

Dodatek III

Povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo

Opomba: Ta različica povzetka glavnih značilnosti zdravila, označevanja in navodila za uporabo je različica, ki je veljavna v času sprejetja odločitve Komisije.

Po odločitvi Komisije bodo pristojni organi v državah članicah skupaj z referenčno državo članico v skladu z zahtevami posodobili podatke o zdravilu. Tako ta povzetek glavnih značilnosti zdravila, označevanje in navodilo za uporabo morda ne odražajo trenutnega besedila.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

TIENAM in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 500 mg brezvodnega imipenema v obliki imipenem monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata.

Ena viala vsebuje približno 1,6 mEq natrija v obliki natrijevega hidrogenkarbonata (približno 37,6 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za infundiranje

bel do svetlorumen prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo TIENAM je indicirano za zdravljenje naslednjih okužb pri odraslih in otrocih, starih 1 leto ali več (glejte poglavji 4.4 in 5.1):

- zapletene intraabdominalne okužbe,
- hude pljučnice, vključno z bolnišnično pljučnico in pljučnico, povezano z ventilatorskim zdravljenjem,
- intrapartalnih in postpartalnih okužb,
- zapletenih okužb sečil,
- zapletenih okužb kože in mehkih tkiv.

Zdravilo TIENAM se lahko uporablja za zdravljenje nevtropeničnih bolnikov z zvišano telesno temperaturo, če obstaja sum, da je vzrok zvišane temperature bakterijska okužba.

Zdravljenje bolnikov z bakteriemijo, povezano s katero od navedenih okužb, ali če obstaja sum, da je povezana s katero od njih.

Upoštevati je treba uradne smernice za ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočila za odmerjanje zdravila TIENAM pomenijo količino imipenema/cilastatina, ki jo je treba uporabiti.

Dnevni odmerek zdravila TIENAM mora temeljiti na vrsti in jakosti okužbe, izoliranem patogenu (ali patogenih), bolnikovemu delovanju ledvic in telesni masi (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.1).

Odrasli in mladostniki

Za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) so priporočene sheme odmerjanja:

500 mg/500 mg vsakih 6 ur ALI

1.000 mg/1.000 mg vsakih 8 ur ALI vsakih 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 1.000 mg/1.000 mg vsakih 6 ur.

Zmanjšanje odmerka je potrebno pri:

- očistku kreatinina $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (glejte preglednico 1) ali
- telesni masi $< 70 \text{ kg}$. Sorazmerni odmerek za bolnike $< 70 \text{ kg}$ se izračune po naslednji enačbi:

$$\frac{\text{dejanska telesna masa (kg)} \times \text{standardni odmerek}}{70 \text{ (kg)}}$$

Največji skupni dnevni odmerek ne sme preseči 4.000 mg/4.000 mg na dan.

Okvara ledvic

Določitev zmanjšane odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic:

1. Izbrati je treba skupni dnevni odmerek (tj. 2.000, 3.000 ali 4.000 mg), ki bi običajno ustrezal bolnikom z normalnim delovanjem ledvic.
2. V preglednici 1 izberite ustrezno shemo z zmanjšanim odmerkom glede na bolnikov očistek kreatinina. Za čas infundiranja glejte Način uporabe.

Preglednica 1: Zmanjšanje odmerka pri odraslih z okvarjenim delovanjem ledvic in telesno maso $\geq 70 \text{ kg}$ *

skupni dnevni odmerek za bolnike z normalnim delovanjem ledvic (mg/dan)	očistek kreatinina (ml/min/1,73 m^2) odmerek v mg (interval v urah)		
	41-70	21-40	6-20
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)**

* Dodatno sorazmerno zmanjšanje uporabljenega odmerka je potrebno pri bolnikih s telesno maso $< 70 \text{ kg}$. Sorazmerni odmerek za bolnike s telesno maso $< 70 \text{ kg}$ izračunate tako, da bolnikovo dejansko telesno maso (v kg) delite s 70 kg in pomnožite z normalnim odmerkom, priporočenim v preglednici 1.

**Če je odmerek 500 mg/500 mg uporabljen pri bolnikih z očistkom kreatinina od 6 do 20 ml/min/1,73 m^2 , lahko obstaja večje tveganje za napade krčev.

Bolniki z očistkom kreatinina $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Ti bolniki ne smejo dobiti zdravila TIENAM, razen če se hemodializa začne v 48 urah.

Bolniki na hemodializi

Za zdravljenje bolnikov z očistkom kreatinina $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ki so na dializi, je treba uporabiti priporočeni odmerek za bolnike z očistkom kreatinina 6 do 20 ml/min/1,73 m^2 (glejte preglednico 1).

Imipenem in cilastatin se med hemodializo odstranita iz obtoka. Bolniki morajo dobiti zdravilo TIENAM po hemodializi in v 12-urnih presledkih od zaključka hemodialize. Bolnike na dializi, zlasti tiste s sočasno boleznijo osrednjega živčevja, je treba natančno spremljati. Za bolnike na hemodializi je zdravilo TIENAM priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.4).

Trenutno ni dovolj podatkov, da bi bilo mogoče priporočiti uporabo zdravila TIENAM pri bolnikih na peritonealni dializi.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter prilagoditve odmerka ne priporočamo (glejte poglavje 5.2).

Starejša populacija

Starejšim bolnikom z normalnim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki, stari ≥ 1 leto

Za pediatrične bolnike, stare ≥ 1 leto, je priporočeni odmerek 15/15 ali 25/25 mg/kg/odmerek, uporabljen na 6 ur.

Priporočeno je, da se pri okužbah, za katere obstaja sum oz. za katere je dokazano, da jih povzročajo manj občutljive vrste bakterij (kot je *Pseudomonas aeruginosa*), in zelo hudih okužbah (npr. pri nevtropeničnih bolnikih z zvišano telesno temperaturo) bolnike zdravi z odmerki 25/25 mg/kg vsakih 6 ur.

Pediatrični bolniki, stari < 1 leto

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za otroke, mlajše od 1 leta.

Pediatrični bolniki z okvaro ledvic

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi bilo mogoče priporočiti odmerjanje za otroke z okvaro ledvic (kreatinin v serumu > 2 mg/dl). Glejte poglavje 4.4.

Način uporabe

Zdravilo TIENAM je treba pred uporabo pripraviti in nato razredčiti (glejte poglavja 6.2, 6.3 in 6.6). Vsak odmerek ≤ 500 mg/500 mg je treba dati v intravenski infuziji v obdobju 20 do 30 minut. Vsak odmerek > 500 mg/500 mg je treba infundirati v obdobju od 40 do 60 minut. Pri bolnikih, pri katerih se med infundiranjem pojavi navzea, se hitrost infundiranja lahko zmanjša.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilni učinkovini ali katero od pomožnih snovi.
- Preobčutljivost za kakšno drugo karbapenemsko protibakterijsko zdravilo.
- Huda preobčutljivost (npr. anafilaktična reakcija, huda kožna reakcija) za katerokoli drugo betalaktamsko protibakterijsko zdravilo (npr. za peniciline ali cefalosporine).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Pri izbiri imipenema/cilastatina za zdravljenje posameznega bolnika je treba upoštevati ustreznost uporabe karbapenemskega protibakterijskega zdravila na podlagi dejavnikov, kot so jakost okužbe, prevalenca odpornosti na druga primerna protibakterijska zdravila in tveganje, da zdravilo izberemo za bakterije, odporne na karbapenem.

Preobčutljivost

Pri bolnikih, zdravljenih z betalaktamskimi antibiotiki, so poročali o resnih in občasno smrtnih primerih preobčutljivostnih (anafilaktičnih) reakcij. Te reakcije so verjetnejše pri posameznikih z anamnezo občutljivosti za več alergenov. Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom TIENAM je treba natančno poizvedeti, ali je bolnik kdaj v preteklosti imel preobčutljivostno reakcijo na karbapeneme, peniciline, cefalosporine, druge betalaktamske antibiotike ali druge alergene (glejte poglavje 4.3). Če se pojavi alergijska reakcija na zdravilo TIENAM, je treba zdravljenje nemudoma prekiniti. **Resne anafilaktične reakcije zahtevajo takojšnje nujno zdravljenje.**

Jetra

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom je treba natančno kontrolirati delovanje jeter, ker obstaja tveganje hepatotoksičnih učinkov (npr. zvišanja transaminaz, odpovedi jeter in fulminantnega hepatitisa).

Uporaba pri bolnikih z boleznijo jeter: bolnikom z obstoječimi boleznimi jeter je treba med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom kontrolirati delovanje jeter. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 4.2).

Hematologija

Med zdravljenjem z imipenemom/cilastatinom se lahko pojavi pozitiven rezultat neposrednega ali posrednega Coombsovega testa.

Protibakterijski spekter

Protibakterijski spekter imipenema/cilastatina je treba upoštevati predvsem pri smrtno nevarnih stanjih pred uvedbo kakšnega empiričnega zdravljenja. Poleg tega je potrebna previdnost zaradi majhne občutljivosti specifičnih patogenov, povezanih z npr. bakterijskimi okužbami kože in mehkih tkiv, za imipenem/cilastatin. Uporaba imipenema/cilastatina ni primerna za zdravljenje teh okužb, razen če je patogen že dokumentiran in je zanj znano, da je občutljiv, ali če obstaja zelo utemeljen sum, da je/so najverjetnejši patogen/patogeni primeren/primerni za zdravljenje. Sočasna uporaba ustreznega zdravila proti MRSA je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe z MRSA. Sočasna uporaba aminoglikozida je lahko indicirana, če so pri odobrenih indikacijah domnevno ali dokazano vpletene okužbe s *Pseudomonas aeruginosa* (glejte poglavje 4.1).

Medsebojno delovanje z valprojsko kislino

Sočasna uporaba imipenema/cilastatina in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Clostridium difficile

Pri zdravljenju z imipenemom/cilastatinom in z skoraj vsemi drugimi protibakterijskimi zdravili so poročali o z antibiotikom povezanim kolitisu in psevdomembranoznem kolitisu, ki sta lahko blaga do smrtno nevarna. Na to diagnozo je treba pomisliti pri vseh bolnikih, ki med uporabo imipenema/cilastatina ali po njej dobijo drisko (glejte poglavje 4.8). V pošteev pride prenehanje zdravljenja z imipenemom/cilastatinom in uporaba specifičnega zdravljenja, usmerjenega proti *Clostridium difficile*. Ne sme se uporabiti zdravil, ki zavirajo peristaltiko.

Meningitis

Zdravilo TIENAM ni priporočljivo za zdravljenje meningitisa.

Osrednje živčevje

Poročali so o neželenih učinkih na osrednje živčevje, kot so mioklonična aktivnost, stanja zmedenosti ali napadi krčev, zlasti če so bili prekoračeni priporočeni odmerki na podlagi delovanja ledvic in telesne mase. O teh izkušnjah so najpogosteje poročali pri bolnikih z motnjami osrednjega živčevja (npr. možganskimi lezijami ali anamnezo konvulzij) in/ali slabšim delovanjem ledvic, pri katerih se lahko pojavi kopičenje uporabljenih snovi. Zato je treba še zlasti pri teh bolnikih natančno upoštevati priporočene razporede odmerkov (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih z znano boleznijo, ki jo spremljajo napadi krčev, je treba nadaljevati zdravljenje z antiepileptiki.

Posebno pozornost je treba nameniti nevrološkim simptomom ali napadom krčev pri otrocih z znanimi dejavniki tveganja za napade krčev oz. med sočasnim zdravljenjem z zdravili, ki znižujejo prag za napade krčev.

Če se pojavijo fokalni tremor, mioklonus ali napadi krčev, je bolnike treba nevrološko pregledati in uvesti antikonvulzivno zdravljenje, če ga še ne prejemajo. Če se simptomi s strani osrednjega živčevja nadaljujejo, je treba odmerek zdravila TIENAM zmanjšati ali uporabo zdravila prekiniti.

Bolniki z očistkom kreatinina od ≤ 5 ml/min/1,73 m² ne smejo dobiti zdravila TIENAM, razen če se hemodializa ne začne v 48 urah. Za bolnike na hemodializi je zdravilo TIENAM priporočljivo le, če korist odtehta možno tveganje za napade krčev (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična uporaba

Kliničnih podatkov ni dovolj, da bi priporočali uporabo zdravila TIENAM pri otrocih, mlajših od 1 leta, ali pediatričnih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic (kreatinin v serumu >2 mg/dl). Glejte tudi zgoraj, pod naslovom Osrednje živčevje.

Zdravilo TIENAM 500 mg/500 mg vsebuje 37,6 mg (1,6 mEq) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih na dieti z omejitvijo natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri bolnikih, ki so prejeli ganciklovir in zdravilo TIENAM, so poročali o generaliziranih napadih krčev. Teh zdravil se ne sme uporabljati hkrati, razen če možna korist odtehta tveganja.

Med sočasno uporabo valprojske kisline in karbapenemskih zdravil so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske kisline, ki lahko pade pod terapevtsko območje. Zmanjšanje koncentracije valprojske kisline lahko povzroči neustrezno obvladanje napadov krčev, zato sočasna uporaba imipenema in valprojske kisline oz. natrijevega valproata ni priporočljiva in je treba razmisliti, če ne bi uporabili drugih protibakterijskih ali antiepileptičnih zdravil (glejte poglavje 4.4).

Peroralni antikoagulant

Sočasna uporaba antibiotikov in varfarina lahko poveča antikoagulantne učinke varfarina. Poročali so o številnih primerih povečanja antikoagulantnih učinkov peroralnih antikoagulantov, vključno z varfarinom, pri bolnikih, ki so sočasno dobivali protibakterijska zdravila. Tveganje se lahko razlikuje glede na osnovno okužbo, starost in splošno stanje bolnika, tako da je težko oceniti, kolikšen je vpliv antibiotika na povečanje INR (internacionalnega normaliziranega razmerja). Med sočasno uporabo antibiotikov in katerega od peroralnih antikoagulantov ter krajši čas po takšni uporabi je priporočljivo pogosto kontrolirati INR.

Pri sočasni uporabi zdravila TIENAM in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas imipenema v plazmi minimalno povečala. Če je bilo zdravilo TIENAM uporabljeno s probenecidom, se je pojavljanje aktivnega (nepresnovljenega) imipenema v urinu zmanjšalo na približno 60% odmerka. Pri sočasni uporabi zdravila TIENAM in probenecida sta se koncentracija in razpolovni čas cilastatina v plazmi podvojila, izločanje cilastatina v urin pa se ni spremenilo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Pri nosečnicah ni ustreznih in dobro kontroliranih študij o uporabi imipenema/cilastatina.

Študije pri nosečih opicah so pokazale toksične učinke na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Zdravilo TIENAM naj bi med nosečnostjo uporabili le, če možna korist upravičujejo možno tveganje za plod.

Dojenje

Imipenem in cilastatin se v majhni količini izločata v materino mleko. Po peroralni uporabi je absorpcija ene in druge učinkovine majhna. Zato ni verjetno, da bi bil dojenček izpostavljen pomembni količini. Če je ocenjeno, da je uporaba zdravila TIENAM nujna, je treba korist dojenja za otroka pretehtati glede na možno tveganje za otroka.

Plodnost

O možnem vplivu zdravljenja z imipenemom/cilastatinom na plodnost pri moških in ženskah ni na voljo nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene. Vendar lahko nekateri neželeni učinki, povezani s tem zdravilom (kot so halucinacije, omotica, zaspanost in vrtoglavica), pri nekaterih bolnikih vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih pri 1.723 bolnikih, intravensko zdravljenih z imipenemom/cilastatinom, so bili najpogostejše poročani sistemski neželeni učinki, navedeni kot vsaj možno povezani z zdravljenjem, navzea (2,0%), driska (1,8%), bruhanje (1,5%), izpuščaj (0,9%), zvišana telesna temperatura (0,5%), hipotenzija (0,4%), napadi krčev (0,4%) (glejte poglavje 4.4), omotica (0,3%), srbenje (0,3%), urtikarija (0,2%) in zaspanost (0,2%). Podobno so bili najpogostejše poročani lokalni neželeni učinki flebitis/tromboflebitis (3,1%), bolečina na mestu injiciranja (0,7%), eritem na mestu injiciranja (0,4%) in induracija vene (0,2%). Pogosto so poročali tudi o zvišanju serumskih transaminaz in alkalne fosfataze.

V kliničnih študijah in v obdobju trženja zdravila so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskem sistemu in pogostnosti. Zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in ni znano (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Znotraj posamezne skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Redki	psevdomembranozni kolitis, kandidoza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Zelo redki	gastroenteritis
	Pogosti	eozinofilija
	Občasni	pancitopenija, nevtropenija, levkopenija, trombocitopenija, trombocitoza
Bolezni imunskega sistema	Redki	agranulocitoza
	Zelo redki	hemolitična anemija, depresija kostnega mozga
	Redki	anafilaktične reakcije
Psihiatrične motnje	Občasni	duševne motnje, vključno s halucinacijami in stanji zmedenosti
Bolezni živčevja	Občasni	napadi krčev, mioklonična aktivnost, omotica, zaspanost
	Redki	encefalopatija, parestezije, fokalni tremor, motnje okušanja
	Zelo redki	poslabšanje miastenije gravis, glavobol
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Redki	poslabšanje sluha
Srčne bolezni	Zelo redki	vrtoglavica, tinitus
	Zelo redki	cianoza, tahikardija, palpitacije
	Pogosti	tromboflebitis
Žilne bolezni	Občasni	hipotenzija
	Zelo redki	zardevanje
	Zelo redki	dispneja, hiperventilacija, bolečine v žrelu
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Zelo redki	

Organski sistem	Pogostnost	Učinek
Bolezni prebavil	Pogosti	driska, bruhanje, navzea Kaže, da se z zdravilom povezana navzea in/ali bruhanje med zdravljenjem z zdravilom TIENAM pogosteje pojavita pri granulopeničnih kot pri negranulopeničnih bolnikih.
	Redki	obarvanje zob in/ali jezika
	Zelo redki	hemoragični kolitis, bolečine v trebuhu, zgaga, glositis, hipertrofija papil na jeziku, močnejše slinjenje
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Redki	odpoved jeter, hepatitis
	Zelo redki	fulminantni hepatitis
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	izpuščaj (npr. eksantematozen)
	Občasni	urtikarija, srbenje
	Redki	toksična epidermalna nekroliza, angioedem, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, ekfoliativni dermatitis
	Zelo redki	hiperhidroza, spremembe teksture kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo redki	poliartralgija, bolečine v torakalni hrbtenici
Bolezni sečil	Redki	akutna odpoved ledvic, oligurija/anurija, poliurija, obarvanje urina (neškodljivo in se ga ne sme zamenjati za hematurijo) Vlogo zdravila TIENAM pri spremembah delovanja ledvic je težko oceniti, ker so bili običajno prisotni dejavniki, ki povečujejo nagnjenost k predrenalni azotemiji ali okvari delovanja ledvic.
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	<i>pruritus vulvae</i>
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	zvišana telesna temperatura, lokalne bolečine in zatrdlina na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja
	Zelo redki	nelagodje v prsih, astenija/šibkost
Preiskave	Pogosti	zvišanje serumskih transaminaz, zvišanje serumske alkalne fosfataze
	Občasni	pozitiven neposredni Coombsov test, podaljšan protrombinski čas, znižanje hemoglobina, zvišanje bilirubina v serumu, zvišanje kreatinina v serumu, zvišanje dušika sečnine v krvi

Pediatrični bolniki (≥ 3 mesece starosti)

V študijah pri 178 pediatričnih bolnikih, starih ≥ 3 mesece, so se poročani neželeni učinki skladali s tistimi, o katerih so poročali pri odraslih.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi prevelikega odmerjanja, ki se lahko pojavijo, se skladajo s profilom neželenih učinkov; lahko vključujejo napade krčev, zmedenost, tremor, navzeo, bruhanje, hipotenzijo in bradikardijo. O zdravljenju prevelikega odmerjanja zdravila TIENAM ni specifičnih informacij. Imipenem in natrijeva sol cilastatina se hemodializirata. Vendar uporabnost tega postopka v primeru prevelikega odmerjanja ni znana.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje bakterijskih infekcij, karbapenemski antibiotiki. Oznaka ATC: J01D H51

Način delovanja

Zdravilo TIENAM vsebuje dve učinkovini: imipenem in natrijevo sol cilastatina v razmerju mase 1:1.

Imipenem (N-formimidoil-tienamicin) je pol-sintezni derivat tienamicina, matične spojine, ki jo izdeluje filamentozna bakterija *Streptomyces cattleya*.

Imipenem deluje baktericidno z zavrtjem sinteze bakterijske celične stene grampozitivnih in gramnegativnih bakterij z vezavo na penicilin vežočo beljakovino.

Natrijeva sol cilastatina je kompetitiven, reverzibilen in specifičen zaviralec dehidropeptidaze-I, ledvičnega encima, ki presnovi in inaktivira imipenem. Ta snov ne deluje protibakterijsko in ne vpliva na protibakterijsko delovanje imipenema.

Razmerje med farmakokinetiko in farmakodinamiko (FK/FD)

Podobno kot velja za druga betalaktamska protibakterijska zdravila, se je tudi za imipenem pokazalo, da čas, ko koncentracija imipenema presega MIC ($t > \text{MIC}$) najboljše kolerira z njegovo učinkovitostjo.

Mehanizem odpornosti

Odpornost proti imipenemu je lahko posledica:

- Manjše permeabilnosti zunanje membrane gramnegativnih bakterij (zaradi zmanjšanega nastajanja porinov).
- Imipenem se lahko iz celice aktivno odstranjuje z iztočno črpalko.
- Manjše afinitete penicilin vežočih beljakovin za imipenem.
- Imipenem je stabilen proti hidrolizi z večino betalaktamaz, vključno s penicilinazami in cefalosporinazami, ki jih tvorijo grampozitivne in gramnegativne bakterije, z izjemo razmeroma redkih betalaktamaz, ki hidrolizirajo karbapeneme. Vrste, odporne proti drugim karbapenemom, so praviloma odporne tudi proti imipenemu. Med imipenemom in učinkovinami iz kinolonske, aminoglikozidne, makrolidne in tetraciklinske skupine ni navzkrižne odpornosti na podlagi cilja.

Mejne vrednosti

Po EUCAST so mejne vrednosti MIC imipenema za ločevanje občutljivih (O) in rezistentnih (R) patogenov naslednje (v 1.1, 27. 04. 2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: sklepanje temelji na podlagi občutljivosti za cefoksitin
- *Enterococcus* spp.: O ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: sklepanje o občutljivosti beta-hemolitičnih streptokokov skupin A, B, C in G za betalaktame temelji na občutljivosti za penicilin.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Drugi streptokoki⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: O ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: ni dovolj dokazov, da je *Neisseria gonorrhoeae* primerna za zdravljenje z imipenemom.
- Grampozitivni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegativni anaerobi: O ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

- Mejne vrednosti, nepovezane z vrsto ⁵: O ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ Vrsti *Proteus* in *Morganella* veljata za slaba cilja za imipenem.

² Mejne vrednosti za *Pseudomonas* so povezane z visokoodmernim pogostim zdravljenjem (1 g na 6 ur).

³ Sklepanje o občutljivosti stafilokokov za karbapeneme temelji na občutljivosti za cefoksitin.

⁴ Sevi z MIC nad mejno vrednostjo občutljivosti so zelo redki ali še niso opisani. Identifikacijo in preiskave antimikrobne občutljivosti je na takšnih izolatih treba ponoviti; če je rezultat potrjen, je treba izolat poslati v referenčni laboratorij. Dokler ni dokazov o kliničnem odzivu za potrjene izolate z MIC nad trenutnimi mejnimi vrednostmi odpornosti, jih je treba poročati kot odporne.

⁵ Mejni vrednosti, ki nista vezani na vrsto, sta bili določeni predvsem na podlagi podatkov o farmakokinetiki/farmakodinamiki in nista odvisni od porazdelitve MIC za posamezno vrsto. Namenjeni sta samo za uporabo pri vrstah, ki niso omenjene v pregledu mejnih vrednosti, vezanih na vrsto ali opombah.

Občutljivost

Prevalenca pridobljene odpornosti se lahko pri določenih vrstah spreminja geografsko in s časom, zato je zaželeno, da dobite lokalne podatke o odpornosti mikroorganizmov, še posebej pri zdravljenju hudih okužb. Če je lokalna prevalenca odpornosti takšna, da je uporabnost tega zdravila vsaj pri nekaterih vrstah okužb vprašljiva, je treba poiskati nasvet strokovnjaka.

Pogosto občutljive vrste:

Grampozitivni aerobi:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (občutljiv za meticilin)*

Staphylococcus koagulaza-negativen (občutljiv za meticilin)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Skupina *Streptococcus viridans*

Gramnegativni aerobi:

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Grampozitivni anaerobi:

Clostridium perfringens **

Peptostreptococcus spp. **

Gramnegativni anaerobi:

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis skupina

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Vrste, pri katerih je lahko problem pridobljena odpornost:

Gramnegativni aerobi:

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Inherentno odporne vrste:

Grampozitivni aerobi:

Enterococcus faecium

Gram negativno aerobes:

Nekateri sevi *Burkholderia cepacia* (prej *Pseudomonas cepacia*)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (prej *Xanthomonas maltophilia*, prej *Pseudomonas maltophilia*)

Drugi:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

*Vsi proti meticilinu odporni stafilokoki so odporni tudi proti imipenemu/cilastatinu.

** Uporabljene so mejne vrednosti po EUCAST, ki niso vezane na vrsto.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Imipenem

Koncentracija v plazmi

Pri zdravih prostovoljcih so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju zdravila TIENAM največje koncentracije imipenema v plazmi: od 12 do 20 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 58 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 41 do 83 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija imipenema v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 17 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 39 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 66 µg/ml. Pri teh odmerkih se plazemska raven imipenema zmanjša na 1 µg/ml ali manj v štirih do šestih urah.

Porazdelitev

Vezava imipenema na beljakovine v človeškem serumu je približno 20%.

Biotransformacija in izločanje

Če je imipenem uporabljen sam, se v ledvicah presnovi z dihidropeptidazo-I. Individualno pojavljanje v urinu je bilo od 5 do 40%, povprečno pojavljanje v več študijah pa je bilo od 15 do 20%.

Cilastatin je specifičen zaviralec encima dehidropeptidaze-I in učinkovito zavre presnovo imipenema; sočasna uporaba imipenema in cilastatina tako omogoča, da imipenem doseže terapevtsko protibakterijsko koncentracijo v urinu in plazmi.

Plazemski razpolovni čas imipenema je ena ura. Približno 70% uporabljenega antibiotika se nespremenjenega izloči v urinu v desetih urah; dodatno izločanje imipenema v urinu ni bilo zaznavno. Koncentracija imipenema v urinu je po odmerku 500 mg/500 mg zdravila TIENAM presegala 10 µg/ml do osem ur. Preostanek uporabljenega odmerka se je pojavil v urinu v obliki protibakterijsko neaktivnih presnovkov, odstranjevanja imipenema v blatu pa praktično ni.

Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic niso ugotovili kopičenja imipenema v plazmi ali urinu niti med uporabo zdravila TIENAM na šest ur.

Cilastatin

Koncentracija v plazmi

Največje koncentracije cilastatina v plazmi so bile po 20-minutnem intravenskem infundiranju zdravila TIENAM od 21 do 26 µg/ml pri odmerku 250 mg/250 mg, od 21 do 55 µg/ml pri odmerku 500 mg/500 mg in od 56 do 88 µg/ml pri odmerku 1000 mg/1000 mg. Povprečna največja koncentracija cilastatina v plazmi je bila po odmerku 250 mg/250 mg 22 µg/ml, po odmerku 500 mg/500 mg 42 µg/ml in po odmerku 1000 mg/1000 mg 72 µg/ml.

Porazdelitev

Vezava cilastatina na beljakovine v človeškem serumu je približno 40%.

Biotransformacija in izločanje

Plazemski razpolovni čas cilastatina je približno ena ura. Približno 70 do 80% odmerka cilastatina se je v urin izločilo nespremenjenega v obliki cilastatina v 10 urah po uporabi zdravila TIENAM. Pozneje se cilastatin v urinu ni več pojavil. Približno 10% se ga je pojavilo v obliki N-acetilnega presnovka, ki zavira dehidropeptidazo podobno kot cilastatin. Aktivnost dehidropeptidaze-I se je v ledvicah normalizirala kmalu po odstranitvi cilastatina iz krvnega obtoka.

Ledvična insuficienca

Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg zdravila TIENAM je bila površina pod krivuljo (AUC) imipenema pri bolnikih blago okvaro ledvic (očistek kreatinina (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²) 1,1-krat večja, z zmerno okvaro ledvic (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m²) 1,9-krat večja in s hudo okvaro ledvic (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) 2,7-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (CrCL >80 ml/min/1,73 m²). AUC cilastatina pa je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic 1,6-krat večja, z zmerno okvaro 2,0-krat večja in s hudo okvaro 6,2-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Po enkratnem intravenskem odmerku 250 mg/250 mg zdravila TIENAM, uporabljenem 24 ur po hemodializi, je bila AUC imipenema 3,7-krat večja in AUC cilastatina 16,4-krat večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Pojavljanje imipenema in cilastatina v urinu, njun ledvični očistek in plazemski očistek se po intravenski uporabi zdravila TIENAM z zmanjševanjem delovanja ledvic zmanjšujejo. Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic je treba odmerek prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Jetрна insuficienca

Farmakokinetika imipenema pri bolnikih z insuficienco jeter ni raziskana. Zaradi majhnega obsega presnove imipenema v jetrih ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na njegovo farmakokinetiko. Zato bolnikom z okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.2).

Pediatrični bolniki

Pri pediatričnih bolnikih (starih od 3 mesece do 14 let) sta bila povprečni očistek (CL) in volumen porazdelitve (Vdss) imipenema približno 45% večja kot pri odraslih. AUC za imipenem po uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 15/15 mg/kg telesne mase je bila pri pediatričnih bolnikih približno za 30 % večja kot izpostavljenost pri odraslih, ki so dobili odmerek 500 mg/500 mg. Z večjim odmerkom je bila izpostavljenost po uporabi imipenema/cilastatina v odmerku 25/25 mg/kg pri otrocih za 9 % večja kot izpostavljenost odraslih, ki so dobili odmerek 1.000 mg/1.000 mg.

Starejši

Pri zdravih starejših prostovoljcih (starih od 65 do 75 let in z normalnim delovanjem ledvic za njihovo starost) se farmakokinetika enkratnega odmerka zdravila TIENAM 500 mg/500 mg, danega intravensko v 20 minutah, sklada s farmakokinetiko oseb z rahlo okvaro ledvic, pri katerih prilagoditev odmerka ni potrebna. Povprečni plazemski razpolovni čas imipenema je bil $91 \pm 7,0$ minut in cilastatina 69 ± 15 minut. Večkratno odmerjanje ne vpliva ne na farmakokinetiko imipenema ne na farmakokinetiko cilastatina in kopičenja imipenema/cilastatina niso opazili (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študije na živalih so pokazale, da so toksični učinki imipenema, uporabljenega samega, omejeni na ledvice. Sočasna uporaba cilastatina in imipenema v razmerju 1:1 je pri kuncih in opicah preprečila nefrotoksične učinke imipenema. Razpoložljivi dokazi kažejo, da cilastatin prepreči nefrotoksičnost, ker prepreči vstop imipenema v celice tubulov.

V teratološki študiji pri nosečih opicah *cynomolgus*, ki so dobivale imipenem/natrijevo sol cilastatina v odmerkih 40/40 mg/kg/dan (bolusna intravenska injekcija), so se pojavili toksični učinki pri materah; obsegali so bruhanje, pomanjkanje apetita, hujšanje, drisko, splav in v nekaterih primerih smrt. Če so odmerke imipenema/-natrijeve soli cilastatina (približno 100/100 mg/kg/dan ali približno 3-kratni običajni priporočeni dnevni intravenski odmerek za človeka) uporabili pri nosečih opicah *cynomolgus* v intravenski infuziji s hitrostjo, ki posnema klinično uporabo pri človeku, je bila intoleranca mater minimalna (občasno bruhanje), ni bilo maternalnih smrti in nobenih znakov teratogenosti, ugotovili pa so večjo izgubo zarodkov v primerjavi s kontrolno skupino (glejte poglavje 4.4).

Dolgoročnih študij za oceno kancerogenega potenciala kombinacije imipenem/cilastatin na živalih ni bilo.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenkarbonat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravilo je kemično inkompatibilno z laktatom in se ga ne sme pripraviti z vehikli, ki vsebujejo laktat. Lahko pa se ga daje v intravenski sistem, po katerem je infundirana raztopina laktata.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so navedena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po pripravi:

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja pripravljenega (rekonstituiranega) zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml viala iz stekla tipa I

Zdravilo je opremljeno v pakiranjih z 1 vialo, 10 vialami in 25 vialami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Vsaka viala je namenjena samo za enkratno uporabo.

Priprava:

Vsebino ene viala je treba prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte poglavji 6.2 in 6.3): 0,9 % raztopino natrijevega klorida. V izjemnih primerih, v katerih se zaradi kliničnih razlogov 0,9 % raztopine natrijevega klorida ne more uporabiti, lahko namesto nje uporabite 5 % raztopino glukoze.

Predlagani postopek je, da v vialo dodate približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje. Dobro pretresite in dobljeno mešanico prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: MEŠANICA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili popoln prenos vsebine viala v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba pretresati, dokler ni bistra.

Koncentracija imipenema in cilastatina v raztopini, pripravljeni po zgoraj opisanem postopku, je približno 5 mg/ml.

Spremembe barve od brezbarvne do rumene ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Izpolni država članica]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

[Izpolni država članica]

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

TIENAM in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje
[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]
imipenem/cilastatin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: 500 mg brezvodnega imipenema v obliki imipenem monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje
1 viala
10 vial
25 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
intravenska uporaba po pripravi
samo za enkratno uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

Uporabno do:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po pripravi: Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}
<{tel.}>
<{faks}>
<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Serijska:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**VIALA****1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

TIENAM in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje
[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]
imipenem/cilastatin
intravenska uporaba

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena viala vsebuje: imipenem 500 mg in cilastatin 500 mg.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

natrijev hidrogenkarbonat (E500)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek za raztopino za infundiranje

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.
i.v. enkratna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Po pripravi: Uporabite v 2 urah. Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

{Ime in naslov}

<{tel.}>

<{faks}>

<{e-pošta}>

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

[Izpolni država članica]

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

[Izpolni država članica]

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

NAVODILO ZA UPORABO

NAVODILO ZA UPORABO

TIENAM in z njim povezana imena (glejte Dodatek I) 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

imipenem/cilastatin

Pred uporabo natančno preberite navodilo!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

Navodilo vsebuje:

1. Kaj je zdravilo TIENAM in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste dobili zdravilo TIENAM
3. Kako uporabljati zdravilo TIENAM
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila TIENAM
6. Dodatne informacije

1. KAJ JE ZDRAVILO TIENAM IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

Zdravilo TIENAM spada v skupino zdravil, imenovanih karbapenemski antibiotiki. Pri odraslih in otrocih, starih eno leto ali več, uniči širok spekter bakterij (klic), ki povzročajo okužbe v različnih delih telesa.

Zdravljenje

Zdravnik vam je zdravilo TIENAM predpisal, ker imate eno (ali več) od naslednjih okužb:

- zapleteno okužbo v trebuhu
- okužbo pljuč (pljučnico)
- okužbo, ki se lahko pojavi med porodom ali po njem
- zapleteno okužbo sečil
- zapleteno okužbo kože in mehkih tkiv

Zdravilo TIENAM se lahko uporablja za zdravljenje bolnikov, ki imajo majhno število belih krvnih celic in zvišano telesno temperaturo, za katero sumimo, da je posledica bakterijske okužbe.

Zdravilo TIENAM se lahko uporablja za zdravljenje bakterijskih okužb krvi, ki so lahko povezane z zgoraj omenjenimi vrstami okužb.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE UPORABILI ZDRAVILO TIENAM

Ne uporabljajte zdravila TIENAM

- če ste alergični (preobčutljivi) na imipenem, cilastatin ali katerikoli sestavino zdravila TIENAM.
- če ste alergični (preobčutljivi) na druge antibiotike, npr. peniciline, cefalosporine ali karbapeneme.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila TIENAM

Zdravniku povejte za vse bolezni, ki jih imate ali ste jih imeli, vključno s/z:

- alergijami na katerokoli zdravilo, vključno z antibiotiki (nenadne življensko nevarne alergijske reakcije zahtevajo takojšnje zdravljenje),
- kolitisom ali katerokoli drugo boleznijo prebavil,
- katerokoli boleznijo osrednjega živčevja, npr. lokaliziranim tremorjem (tresenjem) ali epileptičnimi napadi,
- težavami z jetri, ledvicami ali sečili.

Pojavi se vam lahko pozitiven izvid določene preiskave (Coombsovega testa); takšen izvid kaže na prisotnost protiteles, ki lahko uničujejo rdeče krvne celice. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Zdravniku povejte, če jemljete zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino ali natrijev valproat (glejte **Uporaba drugih zdravil**, spodaj).

Otroci

Uporabe zdravila TIENAM ne priporočamo pri otrocih, mlajših od enega leta starosti, in pri otrocih z ledvičnimi težavami.

Uporaba drugih zdravil

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Zdravniku povejte, če jemljete ganciklovir, ki se uporablja za zdravljenje nekaterih virusnih okužb.

Prav tako zdravniku povejte, če jemljete valprojsko kislino ali natrijev valproat (uporabljata se za zdravljenje epilepsije, bipolarni motnje, migrene ali shizofrenije), ali če jemljete zdravila proti strjevanju krvi, kot je varfarin.

Zdravnik bo presodil, ali naj uporabljate zdravilo TIENAM v kombinaciji s temi zdravili.

Nosečnost in dojenje

Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči ali nameravate zanositi, preden prejmete zdravilo TIENAM. Zdravilo TIENAM pri nosečnicah ni raziskano. Zdravila TIENAM se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če zdravnik presodi, da možna korist upravičuje možno tveganje za plod.

Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti, preden dobite zdravilo TIENAM. Majhna količina tega zdravila lahko pride v mleko in lahko vpliva na otroka. Zato bo zdravnik presodil, ali naj med obdobjem dojenja prejmete zdravilo TIENAM.

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

S tem zdravilom je povezanih nekaj neželenih učinkov (kot so videnje, slišanje ali občutenje stvari, ki jih ni, omotica, zaspanost in vrtoglavica), ki lahko pri nekaterih bolnikih poslabšajo njihovo sposobnost upravljanja vozil in strojev (glejte poglavje 4).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila TIENAM

Zdravilo vsebuje približno 1,6 mEq natrija (približno 37,6 mg) na 500-mg odmerkih. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z omejitvijo natrija.

3. KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO TIENAM

Zdravilo TIENAM bo pripravil in vam ga bo dal zdravnik ali drug zdravstveni delavec. Zdravnik bo določil, koliko zdravila TIENAM potrebujete.

Odrasli in mladostniki

Običajen odmerek zdravila TIENAM za odrasle in mladostnike je 500 mg/500 mg na vsakih 6 ur ali 1.000 mg/1.000 mg na vsakih 6 ali 8 ur. Če imate težave z ledvicami ali tehtate manj kot 70 kg, vam bo zdravnik odmerek morda zmanjšal.

Otroci

Običajen odmerek za otroke, stare eno leto ali več, je 15/15 ali 25/25 mg/kg/odmerek na vsakih 6 ur. Zdravila TIENAM ni priporočljivo uporabljati pri otrocih, mlajših od enega leta, in pri otrocih, ki imajo težave z ledvicami.

Način uporabe

Zdravilo TIENAM se daje intravensko (v veno), in sicer v 20 do 30 minutah pri odmerkih ≤ 500 mg/500 mg in v 40-60 minutah pri odmerkih > 500 mg/500 mg.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila TIENAM, kot bi smeli

Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo napade krčev, zmedenost, tresenje, siljenje na bruhanje, bruhanje, nizek krvni tlak in počasen srčni utrip. Če vas skrbi, da ste dobili preveč zdravila TIENAM, to nemudoma povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo TIENAM

Če vas skrbi, da niste dobili odmerka zdravila, to nemudoma povejte zdravniku ali drugemu zdravstvenemu delavcu.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo TIENAM

Ne prenehajte uporabljati zdravila TIENAM, dokler vam tega ne naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom .

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Kot vsa zdravila ima lahko tudi zdravilo TIENAM neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogostnost možnih spodaj navedenih neželenih učinkov je opredeljena po naslednjem dogovoru:

- zelo pogosti: pojavijo se pri več kot 1 od 10 bolnikov
- pogosti: pojavi se pri 1 do 10 bolnikov od 100 bolnikov
- občasni: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 1.000 bolnikov
- redki: pojavijo se pri 1 do 10 bolnikov od 10.000 bolnikov
- zelo redki: pojavijo se pri manj kot 1 od 10.000 bolnikov
- ni znano: pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Pogosti

- siljenje na bruhanje, bruhanje, driska; siljenje na bruhanje in bruhanje sta pogostejša pri bolnikih z majhnim številom belih krvnih celic
- oteklost in pordelost vzdolž vene, ki je izredno občutljiva na dotik
- izpuščaj
- nenormalno delovanje jeter, ki ga pokažejo preiskave krvi
- povečanje števila nekaterih belih krvnih celic

Občasni

- lokalna pordelost kože
- lokalna bolečina ali nastanek čvrste bule na mestu injiciranja
- srbenje kože
- koprivnica
- zvišana telesna temperatura
- boleznj krvi, ki prizadenejo celične sestavine krvi in jih po navadi pokažejo preiskave krvi (simptomi so lahko utrujenost, bledica kože in dolgotrajne podplutbe po poškodbi)
- nenormalno delovanje ledvic, jeter in krvi, kar pokažejo preiskave krvi
- tresenje in neobvladljivo trzanje mišic
- napadi krčev
- duševne motnje (kot sta nihanje razpoloženja in prizadeta presoja)
- videnje, slišanje ali občutenje stvari, ki jih ni (halucinacije)
- zmedenost
- omotica, zaspanost
- nizek krvni tlak

Redki

- alergijske reakcije, vključno z izpuščajem, oteklostjo obraza, ustnic, jezika in/ali žrela (s težavami pri dihanju ali požiranju) in/ali nizek krvni tlak; **če se ti neželeni učinki pojavijo med prejemanjem zdravila TIENAM ali potem, je treba dajanje zdravila prekiniti in nemudoma obvestiti zdravnika.**
- luščenje kože (toksična epidermalna nekroliza)
- hude kožne reakcije (Stevens-Johnsonov sindrom in multiformni eritem)
- hud izpuščaj na koži z odstopanjem kože in izpadanjem dlak (eksfoliativni dermatitis)
- glivična okužba (kandidoza)
- obarvanje zob in/ali jezika
- vnetje debelega črevesa s hudo drisko
- motnje okušanja
- nezmožnost jeter za normalno delovanje
- vnetje jeter

- nezmožnost ledvic za normalno delovanje
- sprememba količine urina, sprememba barve urina
- bolezen možganov, mravljinčenje, lokalizirano tresenje
- poslabšanje sluha

Zelo redki

- hudo poslabšanje delovanja jeter zaradi vnetja (fulminantni hepatitis)
- vnetje želodca ali črevesa (gastroenteritis)
- vnetje črevesa s krvavo drisko (hemoragični kolitis)
- rdeč, otekel jezik, čezmerna rast normalnih izrastkov na jeziku, zaradi česar ta dobi dlakast videz, zgaga, vneto žrelo, povečano nastajanje slin
- bolečine v želodcu
- vrtoglavica, glavobol
- zvonjenje v ušesih (tinitus)
- bolečine v več sklepih, šibkost
- neredno bitje srca, močno ali hitro bitje srca
- nelagodje v prsih, težko dihanje, nenormalno hitro ali površno dihanje, bolečine v zgornjem delu hrbtenice
- zardevanje, modrikasto obarvanje obraza in ustnic, spremembe v povrhnji zgradbi kože, čezmerno znojenje
- srbenje spolovila pri ženskah
- spremembe števila krvnih celic
- poslabšanje redke bolezni, povezane s šibkostjo mišic (poslabšanje miastenije gravis)

Če katerikoli neželeni učinek postane resen ali če opazite katerikoli neželeni učinek, ki ni omenjen v tem navodilu, obvestite svojega zdravnika ali farmacevta.

5. SHRANJEVANJE ZDRAVILA TIENAM

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Zdravila TIENAM ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na vsebniku. Datum izteka roka uporabnosti se nanaša na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Po pripravi:

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

Pripravljene raztopine ne zamrzujte.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. DODATNE INFORMACIJE

Kaj vsebuje zdravilo TIENAM

- Zdravilni učinkovini sta imipenem in cilastatin. Ena viala vsebuje 500 mg imipenema v obliki imipenem monohidrata in 500 mg cilastatina v obliki natrijevega cilastatinata.
- Pomožna snov je natrijev hidrogenkarbonat.

Izgled zdravila TIENAM in vsebina pakiranja

Zdravilo TIENAM je bel do svetlorumen prašek za raztopino za infundiranje v stekleni viali. Velikosti pakiranj: 1, 10 ali 25 vial. Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet in izdelovalec

[Glejte Dodatek I – izpolni država članica]

To zdravilo je odobreno v državah članicah EGP pod naslednjimi imeni:

Avstrija: Zienam
Belgija: Tienam
Bolgarija: Tienam
Češka: Tienam i.v.
Estonija: TIENAM I.V.
Finska: TIENAM
Francija: TIENAM
Nemčija: ZIENAM
Grčija: Primaxin
Madžarska: Tienam
Islandija: Tienam
Irska: Primaxin IV
Italija: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Latvija: TIENAM I.V.
Litva: TIENAM I.V.
Luksemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nizozemska: TIENAM I.V.
Norveška: Tienam
Poljska: TIENAM
Portugalska: Tienam IV
Romunija: TIENAM IV
Slovaška: TIENAM i.v.
Slovenija: CONET
Španija: TIENAM IV
Švedska: Tienam
Velika Britanija: Primaxin IV

Navodilo je bilo odobreno {MM/LLLL}.

[Izpolni država članica]

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Vsaka viala je samo za enkratno uporabo.

Priprava

Vsebino ene viala je treba prenesti v 100 ml ustrezne raztopine za infundiranje (glejte: **Inkompatibilnost in Po pripravi**): 0,9 % raztopino natrijevega klorida. V izjemnih primerih, v katerih se zaradi kliničnih razlogov 0,9 % raztopine natrijevega klorida ne more uporabiti, lahko namesto nje uporabite 5 % raztopino glukoze.

Predlagani postopek je, da v vialo dodate približno 10 ml ustrezne raztopine za infundiranje. Dobro pretresite in nastalo mešanico prenesite v vsebnik z raztopino za infundiranje.

OPOZORILO: MEŠANICA NI NAMENJENA ZA NEPOSREDNO INFUNDIRANJE!

Ponovite z dodatnimi 10 ml raztopine za infundiranje, da boste zagotovili popoln prenos vsebine viala v raztopino za infundiranje. Nastalo mešanico je treba pretresati, dokler ni bistra.

Koncentracija imipenema in cilastatina v raztopini, pripravljeni po zgoraj opisanem postopku, je približno 5 mg/ml.

Spremembe barve od brezbarvne do rumene ne vplivajo na učinkovitost zdravila.

Inkompatibilnost

Zdravilo je kemično inkompatibilno z laktatom in se ga ne sme pripraviti z vehikli, ki vsebujejo laktat. Lahko pa se ga daje v intravenski sistem, po katerem je infundirana raztopina laktata.

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena pod **Priprava**.

Po pripravi

Razredčene raztopine je treba uporabiti takoj. Časovni interval med začetkom priprave in koncem intravenske infuzije ne sme preseči 2 ur.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.