farmakokinetyki imipenemu u pacjentów z niewydolnością wątroby. Ze względu na to, że imipenem jest metabolizowany przez wątrobę w ograniczonym zakresie, można spodziewać się, że niewydolność wątroby nie będzie miała wpływu na jego farmakokinetykę. Dlatego też u pacjentów z niewydolnością wątroby nie ma zalecenia modyfikacji dawki (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Średnia wartość klirensu (CL) oraz objętości dystrybucji (V_{dss}) imipenemu są o około 45% większe u dzieci i młodzieży (w wieku od 3 miesięcy do 14 lat) niż u osób dorosłych. Wartość AUC dla imipenemu po podaniu skojarzenia imipenemu i cylastatyny w dawce wynoszącej (15 mg + 15 mg)/kg masy ciała u dzieci i młodzieży była o około 30% większa niż u dorosłych, którym podano dawkę w wysokości 500 mg + 500 mg. Po podaniu większych dawek narażenie ustrojowe dzieci i młodzieży na działanie imipenemu i cylastatyny w dawce wynoszącej (25 mg + 25 mg)/kg mc. było o 9% większe niż u osób dorosłych, którym podano dawkę w wysokości 1000 mg + 1000 mg.

Osoby w podeszłym wieku

U zdrowych ochotników w podeszłym wieku (od 65 do 75 lat z prawidłową dla wieku czynnością nerek), farmakokinetyka produktu leczniczego TIENAM podanego dożylnie w ciągu 20 minut w dawce jednorazowej w wysokości 500 mg + 500 mg odpowiadała parametrom przewidywanym u osób z nieznaczną niewydolnością nerek, u których nie jest konieczna zmiana dawki. Średnie okresy półtrwania imipenemu i cylastatyny w osoczu wyniosły odpowiednio $91 \pm 7,0$ minut i 69 ± 15 minut. Podawanie w dawkach wielokrotnych nie ma wpływu na farmakokinetykę imipenemu ani cylastatyny, nie stwierdzono też kumulacji imipenemu z cylastatyną (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz badań genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badania na zwierzętach pokazały, że toksyczny wpływ imipenemu podawanego jako pojedynczy lek ograniczał się do nerek. Jednoczesne podawanie cylastatyny i imipenemu w stosunku 1:1 zapobiegało wystąpieniu działań nefrotoksycznych imipenemu u królików i małp. Dostępne dowody wskazują na to, że cylastatyna zapobiega wystąpieniu działań nefrotoksycznych, uniemożliwiając wejście imipenemu do komórek kanalików nerkowych.

W badaniu teratologicznym, w którym ciężarnym samicom makaków jawańskich podawano imipenem w skojarzeniu z solą sodową cylastatyny w dawkach wynoszących (40 mg + 40 mg)/kg mc./dobę (wstrzyknięcie dożylnie), stwierdzono objawy toksyczności w postaci wymiotów, braku łaknienia, zmniejszenia masy ciała, biegunki, poronienia, a także czasami zgonów. Po podaniu ciężarnym samicom makaków jawańskich imipenemu z solą sodową cylastatyny [w dawce wynoszącej około (100 mg + 100 mg)/kg mc./dobę, czyli około 3-krotnie przekraczającej dawkę dożylną zazwyczaj zalecaną u ludzi] w dożylniej infuzji podawanej z szybkością podobną jak u ludzi w praktyce klinicznej, stwierdzono minimalne objawy nietolerancji (sporadycznie wymioty) i nie odnotowano żadnych zgonów ciężarnych samic ani żadnych oznak wskazujących na działania teratogenne, a jedynie zwiększenie się liczby niezagnieżdżonych embrionów w stosunku do grup kontrolnych (patrz punkt 4.6).

Nie przeprowadzono długotrwałych badań na zwierzętach, dotyczących oceny potencjału karcinogennego imipenemu z cylastatyną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu wodorowęglan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Występuje niezgodność chemiczna produktu leczniczego z mleczanami; z tego względu do rozpuszczania i rozcieńczania tego produktu leczniczego nie należy stosować rozpuszczalników zawierających mleczały. Można jednak podawać produkt leczniczy TIENAM przez zestaw do infuzji, przez który jest podawany roztwór zawierający mleczały.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Sporządzony roztwór:

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylnego nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zamrażać sporządzonego roztworu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki ze szkła typu I o pojemności 20 ml.

Produkt leczniczy dostępny jest w opakowaniach zawierających po 1, 10 i 25 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każda fiołka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu

Zawartość każdej fiołki należy przenieść do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkty 6.2 i 6.3): 0,9% roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeśli z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu, można użyć 5% roztworu glukozy.

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do fiołki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiołkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.

Procedurę należy powtórzyć, dodając ponownie 10 ml roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiołki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Różnice zabarwienia (od roztworu bezbarwnego do żółtego) nie wpływają na siłę działania produktu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLE(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TIENAM i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Imipenem + Cyklasztyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera: 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego oraz 500 mg cyklasztyny w postaci soli sodowej cyklasztyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu wodorowęglan (E500)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka

10 fiolek

25 fiolek

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podawać dożylnie po rozpuszczeniu.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Po rozpuszczeniu: sporządzony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

TIENAM i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I) 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]
Imipenem + Cylastatyna
Do stosowania dożylnego

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Każda fiolka zawiera: 500 mg imipenemu i 500 mg cylastatyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sodu wodorowęglan (E500)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
IV. Do jednorazowego użycia.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Po rozpuszczeniu: użyć w ciągu 2 godzin. Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-mail}>

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

TIENAM i nazwy produktów związanych (patrz Aneks I), 500 mg + 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

imipenem + cyłostatyna

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest TIENAM i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku TIENAM
3. Jak stosować lek TIENAM
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek TIENAM
6. Inne informacje

1. CO TO JEST TIENAM I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

TIENAM należy do grupy leków zwanych antybiotykami karbapenemowymi. Lek ten niszczy szeroki zakres bakterii (drobnoustrojów) wywołujących zakażenia w różnych częściach ciała u dorosłych i dzieci w wieku 1 roku i starszych.

Leczenie

Lekarz zalecił TIENAM, ponieważ u pacjenta stwierdzono co najmniej jedno z wymienionych poniżej zakażeń:

- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej;
- zakażenie płuc (zapalenie płuc);
- zakażenia nabyte w trakcie porodu lub po porodzie;
- powikłane zakażenia układu moczowego;
- powikłane zakażenia skóry i tkanek miękkich.

TIENAM może być stosowany w leczeniu pacjentów ze zmniejszoną liczbą krwinek białych, u których występująca gorączka prawdopodobnie jest spowodowana zakażeniem bakteryjnym.

TIENAM może być stosowany w leczeniu bakteryjnych zakażeń krwi, które mogą być związane z jednym z rodzajów zakażeń wymienionych powyżej.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU TIENAM

Kiedy nie stosować leku TIENAM

- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na imipenem, cylastatynę lub którykolwiek z pozostałych składników leku TIENAM.
- Jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na takie inne antybiotyki, jak penicyliny, cefalosporyny lub karbapenemy.

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując lek TIENAM

Jeśli u pacjenta stwierdzono obecnie lub występowały w przeszłości jakiegokolwiek schorzenia lub stany chorobowe, należy powiedzieć o tym lekarzowi, w tym o:

- uczuleniach na jakiegokolwiek leki, w tym na antybiotyki (nagle, zagrażające życiu reakcje alergiczne wymagające natychmiastowej pomocy medycznej);
- zapaleniu okrężnicy lub jakiegokolwiek innej chorobie przewodu pokarmowego;
- wszelkich zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego, takich jak drżenie miejscowe czy napady padaczkowe;
- problemach z wątrobą, nerkami lub drogami moczowymi.

Wynik testu wykrywającego we krwi przeciwciała mogące niszczyć krwinki czerwone (test Coombsa) może być dodatni. Lekarz omówi tę kwestię z pacjentem.

Jeśli pacjent przyjmuje takie leki, jak kwas walproinowy lub walproinian sodu, należy poinformować o tym lekarza (patrz **Stosowanie innych leków** poniżej).

Dzieci

TIENAM nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia, ani u dzieci z chorobami nerek.

Stosowanie innych leków

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje gancyklowir, który jest stosowany w celu leczenia niektórych zakażeń wirusowych, należy powiedzieć lekarzowi.

Należy także poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje kwas walproinowy lub walproinian sodu (leki stosowane w padaczce, zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, migrenie lub schizofrenii) albo jakiegokolwiek leki przeciwkrzepliwe, takie jak warfaryna.

Lekarz podejmie decyzję, czy pacjent może otrzymywać TIENAM razem z tymi lekami.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku TIENAM. Nie badano stosowania leku TIENAM u kobiet w ciąży. Nie należy stosować leku TIENAM u kobiet w ciąży, chyba że lekarz zdecyduje, że potencjalne korzyści wynikające ze stosowania leku przewyższają ryzyko dla płodu.

Jeśli pacjentka karmi piersią lub zamierza karmić piersią, powinna powiedzieć o tym lekarzowi przed rozpoczęciem przyjmowania leku TIENAM. Lek może przenikać w niewielkich ilościach do pokarmu kobiecego i wpływać na dziecko karmione piersią. Z tego względu lekarz podejmie decyzję, czy można stosować TIENAM podczas karmienia piersią.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

Niektóre działania niepożądane związane ze stosowaniem tego leku (takie jak omamy – czyli widzenie, odczuwanie lub słyszenie rzeczy nieistniejących; zaburzenia równowagi, senność i zawroty głowy) mogą wpływać u niektórych pacjentów na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku TIENAM

Ten produkt leczniczy zawiera około 1,6 mEq (około 37,6 mg) sodu w dawce wynoszącej 500 mg, co należy uwzględnić u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. JAK STOSOWAĆ LEK TIENAM

TIENAM będzie przygotowany i podany pacjentowi przez lekarza lub inną osobę z fachowego personelu medycznego. Lekarz zdecyduje ile leku TIENAM należy podać pacjentowi.

Dorośli i młodzież

Zazwyczaj stosowana dawka leku TIENAM u osób dorosłych i młodzieży wynosi 500 mg + 500 mg co 6 godzin lub 1000 mg + 1000 mg co 6 lub 8 godzin. U pacjentów z chorobami nerek lub o masie ciała mniejszej niż 70 kg, lekarz może zmniejszyć dawkę leku.

Dzieci

Dzieciom w wieku 1 roku lub starszych podaje się zwykle dawkę (15 mg + 15 mg) lub (25 mg + 25 mg)/kg masy ciała co 6 godzin. TIENAM nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej jednego roku życia, ani u dzieci z chorobami nerek.

Sposób podawania

TIENAM podaje się dożylnie; dawki wynoszące do 500 mg + 500 mg podaje się w ciągu 20-30 minut, a dawki przekraczające 500 mg + 500 mg w ciągu 40-60 minut.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku TIENAM

Objawy przedawkowania mogą być następujące: drgawki, splątanie, drżenie, nudności, wymioty, obniżone ciśnienie tętnicze i powolna praca serca. Jeśli zachodzi obawa, że podano zbyt dużą dawkę leku TIENAM, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub inną osobą z fachowego personelu medycznego.

Pominięcie zastosowania leku TIENAM

Jeśli zachodzi obawa, że pominięto dawkę leku TIENAM, należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub innym pracownikiem służby zdrowia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku TIENAM

Nie przerywać stosowania leku TIENAM bez zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, TIENAM może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Częstość występowania wymienionych poniżej możliwych działań niepożądanych określa się w następujący sposób:

- bardzo często: występują częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów
- często: występują u 1 do 10 na 100 leczonych pacjentów
- niezbyt często: występują u 1 do 10 na 1000 leczonych pacjentów
- rzadko: występują u od 1 do 10 na 10 000 leczonych pacjentów
- bardzo rzadko: występują rzadziej niż u 1 na 10 000 leczonych pacjentów
- częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Często

- Nudności, wymioty, biegunka. Wydaje się, że nudności i wymioty występują częściej u pacjentów, u których stwierdza się zmniejszenie liczby krwinek białych
- Obrzęk i zaczerwienienie wzdłuż przebiegu żyły, będące wyjątkowo wrażliwe na dotyk
- Wysypka
- Nieprawidłowa czynność wątroby wykryta na podstawie badań krwi
- Zwiększenie liczby niektórych rodzajów krwinek białych

Niezbyt często

- Miejscowe zaczerwienienie skóry
- Ból i powstanie twardego zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia
- Swędzenie skóry
- Pokrzywka
- Gorączka
- Zaburzenia krwi dotyczące komórek krwi, wykrywane zwykle podczas analizy krwi (objawami może być zmęczenie, błądność skóry oraz długie utrzymywanie się siniaków po urazie)
- Nieprawidłowa czynność nerek, wątroby i krwi wykryta na podstawie badań krwi
- Drżenie i niekontrolowane drgania mięśni
- Drgawki
- Zaburzenia psychiczne (takie, jak wahania nastroju oraz zaburzony osąd)
- Omamy, czyli widzenie, słyszenie i odczuwanie rzeczy, które nie istnieją
- Stan dezorientacji
- Zawroty głowy, senność
- Niskie ciśnienie tętnicze

Rzadko

- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła (powodujące problemy z oddychaniem lub przełykaniem), i (lub) obniżenie ciśnienia krwi. Jeśli wspomniane objawy wystąpią w trakcie podawania leku TIENAM lub po jego podaniu, należy przerwać przyjmowanie leku i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.
- Złuszczenie skóry (martwica toksyczno-rozplywna naskórka)
- Ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona oraz rumień wielopostaciowy)

- Ciężka postać wysypki ze złuszczeniem się skóry i wypadaniem włosów (złuszczające zapalenie skóry)
- Zakażenie grzybicze (kandydoza)
- Przebarwienie zębów i (lub) języka
- Zapalenie okrężnicy (jelita grubego) z ciężką biegunką
- Zaburzenia smaku
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zapalenie wątroby
- Zaburzenia czynności nerek
- Zmiany ilości oddawanego moczu oraz zmiany zabarwienia moczu
- Zaburzenia pracy mózgu, uczucie mrowienia, miejscowe drżenie
- Utrata słuchu

Bardzo rzadko

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby w wyniku zapalenia wątroby (piorunujące zapalenie wątroby)
- Zapalenie żołądka lub jelit
- Zapalenie jelit z krwawą biegunką (krwotoczne zapalenie okrężnicy)
- Zaczerwienienie i obrzęk języka, przerost brodawek na języku nadający mu „włochaty” wygląd, zgaga, ból gardła, zwiększone wydzielanie śliny
- Ból żołądka
- Zawroty głowy (zaburzenia równowagi), bóle głowy
- Dzwonienie w uszach (szumy uszne)
- Bóle kilku stawów, osłabienie
- Nieregularny rytm serca, przyspieszone praca lub silne bicie serca (kołatanie)
- Dyskomfort w klatce piersiowej, trudności z oddychaniem, nadmierne przyspieszenie lub spłycenie oddechu, ból w górnej części kręgosłupa
- Uderzenia gorąca z zaczerwienieniem twarzy, sinawe zabarwienie twarzy i warg, zmiany struktury skóry, nadmierne pocenie się
- Świąd sromu u kobiet
- Zmiany liczby komórek krwi
- Nasilenie objawów rzadkiej choroby, w której dochodzi do osłabienia mięśni (nasilenie objawów miastenii)

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK TIENAM

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku TIENAM po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Sporządzony roztwór

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

Sporządzonego roztworu nie należy zamrażać.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, co zrobić z lekami, które nie są już potrzebne. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek TIENAM

- Substancjami czynnymi leku są imipenem i cylastatyna. Każda fiolka zawiera 500 mg imipenemu w postaci imipenemu jednowodnego oraz 500 mg cylastatyny w postaci soli sodowej cylastatyny.
- Ponadto lek zawiera wodorowęglan sodu.

Jak wygląda lek TIENAM i co zawiera opakowanie

TIENAM to biały lub jasnożółty proszek w szklanych fiolkach przeznaczony do sporządzania roztworu do infuzji. Dostępne są opakowania zawierające po 1, 10 lub 25 fiolek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Ten produkt leczniczy jest dopuszczony do obrotu w krajach członkowskich Europejskiego Obszaru Gospodarczego pod następującymi nazwami:

Austria: Zienam
Belgia: Tienam
Bułgaria: Tienam
Czechy: Tienam
Estonia: TIENAM I.V.
Finlandia: TIENAM
Francja: TIENAM
Niemcy: ZIENAM
Grecja: Primaxin
Węgry: Tienam
Islandia: Tienam
Irlandia: Primaxin IV
Włochy: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) i TENACID (20 ml)
Łotwa: TIENAM I.V.
Litwa: TIENAM I.V.
Luksemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Holandia: TIENAM I.V.
Norwegia: Tienam
Polska: TIENAM
Portugalia: Tienam IV
Rumunia: TIENAM IV
Słowacja: TIENAM i.v.
Słowenia: CONET
Hiszpania: TIENAM IV
Szwecja: Tienam
Wielka Brytania: Primaxin IV

Data zatwierdzenia ulotki: {MM/RRRR}.

[Do uzupełnienia na szczelbu krajowym]

Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia:

Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia.

Sporządzanie roztworu

Zawartość każdej fiolki należy przenieść do 100 ml odpowiedniego roztworu do infuzji (patrz punkt **Niezgodność i Sporządzony roztwór**): 0,9% roztworu chlorku sodu. W wyjątkowych okolicznościach, jeśli z przyczyn klinicznych nie można zastosować 0,9% roztworu chlorku sodu, można użyć 5% roztworu glukozy.

Zgodnie z zalecaną procedurą należy dodać do fiolki około 10 ml odpowiedniego roztworu do infuzji. Fiolkę należy silnie wstrząsnąć, a uzyskaną mieszaninę należy przenieść do pojemnika z roztworem do infuzji.

UWAGA: MIESZANINA NIE JEST PRZEZNACZONA DO BEZPOŚREDNIEJ INFUZJI.

Procedurę należy powtórzyć, dodając ponownie 10 ml roztworu do infuzji, aby upewnić się, że cała zawartość fiolki została przeniesiona do roztworu do infuzji. Uzyskaną mieszaninę należy wstrząsać, aż stanie się przejrzysta.

Stężenie imipenemu i cylastatyny w roztworze sporządzonym zgodnie z powyższą procedurą wynosi około 5 mg/ml.

Różnice zabarwienia (od roztworu bezbarwnego do żółtego) nie wpływają na siłę działania produktu.

Niezgodność

Występuje niezgodność chemiczna produktu leczniczego z mleczanami; z tego względu do rozpuszczania i rozcieńczania tego produktu leczniczego nie należy stosować rozpuszczalników zawierających mleczały. Można jednak podawać produkt leczniczy TIENAM przez zestaw do infuzji, przez który jest podawany roztwór zawierający mleczały.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie **Sporządzanie roztworu**.

Sporządzony roztwór

Rozcieńczony roztwór należy niezwłocznie użyć. Czas od rozpoczęcia rozpuszczania do zakończenia infuzji dożylniej nie powinien być dłuższy niż dwie godziny.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.