

Anexa III

Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul

Notă: RCP-ul, etichetarea și prospectul de față reprezintă versiunea valabilă în momentul adoptării deciziei Comisiei.

În urma deciziei adoptate de Comisie, autoritățile competente din statele membre, în cooperare cu statul membru de referință, vor actualiza informațiile despre produs după cum este necesar. Prin urmare, este posibil ca RCP-ul, etichetarea și prospectul de față să nu reprezinte în mod necesar textul actual.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TIENAM și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține imipenem monohidrat echivalent cu imipenem anhidru 500 mg și cilastatină sodică echivalent cu cilastatină 500 mg.

Fiecare flacon conține bicarbonat de sodiu echivalent cu aproximativ 1,6 mEq de sodium (aproximativ 37,6 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă până la slab gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

TIENAM este indicat pentru tratamentul următoarelor infecții la adulți și copii cu vârsta de 1 an și peste (vezi pct. 4.4 și 5.1):

- infecții complicate intraabdominale
- pneumonie severă incluzând pneumonia nozocomială și cea asociată ventilației mecanice
- infecții intra- și post-partum
- infecții complicate ale tractului urinar
- infecții complicate cutanate și ale țesuturilor moi

TIENAM poate fi utilizat în tratamentul pacienților cu neutropenie însoțită de febră, care este suspectată a fi determinată de o infecție bacteriană.

Tratamentul pacienților cu bacteriemie care apare în asociere cu, sau este suspectată a fi asociată cu, oricare dintre infecțiile enumerate mai sus.

Recomandările trebuie efectuate în concordanță cu ghidurile oficiale de utilizare corespunzătoare a medicamentelor antibiotice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de TIENAM reprezintă cantitatea de imipenem/cilastatin care trebuie administrată.

Doza zilnică de TIENAM trebuie calculată în funcție de tipul și severitatea infecției, a microorganismului (microorganismelor) izolate, funcția renală și greutatea corporală a pacientului (vezi de asemenea pct. 4.4 și 5.1).

Adulți și adolescenți

Pentru pacienții cu funcție renală normală (clearance al creatininei >70 ml/min și 1,73 m²), schemele de administrare recomandate sunt:

500 mg/500 mg la fiecare 6 ore SAU

1000 mg/1000 mg la fiecare 8 ore SAU la fiecare 6 ore

Pentru cazul infecțiilor suspectate sau demonstrate a fi datorate tulpinilor bacteriene mai puțin susceptibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și a infecțiilor foarte severe (de exemplu la pacienți neutropenici febrili) se recomandă să fie tratați cu 1000 mg administrate la fiecare 6 ore.

Este necesară reducerea dozei când:

- clearance al creatininei este ≤ 70 ml/min și 1,73 m² (vezi Tabelul 1) sau
- greutatea corporală este < 70 kg. Doza proporțională pentru cazul pacienților cu greutate corporală < 70 kg, ar trebui calculată folosind următoarea formulă:

$$\frac{\text{Greutatea corporală actuală (kg)} \times \text{doza standard}}{70 \text{ (kg)}}$$

Doza totală maximă zilnică nu trebuie să depășească 4000 mg/4000 mg pe zi.

Insuficiență renală

Pentru a determina scăderea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală:

1. Trebuie aleasă doza zilnică totală (spre exemplu 2000/2000, 3000/3000 sau 4000/4000 mg) care în mod uzual este pentru cazul pacienților cu funcție renală normală.
2. Modul de administrare al dozei scăzute corespunzător tabelului 1 este selectat în funcție de clearance-ul creatininei al pacientului. Pentru timpii de perfuzie vezi pct. Mod de administrare.

Tabelul 1: Scăderea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală și greutate corporală ≥ 70 kg*

Doza zilnică totală pentru pacienți cu funcție renală normală (mg/zi)	Clearance al creatininei (ml/min și 1,73 m ²) doza în mg (intervale orare)		
	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)**

* O ulterioară scădere proporțională a dozei administrate trebuie efectuată la pacienții cu greutate corporală <70 kg. Doza proporțională pentru pacienții cu greutate corporală <70 kg va fi calculată prin împărțirea greutății corporale actuale (în kg) a pacientului la 70 kg și înmulțirea cu doza corespunzătoare pentru indicația recomandată în Tabelul 1.

** Dacă se utilizează o doză de 500 mg/500 mg la pacienți cu clearance al creatininei de 6 până la 20 ml/min și 1,73 m², există un risc crescut de apariție a crizelor convulsive.

Pacienți cu clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și 1,73 m²

La acești pacienți nu trebuie să li se administreze TIENAM decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore.

Pacienți hemodializați

Dacă pacienții tratați au clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și 1,73 m² și sunt supuși dializei, se recomandă utilizarea dozei pentru pacienții cu clearance al creatininei de 6 până la 20 ml/min și 1,73 m² (vezi tabelul 1).

Atât imipenemul cât și cilastatina sunt eliminate din circulație în timpul hemodializei. Pacientului trebuie să i se administreze TIENAM după hemodializă și la intervale de 12 ore de la sfârșitul ședinței de hemodializă. Pacienții dializați, în special cei cu antecedente de afecțiuni ale sistemului nervos central (SNC), trebuie atent monitorizați; pentru pacienții supuși hemodializei, TIENAM este recomandat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a crizelor convulsive (vezi pct. 4.4).

Datele disponibile în prezent sunt inadecvate pentru a recomanda utilizarea TIENAM la pacienții supuși dializei peritoneale.

Insuficiență hepatică

Nu se impun ajustări ale dozelor pentru cazul pacienților cu funcție hepatică alterată (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici cu funcție renală normală (vezi pct 5.2).

Copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an

Pentru copii și adolescenți cu vârsta ≥ 1 an, doza recomandată este de 15/15 sau 25/25 mg/kg/doză administrată la fiecare 6 ore.

Infecțiile suspectate sau confirmate a fi cu specii bacteriene mai puțin sensibile (cum ar fi *Pseudomonas aeruginosa*) și infecțiile severe (de exemplu la pacienți neutropenici febrili) se recomandă să fie tratate cu 25/25 mg/kg la fiecare 6 ore.

Copii cu vârsta < 1 an

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda doze pentru copii cu vârsta mai mică de 1 an.

Copii și adolescenți cu insuficiență renală

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda doze pentru copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinina serică > 2 mg/dl). Vezi pct. 4.4.

Mod de administrare

TIENAM trebuie reconstituit și apoi diluat (vezi pct. 6.2, 6.3 și 6.6) înainte de administrare. Fiecare doză $\leq 500/500$ mg trebuie administrată în perfuzie intravenoasă timp de 20 până la 30 minute. Fiecare doză $> 500/500$ mg trebuie perfuzată timp de 40 până la 60 minute. La pacienții care prezintă greață în timpul perfuziei, rata de perfuzare poate fi scăzută.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți
- Hipersensibilitate la oricare alte antibiotice din clasa carbapenemi
- Hipersensibilitate severă (cum sunt reacție anafilactică, reacție cutanată severă) la oricare alte antibiotice de tipul beta-lactamice (cum sunt peniciline sau cefalosporine).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generale

Alegerea imipenem/cilastatină pentru a trata un anumit pacient trebuie să ia în considerare utilizarea corespunzătoare de antibiotice carbapenemice pe baza factorilor cum sunt severitatea infecției, prevalența rezistenței la alte antibiotice interschimbabile și riscul de selectare a bacteriilor rezistente la carbapenemi.

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate (anafactice) grave și ocazional letale au fost raportate la pacienții la care s-a administrat terapie cu antibiotice beta-lactamice. Aceste reacții sunt mult mai probabil să apară la subiecții cu antecedente de hipersensibilitate la mulți alergeni. Înainte de inițierea tratamentului cu

TIENAM, trebuie efectuată o atentă anamneză privind antecedentele de reacții de hipersensibilitate la carbapenemi, peniciline, cefalosporine, alte beta-lactamice și alți alergeni (vezi pct. 4.3). Dacă apare o reacție alergică la TIENAM, tratamentul trebuie imediat întrerupt. **Reacțiile anafilactice grave necesită imediat tratament de urgență.**

Afectare hepatică

Funcția hepatică trebuie atent monitorizată în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină datorită riscului de toxicitate hepatică (cum sunt creșterea transaminazelor, insuficiență hepatică și hepatită fulminantă).

Utilizarea la pacienți cu afecțiuni hepatice: pacienților cu afecțiuni hepatice pre-existente trebuie să li se monitorizeze funcția hepatică în timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină. La acești pacienți nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Afectare hematologică

În timpul tratamentului cu imipenem/cilastatină poate să apară pozitivarea testului Coombs direct sau indirect.

Spectrul antibacterian

Spectrul antibacterian al imipenem/cilastatină trebuie luat în considerare în special în cazul afecțiunilor care pun viața în pericol înainte de inițierea oricărui tratament empiric. În plus, datorită sensibilității limitate la imipenem/cilastatină a microorganismelor patogene specifice asociate de exemplu cu infecții bacteriene cutanate și ale țesuturilor moi, trebuie manifestată prudență. Utilizarea imipenem/cilastatină nu este tratamentul adecvat pentru aceste tipuri de infecții decât în cazurile în care microorganismul patogen este deja demonstrat și cunoscut a fi sensibil sau este o probabilitate foarte mare ca majoritatea microorganismelor patogene să fie sensibile la tratament. Utilizarea concomitentă a antibioticelor adecvate pentru infecțiile cu *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină poate fi indicată când aceste infecții sunt suspionate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate. Utilizarea concomitentă a unei aminoglicozide poate fi indicată când infecțiile cu *Pseudomonas aeruginosa* sunt suspionate sau dovedite a fi implicate în indicațiile aprobate (vezi pct. 4.1).

Interacțiuni cu acidul valproic

Utilizarea concomitentă de imipenem/cilastatină și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Clostridium difficile

Colita și colita pseudomembranoasă asociate utilizării de antibiotice au fost raportate cu imipenem/cilastatină și cu aproape toate antibioticele și poate varia de la forme ușoare la forme grave care pot pune viața în pericol. Este important să se ia în considerare acest diagnostic la pacienții care dezvoltă diaree în timpul și după utilizarea de imipenem/cilastatină (vezi pct. 4.8). Întreruperea tratamentului cu imipenem/cilastatină și administrarea de tratament specific pentru *Clostridium difficile* trebuie luate în considerare. Nu trebuie administrate medicamente care inhibă peristaltismul intestinal.

Meningita

TIENAM nu este recomandat pentru tratamentul meningitei.

Sistemul nervos central

La nivelul SNC au fost raportate reacții adverse cum sunt mioclonii, stări confuzionale sau crize convulsive, în special când dozele recomandate pe baza funcției renale și a greutateii corporale au fost depășite. Aceste situații au fost raportate cel mai frecvent la pacienții cu afecțiuni ale SNC (cum sunt leziuni cerebrale sau antecedente de crize convulsive) și/sau funcție renală compromisă la care poate să apară acumularea dozelor administrate. Prin urmare, în special la acești pacienți se impune respectarea strictă a schemelor de administrare recomandate (vezi pct. 4.2). Terapia anticonvulsivantă trebuie continuată la pacienții cu afecțiuni convulsivante cunoscute.

O atenție specială trebuie acordată simptomelor neurologice sau convulsiilor la copii cu factori de risc cunoscuți pentru convulsii, sau la tratamentul concomitent cu medicamente care scad pragul convulsivant.

Dacă apar tremor focal, mioclonii sau convulsii, pacienții trebuie evaluați neurologic și trebuie să li se administreze tratament anticonvulsant dacă acesta nu a fost deja instituit. Dacă simptomele SNC continuă, doza de TIENAM trebuie scăzută sau administrarea trebuie întreruptă.

Pacienților cu clearance al creatininei ≤ 5 ml/min și $1,73 \text{ m}^2$ nu trebuie să li se administreze TIENAM decât dacă hemodializa este inițiată în 48 ore. Pentru pacienții supuși hemodializei, TIENAM este recomandat numai dacă beneficiul terapeutic depășește riscul potențial de apariție a convulsiilor (vezi pct. 4.2).

Utilizarea la copii și adolescenți

Datele clinice sunt insuficiente pentru a recomanda utilizarea TIENAM la copii cu vârsta mai mică de 1 an sau la pacienți copii și adolescenți cu insuficiență renală (creatinina serică >2 mg/dl). Vezi și informațiile prezentate mai sus la Sistemul nervos central.

TIENAM 500 mg/500 mg conține 37,5 mg sodiu (1,6 mEq) care trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

La pacienții care au primit ganciclovir și TIENAM au fost raportate crize convulsive generalizate. Aceste medicamente nu trebuie utilizate concomitent decât dacă potențialul beneficiu terapeutic depășește riscurile.

Scăderea concentrațiilor plasmatice de acid valproic sub indicele terapeutic a fost raportată când acidul valproic a fost administrat concomitent cu antibiotice carbapenemice. Concentrațiile plasmatice scăzute ale acidului valproic pot duce la un control inadecvat al convulsiilor; prin urmare, utilizarea concomitentă de imipenem și acid valproic/valproat de sodiu nu este recomandată și trebuie luate în considerare alternative terapeutice antibacteriene sau anticonvulsivante (vezi pct. 4.4).

Anticoagulante orale

Administrarea concomitentă de antibiotice și warfarină poate crește efectele anticoagulante ale acestora. La pacienții tratați concomitent cu antibiotice au fost multe raportări de creștere a efectelor anticoagulante ale medicamentelor anticoagulante administrate pe cale orală, inclusiv warfarina. Riscul poate varia cu infecția preexistentă, vârsta și starea generală a pacientului astfel încât contribuția antibioticului la creșterea INR (international normalised ratio) este dificil de evaluat. Se recomandă ca INR să fie monitorizat frecvent în timpul și la scurt timp după administrarea concomitentă de antibiotice și anticoagulante orale.

Administrarea concomitentă de TIENAM și probenecid determină creșteri minime ale concentrațiilor plasmatice și timpului de înjumătățire plasmatică al imipenemului. Regăsirea în urină a imipenemului activ (nemetabolizat) a scăzut la aproximativ 60 % din doză când TIENAM a fost administrat cu probenecid. Administrarea concomitentă de TIENAM și probenecid dublează concentrațiile plasmatice și timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinei, dar nu are niciun efect asupra regăsirii în urină a cilastatinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu există studii adecvate și bine controlate privind utilizarea imipenem/cilastatină la femeile gravide.

Studiile la maimuțe gravide au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

TIENAM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul terapeutic potențial depășește riscul potențial la făt.

Alăptarea:

Imipenemul și cilastatina sunt excretate în laptele matern în cantități mici. Absorbția mică a fiecărei componente apare după administrarea orală. Prin urmare, este puțin probabil ca sugarul alăptat la sân să fie expus la cantități semnificative. Dacă utilizarea TIENAM este absolut necesară, beneficiul alăptării la sân al copilului trebuie să depășească posibilele riscuri pentru copil.

Fertilitatea

Nu există date disponibile privind efectul posibil al tratamentului cu imipenem/cilastatină asupra fertilității la bărbați și femei. Studiile efectuate la masculii și femelele de șobolan nu au arătat efecte adverse asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu au fost efectuate studii asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, există unele reacții adverse (cum sunt halucinații, amețeli, somnolență și vertij) asociate cu acest medicament, care pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

În studiile clinice care au inclus 1723 pacienți tratați cu imipenem/cilastatină i.v. reacțiile adverse sistemice cel mai frecvent raportate care au fost cel puțin posibil legate de tratament au fost greață (2,0%), diaree (1,8%), vărsături (1,5%), erupții cutanate tranzitorii (0,9%), febră (0,5%), hipotensiune arterială (0,4%), convulsii (0,4%) (vezi pct. 4.4), amețeli (0,3%), prurit (0,3%), urticarie (0,2%), somnolență (0,2%). Similar, reacțiile adverse locale cel mai frecvent raportate au fost flebită/tromboflebită (3,1%), durere la locul de injectare (0,7%), eritem la locul de injectare (0,4%) și indurație venoasă (0,2%). Creșterea concentrațiilor serice ale transaminazelor și fosfatazei alcaline au fost de asemenea frecvent raportate.

Următoarele reacții adverse au fost raportate în studiile clinice sau după punerea pe piață a medicamentului.

Toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe: foarte frecvent ($\geq 1/10$), frecvent ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvent ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Rare	colită pseudomembranoasă, candidoză
	Foarte rare	gastroenterită
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	eozinofilie
	Mai puțin frecvente	pancitopenie, neutropenie, leucopenie, trombocitopenie, trombocitoză
	Rare	agranulocitoză
	Foarte rare	anemie hemolitică, deprimarea măduvei osoase
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	reacții anafilactice

Aparate, organe și sisteme	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	tulburări psihice incluzând halucinații și stări confuzionale
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente Rare Foarte rare	crize convulsive, mioclonii, amețeli, somnolență encefalopatie, parestezie, tremor focal, disgeuzie agravarea miasteniei gravis, cefalee
Tulburări acustice și vestibulare	Rare Foarte rare	surditate vertij, tinitus
Tulburări cardiace	Foarte rare	cianoză, tahicardie, palpitații
Tulburări vasculare	Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	tromboflebită hipotensiune arterială hiperemie facială tranzitorie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte rare	dispnee, hiperventilație, dureri faringiene
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Rare Foarte rare	diaree, vărsături, greață Greața și/sau vărsăturile legate de medicament par să apară mai frecvent la pacienții cu granulocitopenie decât la cei fără granulocitopenie tratați cu TIENAM colorarea dinților și/sau a limbii colită hemoragică, dureri abdominale, pirozis, glosită, hipertrofia papilelor linguale, hipersalivație
Tulburări hepatobiliare	Rare Foarte Rare	insuficiență hepatică, hepatită hepatită fulminantă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Mai puțin frecvente Rare	erupții cutanate tranzitorii (cum este exantem) urticarie, prurit necroliză epidermică toxică, angioedem, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, dermatită exfoliativă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte rare Foarte rare	hiperhidroză, modificări ale texturii pielii poliatralgii, dureri la nivelul vertebrelor toracice
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	insuficiență renală acută, oligurie/anurie, poliurie, modificări de culoare a urinei (fără semnificație patologică și nu trebuie confundate cu hematuria) Rolul TIENAM în modificările funcției renale este dificil de evaluat deoarece factorii predispozanți la azotemie prerenală sau la insuficiență renală au fost de obicei prezenți.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	prurit vulvar
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente Foarte rare	febră, durere locală și indurație la locul de injectare, eritem la locul de injectare discomfort toracic, astenie/slăbiciune
Investigații diagnostice	Frecvente Mai puțin frecvente	creșterea valorilor transaminazelor serice, creșterea valorilor fosfatazei alcaline serice pozitivarea testului Coombs direct, prelungirea timpului de protrombină, scăderea valorilor hemoglobinei, creșterea valorilor bilirubinei serice, creșterea creatininemiei, creșterea azotemiei

Copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 3 luni)

În studiile clinice efectuate la 178 copii și adolescenți cu vârsta ≥ 3 luni, reacțiile adverse raportate au fost concordante cu cele raportate la adulți.

4.9 Supradozaj

Simptomele care pot să apară în supradozaj sunt concordante cu profilul reacțiilor adverse; acestea pot include convulsii, confuzie, tremor, greață, vărsături, hipotensiune arterială, bradicardie. Nu sunt disponibile informații specifice privind tratamentul supradozajului cu TIENAM. Imipenemul și cilastatina sodică sunt hemodializabile. Cu toate acestea, utilitatea acestei proceduri în tratamentul supradozajului nu este cunoscută.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antibiotice de uz sistemic, carbapenemi, codul ATC: J01D H51

Mod de acțiune

TIENAM are două componente: imipenem și cilastatină sodică în proporție de masă de 1:1.

Imipenem, cunoscut de asemenea ca N-formimidoil-tienamicin, este un derivat de semisinteză al tienamicinei, compusul parental produs de filamentele bacteriei *Streptomyces cattleya*.

Imipenemul își exercită activitatea bactericidă prin inhibarea sintezei peretelui celular bacterian al bacteriilor Gram-pozitiv și Gram-negativ prin legarea de proteinele receptor care leagă penicilina (PLP).

Cilastatina sodică este un inhibitor competitiv, reversibil și specific al dehidropeptidazei-I, enzima renală care metabolizează și inactivează imipenemul. Cilastatina nu are activitate antibacteriană intrinsecă și nu afectează activitatea antibacteriană a imipenemului.

Relația farmacocinetică/farmacodinamie (FC/FD)

Similar altor antibiotice beta-lactamice, timpul în care concentrațiile de imipenem depășesc CMI ($T > CMI$) s-a demonstrat a fi cel mai bine corelat cu eficacitatea.

Mecanismul de rezistență

Rezistența la imipenem poate fi datorată următoarelor:

- Scăderea permeabilității membranei externe a bacteriilor Gram-negativ (datorită scăderii sintezei de proteine canal care formează pori membranari)
- Imipenem poate fi îndepărtat activ de pe celulă cu o pompă de eflux.
- Scăderea afinității PLP pentru imipenem
- Imipenem este stabil la hidroliză de către majoritatea beta-lactamazelor, inclusiv penicilinele și cefalosporinele produse de bacterii Gram-pozitiv și Gram-negativ, cu excepția relativ rară a beta-lactamazelor care hidrolizează carbapenemii. Speciile rezistente la alți carbapenemi determină în general exprimarea rezistenței încrucișate la imipenem. Nu există o rezistență încrucișată limitantă între imipenem și antibiotice din clasele chinolone, aminoglicozide, macrolide și tetraciline.

Concentrații critice

Valorile critice ale CMI conform EUCAST (Comitetul European pentru Testarea Sensibilității Antimicrobiene) pentru imipenem, cu scopul de a separa microorganismele patogene sensibile (S) de cele rezistente (R) sunt după cum urmează (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: indicată de sensibilitatea la cefoxitină
- *Enterococcus* spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: sensibilitatea beta-lactamică a *streptococului* beta-hemolitic de grup A, B, C și G este indicată de sensibilitatea la penicilină.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- Alți streptococi⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Moraxalla catarrhalis*⁴: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: nu există suficiente date că *Neisseria gonorrhoeae* este o țintă bună pentru tratamentul cu imipenem.
- Anaerobi Gram-pozitiv: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Anaerobi Gram-negativ: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Valori critice legate de non-specii⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ Speciile *Proteus* și *Morganella* sunt considerate ținte slabe pentru imipenem.

² Concentrațiile critice pentru *Pseudomonas* legate de terapia frecventă cu doze mari (1 g la 6 ore).

³ Sensibilitatea stafilococilor la carbapenemi este indicată de sensibilitatea la cefoxitină.

⁴ Tulpinile cu valori CMI peste valorile critice de sensibilitate sunt foarte rare și nu au fost încă raportate. Identificarea și testele de sensibilitate antimicrobiană la oricare aceste izolate trebuie repetate și dacă rezultatul se confirmă izolat trebuie trimis ca o referință de laborator. Până când va exista o evidență cu privire la răspunsul clinic pentru izolatele confirmate cu CMI peste valorile critice de rezistență curente acestea trebuie raportate ca rezistente.

⁵ Valorile critice legate de non-specii au fost determinate în special pe baza datelor de FC/FD și sunt independente de distribuțiile CMI ale speciilor specifice. Acestea sunt doar pentru utilizarea la speciile nemenționate în prezentarea generală a valorilor critice legate de specii sau în notele de subsol.

Sensibilitatea

Prevalența rezistenței dobândite poate varia din punct de vedere geografic și temporal pentru speciile selectate și se recomandă cunoașterea informațiilor locale referitoare la rezistență, mai ales când se tratează infecții severe. Dacă este necesar, trebuie cerut sfatul expertului când prevalența locală a rezistenței este în așa fel încât utilitatea antibioticului în cel puțin câteva tipuri de infecții este îndoielnică.

Specii frecvent sensibile:
Aerobi Gram-pozitiv:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (sensibil la meticilină)*
<i>Staphylococcus</i> coagulazo-negativ (sensibil la meticilină)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Grupul <i>Streptococcus viridans</i>
Aerobi Gram-negativ:
<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>
Anaerobi Gram-pozitiv:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Anaerobi Gram-negativ:
<i>Bacteroides fragilis</i>
Grupul <i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Aerobi Gram-negativ:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Specii inerent rezistente:
Aerobi Gram pozitiv:
<i>Enterococcus faecium</i>
Aerobi Gram negativ:
Unele tulpini de <i>Burkholderia cepacia</i> (fostă <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (fostă <i>Xanthomonas maltophilia</i> , fostă <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Altele:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Toți stafilococii rezistenți la meticilină sunt rezistenți la imipenem/cilastatină.

** Se utilizează valorile critice pentru non-specii conform EUCAST.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Imipenem

Concentrațiile plasmatice

La voluntarii sănătoși, perfuzarea intravenoasă de TIENAM timp de 20 minute a determinat valori ale concentrațiilor plasmatice maxime de imipenem cuprinse între 12 până la 20 µg/ml pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 până la 58 µg/ml pentru doza de 500 mg/500 mg, și între 41 până la 83 µg/ml pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Mediile concentrațiilor plasmatice maxime de imipenem după doze de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 17, 39 și respectiv 66 µg/ml. La aceste doze, concentrațiile plasmatice ale imipenemului scad sub 1 µg/ml sau mai puțin în interval de patru până la șase ore.

Distribuție

Legarea imipenemului de proteinele serice umane este de aproximativ 20 %.

Metabolizare și eliminare

Când se administrează singur, imipenemul este metabolizat în rinichi de dehidropeptidaza-I. Proporția care se regăsește în urină variază individual în intervale cuprinse între 5 până la 40 %, cu o valoare medie de 15-20 % în câteva studii.

Cilastatina este un inhibitor specific al enzimei dehidropeptidaza-I și inhibă eficace metabolizarea imipenemului, astfel încât administrarea concomitentă de imipenem și cilastatină permite atingerea unor concentrații antibacteriene terapeutice de imipenem atât în urină cât și în plasmă.

Timpul de înjumătățire plasmatică a cilastatinei este de aproximativ o oră. Aproximativ 70 % din doza de cilastatină administrată se elimină nemodificat în urină pe parcursul a zece ore, și nicio urmă de cilastatină nu este evidențiată în urină. Concentrațiile urinare de imipenem depășesc 10 μg/ml pentru până la opt ore după o doză de 500 mg/500 mg de TIENAM. Restul dozei administrate s-a regăsit în urină ca metaboliți inactivi antibacterian, iar eliminarea imipenemului în materiile fecale a fost în principal nulă.

La pacienții cu funcție renală normală nu a fost observată nicio acumulare a imipenemului în plasmă sau urină la dozele de TIENAM administrate la o frecvență de șase ore.

Cilastatina

Concentrațiile plasmatice

După perfuzarea intravenoasă de TIENAM timp de 20 minute, concentrațiile plasmatice maxime de cilastatină au fost cuprinse între 21 până la 26 μg/ml pentru doza de 250 mg/250 mg, între 21 până la 55 μg/ml pentru doza de 500 mg/500 mg, și între 56 până la 88 μg/ml pentru doza de 1000 mg/1000 mg. Media concentrațiilor plasmatice maxime de cilastatină după doze de 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg și 1000 mg/1000 mg au fost de 22, 42 și respectiv 72 μg/ml.

Distribuție

Legarea cilastatinei de proteinele serice umane este de aproximativ 40 %.

Metabolizare și eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică al cilastatinei este de aproximativ o oră. Aproximativ 70-80 % din doza de cilastatină administrată se elimină nemodificat în urină pe parcursul a zece ore de la administrarea de TIENAM. Nicio urmă de cilastatină nu este evidențiată în urină. Aproximativ 10% se elimină sub forma metabolitului N-acetil care are o activitate de inhibare a dehidropeptidazei comparabilă cu cea a cilastatinei. Activitatea dehidropeptidazei-I în rinichi revine la valori normale la scurt timp după eliminarea cilastatinei din circulație.

Insuficiență renală

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg/250 mg TIENAM, aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a imipenemului a crescut de 1,1 ori, 1,9 ori și 2,7 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei (CrCL) 50-80 ml/min și 1,73 m²), moderată (CrCL 30-<50 ml/min și 1,73 m²) și respectiv severă (CrCL <30 ml/min și 1,73 m²), comparativ cu subiecții cu funcție renală normală (CrCL >80 ml/min și 1,73 m²), iar ASC a cilastatinei a crescut de 1,6 ori, 2,0 ori și 6,2 ori la subiecții cu insuficiență renală ușoară, moderată și respectiv severă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. După administrarea intravenoasă a unei doze unice de 250 mg/250 mg TIENAM administrată la 24 ore după hemodializă, ASC a imipenemului și cilastatinei au fost de 3,7 ori și respectiv 16,4 ori mai mari, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Regăsirea urinară, clearance-ul renal și clearance-ul plasmatic al imipenemului și cilastatinei au scăzut cu scăderea funcției renale după administrarea intravenoasă de TIENAM. Ajustarea dozei este necesară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica imipenemului la pacienții cu insuficiență hepatică nu a fost stabilită. Datorită gradului limitat de metabolizare hepatică a imipenemului, nu este de așteptat ca datele de farmacocinetică să fie afectate de insuficiență hepatică. Prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

Clearance-ul mediu (CL) și volumul de distribuție (Vd) ale imipenemului au fost de aproximativ 45 % mai mari la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 14 ani) comparativ cu pacienții adulți. După administrarea a 15 mg/kg imipenem la copii și adolescenți ASC a fost cu aproximativ 30 % mai mare decât expunerea la adulți la care s-a administrat o doză de 500 mg. La doze mai mari, după administrarea a 25 mg/kg imipenem la copii expunerea a fost cu 9 % mai mare comparativ cu expunerea la adulți la care s-a administrat o doză de 1000 mg.

Pacienți vârstnici

La voluntarii vârstnici sănătoși (cu vârsta cuprinsă între 65 și 75 ani, cu funcție renală normală pentru vârsta lor), după administrarea intravenoasă timp de 20 minute unei doze unice de TIENAM 500 mg/500 mg parametrii farmacocinetici au fost concordanți cu cei estimați la subiecții cu insuficiență renală ușoară la care se consideră că nu este necesară ajustarea dozei. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică al imipenemului și cilastatinei au fost de $91 \pm 7,0$ minute și respectiv 69 ± 15 minute. Dozele multiple nu au avut efect asupra parametrilor farmacocinetici ai imipenemului sau ai cilastatinei, și nu s-a observat acumularea dozei de imipenem/cilastatină (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor de toxicitate după doze repetate și a genotoxicității.

Studiile la animale au arătat că toxicitatea determinată de imipenem, ca o singură entitate, a fost limitată la rinichi. Administrarea concomitentă de cilastatină și imipenem într-o proporție de 1:1 previne efectele nefrottoxice ale imipenemului la șobolan și maimuță. Datele disponibile sugerează că cilastatina previne nefrotoxicitatea prin prevenirea intrării imipenemului în celulele tubulare.

Un studiu teratologic efectuat la maimuțele cynomolgus gestante la care s-a administrat imipenem-cilastatină sodică în doze de 40 mg/kg și zi (sub forma unei injecții intravenoase în bolus) a dus la toxicitate maternă care a inclus vărsături, inapetență, scădere în greutate, diaree, avort și în unele cazuri deces. Când dozele de imipenem-cilastatină sodică (aproximativ 100 mg/kg și zi sau aproximativ de 3 ori doza uzuală zilnică administrată intravenos recomandată la om) au fost administrate la maimuțele cynomolgus gestante la o rată de perfuzare care imită utilizarea clinică la om, a fost observată intoleranță maternală minimă (ocasional emeză), fără deces maternal, fără evidență de teratogenitate, dar o ușoară creștere a pierderii embrionilor comparativ cu grupul martor (vezi pct. 4.6).

Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al imipenemului-cilastatinei.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Bicarbonat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament este incompatibil din punct de vedere chimic cu lactatul și nu trebuie reconstituit în solvenți care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat printr-un sistem i.v. prin care soluția de lactat este perfuzată.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

După reconstituire:

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul începerii reconstituirii și sfârșitul perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A nu se congela soluția reconstituită.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă de tip I a 20 ml.

Medicamentul este furnizat în cutii cu 1 flacon, 10 flacoane și 25 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire:

Conținutul flaconului trebuie reconstituit și transferat în 100 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare (vezi pct. 6.2 și 6.3): clorură de sodiu 0,9%. În situații excepționale când din motive clinice nu poate fi utilizată clorura de sodiu 0,9%, se poate folosi glucoză 5%. O procedură sugerată este de a adăuga în flacon aproximativ 10 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare. Se agită bine și se transferă amestecul rezultat în flaconul cu soluție perfuzabilă.

ATENȚIE: AMESTECUL REZULTAT DUPĂ RECONSTITUIRE NU ESTE DESTINAT PERFUZĂRII DIRECTE.

Se repetă procedura adăugând încă 10 ml soluție perfuzabilă pentru a asigura transferul complet al conținutului flaconului în soluția perfuzabilă. Amestecul rezultat trebuie agitat până devine limpede.

Concentrația soluției reconstituite conform procedurii de mai sus este de aproximativ 5 mg/ml atât pentru imipenem cât și pentru cilastatin.

Variațiile de culoare, de la incolor la galben, nu afectează potența medicamentului.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

<{ZZ/LL/AAAA}> <{ZZ luna AAAA}>

[A se completa la nivel național]

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

[A se completa la nivel național]

ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

TIENAM și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Imipenem/Cilastatină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține: imipenem monohidrat echivalent cu imipenem anhidru 500 mg și cilastatină sodică echivalent cu cilastatină 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Bicarbonat de sodiu (E 500)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
10 flacoane
25 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul începerii reconstituirii și sfârșitul perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

TIENAM și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

Imipenem/Cilastatină
Administrare intravenoasă.

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține: imipenem 500 mg și cilastatină 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Bicarbonat de sodiu (E500)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
i.v. Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire: A se utiliza în interval de 2 ore. A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[A se completa la nivel național]

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[A se completa la nivel național]

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

PROSPECTUL

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

TIENAM și denumirile asociate (vezi Anexa I) 500 mg/500 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă
[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

imipenem/cilastatină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În acest prospect găsiți:

1. Ce este TIENAM și pentru ce se utilizează
2. Înainte să utilizați TIENAM
3. Cum să utilizați TIENAM
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează TIENAM
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE TIENAM ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

TIENAM aparține unui grup de medicamente numite antibiotice carbapenemi. Acestea distrug o gamă largă de bacterii (germeni) care produc infecții în diferite părți ale corpului la adulți, adolescenți și copii cu vârsta de un an și peste.

Tratament

Medicul dumneavoastră v-a prescris TIENAM deoarece aveți una (sau mai multe) dintre următoarele tipuri de infecții:

- Infecții complicate în abdomen
- Infecții care afectează plămânii (pneumonie)
- Infecții pe care le puteți dobândi în timpul nașterii sau după naștere
- Infecții complicate ale tractului urinar
- Infecții complicate ale pielii și țesuturilor de sub piele

TIENAM poate fi utilizat în tratamentul pacienților care au un număr scăzut de globule albe și care prezintă febră suspectată a fi datorată unei infecții bacteriene.

TIENAM poate fi utilizat pentru a trata infecția bacteriană a sângelui ce ar putea fi asociată cu un tip de infecție menționată mai sus.

2. ÎNAINTE SĂ UTILIZAȚI TIENAM

Nu utilizați TIENAM

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la imipenem, cilastatină sau la oricare dintre celelalte componente ale TIENAM.
- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la oricare alte antibiotice cum sunt penicilinele, cefalosporinele sau carbapenemii.

Aveți grijă deosebită când utilizați TIENAM

Spuneți medicului dumneavoastră despre orice afecțiuni medicale pe care le aveți sau le-ați avut, inclusiv:

- alergii la medicamente inclusiv antibiotice (reacții alergice apărute brusc amenințând viața și care necesită tratament medical de urgență)
- colită sau oricare alte boli gastro-intestinale
- orice boli ale sistemului nervos central cum sunt tremor localizat sau crize de epilepsie
- probleme la nivelul ficatului, rinichilor sau căilor urinare

Puteți dezvolta pozitivarea unui test (testul Coombs) care indică prezența anticorpilor care pot distruge celulele roșii ale sângelui. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre aceasta.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați medicamente care conțin acid valproic sau valproat de sodiu (vezi **Utilizarea altor medicamente** mai jos).

Copii și adolescenți

Experiența cu TIENAM la copii cu vârsta sub un an sau la copii și adolescenți cu probleme la nivelul rinichilor este prea limitată pentru a se recomanda utilizarea TIENAM la acest grup de pacienți.

Utilizarea altor medicamente

Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați ganciclovir, care este utilizat pentru tratamentul anumitor infecții virale.

De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați acid valproic sau valproat de sodiu (utilizate pentru a trata epilepsia, tulburarea bipolară, migrenele sau schizofrenia) sau oricare alte medicamente care subțiază sângele cum este warfarina.

Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați TIENAM în asociere cu aceste medicamente.

Sarcina și alăptarea

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă înainte de a vi se administra TIENAM. TIENAM nu a fost studiat la femeile gravide. TIENAM nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă medicul dumneavoastră decide că potențialul beneficiu terapeutic depășește riscul potențial pentru făt.

Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați înainte de a primi TIENAM. Cantități mici din acest medicament pot trece în lapte și pot afecta copilul. Prin urmare, medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să utilizați TIENAM în timpul alăptării.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Există unele reacții adverse asociate cu acest medicament (cum sunt vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care nu există în realitate, amețeli și senzație de învârtire), care pot afecta capacitatea unor pacienți de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4).

Informații importante privind unele componente ale TIENAM

Acest medicament conține aproximativ 1,6 mEq sodiu (37,5 mg) per doză de 500 mg și trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

3. CUM SĂ UTILIZAȚI TIENAM

TIENAM va fi preparat și administrat de către medic sau alt personal medical calificat. Medicul dumneavoastră va decide care este doza de TIENAM de care aveți nevoie.

Adulți și adolescenți

Doza uzuală de TIENAM pentru adulți și adolescenți este de 500 mg/5000 mg la 6 ore sau 1000 mg/1000 mg la 6 sau 8 ore. Dacă aveți probleme cu rinichii sau o greutate corporală mai mică de 70 kg, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă scadă doza de TIENAM.

Copii

Doza uzuală recomandată la copiii cu vârsta de un an sau peste, este de 15 sau 25 mg/kg per doză la fiecare 6 ore. TIENAM nu este recomandat la copiii cu vârsta sub un an și la copiii cu probleme la rinichi.

Mod de administrare

TIENAM se administrează intravenos (într-o venă) timp de 20-30 minute pentru o doză ≤ 500 mg/500 mg sau 40-60 minute pentru o doză > 500 mg/500 mg.

Dacă utilizați mai mult TIENAM decât trebuie

Dacă sunteți îngrijorat că vi s-a administrat prea mult TIENAM, contactați imediat medicul dumneavoastră sau alt personal medical.

Dacă uitați să utilizați TIENAM

Dacă sunteți îngrijorat că nu vi s-a administrat o doză, contactați imediat medicul dumneavoastră sau alt personal medical.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați TIENAM

Nu încetați să utilizați TIENAM până când medicul dumneavoastră nu vă va spune aceasta.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

Ca toate medicamentele, TIENAM poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Frecvența posibilelor reacții adverse enumerate mai jos este definită utilizând următoarea convenție:

- foarte frecvente: afectează mai mult de 1 utilizator din 10
- frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 100
- mai puțin frecvente: afectează 1 până la 10 utilizatori din 1000

- rare: afectează 1 până la 10 utilizatori din 10000
- foarte rare: afectează mai puțin de 1 utilizator din 10000
- cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Frecvente

- Greață, vărsături, diaree. Greața și vărsăturile apar mai frecvent la pacienții cu număr mic de globule albe în sânge.
- Umflarea și înroșirea de-a lungul venei care este foarte dureroasă la atingere
- Erupții tranzitorii pe piele
- Funcție anormală a ficatului detectată la testele de sânge
- Creșterea numărului anumitor globule albe din sânge

Mai puțin frecvente

- Înroșirea localizată a pielii
- Durere locală și formarea unei umflături ferme la locul de injectare
- Mâncărimi ale pielii
- Urticarie
- Febră
- Tulburări sanguine care afectează componentele celulare ale sângelui și de obicei sunt detectate la testele de sânge (simptome cum sunt oboseală, paloare a pielii și timp de sângerare prelungit după leziuni)
- Funcție anormală a rinichilor, ficatului și sângelui detectate la testele de sânge
- Tremor și fasciculații necontrolate ale mușchilor
- Convulsii
- Tulburări psihice (cum sunt schimbări ale stării de dispoziție și raționament alterat)
- Vederea, auzirea sau simțirea unor lucruri care în realitate nu există (halucinații)
- Confuzie
- Amețeli, somnolență
- Scăderea tensiunii arteriale

Rare

- Reacții alergice incluzând erupții pe piele, umflarea feței, buzelor, limbii și/sau gâtului (cu dificultate în respirație sau înghițire), și/sau scăderea tensiunii arteriale. **Dacă aceste reacții adverse apar în timpul tratamentului sau după tratamentul cu TIENAM, administrarea medicamentului trebuie întreruptă și trebuie să contactați imediat medicul dumneavoastră.**
- Descuamarea pielii (necroliză epidermică toxică)
- Reacții severe ale pielii (sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf)
- Erupții severe pe piele cu descuamarea pielii și căderea părului (dermatită exfoliativă)
- Infecții fungice (candidoză)
- Modificări de culoare a dinților și/sau limbii
- Inflamația colonului cu diaree severă
- Tulburări ale gustului
- Incapacitatea ficatului de a exercita o funcție normală
- Inflamația ficatului
- Incapacitatea rinichilor de a exercita o funcție normală
- Modificări ale cantității de urină, modificări de culoare a urinei
- Afecțiuni la nivelul creierului, senzație de amorțeală (furnicături și înțepături), tremor localizat
- Pierderea auzului

Foarte rare

- Pierderea severă a funcției ficatului datorită inflamației (hepatită fulminantă)
- Inflamația stomacului sau a intestinelor (gastroenterită)
- Inflamația intestinelor cu diaree cu sânge (colită hemoragică)
- Înroșirea și umflarea limbii, creșterea în exces a proiecțiilor normale de la suprafața limbii ceea ce îi dă un aspect păros, arsuri în capul pieptului, dureri în gât, creșterea producerii de salivă
- Dureri la nivelul stomacului
- Senzație de rotire (vertij), dureri de cap
- Țuitori în urechi (tinnitus)
- Dureri la nivelul articulațiilor, slăbiciune
- Bătăi neregulate ale inimii, inima bate puternic sau rapid
- Discomfort toracic, dificultăți la respirație, respirații anormale rapide și superficiale, dureri la nivelul vertebrelor superioare
- Înroșirea tranzitorie a feței, colorarea în albastru a feței și buzelor, modificări ale texturii pielii, transpirații excesive
- Mâncărimi la nivelul vulvei la femei
- Modificări ale numărului de celule din sânge
- Agravarea bolilor rare asociate cu slăbiciune a mușchilor (agravarea miasteniei gravis)

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ TIENAM

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați TIENAM după data de expirare înscrisă pe cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

După reconstituire:

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul începerii reconstituirii și cel al sfârșitului perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore.

A nu se congela soluția reconstituită.

Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. INFORMAȚII SUPPLEMENTARE

Ce conține TIENAM

- Substanțele active sunt imipenem și cilastatină. Fiecare flacon conține imipenem monohidrat echivalent cu imipenem anhidru 500 mg și cilastatină sodică echivalent cu cilastatină 500 mg.
- Celelalte componente sunt bicarbonat de sodiu.

Cum arată TIENAM și conținutul ambalajului

TIENAM este o pulbere pentru soluție perfuzabilă de culoare albă până la slab gălbui în flacon din sticlă. Mărimea ambalajelor este de 1, 10 sau 25 flacoane. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

[Vezi Anexa I – a se completa la nivel național]

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Acest medicament este autorizat în Statele Membre ale Spațiului Economic European sub următoarele denumiri comerciale:

Austria: Zienam

Belgia: Tienam

Bulgaria: Tienam

Republica Cehă: Tienam i.v.

Estonia: TIENAM I.V.

Finlanda: TIENAM

Franța: TIENAM

Germania: ZIENAM

Grecia: Primaxin

Ungaria: Tienam

Islanda: Tienam

Irlanda: Primaxin IV

Italia: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) and TENACID (20 ml)

Letonia: TIENAM I.V.

Lituania: TIENAM I.V.

Luxembourg: Tienam

Malta: Primaxin IV

Olanda: TIENAM I.V.

Norvegia: Tienam

Polonia: TIENAM

Portugalia: Tienam IV

România: TIENAM IV

Republica Slovacia: TIENAM i.v.

Slovenia: CONET

Spania: TIENAM IV

Suedia: Tienam

Marea Britanie: Primaxin IV

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

[A se completa la nivel național]

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:

Fiecare flacon este destinat unei singure utilizări.

Reconstituire:

Conținutul flaconului trebuie reconstituit și transferat în 100 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare (vezi **Incompatibilități** și **După reconstituire**): clorură de sodiu 0,9%. În situații excepționale când din motive clinice nu se poate utiliza clorura de sodiu 0,9%, poate fi folosită glucoza 5%.

O procedură sugerată este de a adăuga în flacon aproximativ 10 ml soluție perfuzabilă corespunzătoare. Se agită bine și se transferă amestecul rezultat în flaconul cu soluție perfuzabilă.

ATENȚIE: AMESTECUL REZULTAT DUPĂ RECONSTITUIRE NU ESTE DESTINAT PERFUZĂRII DIRECTE.

Se repetă procedura adăugând încă 10 ml soluție perfuzabilă pentru a asigura transferul complet al conținutului flaconului în soluția perfuzabilă. Amestecul rezultat trebuie agitat până devine limpede.

Variațiile de culoare, de la incolor la galben, nu afectează potența medicamentului.

Incompatibilități

Acest medicament este incompatibil din punct de vedere chimic cu lactatul și nu trebuie reconstituit în solvenți care conțin lactat. Cu toate acestea, poate fi administrat printr-un sistem i.v. prin care soluția de lactat este perfuzată.

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la

Reconstituire.

După reconstituire

Soluțiile diluate trebuie utilizate imediat. Intervalul de timp dintre momentul începerii reconstituirii și cel al sfârșitului perfuziei intravenoase nu trebuie să depășească două ore

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.