

III priedas

Preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis

Pastaba. Ši preparato charakteristikų santraukos, ženklavimo ir pakuotės lapelio versija yra Komisijos sprendimo paskelbimo metu galiojanti šių informacinių dokumentų versija.

Paskelbus Komisijos sprendimą, valstybių narių kompetentingos institucijos kartu su referencine valstybe nare prireikus atnaujins preparato informacinius dokumentus. Todėl šie preparato charakteristikų santrauka, ženklimas ir pakuotės lapelis gali nesutapti su dabartiniu tekstu.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TIENAM ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg /500 mg milteliai infuziniam tirpalui

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename buteliuke yra imipenemo monohidrato kiekis, atitinkantis 500 mg bevandenio imipenemo, ir cilastatino natrio druskos kiekis, atitinkantis 500 mg cilastatino.

Kiekviename buteliuke yra natrio bikarbonato kiekis, atitinkantis apytiksliai 1,6 mEqv natrio (apytiksliai 37,6 mg).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti ar gelsvi milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

TIENAM yra taikomas šių suaugusių pacientų bei 1 metų ir vyresnių vaikų infekcinių ligų gydymui (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius):

- komplikuoūtų pilvo ertmės infekcinių ligų;
- sunkios pneumonijos, įskaitant hospitalinę ir su dirbtine plaučių ventiliacija susijusią pneumoniją;
- gimdyminių ir pogimdyminių infekcinių ligų;
- komplikuoūtų šlapimo takų infekcinių ligų;
- komplikuoūtų odos ir minkštųjų audinių infekcinių ligų.

TIENAM galima skirti karščiuojantiems pacientams, kuriems yra neutropenija, kai įtariama, kad karščiavimą sukėlė bakterinė infekcija.

Pacientų, kuriems yra su bet kuria iš aukščiau išvardintų infekcijų susijusi arba įtariama, kad galėtų būti susijusi, bakteriemija, gydymas.

Reikia atsižvelgti į oficialias antibakterinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

TIENAM dozavimas rekomenduojamas atsižvelgiant į reikiamą skirti imipenemo ir cilastatino kiekį.

TIENAM paros dozę reikia parinkti atsižvelgiant į infekcinės ligos tipą ir sunkumą, nustatytą patogeną(-us), konkretaus paciento inkstų funkciją ir kūno svorį (taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Suaugusieji ir paaugliai

Pacientams, kurių inkstų veikla nėra sutrikusi (kreatinino klirensas didesnis nei 70 ml/min./1,73 m²), rekomenduojama dozavimo schema yra:

500 mg/500 mg kas 6 valandas ARBA

1000 mg/1000 mg kas 8 valandas ARBA kas 6 valandas

Rekomenduojama, kad infekcines ligas, kurių įtariami arba patvirtinti sukėlėjai yra mažiau jautrios bakterijų rūšys (tokios kaip *Pseudomonas aeruginosa*), ir labai sunkias infekcijas (pvz., karščiuojančius pacientus, kuriems yra neutropenija) reikia gydyti 1000 mg/1000 mg doze kas 6 valandas.

Sumažinti dozę būtina, kai:

- kreatinino klirensas yra 70 ml/min./1,73 m² ir mažiau (žr. 1 lentelę) arba
- kūno svoris mažesnis nei 70 kg. Mažiau kaip 70 kg sveriančio paciento kūno svoriui proporcinga dozė turi būti apskaičiuojama pagal šią formulę:

$$\frac{\text{Paciento aktualus kūno svoris (kg)} \times \text{atitinkama standartinė dozė}}{70}$$

Didžiausia bendra paros dozė negali būti didesnė kaip 4000 mg/4000 mg per parą.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Norint nustatyti sumažintą dozę suaugusiems pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas:

1. Paros dozė (t.y. 2000/2000, 3000/3000 ar 4000/4000 mg), kuri įprastai skiriama pacientui su normalia inkstų veikla, parenkama iš 1 lentelės.
2. 1 lentelėje surandama atitinkamai sumažinta dozė, atsižvelgiant į paciento kreatinino klirenso rodmenis. Infuzijos trukmė nurodyta poskyryje „Vartojimo metodas“.

1 lentelė. Sumažintos dozės ≥ 70 kg sveriantiems suaugusiems, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas*

Bendroji paros dozė pacientams, kurių inkstų veikla normali (mg per parą)	Kreatinino klirensas (ml/min./1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
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 (6)	500/500 (12)**

* Mažiau kaip 70 kg sveriantiems pacientams dozę reikia proporcingai sumažinti. Jų kūno svoriui proporcinga dozė apskaičiuojama tikrąjį paciento kūno svorį (kg) padalijant iš 70 kg ir padauginant iš atitinkamai indikacijai rekomenduojamos dozės, pateiktos 1 lentelėje.

** 500 mg/500 mg dozę vartojantiems pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 6-20 ml/min./1,73 m², gali padidėti traukulių rizika.

Pacientams, kurių kreatinino klirensas 5 ml/min./1,73 m² ir mažesnis

Tokiems pacientams intraveninio TIENAM skirti negalima, nebent per 48 valandas bus atlikta hemodializė.

Hemodializuojami pacientai

Gydydami hemodializuojamus pacientus, kurių kreatinino klirensas yra 5 ml/min./1,73 m² ir mažesnis, jiems taikykite dozavimo rekomendacijas, skirtas pacientams, kurių kreatinino klirensas 6-20 ml/min./1,73 m² (žr. 1 lentelę).

Ir imipenemas, ir cilastatinas hemodializės metu iš kraujotakos yra pašalinami. Pacientui TIENAM reikia paskirti pasibaigus hemodializės procedūrai ir po to kas 12 valandų. Hemodializuojami pacientai, ypač tie, kurie serga centrinės nervų sistemos (CNS) ligomis, turi būti atidžiai stebimi. Tokiems pacientams TIENAM rekomenduojama skirti tik tuomet, kai jo nauda bus didesnė už galimų traukulių pavojų (žr. 4.4 skyrių).

TIENAM nerekomenduojama skirti pacientams, kuriems atliekama peritoninė dializė, nes šiuo metu duomenų dar nepakanka.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams, kurių inkstų veikla yra normali, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vienerių metų ir vyresniems vaikams

Vienerių metų ir vyresniems vaikams rekomenduojama dozė yra 15/15 mg/kg arba 25/25 mg/kg, skiriama kas 6 valandas.

Rekomenduojama, kad infekcines ligas, kurių įtariami arba patvirtinti sukėlėjai yra mažiau jautrios bakterijų rūšys (tokios kaip *Pseudomonas aeruginosa*), ir labai sunkias infekcijas (pvz., karščiuojančius pacientus, kuriems yra neutropenija) reikia gydyti 25/25 mg/kg doze kas 6 valandas.

Jaunesniems nei vienerių metų vaikams

Rekomenduoti dozės jaunesniems nei vienerių metų vaikams klinikinių duomenų nepakanka.

Vaikams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas

Rekomenduoti dozės vaikams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi (kreatinino koncentracija serume didesnė kaip 2 mg/dl), klinikinių duomenų nepakanka. Žiūrėkite 4.4 skyrių.

Vartojimo metodas

Prieš vartojimą TIENAM miltelius reikia ištirpinti ir po to praskiesti (žr. 6.2, 6.3 ir 6.6 skyrius). Kiekvieną 500 mg/500 mg ir mažesnę dozę reikia skirti infuzijos į veną būdu ir ją sulašinti per 20-30 minučių. Kiekviena didesnė kaip 500 mg/500 mg dozė turi būti sulašinama per 40-60 minučių. Pacientams, kuriuos infuzijos metu pradeda pykinti, vaistą galima lašinti lėčiau.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliosioms arba bet kuriai pagalbinei medžiagai.
- Padidėjęs jautrumas bet kuriam kitam karbapenemų grupės antibakteriniam vaistiniam preparatui.
- Labai padidėjęs jautrumas (pavyzdžiui, anafilaksija, sunki odos reakcija) bet kuriai kitai betalaktaminių antibakterinių medžiagų grupei (pavyzdžiui, penicilinams ar cefalosporinams).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Parental gydymą imipenemu ir cilastatinu individualiai pacientui, reikia atsižvelgti į karbapenemų grupės antibakterinių vaistinių preparatų tinkamumą, paremtą tokiais veiksniais, kaip infekcinės ligos

sunkumas, rezistentiškumo kitiems tinkamiems antibakteriniams vaistiniams preparatams paplitimas ir karbapenemams atsparių bakterijų pasirinkimo pavojus.

Padidėjęs jautrumas

Betalaktaminiais antibiotikais gydytiems pacientams buvo pastebėtos sunkios ir kartais mirtį lėmusios padidėjusio jautrumo (anafilaksinės) reakcijos. Labiau tikėtina, kad šios reakcijos pasireikš pacientams, kuriems buvo pasireiškęs jautrumas keliems kitiems alergenams. Prieš pradėdant gydyti TIENAM, pacientą reikia atidžiai išklausinėti, ar anksčiau jam nebuvo padidėjusio jautrumo reakcijų į karbapenemus, penicilinus, cefalosporinus, kitus betalaktaminius antibiotikus ar kitus alergenų (žr. 4.3 skyrių). Jeigu pasireiškia alerginė reakcija į TIENAM, jo vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. **Sunkias anafilaksines reakcijas reikia skubiai gydyti.**

Kepenų ligos

Dėl galimo toksinio poveikio kepenims (tokio kaip transaminazių kiekio padidėjimas, kepenų nepakankamumas ar žaibinis hepatitas), gydymo imipenemu ir cilastatinu metu reikia atidžiai stebėti kepenų veiklą.

Vartojimas kepenų liga sergantiems pacientams. Gydymo imipenemu ir cilastatinu metu reikia stebėti pacientų, kuriems yra kepenų sutrikimų, kepenų veiklą. Dozės koreguoti nereikia (žr. 4.2 skyrių).

Hematologija

Gydymo imipenemu ir cilastatinu metu gali būti gautas teigiamas tiesioginio arba netiesioginio *Coombs' o* mėginio rezultatas.

Antibakterinis spektras

Prieš pradėdant bet kokią empirinį gydymą, ypač kai gydoma gyvybei pavojinga būklė, reikia atsižvelgti į antibakterinį imipenemo ir cilastatino derinio spektrą. Dar daugiau, dėl riboto specifinių patogenų, susijusių su, pavyzdžiui, bakterinėmis odos ir minkštųjų audinių infekcijomis, jautrumo imipenemui ir cilastatinui juos skirti reikia atsargiai. Imipenemas ir cilastatinas netinka šių infekcinių ligų gydymui, nebent jų sukėlėjai jau yra nustatyti ir yra žinoma, kad jie yra jautrūs vaistui, arba tikrai pagrįstai įtariama, kad labiausiai tikėtini patogenai pasiduos gydymui. Jei įtariama arba įrodyta, kad patvirtintose indikacijose nurodytą ligą galėjo sukelti MRSA infekcija, galima kartu vartoti tinkamą vaistinį preparatą nuo MRSA. Jei įtariama arba įrodyta, kad patvirtintose indikacijose nurodytą ligą galėjo sukelti *Pseudomonas aeruginosa* infekcija, galima kartu vartoti aminoglikozidus (žr. 4.1 skyrių).

Sąveika su valproine rūgštimi

Imipenemą ir cilastatiną skirti kartu su valproine rūgštimi ir (arba) natrio valproatu nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Clostridium difficile

Pastebėta, kad imipenemas ir cilastatinas bei beveik visi kiti antibakteriniai vaistiniai preparatai gali sukelti su antibiotikais susijusį kolitą arba pseudomembraninį kolitą, kuris būna nuo nesunkaus iki pavojingo gyvybei. Svarbu apsvarstyti pseudomembraninio kolito diagnozės galimybę pacientams, kurie, vartodami imipenemą ir cilastatiną ar po jų vartojimo, pradėjo viduriuoti (žr. 4.8 skyrių). Reikia apsvarstyti, ar nevertėtų gydymo imipenemu ir cilastatinu nutraukti bei paskirti specifinį gydymą nuo *Clostridium difficile*. Peristaltiką slopinančių vaistinių preparatų skirti negalima.

Meningitas

TIENAM nerekomenduojama gydyti meningito.

Centrinė nervų sistema

Buvo pastebėtos nepageidaujamos CNS reakcijos, tokios kaip miokloninis aktyvumas, sumišimo būklės ar traukuliai, ypač kai buvo viršytos pagal inkstų funkciją ir kūno svorį rekomenduojamos dozės. Šie poveikiai dažniau buvo pastebėti pacientams, kuriems buvo CNS sutrikimų (pvz., buvę smegenų pažeidimai ar traukuliai) ir (arba) sutrikusi inkstų funkcija, dėl ko vartojamos medžiagos galėjo kauptis

organizme. Taigi, būtina atidžiai laikytis rekomenduojamos dozavimo schemos, ypač šiems pacientams (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems būna traukulių, turi būti tęsiama prieštraukulinis gydymas.

Ypatingą dėmesį reikia atkreipti į vaikus, kurie turi traukulių pasireiškimo rizikos veiksnių arba kurie vartoja gretutinį gydymą vaistiniaisiais preparatais, mažinančiais traukulių pasireiškimo slenkstį, neurologinius simptomus ar traukulius.

Jei pasireiškia židininis tremoras, mioklonijos ar traukuliai, pacientą reikia ištirti neurologiškai ir paskirti prieštraukulinį gydymą, jei jo dar nebuvo skirta. Jeigu CNS simptomai išlieka, TIENAM dozę reikia sumažinti arba jo vartojimą visai nutraukti.

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 5 ml/min./1,73 m² ar mažesnis, TIENAM skirti negalima, nebent per 48 valandas būtų atlikta hemodializė. Hemodializuojamiems pacientams TIENAM rekomenduojamas tik tuomet, jeigu jo nauda yra didesnė už galimą traukulių riziką (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas vaikams

Rekomenduoti vartojimą jaunesniems ne vienerių metų vaikams arba vaikams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi (kreatinino koncentracija serume didesnė kaip 2 mg/dl) klinikinių duomenų nepakanka. Taip pat žiūrėkite aukščiau poskyrį „Centrinė nervų sistema“.

TIENAM 500 mg/500 mg dozėje yra 37,6 mg natrio (1,6 mEkv). Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Ganciklovirą ir TIENAM vartojusiems pacientams buvo pastebėti traukuliai. Šių vaistinių preparatų kartu vartoti negalima, nebent galima nauda būtų didesnė už pavojų.

Valproinę rūgštį kartu su karbapenemų grupės vaistiniaisiais preparatais vartojusiems pacientams buvo nustatyta sumažėjusi valproinės rūgšties koncentracija, kuri gali tapti mažesnė už terapinę. Sumažėjusi valproinės rūgšties koncentracija gali lemti nepakankamą traukulių kontrolę, todėl imipenemą vartoti kartu su valproine rūgštimi ir (arba) natrio valproatu nerekomenduojama bei reikia apsvarstyti alternatyvaus antibakterinio arba prieštraukulinio gydymo galimybes (žr. 4.4 skyrių).

Geriamieji antikoagulantai

Antibiotikų vartojimas kartu su varfarinu gali padidinti jo antikoaguliuojamąjį poveikį.

Yra gauta daug pranešimų, kad pacientams, kurie kartu vartojo antibakterinius vaistinius preparatus, padidėjo geriamųjų antikoagulantų, įskaitant varfariną, antikoaguliuojamasis poveikis. Šis pavojus gali kisti priklausomai nuo esančios infekcijos, amžiaus ir bendros paciento būklės, taigi, kiek antibiotikas prisideda prie TNR (tarptautinio normalizuoto santykio) padidėjimo, įvertinti yra sunku.

Rekomenduojama antibiotikų vartojimo kartu su geriamaisiais antikoaguliantais metu ir trumpą laiką po to dažnai stebėti TNR.

TIENAM ir probenecido vartojimas kartu sąlygojo minimalų imipenemo koncentracijos ir pusinės eliminacijos iš plazmos laiko padidėjimą. TIENAM vartojus kartu su probenecidu, veiklaus (nemetabolizuoto) imipenemo išskyrimas su šlapimu sumažėjo iki maždaug 60 % dozės. TIENAM ir probenecido vartojimas kartu padidino cilastatino koncentraciją ir pusinės eliminacijos laiką du kartus, tačiau poveikio cilastatino išskyrimui su šlapimu neturėjo.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Pakankamų ir gerai kontroliuotų imipenemo ir cilastatino vartojimo nėščioms moterims tyrimų neatlikta.

Tyrimų su nėščiomis beždžionėmis metu buvo nustatytas toksinis poveikis reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Galimas pavojus žmogui nėra žinomas.

Nėštumo metu vartoti TIENAM galima tik tuomet, jeigu galima nauda viršija galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nedaug imipenemo ir cilastatino patenka į motinos pieną. Abi šios medžiagos išgertos yra nedaug absorbuojamos. Dėl to nėra tikėtina, kad žindančiam kūdikiui susidarytų reikšminga šių medžiagų ekspozicija. Jei manoma, kad TIENAM vartoti yra būtina, reikia palyginti žindymo naudą su galimu pavojumi kūdikiui.

Vaisingumas

Duomenų apie galimą gydymo imipenemu ir cilastatinu poveikį vyrų arba moterų vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Vis dėlto kai kurie vaistinio preparato nepageidaujami poveikiai, tokie kaip haliucinacijos, svaigulys, mieguistumas ar galvos sukimasis, gali paveikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavę 1 723 pacientai vartojo į veną imipenemą ir cilastatiną, dažniausiai pastebėtos sisteminės nepageidaujamos reakcijos, kurios bent jau galimai buvo susijusios su gydymu, buvo pykinimas (2,0 %), viduriavimas (1,8 %), vėmimas (1,5 %), išbėrimas (0,9 %), karščiavimas (0,5 %), hipotenzija (0,4 %), traukuliai (0,4 %) (žr. 4.4 skyriuje), svaigulys (0,3 %), niežulys (0,3 %), dilgėlinė (0,2 %) ir mieguistumas (0,2 %). Panašiai, dažniausiai pastebėtos vietinės nepageidaujamos reakcijos buvo flebitas/tromboflebitas (3,1 %), skausmas injekcijos vietoje (0,7 %), injekcijos vietos eritema (0,4 %) ir venos sukietėjimas (0,2 %). Be to, dažnai buvo nustatytas padidėjęs serumo transaminazių ir šarminės fosfatazės kiekis.

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos buvo pastebėtos klinikinių tyrimų metu arba vaistui esant rinkoje.

Visos nepageidaujamos reakcijos išvardintos pagal organų sistemų klases ir dažnį: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1000$) ir labai retos ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys
Infekcijos ir infestacijos	Reti	pseudomembraninis kolitas, kandidozė
	Labai reti	gastroenteritas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažni	eozinofilija
	Nedažni	pancitopenija, neutropenija, leukopenija, trombocitopenija, trombocitozė
	Reti	agranulocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai reti	hemolizinė anemija, kaulų čiulpų slopinimas
	Reti	anafilaksinės reakcijos
Psichikos sutrikimai	Nedažni	psichikos sutrikimai, įskaitant haliucinacijas ir sumišimo būklės
Nervų sistemos sutrikimai	Nedažni	traukuliai, miokloninis aktyvumas, svaigulys, mieguistumas
	Reti	encefalopatija, parestzija, židininis tremoras, skonio jutimo iškrypimas

Organų sistemų klasė	Dažnis	Reiškinys
Ausų ir labirintų sutrikimai	Labai reti Reti	generalizuotos miastenijos pablogėjimas, galvos skausmas klausos praradimas
Širdies sutrikimai	Labai reti	galvos sukimasis, spengimas ausyse
Kraujagyslių sutrikimai	Labai reti Dažni Nedažni	cianozė, tachikardija, palpitacijos tromboflebitas hipotenzija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Labai reti Labai reti	kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą dusulys, hiperventiliacija, gerklės skausmas
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	viduriavimas, vėmimas, pykinimas Pasirodė, kad su vaistinio preparato vartojimu susijęs pykinimas ir (arba) vėmimas pasireiškia dažniau TIENAM gydytiems pacientams, kuriems yra granulocitopenija, lyginant su pacientais, kuriems granulocitopenijos nėra
	Reti Labai reti	dėmių atsiradimas ant dantų ir (arba) liežuvio hemoraginis kolitas, pilvo skausmas, rėmens graužimas, glositas, liežuvio spenelių hipertrofija, padidėjęs seilėtekis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Reti	kepenų nepakankamumas, hepatitas
	Labai reti	žaibinis hepatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni	išbėrimas (pvz., egzanteminis)
	Nedažni	dilgėlinė, niežulys
	Reti	toksinė epidermio nekrolizė, angioneurozinė edema, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, daugiaformė eritema, eksfoliacinis dermatitas
	Labai reti	padidėjęs prakaitavimas, odos rašto pokyčiai
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai reti	poliartralgija, krūtininės stuburo dalies skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	ūminis inkstų nepakankamumas, oligurija/anurija, poliurija, šlapimo spalvos pakitimas (nepavojingas, nereikia supainioti su hematurija). TIENAM vaidmenį inkstų veiklos pokyčiams sunku įvertinti, nes paprastai būna prerenalinę azotemiją ar pablogėjusią inkstų funkciją predisponuojančių veiksnių
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Labai reti	moters išorinių lyties organų niežėjimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nedažni	karščiavimas, injekcijos vietos skausmas ir sukietėjimas, injekcijos vietos eritema
	Labai reti	diskomfortas krūtinėje, astenija/silpnumas
Tyrimai	Dažni	transaminazių kiekio padidėjimas serume, šarminės fosfatazės kiekio padidėjimas serume
	Nedažni	Teigiamas tiesioginis <i>Coombs'o</i> mėginys, pailgėjęs protrombino laikas, sumažėjęs hemoglobino kiekis, padidėjęs bilirubino kiekis serume, padidėjęs kreatinino kiekis serume, padidėjęs šlapalo azoto kiekis kraujyje

3 mėnesių ir vyresni vaikai

178 tyrimuose dalyvavusiems 3 mėnesių ir vyresniems vaikams pastebėtos nepageidaujamos reakcijos buvo tokios pat, kaip ir stebėtos suaugusiems pacientams.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo simptomai, kurie gali pasireikšti, atitinka nepageidaujamas reakcijas ir gali būti traukuliai, sumišimas, tremoras, pykinimas, vėmimas, hipotenzija, bradikardija. Specifinės informacijos apie TIENAM perdozavimo gydymą nėra. Imipenemas ir cilastatino natrio druska pašalinami hemodializuojant. Vis dėlto šios procedūros nauda perdozavimo atveju nėra žinoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio poveikio antibiotikai, karbapenemai, ATC kodas – J01D H51

Veikimo mechanizmas

TIENAM sudėtyje santykiu 1:1 pagal svorį yra dvi medžiagos: imipenemas ir cilastatino natrio druska.

Imipenemas, dar vadinamas N-formimidoil-tienamicinu, yra siūlinių bakterijų *Streptomyces cattleya* gaminamo junginio tienamicino pusiau sintetinis darinys.

Imipenemas sukelia baktericidinį poveikį, slopindamas gramteigiamų ir gramneigiamų bakterijų sienelės biosintezę, nes prisijungia prie peniciliną prisijungiančių baltymų (PPB).

Cilastatino natrio druska yra konkurencinis, laikinas ir specifinis inkstuose esančio fermento dehidropeptidazės I, kuri metabolizuoja ir inaktyvuoja imipenemą, inhibitorius. Jam nebūdingas antibakterinis veiksmingumas, imipenemo antibakteriniam poveikiui įtakos nedaro.

Farmakokinetikos ir farmakodinamikos ryšys (FK/FD)

Panašiai kaip ir kitų beta laktaminių antibakterinių vaistinių preparatų, laikas, per kurį imipenemo koncentracija viršija minimalią slopinamąją koncentraciją ($T > MSK$), geriausiai koreliuoja su veiksmingumu.

Atsparumo mechanizmai

Atsparumo imipenemui priežastys gali būti:

- išorinės gramneigiamų bakterijų membranos pralaidumo sumažėjimas (dėl sumažėjusios porinų gamybos);
- imipenemas gali būti aktyviai šalinamas iš ląstelės per ištekėjimo siurblius;
- sumažėjęs PPB afiniškumas imipenemui;
- imipenemas yra atsparus daugelio beta laktamazių, įskaitant penicilinazes ir cefalosporinazes, kurias gamina gramteigiamos ir gramneigiamos bakterijos, išskyrus palyginti retai pasitaikančias karbapenemus hidrolizuojančias beta laktamazes, hidrolizuojančiam poveikiui. Kitiems karbapenemams atsparios rūšys paprastai turi kryžminį atsparumą imipenemui. Tikslingo kryžminio atsparumo tarp imipenemo ir chinolonų, aminoglikozidų, makrolidų ar tetraciklinų grupėms priklausančių vaistinių preparatų nėra.

Jautrumo ribos

EUCAST nustatytos imipenemo MSK ribos atskirai jautriems (J) patogenams ir atskirai atspariems (A) patogenams yra (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $J \leq 2$ mg/l, $A > 8$ mg/l;
- *Pseudomonas* spp.²: $J \leq 4$ mg/l, $A > 8$ mg/l;
- *Acinetobacter* spp.: $J \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l;
- *Staphylococcus* spp.³: nustatyta pagal jautrumą cefoksitinui;
- *Enterococcus* spp.: $J \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l;

- *Streptococcus* A, B, C, G: A, B, C ir G grupių betahemolizinio streptokoko jautrumas betalaktamams nustatytas pagal jautrumą penicilinui;
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: J ≤ 2 mg/l, A > 2 mg/l;
- Kiti streptokokai⁴: J ≤ 2 mg/l, A > 2 mg/l;
- *Haemophilus influenzae*⁴: J ≤ 2 mg/l, A > 2 mg/l;
- *Moraxella catarrhalis*⁴: J ≤ 2 mg/l, A > 2 mg/l;
- *Neisseria gonorrhoeae*: ar *Neisseria gonorrhoeae* yra pakankamai jautri gydymui imipenemu, įrodymų nepakanka;
- Gramteigiami anaerobai: J ≤ 2 mg/l, A > 8 mg/l;
- Gramneigiami anaerobai: J ≤ 2 mg/l, A > 8 mg/l;
- Su tam tikra rūšimi nesusijusios ribos⁵: J ≤ 2 mg/l, A > 8 mg/l.

¹ *Proteus* ir *Morganella* rūšys laikomos nepakankamai jautriomis imipenemui.

² *Pseudomonas* jautrumo ribos susijusios su gydymu dažnai skiriamomis didelėmis dozėmis (po 1 g kas 6 valandas).

³ Stafilokokų jautrumas karbapenemams nustatytas pagal jautrumą cefoksitinui.

⁴ Padermės, kurių MSK yra didesnė už jautrumo ribą, yra labai retos ir iki šiol nepastebėtos. Šių padermių nustatymą ir antimikrobinio jautrumo tyrimus su bet kuriuo tokiu izoliatu būtina pakartoti ir, jeigu rezultatai bus patvirtinti, izoliatą reikės siųsti į referencinę laboratoriją. Kol bus surinkta įrodymų apie patvirtintų izoliatų, kurių MSK yra didesnė už atsparumo ribą, klinikinį atsaką, juos reikia registruoti kaip atsparius.

⁵ Su tam tikra rūšimi nesusijusios jautrumo ribos nustatytos remiantis daugiausia FK/FD duomenimis ir nuo specifinių rūšių MSK pasiskirstymo nepriklauso. Jos turi būti naudojamos tik rūšims, kurios nepamainėtos su rūšimis susijusių ribų apžvalgoje arba išnašose.

Jautrumas

Pasirinktų rūšių įgyto atsparumo paplitimas priklauso nuo geografinės vietos ir laiko, taigi, pageidautina atsižvelgti į vietinius duomenis apie atsparumą, ypač gydant sunkias infekcijas. Jeigu vietinis atsparumo paplitimas yra toks, kad abejojama, ar vaistinis preparatas veiks bent kelis infekcijos sukėlėjų tipus, būtina eksperto konsultacija.

Dažniausiai jautrios rūšys
Gramteigiami aerobai:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (meticilinui jautrūs)*
<i>Staphylococcus koaguliazei</i> neigiami (meticilinui jautrūs)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> grupė
Gramneigiami aerobai:
<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>
Gramteigiami anaerobai:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**

Gramneigiami anaerobai:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> grupė
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Rūšys, kurių įgytas atsparumas gali būti problema
Gramneigiami aerobai:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Natūraliai atsparios rūšys
Gramteigiami aerobai:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramneigiami aerobai:
Kai kurios <i>Burkholderia cepacia</i> padermės (anksčiau vadinta <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (anksčiau vadinta <i>Xanthomonas maltophilia</i> , dar anksčiau vadinta <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Kitos rūšys
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* visi meticilinui atsparūs stafilokokai yra atsparūs imipenemui ir cilastatinui.

** taikomos EUCAST nustatytos su tam tikra rūšimi nesusijusios ribos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Imipenemas

Koncentracija plazmoje

Po 20 minučių trukmės TIENAM infuzijos į veną didžiausia imipenemo koncentracija sveikų savanorių plazmoje buvo 12 - 20 mkg/ml pavartojus 250 mg/250 mg dozę, 21 - 58 mkg/ml – pavartojus 500 mg/500 mg dozę ir 41 - 83 mkg/ml - pavartojus 1000 mg/1000 mg dozę. Vidutinė didžiausia imipenemo koncentracija plazmoje pavartojus 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg ir 1000 mg/1000 mg dozes buvo atitinkamai 17 mkg/ml, 39 mkg/ml ir 66 mkg/ml. Vartojant tokias dozes imipenemo koncentracija plazmoje per 4-6 valandas sumažėja iki mažiau negu 1 mkg/ml.

Pasiskirstymas

Imipenemo prisijungimas prie žmogaus serumo baltymų yra maždaug 20 %.

Biotransformacija ir šalinimas

Vieną vartojamą imipenemą inkstuose metabolizuoja dehidropeptidazė I. Keliais tyrimais nustatyta, kad su šlapimu išsiskyrė nuo 5 % iki 40 % (vidutiniškai 15-20 %) imipenemo dozės.

Cilastatinas yra specifinis fermento dehidropeptidazės I inhibitorius, kuris veiksmingai slopina imipenemo metabolizmą, todėl cilastatiną vartojant kartu su imipenemu tiek plazmoje, tiek šlapime susidaro terapinė antibakterinė imipenemo koncentracija.

Imipenemo pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra viena valanda. Per dešimt valandų maždaug 70 % pavartoto antibiotiko aptikta nepakitusio šlapime, o vėlesnės imipenemo ekskrecijos pro inkstus nenustatyta. Pavartojus 500 mg/500 mg TIENAM dozę, aštuonias valandas imipenemo koncentracija šlapime viršijo 10 mkg/ml. Likusi pavartotos dozės dalis buvo pašalinta su šlapimu antibakteriškai neaktyvių metabolitų pavidalu, o su išmatomis imipenemas praktiškai nešalinamas.

Kas šešias valandas TIENAM vartojusiems pacientams, kurių inkstų veikla buvo normali, imipenemo kaupimosi plazmoje ar šlapime nenustatyta.

Cilastatinas

Koncentracija plazmoje

Po 20 minučių trukmės TIENAM infuzijos į veną didžiausia cilastatino koncentracija plazmoje buvo 12 – 26 mkg/ml pavartojus 250 mg/250 mg dozę, 21 – 55 mkg/ml – pavartojus 500 mg/500 mg dozę ir 56 – 88 mkg/ml – pavartojus 1000 mg/1000 mg dozę. Vidutinė didžiausia cilastatino koncentracija plazmoje pavartojus 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg ir 1000 mg/1000 mg dozes buvo atitinkamai 22 mkg/ml, 42 mkg/ml ir 72 mkg/ml.

Pasiskirstymas

Cilastatino prisijungimas prie žmogaus serumo baltymų yra maždaug 40 %.

Biotransformacija ir šalinimas

Cilastatino plazmos pusinės eliminacijos laikas yra maždaug viena valanda. Per 10 valandų po TIENAM pavartojimo šlapime aptikta maždaug 70-80 % nepakitusio cilastatino. Vėliau cilastatino su šlapimu nebeišsiskyrė. Maždaug 10 % aptikta N-acetil metabolito pavidalu, kurio dehidropetidazę I slopinamasis aktyvumas panašus į cilastatino. Kai cilastatinas pašalinamas iš kraujotakos, dehidropeptidazės aktyvumas inkstuose greitai atsistato.

Inkstų veiklos nepakankamumas

Suleidus į veną vienkartinę 250 mg/250 mg TIENAM dozę, imipenemo ploto po koncentracijos laiko atžilgiu kreive rodikliai (angl. *area under the curve* (AUCs)) padidėjo atitinkamai 1,1 karto, 1,9 karto ir 2,7 karto tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus (kreatinino klirensas (KrKl) 50 - 80 ml/min./1,73 m²), vidutinio sunkumo (KrKl 30 - < 50 ml/min./1,73 m²) ir sunkus (KrKl < 30 ml/min./1,73 m²) inkstų veiklos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali (KrKl > 80 ml/min./1,73 m²), o cilastatino AUCs padidėjo atitinkamai 1,6 karto, 2,0 kartus ir 6,2 karto tiriamiesiems, kuriems buvo nesunkus, vidutinio sunkumo ir sunkus inkstų veiklos sutrikimas, lyginant su tiriamaisiais, kurių inkstų veikla buvo normali. Suleidus į veną vienkartinę 250 mg/250 mg TIENAM dozę praėjus 24 valandoms po hemodializės, imipenemo ir cilastatino AUCs buvo atitinkamai 3,7 karto ir 16,4 karto didesni nei tiriamųjų, kurių inkstų veikla buvo normali. Suleidus TIENAM į veną, imipenemo ir cilastatino išskyrimas su šlapimu, inkstų klirensas ir plazmos klirensas blogėjant inkstų funkcijai sumažėjo. Pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, dozę reikia koreguoti (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos nepakankamumas

Imipenemo farmakokinetika pacientų, kuriems yra kepenų veiklos nepakankamumas, organizme neištirta. Dėl nedidelės imipenemo metabolizmo kepenyse apimties, nesitikima, kad kepenų veiklos nepakankamumas paveiktų jo farmakokinetiką. Dėl to pacientams, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių).

Vaikai

Vidutinis imipenemo klirensas (Kl) ir pasiskirstymo tūris (Pt) vaikų (nuo 3 mėnesių iki 14 metų amžiaus) organizme buvo maždaug 45 % didesnis, lyginant su suaugusiais pacientais. Suleidus vaikams į veną 15/15 mg/kg kūno svorio imipenemo ir cilastatino dozes, imipenemo AUC buvo maždaug 30 % didesnis nei ekspozicija 500 mg/500 mg dozę pavartojusiems suaugusiesiems. Vartojant didesnes dozes, 25/25 mg/kg imipenemo ir cilastatino dozės sąlygota ekspozicija vaikams buvo 9 % didesnė už ekspoziciją 1000 mg/1000 mg dozę pavartojusiems suaugusiesiems.

Senyvi pacientai

Sveikų senyvų (nuo 65 iki 75 metų amžiaus ir pagal jų amžių normalia inkstų veikla) savanorių organizme vienkartinės TIENAM 500 mg/500 mg dozės, per 20 minučių suleistos į veną, farmakokinetika buvo panaši kaip ir tiriamųjų, kurių inkstų veikla buvo šiek tiek pablogėjusi, tačiau kuriems dozės koreguoti nereikėjo, organizme. Imipenemo vidutinis pusinės eliminacijos laikas plazmoje buvo $91 \pm 7,0$ minutės, cilastatino - 69 ± 15 minučių. Kartotinės dozės poveikio nei imipenemo, nei cilastatino farmakokinetikai neturėjo, imipenemo ir cilastatino kaupimosi nestebėta (žr. 4.2 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Tyrimai su gyvūnais parodė, kad imipenemo, kaip vienintelės priežasties, toksinis poveikis yra tik inkstams. Kartu su imipenemu santykiu 1:1 vartojamas cilastatinas triušius ir beždžiones apsaugo nuo nefrotoksinų imipenemo poveikių. Turimi įrodymai rodo, kad cilastatinas apsaugo nuo nefrotoksinų poveikių, neleidamas imipenemui patekti į inkstų kanalėlių ląsteles.

Teratologinių tyrimų su vaikingomis *cynomolgus* genties beždžionėmis metu sušvirkštos 40/40 mg/kg per parą imipenemo ir cilastatino natrio druskos dozės (boliuso injekcija į veną) sukėlė toksinį poveikį patelei, įskaitant vėmimą, apetito praradimą, kūno svorio sumažėjimą, viduriavimą, abortą ir kai kuriais atvejais mirtį. Kai imipenemo ir cilastatino natrio druskos dozės (maždaug 100/100 mg/kg per parą arba maždaug 3 kartus didesnės už įprastai žmogui rekomenduojamas paros dozes į veną) buvo suleistos vaikingoms *cynomolgus* genties beždžionėms infuzijos į veną būdu tokiu greičiu, kuris atitiko klinikinį vartojimą žmogui, patelėms pasireiškė tik minimalus netoleravimas (atsitiktinis vėmimas), patelių kritimo nebuvo, teratogeniškumo įrodymų negauta, tačiau padažnėjo embrionų praradimas, lyginant su kontrolinėmis grupėmis (žr. 4.6 skyrių).

Imipenemo ir cilastatino kancerogeniškumo įvertinimo ilgalaikiai tyrimai su gyvūnais neatlikti.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio bikarbonatas.

6.2 Nesuderinamumas

Šis vaistinis preparatas yra chemiškai nesuderinamas su laktatu ir jo negalima tirpinti skiedikliais, kurių sudėtyje yra laktato. Vis dėlto jis gali būti leidžiamas per intraveninę sistemą, per kurią lašinamas laktato tirpalas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Paruoštas tirpalas

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Laikas nuo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos negali būti ilgesnis kaip dvi valandos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruošto tirpalo negalima užšaldyti.

Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Pakuotė ir jos turinys

20 ml tūrio I tipo stiklo buteliukas.

Vaistinis preparatas tiekiamas pakuotėmis po 1, 10 arba 25 buteliukus.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti <ir vaistiniam preparatui ruošti>

Kiekvienas buteliukas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Paruošimas

Kiekvieno buteliuko turinį reikia perkelti į 100 ml tinkamo infuzinio tirpalo (žr. 6.2 ir 6.3 skyrius) – 0,9 % natrio chlorido. Išimtiniais atvejais, kuomet 0,9 % natrio chlorido negalima paskirti dėl klinikinių priežasčių, vietoje jo galima vartoti 5 % gliukozės tirpalą.

Siūloma procedūra yra tokia: į buteliuką pridėti maždaug 10 ml tinkamo infuzinio tirpalo. Gerai pakratykite ir perkelkite gautą mišinį į infuzinio tirpalo talpyklę.

DĖMESIO. GAUTO MIŠINIO IŠ KARTO INFUZUOTI NEGALIMA.

Pakartokite procedūrą su papildomais 10 ml infuzinio tirpalo, kad užtikrintumėte viso buteliuko turinio perkėlimą į infuzinį tirpalą. Gautą mišinį reikia kratyti, kol jis taps skaidrus.

Pagal šią procedūrą paruošto tirpalo koncentracija yra maždaug 5 mg/ml imipenemo ir 5 mg/ml cilostatino.

Tirpalo spalva nuo bespalvės iki geltonos preparato stiprumui įtakos neturi.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]>

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

8. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

[Pildyti savo šalies kalba]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ KARTONO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TIENAM ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg /500 mg milteliai infuziniam tirpalui
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Imipenemas ir cilastatinas

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekviename buteliuke yra: imipenemo monohidrato kiekis, atitinkantis 500 mg bevandenio imipenemo, ir cilastatino natrio druskos kiekis, atitinkantis 500 mg cilastatino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio bikarbonatas (E500)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
1 buteliukas
10 buteliukų
25 buteliukai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Paruoštą tirpalą vartoti į veną.
Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštas tirpalas. Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Laikas nuo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos negali būti ilgesnis kaip dvi valandos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS ETIKETĖS

BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

TIENAM ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg /500 mg milteliai infuziniam tirpalui
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]
Imipenemas ir cilastatinas
Vartoti į veną

2. VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS IR JŲ KIEKIAI

Kiekviename buteliuke yra 500 mg imipenemo ir 500 mg cilastatino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Natrio bikarbonatas (E500)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Į/V. Tik vienkartiniam vartojimui.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASIEKIAMOJE IR NEPASTEBIMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruoštą tirpalą reikia suvartoti per 2 valandas. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKU TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.:}>

<{Faksas:}>

<{el. paštas}>

12. RINKODAROS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

[Pildyti savo šalies kalba]

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

PAKUOTĖS LAPELIS

PAKUOTĖS LAPELIS: INFORMACIJA VARTOTOJUI

TIENAM ir susiję pavadinimai (žr. I priedą) 500 mg /500 mg milteliai infuziniam tirpalui
[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Imipenemas ir cilastatinas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas Jums todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos simptomai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Lapelio turinys

1. Kas yra TIENAM ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant TIENAM
3. Kaip vartoti TIENAM
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti TIENAM
6. Kita informacija

1. KAS YRA TIENAM IR KAM JIS VARTOJAMAS

TIENAM priklauso vaistų grupei, kuri vadinama antibiotikais karbapenemais. Jis naikina daug įvairių bakterijų (mikrobu) rūšių, kurios sukelia įvairių kūno dalių infekcines ligas suaugusiems žmonėms bei vienerių metų ir vyresniems vaikams.

Gydymas

Jūsų gydytojas pakyrė Jums TIENAM, nes sergate viena (ar daugiau) iš šių infekcinių ligų:

- komplikotos pilvo ertmės infekcinės ligos;
- plaučius pažeidžianti infekcinė liga (plaučių uždegimas);
- infekcinės ligos, kuriomis galėjote užsikrėsti gimdymo metu arba po jo;
- komplikotos šlapimo takų infekcinės ligos;
- komplikotos odos ir minkštųjų audinių infekcinės ligos.

TIENAM galima skirti karščiuojantiems pacientams, kurie turi per mažai baltųjų kraujo kūnelių, kai manoma, kad karščiavimą sukėlė bakterinė infekcija.

TIENAM galima gydyti kraujyje esančią bakterinę infekciją, kuri galėtų būti susijusi su aukščiau paminėtomis infekcijomis.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT TIENAM

TIENAM vartoti negalima

- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) imipenemui, cilastatinui arba bet kuriai pagalbinei TIENAM medžiagai;
- jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) kitiems antibiotikams, tokiems kaip penicilinai, cefalosporinai arba karbapenemai.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite savo gydytojui viską apie savo dabartinę ir buvusią sveikatos būklę, taip pat ir apie:

- alergiją bet kokiems vaistams, taip pat antibiotikams (kadangi netikėtas gyvybei pavojingas alergines reakcijas reikia nedelsiant gydyti);
- kolitą arba bet kokią kitą virškinimo trakto ligą;
- visus centrinės nervų sistemos sutrikimus, pavyzdžiui, lokalizuotą drebulį ar epileptinius traukulius;
- kepenų, inkstų veiklos ar šlapinimosi sutrikimus.

Jums gali nustatyti teigiamą tyrimo (Kumbso mėginio) rezultatą, kuris parodo antikūnų, galinčių suardyti raudonuosius kraujo kūnelius, buvimą. Jūsų gydytojas tai aptars su Jumis.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate vaistus, vadinamus valproine rūgštimi arba natrio valproatu (žiūrėkite žemiau poskyrį „Kitų vaistų vartojimas“).

Vaikai

TIENAM skirti jaunesniems nei vienerių metų vaikams ir vaikams, kurių inkstų veikla sutrikusi, nerekomenduojama.

Kitų vaistų vartojimas

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Pasakykite gydytojui, jeigu vartojate ganciklovirą, kuriuo gydomos kai kurios virusinės infekcijos.

Be to, pasakykite gydytojui, jeigu vartojate valproinę rūgštį arba natrio valproatą (jais gydoma epilepsija, bipolinis sutrikimas, migrena ar šizofrenija) arba kraujo krešėjimą mažinančius vaistus, tokius kaip varfarinas.

Jūsų gydytojas nuspręs, ar galite vartoti TIENAM kartu su šiais vaistais.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Yra labai svarbu, kad jei esate nėščia ar planuojate pastoti, prieš pradėdama vartoti TIENAM pasakytumėte savo gydytojui. Nėštumo metu TIENAM netirtas. Nėštumo metu TIENAM vartoti negalima, nebent Jūsų gydytojas nuspręstų, kad galima naudoti Jums bus didesnė už galimą pavojų vaisiui.

Yra labai svarbu, kad jei žindote ar planuojate žindyti, prieš pradėdama vartoti TIENAM pasakytumėte savo gydytojui. Nedidelis šio vaisto kiekis gali patekti į motinos pieną ir paveikti naujagimį. Dėl to Jūsų gydytojas nuspręs, ar žindymo metu Jūs galite vartoti TIENAM.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie su šio vaisto vartojimu susiję nepageidaujami poveikiai (tokie kaip nesančių dalykų matymas, girdėjimas ar jutimas, svaigulys, mieguistumas arba sukimosi pojūtis) gali veikti kai kurių pacientų gebėjimą vairuoti automobilį ar valdyti mechanizmus (žr. 4 skyrių).

Svarbi informacija apie kai kurias pagalbines TIENAM medžiagas

TIENAM 500 mg/500 mg dozėje yra 37,6 mg natrio (1,6 mEkv). Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. KAIP VARTOTI TIENAM

TIENAM paruoš ir Jums suleis gydytojas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas. Jūsų gydytojas nuspręs, kiek TIENAM Jums reikia.

Suaugusieji ir paaugliai

Įprasta TIENAM dozė suaugusiems pacientams ir paaugliams yra po 500 mg/500 mg kas 6 valandas arba po 1 000 mg/1000 mg kas 6 ar 8 valandas. Jeigu Jūsų inkstų veikla sutrikusi arba sveriate mažiau kaip 70 kg, gydytojas gali Jums sumažinti dozę.

Vaikai

Įprasta dozė vienerių metų ir vyresniems vaikams yra po 15/15 mg/kg ar po 25/25 mg/kg kas 6 valandas. Jaunesniems nei vienerių metų vaikams ir vaikams, kurių inkstų veikla sutrikusi, TIENAM vartoti nerekomenduojama.

Vartojimo metodas

TIENAM yra sulašinamas į veną per 20-30 minučių, jei dozė yra 500 mg/500 mg ir mažesnė, arba per 40-60 minučių, jei dozė yra didesnė kaip 500 mg/500 mg.

Pavartojus per didelę TIENAM dozę

Perdozavimo simptomai gali būti traukuliai, sumišimas, drebulys, pykinimas, vėmimas, sumažėjęs kraujospūdis ir retas širdies plakimas. Jei nerimaujate, kad Jums buvo skirta per daug TIENAM, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar kitą sveikatos priežiūros specialistą.

Pamiršus pavartoti TIENAM

Jeigu nerimaujate, kad praleidote dozę, nedelsdami kreipkitės į gydytoją ar kitą sveikatos priežiūros specialistą.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti TIENAM

Nenustokite vartoti TIENAM, kol gydytojas Jums to nepasakys.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

TIENAM, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Žemiau išvardytų galimų šalutinių poveikių dažnis yra apibūdinamas taip:

- labai dažni (pasireiškia dažniau kaip 1 iš 10 vaistą vartojusių žmonių);
- dažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 100 vaistą vartojusių žmonių);
- nedažni (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 1 000 vaistą vartojusių žmonių);
- reti (pasireiškia nuo 1 iki 10 iš 10 000 vaistą vartojusių žmonių);
- labai reti (pasireiškia rečiau kaip 1 iš 10 000 vaistą vartojusių žmonių);
- dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Dažni

- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas. Nustatyta, kad pykinimas ir vėmimas dažniau pasireiškia pacientams, kurie turi mažai baltųjų kraujo kūnelių;
- Patinimas ir paraudimas išilgai venos, kuri tampa labai jautri ją liečiant;
- Išbėrimas;
- Sutrikusi kepenų veikla, nustatoma kraujo tyrimais;
- Kai kurių baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus padidėjimas.

Nedažni

- Lokalus odos paraudimas;
- Lokalus skausmas ir kietas gumbas injekcijos vietoje;
- Odos niežėjimas;
- Dilgėlinė;
- Karščiavimas;
- Kraujo sutrikimai, paveikiantys kraujo ląsteles ir įprastai nustatomi atliekant kraujo tyrimus (simptomai gali būti nuovargis, odos blyškumas ir pailgėjęs kraujavimo iš žaizdos laikas);
- Sutrikusi inkstų, kepenų ar kraujo veikla, nustatoma atliekant kraujo tyrimus;
- Drebulys ar nekontroliuojamas raumenų trūkčiojimas;
- Traukuliai;
- Psichikos sutrikimai (tokie kaip nuotaikos svyravimai ar pablogėjęs samprotavimas);
- Nesančių dalykų matymas, girdėjimas ar jutimas (haliucinacijos);
- Sumišimas;
- Svaigulys, mieguistumas;
- Sumažėjęs kraujospūdis.

Reti

- Alerginės reakcijos, tarp jų išbėrimas, veido, lūpų, liežuvio ir (arba) gerklės patinimas (tuo metu sunku kvėpuoti arba ryti) ir (arba) sumažėjęs kraujospūdis. **Jeigu šie šalutiniai poveikiai pasireiškia vartojant TIENAM arba po to, vaisto vartojimą nutraukite ir nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją;**
- Odos lupimasis (toksinė epidermio nekrolizė);
- Sunkios odos reakcijos (*Stevens-Johnson* sindromas ar daugiaformė eritema);
- Sunkus odos išbėrimas, kurio metu nusineria oda ir nuslenka plaukai (eksfoliacinis dermatitas);
- Grybelinė infekcija (kandidozė);
- Dėmių atsiradimas ant dantų ir (arba) liežuvio;
- Storosios žarnos uždegimas su sunkiu viduriavimu;
- Skonio jutimo sutrikimas;
- Kepenų nesugebėjimas normaliai veikti;
- Kepenų uždegimas;
- Inkstų nesugebėjimas normaliai veikti;
- Šlapimo kiekio pokyčiai, šlapimo spalvos pokyčiai;
- Smegenų liga, dilgčiojimo jutimas (dilgsėjimas), lokalizuotas drebulys;
- Klausos praradimas.

Labai reti

- Sunkus kepenų veiklos sutrikimas dėl uždegimo (žabbinis hepatitas);
- Skrandžio ar žarnyno uždegimas (gastroenteritas);
- Žarnyno uždegimas, kai viduriuojama su krauju (hemoraginis kolitas);

- Raudonas ištinęs liežuvis, liežuvio ataugėlių išvešėjimas, dėl ko liežuvio pasidaro lyg plaukuotas, rėmens graužimas, gerklės skausmas, padidėjęs seilėtekis;
- Skrandžio skausmas;
- Sukimosi jutimas (svaigulys), galvos skausmas;
- Skambėjimas ausyse (spengimas);
- Keleto sąnarių skausmas, silpnumas;
- Nereguliarus širdies plakimas, širdies plakimas per stipriai arba per greitai;
- Diskomforto pojūtis krūtinėje, sunkumas kvėpuoti, nenormaliai greitas ir paviršutiniškas kvėpavimas, skausmas viršutinėje stuburo dalyje;
- Kraujo priplūdimas į kaklą ir veidą, veido ir lūpų pamėlynavimas, odos rašto pokyčiai, padidėjęs prakaitavimas;
- Moterų išorinių lyties organų niežėjimas;
- Kraujo ląstelių skaičiaus pokyčiai;
- Retos ligos, susijusios su raumenų silpnumu, pasunkėjimas (generalizuotos miastenijos pablogėjimas).

Jeigu pasireiškė sunkus šalutinis poveikis arba pastebėjote šiame lapelyje nenurodytą šalutinį poveikį, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

5. KAIP LAIKYTI TIENAM

Laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.

Ant talpyklės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, TIENAM vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Paruošus tirpalą

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Laikas nuo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos negali būti ilgesnis kaip dvi valandos.

Paruošto vartoti tirpalo neužšaldykite.

Vaistų negalima išpilti į kanalizaciją arba išmesti kartu su buitinėmis atliekomis. Kaip tvarkyti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. KITA INFORMACIJA

TIENAM sudėtis yra

- Veikliosios medžiagos yra imipenemas ir cilastatinas. Kiekviename buteliuke yra imipenemo monohidrato kiekis, atitinkantis 500 mg bevandenio imipenemo, ir cilastatino natrio druskos kiekis, atitinkantis 500 mg cilastatino.
- Pagalbinė medžiaga yra natrio bikarbonatas.

TIENAM išvaizda ir kiekis pakuotėje

TIENAM yra balti ar gelsvi milteliai infuziniam tirpalui stiklo buteliuke. Pakuotėje yra 1, 10 arba 25 buteliukai. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą (pildyti savo šalies kalba)]

Šis vaistinis preparatas yra registruotas šalyse narėse Europos ekonominėje zonoje šiais pavadinimais:

Austrija: Zienam
Belgija: Tienam
Bulgarija: Tienam
Čekija: Tienam
Estija: TIENAM I.V.
Suomija: TIENAM
Prancūzija: TIENAM
Vokietija: ZIENAM
Graikija: Primaxin
Vengrija: Tienam
Islandija: Tienam
Airija: Primaxin IV
Italija: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) ir TENACID (20 ml)
Latvija: TIENAM I.V.
Lietuva: TIENAM I.V.
Liuksemburgas: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nyderlandai: TIENAM I.V.
Norvegija: Tienam
Lenkija: TIENAM
Portugalija: Tienam IV
Rumunija: TIENAM IV
Slovakija: TIENAM i.v.
Slovėnija: CONET
Ispanija: TIENAM IV
Švedija: Tienam
Jungtinė Karalystė: Primaxin IV

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą patvirtintas {MMMM-mm}.

[Pildyti savo šalies kalba]

Žemiau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams

Kiekvienas buteliukas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Paruošimas

Kiekvieno buteliuko turinys turi būti perkeltas į 100 ml tinkamo infuzinio tirpalo (žr. „Nesuderinamumas“ ir „Paruošus tirpalą“) - 0,9 % natrio chlorido. Išimtiniais atvejais, kuomet 0,9 % natrio chlorido negalima paskirti dėl klinikinių priežasčių, vietoje jo galima vartoti 5 % gliukozės tirpalą.

Siūloma procedūra yra tokia: į buteliuką pridėkite maždaug 10 ml tinkamo infuzinio tirpalo. Gerai pakratykite ir perkelkite gautą mišinį į infuzinio tirpalo talpyklę.

DĖMESIO. GAUTO MIŠINIO IŠ KARTO INFUZUOTI NEGALIMA.

Pakartokite procedūrą su papildomais 10 ml infuzinio tirpalo, kad užtikrintumėte viso buteliuko turinio perkėlimą į infuzinį tirpalą. Gautą mišinį reikia kratyti, kol jis taps skaidrus.

Pagal šią procedūrą paruošto tirpalo koncentracija yra maždaug 5 mg/ml imipenemo ir 5 mg/ml cilostatino.

Tirpalo spalva nuo bespalvės iki geltonos preparato stiprumui įtakos neturi.

Nesuderinamumas

Šis vaistinis preparatas yra chemiškai nesuderinamas su laktatu ir jo negalima tirpinti skiedikliais, kurių sudėtyje yra laktato. Vis dėlto jis gali būti leidžiamas per intraveninę sistemą, per kurią lašinamas laktato tirpalas.

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus poskyryje „**Paruošimas**“.

Paruošus tirpalą

Praskiestą tirpalą reikia suvartoti nedelsiant. Laikas nuo paruošimo pradžios iki infuzijos pabaigos negali būti ilgesnis kaip dvi valandos.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.