

Anexo I

Lista dos nomes, formas farmacêuticas, dosagens dos medicamentos, vias de administração, titulares das autorizações de introdução no mercado nos Estados-Membros

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H. Am Euro Platz 2 1120 Wien Austria	Zienam 500 mg Trockensubstanz zur Infusionsbereitung	500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Bélgica	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgium	Tienam 500 mg, poudre pour solution pour perfusion / Tienam Monovial 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Bulgária	Merck Sharp & Dohme Bulgaria EOOD 55, Nikola Vaptzarov Blvd., Expo 2000 Sofia 1407 Bulgária	Tienam 500/500 mg powder for solution for infusion Тиенам 500/500 mg прах за инфузионен разтвор	500/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Republica Checa	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands	Tienam i.v. 500mg /500mg i.v.	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Estónia	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi St 46, 11415 Tallinn Estonia	TIENAM I.V. 500 MG/500 MG	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Finlândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands	TIENAM	500 mg/ 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
França	Merck Sharp & Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour perfusion avec système de transfert pour poche	500 mg/500 mg	Pó para perfusão	Via intravenosa
França	Merck Sharp & Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	TIENAM 250 mg/250 mg, poudre pour perfusion	250 mg/250 mg	Pó para perfusão	Via intravenosa

França	Merck Sharp & Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	TIENAM 500 mg/500 mg, poudre pour perfusion	500 mg/500 mg	Pó para perfusão	Via intravenosa
França	Merck Sharp & Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 França	TIENAM 500 mg/500 mg, poudre et solution pour usage parentéral (IM)	500 mg/500 mg	Pó para suspensão para uso parentérico (IM)	Via intramuscular
Alemanha	MSD SHARP & DOHME GMBH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	ZIENAM ^o 500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Grécia	Vianex S.A Tatoiou str. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Greece	Primaxin DR.PD.INJ (500+500)mg/Vial (IV)	500 mg	Pó seco para uso injectável	Via intravenosa
Grécia	Vianex S.A Tatoiou str. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Greece	Primaxin DR.PD.INJ (250+250mg/Vial (IV)	250mg	Pó seco para uso injectável	Via intravenosa
Hungria	MSD Hungary Ltd. 1123 Budapest, Alkotás u. 50. Hungary	Tienam	500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa
Islândia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O.Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	Tienam	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa

Irlanda	Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited Pelham House South County Business Park Leopardstown Dublin 18 Ireland	Primaxin IV 500mg/500mg Powder for Solution for Infusion	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa
Itália	Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma Itália	TIENAM (20 ml)	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa
Itália	Merck Sharp & Dohme (Itália) S.p.A Via Vitorchiano, 151 - 00189 Roma Itália	IMIPEM (20 ml)	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa
Itália	Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A, Viale Shakespeare, 47 00144 Roma Itália	TENACID (20 ml)	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Perfusão intravenosa
Letónia	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija", Skanstes 13, Riga, LV-1013 Latvia	TIENAM I.V.	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Lituânia	Merck Sharp & Dohme, UAB, Kęstučio 59/27, LT-08124 Vilnius Lithuania	TIENAM I.V.	500 mg + 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Luxemburgo	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Bruxelles Belgium	Tienam 500 mg, poudre pour solution pour perfusion / Tienam Monovial 500 mg, poudre pour solution pour perfusion	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa

Malta	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Primaxin IV 500mg Injection	500mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa
Holanda	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 2031 BN Haarlem The Netherlands	Tiënam I.V.	250 mg and 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Noruega	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, P.O.Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	Tienam	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Polónia	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warszawa Poland	TIENAM	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. BOX 214 Porto Salvo 2770-192 Paço de Arcos Portugal	Tienam IV	500 mg / 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Roméia	Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L. Bucharest Business Park, Șos. București-Ploiești Nr.1A, Clădirea C1, Etaj 3, Sector 1, București Romania	TIENAM I.V., pulbere pentru soluție perfuzabilă	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Eslováquia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem P.O. Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	TIENAM i.v.	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa

Eslovénia	Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska cesta 140, 1000 Ljubljana, Slovenia	CONET 500 mg/500 mg prašek za raztopino za infundiranje	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Espanha	Merck Sharp & Dohme de España, S.A. C/ Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	TIENAM I.V. 500 mg powder for solution for infusion	500 mg/500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Suécia	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Haarlem, P.O.Box 581, 2003 PC Haarlem The Netherlands	Tienam	500 mg/ 500 mg	Pó para solução injectável	Via intravenosa
Reino Unido	Merck Sharp & Dohme Limited, Hertford Road, Hoddesdon, Herts, EN11 9BU United Kingdom	PrimaxinIV 500mg Injection	500mg	Pó para concentrado para solução para perfusão	Via intravenosa

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo apresentados pela Agência Europeia de Medicamentos

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Tienam e nomes associados (ver Anexo I)

Em Maio de 2009, foi desencadeado um procedimento previsto no artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente ao medicamento Tienam e nomes associados. Durante o procedimento, o CHMP convocou uma reunião do Grupo de Redacção. O Tienam é um agente antibacteriano de largo espectro que pertence ao grupo dos carbapenemes e consiste numa associação fixa (proporção 1:1) de imipenem (um antibiótico derivado da tienamicina do grupo dos carbapenemes) e cilastatina (um inibidor da desidropeptidase I, uma enzima renal que metaboliza e inactiva o imipenem). O imipenem tem actividade contra uma ampla gama de bactérias, incluindo cocos aeróbicos Gram-positivos, bacilos aeróbicos Gram-positivos, bactérias aeróbicas Gram-negativas e bactérias anaeróbicas. Foram discutidas, em particular, quatro indicações divergentes (i.e. infecções ginecológicas, septicemia, infecções ósseas e articulares e endocardite) e a utilização em doentes pediátricos com idade inferior a 3 anos. O Tienam foi aprovado na UE em 1985 e encontra-se actualmente autorizado em 28 países europeus (Noruega, Islândia e todos os países da UE com excepção da Dinamarca). O Tienam encontra-se aprovado como formulação para administração intravenosa (IV): pó para solução para perfusão, 250 mg/250 mg e 500 mg/500 mg.

Secção 4.1 - Indicações terapêuticas

4.1.1 Infecções intra-abdominais

O CHMP considerou que os dados fornecidos pelo titular da AIM incluíam evidências suficientes de que o imipenem/cilastatina é eficaz, na maioria dos estudos, no tratamento de infecções intra-abdominais complicadas incluindo, p. ex., abscessos intra-abdominais, peritonite, apendicite complicada, empiema da vesícula biliar. O CHMP tomou igualmente conhecimento da informação adicional na forma de resumos ou publicações curtas, tendo considerado que a indicação relativa a infecções intra-abdominais complicadas estava fundamentada. Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

"infecções intra-abdominais complicadas"

4.1.2 Infecções das vias respiratórias inferiores

O CHMP notou a indicação proposta "infecções das vias respiratórias inferiores", mas considerou que era não específica e que, por conseguinte, já não podia ser considerada apropriada no âmbito da Norma orientadora sobre agentes antibacterianos. O titular da AIM discutiu várias indicações específicas, incluindo pneumonia adquirida na comunidade (PAC), fibrose quística, pneumonia nosocomial ou pneumonia associada a ventilador. Em conclusão, o CHMP adoptou as seguintes indicações harmonizadas:

"pneumonia grave, incluindo pneumonia adquirida em ambiente hospitalar e pneumonia associada a ventilador"

4.1.3 Infecções ginecológicas

O CHMP notou a indicação proposta "infecções ginecológicas", mas observou que a discussão da documentação disponível se focava principalmente nas infecções durante e após o parto. O titular da AIM reconheceu que o espectro do imipenem/cilastatina não abrange *Chlamydia trachomatis* e que não existem evidências suficientes que demonstrem que *Neisseria gonorrhoeae* é um alvo adequado da terapêutica com este agente. Apesar de os dados que apoiam esta indicação serem limitados, o CHMP considerou aceitável a seguinte indicação harmonizada:

"infecções durante e após o parto"

4.1.4 Septicemia

O CHMP notou a indicação proposta "septicemia", mas teceu uma observação acerca dos dados de ensaios clínicos limitados e antigos que se encontram disponíveis. Não existiam ensaios clínicos úteis controlados com um medicamento de comparação conduzidos e publicados na literatura científica revista por outros especialistas entre 2000 e 2010 relativamente a esta indicação, e os estudos

epidemiológicos tinham uma qualidade questionável e não eram suficientemente informativos, em particular no que respeita às dosagens de imipenem/cilastatina utilizadas. No entanto, o CHMP reconheceu que as taxas de cura clínica elevadas foram notificadas num grande número de doentes com bacteremia associada às indicações aprovadas. Em conclusão, com base nos dados apresentados, o CHMP considerou a indicação aceitável e adoptou a seguinte indicação harmonizada:

"O Tienam pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana."

4.1.5 Infecções genitourinárias

O CHMP notou a indicação proposta "infecções genitourinárias", mas afirmou que o imipenem/cilastatina apenas deve ser utilizado em infecções bacterianas graves que se suspeite serem devidas ou sejam devidas a agentes patogénicos resistentes a outros antibióticos beta-lactâmicos e sejam susceptíveis ao imipenem/cilastatina. Além disso, o termo "infecções do tracto genitourinário" foi considerado obsoleto. Apesar de a maioria dos estudos serem desactualizados e/ou de fraca qualidade, o CHMP considerou que se justificava uma indicação restrita tendo, em conclusão, adoptado a seguinte indicação harmonizada:

"infecções complicadas do tracto urinário"

4.1.6 Infecções ósseas e articulares

O CHMP notou a indicação proposta "infecções ósseas e articulares", mas considerou que os dados submetidos eram insuficientes. O CHMP avaliou igualmente os dados limitados de fontes bibliográficas, tendo concluído que a indicação alargada reivindicada no tratamento de infecções ósseas e articulares não podia ser apoiada. O CHMP discutiu igualmente a possibilidade de limitar a indicação a "osteomielite". No entanto, não existiam dados suficientes para justificar esta indicação. Além disso, a potencial falha da terapêutica com Tienam poderia resultar em intervenções cirúrgicas ou amputações, as quais devem ser consideradas resultados adversos graves. Em conclusão, o CHMP considerou que esta indicação não era consubstanciada de forma adequada, tendo por conseguinte eliminado a indicação.

4.1.7 Infecções da pele e dos tecidos moles

O CHMP notou a indicação proposta "infecções da pele e dos tecidos moles" (IPTM). Estas infecções são principalmente causadas por bactérias Gram-positivas, sendo *S. aureus* a mais importante. O imipenem/cilastatina não é considerado o melhor agente antiestafilococos, dado que outros agentes como as penicilinas semi-sintéticas são, em geral, considerados mais eficazes. Além disso, o imipenem/cilastatina não tem actividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), pelo que não se considera que seja um antibiótico apropriado para o tratamento empírico de IPTM causadas por estafilococos, uma vez que o risco de seleccionar MRSA é bastante elevado. O CHMP notou e avaliou os dados disponíveis de ensaios clínicos e publicações que demonstravam que o imipenem/cilastatina é eficaz e bem tolerado no tratamento de "infecções complicadas da pele e dos tecidos moles". Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

"infecções complicadas da pele e dos tecidos moles"

4.1.8 Endocardite

O CHMP notou a indicação proposta "endocardite" mas considerou que a indicação reivindicada no tratamento de endocardite não era consubstanciada de forma suficiente. Os dados apresentados são muito escassos e o imipenem/cilastatina não é considerado um dos agentes mais eficazes contra estafilococos, sabendo-se que os estafilococos resistentes à meticilina são resistentes ao imipenem/cilastatina. Além do mais, o uso de imipenem na gestão de qualquer tipo de endocardite não foi referido na Norma orientadora da UE sobre endocardite de 2004. Por conseguinte, o CHMP não considerou que o imipenem/cilastatina seja um antibiótico apropriado para o tratamento empírico desta infecção potencialmente fatal, dado que o risco de seleccionar MRSA é especialmente elevado. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

4.1.9 Profilaxia

O CHMP notou a indicação proposta "prevenção de determinadas infecções pós-operatórias em doentes sujeitos a procedimentos cirúrgicos contaminados ou potencialmente contaminados ou quando a

ocorrência de infecção pós-operatória poderá ser considerada especialmente grave” e os dados fornecidos para apoiar a indicação, incluindo vários estudos publicados que avaliaram o imipenem ou o imipenem/cilastatina como terapêutica antibiótica profilática na prevenção de infecções pós-cirúrgicas em resultado de intervenções cirúrgicas coloreticais, apendicectomia e escleroterapia endoscópica. O CHMP considerou que o imipenem/cilastatina é um antibiótico de largo espectro que deve ser utilizado no tratamento de infecções graves/potencialmente fatais acompanhadas por resistência microbiana e/ou quando a resistência microbiana esteja demonstrada. A utilização profilática injustificada e não consubstanciada não é aceitável. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

4.1.10 Gestão de infecções bacterianas em doentes com neutropenia febril

O CHMP notou que, em geral, embora não fossem de grande qualidade, foram submetidos estudos em dupla ocultação em conjunto com dados de um número substancial de estudos comparativos aleatorizados abertos, e concluiu que o imipenem/cilastatina parece ser adequado para a gestão de doentes neutropénicos. A questão da ocorrência de convulsões durante a terapia com imipenem/cilastatina em doentes pediátricos com malignidades sistémicas foi igualmente discutida, e o CHMP ficou tranquilizado com a ausência de evidências que apoiem o aumento do risco de convulsões nesta população. Em conclusão, o CHMP adoptou a seguinte indicação harmonizada:

“O Tienam pode ser utilizado na gestão de casos de doentes neutropénicos com febre que se suspeite dever-se a uma infecção bacteriana.”

4.1.11 Infecções mistas

O CHMP notou a indicação proposta “infecções mistas”, mas considerou que esta redacção não se encontra em conformidade com as normas orientadoras actuais sobre agentes antimicrobianos e as recentes decisões regulamentares europeias, que exigem que o local da infecção seja especificado. Por conseguinte, o CHMP eliminou a indicação.

4.1.12 Não indicação para o tratamento de meningite

O CHMP não considerou que esta fosse uma indicação e retirou a informação da secção 4.1.

4.1.13 Utilização pediátrica

O CHMP avaliou os dados disponíveis relativos à utilização em crianças, em particular tendo em consideração 2 estudos pediátricos de eficácia/segurança de grande dimensão (*Paediatric Study 1 e Paediatric Study 2/3*) e a literatura médica disponível revista por outros especialistas. A eficácia clínica geral do imipenem/cilastatina era elevada e possível de avaliar nos doentes, e a dosagem utilizada era eficaz e segura. O titular da AIM forneceu um resumo por categorias dos doentes integrados nos estudos, de acordo com grupos etários, de modo a proporcionar uma base para a discussão sobre a necessidade de limitar o uso de imipenem/cilastatina a crianças com mais de 1 ano de idade, por motivos de segurança. O titular da AIM forneceu uma revisão cumulativa de notificações de eventos adversos recebidas em relação ao uso de imipenem/cilastatina em doentes pediátricos entre os 3 meses e os 3 anos de idade, identificando um total de 163 eventos em 82 notificações. O CHMP considerou que a frequência de convulsões na população pediátrica < 1 ano era inaceitavelmente elevada e que este risco era confirmado pelas notificações espontâneas de eventos adversos. Por conseguinte, o CHMP considerou que o perfil de benefício-risco do imipenem/cilastatina em crianças com menos de 1 ano de idade é negativo, tendo introduzido uma declaração de que os dados clínicos são insuficientes para recomendar a dosagem em crianças com menos de 1 ano de idade. No que se refere à segurança, o CHMP considerou que a documentação disponível suporta um perfil de segurança do imipenem/cilastatina em crianças semelhante ao dos adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e adolescentes

O CHMP considerou que, à luz dos dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos actuais, uma dose padrão de 500 mg de 6 em 6 horas ou 1 g de 8 em 8 horas pode ser aceite, desde que seja introduzida uma recomendação no RCM que indique que, no caso de infecções que se suspeite ou que sejam causadas por organismos menos susceptíveis (p. ex. *P. aeruginosa*) e no caso de infecções muito graves (p. ex. doentes neutropénicos com febre), se deve utilizar a dosagem de 1000 mg q.i.d.

Doentes pediátricos com mais de 1 ano de idade

O CHMP considerou que, à luz dos dados clínicos e farmacocinéticos/farmacodinâmicos actuais, no caso de doentes pediátricos com idade igual ou superior a um ano de idade, é recomendada a dose padrão de 15 ou 25 mg/kg/dose administrada de 6 em 6 horas. Foi fornecido aconselhamento aos médicos relativamente a infecções que se suspeite ou que sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (p. ex. *Pseudomonas aeruginosa*) e infecções muito graves (p. ex. doentes neutropénicos com febre), recomendando o tratamento com 25 mg/kg de 6 em 6 horas.

População idosa

Com base na informação dos estudos submetidos, o CHMP considerou que não era necessário o ajuste da dose em doentes idosos, excepto nos casos de insuficiência renal moderada a grave.

Doses \geq 4 gm/dia

O CHMP solicitou ao titular da AIM que executasse uma análise relevante da segurança em relação aos diferentes níveis de dosagem, de modo a confirmar que a razão para a não recomendação da dose mais elevada de 1 g de 6 em 6 horas em várias indicações não era motivada por aspectos de segurança. O CHMP verificou que não foram observadas novas questões de segurança nem um aumento das RAM com a utilização de doses de imipenem/cilastatina \geq 4 gm/dia, em comparação com doses $<$ 4 gm/dia, com base na revisão de dados de ensaios clínicos, na média móvel ponderada (WMA) original, dados de segurança pós-comercialização (PMS) e na literatura.

O CHMP eliminou ainda as doses baixas de 250 mg de 6 em 6 horas, dado que as infecções ligeiras não devem ser tratadas com imipenem/cilastatina. Em conclusão, o CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a secção 4.2, incluindo as seguintes recomendações de dosagem:

"Adultos e adolescentes

Para doentes com função renal normal (clearance de creatinina $>$ 70 ml/min/1,73 m²), os regimes de dosagem recomendados são:

500 mg de 6 em 6 horas OU

1000 mg de 8 em 8 horas OU de 6 em 6 horas

*Recomenda-se que as infecções que se suspeite ou que se prove sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e as infecções muito graves (p. ex. em doentes neutropénicos com febre) sejam tratadas com 1000 mg de 6 em 6 horas.*

A dose máxima diária não deverá exceder os 4000 mg/dia.

População pediátrica \geq 1 ano de idade

Em doentes pediátricos \geq 1 ano de idade, a dose recomendada é de 15 ou 25 mg/kg/dose administrada de 6 em 6 horas.

*Recomenda-se que as infecções que se suspeite ou que se prove sejam devidas a espécies de bactérias menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e as infecções muito graves (p. ex. em doentes neutropénicos com febre) sejam tratadas com 25 mg/kg de 6 em 6 horas.*

População pediátrica $<$ 1 ano de idade

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar a dosagem em crianças com menos de 1 ano de idade."

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

O CHMP notou a proposta do titular da AIM para esta secção e fez várias revisões. O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para a secção 4.4 e, em particular, incluiu a seguinte afirmação relativa à susceptibilidade limitada de agentes patogénicos específicos e ao uso concomitante de um agente anti-MRSA apropriado ou de um aminoglicósido:

"O espectro antibacteriano do imipenem/cilastatina deve ser tido em consideração, especialmente em doenças potencialmente fatais, antes do início de qualquer tratamento empírico. Além disso, devido à susceptibilidade limitada ao imipenem/cilastatina de agentes patogénicos específicos associados, por exemplo, a infecções bacterianas da pele e dos tecidos moles, deverá agir-se com prudência. A utilização de imipenem/cilastatina não é adequada para o tratamento destas infecções, a não ser que o agente patogénico já se encontre documentado e se saiba ser susceptível, ou que se suspeite

fortemente que o(s) agente(s) patogénico(s) mais provável(is) é(são) adequado(s) para tratamento. Poderá ser indicada a utilização concomitante de um agente anti-MRSA adequado, quando se suspeite ou se tenha provado que uma infecção por MRSA está envolvida, nas indicações aprovadas. Poderá ser indicada a utilização concomitante de um aminoglicósido, quando se suspeite ou se tenha provado que uma infecção por Pseudomonas aeruginosa está envolvida, nas indicações aprovadas (ver secção 4.1).”

Secções 4.3 – Contra-indicações, 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interacção, 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento, 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas, 4.8 – Efeitos indesejáveis, 4.9 – Sobredosagem, 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas, 5.2 – Propriedades farmacocinéticas e 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O CHMP adoptou uma redacção harmonizada para estas secções.

SECÇÃO 6 – INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

Nas secções 6.3 e 6.6, foi adicionada uma advertência que refere que as soluções diluídas devem ser utilizadas imediatamente e que o intervalo entre o início da reconstituição e o final da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas. Adicionalmente, as soluções recomendadas foram especificadas como sendo solução de cloreto de sódio a 0,9 % em água para injectáveis, enquanto que o uso de glucose a 5 % foi restringido a circunstâncias excepcionais em que uma solução de cloreto de sódio a 0,9 % não possa ser utilizada por motivos clínicos.

Fundamentos para a alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo

Considerando que

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo,
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares da autorização de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado para as quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Tienam e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo III

Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

Nota: Este RCM, rotulagem e folheto informativo constituem a versão válida na altura da decisão da Comissão.

Na sequência da decisão da Comissão, as autoridades competentes do Estado-Membro, em ligação com o Estado-Membro de referência, irão actualizar a informação sobre o medicamento, conforme requerido. Por conseguinte, este RCM, rotulagem e folheto informativo poderão não representar, necessariamente, o texto actual.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

TIENAM IV e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg + 500 mg Pó para solução para perfusão

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injectáveis contém imipenem mono-hidratado, equivalente a 500 mg de imipenem anidro e cilastatina sódica, equivalente a 500 mg de cilastatina.

Cada frasco para injectáveis contém bicarbonato de sódio, equivalente a aproximadamente 1,6 mEq de sódio (aproximadamente 37,6 mg).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução para perfusão.

Pó branco a amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

TIENAM IV está indicado no tratamento das seguintes infecções em adultos e crianças com 1 ano de idade ou mais (ver secções 4.4 e 5.1):

- Infecções intra-abdominais complicadas;
- Pneumonia grave incluindo pneumonia hospitalar e associada à ventilação;
- Infecções intra- e pós-parto
- Infecções complicadas do tracto urinário;
- Infecções complicadas da pele e dos tecidos moles.

TIENAM IV pode ser usado no tratamento de doentes neutropénicos com febre, que se suspeite ser devida a infecção bacteriana.

Tratamento de doentes com bacteriemia que ocorre em associação com, ou que se suspeita estar associada a alguma das infecções listadas anteriormente.

Deve ter-se em consideração as normas orientadoras oficiais sobre o uso apropriado de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

As recomendações posológicas para o TIENAM IV representam a quantidade de imipenem/cilastatina a ser administrada.

A dose diária de TIENAM IV deve ser determinada com base no tipo e gravidade da infecção, no agente patogénico isolado, na função renal e no peso corporal do doente (ver também secção 4.4 e 5.1).

Adultos e adolescentes

Para doentes com função renal normal (depuração da creatinina >70 ml/min/1,73 m²), a posologia recomendada é a seguinte:

500 mg/500 mg cada 6 horas OU

1000 mg/1000 mg cada 8 horas OU cada 6 horas

Recomenda-se que infecções provocadas ou que se suspeite serem provocadas por espécies bacterianas menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecções muito graves (por exemplo em doente neutropénicos com febre) sejam tratadas com 1000 mg/1000 mg administrados a cada 6 horas.

A redução da dose é necessária quando:

- depuração da creatinina é ≤ 70 ml/min/1,73 m² (ver Tabela 1) ou,

- peso corporal é < 70 kg. A dose proporcional para doentes < 70 kg seria calculada usando a seguinte fórmula:

$$\frac{\text{Peso corporal real (Kg)} \times \text{dose padrão}}{70 \text{ (Kg)}}$$

A dose máxima diária total não deve exceder 4000 mg/4000 mg por dia.

Compromisso renal

Para determinar a redução da posologia para os adultos com compromisso renal:

1. Deve ser seleccionada a dose diária total (2000/2000, 3000/3000 ou 4000/4000 mg) que seria adequada para doentes com função renal normal.
2. Com base na Tabela 1, é seleccionada a redução apropriada do regime posológico, de acordo com os valores de depuração da creatinina do doente. Para tempos de perfusão ver Modo de administração.

Tabela 1: Posologia reduzida para adultos com compromisso da função renal e peso corporal ≥ 70 Kg *

Dose diária total para doentes com função renal normal (mg/dia)	Depuração da creatinina (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	Dose em mg (intervalo em horas)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (8)	500/500 (12)**

* Para doentes com peso corporal < 70 kg, deve proceder-se a uma redução adicional proporcional da posologia administrada. A dose proporcional para doentes < 70 kg seria calculada dividindo o peso corporal real do doente (em Kg) por 70 Kg e multiplicando pela respectiva dose recomendada na Tabela 1.

** Quando se utilizam doses de 500 mg/500 mg em doentes com valores de depuração da creatinina de 6-20 ml/min/1,73 m², pode haver um risco aumentado de desenvolver crises/convulsões.

Doentes com depuração da creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Estes doentes não devem receber TIENAM IV, a não ser que seja instituída hemodiálise no prazo de 48 horas.

Doentes em hemodiálise

Quando se tratam doentes com valores de depuração da creatinina ≤ 5 ml/min/1,73 m², submetidos a hemodiálise, devem seguir-se as recomendações posológicas para os doentes com valores de depuração da creatinina de 6 a 20 ml/min/1,73 m² (ver Tabela 1).

Tanto o imipenem como a cilastatina são removidos de circulação durante a hemodiálise. O doente deverá receber TIENAM IV após a hemodiálise, e em intervalos de 12 em 12 horas, a contar do fim dessa sessão de hemodiálise. Os doentes em diálise devem ser cuidadosamente vigiados, sobretudo os que têm antecedentes de doença do sistema nervoso central (SNC); para doentes a fazer hemodiálise, TIENAM IV é apenas recomendado se os benefícios da terapêutica forem superiores ao potencial risco de desenvolver crises/convulsões (ver secção 4.4).

Actualmente, não há dados que permitam recomendar TIENAM IV em doentes submetidos a diálise peritoneal.

Afecção hepática

Para doentes com afecção da função hepática, não é recomendado qualquer ajuste de dose (ver secção 5.2).

Doentes idosos

Não é necessário qualquer ajuste de dose para doentes idosos com função renal normal (ver secção 5.2)

Doentes pediátricos com idade ≥ 1 ano

Para doentes pediátricos com idade ≥ 1 ano, a dose recomendada é 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose, administrada de 6 em 6 horas.

Recomenda-se que infecções provocadas ou que se suspeite serem provocadas por espécies bacterianas menos susceptíveis (tais como *Pseudomonas aeruginosa*) e infecções muito graves (por exemplo em doente neutropénicos com febre) sejam tratadas com 25/25 mg/Kg administrados a cada 6 horas.

População pediátrica com idade < 1 ano

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar uma posologia para crianças com menos de 1 ano de idade.

População pediátrica com compromisso renal

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar uma posologia para crianças com compromisso renal (creatinina sérica > 2 mg/dl). Ver secção 4.4.

Modo de administração

TIENAM tem de ser reconstituído e posteriormente diluído (ver secções 6.2, 6.3 e 6.6), antes de ser administrado. Cada dose de ≤ 500 mg/500 mg deve ser administrada por perfusão intravenosa durante 20 a 30 minutos. Cada dose > 500 mg/500 mg deve ser perfundida durante 40 a 60 minutos. Em doentes que desenvolvam náusea durante a perfusão, a velocidade de perfusão pode ser reduzida.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade às substâncias activas ou a qualquer um dos excipientes.
- Hipersensibilidade a qualquer outro agente bacteriano carbapenem.
- Hipersensibilidade grave (por exemplo reacções anafiláticas, reacção cutânea grave) a qualquer outro antibiótico beta-lactâmico (por exemplo penicilinas ou cefalosporinas).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Gerais

Ao seleccionar-se imipenem/cilastatina para tratamento de um doente deve considerar-se a adequação da utilização de um carbapenem tendo em conta factores como a gravidade da infecção, a prevalência de resistência a outros antibióticos adequados e o risco de se seleccionar este antibiótico para bactérias resistentes a antibióticos carbapenemes.

Hipersensibilidade

Têm sido notificadas reacções de hipersensibilidade graves e ocasionalmente fatais (anafilaxia) em doentes em tratamento com antibióticos beta-lactâmicos. Estas reacções têm mais probabilidade de ocorrer em indivíduos com história de sensibilidade a vários alérgenos. Antes de se iniciar a terapêutica com TIENAM IV, deve ser feito um cuidadoso questionário sobre anteriores reacções de hipersensibilidade a carbapenemes, penicilinas, cefalosporinas, outros antibióticos beta-lactâmicos e outros alérgenos (ver secção 4.3). Se ocorrer uma reacção alérgica ao TIENAM IV, deve suspender-se o medicamento imediatamente. **Reacções anafiláticas requerem tratamento imediato de emergência.**

Hepático

A função hepática deve ser cuidadosamente monitorizada durante o tratamento com imipenem/cilastatina devido ao risco de toxicidade hepática (tal como aumento das transaminases, insuficiência hepática e hepatite fulminante).

Utilização em doentes com doença do fígado: doentes com afecções hepáticas pré-existentes devem ter a função hepática monitorizada durante o tratamento com imipenem/cilastatina. Não é necessário ajuste da dose (ver secção 4.2).

Hematologia

Durante o tratamento com imipenem/cilastatina pode surgir um resultado positivo directo ou indirecto no teste Coombs.

Espectro antibacteriano

Deve ter-se em consideração o espectro antibacteriano do imipenem/cilastatina, especialmente em situações de risco de vida, antes de se instituir tratamento empírico. Além disso, devido à susceptibilidade limitada de agentes patogénicos específicos ao imipenem/cilastatina, associados por exemplo a infecções bacterianas na pele e nos tecidos moles, a prescrição deve ser encarada com precaução. O uso de imipenem/cilastatina não é adequado para tratamento deste tipo de infecções, a menos que, o agente patogénico esteja documentado e haja evidência de que é susceptível, ou uma elevada suspeita que o patogénico mais provável é susceptível ao tratamento. O uso de um agente anti-MRSA apropriado em associação, poderá ser indicado quando estão ou se suspeita que estejam envolvidas infecções MRSA nas indicações aprovadas. O uso concomitante de um aminoglicosídeo na indicação aprovada, poderá ser indicado quando estão ou se suspeita que estejam envolvidas infecções por *Pseudomonas aeruginosa* (ver secção 4.1).

Interação com ácido valpróico

Não se recomenda o uso concomitante de imipenem/cilastatina e ácido valpróico/ valproato de sódio (ver secção 4.5).

Clostridium difficile

Tem sido notificada colite associada ao uso de antibióticos e colite pseudomembranosa com uso de imipenem/cilastatina e com quase todos os outros antibióticos e pode variar, em gravidade, de ligeira a capaz de por a vida em risco. É importante considerar este diagnóstico em doentes que desenvolvem diarreia durante ou depois do uso de imipenem/cilastatina (ver secção 4.8). Deve considerar-se a suspensão da terapêutica com imipenem/cilastatina e administração de tratamento específico para *Clostridium difficile*. Não devem ser administrados medicamentos que inibam o peristaltismo.

Meningite

TIENAM IV não é recomendado para o tratamento de meningite.

Sistema nervoso central

Têm sido notificadas reacções adversas do SNC, como mioclonias, estados confusionais ou crises/convulsões, especialmente quando as posologias recomendadas, baseadas na função renal e no peso corporal, foram excedidas. Estes efeitos têm sido descritos mais frequentemente em doentes com afecções do SNC (por ex., lesões cerebrais ou história de crises/convulsões) e/ou com a função renal comprometida,

nos quais pode ocorrer acumulação das substâncias administradas. Assim, recomenda-se uma aderência rigorosa aos esquemas posológicos prescritos, especialmente nestes doentes (ver secção 4.2). Deverá manter-se a terapêutica anticonvulsivante em doentes com distúrbios convulsivos conhecidos.

Deve ser dada especial atenção a sintomas neurológicos ou convulsões em crianças com factores de risco conhecidos que contribuam para o desenvolvimento de crises (convulsões), ou em tratamento concomitante com medicamentos que diminuem o limiar convulsivo.

Se ocorrerem tremores focais, mioclonia ou crises/convulsões, os doentes devem ser reavaliados neurologicamente, e deve ser iniciada terapêutica anticonvulsivante, caso esta ainda não esteja instituída. Se os sintomas relacionados com o SNC persistirem, a dose de TIENAM IV deverá ser diminuída ou o medicamento suspenso.

Os doentes com depuração de creatinina ≤ 5 ml/min./1,73 m² não devem receber TIENAM IV, a menos que seja instituída hemodiálise em 48 horas. Só se recomenda TIENAM IV em doentes sob hemodiálise, se os benefícios esperados ultrapassarem o potencial risco de desenvolver crises/convulsões (ver secção 4.2).

Utilização pediátrica

Os dados clínicos são insuficientes para recomendar a utilização de TIENAM IV em crianças com idade inferior a 1 anos ou doentes pediátricos com função renal comprometida (creatinina sérica >2 mg/dl). Ver também acima Sistema Nervoso Central.

TIENAM IV 500 mg/500 mg contém 37,6 mg de sódio (1.6 mEq). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Foram descritas crises/convulsões generalizadas em doentes que receberam ganciclovir e TIENAM IV. Estes medicamentos não devem ser utilizados concomitantemente, a menos que o potencial benefício compense os riscos.

Durante a administração concomitante de ácido valpróico com carbapenemes, têm sido notificadas diminuições nos níveis de ácido valpróico, abaixo do valor terapêutico. Esta diminuição dos níveis de ácido valpróico, pode levar a um controlo inadequado das crises/convulsões; assim, o uso concomitante de imipenem e ácido valpróico/valproato de sódio não é recomendado e devem ser considerados tratamentos antibacterianos ou anticonvulsivantes alternativos (ver secção 4.4).

Anticoagulantes orais

A administração simultânea de antibióticos com varfarina pode aumentar o seu efeito anti-coagulante. Tem sido notificado frequentemente o aumento do efeito anticoagulante de agentes anticoagulantes administrados oralmente, incluindo varfarina em doentes que estão a receber tratamento concomitante com antibióticos. O risco pode variar com a infecção subjacente, idade e estado geral do doente, pelo que a influência do antibiótico para o aumento do INR (*international normalized ratio*) é difícil de determinar. É recomendada a monitorização frequente do INR durante e após a co-administração de antibióticos com agentes anticoagulantes orais.

A administração concomitante de TIENAM IV e probenecida resultou num aumento mínimo dos níveis plasmáticos e da semi-vida plasmática de imipenem. A recuperação urinária de imipenem activo (não metabolizado) diminuiu para cerca de 60% da dose quando TIENAM IV foi administrado com probenecida. A administração concomitante de TIENAM IV e probenecida duplicou o nível plasmático e a semi-vida de cilastatina, mas não teve qualquer efeito na recuperação urinária da cilastatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados do uso de imipenem/cilastatina em mulheres grávidas.

Estudos em macacos fêmea grávidas demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O potencial risco para humanos não é conhecido.

TIENAM IV deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios justificarem o potencial risco para o feto.

Aleitamento

O imipenem e a cilastatina são excretados no leite materno em pequenas quantidades. Pequenas quantidades são absorvidas de ambas as substâncias quando administradas oralmente. Assim, é improvável que durante o aleitamento o lactente seja exposto a quantidades significativas. Se a utilização de TIENAM IV for essencial, o benefício da amamentação para a criança deve ser avaliado contra o possível risco para a criança.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis em relação aos potenciais efeitos do tratamento com imipenem/cilastatina na fertilidade do homem ou da mulher.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. No entanto, existem alguns efeitos indesejáveis (tais como alucinações, tonturas, sonolência e vertigens) associados à utilização deste medicamento que podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Em ensaios clínicos que incluíram 1.723 doentes, tratados com imipenem/cilastatina intravenoso as reacções adversas sistémicas mais frequentemente notificadas, pelo menos possivelmente relacionadas com o tratamento foram náuseas (2,0%), diarreia (1,8%), vômitos (1,5%), erupção cutânea (0,9%), febre (0,5%), hipotensão (0,4%), crises/convulsões (0,4%) (ver secção 4.4), tonturas (0,3%), prurido (0,3%), urticária (0,2%), sonolência (0,2%). De forma semelhante, as reacções adversas locais mais frequentemente notificadas foram flebite/tromboflebite (3,1%), dor no local de injeção (0,7%), eritema no local de injeção (0,4%) e endurecimento venoso (0,2%). São também frequentemente notificados aumentos das transaminases séricas e da fosfatase alcalina.

As reacções adversas seguintes foram notificadas em ensaios clínicos ou durante a experiência pós-comercialização:

Todas as reacções adversas são listadas de acordo com a classe de sistemas de órgãos e frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$), Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), Muito raros ($< 1/10000$) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, os efeitos indesejáveis estão apresentados por ordem decrescente de gravidade.

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Efeito
Infecções e infestações	Raros Muito raros	Colite pseudomembranosa, candidíase Gastroenterite
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes Pouco frequentes	Eosinofilia Pancitopenia, neutropenia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitose
Doenças do sistema imunitário	Raros Muito raros	Agranulocitose Anemia hemolítica, depressão da medula óssea
Perturbações do foro psiquiátrico	Raros Pouco frequentes	Reações anafiláticas Distúrbios psíquicos incluindo alucinações e estados confusionais
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes Raros	Crises/convulsões, mioclonias, tonturas, sonolência Encefalopatia, parestesia, tremor focal, alterações do paladar
Afecções do ouvido e do labirinto	Muito raros Raros	Agravamento da miastenia grave, cefaleia Perda auditiva
Cardiopatias	Muito raros	Vertigens, acufenos
Vasculopatias	Muito raros Frequentes Pouco frequentes	Cianose, taquicardia, palpitações Tromboflebite Hipotensão
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito raros	Rubor Dispneia, hiperventilação, dor faríngea
Doenças gastrointestinais	Frequentes Raros Muito raros	Diarreia, vômitos, náuseas, Náuseas relacionadas com o medicamento e/ou vômitos parecem ocorrer com mais frequência em doentes granulocitopénicos do que em doentes não granulocitopénicos, tratados com TIENAM IV Coloração dentária e/ou da língua Colite hemorrágica, dor abdominal, azia, glossite, hipertrofia das papilas da língua, salivação aumentada
Afecções hepatobiliares	Raros Muito raros	Insuficiência hepática, hepatite Hepatite fulminante
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes Pouco frequentes Raros	Erupção cutânea (por ex. exantematoso) Urticária, prurido Necrólise epidérmica tóxica, angioedema, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, dermatite esfoliativa
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros Muito raros	Hiperidrose, alteração na textura da pele Poliartralgia, dor na coluna torácica

Classe de sistema de órgãos	Frequência	Efeito
Doenças renais e urinárias	Raros	Compromisso renal aguda, oligúria/anúria, poliúria, descoloração da urina (não preocupante e não devendo ser confundida com hematúria) A função de TIENAM IV na alteração da função renal é difícil de determinar, já que os factores que predisõem para azotemia pré-renal ou para o compromisso da função renal, normalmente já estão presentes.
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Muito raros	Prurido vulvar
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pouco frequentes	Febre, dor e endurecimento no local de injeção, eritema no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Muito raros	Desconforto torácico, astenia/fraqueza
	Frequentes	Aumento das transaminases séricas, aumento da fosfatase alcalina sérica
	Pouco frequentes	Teste de Coombs directo positivo, tempo de protrombina aumentado, diminuição da hemoglobina, aumento da bilirrubina sérica, aumento da creatinina sérica, aumento do nível de ureia no sangue

Pediatria (≥ 3 meses de idade)

Em estudos envolvendo 178 doentes pediátricos ≥ 3 meses de idade, as reacções adversas notificadas foram consistentes com as reacções adversas notificadas para adultos.

4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem que podem ocorrer, são consistentes com o perfil de reacções adversas; podem incluir crises/convulsões, estados confusionais, tremores, náuseas, vómitos, hipotensão, bradicardia. Não existe informação específica disponível sobre o tratamento da sobredosagem com TIENAM IV. O imipenem e a cilastatina sódica são hemodialisáveis. No entanto, desconhece-se a utilidade deste procedimento em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.1.4. Medicamentos anti-infecciosos. Antibacterianos. Carbapenemes, código ATC: J01DH51

Modo de acção

TIENAM IV contém duas substâncias activas: imipenem e cilastatina sódica, na proporção de 1:1 por peso.

Imipenem, também conhecido como *N-formimifoyl-thienamycin*, é um derivado semi-sintético da tienamicina, um composto da família produzido pela bactéria filamentosa *Streptomyces cattleya*.

Imipenem exerce a sua actividade bactericida por inibição da síntese da parede celular bacteriana, em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, através da ligação a proteínas de ligação à penicilina (PBPs).

Cilastatina sódica é um inibidor competitivo, reversível e específico da dehidropeptidase I, uma enzima do rim que metaboliza e inactiva o imipenem. Não tem actividade antibacteriana intrínseca e não interfere na actividade antibacteriana do imipenem.

Relação Farmacocinética/Farmacodinâmica (FC/FD)

De forma semelhante a outros agentes antibacterianos beta-lactâmicos, o tempo durante o qual a concentração de imipenem excede o CMI ($T > \text{CMI}$) demonstrou ter a melhor correlação com a eficácia.

Mecanismo de resistência

A resistência ao imipenem pode ser devida ao seguinte:

- diminuição da permeabilidade da membrana externa das bactérias Gram-negativas (devido à diminuição da produção de porinas)
- imipenem pode ser activamente retirado das células através de uma bomba de efluxo;
- afinidade reduzida das PBPs ao imipenem
- imipenem é estável à hidrólise pela maior parte das beta-lactamases, incluindo penicilinas e cefalosporinas produzidas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, com excepção das beta-lactamases hidrolisantes do carbapenem, que são relativamente raras. As espécies resistentes a outros carbapenemes, geralmente expressam resistência cruzada ao imipenem. Não existe resistência cruzada baseada em alvo entre imipenem e agentes das classes das quinolonas, aminoglicosídeos, macrólidos e tetraciclina.

Breakpoints

Os breakpoints de CMIs EUCAST do imipenem para diferenciar agentes patogénicos sensíveis (S) e resistentes (R), são as seguintes (V1.1 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: inferida a partir da sensibilidade à cefoxitina
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: a sensibilidade às betalactamases dos *Streptococcus* beta-hemolíticos dos grupos A, B, C e G inferida a partir da sensibilidade à penicilina
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Outros *streptococci*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *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*: não existe evidência de que a *Neisseria gonorrhoeae* seja um bom alvo para terapêutica com imipenem
- Anaeróbios Gram-positivos: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Anaeróbios Gram-negativos: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Breakpoints não relacionados com a espécie⁵: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

¹ As espécies *Proteus* e *Morganella* são considerados alvos fracos para o imipenem.

² Breakpoints, para *Pseudomonas*, relacionados com terapêuticas frequentes de dose elevada (1g por cada 6 horas).

³ A sensibilidade de *Staphylococci* aos carbapenemes é inferida através da sensibilidade à cefoxitina.

⁴ Estirpes com valores de CMIs acima do breakpoint de sensibilidade são muito raras, ou não foram ainda notificadas. Os testes de identificação e sensibilidade microbiana em qualquer isolado deste tipo, devem ser repetidos, e se o resultado for confirmado, o isolado deve ser enviado para um laboratório de referência. Até existir evidência relativamente à resposta clínica para isolados confirmados com CMIs acima do actual breakpoint considerado resistente, o isolado deve ser notificado como resistente.

⁵ Breakpoints não relacionados com a espécie têm sido determinados com base em dados de FC/FD, e são independentes da distribuição das CMIs de espécies específicas. São para uso apenas em espécies não mencionadas no resumo dos breakpoints específicos para as espécies, ou nas notas de rodapé.

Sensibilidade

A prevalência da resistência adquirida pode variar geograficamente e com o tempo para espécies seleccionadas, e a informação local sobre resistências é importante, particularmente no tratamento de infecções graves. Deve procurar-se aconselhamento especializado quando a prevalência local da resistência é tal que a utilidade do agente, pelo menos nalguns tipos de infecções, é questionável.

Espécies normalmente sensíveis

Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (Meticilina-sensíveis)*

Staphylococcus Coagulase negativa (Meticilina-sensíveis)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Estreptococos do grupo viridans

Aeróbios gram-negativos

Citrobacter freundii

Enterobacter aerogenes

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Moraxella catarrhalis.

Serratia marcescens

Anaeróbios gram-positivos

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Anaeróbios gram-negativos

Bacteroides fragilis

Grupo do *Bacteroides fragilis*

Fusobacterium spp.

Prophyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Espécies para as quais a resistência adquirida pode ser um problema

Aeróbios gram-negativos

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Espécies de resistência inerente

Aeróbios gram-positivos

Enterococcus faecium

Aeróbios gram-negativos

Algumas estirpes de *Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (*Xanthomonas maltophilia*, *Pseudomonas maltophilia*)

Outras

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

*Todos os estafilococos meticilina-resistentes são resistentes ao imipenem/cilastatina.

**São usados os valores de breakpoints-EUCAST não relacionados com a espécie

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Imipenem

Concentrações plasmáticas

Em voluntários normais, a perfusão intravenosa de Tienam IV, durante 20 minutos, resultou em picos plasmáticos de imipenem que variaram entre 12 e 20 µg/ml para a dose de 250 mg/250 mg, entre 21 e 58 µg/ml para a dose de 500 mg/500 mg, e entre 41 e 83 µg/ml para a dose de 1000 mg/1000 mg. Após doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg, os picos plasmáticos médios de imipenem foram, respectivamente, 17, 39 e 66 µg/ml. Nestas doses, os níveis plasmáticos de imipenem, diminuíram para valores inferiores a 1 µg/ml, ao fim de 4 a 6 horas.

Distribuição

A ligação do imipenem às proteínas séricas humanas é de, aproximadamente, 20%.

Biotransformação e eliminação

Quando administrado isoladamente o imipenem é metabolizado no rim pela dehidropeptidase I. Os níveis de recuperação urinária variam de 5 a 40%, com uma recuperação média de 15-20% em vários estudos.

A cilastatina é um inibidor específico da enzima dehidropeptidase I, e inibe eficazmente o metabolismo do imipenem, de forma a que a administração concomitante de imipenem e cilastatina permite atingir níveis terapêuticos antibacterianos de imipenem, tanto na urina como no plasma.

O tempo de semi-vida plasmática do imipenem foi de uma hora. Aproximadamente 70% do antibiótico administrado, foi recuperado intacto na urina no espaço de 10 horas, e não foi posteriormente detectada qualquer excreção urinária do fármaco. As concentrações de imipenem na urina excederam 10 µg/ml, durante um período de até 8 horas após uma dose de 500 mg/500 mg de TIENAM IV. A restante fracção da dose administrada foi recuperada na urina, sob a forma de metabolitos sem actividade antibacteriana, e a eliminação fecal do imipenem foi praticamente nula.

Em doentes com função renal normal, sob regimes terapêuticos de TIENAM IV em que a frequência de administração foi de 6 em 6 horas, não se observou acumulação de imipenem no plasma ou na urina,.

Cilastatina

Concentrações plasmáticas

Os picos plasmáticos de cilastatina, após perfusão intravenosa de TIENAM IV, durante 20 minutos, variaram entre 21 e 26 µg/ml para a dose de 250 mg/250 mg, entre 21 e 55 µg/ml para a dose de 500 mg/500 mg, e entre 56 e 88 µg/ml para a dose de 1000 mg/1000 mg. Após doses de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg e 1000 mg/1000 mg, os picos plasmáticos médios de cilastatina foram, respectivamente, 22, 42 e 72 µg/ml.

Distribuição

A ligação de cilastatina às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 40%.

Biotransformação e eliminação

A semi-vida plasmática da cilastatina é de aproximadamente 1 hora. Cerca de 70-80% da dose de cilastatina foi recuperada, inalterada, na urina, sob a forma de cilastatina, em 10 horas após a administração de TIENAM IV. Após este momento, não se detectou mais cilastatina na urina. Aproximadamente 10% da dose administrada foi encontrada na forma do metabolito N-acetil, que possui uma actividade inibitória da dehidropeptidase comparável à da cilastatina. A actividade da dehidropeptidase I no rim retorna aos níveis normais pouco depois da eliminação da cilastatina da corrente sanguínea.

Compromisso Renal

Após a administração intravenosa de uma dose única de 250 mg/250 mg de TIENAM IV, a área sob a curva (AUC) do imipenem aumentou 1,1 vezes, 1,9 vezes e 2,7 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CrCl) de 50-80 ml/min/1,73 m²), moderado (CrCl de 30-50 ml/min/1,73 m²), e grave (CrCl <30 ml/min/1,73 m²), respectivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal (CrCl >80 ml/min/1,73 m²), e as AUCs da cilastatina aumentaram 1,6 vezes, 2,0 vezes, e 6,2 vezes em indivíduos com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respectivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal. Após a administração intravenosa de uma dose única de TIENAM IV, 24 horas após hemodiálise, as AUCs para o imipenem e cilastatina foram 3,7 vezes e 16,4 vezes maiores, respectivamente, quando comparado com indivíduos com função renal normal. A recuperação urinária, a depuração renal e a depuração plasmática do imipenem e da cilastatina diminuíram com a diminuição da função renal após administração intravenosa de TIENAM IV. Nos doentes com a função renal comprometida é necessário o ajuste de dose (ver secção 4.2).

Insuficiência Hepática

A farmacocinética do imipenem em doentes com insuficiência hepática não foi ainda estabelecida. Devido à limitada extensão do metabolismo hepático do imipenem, não se espera que a sua farmacocinética seja afectada pela afecção hepática. Desta forma, não é recomendado qualquer ajuste de dose em doentes com afecção hepática (ver secção 4.2).

Doentes pediátricos

A depuração média (CL) e o volume de distribuição (V_{ds}) para o imipenem, foram aproximadamente 45% mais elevados em doentes pediátricos (3 meses a 14 anos) do que em adultos. A AUC para o imipenem, após administração de 15/15 mg/kg de peso corporal de imipenem/cilastatina a doentes pediátricos, foi aproximadamente 30% mais elevada do que a exposição em adultos em tratamento com a dose de 500 mg/500 mg. Na dose mais elevada, a exposição após a administração de 25/25 mg/kg de imipenem/cilastatina a crianças, foi 9% mais elevada quando comparado com a exposição em adultos a receber a dose de 1000 mg/1000 mg.

Idosos

Em voluntários idosos saudáveis (65 a 75 anos de idade com função renal normal para a idade), a farmacocinética de uma dose única de TIENAM IV 500 mg/500 mg, administrado por via intravenosa durante 20 minutos, foi consistente com a farmacocinética esperada em indivíduos com compromisso renal ligeiro, para os quais não é considerado necessário o ajuste da dose. A semi-vida plasmática média do imipenem e da cilastatina, foi 91±7,0 minutos e 69±15 minutos, respectivamente. Doses múltiplas não tiveram efeito na farmacocinética tanto do imipenem como da cilastatina, e não se observou acumulação de imipenem/cilastatina (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos, baseados em estudos de toxicidade de dose repetida e genotoxicidade não revelam riscos especiais para o ser humano.

Os estudos com animais demonstraram que a toxicidade produzida pelo imipenem, como entidade única, foi limitada ao rim. A administração concomitante de cilastatina com imipenem na razão de 1:1 preveniu os efeitos nefrotóxicos de imipenem em coelhos e macacos. As evidências disponíveis sugerem que a cilastatina previne a nefrotoxicidade impedindo a entrada do imipenem nas células tubulares.

Num estudo teratológico em macacos *cynomolgus* fêmea em gestação, a administração de imipenem/cilastatina sódica em doses de 40 mg/40 mg/kg/dia (em bolus intravenoso) resultou em toxicidade na progenitora incluindo emese, inaptência, perda de peso, diarreia, aborto e em alguns casos morte. Quando foram administradas doses de imipenem/cilastatina sódica (aproximadamente 100/100 mg/kg/dia ou aproximadamente 3 vezes a dose diária humana intravenosa, habitualmente

recomendada) a macacos *cynomolgus* fêmea em gestação, com uma taxa de perfusão intravenosa que mimetizava o uso clínico em humanos, houve uma intolerância mínima por parte da progenitora (emese ocasional), não houve mortes das progenitoras, não houve evidência de teratogenicidade, mas houve um aumento de perdas embrionárias, relativamente ao grupo controlo (ver secção 4.6).

Não foram realizados estudos de longa duração em animais, para avaliar o potencial carcinogénico do imipenem-cilastatina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Bicarbonato de sódio

6.2 Incompatibilidades

TIENAM IV é quimicamente incompatível com lactato e não deve ser reconstituído em soluções que contenham lactato. Contudo, TIENAM IV pode ser administrado por sistema I.V., no qual esteja a ser perfundida uma solução de lactato.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição:

A solução diluída deve ser utilizada de imediato. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o fim da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Não congelar a solução reconstituída.

Condições de conservação do medicamento reconstituído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injectáveis de vidro tipo I (Capacidade 20 ml).

O medicamento é fornecido em embalagens de 1 frasco para injectáveis, 10 frascos para injectáveis ou 25 frascos para injectáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada frasco para injectáveis é para uso único.

Reconstituição:

O conteúdo de cada frasco para injectáveis tem de ser transferido para 100 ml de uma solução para perfusão apropriada (ver secção 6.2 e 6.3): Cloreto de Sódio a 0,9%. Em circunstâncias excepcionais, em que, por motivos clínicos não possa ser utilizado cloreto de sódio a 0,9%, pode ser utilizada Glicose a 5%.

Um procedimento sugerido é o de adicionar aproximadamente 10 ml da solução para perfusão apropriada ao frasco para injectáveis. Agitar bem e transferir a mistura resultante para o recipiente da solução para perfusão.

ATENÇÃO: A MISTURA NÃO É PARA PERFUSÃO DIRECTA.

Repetir a operação com mais 10 ml de solução para perfusão para garantir a completa transferência do conteúdo do frasco para injectáveis para a solução para perfusão. A mistura resultante deve ser agitada até ficar límpida.

A concentração da solução reconstituída, após o processo acima descrito é de aproximadamente 5 mg/ml para o imipenem e para a cilastatina.

Alterações na cor, de incolor para amarelado, não afectam a potência do medicamento.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tienam IV [e nomes associados (ver Anexo I)] 500 mg + 500 mg Pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I – A ser completado nacionalmente]

Imipenem + Cilastatina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contem: imipenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de imipenem e cilastatina sódica equivalente a 500 mg cilastatina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Bicarbonato de sódio (E500)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão

1 Frasco para injectáveis

10 Frascos para injectáveis

25 Frascos para injectáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa após reconstituição.

Frasco para injectáveis de uso único.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C

Após reconstituição: A solução diluída deve ser utilizada de imediato. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o fim da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

Frasco

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tienam IV e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg + 500 mg Pó para solução para perfusão

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Imipenem + Cilastatina

Via intravenosa

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada frasco para injectáveis contém: imipenem 500 mg e cilastatina 500 mg

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Bicarbonato de sódio (E500)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para solução para perfusão

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

Via intravenosa (IV). Uso único.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C
Após reconstituição: utilizar dentro de 2 horas.
Não congelar

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e Morada}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

TIENAM IV e nomes associados (ver Anexo I) 500 mg + 500 mg Pó para solução para perfusão
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Imipenem + Cilastatina

Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é TIENAM IV e para que é utilizado
2. Antes de utilizar TIENAM IV
3. Como utilizar TIENAM IV
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar TIENAM IV
6. Outras informações

1. O QUE É TIENAM IV E PARA QUE É UTILIZADO

TIENAM IV pertence a um grupo de medicamentos chamado antibióticos carbapenemes. Este medicamento mata uma grande variedade de bactérias (germes) que causam infecções em várias partes do corpo, em adultos e crianças com 1 ou mais anos de idade.

Tratamento

O seu médico prescreveu-lhe TIENAM IV porque tem uma (ou mais) das seguintes infecções:

- Infecções graves no abdómen
- Infecções que afectam os pulmões (pneumonia)
- Infecções que pode adquirir durante ou depois do parto
- Infecções graves do sistema urinário
- Infecções graves da pele ou dos tecidos moles

TIENAM IV pode ser usado no tratamento de doentes com contagem baixa de glóbulos brancos no sangue, que têm febre suspeita de ser devida à infecção bacteriana.

TIENAM IV pode ser usado para tratar infecções bacterianas no sangue, que possam estar associadas a alguma das infecções mencionadas atrás.

2. ANTES DE UTILIZAR TIENAM IV

Não utilize TIENAM IV

- se é alérgico (hipersensibilidade) ao imipenem, à cilastatina ou a qualquer outro componente de TIENAM IV.
- se é alérgico (hipersensibilidade) a outros antibióticos tais como penicilinas, cefalosporinas ou carbapenemes.

Tome especial cuidado com TIENAM IV

Informe o seu médico sobre qualquer doença que tenha ou que tenha tido, incluindo:

- alergia a qualquer medicamento incluindo antibióticos (reações alérgicas súbitas, que coloquem a vida em risco, que precisam de tratamento médico imediato)
- colite ou qualquer outra doença gastrointestinal
- qualquer alteração do sistema nervoso central tal como tremores localizados ou ataques epiléticos
- problemas no fígado, rins ou problemas urinários.

Pode obter um teste positivo (teste de Coombs) que indica a presença de anticorpos que podem destruir os glóbulos vermelhos do sangue. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

Informe o seu médico se estiver a tomar medicamentos com ácido valpróico ou valproato de sódio (ver **Ao utilizar TIENAM IV com outros medicamentos**).

Crianças

TIENAM IV não é recomendado para crianças com idade inferior a 1 ano ou para crianças com problemas nos rins.

Ao utilizar TIENAM IV com outros medicamentos

Por favor informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Informe o seu médico se estiver a tomar ganciclovir, que é um medicamento utilizado para tratar algumas infecções virais.

Deve também informar o seu médico se estiver a tomar ácido valpróico ou valproato de sódio (utilizado para tratar a epilepsia, a perturbação bipolar, enxaqueca e esquizofrenia) ou qualquer anticoagulante (fluidificante do sangue) tal como a varfarina.

O seu médico irá decidir se pode utilizar TIENAM IV em combinação com estes medicamentos.

Gravidez e aleitamento

É importante que informe o seu médico se estiver grávida ou se estiver a planear engravidar antes de utilizar TIENAM IV. TIENAM IV não foi estudado em mulheres grávidas. TIENAM IV não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que o seu médico decida que os potenciais benefícios justificam o potencial risco para o feto.

É importante que informe o seu médico se estiver a amamentar ou se tem intenção de amamentar antes de utilizar TIENAM IV. Pequenas quantidades deste medicamento passam para o leite materno, o que pode afectar o bebé. Assim sendo, o seu médico irá decidir se deve ou não utilizar TIENAM IV enquanto estiver a amamentar.

Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Existem alguns efeitos secundários associados a este medicamento (tais como ver, ouvir ou sentir coisas que não existem, tonturas, sonolência e sensação de andar à roda) que podem afectar a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas (ver secção 4).

Informações importantes sobre alguns componentes de TIENAM IV

Este medicamento contém aproximadamente 1,6mEq (aproximadamente 37,6 mg) de sódio por cada dose de 500 mg, o que deve ser tido em consideração por doentes com ingestão controlada de sódio.

3. COMO UTILIZAR TIENAM IV

TIENAM IV será preparado e administrado por um médico ou outro profissional de saúde. O seu médico irá decidir qual a quantidade de TIENAM IV que necessita.

Adultos e adolescentes

A dose habitual de TIENAM IV para adultos e adolescentes é de 500 mg/500 mg a cada 6 horas ou 1.000 mg/1.000 mg a cada 6 ou 8 horas. Se tiver problemas no rim ou peso inferior a 70 kg, o seu médico poderá ter que reduzir a dose.

Crianças

A dose habitual para crianças com 1 ou mais anos de idade é de 15/15 ou 25/25 mg/kg/dose a cada 6 horas. TIENAM não é recomendado para crianças com idade inferior a 1 ano, ou para crianças com problemas nos rins.

Modo de administração

TIENAM IV é administrado por via intravenosa (numa veia) durante 20-30 minutos para doses ≤500 mg/500 mg ou 40-60 minutos para doses >500 mg/500 mg.

Se utilizar mais TIENAM IV do que deveria

Os sintomas de sobredosagem podem incluir crises/ataques, confusão, tremores, náuseas (enjoo), vômitos, tensão arterial baixa e batimento cardíaco lento. Se está preocupado sobre o facto de lhe poder ter sido administrado mais TIENAM IV do que deveria, contacte o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente.

Caso se tenha esquecido de utilizar TIENAM IV

Se está preocupado porque poderá ter-se esquecido de uma dose, contacte o seu médico ou outro profissional de saúde imediatamente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu.

Se parar de utilizar TIENAM IV

Não deixe de utilizar TIENAM IV até que o seu médico lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como todos os medicamentos, TIENAM IV pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

A frequência dos efeitos secundários possíveis listados em baixo é definida utilizando a seguinte convenção:

- muito frequentes: afectam mais de 1 utilizador em cada 10
- frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 100
- pouco frequentes: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 1.000
- raros: afectam 1 a 10 utilizadores em cada 10.000
- muito raros: afectam menos de 1 utilizador em cada 10.000
- desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

Frequentes

- Náusea (enjoo), vómitos, diarreia. Náusea (enjoo) e vómitos parecem ocorrer com mais frequência em doentes com baixo número de glóbulos brancos no sangue.
- Inchaço e vermelhidão ao longo de uma veia que é muito sensível ao toque
- Erupção da pele
- Função do fígado alterada, detectada através de análises ao sangue
- Aumento de alguns glóbulos brancos do sangue

Pouco frequentes

- Vermelhidão local na pele
- Dor e formação de um nódulo firme no local de injeção
- Comichão na pele
- Urticária (erupção da pele com comichão)
- Febre
- Alterações no sangue que afectam os componentes celulares do sangue e que são normalmente detectados por análise ao sangue (os sintomas podem ser cansaço, palidez da pele e nódoas negras prolongadas após lesão)
- Alteração da função renal, do fígado e do sangue, determinada através da análise ao sangue
- Tremores e contracção involuntária dos músculos
- Crises epilépticas
- Distúrbios psíquicos (tais como alterações do humor e alterações do sentido crítico)
- Ver, ouvir e sentir coisas que não existem (alucinações)
- Confusão
- Tonturas, sonolência
- Tensão arterial baixa

Raros

- Reacções alérgicas que incluem erupção da pele, inchaço da cara, lábios, língua e/ou garganta (com dificuldade em respirar ou engolir), e/ou tensão arterial baixa. **Se estes efeitos secundários ocorrerem enquanto estiver a receber ou após receber TIENAM IV, deve parar de utilizar o medicamento e contactar o seu médico imediatamente.**
- Descamação da pele (necrólise epidérmica tóxica)
- Reacções graves na pele (síndrome de Stevens-Johnson e eritema multiforme)
- Erupção da pele grave com perda de pele e de cabelo (dermatite exfoliativa)
- Infecções fúngicas (candidíase – sapinhos da boca)
- Coloração dos dentes e/ou da língua
- Inflamação do cólon (porção final do intestino) com diarreia grave
- Alteração do paladar
- Incapacidade do fígado desempenhar a sua função normal
- Inflamação do fígado
- Incapacidade do rim desempenhar a sua função normal
- Alteração na quantidade de urina e alteração da cor da urina
- Doença do cérebro, sensação de formigueiro (picadas), tremor localizado
- Perda de audição

Muito raros

- Perda grave da função do fígado devido a inflamação (hepatite fulminante)
- Inflamação do estômago ou intestino (gastroenterite)
- Inflamação do intestino com diarreia com sangue (colite hemorrágica)
- Língua vermelha inchada, crescimento aumentado das projecções normais da língua dando uma aparência de pêlo, azia, garganta inflamada, aumento da produção de saliva
- Dor no estômago
- Sensação de andar à roda (vertigens), dor de cabeça
- Zumbido nos ouvidos (acufenos)
- Dor em diversas articulações, fraqueza
- Batimento do coração irregular, batimento cardíaco forte ou acelerado
- Desconforto no peito, dificuldade em respirar, respiração acelerada ou superficial, dor na parte superior da coluna
- Rubor, descoloração azul dos lábios e cara, alteração da textura da pele, transpiração excessiva
- Comichão vulvar na mulher
- Alteração da quantidade de células do sangue
- Agravamento de uma doença rara associada à fraqueza muscular (agravamento da miastenia grave)

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR TIENAM IV

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize TIENAM IV após o prazo de validade impresso no frasco para injectáveis. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 25°C.

Após reconstituição:

A solução diluída deve ser utilizada de imediato. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o fim da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas.

Não congelar a solução reconstituída.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição de TIENAM IV

- As substâncias activas são imipenem e cilastatina. Cada frasco para injectáveis contém imipenem mono-hidratado equivalente a 500 mg de imipenem e cilastatina sódica equivalente a 500 mg de cilastatina.
- O outro componente é o bicarbonato de sódio.

Qual o aspecto de TIENAM IV e conteúdo da embalagem

TIENAM IV é um pó branco a amarelado para solução para perfusão num frasco de vidro para injectáveis. Embalagens de 1, 10 ou 25 frascos para injectáveis. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) sob as seguintes denominações:

Alemanha: ZIENAM
Áustria: Zienam
Bélgica: Tienam
Bulgária: Tienam
Holanda: TIENAM I.V.
República Checa: Tienam i.v.
Eslováquia: TIENAM i.v.
Eslovénia: CONET
Espanha: TIENAM IV
Estónia: TIENAM I.V.
Finlândia: TIENAM
França: TIENAM
Grécia: Primaxin
Hungria: Tienam
Islândia: Tienam
Irlanda: Primaxin IV
Itália: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Letónia: TIENAM I.V.
Lituânia: TIENAM I.V.
Luxemburgo: Tienam
Malta: Primaxin IV
Noruega: Tienam
Polónia: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Reino Unido: Primaxin IV
Roménia: TIENAM IV
Suécia: Tienam

Este folheto foi aprovado pela última vez em

A Informação seguinte destina-se apenas a médicos ou profissionais de saúde:

Cada frasco para injectáveis é para uso único.

Reconstituição

O conteúdo de cada frasco para injectáveis tem de ser transferido para 100 ml de uma solução para perfusão apropriada (ver **Incompatibilidades e Após reconstituição**): Cloreto de Sódio a 0,9%. Em circunstâncias excepcionais, em que, por motivos clínicos, não possa ser utilizado cloreto de sódio a 0,9%, pode ser utilizada Glicose a 5%.

Um procedimento sugerido é o de adicionar aproximadamente 10 ml da solução para perfusão apropriada ao frasco para injectáveis. Agitar bem e transferir a mistura resultante para o recipiente da solução para perfusão.

ATENÇÃO: A MISTURA NÃO É PARA PERFUSÃO DIRECTA.

Repetir a operação com mais 10 ml de solução para perfusão para garantir a completa transferência do conteúdo do frasco para injectáveis para a solução para perfusão. A mistura resultante deve ser agitada até ficar límpida.

A concentração da solução reconstituída, após o processo acima descrito é de aproximadamente 5 mg/ml para o imipenem e para a cilastatina.

Alterações na cor, de incolor para amarelado, não afectam a potência do medicamento.

Incompatibilidade

TIENAM IV é quimicamente incompatível com lactato e não deve ser reconstituído em soluções que contenham lactato. Contudo, TIENAM IV pode ser administrado por sistema I.V., no qual esteja a ser perfundida uma solução de lactato.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, excepto os mencionados em

Reconstituição

Após reconstituição

A solução diluída deve ser utilizada de imediato. O intervalo de tempo entre o início da reconstituição e o fim da perfusão intravenosa não deve exceder as duas horas.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.