

Príloha III

Súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov sú verziou platnou v čase rozhodnutia Komisie.

Príslušné orgány členských štátov po rozhodnutí Komisie spolu s referenčným členským štátom budú informáciu o produkte aktualizovať podľa potreby. Tento súhrn charakteristických vlastností lieku, označenie na obale a písomná informácia pre používateľov preto nemusia nevyhnutne predstavovať súčasné znenie textu.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

TIENAM a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri prílohu I - má byť vyplnené národne]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému zodpovedajúci 500 mg bezvodého imipenému a sodnú soľ cilastatínu zodpovedajúcu 500 mg cilastatínu.

Každá injekčná liekovka obsahuje hydrogenuhličitan sodný zodpovedajúci približne 1,6 mEq sodíka (približne 37,6 mg).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny roztok.

Biely až svetložltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Tienam sa používa u dospelých a detí vo veku 1 rok a viac na liečbu nasledujúcich infekcií (pozri časti 4.4 a 5.1):

- komplikované intraabdominálne infekcie,
- závažná pneumónia vrátane pneumónie získanej v nemocnici a pneumónie súvisiacej s mechanickou ventiláciou pľúc,
- infekcie vzniknuté počas pôrodu a po pôrode,
- komplikované infekcie močových ciest,
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív.

Tienam sa môže používať na liečbu neutropenických pacientov s horúčkou, o ktorej sa predpokladá, že je dôsledkom bakteriálnej infekcie.

Liečba pacientov s bakteriémiou, ktorá sa vyskytuje v súvislosti s ktoroukoľvek infekciou uvedenou vyššie alebo o ktorej sa predpokladá, že s ňou pravdepodobne súvisí.

Do úvahy sa majú vziať oficiálne odporúčania o vhodnom používaní antibakteriálnych liečiv.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčania pre dávku Tienamu predstavujú množstvo imipenému/cilastatínu, ktoré sa má podať.

Denná dávka Tienamu sa má určiť podľa typu a závažnosti infekcie, izolovaného patogénu (patogénov), funkcie obličiek a telesnej hmotnosti pacienta (pozri tiež časť 4.4 a 5.1).

Dospelí a dospelievajúci

Odporúčané dávkovacie schémy pre pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) sú:

500 mg/500 mg každých 6 hodín ALEBO

1 000 mg/1 000 mg každých 8 hodín ALEBO každých 6 hodín.

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 1 000 mg/1 000 mg podávanou každých 6 hodín.

Zníženie dávky je potrebné, ak:

- je klírens kreatinínu $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (pozri tabuľku 1) alebo
- je telesná hmotnosť $< 70 \text{ kg}$. U pacientov s telesnou hmotnosťou $< 70 \text{ kg}$ by sa primeraná dávka vypočítala použitím nasledujúceho vzorca:

$$\frac{\text{Aktuálna telesná hmotnosť (kg)} \times \text{štandardná dávka}}{70 \text{ (kg)}}$$

Maximálna celková denná dávka nemá presiahnuť 4 000 mg/4 000 mg za deň.

Porucha funkcie obličiek

Stanovenie zníženej dávky pre dospelých s porušenou funkciou obličiek:

1. Má sa zvoliť celková denná dávka (t.j. 2 000/2 000, 3 000/3 000 alebo 4 000/4 000 mg), ktorá by sa zvyčajne použila u pacientov s normálnou funkciou obličiek.
2. Z tabuľky 1 sa vyberie príslušný režim zníženého dávkovania na základe hodnoty klírensu kreatinínu pacienta. Dĺžka infúzie, pozri Spôsob podávania.

Tabuľka 1: Znížená dávka u dospelých s porušenou funkciou obličiek a telesnou hmotnosťou $\geq 70 \text{ kg}$ *

Celková denná dávka u pacientov s normálnou funkciou obličiek (mg/deň)	Klírens kreatinínu (ml/min/1,73 m^2)		
	41 – 70	21 – 40	6 – 20
	dávka v mg (hodinové intervaly)		
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)**

* U pacientov s telesnou hmotnosťou $< 70 \text{ kg}$ sa musí vykonať ďalšie primerané zníženie podávanej dávky. U pacientov s telesnou hmotnosťou $< 70 \text{ kg}$ sa primeraná dávka vypočíta vydelením aktuálnej telesnej hmotnosti pacienta (v kg) hmotnosťou 70 kg a vynásobením príslušnou dávkou odporúčanou v tabuľke 1.

** Ak sa u pacientov s klírensom kreatinínu 6 až 20 ml/min/1,73 m^2 použije dávka 500 mg/500 mg, môže nastať zvýšené riziko vzniku krčv.

Pacienti, ktorí majú klírens kreatinínu $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Týmto pacientom sa nemá Tienam podávať, pokiaľ sa do 48 hodín nezačne hemodialýza.

Hemodialyzovaní pacienti

Pri liečbe pacientov s klírensom kreatinínu $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ktorí podstupujú dialýzu, sa použije dávka odporúčaná pre pacientov s klírensom kreatinínu 6 až 20 ml/min/1,73 m^2 (pozri tabuľku 1).

Počas hemodialýzy sa imipeném aj cilastatín odstraňujú z cirkulácie. Pacientovi sa má Tienam podať po hemodialýze a potom v 12-hodinových intervaloch od jej ukončenia. Dialyzovaní pacienti, najmä pacienti

so základným ochorením centrálného nervového systému (CNS), majú byť starostlivo sledovaní. U hemodialyzovaných pacientov sa Tienam odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.4).

V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje, aby bolo možné odporúčať použitie Tienamu u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neodporúča žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientov s normálnou funkciou obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci vo veku ≥ 1 rok

U detských a dospievajúcich pacientov vo veku ≥ 1 rok je odporúčaná dávka 15/15 alebo 25/25 mg/kg/dávka podávaná každých 6 hodín.

Odporúča sa, aby sa infekcie, o ktorých sa predpokladá, alebo sa preukázalo, že sú spôsobené menej citlivými druhmi baktérií (ako je *Pseudomonas aeruginosa*) a veľmi závažné infekcie (napr. u neutropenických pacientov s horúčkou), liečili dávkou 25/25 mg/kg podávanou každých 6 hodín.

Deti a dospievajúci vo veku < 1 rok

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať dávkovanie pre deti mladšie ako 1 rok.

Deti a dospievajúci s poruchou funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať dávkovanie pre deti a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu > 2 mg/dl). Pozri časť 4.4.

Spôsob podávania

Tienam sa má pred podaním pripraviť a ďalej nariediť (pozri časť 6.2, 6.3 a 6.6). Každá dávka ≤ 500 mg/500 mg sa má podávať intravenóznou infúziou počas 20 až 30 minút. Každá dávka > 500 mg/500 mg sa má podávať infúziou počas 40 až 60 minút. U pacientov, u ktorých sa počas infúzie vyskytne nauzea, sa rýchlosť infúzie môže spomaliť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Precitlivenosť na ktorúkoľvek iné karbapenémové antibakteriálne liečivo.
- Závažná precitlivenosť (napr. anafylaktická reakcia, závažná kožná reakcia) na ktorýkoľvek iný typ betalaktámového antibakteriálneho liečiva (napr. penicilíny alebo cefalosporíny).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Všeobecné

Pri výbere imipenému/cilastatínu na liečbu individuálneho pacienta sa má vziať do úvahy vhodnosť použitia karbapenémového antibakteriálneho liečiva založená na faktoroch, ako závažnosť infekcie, prevalencia rezistencie na iné vhodné antibakteriálne liečivá a riziko selekcie baktérií rezistentných voči karbapenémom.

Precitlivenosť

U pacientov liečených betalaktámami boli hlásené závažné a niekedy fatálne reakcie z precitlivosti (anafylaktické reakcie). Výskyt týchto reakcií je pravdepodobnejší u jedincov s anamnézou citlivosti na viaceré alergény. Pred začatím liečby liekom Tienam je potrebné starostlivo preveriť predchádzajúce

reakcie z precitlivenosti na karbapenémy, penicilíny, cefalosporíny, iné betalaktámy a ďalšie alergény (pozri časť 4.3). Ak sa vyskytne alergická reakcia na Tienam, okamžite ukončíte liečbu. **Závažné anafylaktické reakcie vyžadujú okamžitú urgentnú liečbu.**

Pečeň

Počas liečby imipenémom/cilastatínom sa má starostlivo sledovať funkcia pečene kvôli riziku hepatotoxicity (ako napr. zvýšenie hladiny transamináz, zlyhávanie pečene a fulminantná hepatitída).

Použitie u pacientov s ochorením pečene: u pacientov s preexistujúcimi poruchami funkcie pečene sa má počas liečby imipenémom/cilastatínom sledovať funkcia pečene. Nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 4.2).

Hematológia

Počas liečby imipenémom/cilastatínom môže byť výsledok priameho alebo nepriameho Coombsovoho testu pozitívny.

Antibakteriálne spektrum

Pred začatím akejkoľvek empirickej liečby, najmä pri život ohrozujúcich ochoreniach, sa má vziať do úvahy antibakteriálne spektrum imipenému/cilastatínu. Navyše, kvôli obmedzenej citlivosti špecifických patogénov – spájaných napr. s bakteriálnymi infekciami kože a mäkkých tkanív – na imipeném/cilastatín, je potrebná opatrnosť. Použitie imipenému/cilastatínu nie je vhodné na liečbu týchto typov infekcií, pokiaľ patogén ešte nie je zdokumentovaný a nie je známe, či je citlivý, alebo existuje veľmi veľké podozrenie, že patogén(y) s najväčšou pravdepodobnosťou nebudú vhodné na liečbu. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené MRSA, môže byť indikované súbežné použitie vhodného liečiva proti MRSA. Pri podozrení alebo preukázaní, že v schválených indikáciách sú zahrnuté aj infekcie spôsobené *Pseudomonas aeruginosa*, môže byť indikované súbežné použitie aminoglykozidu (pozri časť 4.1).

Interakcia s kyselinou valproovou

Súbežné používanie imipenému/cilastatínu a kyseliny valproovej/nátriumvalproátu sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Clostridium difficile

Pri imipenéme/cilastatíne a pri takmer všetkých antibakteriálnych liečivách bola hlásená kolitída súvisiaca s antibiotickou liečbou a pseudomembranózna kolitída, a ich závažnosť sa môže pohybovať od miernej až po život ohrozujúcu. Túto diagnózu je dôležité zvážiť u pacientov s výskytom hnačky počas podania imipenému/cilastatínu alebo po ňom (pozri časť 4.8). Má sa zvážiť ukončenie liečby imipenémom/cilastatínom a podanie špecifickej liečby proti *Clostridium difficile*. Nemajú sa podávať lieky, ktoré inhibujú peristaltiku.

Meningitída

Tienam sa neodporúča na liečbu meningitídy.

Centrálny nervový systém

Boli hlásené nežiaduce reakcie na CNS, ako myoklonická aktivita, stavy zmätenosti alebo záchvaty, najmä ak sa prekročili dávky odporúčané na základe funkcie obličiek a telesnej hmotnosti. Tieto reakcie boli hlásené najčastejšie u pacientov s poruchami CNS (napr. poškodenia mozgu alebo záchvaty v anamnéze) a/alebo u pacientov so zníženou funkciou obličiek, u ktorých môže dôjsť ku kumulácii podávaných liečiv. Obzvlášť u týchto pacientov je preto nutné dodržiavať odporúčané schémy dávkovania (pozri časť 4.2). U pacientov so známym záchvatovým ochorením sa má pokračovať v antikonvulzívnej liečbe.

U detí so známymi rizikovými faktormi pre vznik záchvatov alebo u detí súbežne liečených liekmi znižujúcimi prah záchvatov je zvlášť potrebné všimnúť si neurologické symptómy alebo kŕče.

Ak sa vyskytne fokálny tremor, myoklonus alebo záchvaty, pacientov je potrebné neurologicky vyšetriť a nastaviť na antikonvulzívnu liečbu, ak ešte nebola zavedená. Ak symptómy zo strany CNS pretrvávajú, dávka Tienamu sa má znížiť alebo sa má liečba ukončiť.

Pacientom, ktorí majú klírens kreatinínu ≤ 5 ml/min/1,73 m², sa Tienam nemá podať, pokiaľ sa do 48 hodín nezačne hemodialýza. U hemodialyzovaných pacientov sa Tienam odporúča len vtedy, ak prínos liečby prevažuje nad možným rizikom záchvatov (pozri časť 4.2).

Použitie u detí a dospievajúcich

Nie sú k dispozícii dostatočné klinické údaje na to, aby bolo možné odporúčať používanie Tienamu u detí mladších ako 1 rok alebo u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie obličiek (hladina sérového kreatinínu > 2 mg/dl). Pozri tiež vyššie Centrálny nervový systém.

Tienam 500 mg/500 mg obsahuje 37,6 mg sodíka (1,6 mEq), čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

U pacientov, ktorým sa podával ganciklovir a Tienam, boli hlásené generalizované kŕče. Tieto lieky sa nemajú používať súbežne, pokiaľ možný prínos liečby neprevažuje nad rizikami.

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej s karbapenémami boli hlásené zníženia hladín kyseliny valproovej, ktoré môžu klesnúť pod terapeutické rozpätie. Znížené hladiny kyseliny valproovej môžu viesť k nedostatočnej kontrole záchvatov. Súbežné používanie imipenému a kyseliny valproovej/nátriumvalproátu sa preto neodporúča a je potrebné zvážiť alternatívnu antibakteriálnu alebo antikonvulzívnu liečbu (pozri časť 4.4).

Perorálne antikoagulanciá

Súbežné podávanie antibiotík s warfarínom môže zvýšiť jeho antikoagulačné účinky.

U pacientov, ktorí súbežne užívali antibiotiká sa vyskytlo mnoho hlásení zvýšenia antikoagulačných účinkov perorálne podávaných antikoagulancií, vrátane warfarínu. Riziko sa môže líšiť v závislosti od základnej infekcie, veku a celkového stavu pacienta, takže vplyv antibiotika na zvýšenie medzinárodného normalizovaného pomeru (international normalised ratio, INR) je ťažké posúdiť. Odporúča sa, aby sa počas súbežného podávania antibiotík s perorálnymi antikoagulanciami a krátko po ňom INR často sledovalo.

Súbežné podávanie Tienamu a probenecidu viedlo k minimálnym zvýšeniam plazmatických hladín a plazmatického polčasu imipenému. Keď sa Tienam podával s probenecidom, vylučovanie účinného (nemetabolizovaného) imipenému močom sa znížilo približne na 60 % dávky. Súbežné podávanie Tienamu a probenecidu zdvojnásobilo plazmatickú hladinu a polčas cilastatínu, ale nemalo žiaden vplyv na jeho vylučovanie močom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné a dobre kontrolované štúdie o použití imipenému/cilastatínu u gravidných žien.

Štúdie na gravidných opiciach preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Tienam sa nemá používať počas gravidity, pokiaľ potenciálny prínos liečby nepreváži nad možným rizikom pre plod.

Laktácia

Imipeném a cilastatín sa v malých množstvách vylučujú do materského mlieka. Po perorálnom podaní dochádza k nízkej absorpcii oboch liečiv. Preto je nepravdepodobné, že dojčatá budú vystavené významným množstvám. Ak sa použitie Tienamu považuje za nevyhnutné, má sa zvážiť prínos dojčenia pre dieťa oproti možnému riziku pre dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje týkajúce sa možných účinkov liečby imipenémom/cilastatínom na fertilitu mužov alebo žien.

4.7 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. S týmto liekom sú však spojené niektoré nežiaduce účinky (ako halucinácie, závrat, somnolencia a vertigo), ktoré môžu u niektorých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

V klinických štúdiách zahŕňajúcich 1 723 pacientov liečených intravenóznym imipenémom/cilastatínom, boli najčastejšie hlásenými systémovými nežiaducimi reakciami, ktoré boli hlásené aspoň ako možno súvisiace s liečbou, nauzea (2,0 %), hnačka (1,8 %), vracanie (1,5 %), vyrážka (0,9 %), horúčka (0,5 %), hypotenzia (0,4 %), záchvaty (0,4 %) (pozri časť 4.4), závrat (0,3 %), pruritus (0,3 %), urtikária (0,2 %), somnolencia (0,2 %). Podobne boli najčastejšie hlásenými lokálnymi nežiaducimi reakciami flebitída/tromboflebitída (3,1 %), bolesť v mieste podania injekcie (0,7 %), erytém v mieste podania injekcie (0,4 %) a indurácia žily (0,2 %). Často hlásené boli tiež zvýšenia hladín sérových transamináz a alkalického fosfatázy.

V klinických štúdiách po uvedení lieku na trh boli hlásené nasledujúce nežiaduce reakcie.

Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
Infekcie a nákazy	Zriedkavé	pseudomembranózna kolitída, kandidóza
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	gastroenteritída
	Časté	eozinofília
	Menej časté	pancytopenia, neutropénia, leukopénia, trombocytopenia, trombocytóza
	Zriedkavé	agranulocytóza
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé	hemolytická anémia, útlm kostnej drene
Psychické poruchy	Zriedkavé	anafylaktické reakcie
	Menej časté	psychické poruchy vrátane halucinácií a stavov zmätenosti
Poruchy nervového systému	Menej časté	záchvaty, myoklonická aktivita, závrat, somnolencia
	Zriedkavé	encefalopatia, parestézia, fokálny tremor, porucha vnímania chuti
	Veľmi zriedkavé	zhoršenie myasténie gravis, bolesť hlavy
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	strata sluchu
	Veľmi zriedkavé	vertigo, tinitus

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Udalosť
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	cyanóza, tachykardia, palpitácie
Poruchy ciev	Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	tromboflebitída hypotenzia návaly horúčavy
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi zriedkavé	dyspnoe, hyperventilácia, bolesť hltanu
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Zriedkavé Veľmi zriedkavé	hnačka, vracanie, nauzea Zdá sa, že u pacientov liečených liekom Tienam sa nauzea a/alebo vracanie súvisiace s liekom častejšie vyskytujú u pacientov s granulocytopéniou ako u pacientov bez granulocytopénie. zafarbenie zubov a/alebo jazyka hemoragická kolitída, bolesť brucha, pálenie záhy, glositída, hypertrofia jazykových papíl, zvýšenie slinenia
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zriedkavé Veľmi zriedkavé	zlyhávanie pečene, hepatitída fulminantná hepatitída
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Menej časté Zriedkavé	vyrážka (napr. exantematózna) urtikária, pruritus toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, exfoliatívna dermatitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi zriedkavé Veľmi zriedkavé	hyperhidróza, zmeny textúry kože polyartralgia, bolesť torakálnej časti chrbtice
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	akútne zlyhávanie obličiek, oligúria/anúria, polyúria, zmena sfarbenia moču (neškodné a nemá sa zameniť s hematúriou) Pretože boli zvyčajne prítomné faktory predisponujúce k prerenálnej azotémii alebo poruche funkcie obličiek, úlohu Tienamu v zmenách funkcie obličiek je ťažké stanoviť.
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Veľmi zriedkavé	svrbenie vulvy
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté	horúčka, lokálna bolesť a indurácia v mieste podania injekcie, erytém v mieste podania injekcie
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Veľmi zriedkavé Časté Menej časté	nepříjemné pocity na hrudníku, asténia/slabosť zvýšenie hladín sérových transamináz, zvýšenie hladín alkalickéj fosfatázy v sére pozitívny priamy Coombsov test, predĺžený protrombínový čas, pokles hemoglobínu, zvýšenie hladín sérového bilirubínu, sérového kreatinínu, dusíka močoviny v krvi

Deti a dospievajúci (vo veku ≥ 3 mesiace)

V štúdiách so 178 deťmi a dospievajúcimi pacientmi vo veku ≥ 3 mesiace boli hlásené nežiaduce reakcie v súlade s tými, ktoré boli hlásené u dospelých.

4.9 Predávkovanie

Symptómy predávkovania, ktoré sa môžu vyskytnúť, sú zhodné s profilom nežiaducich reakcií. Môžu zahŕňať záchvaty, zmätenosť, tremor, nauzeu, vracanie, hypotenziu, bradykardiu. O liečbe predávkovania Tienamom nie sú k dispozícii žiadne špecifické informácie. Imipeném a sodná soľ cilastatínu sú hemodialyzovateľné. Užitočnosť tejto procedúry pri predávkovaní však nie je známa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriálne liečivá na systémové použitie, karbapenémy, ATC kód: J01D H51

Spôsob účinku

Tienam pozostáva z dvoch zložiek: imipenému a sodnej soli cilastatínu v hmotnostnom pomere 1:1.

Imipeném, nazývaný tiež N-formimidoyltienamycín, je semisyntetický derivát tienamycínu, materskej zlúčeniny produkovanej vláknitými baktériami *Streptomyces cattleya*.

Imipeném prejavuje svoju baktericídnu aktivitu inhibíciou syntézy bakteriálnej bunkovej steny grampozitívnych a gramnegatívnych baktérií prostredníctvom väzby na proteíny viažuce penicilín (PVP).

Sodná soľ cilastatínu je kompetitívny, reverzibilný a špecifický inhibitor dehydropeptidázy-I, obličkového enzýmu, ktorý metabolizuje a inaktivuje imipeném. Nemá vnútornú antibakteriálnu aktivitu a neovplyvňuje antibakteriálnu aktivitu imipenému.

Vzťah farmakokinetika/farmakodynamika (FK/FD)

Podobne, ako pri iných betalaktámových antibakteriálnych liečivách sa preukázalo, že čas, za ktorý koncentrácie imipenému prekročia MIC (minimálnu inhibičnú koncentráciu) ($t > MIC$), najlepšie koreluje s účinnosťou.

Mechanizmus rezistencie

Rezistencia voči imipenému môže byť dôsledkom:

- zníženej permeability vonkajšej membrány gramnegatívnych baktérií (kvôli zníženej tvorbe porínov).
- imipeném môže byť aktívne odstránený z bunky efluxnou pumpou.
- zníženej afinity PVP k imipenému.
- imipeném je odolný voči hydrolýze sprostredkovanej väčšou časťou betalaktamáz, vrátane penicilináz a cefalosporínáz produkovaných grampozitívnymi a gramnegatívnymi baktériami s výnimkou relatívne zriedkavých betalaktamáz hydrolyzujúcich karbapenémy. Druhy rezistentné voči iným karbapenémom zvyčajne vykazujú skríženú rezistenciu voči imipenému. Medzi imipenémom a látkami zo skupiny chinolónov, aminoglykozidov, makrolidov a tetracyklínov nie je skrížená rezistencia, čo sa týka zamerania na cieľové miesto.

Hraničné hodnoty

Hraničné hodnoty MIC imipenému pre rozlíšenie citlivých (susceptible, S) patogénov od rezistentných (resistant, R) sú podľa EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Európsky výbor pre testovanie antimikrobiálnej citlivosti) nasledovné (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.³: Odvodené od citlivosti na cefoxitín
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: Citlivosť betahemolytických streptokokov skupiny A, B, C a G na betalaktámy je odvodená od citlivosti na penicilín.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Iné streptokoky⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Nie je k dispozícii dostatok dôkazov, či je *Neisseria gonorrhoeae* vhodným cieľom pre liečbu imipenémom.
- Grampozitívne anaeróby: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Gramnegatívne anaeróby: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty⁵: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

¹ Druhy *Proteus* a *Morganella* sa považujú za zlé ciele pre imipeném.

² Hraničné hodnoty pre *Pseudomonas* sa vzťahujú k vysokodávkovej liečbe podávanej v kratších intervaloch (1 g každých 6 hodín).

³ Citlivosť stafylokokov na karbapenémy je odvodená od citlivosti na cefoxitín.

⁴ Kmene s hodnotami MIC nad hraničnou hodnotou citlivosti sú veľmi zriedkavé alebo dosiaľ neboli hlásené. Identifikácia a testy antimikrobiálnej citlivosti akéhokoľvek takéhoto izolátu sa musia zopakovať a ak sa výsledok potvrdí, izolát sa musí poslať do referenčného laboratória. Pokiaľ sa nedokáže klinická odpoveď pre potvrdené izoláty s MIC nad súčasnou hraničnou hodnotou rezistencie, tieto izoláty sa majú hlásiť ako rezistentné.

⁵ Druhovo nesúvisiace hraničné hodnoty sa stanovili najmä na základe údajov FK/FD a sú nezávislé od rozdelenia MIC u špecifických druhov. Majú sa použiť len pre tie druhy, ktoré nie sú uvedené v prehľade druhovo súvisiacich hraničných hodnôt alebo v poznámkach pod textom.

Citlivosť

Prevalencia získanej rezistencie sa môže pri vybraných druhoch geograficky a časovo líšiť, a preto je žiaduce zistiť informácie o rezistencii z miestnych zdrojov, obzvlášť pri liečbe závažných infekcií. Podľa potreby treba vyhľadať odborné poradenstvo, ak je lokálna prevalencia rezistencie taká, že prospešnosť liečiva je prinajmenšom pri niektorých druhoch infekcií otázná.

Bežne citlivé druhy:

Grampozitívne aeróby:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (citlivý na meticilín)*
 Koaguláza-negatívny *Staphylococcus* (citlivý na meticilín)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
 Skupina *Streptococcus viridans*

Gramnegatívne aeróby:

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

Grampozitívne anaeróby:*Clostridium perfringens****Peptostreptococcus* spp.****Gramnegatívne anaeróby:***Bacteroides fragilis*Skupina *Bacteroides fragilis**Fusobacterium* spp.*Porphyromonas asaccharolytica**Prevotella* spp.*Veillonella* spp.**Druhy, u ktorých môže byť problémom získaná rezistencia:****Gramnegatívne aeróby:***Acinetobacter baumannii**Pseudomonas aeruginosa***Inherentne rezistentné druhy:****Grampozitívne aeróby:***Enterococcus faecium***Gramnegatívne aeróby:**Niektoré kmene *Burkholderia cepacia* (predtým *Pseudomonas cepacia*)*Legionella* spp.*Stenotrophomonas maltophilia* (predtým *Xanthomonas maltophilia*, predtým *Pseudomonas maltophilia*)**Iné:***Chlamydia* spp.*Chlamydophila* spp.*Mycoplasma* spp.*Ureaplasma urealyticum*

* Všetky stafylokoky rezistentné voči meticilínu sú rezistentné voči imipenému/cilastatínu.

** Použila sa druhovo nesúvisiaca hraničná hodnota podľa EUCAST.

5.2 Farmakokinetické vlastnostiImipeném*Plazmatické koncentrácie*

U zdravých dobrovoľníkov viedla 20-minútová intravenózna infúzia Tienamu k maximálnym plazmatickým hladinám imipenému v rozmedzí od 12 do 20 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 41 do 83 µg/ml pri dávke 1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické hladiny imipenému po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg /1 000 mg boli v uvedenom poradí 17, 39 a 66 µg/ml. Pri týchto dávkach klesnú plazmatické hladiny imipenému pod 1 µg/ml alebo menej za štyri až šesť hodín.

Distribúcia

Približne 20 % imipenému sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Ak sa imipeném podáva samostatne, metabolizuje sa v obličkách prostredníctvom dehydropeptidázy-I. Vylučovanie močom je v rozmedzí 5 až 40 %, v niekoľkých štúdiách bolo priemerné vylučovanie 15 – 20 %.

Cilastatín je špecifický inhibitor enzýmu dehydropeptidázy-I a účinne inhibuje metabolizmus imipenému tak, že súbežné podávanie imipenému a cilastatínu umožňuje dosiahnuť terapeutické antibakteriálne hladiny imipenému v moči aj v plazme.

Plazmatický polčas imipenému bol jedna hodina. Približne 70 % podaného antibiotika sa vylúčilo v nezmenenej forme do moču počas desiatich hodín a žiadne ďalšie vylučovanie imipenému močom sa nezistilo. Po dávke Tienamu 500 mg/500 mg koncentrácie imipenému v moči presiahli 10 µg/ml nanajvyš na osem hodín. Zvyšok podanej dávky sa vylúčil močom vo forme antibakteriálne neaktívnych metabolitov a vylučovanie imipenému stolicou bolo v podstate nulové.

U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa ani pri podávaní Tienamu každých šesť hodín nepozorovala kumulácia imipenému v plazme alebo moči.

Cilastatín

Plazmatické koncentrácie

Maximálne plazmatické hladiny cilastatínu boli po 20-minútovej intravenóznei infúzii Tienamu v rozmedzí od 21 do 26 µg/ml pri dávke 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri dávke 500 mg/500 mg a od 56 do 88 µg/ml pri dávke 1 000 mg/1 000 mg. Priemerné maximálne plazmatické hladiny cilastatínu po dávkach 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg a 1 000 mg /1 000 mg boli v uvedenom poradí 22, 42 a 72 µg/ml.

Distribúcia

Približne 40 % cilastatínu sa viaže na ľudské sérové proteíny.

Biotransformácia a eliminácia

Plazmatický polčas cilastatínu je približne jedna hodina. Približne 70 – 80 % dávky cilastatínu sa vylúčilo v nezmenenej forme močom ako cilastatín počas 10 hodín po podaní Tienamu. Žiaden ďalší cilastatín sa potom neobjavil v moči. Približne 10 % sa zistilo vo forme N-acetylm metabolitu, ktorý má inhibičný účinok na dehydropeptidázu porovnateľný s cilastatínom. Aktivita dehydropeptidázy-I v obličkách sa vrátila na normálne hladiny krátko po eliminácii cilastatínu z krvného obehu.

Insuficiencia obličiek

Po podaní jednorazovej intravenóznei dávky Tienamu 250 mg/250 mg sa v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu, CrCL > 80 ml/min/1,73 m²) plocha pod krivkou (area under the curve, AUC) pre imipeném zvýšila 1,1-násobne u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek (CrCL 50 – 80 ml/min/1,73 m²), 1,9-násobne u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) a 2,7-násobne u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) a AUC pre cilastatín sa v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek zvýšila 1,6-násobne u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek, 2,0-násobne u jedincov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek a 6,2-násobne u jedincov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Po podaní jednorazovej intravenóznei dávky Tienamu 250 mg/250 mg 24 hodín po hemodialýze bola v porovnaní s jedincami s normálnou funkciou obličiek AUC pre imipeném 3,7-násobne vyššia a AUC pre cilastatín 16,4-násobne vyššia. Po intravenóznom podaní Tienamu sa vylučovanie močom, renálny klírens a plazmatický klírens imipenému a cilastatínu znižujú so znižujúcou sa funkciou obličiek. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná úprava dávky (pozri časť 4.2).

Insuficiencia pečene

Farmakokinetika imipenému u pacientov s insuficienciou pečene nebola stanovená. Vzhľadom na limitovaný rozsah metabolizmu imipenému v pečeni sa nepredpokladá, že by jeho farmakokinetika bola ovplyvnená poruchou funkcie pečene. Z tohto dôvodu sa neodporúča žiadna úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.2).

Deti a dospievajúci

Priemerný klírens (CL) a distribučný objem (V_{dss}) imipenému bol u detských a dospievajúcich pacientov (3 mesiace až 14 rokov) približne o 45 % vyšší v porovnaní s dospelými. AUC pre imipeném po podaní dávky imipenému/cilastatínu 15/15 mg/kg telesnej hmotnosti detským a dospievajúcim pacientom bola približne o 30 % vyššia ako expozícia u dospelých, ktorým sa podala dávka 500 mg/500 mg. Pri vyššej dávke bola expozícia po podaní dávky imipenému/cilastatínu 25/25 mg/kg deťom o 9 % vyššia v porovnaní s expozíciou u dospelých, ktorým sa podala dávka 1 000 mg/1 000 mg.

Starší pacienti

U zdravých starších dobrovoľníkov (vo veku 65 až 75 rokov s normálnou, ich veku zodpovedajúcou funkciou obličiek) sa farmakokinetika jednorazovej dávky Tienamu 500 mg/500 mg podávanej intravenózne počas 20 minút zhodovala s farmakokinetikou predpokladanou u jedincov s miernou poruchou funkcie obličiek, pri ktorej nie je potrebná žiadna úprava dávky. Priemerný plazmatický polčas imipenému bol $91 \pm 7,0$ minút a cilastatínu 69 ± 15 minút. Viacnásobné dávkovanie nemalo žiadne účinky na farmakokinetiku imipenému alebo cilastatínu a nepozorovala sa žiadna kumulácia imipenému/cilastatínu (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že toxicita vyvolaná imipenénom, ako samostatnou zložkou, bola obmedzená na obličky. U králikov a opíc zamedzilo súbežné podávanie cilastatínu s imipenénom v pomere 1:1 nefrotoxickým účinkom imipenému. Dostupné dôkazy naznačujú, že cilastatín zamedzuje nefrotoxické zamedzením vstupu imipenému do tubulárnych buniek.

V teratologickej štúdii malo podanie imipenému/sodnej soli cilastatínu v dávkach 40/40 mg/kg/deň (formou bolusovej intravenózne injekcie) gravidným opiciam Cynomolgus za následok v niektorých prípadoch toxické účinky na matku zahŕňajúce vracanie, stratu chuti do jedla, pokles telesnej hmotnosti, hnačku, potrat a v niektorých prípadoch smrť. Keď sa dávky imipenému/sodnej soli cilastatínu (približne 100/100 mg/kg/deň alebo približne 3-násobok zvyčajnej odporúčanej dennej intravenózne dávky u ľudí) podali gravidným opiciam Cynomolgus rýchlosťou intravenózne infúzie, ktorá bola podobná ako pri klinickom použití u ľudí, u matky došlo k minimálnej neznášanlivosti (občasné vracanie), nedošlo k žiadnym úmrtiam, k žiadnemu prejavu teratogenity, ale oproti kontrolným skupinám sa pozorovalo zvýšenie embryonálnych strát (pozri časť 4.6).

Dlhodobé štúdie na zvieratách, ktoré by hodnotili karcinogénny potenciál imipenému/cilastatínu, sa neuskutočnili.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydrogenuhličitan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek je chemicky inkompatibilný s mliečnanom a nemá sa pripravovať pomocou riediacich roztokov obsahujúcich mliečnan. Môže sa však podávať do i.v. systému, ktorým sa roztok mliečnanu podáva infúzne.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po príprave:

Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom prípravy a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Pripravený roztok neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie pripraveného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

20 ml injekčné liekovky zo skla typu I.

Tento liek sa dodáva v baleniach po 1 injekčnej liekovke, 10 injekčných liekovkách a 25 injekčných liekovkách.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Príprava:

Obsah každej injekčnej liekovky sa musí preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku (pozri časť 6.2 a 6.3): 0,9 % roztok chloridu sodného. Vo výnimočných prípadoch, kedy sa z klinických dôvodov nemôže použiť 0,9 % roztok chloridu sodného, je možné namiesto neho použiť 5 % roztok glukózy.

Odporúčaný postup je pridať do injekčnej liekovky približne 10 ml vhodného infúzneho roztoku. Dobré pretrepte a vzniknutú zmes preneste do nádoby s infúznym roztokom.

UPOZORNENIE: ZMES NIE JE URČENÁ NA PRIAME INFÚZNE PODANIE.

Opakujte s ďalšími 10 ml infúzneho roztoku, aby sa zabezpečil prenos celého obsahu injekčnej liekovky do infúzneho roztoku. Výsledná zmes sa má pretrepávať, pokiaľ nie je číra.

Koncentrácia roztoku pripraveného podľa vyššie uvedeného postupu je približne 5 mg/ml – pre imipeném aj cilastatín.

Zmeny farby z bezfarebnej na žltú nemajú vplyv na účinnosť lieku.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Má byť vyplnené národne]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

[Má byť vyplnené národne]

OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

TIENAM a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok
[Pozri prílohu I - má byť vyplnené národne]

imipeném/cilastátin

2. LIEČIVÁ

Každá injekčná liekovka obsahuje: monohydrát imipenému zodpovedajúci 500 mg bezvodého imipenému a sodnú soľ cilastatínu zodpovedajúcu 500 mg cilastatínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Hydrogenuhličitan sodný (E 500)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok

1 injekčná liekovka
10 injekčných liekoviek
25 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.
Na intravenózne použitie po príprave.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLĎADU DETÍ

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po príprave: Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom prípravy a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTKOCH

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

TIENAM a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok

[Pozri prílohu I - má byť vyplnené národne]

Imipeném/cilastatín

Intravenózne použitie

2. LIEČIVÁ

Každá injekčná liekovka obsahuje: 500 mg imipenému a 500 mg cilastatínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Hydrogenuhličitan sodný (E 500)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny roztok

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľov.

Jednorazové i.v. použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOSAHU A DOHLADU DETÍ

Uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE
--

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po príprave: Použite do 2 hodín. Neuchovávajúte v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Pozri Prílohu I - má byť vyplnené národne]

{Názov a Adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Má byť vyplnené národne]

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

[Má byť vyplnené národne]

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

PÍ SOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

PÍSMONÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

TIENAM a súvisiace názvy (pozri prílohu I) 500 mg/500 mg prášok na infúzny roztok
[Pozri prílohu I - má byť vyplnené národne]

imipeném/cilastatín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu skôr, ako začnete používať Váš liek.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný Vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ako Vy.
- Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Tienam a na čo sa používa
2. Skôr ako použijete Tienam
3. Ako používať Tienam
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Tienam
6. Ďalšie informácie

1. ČO JE TIENAM A NA ČO SA POUŽÍVA

Tienam patrí do skupiny liekov nazývaných karbapenémové antibiotiká. Zabíja široké spektrum baktérií (mikróbov), ktoré u dospelých a detí vo veku jedného roka a viac spôsobujú infekcie v rôznych častiach tela.

Liečba

Váš lekár Vám predpísal Tienam, pretože máte jednu (alebo viacero) z nasledujúcich typov infekcie:

- komplikované infekcie brucha,
- infekciu postihujúcu pľúca (zápal pľúc),
- infekcie, ktoré môžete získať počas pôrodu alebo po pôrode,
- komplikované infekcie močových ciest,
- komplikované infekcie kože a mäkkých tkanív.

Tienam sa môže používať na liečbu pacientov s nízkym počtom bielych krviniek, ktorí majú horúčku, o ktorej sa predpokladá, že je spôsobená bakteriálnou infekciou.

Tienam sa môže používať na liečbu bakteriálnej infekcie krvi, ktorá môže súvisieť s typom infekcie uvedeným vyššie.

2. SKÔR AKO POUŽIJETE TIENAM

Nepoužívajte Tienam

- keď ste alergický (precitlivенý) na imipeném, cilastatín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek Tienamu,

- keď ste alergický (precitlivý) na iné antibiotiká, ako sú napr. penicilíny, cefalosporíny alebo karbapenémy.

Buďte zvlášť opatrný pri používaní Tienamu

Informujte svojho lekára o akýchkoľvek zdravotných ťažkostiach, ktoré máte alebo ste mali vrátane:

- alergií na akékoľvek lieky vrátane antibiotík (náhle, život ohrozujúce alergické reakcie, ktoré vyžadujú okamžitú lekársku starostlivosť),
- zápalu hrubého čreva (kolitída) alebo akéhokoľvek ochorenia tráviaceho traktu,
- akýchkoľvek porúch centrálného nervového systému, ako je napr. lokalizovaný tras alebo epileptické záchvaty,
- problémov s pečeňou, obličkami alebo močovými cestami.

Môže sa u Vás objaviť pozitívny výsledok testu (Coombsov test), ktorý poukazuje na prítomnosť protilátok, ktoré môžu zničiť červené krvinky. Váš lekár sa s Vami o tom porozpráva.

Ak užívate lieky nazývané kyselina valproová alebo natriumvalproát (pozri nižšie **Používanie iných liekov**), povedzte to svojmu lekárovi.

Deti

Tienam sa neodporúča u detí mladších ako jeden rok alebo u detí, ktoré majú problémy s obličkami.

Používanie iných liekov

Ak užívate alebo ste v poslednom čase užívali ešte iné lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, oznámte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate ganciklovir, ktorý sa používa na liečbu niektorých vírusových infekcií, oznámte to svojmu lekárovi.

Svojmu lekárovi tiež oznámte, ak užívate kyselinu valproovú alebo natriumvalproát (používajú sa na liečbu epilepsie, bipolárnej poruchy, migrény alebo schizofrénie) alebo ktorýkoľvek liek na zriedenie krvi, ako warfarín.

Váš lekár rozhodne, či máte použiť Tienam v kombinácii s týmito liekmi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť, je dôležité o tom informovať svojho lekára skôr, ako dostanete Tienam. Tienam sa u tehotných žien neskúmal. Tienam sa nemá používať počas tehotenstva, pokiaľ Váš lekár nerozhodne, že možný prínos prevyšuje možné riziko pre plod.

Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, je dôležité, aby ste o tom informovali svojho lekára skôr, ako dostanete Tienam. Malé množstvá tohto lieku môžu prechádzať do materského mlieka a môžu mať vplyv na dieťa. Váš lekár preto rozhodne, či počas dojčenia máte používať Tienam.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Niektoré vedľajšie účinky spojené s týmto liekom (ako videnie, pocity alebo cítenie niečoho, čo nie je, závrat, ospalosť a pocit točenia sa) môžu u niektorých pacientov ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje (pozri časť 4).

Dôležité informácie o niektorých zložkách Tienamu

Tento liek obsahuje približne 1,6 mEq (približne 37,6 mg) sodíka na 500 mg dávku, čo je potrebné vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným príjmom sodíka.

3. AKO POUŽÍVAŤ TIENAM

Tienam Vám pripraví a podá lekár alebo iný zdravotnícky pracovník. Váš lekár určí, koľko Tienamu potrebujete.

Dospelí a dospievajúci

Zvyčajná dávka Tienamu pre dospelých a dospievajúcich je 500 mg/500 mg podávaných každých 6 hodín alebo 1 000 mg/1 000 mg podávaných každých 6 alebo 8 hodín. Ak máte problémy s obličkami alebo vážite menej ako 70 kg, Váš lekár môže Vašu dávku znížiť.

Deti

Zvyčajná dávka pre deti vo veku jedného roka alebo staršie je 15/15 alebo 25/25 mg/kg/dávka podávaných každých 6 hodín. Tienam sa neodporúča u detí mladších ako jeden rok a detí, ktoré majú problémy s obličkami.

Spôsob podávania

Tienam sa podáva intravenózne (do žily) počas 20 – 30 minút pri dávke $\leq$ 500 mg/500 mg alebo 40 – 60 minút pri dávke $>$ 500 mg/500 mg.

Ak použijete viac Tienamu, ako máte

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať záchvaty, zmätenosť, tras, nutkanie na vracanie, vracanie, nízky tlak krvi a pomalý tep srdca. Ak sa obávate, že ste dostali príliš veľa Tienamu, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Ak zabudnete použiť Tienam

Ak sa obávate, že ste vynechali dávku, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo iného zdravotníckeho pracovníka.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Tienam

Neprestávajte používať Tienam, pokiaľ Vám tak nepovie Váš lekár.

Ak máte ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. MOŽNÉ VEDĽAJŠIE ÚČINKY

Tak ako všetky lieky, aj Tienam môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Častosť možných vedľajších účinkov uvedených nižšie je určená nasledujúcim spôsobom:

- veľmi časté: postihujú viac ako 1 pacienta z 10
- časté: postihujú 1 až 10 pacientov zo 100

- menej časté: postihujú 1 až 10 pacientov z 1 000
- zriedkavé: postihujú 1 až 10 pacientov z 10 000
- veľmi zriedkavé: postihujú menej ako 1 pacienta z 10 000
- neznáme: z dostupných údajov

Časté

- Nutkanie na vracanie, vracanie, hnačka. Zdá sa, že nutkanie na vracanie a vracanie sa vyskytujú častejšie u pacientov s nízkym počtom bielych krviniek.
- Opuch a začervenanie pozdĺž žily, ktorá je veľmi citlivá na dotyk.
- Vyrážka.
- Neobvyklá funkcia pečene zistená vyšetreniami krvi.
- Zvýšenie počtu niektorých bielych krviniek.

Menej časté

- Miestne sčervenanie kože.
- Miestna bolesť a vznik tvrdej hrče v mieste podania injekcie.
- Svrbenie kože.
- Žihľavka.
- Horúčka.
- Poruchy krvi postihujúce bunkové zložky krvi a ktoré sa zvyčajne zistia vyšetreniami krvi (príznakmi môže byť únava, bledosť kože a dlhotrvajúce modriny po úraze).
- Neobvyklá funkcia obličiek, pečene a krvi zistená vyšetreniami krvi.
- Tras a nekontrolované záškľby svalov.
- Záchvaty.
- Duševné poruchy (ako sú zmeny nálady a narušenie úsudku).
- Videnie, pociťovanie alebo cítenie niečoho, čo nie je (halucinácie).
- Zmätenosť.
- Závrat, ospalosť.
- Nízky krvný tlak.

Zriedkavé

- Alergické reakcie vrátane vyrážky, opuchu tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla (s ťažkosťami pri dýchaní alebo prehĺtaní) a/alebo nízkeho krvného tlaku. **Ak sa tieto vedľajšie účinky vyskytnú počas podávania Tienamu alebo po ňom, podávanie lieku sa musí ukončiť a okamžite treba kontaktovať Vášho lekára.**
- Olupovanie kože (toxická epidermálna nekrolýza).
- Závažné kožné reakcie (Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém).
- Závažná kožná vyrážka so stratou kože a vlasov (exfoliatívna dermatitída).
- Plesňová infekcia (kandidóza).
- Zafarbenie zubov a/alebo jazyka.
- Zápal hrubého čreva so závažnou hnačkou.
- Poruchy chuti.
- Neschopnosť pečene vykonávať normálnu funkciu.
- Zápal pečene.
- Neschopnosť obličiek vykonávať normálnu funkciu.
- Zmeny množstva moču, zmeny vo farbe moču.
- Ochorenie mozgu, pocit brnenia (mravčenia), lokalizovaný tras (tras určitých častí tela).
- Strata sluchu.

Veľmi zriedkavé

- Závažné zníženie funkcie pečene v dôsledku zápalu (fulminantná hepatitída).
- Zápal žalúdka alebo čriev (gastroenteritída).
- Zápal čriev s krvavou hnačkou (hemoragická kolitída).
- Červený opuchnutý jazyk, nadmerný rast normálnych výčnelkov na jazyku spôsobujúci chlpatý vzhľad, pálenie záhy, bolesť hrdla, zvýšenie tvorby slín.
- Bolesť žalúdka.
- Pocit točenia sa (vertigo), bolesť hlavy.
- Zvonenie v ušiach (tinitus).
- Bolesť v niekoľkých kĺboch, slabosť.
- Nepravidelný, silný alebo rýchly tlkot srdca.
- Neprijemný pocit na hrudníku, ťažkosti s dýchaním, nezvyčajne rýchle a plytké dýchanie, bolesť v hornej časti chrbtice.
- Návaly horúčavy, modravé sfarbenie tváre a pier, zmeny v štruktúre kože, nadmerné potenie.
- Svrbenie vulvy (vonkajších pohlavných ústrojov) u žien.
- Zmeny v množstve krviniek.
- Zhoršenie zriedkavého ochorenia spojeného so svalovou slabosťou (zhoršenie myasténie gravis).

Ak začnete pociťovať akýkoľvek vedľajší účinok ako závažný alebo ak spozorujete vedľajšie účinky, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov, povedzte to, prosím, svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

5. AKO UCHOVÁVAŤ TIENAM

Uchovávajúte mimo dosahu a dohľadu detí.

Nepoužívajte Tienam po dátume expirácie, ktorý je uvedený na nádobe. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Po príprave:

Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom prípravy a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

Pripravený roztok neuchovávajúte v mrazničke.

Lieky sa nesmú likvidovať odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. ĎALŠIE INFORMÁCIE

Čo Tienam obsahuje

- Liečivá sú imipeném a cilastatín. Každá injekčná liekovka obsahuje monohydrát imipenému zodpovedajúci 500 mg imipenému a sodnú soľ cilastatínu zodpovedajúcu 500 mg cilastatínu.
- Ďalšia zložka je hydrogenuhličitan sodný.

Ako vyzerá Tienam a obsah balenia

Tienam je biely až svetložltý prášok na infúzny roztok v sklenenej injekčnej liekovke. Veľkosti balenia po 1, 10 alebo 25 injekčných liekoviek. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

[Pozri prílohu I - má byť vyplnené národne]

Liek je schválený v členských štátoch Európskeho hospodárskeho priestoru (EHP) pod nasledovnými názvami:

Rakúsko: Zienam
Belgicko: Tienam
Bulharsko: Tienam
Česká republika: Tienam
Estónsko: TIENAM I.V.
Fínsko: TIENAM
Francúzsko: TIENAM
Nemecko: ZIENAM
Grécko: Primaxin
Maďarsko: Tienam
Island: Tienam
Írsko: Primaxin IV
Taliansko: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Lotyšsko: TIENAM I.V.
Litva: TIENAM I.V.
Luxembursko: Tienam
Malta: Primaxin IV
Holandsko: TIENAM I.V.
Nórsko: Tienam
Poľsko: TIENAM
Portugalsko: Tienam IV
Rumunsko: TIENAM IV
Slovenská republika: TIENAM i.v.
Slovinsko: CONET
Španielsko: TIENAM IV
Švédsko: Tienam
Veľká Británia: Primaxin IV

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy schválená v {MM/RRRR}.

[Má byť vyplnené národne]

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

Každá injekčná liekovka je len na jednorazové použitie.

Príprava

Obsah každej injekčnej liekovky sa musí preniesť do 100 ml vhodného infúzneho roztoku (pozri **Inkompatibility a Po príprave**): 0,9 % roztok chloridu sodného. Vo výnimočných prípadoch, kedy sa z klinických dôvodov nemôže použiť 0,9 % roztok chloridu sodného, je možné namiesto neho použiť 5 % roztok glukózy.

Odporúčaný postup je pridať do injekčnej liekovky približne 10 ml vhodného infúzneho roztoku. Dobre pretrepte a preneste vzniknutú zmes do nádoby s infúznym roztokom.

UPOZORNENIE: ZMES NIE JE URČENÁ NA PRIAME INFÚZNE PODANIE.

Opakujte s ďalšími 10 ml infúzneho roztoku, aby sa zabezpečil prenos celého obsahu injekčnej liekovky do infúzneho roztoku. Výsledná zmes sa má pretrepávať, pokiaľ nie je číra.

Koncentrácia roztoku pripraveného podľa vyššie uvedeného postupu je približne 5 mg/ml – pre imipeném aj cilastatín.

Zmeny farby z bezfarebnej na žltú nemajú vplyv na účinnosť lieku.

Inkompatibility

Tento liek je chemicky inkompatibilný s mliečnanom a nemá sa pripravovať pomocou riediacich roztokov obsahujúcich mliečnan. Môže sa však podávať do i.v. systému, ktorým sa roztok mliečnanu podáva infúzne.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti **Príprava**.

Po príprave:

Nariedené roztoky sa majú použiť okamžite. Časový interval medzi začiatkom prípravy a ukončením intravenózneho infúzie nemá presiahnuť dve hodiny.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.