

Приложение III

Кратка характеристика на продукта, означения върху опаковката и листовката

Забележка: Настоящата КХП, означения върху опаковката и листовката са във версията, валидна по време на решението на Комисията.

След решението на Комисията компетентните органи на държавите-членки, във връзка с референтната държава-членка, ще актуализират продуктовата информация, както се изисква. Поради тази причина, КХП, означенията върху опаковката и листовката може да не представляват актуалния текст.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TIENAM и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат (imipenem monohydrate), еквивалентен на 500 mg имипенем, безводен, и циластатин натрий (cilastatin sodium), еквивалентен на 500 mg циластатин.

Всеки флакон съдържа натриев бикарбонат, еквивалентен на приблизително 1,6 mEq натрий (приблизително 37,6 mg).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инфузионен разтвор.

Бял до светложълт прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

TIENAM е показан за лечение на следните инфекции при възрастни и деца на възраст над 1 година (вж. точки 4.4 и 5.1):

- усложнени интра-абдоминални инфекции;
- тежки пневмонии, включително нозокомиална пневмония и пневмония при апаратна вентилация;
- инфекции по време на и след раждане;
- усложнени инфекции на пикочните пътища;
- усложнени инфекции на кожата и меките тъкани.

TIENAM може да се използва в лечението на пациенти с неутропения и фебрилитет, за който се подозира, че се дължи на бактериална инфекция.

Лечение на пациенти с бактериемия, развила се във връзка с, или се предполага да е свързана всяка от изброените по-горе инфекции.

Трябва да се вземат предвид официалните препоръки за правилна употреба на антибактериални средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръките за дозировката на TIENAM са за количеството имипенем/циластатин, което следва да се приложи.

Дневна доза TIENAM трябва да се определя в зависимост от типа и тежестта на инфекцията, изолирания(ите) патоген(и), бъбречната функция на пациента и телесното тегло (вж. също точка 4.4 и 5.1).

Възрастни и юноши

При пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $>70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) препоръчителите схеми на прилагане са:

500 mg/500 mg на всеки 6 часа ИЛИ
1000 /1 000 mg на всеки 8 часа ИЛИ на всеки 6 часа

Препоръчително е инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни щамове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и температура) да се лекуват с 1 000 mg/1 000 mg прилагани на всеки 6 часа.

Намаляване на дозата е необходимо когато:

- креатининовия клирънс е $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. Таблица 1) или
- телесното тегло е $< 70 \text{ kg}$. Трябва да се изчисли пропорционалната доза за пациенти $< 70 \text{ kg}$, като се използва следната формула:

$$\frac{\text{Актуалното телесно тегло (кг)} \times \text{стандартна доза}}{70 \text{ (кг)}}$$

Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 000 mg/4 000 mg за ден.

Бъбречно увреждане

За да се определи намалената доза при възрастни с увредена бъбречна функция:

1. Трябва да се избере общата дневна доза (напр. 2 000/2 000, 3 000/3 000 или 4 000/4 000 mg), която обикновено е приложима при пациенти с нормална бъбречна функция.
2. От таблица 1 се определя съответната намалена схема на дозиране въз основа на креатининовия клирънс на пациента. За продължителността на инфузията вижте Начин на приложение).

Таблица 1: Намалена доза при възрастни с увредена бъбречна функция и телесно тегло $\geq 70 \text{ kg}$ *

Обща дневна доза при пациенти с нормална бъбречна функция (mg/дневно)	Креатининов клирънс (ml/min/1,73 m^2)		
	41-70	21-40	6-20
	доза в mg (интервал в часове)		
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)**

* Дозата трябва допълнително да се намали пропорционално на телесното тегло при пациенти $<70 \text{ kg}$. Пропорционалната доза за пациенти $<70 \text{ kg}$ се изчислява чрез разделяне на актуалното телесното тегло на пациента (в kg) на 70 kg и умножаване на получения резултат по съответната доза, препоръчана в таблица 1.

** При приложение на доза от 500 mg/500 mg при пациенти с креатининов клирънс от 6 до $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ може да съществува повишен риск от развитие на гърчове.

Пациентите с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Тези пациенти не трябва да получават TIENAM, освен ако през следващите 48 часа не бъдат включени на хемодиализа.

Пациенти на хемодиализа

При лечение на пациенти с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, които са на хемодиализа, използвайте дозата, препоръчана за пациенти с креатининов клирънс от 6 до $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (вж. таблица 1).

И имипенем, и циластатин се отстраняват от кръвообръщението при хемодиализа. TIENAM трябва да се прилага след хемодиализата и на интервали от 12 часа след края на хемодиализата. Пациентите на хемодиализа, особено тези с анамнеза за заболявания на централната нервна система (ЦНС), трябва да са под строг контрол; приложението на TIENAM при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата надвишава потенциалния риск за развитие на гърчове (вж. точка 4.4).

Понастоящем наличните данни са недостатъчни, за да се направят препоръки за употребата на TIENAM при пациенти на перитонеална диализа.

Чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст с нормална бъбречна функция не е необходима корекция на дозата (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст ≥ 1 година

При педиатрични пациенти на възраст ≥ 1 година препоръчителната доза е 15/15 или 25/25 mg/kg/доза, прилагана на всеки 6 часа.

Препоръчително е инфекции, за които се подозира или е доказано, че се дължат на по-малко чувствителни щамове (като *Pseudomonas aeruginosa*) и много тежки инфекции (напр. при пациенти с неутропения и температура) да се лекуват с 25/25 mg/kg прилагани на всеки 6 часа.

Педиатрична популация на възраст < 1 година

Клинични данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за прилагане при деца на възраст под 1 година.

Педиатрична популация с бъбречно увреждане

Клиничните данни са недостатъчни, за да се дадат препоръки за прилагане при пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$). Вижте точка 4.4.

Метод на приложение

TIENAM трябва да се разтвори, след това да се разрежи (вж. точки 6.2, 6.3 и 6.6) преди приложение. Всяка доза от $\leq 500 \text{ mg/500 mg}$ трябва да се прилага като интравенозна инфузия с продължителност 20 до 30 минути. Всяка доза $> 500 \text{ mg/500 mg}$ трябва да се влива в продължение на 40 до 60 минути. При пациенти, при които по време на инфузията се появи гадене, скоростта на вливане може да се намали.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества;
- Свръхчувствителност към друго карбапенемово антибактериално средство;
- Тежка свръхчувствителност (напр. анафилактична реакция, тежка кожна реакция) към друго тип бета-лактамно антибактериално средство (напр. пеницилини или цефалоспорини).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи

При избора на имипенем/циластатин за лечение на даден пациент трябва да се взема под внимание уместността на използването на карбапенемово антибактериално средство, което зависи от фактори като тежест на инфекцията, честота на резистентност към други подходящи антибактериални средства и риск за селектиране на бактерии, резистентни към карбапенеми.

Свръхчувствителност

Съобщени са сериозни и понякога фатални реакции на свръхчувствителност (анафилактични) при пациенти на лечение с бета-лактами. По-голяма е вероятността за развитие на такива реакции при пациенти с анамнеза за чувствителност към множество алергени. Преди започване на лечение с TIENAM трябва внимателно да се проучат данните за реакции на свръхчувствителност в миналото към карбапенеми, пеницилини, цефалоспорини, други бета-лактами и други алергени (вж. точка 4.3). Ако се развие алергична реакция към TIENAM, лечението трябва да се спре незабавно.

Тежките анафилактични реакции изискват незабавно спешно лечение.

Чернодробни

По време на лечението с имипенем/циластатин, чернодробната функция трябва да се следи внимателно, поради риск за развитие на хепатотоксичност (като повишаване на трансаминазите, чернодробна недостатъчност и фулминантен хепатит).

Употреба при пациенти с чернодробно заболяване: при пациенти, с предшестващо чернодробно заболяване, чернодробната функция трябва да се следи внимателно по време на лечение с имипенем/циластатин. Не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Хематология

По време на лечение с имипенем/циластатин може да се развие положителен директен или индиректен тест на Coombs.

Антибактериален спектър

Преди да се започне емпирично лечение, особено при живото застрашаващи състояния, трябва да се вземе предвид антибактериалният спектър на имипенем/циластатин. В допълнение, поради ограничената чувствителност към имипенем/циластатин на специфични патогени, свързани с развитието на т.нар. бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, в тези случаи трябва да се подхожда с повишено внимание. Употребата на имипенем/циластатин не е удачна при лечението на този тип инфекции, освен ако патоген не е установен и се знае, че е чувствителен, или съществува силно съмнение най-вероятния(те) патоген(и) да са чувствителни към лечението. Едновременното приложение с подходящо средство срещу MRSA може да е показано, когато MRSA инфекцията е подозирана или доказана да присъства в одобрената индикация. Едновременното приложение с аминогликозид може да е показано, когато инфекцията причинена от *Pseudomonas aeruginosa* е подозирана или доказана да присъства в одобрената индикация(вж. точка 4.1).

Взаимодействие с валпроева киселина

Не се препоръчва едновременното приложение на имипенем/циластатин и валпроева киселина/натриев валпроат (вж. точка 4.5).

Clostridium difficile

При приложение на имипенем/циластатин, както и при приложение на почти всички антибактериални средства, има съобщения за развитие на антибиотичен колит и псевдомембранозен колит, който по тежест може да варира от лек до животозастрашаващ. Важно е тази диагноза да се има предвид при пациенти, развиващи диария по време на приложение на имипенем/циластатин (вж. точка 4.8). Трябва да се има предвид спирането на лечението с

имипенем/циластатин и започването на специфично лечение за *Clostridium difficile*. Не трябва да се прилагат лекарствени препарати, потискащи перисталтиката.

Менингит

TIENAM не се препоръчва за лечение на менингит.

Централна нервна система

Има съобщения за нежелани реакции от страна на ЦНС като миоклонична активност, състояния на объркване или гърчове, особено при превишаване на препоръчаната въз основа на телесното тегло и бъбречната функция доза. Съобщенията за подобни реакции са най-вече при пациенти с увреждания на ЦНС (напр. мозъчни лезии или анамнеза за гърчове) и/или компрометирана бъбречна функция, при които може да настъпи кумулиране на прилаганите количества. Ето защо, особено при такива пациенти, е необходимо стриктно придържане към препоръчителните схеми на дозиране (вж. точка 4.2). При пациентите с известно нарушение, свързано с гърчове трябва да се продължи антиконвулсантната терапия.

Особено внимателно трябва да се подхожда към неврологични симптоми или конвулсии при деца с известни рискови фактори за гърчове, както и при такива на съпътстващо лечение с лекарствени продукти, понижаващи прага за гърчове.

Ако се появи фокален тремор, миоклонус или гърчове, трябва да се преоцени неврологичният статус на пациента и да се започне антиконвулсантна терапия, ако не е започната такава. Ако симптомите от страна на ЦНС продължат, дозата на TIENAM трябва да се намали или да се спре лечението.

Пациентите с креатининов клирънс $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ не трябва да получават TIENAM, освен ако през следващите 48 часа не са на хемодиализа. Приложението на TIENAM при пациенти на хемодиализа се препоръчва само тогава, когато ползата надвишава потенциалния риск за развитие на гърчове (вж. точка 4.2).

Педиатрична употреба

Клинични данни са недостатъчни, за да се препоръча употребата на TIENAM при деца на възраст под 1 година или педиатрични пациенти с увредена бъбречна функция (серумен креатинин $> 2 \text{ mg/dl}$ (вж. точка 4.4). Вижте също и „Централна нервна система” по-горе.

TIENAM 500 mg/500 mg съдържа 37,6 mg натрий (1,6 mEq), което трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Има съобщения за развитие на генерализирани гърчове при пациенти, получавали ганцикловир и TIENAM. Тези лекарствени продукти не трябва да се използват едновременно, освен ако потенциалната полза не надвишава риска.

При приложение на валпроева киселина с карбапенемови средства има съобщения за намаление на нивата на валпроевата киселина, което може да падне под терапевтичните стойности. Намалените нива на валпроевата киселина могат да доведат до недостатъчен контрол на гърчовете; ето защо не се препоръчва едновременното приложение на имипенем с валпроева киселина/натриев валпроат, а трябва да се обмисли употребата на алтернативна антибактериална или антиконвулсантна терапия (вж. точка 4.4).

Перорални антикоагуланти

Едновременното приложение на антибиотици с варфарин може да потенцира неговите антикоагулантните ефекти.

Има много съобщения за потенциране на ефектите на пероралните антикоагуланти, включително и на варфарин, при пациенти на лечение с антибактериални средства. Рискът може да варира в зависимост от подлежащата инфекция, възрастта и общото състояние на пациента, така че е трудно да се прецени до каква степен антибиотикът допринася за повишаването на INR (международно нормализирано съотношение). Препоръчва се по време на и за кратък период след едновременното приложение на антибиотици и перорални антикоагуланти INR да се контролира често.

Едновременното приложение на TIENAM и пробенецид води до минимално повишаване на плазмената концентрация и повишаване на полуживота на имипенем. При едновременно приложение с пробенецид излъчването на активния (неметаболизиран) имипенем в урината се понижава до приблизително 60 % от приложената доза. Едновременното приложение на TIENAM и пробенецид води до удвояване на плазмената концентрация и полуживота на циластатин, но няма ефект върху излъчването на циластатин в урината.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност:

Липсват адекватни и добре контролирани проучвания за употребата на имипенем/циластатин при бременни жени.

Проучванията при бременни маймуни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск за хора не е известен.

По време на бременност TIENAM трябва да се използва само тогава, когато потенциалната полза оправдава потенциалния риск за фетуса.

Кърмене:

Имипенем и циластатин се екскретират в кърмата в малки количества. При перорално приложение резорбцията и на двете вещества е ниска. Поради това е малко вероятно кърмачето да е експонирано на значими количества. Ако употребата на TIENAM се сметне като необходима, трябва да се прецени дали ползата от кърменето на детето надвишава потенциалните рискове.

Фертилитет:

Няма налични данни за потенциалния ефект на лечението с имипенем/циластатин върху фертилитета при мъже и жени.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Все пак някои от нежеланите реакции (като халюцинации, замайване, сънливост и световъртеж), свързани с приложението на този продукт, могат да нарушат способността на пациента за шофиране или работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

В клиничните изпитвания, включващи 1 723 пациента, лекувани с имипенем/циластатин интравенозно, най-често съобщаваните системни нежелани реакции, преценени като най-малко възможно свързани с лечението, са гадене (2,0 %), диария (1,8 %), повръщане (1,5 %), обрив (0,9 %), треска (0,5 %), хипотония (0,4 %), гърчове (0,4 %) (вж. точка 4.4), замайване (0,3 %), сърбеж (0,3 %), уртикария (0,2 %), сънливост (0,2 %). Също така, най-често съобщаваните локални нежелани реакции са флебит/тромбофлебит (3,1 %), болка на мястото на инжектиране (0,7 %), еритем на мястото на инжектиране (0,4 %) и индурация на вените (0,2 %). Чести са съобщенията и за повишаване на серумните концентрации на трансаминазите и алкалната фосфатаза.

От клиничните проучвания или постмаркетинговия опит има съобщения за изброените по-долу нежелани реакции.

Всички нежелани реакции са изброени по системно-органен клас и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Във всяко групиране по честота, нежеланите реакции се подреждат в низходящ ред на сериозност.

Системо-органен клас	Честота	Събитие	
Инфекции и инфестации	Редки	Псевдомембранозен колит, кандидоза	
	Много редки	Гастроентерит	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Еозинофилия	
	Нечести	Панцитопения, неутропения, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитоза	
	Редки	Агранулоцитоза	
	Много редки	Хемолитична анемия, костно-мозъчна супресия	
Нарушения на имунната система	Редки	Анафилактични реакции	
Психични нарушения	Нечести	Психични нарушения, включително халюцинации и състояния на обърканост	
Нарушения на нервната система	Нечести	Гърчове, миоклонална активност, замайване, сомнолентност	
	Редки	Енцефалопатия, парестезии, фокален тремор, извратен вкус	
	Много редки	Влошаване на миастения гравис, главоболие	
Нарушения на ухото и лабиринта	Редки	Загуба на слуха	
Сърдечни нарушения	Много редки	Световъртеж, тинитус	
	Много редки	Цианоза, тахикардия, палпитации	
	Чести	Тромбофлебит	
	Нечести	Хипотония	
Съдови нарушения	Много редки	Зачервяване	
	Много редки	Диспнея, хипервентилация, болка във фаринкса	
	Чести	Диария, повръщане, гадене	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Изглежда, че свързаните с приложение на лекарствени продукти гадене и/или повръщане са по-чести при пациенти с гранулоцитопения, лекувани с TIENAM, отколкото при такива без гранулоцитопения	
		Редки	Оцветяване на зъбите и/или езика
		Много редки	Хеморагичен колит, болка в корема, киселини, глосит, хипертрофия на папилите на езика, повишено слюноотделяне
	Редки	Чернодробна недостатъчност, хепатит	
Стомашно-чревни нарушения	Много редки	Фулминантен хепатит	
	Чести	Обрив (напр. екзантемен)	
	Нечести	Уртикария, сърбеж	
Хепатобилиарни нарушения	Редки		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много редки		
	Чести		
	Нечести		

Системо-органен клас	Честота	Събитие
	Редки	Токсична епидермална некролиза, ангиоедем, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, ексфолиативен дерматит
	Много редки	Хиперхидроза, промяна на структурата на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много редки	Полиартралгии, болки в торакалната част на гръбначния стълб
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Остра бъбречна недостатъчност, олигурия/анурия, полиурия, промяна в цвета на урината (безвредна и не трябва да се бърка в с хематурия) Трудно е да се оцени ролята на TIENAM в развитието на нарушения на бъбречната функция, тъй като обикновено са налице фактори, предразполагащи към развитие на пре-ренална азотемия или нарушения на бъбречната функция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Вагинален сърбеж
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Треска, локална болка и индурация на мястото на инжектиране, еритем на мястото на инжектиране
	Много редки	Чувство на дискомфорт в гърдите, астения/слабост
Изследвания	Чести	Повишаване на серумните трансминази, повишаване на серумната алкалната фосфатаза
	Нечести	Положителен директен тест на Coombs, удължаване на протромбиновото време, увеличение на концентрацията на хемоглобина, повишаване на серумния билирубин, увеличение на серумния креатинин, увеличение на азота в уреята в кръвна

Педиатрична популация (на възраст ≥ 3 месеца)

Нежеланите реакции, за които има съобщения от проучвания при 178 педиатрични пациенти на възраст ≥ 3 месеца, са сходни с нежеланите реакции, съобщавани при възрастни.

4.9 Предозиране

Симптомите, които могат да се развият при предозиране, са сходни с профила на нежеланите реакции; могат да включват гърчове, объркване, тремор, гадене, повръщане, хипотония, брадикардия. Няма налична специфична информация за лечение на предозирането на TIENAM. Импипенем/циластатин натрий се диализира. Въпреки това, ползата от тази процедура в условията на предозиране не е известна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, карбапенеми, АТС код: J01D H51

Начин на действие

ТИЕНАМ се състои от два компонента: имипенем и циластатин натрий в тегловно съотношение 1:1.

Имипенем, също известен като N-формимидоил тиенамицин, е полусинтетично производно на тиенамицин, съединение, произведено от филаментозна бактерия *Streptomyces cattleya*.

Имипенем осъществява бактерицидната си активност чрез инхибиране на синтеза на бактериалната клетъчна стена на Грам-положителните и Грам-отрицателните бактерии, като се свързва с пеницилин-свързващите протеини (PBPs).

Циластатин-натрий е конкурентен, обратим и специфичен инхибитор на дехидропептидаза-I, бъбречният ензим, който метаболизира и инактивира имипенем. Той е лишен от собствена антибактериална активност и не засяга антибактериалната активност на имипенем.

Фармакокинетично/фармакодинамична (PK/PD) зависимост

Подобно на останалите бета-лактамни антибактериални средства, най-добра корелация с ефекта на имипенем показва времето, през което концентрацията му надвишава MIC (T>MIC).

Механизъм на резистентност

Резистентността към имипенем може да се дължи на:

- Понижена пропускливост на външната мембрана на Грам-отрицателните бактерии (поради намалена продукция на порини);
- Имипенем може да се извежда активно от клетката посредством ефлуксна помпа;
- Намален афинитет на имипенем към PBPs
- Имипенем е устойчив на хидролиза от повечето бета-лактамази, включително и от пеницилинази и цефалоспоринози, продуцирани от Грам-положителни и Грам-отрицателни бактерии, с изключение на относително редките карбапенем-хидролизиращи бета-лактамази. Щамовете, резистентни на други карбапенеми, като цяло са резистентни и на имипенем. Не съществува специфична кръстосана резистентност между имипенем и хинолонови, аминогликозидни, макролидни и тетрациклинови средства.

Гранични стойност

Гранични стойности на EUCAST за MIC на имипенем, въз основа на които се разграничават чувствителните (S) от резистентните (R) патогени, са (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- *Staphylococcus* spp.³: В зависимост от чувствителността към цефокситин
- *Enterococcus* spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Чувствителността на бета-хемолитичните стрептококи от групи A, B, C и G към бета-лактами е в зависимост от чувствителността към пеницилин.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Други стрептококи⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l

- *Neisseria gonorrhoeae*: Няма достатъчно данни, че *Neisseria gonorrhoeae* е подходяща цел на лечението с имипенем.
- Грам-положителни анаероби: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Грам-отрицателни анаероби: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Неспецифично свързани гранични стойности ⁵: S \leq 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ Смята се, че *Proteus* и *Morganella spp.* са неудачни цели на лечението с имипенем.

² Критичните точки за *Pseudomonas* се отнасят за лечение във висока доза и кратък интервал на дозиране (1 g на всеки 6 часа).

³ Чувствителността на стафилококите към карбапенеми се определя от чувствителността им към цефокситин.

⁴ Щамовете със стойности на МІС, надвишаващи критичните граници, са много редки или все не са съобщени. Идентифицирането изследването за чувствителност на такъв изолат трябва да се повтори, а ако резултатите се потвърдят, изолатът трябва да бъде изпратен в референтна лаборатория. Докато не бъдат получени данни относно клиничния отговор при потвърдени шамове с МІС над критичната граница за резистентност, такива изолати трябва да се съобщават като резистентни.

⁵ Не-свързаните с вида гранични стойности се определят главно въз основа на РК/PD данни и не зависят от МІС на определен вид. Те са предназначени за използване само при видове, които не са посочени във видово-специфичните гранични стойности или бележките под линия.

Чувствителност

При определени видове честотата на придобитата резистентност може да варира според географското местоположение и времето на изолиране, като е желателно получаването на информация за локалната резистентност, особено при лекуване на тежки инфекции. При нужда трябва да се търси съвет от специалист, ако локалната честота на резистентност е такава, че поне при определени инфекции ползата от средството е съмнителна.

Обичайно чувствителни видове:
Грам-положителни аероби:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (метицилин-чувствителни)*
Коагулазо-отрицателни <i>Staphylococcus</i> (метицилин-чувствителни)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Групата на <i>Streptococcus viridans</i>
Грам-отрицателни аероби:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Грам-положителни анаероби:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **

Грам-отрицателни анаероби:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Групата на <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем:
Грам-отрицателни аероби:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Видове с присъща резистентност:
Грам-положителни аероби:
<i>Enterococcus faecium</i>
Грам-отрицателни аероби:
Някои щамове <i>Burkholderia cepacia</i> (известен в миналото като <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (известен в миналото като <i>Xanthomonas maltophilia</i> , а преди това – като <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Други:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Всички метицилин-резистентни стафилококи са резистентни на имипенем/циластатин.

** Използват видово-неспецифичните гранични стойности на EUCAST.

5.2 Фармакокинетични свойства

Имипенем

Плазмени концентрации

При здрави доброволци интравенозната инфузия на TIENAM с продължителност 20 минути води до достигане на пикови плазмени концентрации на имипенем от 12 до 20 µg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 58 µg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 41 до 83 µg/ml при приложение на доза то 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на имипенем след приложение на 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са съответно 17, 39 и 66 µg/ml. При тези дози плазмените нива на имипенем спадат до 1 µg/ml или по-малко за четири до шест часа.

Разпределение

При хора свързването на имипенем със серумните протеини е приблизително 20 %.

Биотрансформация и елиминиране

При самостоятелно приложение, имипенем се метаболизира в бъбреците от дехидропептидаза-I. Процентът, който се открива в урината, е индивидуален и варира между 5 и 40 % от приложената доза, като в няколко проучвания средният процент е 15-20 %.

Циластатин е специфичен инхибитор на дехидропептидаза –I и инхибира ефикасно метаболизирането на имипенем, като по този начин едновременно приложение на имипенем и

циластатин позволява достигането на терапевтична антибактериални нива на имипенем както в урината, така и в плазмата.

Плазменият полуживот на имипенем е един час. Приблизително 70 % от приложеният антибиотик се откриват непроменени в урината до десет часа, като след този срок не се открива имипенем в доловима концентрация. При приложение на TIENAM в доза 500 mg/500 mg, уринната концентрация на имипенем надвишава 10 µg/ml в продължение на до осем часа. Останалата част от приложената доза се открива в урината като метаболити без антибактериална активност, докато елиминирането на имипенем с изпразненията на практика е равно на нула.

При приложение на TIENAM при най-краткия интервал на дозиране – през шест часа, при пациенти с нормална бъбречна функция, не се установява кумулиране на имипенем в плазмата.

Циластатин

Плазмени концентрации

Пиковите плазмени концентрации на циластатин след интравенозна инфузия на TIENAM с продължителност 20 минути варират от 21 до 26 µg/ml при приложение на доза от 250 mg/250 mg, от 21 до 55 µg/ml при приложение на доза от 500 mg/500 mg и от 56 до 88 µg/ml при приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg. Средните пикови плазмени концентрации на циластатин след приложение на дози от 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg и 1 000 mg/1 000 mg са съответно 22, 42 и 72 µg/ml.

Разпределение

При хора свързването на циластатин със серумните протеини е приблизително 40 %.

Биотрансформация и елиминиране

Плазменият полуживот на циластатин е приблизително един час. Приблизително 70-80 % от приложената доза циластатин се открива непроменена в урината до 10 часа след приложението на TIENAM. След този срок не се открива циластатин. Приблизително 10 % се открива като N-ацетил метаболит, който проявява по-висока инхибиторна активност срещу дехидропептидазата в сравнение с циластатин. Активността на бъбречната дехидропептидаза-I се възстановява скоро след елиминирането на циластатин от кръвообращението.

Бъбречна недостатъчност

След интравенозно приложение на единична доза от 250 mg/250 mg TIENAM площта под кривата на плазмената концентрация (AUC) на имипенем се увеличава съответно 1,1 пъти, 1,9 пъти и 2,7 пъти при индивиди с лека (креатининов клирънс (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), умерено тежка (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²) и тежка (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) бъбречно увреждане в сравнение с тази при хора с нормална бъбречна функция (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), а AUC на циластатин се увеличава съответно 1,6 пъти, 2,0 пъти и 6,2 пъти при индивиди с лека, умерено тежка и тежка бъбречно увреждане в сравнение с тази при индивиди с нормална бъбречна функция. След еднократно интравенозно приложение на TIENAM 250 mg/250 mg 24 часа след хемодиализа, AUC на имипенем и циластатин са съответно 3,7 пъти и 16,4 пъти по-големи в сравнение с тези при индивиди с нормална бъбречна функция. При интравенозно приложение на TIENAM излъчването на имипенем и циластатин в урината, бъбречният им клирънс и плазменият им клирънс намаляват с влошаване на бъбречната функция. При пациенти с увредена бъбречна функция е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Чернодробна недостатъчност

Фармакокинетиката на имипенем при пациенти с чернодробна недостатъчност не е известна. Поради ограниченото чернодробно метаболизиране на имипенем не се очаква чернодробната недостатъчност да оказва ефект върху фармакокинетиката на имипенем. Поради това при пациенти с чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата (вж. точка 4.2).

Педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти (на възраст от 3 месеца до 14 години) средният клирънс и обемът на разпределение (V_{dss}) на имипенем са по-високи с приблизително 45 %, отколкото при възрастни. AUC за имипенем след приложение на имипенем/циластатин на педиатрични пациенти в доза 15/15 mg/kg телесно тегло е по-голяма приблизително с 30 %, отколкото при възрастни след приложение в доза 500 mg/500 mg. При деца експозицията след по-високата доза – 25/25 mg/kg имипенем/циластатин, е по-висока с 9 % от експозицията при възрастни след приложение на доза от 1 000 mg/1 000 mg.

Старческа възраст

При здрави доброволци в старческа възраст (65 до 75-годишна възраст с нормална за възрастта бъбречна функция) фармакокинетиката след еднократно интравенозно приложение на TIENAM в доза 500 mg/500 mg с продължителност на инфузията 20 минути съответства на очакваната при пациенти с леко бъбречно увреждане, при които не се смята за необходимо да се коригира дозата. Средният плазмен полуживот на имипенем и циластатин е съответно $91 \pm 7,0$ минути и 69 ± 15 минути. Многократното прилагане не оказва ефект върху фармакокинетиката нито на имипенем, нито на циластатин, не се наблюдава и кумулиране на имипенем/циластатин (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата изпитванията за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Проучванията при животни показват, че токсичността на имипенем е ограничена в бъбреците. Едновременното приложение на имипенем и циластатин в съотношение 1:1 при зайци и маймуни предотвратява развитието на нефротоксичните ефекти на имипенем. Наличните данни говорят, че циластатин предотвратява развитието на нефротоксични ефекти на имипенем чрез блокиране на навлизането му в тубулните клетки.

Проучване за тератогенен ефект при бременни дългоопашати макаци, на които е прилаган имипенем/циластатин натрий в доза 40/40 mg/kg/дневно (болус интравенозна инжекция) показва развитие на майчина токсичност, включваща повръщане, загуба на апетит, загуба на тегло, диария, аборт, а в някои случаи – и смърт. При приложение на имипенем/циластатин натрий (в доза приблизително 100/100 mg/kg/дневно или приблизително 3 пъти по-високи от обичайната препоръчителна дневна интравенозна доза за хора) на бременни дългоопашати макаци като интравенозна инфузия, съответстваща на клиничната употреба на препарата при хора, се установява минимална непоносимост от страна на майката (единични случаи на повръщане), без случаи на смърт на майката, без данни за тератогенен ефект, но с повишаване на честотата на загуба на ембриона в сравнение с тази в контролните групи (вж. точка 4.6).

Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за оценка на карциногенния потенциал на имипенем/циластатин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев бикарбонат

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт е химично несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря в разтворители, съдържащи лактат. Може обаче да се прилага чрез инфузионна система, през която е вливан разтвор, съдържащ лактат.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След разтваряне:

Разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Времето между началото на разтваряне и края на интравенозна инфузия не трябва да превишава два часа.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °C.

Получения разтвор да не се замразява.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

20 ml стъклени флакони тип I.

Този лекарствен продукт се доставя в опаковки от 1 флакон, 10 флакона и 25 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки флакон е за еднократна употреба.

Разтваряне:

Съдържимото на всеки флакона трябва да се прехвърли в 100 ml подходящ инфузионен разтвор (вж. точка 6.2 и 6.3): 0,9 % натриев хлорид. По изключение, когато поради клинични причини не може да се използва 0,9 % натриев хлорид, може да се използва 5 % глюкоза.

Удобна процедура е първо във флакона да се добавят 10 ml от подходящия инфузионен разтвор. Разклатете добре и прехвърлете получената смес към контейнера с инфузионен разтвор

ВНИМАНИЕ: СМЕСТА НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ.

Повторете същата процедура с още 10 ml от инфузионния разтвор, за да е сигурно, че цялото съдържимо на флакона е прехвърлено в инфузионния разтвор. Така получената смес трябва да се разклаща, докато се избистри.

Концентрацията на получения инфузионен разтвор, следвайки описаната по-горе процедура, е приблизително 5 mg/ml и за имипенем и за циластатин.

Промените в цвета, от безцветен до жълт, не повлияват ефикасността на продукта.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail:}>

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TIENAM и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
имипенем/циластатин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат (imipenem monohydrate), еквивалентен на 500 mg имипенем, безводен, и циластатин натрий (cilastatin sodium), еквивалентен на 500 mg циластатин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев бикарбонат (E500)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор
1 флакон
10 флакона
25 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно приложение след разтваряне.
За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C

След разтваряне: Разределеният разтвор трябва да се използва незабавно. Времето между началото на разтваряне и края на интравенозна инфузия не трябва да превишава два часа.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}

<{тел.:}>

<{факс:}>

<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

TIENAM и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор
[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]
имипенем/циластатин
За интравенозна употреба

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО/АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всеки флакон съдържа: имипенем 500 mg и циластатин 500 mg.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев бикарбонат (E500)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за инфузионен разтвор

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
i.v. За еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C

След разтваряне: Да се използва в рамките на 2 часа
Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

{Име и адрес}
<{тел.:}>
<{факс.:}>
<{e-mail:}>

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

TIENAM и свързани с него имена (вж. Приложение I) 500 mg/500 mg прах за инфузионен разтвор

[вж. Приложение I – да се попълни съгласно националните изисквания]

имипенем/циластатин (imipenem/cilastatin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява TIENAM и за какво се използва
2. Преди да използвате TIENAM
3. Как да използвате TIENAM
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате TIENAM
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА TIENAM И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

TIENAM принадлежи към група лекарства, наречени „карбапенемови антибиотици“. При възрастни и деца на възраст над една година той убива множество бактерии (микроорганизми), които причиняват инфекции на различни части от тялото.

Лечение

Вашият лекар Ви е предписал TIENAM, защото имате една (или повече) от следните инфекции:

- Усложнена инфекции на корема
- Инфекции, засягащи белите дробове (пневмония);
- Инфекции, които сте получили по време на или след раждане;
- Усложнени инфекции на пикочните пътища;
- Усложнени инфекции на кожата и меките тъкани.

TIENAM може да се използва в лечението на пациенти с ниски нива на бели кръвни клетки, които имат повишена температура, за която има съмнения, че се дължи на бактериална инфекция.

TIENAM може да се използва за лечение на бактериални инфекции на кръвта, които може би са свързани с типа инфекции споменати по-горе.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TIENAM

Не използвайте TIENAM

- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към имипенем, циластатин или към някоя от останалите съставки на TIENAM
- Ако сте алергични (свръхчувствителни) към други антибиотици като пеницилини, цефалоспорини или карбапенеми

Обърнете специално внимание при употребата на TIENAM

Уведомете лекаря си за каквито и да е заболявания, които имате или сте имали, включително:

- алергии към лекарства, включително и към антибиотици (внезапните животозастрашаващи алергични реакции изискват незабавно лечение);
- колит или друго стомашно-чревно заболяване;
- заболяване на централната нервна система като локализиран тремор или епилептични гърчове;
- проблеми с черния дроб, бъбреците или пикочните пътища.

Може да имате положително изследване (тест на Coombs), което говори за наличие на антитела, които могат да разрушават червените кръвни клетки. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Уведомете лекаря си, ако използвате лекарства, съдържащи валпроева киселина или натриев валпроат (вж. **Употреба на други лекарства** по-долу).

Деца

TIENAM не се препоръчва при деца на възраст под една година или деца със заболявания на бъбреците.

Употреба на други лекарства

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро сте приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Уведомете лекаря си, ако приемате ганцикловир, който се използва за лечение на някои вирусни инфекции.

Също така уведомете лекаря си, ако приемате валпроева киселина или натриев валпроат (използват се за лечение на епилепсия, биполарно разстройство, мигрена или шизофрения), или лекарства за разреждане на кръвта като варфарин.

Вашият лекар ще прецени дали трябва да използвате TIENAM в комбинация с тези лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или възнамерявате да забременеете, е важно да уведомите лекаря си за това, преди да започнете да получавате TIENAM. TIENAM не е проучван при бременни жени. TIENAM не трябва да се използва по време на бременност, освен ако Вашият лекар не реши, че потенциалната полза определя потенциалния риск за плода.

Ако кърмите или възнамерявате да кърмите, е важно да уведомите лекаря си за това, преди да започнете да получавате TIENAM. Малки количества от това лекарство могат да преминат в кърмата и да повлияят на бебето. Поради това Вашият лекар ще прецени дали трябва да използвате TIENAM, докато кърмите.

Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство.

Шофиране и работа с машини

Някои от нежеланите ефекти, свързани с употребата на този продукт (като виждане, чуване или усещане на несъществуващи неща, замаяване, сънливост и световъртеж), могат да засегнат способността на някои пациенти да шофират или да работят с машини (вижте точка 4).

Важна информация относно някои от съставките на TIENAM

Този лекарствен продукт съдържа приблизително 1,6 милиеквивалента (приблизително 37,6 mg) натрий на доза от 500 mg, което трябва да се вземе предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ TIENAM

TIENAM ще бъде приготвян и ще Ви бъде прилаган от лекар или друг медицински специалист. Вашият лекар ще прецени от каква доза TIENAM се нуждаете.

Възрастни и юноши

При възрастни и юноши обичайната доза на TIENAM е 500 mg/500 mg на всеки 6 часа или 1 000 mg/1 000 mg на всеки 6 или 8 часа. Ако имате проблеми с бъбреците, или ако тежите по-малко от 70 кг, Вашият лекар може да намали дозата Ви.

Деца

При деца на възраст над една година обичайната доза е 15/15 или 25/25 mg/kg/доза веднъж на всеки 6 часа. Не се препоръчва приложението на TIENAM при деца на възраст под 1 година и деца с бъбречни проблеми.

Метод на приложение

TIENAM се прилага интравенозно (във вената) за около 20-30 минути за дози ≤ 500 mg/500 mg или за около 40-60 минути за дози > 500 mg/500 mg.

Ако сте използвали повече от необходимата доза TIENAM

Симптомите на предозиране могат да включват гърчове, треперене, гадене, повръщане, ниско кръвно налягане и бавен пулс. Ако се притеснявате, че е възможно да Ви е приложена твърде висока доза TIENAM, незабавно се свържете с лекаря си или с друг медицински специалист.

Ако сте пропуснали да използвате TIENAM

Ако се притеснявате, че е възможно да сте пропуснали доза, незабавно се свържете с лекаря си или с друг медицински специалист.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на TIENAM

Не спирайте употребата на TIENAM, докато Вашият лекар не Ви каже да спрете.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, TIENAM може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Честотите на възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са дефинирани въз основа на следния стандарт:

- Много чести: засягат повече от 1 пациент на всеки 10
- Чести: засягат от 1 до 10 пациента на всеки 100
- Нечести: засягат от 1 до 10 пациента на всеки 1 000
- Редки: засягат от 1 до 10 пациента на всеки 10 000
- Много редки: засягат от по-малко от 1 пациент на всеки 10 000
- С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка

Чести

- Гадене, повръщане, диария. Изглежда, че гадене и повръщане се развиват по-често при пациенти с нисък брой бели кръвни клетки.
- Силно болезнено при допир подуване и зачервяване на вена
- Обрив
- Отклонения в чернодробната функция, които се установяват при изследване на кръв
- Повишаване на някои бели кръвни клетки

Нечести

- Локално зачервяване на кожата
- Локална болка и образуване на твърда бучка на мястото на инжектиране
- Кожен сърбеж
- Уртикария
- Треска
- Кръвни нарушения, засягащи кръвните клетки, които обикновено се откриват при изследване на кръв (симптомите може да са отпадналост, бледа кожа и забавено разнасяне на синините, образувани при нараняване)
- Нарушения на функцията на бъбреците и черния дроб, както и отклонения в кръвните показатели, които се откриват при изследване на кръв
- Треперене и неконтролируемо мускулно потрепване
- Гърчове
- Психични нарушения (като промени в настроението и нарушена способност за преценка)
- Виждане, чуване или усещане на несъществуващи неща (халюцинации)
- Объркване
- Замайване, сънливост
- Понижаване на артериалното налягане

Редки

- Алергични реакции, включително обриви, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото (със затруднено дишане или преглъщане) и/или понижаване на артериалното налягане. Ако такава нежелана реакция се развие по време на или скоро след прилагането на TIENAM, лекарството трябва да се спре и незабавно да се свържете с лекаря си.
- Лющене на кожата (токсична епидермална некролиза)
- Тежки кожни реакции (синдром на Стивънс-Джонсън и еритема мултиформе)
- Тежки кожни реакции с излющване на кожа и косопад (ексфолиативен дерматит)

- Гъбични инфекции (кандидоза)
- Оцветяване на зъбите и/или езика
- Възпаление на дебелото черво с тежка диария
- Нарушения на вкуса
- Неспособност на черния дроб да изпълнява функциите си
- Възпаление на черния дроб
- Невъзможност на бъбреците да изпълняват функциите си
- Промени на количеството урина, което отделяте, промяна в цвета на урината
- Мозъчно увреждане, чувство на изтръпване (иглички), локализиран тремор
- Загуба на слух

Много редки

- Тежко увреждане на чернодробната функция в резултат на възпаление (фулминантен хепатит)
- Възпаление на стомаха или червата (гастроентерит)
- Възпаление на червата с кървава диария (хеморагичен колит)
- Зачервяване и подуване на езика, разрастване на нормалните неравности по езика, което му дава „космат” вид, киселини, болки в гърлото, засилено образуване на слюнка
- Болки в корема
- Чувство на замайване (световъртеж), главоболие
- Шум в ушите (тинитус)
- Болки в няколко стави, слабост
- Неравномерен сърдечен пулс, ускорен или твърде силен сърдечен пулс
- Дискомфорт в гърдите, затруднено дишане, необичайно бързо и повърхностно дишане, болка в горната част на гръбначния стълб
- Зачервяване, посиняване на лицето и устните, промяна в структурата на кожата, засилено потене
- Вагинален сърбеж при жени
- Промени в броя на кръвните клетки
- Влошаване на рядко заболяване, свързано с мускулна слабост (влошаване на миастения гравис)

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. КАК ДА СЪХРАНЯВАТЕ TIENAM

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте TIENAM след срока на годност, отбелязан върху опаковката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25°C.

След разтваряне: разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Времето между началото на разтваряне и края на интравенозна инфузия не трябва да превишава два часа.

Готовият разтвор да не се замразява.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа TIENAM

- Активните вещества са имипенем и циластатин. Всеки флакон съдържа имипенем монохидрат, еквивалентен на 500 mg имипенем, и циластатин натрий, еквивалентен на 500 mg циластатин.
- Другата съставка е натриев бикарбонат.

Как изглежда TIENAM и какво съдържа опаковката

TIENAM е бял до светло жълт прах за инфузионен разтвор в стъклен флакон. Опаковките са от 1, 10 или 25 флакона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба в държавите-членки на ЕИП под следните имена

Австрия: Zienam
Белгия: Tienam
България: Tienam
Чешка Република: Tienam
Естония: TIENAM I.V.
Финландия: TIENAM
Франция: TIENAM
Германия: ZIENAM
Гърция: Primaxin
Унгария: Tienam
Исландия: Tienam
Ирландия: Primaxin IV
Италия: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)
Латвия: TIENAM I.V.
Литва: TIENAM I.V.
Люксембург: Tienam
Малта: Primaxin IV
Холандия: TIENAM I.V.
Норвегия: Tienam
Полша: TIENAM
Португалия: Tienam IV
Румъния: TIENAM IV
Словашка Република: TIENAM i.v.
Словения: CONET
Испания: TIENAM IV
Швеция: Tienam
Великобритания: Primaxin IV

Дата на последно одобрение на листовката {мм /ГГГГ}.

[Да се попълни съгласно националните изисквания]

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Всеки флакон е само за еднократна употреба.

Разтваряне

Съдържанието на всеки флакона трябва да прехвърли към 100 ml подходящ инфузионен разтвор (Вижте **Несъвместимости** и **След разтваряне**): 0,9 % натриев хлорид. По изключение, когато поради клинични причини не може да се използва 0,9 % натриев хлорид, може да се използва 5 % глюкоза

Удобна процедура е първо във флакона да се добавят 10 ml от инфузионния разтвор . Разклатете добре и прехвърлете получената суспензия към контейнера с инфузионен разтвор.

ВНИМАНИЕ: СМЕСТА НЕ Е ПРЕДНАЗНАЧЕНА ЗА ДИРЕКТНА ИНФУЗИЯ.

Повторете същата процедура с още 10 ml от инфузионния разтвор, за да е сигурно, че цялото съдържимо на флакона е прехвърлено в инфузионния разтвор. Така получената смес трябва да се разклаща, докато се избистри.

Концентрацията на получения инфузионен разтвор, следвайки описаната по-горе процедура, е приблизително 5 mg/ml и за имипенем и за циластатин.

Промените в цвета, от безцветен до жълт, не повлияват ефикасността на продукта.

Несъвместимости

Този лекарствен продукт е химично несъвместим с лактат и не трябва да се разтваря в разтворители, съдържащи лактат. Може обаче да се прилага чрез инфузионна система, през която е вливан разтвор, съдържащ лактат.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на, посочените в **Разтваряне**.

След разтваряне

Разреденият разтвор трябва да се използва незабавно. Времето между началото на разтварянето и края на интравенозната инфузия не трябва да превишава два часа.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.