

BILAGA III

Produktresumé, märkning och bipacksedel

Observera: Denna produktresumé, märkning och bipacksedel är den version som är giltig vid tidpunkten för kommissionens beslut.

Efter kommissionens beslut kommer medlemsstatens behöriga myndigheter, tillsammans med referensmedlemsstaten, att uppdatera produktinformationen efter behov. Därför kanske denna produktresumé, märkning och bipacksedel inte nödvändigtvis utgör den aktuella texten.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

TIENAM och associerade namn (se bilaga I) 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenemanhydrat och cilastatinatrium motsvarande 500 mg cilastatin.

En injektionsflaska innehåller natriumbikarbonat motsvarande cirka 1,6 mEq natrium (cirka 37,6 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Tienam är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn som är 1 år eller äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- komplicerade intraabdominella infektioner
- svår pneumoni inklusive sjukhus- och ventilatorassocierad pneumoni
- intra- och post-partuminfektioner
- komplicerade urinvägsinfektioner
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Tienam kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i samband med eller misstänks vara associerad med någon av de infektioner som angivits ovan.

Officiella riktlinjer avseende korrekt användning av antibiotika skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dosrekommendationerna för Tienam avser den mängd imipenem/cilastatin som ska administreras.

Dygnsdosen av Tienam ska baseras på typ och svårighetsgrad av infektionen, de(n) isolerade patogenen(erna), patientens njurfunktion och kroppsvikt (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och ungdomar

För patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance >70 ml/min/1,73 m²) är den rekommenderade doseringen:

500 mg/500 mg var 6:e timme ELLER
1 000 mg/1 000 mg var 8:e ELLER var 6:e timme

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt för mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas behandling med 1 000 mg/1 000 mg administrerat var 6:e timme.

En reduktion av dosen är nödvändig när:

- kreatininclearance är ≤ 70 ml/min/1,73 m² (se tabell 1) eller
- kroppsvikt är < 70 kg. Den proportionella dosen för patienter som väger < 70 kg ska beräknas genom att använda följande formel:

$$\frac{\text{Faktisk kroppsvikt (kg)} \times \text{standarddos}}{70 \text{ (kg)}}$$

Den maximala totala dygnsdosen ska inte överskrida 4 000 mg/4 000 mg per dag.

Nedsatt njurfunktion

För att fastställa den reducerade dosen för vuxna med nedsatt njurfunktion:

1. Den totala dygnsdosen (dvs 2 000/2 000, 3 000/3 000 eller 4 000/4 000 mg) som vanligtvis är lämplig för patienter med normal njurfunktion bör väljas.
2. Från tabell 1 väljs lämplig reducerad dosering med hänsyn till patientens kreatininclearance. Beträffande infusionstider se Administreringssätt.

Tabell 1: Reducerad dos för vuxna med nedsatt njurfunktion och kroppsvikt ≤ 70 kg*

Total dygnsdos för patienter med normal njurfunktion (mg/dag)	Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	dos i mg (tidsintervall timmar)		
2 000/2 000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3 000/3 000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4 000/4 000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

* En ytterligare proportionell reducering av den administrerade dosen måste göras för patienter med kroppsvikt < 70 kg. Den proportionella dosen för patienter < 70 kg beräknas genom att dela patientens faktiska kroppsvikt (i kg) med 70 kg och multiplicera med den dos som rekommenderas i Tabell 1.

** När 500 mg/500 mg dosen används till patienter med kreatininclearance 6 till 20 ml/min/1,73 m² kan risken för krampanfall öka.

Patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Dessa patienter ska inte få Tienam om inte hemodialys inleds inom 48 timmar.

Patienter som genomgår hemodialys

När man behandlar patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m² som genomgår dialys ska dosrekommendationen för patienter med kreatininclearance 6 till 20 ml/min/1,73 m² användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin elimineras från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Tienam efter hemodialys och med 12 timmars intervall räknat från slutet av hemodialyssessionen. Dialyspatienter, särskilt de med CNS-sjukdom i anamnesen, ska övervakas noga. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas Tienam endast när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt 4.4).

För närvarande är de data som finns otillräckliga för att göra några rekommendationer för användning av Tienam till patienter som genomgår peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre population

Inga dosjusteringar behöver göras för äldre patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population ≥ 1 år gamla

För barn ≥ 1 år gamla är den rekommenderade dosen 15/15 eller 25/25 mg/kg/dos som administreras var 6:e timme.

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känliga bakteriarter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas att de ska behandlas med 25/25 mg/kg kroppsvikt givet var 6:e timme .

Pediatrik population < 1 år gamla

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för barn som är yngre än 1 år.

Pediatrik population med nedsatt njurfunktion

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin ≤ 2 mg/dl > 1 ≤ 10 μ mol/l). Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Tienam ska beredas och spädas ytterligare före administrering (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Dos om ≤ 500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 20 till 30 minuter. Dos om > 500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 40 till 60 minuter. Hos patienter som utvecklar illamående under infusionen bör infusionshastigheten sänkas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne
- Överkänslighet mot något annat antibiotikum av karbapenemtyp
- Allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion, allvarliga hudreaktioner) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t ex penicillin eller cefalosporin).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid val av imipenem/cilastatin för behandling av en enskild patient bör man värdera lämpligheten av att använda ett antibiotikum av karbapenemtyp utifrån faktorer som hur allvarlig infektionen är, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenem-resistenta bakterier.

Överkänslighet

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighets- (anafylaktiska) reaktioner har rapporterats hos patienter behandlade med betalaktamer. Dessa reaktioner uppträder främst hos individer med känslighet för multipla allergener i anamnesen. Innan behandling med Tienam påbörjas bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot karbapenemer, penicillin, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras (se avsnitt 4.3). Om en allergisk reaktion mot Tienam uppträder bör behandlingen omedelbart avbrytas. **Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akutbehandling.**

Lever

Leverfunktionen bör följas noggrant under behandling med imipenem/cilastatin på grund av risken för levertoxicitet (såsom förhöjda transaminaser, leversvikt och fulminant hepatit).

Vid användning till patienter med leversjukdom: patienter med existerande leverbesvär bör följas med avseende på leverfunktion under behandling med imipenem/cilastatin. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Ett positivt provsvar vid direkt eller indirekt Coombs test kan påvisas under behandling med imipenem/cilastatin.

Antibakteriellt spektrum

Antibakteriellt spektrum för imipenem/cilastatin bör beaktas särskilt vid livshotande tillstånd innan man påbörjar en empirisk behandling. Dessutom bör försiktighet iaktas på grund av den begränsade känsligheten mot imipenem/cilastatin hos specifika patogener som sätts i samband med t ex bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner. Användning av imipenem/cilastatin är inte lämpligt vid behandling av dessa typer av infektioner såvida det inte redan är dokumenterat och känt att patogenen är känslig eller det finns mycket stark misstanke att de mest sannolika patogenerna skulle vara lämpliga att behandla. Samtidig användning av ett lämpligt anti-MRSA-medel kan vara indicerat när MRSA-infektioner misstänks eller konstaterats ingå i de godkända indikationerna. Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat när *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner misstänks eller har konstaterats ingå i de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Interaktion med valproinsyra

Samtidig användning av imipenem/cilastatin och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Clostridium difficile

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med imipenem/cilastatin och med nästan alla andra antibiotika och svårighetsgraden kan variera från lätt till livshotande. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré under eller efter användning av imipenem/cilastatin (se avsnitt 4.8). Avbrytande av behandling med imipenem/cilastatin och administrering av specifik behandling av *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Meningit

Tienam rekommenderas inte för behandling av meningit.

Centrala nervsystemet (CNS)

CNS biverkningar såsom myoklonisk aktivitet, förvirringstillstånd eller krampanfall har rapporterats, särskilt när de rekommenderade doserna baserade på njurfunktion och kroppsvikt har överskridits. Dessa erfarenheter har oftast rapporterats hos patienter med CNS-sjukdomar (t ex hjärnskador eller krampanfall i anamnesen) och/eller nedsatt njurfunktion hos vilka ackumulering av de administrerade läkemedlen kan förekomma. Det rekommenderade dosschemat ska därför följas noga och detta gäller särskilt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2). Antikonvulsiv behandling ska fortsättas hos patienter för vilka tillstånd med krampanfall tidigare konstaterats.

Särskild uppmärksamhet ska iaktas mot neurologiska symtom eller konvulsioner hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall eller på samtidig behandling med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfallen.

Om fokal tremor, muskelryckningar eller krampanfall uppträder ska patienter utredas neurologiskt och sättas in på antikonvulsiv behandling om sådan inte redan är insatt. Om CNS-symtom fortsätter ska dosen av Tienam minskas eller behandlingen avslutas.

Patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m² ska inte få Tienam om inte hemodialys inleds inom 48 timmar. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas endast Tienam när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera användning av Tienam till barn som är yngre än 1 år eller barn med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >2 mg/dl >177 μ mol/l). Se även Centrala nervsystemet (CNS) ovan.

Tienam 500 mg/500 mg innehåller 37,6 mg natrium (1,6 mEq). Detta bör beaktas för patienter som ordinerats saltfattig kost.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciclovir och Tienam. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om inte den potentiella nyttan överväger riskerna.

Samtidig administrering av karbapenemer och valproinsyra har rapporterats kunna sänka valproinsyranivåerna under det terapeutiska intervallet. De sänkta valproinsyranivåerna kan leda till otillräcklig anfallskontroll. Samtidig användning av imipenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas därför inte. Alternativ antibakteriell eller antikonvulsiv behandling bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Administrering av antibiotika tillsammans med warfarin kan öka dess antikoagulerande effekter. Det har förekommit många rapporter om öknings av de antikoagulerande effekterna av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och allmäntillstånd hos patienten så att antibiotikas roll vid ökningen i INR (internationellt normaliserad kvot) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR ska kontrolleras ofta under och strax efter administreringen av antibiotika då det ges samtidigt med ett oralt antikoagulantia.

Samtidig administrering av Tienam och probenecid resulterade i minimala öknings av plasmanivåer och halveringstid i plasma för imipenem. Mängden aktivt (icke-metaboliserat) imipenem som återfanns i urinen minskade till cirka 60% av den givna dosen när Tienam administrerades tillsammans med probenecid. Samtidig administrering av Tienam och probenecid fördubblade plasmanivån och halveringstiden för cilastatin men hade ingen effekt på den mängd cilastatin som återfanns i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det saknas tillräckliga och välkontrollerade studier avseende användning av imipenem/cilastatin hos gravida kvinnor.

Studier på dräktiga apor har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Tienam ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning:

Imipenem och cilastatin passerar över i modersmjölk i små mängder. Ingen av substanserna absorberas i någon högre grad vid oral administrering. Det är därför inte troligt att det ammade spädbarnet kommer att

exponeras för signifikanta mängder. Om användningen av Tienam anses vara nödvändig ska nyttan med amning för barnet vägas mot de möjliga riskerna för barnet.

Fertilitet

Det saknas tillgängliga data avseende eventuella effekter på fertilitet hos män och kvinnor vid behandling med imipenem/cilastatin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts avseende effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Det förekommer dock biverkningar (som hallucinationer, yrsel, somnolens och vertigo) för detta läkemedlet och som kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I kliniska studier inkluderande 1 723 patienter som behandlades med intravenöst imipenem/cilastatin var de mest frekvent rapporterade systemiska biverkningarna, som åtminstone möjligen kunde sättas i samband med behandlingen, illamående (2,0%), diarré (1,8%), kräkningar (1,5%), hudutslag (0,9%), feber (0,5%), hypotoni (0,4 %), krampanfall (0,4 %) (se avsnitt 4.4), yrsel (0,3%), pruritus (0,3%), nässelfeber (0,2%), somnolens (0,2%). De mest frekvent rapporterade lokala biverkningarna var flebit/tromboflebit (3,1%), smärta vid injektionsstället (0,7%), erytem vid injektionsstället (0,4%) och veninduration (0,2%). Rapporterna om förhöjda serumtransaminaser och alkaliska fosfataser var också vanliga.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller genom erfarenheter efter att läkemedlet blivit tillgängligt på marknaden.

Alla biverkningar anges efter systemorganklass och delas in i följande frekvensintervall: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	sällsynta	pseudomembranös kolit, candidiasis
	mycket sällsynta	gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	vanliga	eosinofili
	mindre vanlig	pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, trombocytos
	sällsynta	agranulocytos
Immunsystemet	mycket sällsynta	hemolytisk anemi, benmärgsdepression
Psykiska störningar	sällsynta	anafylaktiska reaktioner
Centrala och perifera nervsystemet	mindre vanliga	psykiska störningar inklusive hallucinationer och förvirringstillstånd
	mindre vanliga	krampanfall, myoklonisk aktivitet, yrsel, somnolens
	sällsynta	encefalopati, parestesi, fokal tremor, smakförändringar
Öron och balansorgan	mycket sällsynta	förrädd myastenia gravis, huvudvärk
	sällsynta	hörselnedsättning
Hjärtat	mycket sällsynta	yrsel (svindel), tinnitus
	mycket sällsynta	cyanos, takykardi, palpitationer
Blodkärl	vanliga	tromboflebit
	mindre vanliga	hypotoni
	mycket sällsynta	rodnad

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	mycket sällsynta	dyspné, hyperventilation, faryngeal smärta
Magtarmkanalen	vanliga	diarré, kräkningar, illamående.
	sällsynta	Läkemedelsrelaterat illamående och/eller kräkningar verkar förekomma mer frekvent hos patienter med granulocytopeni jämfört med patienter som inte har granulocytopeni och som behandlas med Tienam
	mycket sällsynta	missfärgning av tänder och/eller tunga
Lever och gallvägar	sällsynta	hemorragisk kolit, buksmärta, halsbränna, glossit, tungpapillhypertrofi, ökad salivutsöndring
	mycket sällsynta	leversvikt, hepatit
Hud och subkutan vävnad	vanliga	fulminant hepatit
	mindre vanliga	hudutslag (t ex exantematösa)
	sällsynta	nässelfeber, pruritus
	mycket sällsynta	toxisk epidermal nekrolys, angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
Muskuloskelatala systemet och bindväv	mycket sällsynta	hyperhidros, förändringar i hudens struktur
Njurar och urinvägar	mycket sällsynta	polyartralgi, thorakal ryggradsmärta
	sällsynta	akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urin (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri)
		Tienams roll vid påverkan av njurfunktionen är svår att bedöma, eftersom faktorer som predisponerar för prerenal azotemi eller nedsatt njurfunktion ofta förekommit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mycket sällsynta	pruritus vulvae
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	mindre vanliga	feber, lokal smärta och induration vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället
Undersökningar	mycket sällsynta	obehag från bröstet, asteni/svaghet
	vanliga	förhöjda serumtransaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i serum
	mindre vanliga	positivt provsvar vid direkt Coombs test, förlängd protrombintid, minskat hemoglobin, förhöjt serumbilirubin, förhöjt serumkreatinin, förhöjt ureakväve i blod

Barn (□3 månader gamla)

I studier på 178 barn □3 månader gamla var de rapporterade biverkningarna i överensstämmelse med vad som rapporterats för vuxna.

4.9 Överdoser

Symtom som kan uppträda vid överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen. De kan utgöras av krampanfall, förvirring, tremor, illamående, kräkningar, hypotoni, bradykardi. Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling av överdos med Tienam. Imipenem-cilastatinatrium är hemodialyserbart. Nyttan av detta förfarande vid en överdos är emellertid okänd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01D H51

Verkningsmekanism

Tienam består av två substanser: imipenem och cilastatinatrium i viktförhållandet 1:1.

Imipenem, som även benämns N-formimidoyltienamycin, är ett semi-syntetiskt derivat av tienamycin, modersubstansen produceras av den filamentösa bakterien *Streptomyces cattleya*.

Imipenem utövar sin bakteriedödande aktivitet genom att hämma bakteriens cellväggsyntes i grampositiva och gramnegativa bakterier genom bindning till penicillin-bindande proteiner (PBP).

Cilastatinatrium är en kompetitiv, reversibel och specifik hämmare av dehydropeptidas-I, det renala enzym som metaboliserar och inaktiverar imipenem. Det saknar egen antibakteriell aktivitet och påverkar inte imipenems antibakteriella aktivitet.

Samband mellan farmakokinetik/farmakodynamik (PK/PD)

I likhet med andra betalaktamantibiotika har det visats att effekten bäst korrelerar med den tid som imipenemkoncentrationer överstiger MIC ($T > MIC$).

Resistensmekanismer

Resistens mot imipenem kan bero på följande:

- Minskad permeabilitet i det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner)
- Imipenem kan aktivt avlägsnas från cellen med en effluxpump
- Reducerad affinitet till PBP för imipenem
- Imipenem är stabilt mot hydrolys från de flesta betalaktamaser, inkluderande penicillinaser och cefalosporinaser som bildats av grampositiva och gramnegativa bakterier med undantag för relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaser. Arter som är resistenta mot andra karbapenemer uppvisar i allmänhet resistens även mot imipenem. Med avseende på imipenems verkningsmekanism så förekommer ingen korsresistens mellan imipenem och andra antibiotikagrupper såsom kinoloner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner.

Brytpunkter

MIC-brytpunkter enligt EUCAST (v 1.1 2010-04-27) för imipenem för att skilja känsliga patogener (S) från resistenta patogener (R) är följande:

- *Enterobacteriaceae*¹: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S \leq 2 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Stafylococcus* spp.³: Härlett från cefoxitinkänslighet
- *Enterococcus* spp.: S \leq 4 mg/l, R $>$ 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Betalaktamkänslighet för de betahemolytiska *streptokock*-grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- Andra streptokocker⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S \leq 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l

- *Neisseria gonorrhoeae*: Det finns inte tillräckliga bevis för att behandling med imipenem mot *Neisseria gonorrhoeae* är lämplig.
- Grampositiva anaerober: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegativa anaerober: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Icke-artrelaterade brytpunkter ⁵: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus*- och *Morganella*arter anses vara mindre lämpliga för behandling med imipenem.

² Brytpunkterna för *Pseudomonas* relaterar till frekvent högdosterapi (1 g var 6:e timme).

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer är grundad på cefoxitinkänsligheten.

⁴ Arter med MIC-värden över brytpunkten för känslighet är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på något sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolaten skickas till ett referenslaboratorium. Till dess bevis föreligger avseende klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande brytpunkten ska de rapporteras som resistenta.

⁵ Icke-artrelaterade brytpunkter har bestämts huvudsakligen baserat på PK/PD-data och är oberoende av MIC-distributioner av specifika arter. De ska endast användas för arter som inte nämns i översikten över de artrelaterade brytpunkterna eller i fotnoterna.

Mikrobiell känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala resistensförekomsten är sådan att nyttan med ett medel vid åtminstone några typer av infektioner är diskutabel.

Vanligtvis känsliga arter:
Grampositiva aerobes:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillinskänslig)*
<i>Staphylococcus koagulasnegativ</i> (Meticillinkänslig)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> gruppen
Gramnegativa aerobes:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Grampositiva anaerober:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegativa anaerober:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> gruppen
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.

Arter för vilka förvärvad resistens kan utgöra ett problem:
Gramnegativa aerober:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Arter med nedärvd resistens:
Grampositiva anaerober:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativa aerober:
Vissa arter av <i>Burkholderia cepacia</i> (tidigare <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (tidigare <i>Xanthomonas maltophilia</i> , tidigare <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Övriga:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot imipenem/cilastatin.

** EUCAST icke-artrelaterad brytpunkt används.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imipenem

Plasmakoncentrationer

Hos friska frivilliga resulterade intravenös infusion av Tienam under 20 minuter i maximala plasmakoncentrationer av imipenem i intervallen 12 till 20 µg/ml vid doser om 250 mg/250 mg, 21 till 58 µg/ml vid doser om 500 mg/500 mg och 41 till 83 µg/ml vid doser om 1 000 mg/1 000 mg. Medelvärde för de maximala plasmakoncentrationsnivåerna av imipenem efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 17, 39 respektive 66 µg/ml. Vid dessa doser sjunker plasmanivåerna av imipenem till under 1 µg/ml eller mindre på fyra till sex timmar.

Distribution

Bindningsgraden för imipenem till humana serumproteiner är cirka 20%.

Biotransformering och eliminering

När imipenem administreras ensamt metaboliseras det i njurarna av dehydropeptidas-I. Individuella skillnader i den mängd som återfanns i urin varierade från 5 till 40 %, i genomsnitt återfanns 15-20% i flera studier.

Cilastatin är en specifik dehydropeptidas-I enzymhämmare och hämmar effektivt metabolismen av imipenem så att samtidig administrering av imipenem och cilastatin möjliggör att terapeutiska antibakteriella nivåer av imipenem uppnås i både urin och plasma.

Halveringstiden för imipenem i plasma var en timme. Cirka 70 % av den administrerade antibiotikamängden återfanns oförändrat i urinen inom tio timmar och ingen ytterligare urinutsöndring av imipenem kunde detekteras. Urinkoncentrationer av imipenem översteg 10 µg/ml i upp till åtta timmar efter en 500 mg/500 mg dos av Tienam. Återstoden av den administrerade dosen återfanns i urinen som antibakteriellt inaktiva metaboliter och eliminering via feces av imipenem var i stort sett obefintlig.

Ingen ackumulering av imipenem i plasma eller urin har observerats vid dosregimer med Tienam som administrerats så ofta som var sjätte timme hos patienter med normal njurfunktion.

Cilastatin

Plasmakoncentrationer

Peak-nivåerna i plasma av cilastatin efter en 20-minuters intravenös infusion av Tienam sträckte sig från 21 till 26 µg/ml för doser på 250 mg/250 mg, från 21 till 55 µg/ml för doser på 500 mg/500 mg och från 56 till 88 µg/ml för doser på 1 000 mg/1 000 mg. Genomsnittliga peak-nivåer i plasma av cilastatin efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 22, 42, respektive 72 µg/ml.

Distribution

Bindningsgraden för cilastatin till humana serumproteiner är cirka 40%.

Biotransformering och eliminering

Halveringstiden för cilastatin i plasma är cirka en timme. Cirka 70-80 % av cilastatindosen återfanns oförändrad i urinen som cilastatin inom 10 timmar efter administreringen av Tienam. Inget ytterligare cilastatin förekom senare i urinen. Cirka 10% återfanns som N-acetylm metabolit, som har hämmande aktivitet mot dehydropeptidas jämförbar med cilastatins. Aktiviteten av dehydropeptidas-I i njuren återgick till normala nivåer kort efter eliminering av cilastatin från blodet.

Njurinsufficiens

Efter en singeldos 250 mg/250 mg intravenöst av Tienam ökade AUC (ytan under kurvan) för imipenem 1,1-falt, 1,9-falt respektive 2,7-falt hos personer med lätt (kreatininclearance (CrCl) 50-80 ml/min/1,73 m²), måttlig (CrCl 30-<50 ml/min/1,73 m²), och kraftig (CrCl <30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning jämfört med personer med normal njurfunktion (CrCl >80 ml/min/1,73 m²), och AUCs för cilastatin ökade 1,6-falt, 2,0-falt respektive 6,2-falt hos personer med lätt, måttlig och kraftig njurfunktionsnedsättning jämfört med normal njurfunktion. Efter en singeldos om 250 mg/250 mg intravenöst av Tienam som gavs 24 timmar efter hemodialys var AUCs för imipenem och cilastatin 3,7-falt respektive 16,4-falt högre jämfört med hos personer med normal njurfunktion. Mängd som återfanns urin, njurclearance och plasmaclearance för imipenem och cilastatin minskar vid försämrad njurfunktion efter intravenös administrering av Tienam. Dosjustering är nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken för imipenem hos patienter med leverinsufficiens har inte fastställts. På grund av den begränsade levermetabolismen av imipenem förväntas dess farmakokinetik inte påverkas av nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas därför för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pedriatiska patienter

Genomsnittlig clearance (CL) och distributionsvolym (V_{dss}) för imipenem var cirka 45% högre hos barn (3 månader till 14 år) jämfört med vuxna. AUC för imipenem efter administrering av imipenem/cilastatin 15 mg/15 mg per kg kroppsvikt till barn var cirka 30% högre än exponeringen för vuxna som fick en dos om 500 mg/500 mg. Vid den högre dosen var exponeringen efter administrering av imipenem/cilastatin 25 mg/25 mg/kg till barn 9% högre jämfört med exponeringen för vuxna som fick en dos om 1 000 mg/1 000 mg.

Äldre

Hos äldre friska frivilliga försökspersoner (65 till 75 år med för sin ålder normal njurfunktion) var farmakokinetiken efter en singeldos av Tienam 500 mg/500 mg som administrerades intravenöst under 20 minuter i överensstämmelse med vad som förväntades hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion för vilka dosjustering inte anses nödvändig. Den genomsnittliga halveringstiden för imipenem och cilastatin i plasma var 91 ± 7,0 minuter respektive 69 ± 15 minuter. Upprepad dosering har ingen effekt på

farmakokinetiken för vare sig imipenem eller cilastatin och ingen ackumulering av imipenem/cilastatin sågs (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på toxicitetsstudier med upprepad dosering och genotoxicitetsstudier.

Djurstudier visade att den toxicitet som orsakades av imipenem, givet som enda substans, begränsades till njuren. Samtidig administrering av cilastatin med imipenem i förhållandet 1:1 förhindrade de nefrotoxiska effekterna av imipenem hos kanin och apa. Tillgängliga bevis antyder att cilastatin förhindrar nefrotoxiciteten genom att förhindra imipenem från att ta sig in i de tubulära cellerna.

I en teratologisk studie fick dräktiga cynomolgusapor imipenem-cilastatinatrium i doser om 40 mg/40 mg/kg/dag (intravenös bolusinjektion) som resulterade i toxicitet hos moderdjuret inklusive kräkningar, aptitlöshet, minskad kroppsvikt, diarré, missfall och i några fall död. När doser av imipenem-cilastatinatrium (cirka 100 mg/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gånger den vanliga terapeutiska intravenösa dosen) administrerades till dräktiga cynomolgusapor med en infusionshastighet som liknar den vid klinisk användning förekom hos moderdjuret minimal intolerans (tillfälliga kräkningar), inga dödsfall, inga bevis för teratogenicitet men däremot en ökning av antalet embryoförluster jämfört med kontrollgrupper (se avsnitt 4.6).

Långtidsstudier på djur för att utvärdera möjliga carcinogena effekter av imipenem-cilastatin har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbikarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är kemiskt inkompatibelt med laktat och ska inte lösas upp med vätskor som innehåller laktat. Det kan emellertid administreras via en intravenös infart genom vilken en laktatlösning infunderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som omnämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning

Färdigberedda lösningar ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Spädd lösning får ej frysas.

För förvaringsanvisningar efter beredning, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av glas typ 1.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar med 1 injektionsflaska, 10 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning:

Innehållet i en injektionsflaska måste överföras till 100 ml lämplig infusionslösning (se avsnitt 6.2 och 6.3): 0,9% natriumklorid. I undantagsfall då 0,9% natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 5% glukos användas istället.

Förslagsvis kan cirka 10 ml av infusionslösningen tillsättas till injektionsflaskan. Skaka noga och överför den bildade blandningen till behållaren med infusionslösning.

VARNING: BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

För att vara säker på att injektionsflaskans hela innehåll har överförts till infusionslösningen upprepas detta förfarande ytterligare en gång. Den erhållna blandningen ska omskakas tills den klarnar.

Koncentrationen av både imipenem och cilastatin i den enligt ovan beredda lösningen är cirka 5 mg/ml.

Färgvariationer, från färglös till gul, påverkar inte produktens styrka.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn and adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ DEN YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tienam och associerade namn (se bilaga I) 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
imipenem/cilastatin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller: imipenem 500 mg och cilastatin 500 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumbikarbonat (E500)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
10 injektionsflaskor
25 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning.
Endast för engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

Efter beredning: Spädd lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan påbörjan av beredning och slutet av den intravenösa infusionen ska inte överstiga två timmar.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn and adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Tienam och associerade namn (se bilaga I) 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]
imipenem/cilastatin
Intravenös användning

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller: imipenem 500 mg och cilastatin 500 mg.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även natriumbikarbonat (E500)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till infusionsvätska, lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning. För engångsbruk.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvara utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 25 °C

Efter beredning: Använd inom 2 timmar. Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

{Namn and adress}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-post}>

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

[Kompletteras nationellt]

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

TIENAM och associerade namn (se bilaga I) 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning
[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

imipenem/cilastatin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information. Du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Tienam är och vad det används för
2. Innan du använder Tienam
3. Hur du använder Tienam
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tienam ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD TIENAM ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Tienam tillhör en grupp läkemedel som kallas karbapenemantibiotika. Det dödar ett stort antal olika bakterier som orsakar infektioner i olika delar av kroppen hos vuxna och barn som är 1 år och äldre.

Behandling

Din läkare har ordinerat Tienam för att du har en (eller fler) av följande infektionstyper:

- Komplicerade bukinfektioner
- Infektion som påverkar lungorna (lunginflammation)
- Infektioner som du kan få under eller efter förlossning
- Komplicerade urinvägsinfektioner
- Komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Tienam kan användas vid behandling av patienter med lågt antal vita blodkroppar och som har feber som misstänks vara orsakad av en bakterieinfektion.

Tienam kan användas för att behandla bakterieinfektioner i blodet som kan vara en följd av någon av infektionerna som nämns ovan.

2. INNAN DU ANVÄNDER TIENAM

Använd inte Tienam

- om du är allergisk (överkänslig) mot imipenem, cilastatin eller mot något av övriga innehållsämnen i Tienam
- om du är allergisk (överkänslig) mot andra antibiotika såsom penicilliner, cefalosporiner eller karbapenemer

Var särskilt försiktig med TIENAM

Berätta för din läkare om alla medicinska besvär du har eller har haft inklusive:

- allergier mot andra läkemedel, även antibiotika (plöstlig livshotande allergisk reaktion kräver omedelbar läkarvård)
- kolit (inflammation i tjocktarmen) eller andra sjukdomar i mage-tarmkanalen
- alla sjukdomar i det centrala nervsystemet såsom lokaliserad tremor eller epileptiska krampanfall
- lever-, njur- eller urinvägsbesvär

Du kan få ett positivt provsvar på Coombs test som indikerar att du har antikroppar som kan förstöra röda blodkroppar. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Berätta för din läkare om du tar läkemedel som innehåller valproinsyra eller natriumvalproat (se **Användning av andra läkemedel** nedan).

Barn

Tienam rekommenderas inte till barn som är yngre än ett år eller till barn med njurbesvär.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

Berätta för din läkare om du tar ganciklovir som används för att behandla vissa virusinfektioner.

Berätta även för din läkare om du tar valproinsyra eller natriumvalproat (används för att behandla epilepsi, bipolär sjukdom, migrän eller schizofreni) eller något blodförtunnande medel såsom warfarin.

Din läkare kommer att besluta om du bör använda Tienam tillsammans med dessa läkemedel.

Graviditet och amning

Det är viktigt att du berättar för din läkare om du är gravid eller planerar att bli gravid innan du får Tienam. Tienam har inte studerats hos gravida kvinnor. Tienam bör endast ges under graviditet om den potentiella nyttan av behandling för modern överväger den möjliga risken för fostret.

Det är viktigt att du berättar för din läkare om du ammar eller om du har för avsikt att amma innan du får Tienam. Små mängder av detta läkemedel kan gå över i bröstmjölken och det kan påverka barnet. Din läkare kommer därför att ta ställning till om du bör använda Tienam under tiden du ammar.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Det finns vissa biverkningar som förknippas med denna produkt (såsom att se, höra eller känna något som inte finns (hallucinationer), yrsel, trötthet och en snurrande känsla) som kan påverka vissa patienters förmåga att köra bil eller använda maskiner (se avsnitt 4).

Viktig information om några innehållsämnen i Tienam

Detta läkemedel innehåller cirka 1,6 milliekvivalenter (cirka 37,6 mg) natrium per dos om 500 mg vilket bör tas i beaktande av patienter som står på en saltfattig kost.

3. HUR MAN ANVÄNDER TIENAM

Tienam kommer att beredas och ges till dig av läkare eller annan vårdpersonal. Din läkare kommer att ta ställning till hur mycket Tienam du behöver.

Vuxna och ungdomar

Normaldosen för Tienam till vuxna och ungdomar är 500 mg/500 mg var 6:e timme eller 1 000 mg/1 000 mg var 6:e eller 8:e timme. Om du har njurbesvär eller väger mindre än 70 kg kan din läkare sänka din dos.

Barn

Normaldosen för barn som är 1 år eller äldre är 15/15 eller 25/25 mg/kg kroppsvikt och dos var 6:e timme. Tienam rekommenderas inte för barn yngre än ett år och för barn med njurbesvär.

Administreringsätt

Tienam ges intravenöst (i en ven) under 20-30 minuter för en dos om ≤ 500 mg/500 mg eller 40-60 minuter för en dos om > 500 mg/500 mg.

Om du har använt för stor mängd av Tienam

Symtom på överdosering kan vara kramper, förvirring, darrningar, illamående, kräkning, lågt blodtryck och långsam puls. Om du är orolig för att du har fått för mycket Tienam ska du kontakta läkare eller annan vårdpersonal omedelbart.

Om du har glömt att använda Tienam

Om du är orolig för att du har missat en dos ska du kontakta läkare eller annan vårdpersonal omedelbart.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att använda Tienam

Sluta inte ta Tienam om inte din läkare säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Tienam orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Eventuella biverkningar delas in enligt följande frekvensgrupper:

- mycket vanliga: förekommer hos fler än 1 användare av 10
- vanliga: förekommer hos 1 till 10 användare av 100
- mindre vanliga: förekommer hos 1 till 10 användare av 1 000
- sällsynta: förekommer hos 1 till 10 användare av 10 000
- mycket sällsynta: förekommer hos färre än 1 användare av 10 000
- ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgänglig data

Vanliga

- illamående, kräkningar, diarré. Illamående och kräkningar förekommer oftare hos patienter med lågt antal vita blodkroppar
- svullnad och rodnad längs en blodåder som är extremt öm vid beröring
- hudutslag
- onormal leverfunktion som upptäcks vid analys av blodprov
- ökning av vissa vita blodkroppar

Mindre vanliga

- lokal hudrodnad
- lokal smärta och bildning av hård svullnad på injektionsstället
- hudklåda
- nässelfeber
- feber
- blodsjukdomar som påverkar blodkropparna. Detta upptäcks vanligen genom blodprovsanalys (symtomen kan vara trötthet, blek hud och långvariga blåmärken efter skador)
- onormal njur-, lever- och blodfunktion som upptäcks vid blodprovsanalys
- tremor (darrningar) och okontrollerade muskelryckningar
- krampanfall
- psykiska störningar (såsom humörsvängningar och försämrat omdöme)
- hallucinationer (att se, höra eller känna något som inte finns)
- förvirring
- yrsel, sömnhet
- lågt blodtryck

Sällsynta

- allergiska reaktioner inklusive hudutslag, svullnad i ansiktet, på läpparna, tungan och/eller halsen (med svårighet att andas eller svälja) och/eller lågt blodtryck. **Om dessa biverkningar uppträder medan du tar eller efter att du tagit Tienam ska du snarast sluta använda läkemedlet och kontakta din läkare omgående.**
- hudflagning (toxisk epidermal nekrolys)
- svåra hudreaktioner (Stevens-Johnsons syndrom och erythema multiforme)
- svåra hudutslag med hud- och håravfall (exfoliativ dermatit)
- svampinfektion (candidainfektion)
- missfärgning av tänder och/eller tunga
- inflammation av tjocktarmen med svår diarré
- smakpåverkan
- nedsatt leverfunktion
- leverinflammation
- nedsatt njurfunktion
- förändringar i urinmängd, förändringar i urinens färg
- hjärnsjukdomar, stickande känsla (domning), begränsade darrningar
- hörselnedsättning

Mycket sällsynta

- svår leverfunktionsnedsättning på grund av inflammation (fulminant hepatit)
- inflammation i mage eller tarmar (gastroenterit)
- inflammation i tarmarna med blodig diarré (hemorragisk kolit)

- röd svullen tunga, överväxt på tungans yta som ger den ett hårigt utseende, halsbränna, halsont, ökad salivbildning
- magsmärtor
- snurrande känsla (yrsel, svindel), huvudvärk
- öronsusningar (tinnitus)
- smärta i flera leder, svaghet
- oregelbunden hjärtrytm, hjärtat slår kraftfullt eller snabbt
- obehag i bröstet, svårighet att andas, onormalt snabb och ytlig andning, smärta i övre delen av ryggraden
- rodnad, blåaktig missfärgning av ansikte och läppar, förändringar i hudens struktur, omåttliga svettningar
- klåda i könsorgan hos kvinnor
- förändringar i mängden blodkroppar
- försämring av en sällsynt sjukdom med muskelsvaghet (myasthenia gravis)

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR TIENAM SKA FÖRVARAS

Förvara utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som finns angivet på injektionsflaskan. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras vid högst 25 °C.

Efter beredning:

Färdigberedd lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

Spädd lösning får inte frysas.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är imipenem och cilastatin. En injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenem och cilastatinnatrium motsvarande 500 mg cilastatin.
- Övrigt innehållsämne är natriumbikarbonat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tienam är ett vitt till ljusgult pulver till infusionsvätska, lösning i injektionsflaska av glas.

Förpackningsstorlekar: 1, 10 eller 25 injektionsflaskor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se bilaga I – Kompletteras nationellt]

Detta läkemedel är godkänt inom Europeiska ekonomiska samarbetsområdet under namnen:

Österrike: Zienam
Belgien: Tienam
Bulgarien: Tienam
Tjeckien : Tienam i.v.
Estland: TIENAM I.V.
Finland: TIENAM
Frankrike: TIENAM
Tyskland: ZIENAM
Grekland: Primaxin
Ungern: Tienam
Island: Tienam
Irland: Primaxin IV
Italien: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) och TENACID (20 ml)
Lettland: TIENAM I.V.
Litauen: TIENAM I.V.
Luxemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nederländerna: TIENAM I.V.
Norge: Tienam
Polen: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Rumänien: TIENAM IV
Slovakien : TIENAM i.v.
Slovenien: CONET
Spanien: TIENAM IV
Sverige: Tienam
Storbritannien: Primaxin IV

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}.

[Kompletteras nationellt]

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning

Innehållet i en injektionsflaska måste överföras till 100 ml lämplig infusionslösning (se **Inkompatibiliteter** och **Efter beredning**): 0,9% natriumklorid. I undantagsfall då 0,9% natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 5% glukos användas istället.

Förslagsvis kan cirka 10 ml av den lämpliga infusionslösningen tillsättas injektionsflaskan. Skaka noga och överför den bildade blandningen till behållaren med infusionslösning.

VARNING: BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

För att vara säker på att injektionsflaskans hela innehåll har överförts till infusionslösningen upprepas detta förfarande ytterligare en gång. Den erhållna blandningen ska omskakas tills den klarnar.

Koncentrationen av både imipenem och cilastatin i den enligt ovan beredda lösningen är cirka 5 mg/ml.

Färgvariationer, från färglös till gul, påverkar inte produktens styrka.

Inkompatibilitet

Detta läkemedel är kemiskt inkompatibelt med laktat och ska inte lösas upp med vätskor som innehåller laktat. Det kan emellertid administreras via en intravenös infart genom vilken en laktatlösning infunderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som omnämns i avsnittet **Beredning**.

Efter beredning

Färdigberedd lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.