

III pielikums

Zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija

Piezīme: šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas pamācība ir Komisijas lēmuma laikā spēkā esošā versija.

Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalstu kompetentās iestādes sadarbībā ar atsauces dalībvalsti pēc vajadzības atjauninās informāciju par zālēm. Tādēļ šis zāļu apraksts, marķējuma teksts un lietošanas instrukcija var neatbilst pašreizējam tekstam.

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TIENAM un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt pielikumu I) 500 mg/500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons satur imipenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg bezūdens imipenēma (*Imipenemum*) un cilastatīna nātrija sāli, kas atbilst 500 mg cilastatīna (*Cilastatinum*).

Viens flakons satur nātrija hidroģēnkarbonātu, kas atbilst aptuveni 1,6 mEqv nātrija (aptuveni 37,6 mg).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai.

Balts vai iedzeltens pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

TIENAM ir indicēts sekojošo infekciju ārstēšanai pieaugušajiem un bērniem, sākot no 1 gada vecuma (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.1):

- komplikētas vēdera dobuma infekcijas;
- smaga pneimonija, tai skaitā hospitālā un ar mākslīgo elpināšanu saistītā pneimonija;
- dzemdību un pēcdzemdību infekcijas;
- komplikētas urīnizvades sistēmas infekcijas;
- komplikētas ādas un mīksto audu infekcijas.

TIENAM var lietot neitropēnisku pacientu ar drudzi terapijā, ja ir aizdomas par baktēriju infekciju.

Pacientu ar bakterēmiju terapijā, ja to izraisa, vai ir aizdomas, ka to izraisa iepriekš minētās infekcijas.

Jāievēro oficiālie ieteikumi par atbilstošu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteiktās TIENAM devas norāda lietojamo imipenēma/cilastatīna daudzumu.

TIENAM dienas deva atkarīga no infekcijas veida un smaguma pakāpes, mikroorganisma(u) jutības, pacienta nieru funkcijas un ķermeņa masas (skatīt arī apakšpunktus 4.4 un 5.1).

Pieaugušie un bērni

Pacienti ar normālu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss >70 ml/min/1,73 m²) ieteicamas lietošanas režīms ir:

500 mg/500 mg ik pēc 6 stundām VAI
1000 mg/1000 mg ik pēc 8 stundām VAI ik pēc 6 stundām.

Ja ir aizdomas vai apstiprināta infekcija pret mazāk jutīgām baktēriju sugām (kā *Pseudomonas aeruginosa*) un ļoti smagas infekcijas (piemēram, neitropēniskiem pacientiem ar drudzi), tad tās tiek ieteikts ārstēt ar 1000 mg/1000 mg devu ik pēc 6 stundām.

Deva jāsamazina, ja:

- kreatinīna klīrenss ir ≤ 70 ml/min/1,73 m² (skatīt 1. tabulu) vai
- ķermeņa masa ir < 70 kg. Proporcionālo devu pacientiem < 70 kg var aprēķināt, izmantojot sekojošo formulu:

$$\frac{\text{pacienta ķermeņa masa (kg)} \times \text{standarta deva}}{70 \text{ (kg)}}$$

Maksimālā kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 4000 mg//4000 mg dienā.

Nieru funkcijas traucējumi

Lai noteiktu samazināto devu pieaugušajiem ar nieru funkcijas traucējumiem:

1. Jāizvēlas kopējā dienas deva (t.i. 2000/2000, 3000/3000 vai 4000/4000 mg), kas parasti atbilstu pacientiem ar normālu nieru funkciju.
2. No 1. tabulas izvēlas atbilstošu dozēšanas režīmu atbilstoši pacienta kreatinīna klīrensam. Infūzijas ievadīšanas laikus skatīt pie Lietošanas veids.

1. tabula: Samazinātā deva pieaugušiem pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem un ķermeņa masu ≥ 70 kg*

Kopējā dienas deva pacientiem ar normālu nieru funkciju (mg/dienā)	Kreatinīna klīrenss (ml/min/1,73 m ²)		
	41-70	21-40	6-20
	deva mg (intervāls stundās)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/2000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12) **
4000/2000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12) **

* Papildus pacientiem ar ķermeņa masu < 70 kg atbilstoši jāsamazina devas. Atbilstošo devu pacientiem < 70 kg var aprēķināt, izdalot pacienta faktisko ķermeņa masu (kg) ar 70 kg un pareizinot ar 1. tabulā norādīto indikācijai atbilstošo devu.

** Ja 500/500 mg devu lieto pacientiem ar kreatinīna klīrensu 6 līdz 20 ml/min/1,73 m², var paaugstināties krampju risks.

Pacienti ar kreatinīna klīrensu ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Šiem pacientiem nedrīkst ievadīt TIENAM, ja tuvāko 48 stundu laikā nav paredzama hemodialīze.

Hemodialīzes pacienti

Ārstējot pacientus ar kreatinīna klīrensu ≤ 5 ml/min/1,73 m², kuriem tiek izmantota hemodialīze, ieteicamās devas ir tādas pašas kā pacientiem ar kreatinīna klīrensu 6 līdz 20 ml/min/1,73 m² (skatīt 1. tabulu).

Gan imipenēms, gan cilastatīns no asinsrites izvadās hemodialīzes laikā. Pacientam TIENAM jāievada uzreiz pēc dialīzes, un tad ik pēc 12 stundām pēc konkrētās hemodialīzes pabeigšanas. Dialīzes pacienti, īpaši ar centrālās nervu sistēmas (CNS) slimībām anamnēzē, jānovēro īpaši rūpīgi; hemodialīzes

pacienti TIENAM iesaka, ja iespējama labums pārsniedz iespējamo krampju attīstības risku (skatīt apakšpunktu 4.4).

Pašlaik nav pietiekamu datu, lai rekomendētu TIENAM lietošanu pacientiem, kas tiek ārstēti ar peritoneālo dialīzi.

Aknu funkcijas traucējumi

Pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2).

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem ar normālu nieru funkciju deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 5.2).

Pediatriskā populācija ≥ 1 gada vecumam

Bērniem ≥ 1 gadu vecumā ieteicamā deva ir 15/15 vai 25/25 mg/kg/deva ik pēc 6 stundām. Ja ir aizdomas vai apstiprināta infekcija pret mazāk jutīgām baktēriju sugām (kā *Pseudomonas aeruginosa*) un ļoti smagas infekcijas (piemēram, neitropēniskiem pacientiem ar drudzi), tad tās tiek ieteikts ārstēt ar 25/25 mg/kg, devu ievadot ik pēc 6 stundām.

Pediatriskā populācija < 1 gada vecumam

Klīniskie dati nav pietiekami, lai rekomendētu lietošanu bērniem, kuri jaunāki par 1 gadu.

Pediatriskā populācija ar nieru funkcijas traucējumiem

Klīniskie dati nav pietiekami, lai rekomendētu lietošanu bērniem ar nieru funkcijas traucējumiem (seruma kreatinīns > 2 mg/dl). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Lietošanas veids

TIENAM pirms ievadīšanas jāizšķīdina un jāatšķaida (skatīt apakšpunktus 6.2, 6.3 un 6.6). Katra ≤ 500 mg/500 mg deva jāievada intravenozas infūzijas veidā 20 līdz 30 minūšu laikā. Katra > 500 mg/500 mg deva jāievada 40 līdz 60 minūšu laikā. Pacientiem, kuriem infūzijas laikā paliek slikta dūša, infūzijas ātrumu var samazināt.

4.3 Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no palīgvielām.
- Paaugstināta jutība pret jebkuru no citiem karbapenēmu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem.
- Smaga paaugstināta jutība (piemēram, anafilaktiska reakcija, smaga ādas reakcija) pret jebkuru no beta-laktāmu grupas antibakteriālajiem līdzekļiem (piemēram, penicilīniem vai ciklosporīniem).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārējie

Izvēloties imipenēmu/cilastatīnu individuāla pacienta ārstēšanai jāņem vērā karbapenēmu antibakteriālo līdzekļu lietošanas atbilstība, pamatojot ar tādiem faktoriem kā infekcijas smaguma pakāpe, rezistences izplatība pret citiem piemērotiem antibakteriālajiem līdzekļiem un risks izvēlēties pret karbapenēmiem rezistentu baktēriju gadījumā.

Paaugstināta jutība

Ir ziņots par nopietnām un reizēm fatālām paaugstinātas jutības (anafilaktiskām) reakcijām pacientiem, kuri saņēmuši beta laktāmu terapiju. Visticamāk šīs reakcijas novēros indivīdiem ar jutību pret vairākiem alergēniem anamnēzē. Pirms terapijas uzsākšanas ar TIENAM rūpīgi jāievāc informācija par iepriekš novērotām paaugstinātas jutības reakcijām pret karbapenēmiem, penicilīniem, cefalosporīniem, citiem beta laktāmiem un citiem alergēniem (skatīt apakšpunktu 4.3). Ja attīstās alerģiska reakcija pret TIENAM, nekavējoties jāpārtrauc terapija. **Nopietnu anafilaktisku reakciju gadījumā nepieciešama neatliekamā palīdzība.**

Aknu funkcija

Terapijas laikā ar imipenēmu/cilastatīnu rūpīgi jākontrolē aknu funkcija iespējamās aknu toksicitātes dēļ (tādas kā transamināžu pieaugums, aknu mazspēja un fulminantais hepatīts).

Lietošana pacientiem ar aknu slimībām: pacientiem ar esošām aknu slimībām terapijas laikā ar imipenēmu/cilastatīnu jākontrolē aknu funkcija. Deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2).

Hematoloģija

Imipenēma/cilastatīna terapijas laikā var attīstīties pozitīvs tiešais vai netiešais Kumbsa tests.

Antibakteriālais spektrs

Jāņem vērā imipenēma/cilastatīna antibakteriālais spektrs, īpaši dzīvībai bīstamos stāvokļos pirms jebkādas empīriskas terapijas uzsākšanas. Turklāt, jāievēro piesardzība imipenēma/cilastatīna ierobežotās jutības dēļ pret specifiskiem patogēniem, kas saistītas, piemēram, ar bakteriālām ādas un mīksto audu infekcijām. Imipenēma/cilastatīna lietošana nav piemērota šo infekciju tipu ārstēšanai, ja vien patogēns nav jau dokumentēts un jutība ir zināma, vai ir liela iespējamība, ka patogēns padosies ārstēšanai. Vienlaikus var tikt ordinēta atbilstoša anti-MRSA līdzekļa lietošana, ja ir aizdomas par MRSA infekciju vai ir pierādīts, ka tā ir iesaistīta apstiprināto indikāciju gadījumā. Var tikt ordinēta vienlaikus aminoglikozīdu lietošana, ja ir aizdomas par *Pseudomonas aeruginosa* infekciju vai pierādīts, ka tā ir iesaistīta apstiprināto indikāciju gadījumā (skatīt apakšpunktu 4.1).

Mijiedarbība ar valproiskābi

Neiesaka vienlaikus lietot imipenēmu/cilastatīnu un valproiskābi/nātrija valproātu (skatīt apakšpunktu 4.5).

Clostridium difficile

Imipenēmam/cilastatīnam un gandrīz visiem citiem antibakteriālajiem līdzekļiem ziņots par antibiotiku izraisītu kolītu un pseidomembranozo kolītu, kas pēc smaguma pakāpes var būt robežās no viegla līdz dzīvībai bīstamam. Ir svarīgi atpazīt minēto diagnozi tiem pacientiem, kuriem imipenēma/cilastatīna lietošanas laikā attīstās caureja (skatīt apakšpunktu 4.8). Jāapsver imipenēma/cilastatīna terapijas pārtraukšana un specifiskas *Clostridium difficile* terapijas uzsākšana. Nedrīkst lietot medikamentus, kas nomāc peristaltiku.

Meningīts

TIENAM neiesaka meningīta ārstēšanai.

Centrālā nervu sistēma

Ziņots par tādām CNS blakusparādībām kā miokloniska aktivitāte, apjukums vai krampji, īpaši, ja tika pārsniegtas atbilstoši nieru funkcijai un ķermeņa masai aprēķinātās devas. Par šīm blakusparādībām biežāk tika ziņots pacientiem ar CNS slimībām (piemēram, smadzeņu bojājumiem vai krampjiem anamnēzē) un/vai nieru funkcijas traucējumiem, kuriem ievadītās devas var akumulēties. Tādēļ tiek ieteikts šiem pacientiem īpaši stingri ievērot ieteicamo dozēšanas režīmu (skatīt apakšpunktu 4.2). Pacientiem ar zināmām krampju slimībām jāturpina pretkrampju līdzekļu terapija.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja neiroloģiskos simptomus vai krampjus novēro bērniem ar zināmiem krampju riska faktoriem vai vienlaikus terapiju ar zālēm, kas samazina krampju risku.

Ja novēro fokālo trīci, miokloniskus krampjus vai krampjus, pacientam jāveic nervu sistēmas novērtējums un jāuzsāk pretkrampju līdzekļu terapija, ja tāda nav sāktā. Ja CNS simptomi turpinās, jāsamazina TIENAM deva vai jāpārtrauc tā lietošana.

Pacientiem ar kreatinīna klīrensu ≤ 5 ml/min/1,73 m² nedrīkst ievadīt TIENAM, ja vien 48 stundu laikā nav paredzēta dialīze. Hemodialīzes pacientiem TIENAM rekomendē tikai gadījumos, ja ieguvums atsver iespējamo krampju risku (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pediatriskā populācija

Nav pietiekamu klīnisko datu, lai ieteiktu TIENAM lietot bērniem, kuri jaunāki par 1 gadu, vai bērniem ar nieru funkcijas traucējumiem (seruma kreatinīns >2 mg/dl). Skatīt arī iepriekš "Centrālā nervu sistēma".

TIENAM 500 mg/500 mg satur 37,6 mg nātrija (1,6 mEq), kas jāņem vērā pacientiem, kuri ievēro diētu ar kontrolējamu nātrija daudzumu.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Novēroti vispārēji krampji pacientiem, kuri saņem ganciklovīru un TIENAM. Šīs zāles vienlaikus lietot nedrīkst, ja vien iespējamais ieguvums nepārsniedz risku.

Ziņots par valproiskābes līmeņa pazemināšanos zem terapeitiskās robežas, ja valproiskābi lieto vienlaikus ar karbapenēmiem. Pazeminātais valproiskābes līmenis var nenodrošināt adekvātu krampju kontroli; tādēļ neiesaka vienlaikus lietot imipenēmu un valproiskābi/nātrija valproātu, un jāapsver alternatīva antibakteriālā vai pretkrampju terapija (skatīt apakšpunktu 4.4).

Iekšķīgi lietojamie antikoagulanti

Antibiotiku lietošana vienlaikus ar varfarīnu var palielināt tā antikoagulanta iedarbību. Ir saņemts daudz ziņojumu par iekšķīgi lietotu antikoagulantu, tai skaitā varfarīna, iedarbības palielināšanos pacientiem, kuri vienlaikus saņem antibakteriālo līdzekli. Risks var atšķirties atkarībā no pacienta blakusslimības, vecuma un vispārējā stāvokļa, jo antibiotiku nozīmi INR (*international normalised ratio*) palielināšanā ir grūti novērtēt. Tiek ieteikts bieži INR kontrolēt vienlaikus terapijas laikā un īsi pēc vienlaikus antibiotiku un iekšķīgi lietojamo antikoagulantu terapijas.

TIENAM un probenecīda vienlaikus terapija izraisa imipenēma plazmas līmeņa un plazmas eliminācijas pusperioda minimālu paaugstināšanos. Aktīvā (nemetabolizētā) imipenēma atpakaļuzsūkšanās no urīna samazinājās par aptuveni 60% no devas, ja TIENAM lietoja kopā ar probenecīdu. Vienlaikus TIENAM un probenecīda lietošana dubultoja cilastatīna plazmas līmeni un eliminācijas pusperiodu, bet neietekmēja cilastatīna atpakaļuzsūkšanos no urīna.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi par imipenēma/cilastatīna lietošanu grūtniecēm.

Pētījumi grūšņiem pērtiķiem liecināja par reproduktīvo toksicitāti (skatīt apakšpunktu 5.3). Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

TIENAM grūtniecības laikā drīkst lietot tikai gadījumos, ja iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Zīdīšanas periods

Imipenēms un cilastatīns nelielos daudzumos izdalās mātes pienā. Pēc lietošanas iekšķīgi novēro nelielu katras aktīvās vielas absorbciju. Tādēļ maz ticams, ka uz zīdaini iedarbosies nozīmīgs zāļu daudzums. Ja nepieciešams lietot TIENAM, jāizvērtē bērna zīdīšanas ieguvumi un iespējamais risks zīdainim.

Fertilitāte

Nav datu par imipenēma/cilastatīna lietošanas iespējamo ietekmi uz vīriešu un sieviešu fertilitāti.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi par ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr ir dažas šo zāļu blakusparādības (tādas kā halucinācijas, reibonis, miegainība un vertigo), kas varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4.8).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Klīniskajos pētījumos 1723 pacientiem, kurus ārstēja ar imipenēmu/cilastatīnu, ievadot intravenozi, visbiežāk ziņotās iespējami ar terapiju saistītās sistēmiskās blakusparādības bija slikta dūša (2,0%), caureja (1,8%), vemšana (1,5%), izsitumi (0,9%), drudzis (0,5%), hipotensija (0,4%), krampji (0,4%) (skatīt apakšpunktu 4.4), reibonis (0,3%), nieze (0,3%), nātrene (0,2%), miegainība (0,2%). Līdzīgi, visbiežāk ziņotās lokālās blakusparādības bija flebīts/tromboflebīts (3,1%), sāpes injekcijas vietā (0,7%), eritēma injekcijas vietā (0,4%) un sacietējums vēnā (0,2%). Tāpat bieži ziņots arī par seruma transamināžu un sārmainās fosfatāzes līmeņa paaugstināšanos.

Klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ziņots par zemāk uzskaitītajām blakusparādībām.

Visas blakusparādības sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežuma iedalījumam: Ļoti bieži ($\geq 1/10$), Bieži ($\geq 1/100$ līdz $1/10$), Retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), Reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$), Ļoti reti ($< 1/10\ 000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā biežuma grupā blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Reti	pseudomembranozs kolīts, kandidāze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	gastroenterīts
	Bieži	eozinofīlija
	Retāk	pancitopēnija, neitropēnija, leukopēnija, trombocitopēnija, trombocitoze
	Reti	agranulocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti reti	hemolītiskā anēmija, kaulu smadzeņu nomākums
	Reti	anafilaktiskas reakcijas
Psihiskie traucējumi	Retāk	psihiskie traucējumi, tai skaitā halucinācijas un apjukuma stāvokļi
Nervu sistēmas traucējumi	Retāk	krampji, miokloniska aktivitāte, reibonis, miegainība
	Reti	encefalopātija, parestēzija, fokāla trīce, garšas izmaiņas
Ausu un labirinta bojājumi	Ļoti reti	<i>myasthenia gravis</i> paasināšanās, galvassāpes
	Reti	matu izkrišana
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti reti	vertigo, tinnīts
	Ļoti reti	cianoze, tahikardija, sirdsklauves
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	tromboflebīts
	Retāk	hipotensija
	Ļoti reti	pietvīkums
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kļūve un videnes slimības	Ļoti reti	aizdusa, hiperventilācija, sāpes rīklē

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādība
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	caureja, vemšana, slikta dūša Ar zāļu lietošanu saistītu sliktu dūšu un/vai vemšanu biežāk varētu novērot granulocitopēniskiem pacientiem kā ne-granulocitopēniskiem ar TIENAM ārstētiem pacientiem.
	Reti	zobu un/vai mēles krāsošanās
	Ļoti reti	hemorāģiskais kolīts, sāpes vēderā, dedzināšana, glosīts, mēles kārpīņu hipertrofija, pastiprināta siekalu veidošanās
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Reti	aknu mazspēja, hepatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti reti	fulminantais hepatīts
	Bieži	izsitumi (piemēram, ekzantematozi)
	Retāk	nātrene, nieze
	Reti	toksiskā epidermas nekrolīze, angioneirotiskā tūska, Stīvensa-Džonsona sindroms, multiformu eritēma, eksfoliatīvais dermatīts
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti reti	hiperhidroze, izmaiņas ādas struktūrā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti reti	poliartralģija, torakālas muguras sāpes
	Reti	akūta nieru mazspēja, oligūrija/anūrija, poliūrija, urīna krāsas izmaiņas (nekaitīgas, nedrīkst sajaukt ar hematūriju) TIENAM ietekmi uz nieru funkciju ir grūti novērtēt, jo parasti novēro noslieci uz pre-renalū azotēmiju vai nieru funkcijas traucējumiem.
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Ļoti reti	Vulvas nieze
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Retāk	drudzis, lokālas sāpes un sacietējums injekcijas vietā, eritēma injekcijas vietā
Izmeklējumi	Ļoti reti	Diskomforta sajūta krūškurvī, astēnija/vājums
	Bieži	seruma transamināžu pieaugums, seruma sārmainās fosfatāzes pieaugums
	Retāk	Pozitīvs tiešais Kumbsa tests, pagarināts protrombīna laiks, pazemināts hemoglobīns, palielināts seruma bilirubīns, seruma kreatinīna paaugstināšanās, slāpekļa urīnvielas paaugstināšanās asinīs.

Pediatriskā populācija (≥ 3 mēnešu vecumam)

Pētījumā 178 bērniem ≥ 3 mēnešiem ziņotās blakusparādības saskanēja ar pieaugušajiem ziņotajām blakusparādībām.

4.9 Pārdozēšana

Iespējamie pārdozēšanas simptomi bija līdzīgi novērotajām blakusparādībām; tie var būt krampji, apjukums, trīce, slikta dūša, vemšana, hipotensija, bradikardija. Nav pieejama specifiska informācija par TIENAM pārdozēšanas ārstēšanu. Imipenēms/cilastatīna nātrija sāls izdalās ar hemodialīzi. Tomēr, vai šī procedūra piemērota pārdozēšanas gadījumā, nav zināms.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Antibakteriāli līdzekļi sistēmiskai lietošanai, karbapenēmi,
ATĶ kods: J01D H51

Darbības veids

TIENAM sastāv no divām aktīvām vielām: imipenēma un cilastatīna nātrija sāls svara attiecībā 1:1.

Imipenēms, N-formimidoil-tienamicīns, ir pussintētisks tienamicīna atvasinājums, kas sākotnēji iegūts no filamentozām baktērijām *Streptomyces cattleya*.

Imipenēms baktericīdo aktivitāti nodrošina, kavējot grampozitīvo un gramnegatīvo baktēriju šūnu sienīgu sintēzi, jo tas saistās pie penicilīnu saistošajām olbaltumvielām.

Cilastatīna nātrija sāls ir konkurējošs, atgriezenisks un specifisks dehidropeptidāzes-I, nieru enzīma, kas metabolizē un inaktivē imipenēmu, inhibitors. Tam nav antibakteriālas iedarbības un tas neietekmē imipenēma antibakteriālo iedarbību.

Farmakokinētiskā/farmakodinamiskā (FK/FD) saistība

Līdzīgi kā citiem beta laktāma antibakteriālajiem līdzekļiem, laiks, kurā imipenēma koncentrācija pārsniedz MIK ($T > \text{MIK}$), korelē ar efektivitāti.

Rezistences mehānisms

Rezistence pret imipenēmu var būt sekojošo iemeslu dēļ:

- samazināta gramnegatīvo baktēriju ārējās membrānas caurlaidība (porīnu samazinātās veidošanās dēļ);
- efluksa sūkņi varētu aktīvi izdalīt imipenēmu no šūnas;
- penicilīnu saistošajām olbaltumvielām ir samazināta afinitāte pret imipenēmu;
- imipenēms ir stabils pret hidrolīzi, ko izraisa gandrīz visas beta laktamāzes, tai skaitā penicilināzes un cefalosprināzes, ko ražo grampozitīvās un gramnegatīvās baktērijas, izņemot relatīvi reti sastopamās karbapenēmus hidrolizējošās beta laktamāzes. Mikroorganismiem, kuri ir rezistenti pret citiem karbapenēmiem, parasti novēro arī rezistenci pret imipenēmu. Nav novērota mērķa specifiska krustotā rezistence starp imipenēmu un hinolīnu, aminoglikozīdu, makrolīdu un tetraciklīnu grupas vielām.

Jūtības testu robežpunkti

Imipenēma EUCAST MIK jutības testu robežpunkti pret atsevišķiem jutīgiem (S) mikroorganismiem no rezistentiem (R) mikroorganismiem ir sekojošie (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp.²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp.: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp.³: Secināts pēc jutības pret cefoksitīnu.
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: Par beta laktāmu jutību pret beta hemolītisko *streptococcus* A, B, C un G grupu ir secināts pēc jutības pret penicilīnu.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Citi streptokoki⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$

- *Neisseria gonorrhoeae*: Nav pārliecinošu pierādījumu, ka *Neisseria gonorrhoeae* ir labs mērķis terapijai ar imipenēmu.
- Grampozitīvie anaerobie: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Gramnegatīvie anaerobie: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
- Ar sugām nesaistīti jutības robežpunkti ⁵: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

¹ *Proteus* un *Morganella species* tiek uzskatīti par vājiem imipenēma mērķiem.

² *Pseudomonas* jutības robežpunkti liecina par lielu devu biežas terapijas nepieciešamību (1g ik pēc 6 stundām).

³ Par stafilokoku jutība pret karbapenēmiem secināts pēc jutības pret cefoksitīnu.

⁴ Sugas ar MIK līmeņiem virs jutību robežpunktiem ir ļoti retas vai par tām vēl nav ziņots. Jebkura šāda izolāta identifikācija un antimikrobu jutības testi jāatkārto un, ja rezultāts apstiprinās, izolāts jāšūta uz references laboratoriju. Ja apstiprinātam izolātam ar MIK virs esošajiem rezistences robežpunktiem ir pierādījumi par klīnisko atbildes reakciju, par tiem jāziņo kā par rezistentiem.

⁵ Ar sugām nesaistīti jutību robežpunkti galvenokārt noteikti, balstoties uz FK/FD datiem, un nav atkarīgi no specifiskās sugas MIK iedalījuma. Tie paredzēti tikai sugām, kas nav minētas sugām raksturīgo jutības robežpunktu apskatā vai zemteksta piezīmēs.

Mikrobioloģiskā jutība

Izvēlētajām sugām iegūtās rezistences sastopamība var atšķirties ģeogrāfiski un laikā, tāpēc vēlams ir vietējā informācija par rezistenci, īpaši, ārstējot smagas infekcijas. Jājauc padoms ekspertam, ja nepieciešams un ja lokālā rezistences sastopamība ir tāda, ka aktīvās vielas lietderīgums vismaz dažiem infekciju tipiem ir strīdīgs.

Parasti jutīgas sugas:
Grampozitīvie aerobie:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticilīn-jutīgie)*
<i>Staphylococcus koagulazas</i> negatīvie (Meticilīn-jutīgie)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> grupa
Gramnegatīvie aerobie:
<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>
Grampozitīvie anaerobie:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegatīvie anaerobie:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> grupa
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.

Parasti jutīgas sugas:
<i>Veillonella</i> spp.
Sugas, kur problēmas var radīt iegūtā rezistence:
Gramnegatīvie aerobie:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Raksturīgi rezistentas sugas:
Grampozitīvie aerobie:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatīvie aerobie:
Daži <i>Burkholderia cepacia</i> celmi (agrāk <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (agrāk <i>Xanthomonas maltophilia</i> , agrāk <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Citi:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Visi meticilīn-rezistentie stafilokoki ir rezistenti pret imipenēmu/cilastatīnu.

** Lietoti EUCAST sugām nespecifiski robežpunkti.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Imipenēms

Plazmas koncentrācija

Veseliem brīvpriņķiem, ievadot TIENAM intravenozas infūzijas veidā 20 minūtes, novēroja maksimālo koncentrāciju plazmā no 12 līdz 20 µg/ml pēc 250 mg/250 mg devas, no 21 līdz 58 µg/ml pēc 500 mg/500 mg devas un no 41 līdz 83 µg/ml pēc 1000 mg/1000 mg devas ievadīšanas. Vidējā imipenēma plazmas koncentrācija pēc 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg un 1000 mg/1000 mg devas ievadīšanas bija attiecīgi 17, 39, un 66 µg/ml. Pēc devas ievadīšanas četrās līdz sešās stundās imipenēma līmenis plazmā samazinājās līdz 1 µg/ml vai mazāk.

Izkliede

Saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 20%.

Biotransformācija un eliminācija

Lietojot atsevišķi, imipenēms nierēs tiek metabolizēts ar dehidropeptidāzi-I. Atpakaļuzsūkšanās urīnā bija robežās no 5 līdz 40%, dažos pētījumos novērotā vidējā atpakaļuzsūkšanās bija 15-20%.

Cilastatīns ir specifisks dehidropeptidāzes-I enzīma inhibitors un efektīvi inhibē imipenēma metabolismu, vienlaicīga imipenēma un cilastatīna lietošana palielina imipenēma terapeitisko antibakteriālo līmeni gan urīnā, gan plazmā.

Imipenēma eliminācijas pusperiods bija viena stunda. Apmēram 70 % no ievadītās antibiotiku devas izdalījās ar urīnu neizmainītā veidā desmit stundu laikā, un nav atklāta turpmāka ekskrecija caur urīnu. Imipenēma koncentrācija urīnā astoņas stundas pēc 500 mg/500 mg TIENAM devas ievadīšanas pārsniedza 10 µg/ml. Atlikusī daļa urīnā nokļūst antibakteriāli neaktīvu metabolītu veidā, imipenēms praktiski neizdalās ar fekālijām.

Ordinējot TIENAM pacientiem ar normālu nieru funkciju ik pēc sešām stundām, netika konstatēta

imipenēma akumulācija plazmā vai urīnā.

Cilastatīns

Plazmas koncentrācija

Cilastatīna maksimālais līmenis plazmā pēc TIENAM 20 minūšu intravenozas ievadīšanas bija no 21 līdz 26 µg/ml pēc 250 mg/250 mg devas, no 21 līdz 55 µg/ml pēc 500 mg/500 mg devas, un no 56 līdz 88 µg/ml pēc 1000 mg/1000 mg devas ievadīšanas. Vidējais maksimālais cilastatīna līmenis plazmā pēc 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg un 1000 mg/1000 mg devas bija attiecīgi 22, 42 un 72 µg/ml.

Izkliede

Cilastatīna saistība ar plazmas olbaltumvielām ir apmēram 40%.

Biotransformācija un eliminācija

Cilastatīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 1 stunda. Apmēram 70-80% no cilastatīna devas izdalās neizmainītā veidā urīnā 10 stundas pēc TIENAM ordinēšanas. Turpmāk cilastatīnu urīnā nekonstatē. Apmēram 10% ir N-acetil metabolītu veidā, kam piemīt inhibitora aktivitāte pret dehidropeptidāzi, salīdzinot ar aktīvo vielu. Dehidropeptidāzes-I aktivitāte pēc cilastatīna eliminācijas nierēs ar asinīm atgriežas normālā.

Nieru mazspēja

Pēc TIENAM 250 mg/250 mg intravenozas reizes devas ievadīšanas pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss (KK) 50-80 ml/min/1,73 m²), mēreniem (KK 30-<50 ml/min/1,73 m²) un smagiem (KK<30 ml/min/1,73 m²) nieru funkcijas traucējumiem imipenēma laukums zem līknes (AUC) palielinājās attiecīgi 1,1, 1,9 un 2,7 reizes, salīdzinot ar indivīdiem ar normālu nieru funkciju (KK >80 ml/min/1,73 m²), un cilastatīna AUC palielinājās 1,6, 2,0 un 6,2 reizes attiecīgi pacientiem ar viegliem, mēreniem un smagiem nieru funkcijas traucējumiem, salīdzinot ar indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Pēc 250 mg/250 mg TIENAM intravenozas reizes devas ievadīšanas 24 stundas pēc hemodialīzes, imipenēma un cilastatīna AUC bija 3,7 un 16,4 reizes augstāks, salīdzinot attiecīgi ar indivīdiem ar normālu nieru funkciju. Ja ir pavājināta nieru funkcija, pēc intravenozas TIENAM ievadīšanas samazinās imipenēma un cilastatīna atpakaļuzsūkšanās no urīna, nieru klīrenss un plazmas klīrenss. Pacientiem ar nieru funkcijas traucējumiem jāpielāgo deva (skatīt apakšpunktu 4.2).

Aknu mazspēja

Nav noteikta imipenēma farmakokinētika pacientiem ar aknu mazspēju. Imipenēma ierobežotā aknu metabolisma dēļ nav sagaidāms, ka tā farmakokinētiku ietekmēs aknu funkcijas traucējumi. Tādēļ pacientiem ar aknu funkcijas traucējumiem deva nav jāpielāgo (skatīt apakšpunktu 4.2).

Pediatriskā populācija

Imipenēma vidējais klīrenss (KL) un izkļiedes tilpums (V_{dss}) bērniem (no 3 mēnešiem līdz 14 gadiem) bija par aptuveni 45% augstāks kā pieaugušajiem. Pēc imipenēma/cilastatīna 15 mg/15 mg/kg atbilstoši ķermeņa masai ievadīšanas imipenēma AUC bērniem bija aptuveni par 30% augstāks kā novērots pieaugušajiem, ievadot 500 mg/500 mg devu. Ievadot bērniem imipenēma/cilastatīna 25 mg/25 mg/kg devu atbilstoši ķermeņa masai, lielākā devā novērotā iedarbība bija par 9% augstāka kā pieaugušajiem ar 1000 mg/1000 mg devu novērotā.

Gados vecāki pacienti

Veseliem gados vecākiem brīvprātīgajiem (65 līdz 75 gadus veciem, ar vecumam atbilstošu normālu nieru funkciju) TIENAM 500mg/500 mg 20 minūšu laikā intravenozi ievadītas reizes devas farmakokinētika atbilda tai, kādu var sagaidīt indivīdiem ar nelieliem nieru funkcijas traucējumiem, kuru gadījumā devas pielāgošana nav nepieciešama. Imipenēma un cilastatīna vidējais eliminācijas pusperiods attiecīgi bija 91 ± 7,0 minūtes un 69 ± 15 minūtes. Atkārtotas devas neietekmēja ne imipenēma, ne cilastatīna farmakokinētiku, un imipenēma/cilastatīna akumulācija netika novērota (skatīt apakšpunktu 4.2).

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Pētījumi dzīvniekiem liecināja, ka imipenēma vienas devas toksicitāte aprobežojās ar ietekmi uz nierēm. Vienlaikus cilastatīna un imipenēma ievadīšana attiecībā 1:1 novērsa imipenēma nefrotoksisko iedarbību trušiem un pērtiķiem. Pieejamie pierādījumi liecina, ka cilastatīns novērš nefrotoksicitāti, pasargājot no imipenēma iekļūšanas tubulārajās šūnās.

Teratogenitātes pētījumā grūsniem *cynomolgus* pērtiķiem, ievadot imipenēmu-cilastatīna nātrija sāli devās 40 mg/40 mg/kg/dienā (intravenozas bolus injekcijas veidā), mātītēm novēroja toksicitāti, tai skaitā vemšanu, intereses trūkumu, ķermeņa masas samazināšanos, caureju, abortu un dažus nāves gadījumus. Ja imipenēma-cilastatīna nātrija sāls devas (aptuveni 100 mg/100 mg/kg/dienā vai aptuveni 3 reizes lielākas kā cilvēkiem ieteicamās intravenozās dienas devas) grūsniem *cynomolgus* pērtiķiem tika ievadītas intravenozas infūzijas veidā tādā ātrumā, kas atbilst klīniskai lietošanai cilvēkiem, mātītēm tika novērota minimāla nepanesība (gadījuma rakstura vemšana), nebija mātīšu nāves gadījumu, nebija pierādījumu teratogenitātei, bet salīdzinājumā ar kontroles grupu pieauga embriju nāves gadījumu skaits (skatīt apakšpunktu 4.6).

Nav veikti ilgtermiņa pētījumi dzīvniekiem, lai novērtētu imipenēma-cilastatīna iespējamo kancerogenitāti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnkarbonāts

6.2 Nesaderība

Šīs zāles ķīmiski nav saderīgas ar laktātu, un tās nedrīkst šķīdināt ar laktātus saturošiem šķīdinātājiem. Tomēr zāles var ievadīt caur i.v. sistēmām, caur kurām ticis lietots laktāta šķīdums.

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas apakšpunktā 6.6.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Pēc izšķīdināšanas:

Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika periods no izšķīdināšanas uzsākšanas līdz intravenozas infūzijas pabeigšanai nedrīkst pārsniegt divas stundas.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nesasaldēt sagatavoto šķīdumu.

Lietošanai sagatavotu zāļu uzglabāšanas nosacījumus skatīt apakšpunktā 6.3.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

I. klases stikla 20 ml flakoni.

Zāles pieejamas iepakojumos pa 1 flakonam, 10 flakoniem un 25 flakoniem.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Katrs flakons paredzēts vienai lietošanas reizei.

Šķīdināšana

Katra flakona saturs jāpievieno 100 ml atbilstošā šķīdinātāja (skatīt apakšpunktus 6.2 un 6.3): 0,9% nātrija hlorīda. Izņēmuma gadījumos, ja klīnisku iemeslu dēļ nevar lietot 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu, tā vietā var izmantot 5% glikozes šķīdumu.

Ieteicamā darbību secība ir pievienot apmēram 10 ml atbilstošā infūziju šķīduma flakonā. Kārtīgi sakratīt un pārliet infūziju šķīduma iepakojumā.

UZMANĪBU: PAGATAVOTO MAISĪJUMU NEDRĪKST LIETOT TIEŠAI INFŪZIJAI.

Atkārtot darbības, papildus pievienojot 10 ml infūziju šķīduma, lai nodrošinātu pilnīgu flakona satura nokļūšanu infūzijas šķīdumā. Pagatavotais maisījums jāsamaisa, līdz šķīdums kļūst dzidrs.

Imipenēma un cilastatīna koncentrācija pēc iepriekš minētās procedūras sagatavotā šķīdumā ir aptuveni 5 mg/ml.

Šķīduma krāsas izmaiņas no bezkrāsainas līdz dzeltenai zāļu iedarbību neietekmē.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"
Skanstes 13, Rīga, LV-1013
Latvija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

93-0495

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2010. gada decembris.

MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TIENAM un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt pielikumu I) 500 mg/500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Imipenemum/Cilastatinum

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs flakons satur: imipenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg bezūdens

Imipenēma, un cilastatīna nātrija sāli, kas atbilst 500mg cilastatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrija hidroģēnkarbonāts (E500).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

1 flakons

10 flakoni

25 flakoni

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai pēc izšķīdināšanas.

Tikai vienai lietošanas reizei.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc izšķīdināšanas: Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika intervāls starp šķīdināšanas sākšanu un intravenozās infūzijas pabeigšanu nedrīkst pārsniegt divas stundas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"
Skanstes 13, Rīga, LV-1013
Latvija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

93-0495

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

TIENAM un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt pielikumu I) 500 mg/500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Imipenemum/Cilastatinum

Intravenozai lietošanai

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs flakons satur: 500 mg imipenēma un 500 mg cilastatīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Nātrijs hidroģēnkarbonāts (E500).

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vienai i.v. lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc izšķīdināšanas: Izlietot divu stundu laikā. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"
Skanstes 13, Rīga, LV-1013
Latvija

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

93-0495

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

TIENAM un sinonīmiskie nosaukumi (skatīt pielikumu I) 500 mg/500 mg pulveris infūziju šķīduma pagatavošanai

[Skatīt pielikumu I - aizpilda nacionāli]

Imipenemum/Cilastatinum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.
- Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu, izstāstiet to savam ārstam vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir TIENAM un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms TIENAM lietošanas
3. Kā lietot TIENAM
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt TIENAM
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR TIENAM UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

TIENAM pieder zāļu grupai, ko sauc par karbapenēmu antibakteriālajiem līdzekļiem. Tas iznīcina plaša spektra baktērijas (mikrobus), kas izraisa infekcijas dažādās organisma vietās un ko var lietot pieaugušajiem un bērniem, sākot no gada vecuma.

Ārstēšana

Ārsts Jums izrakstījis TIENAM, jo Jums ir viens (vai vairāki) no zemāk uzskaitītajiem infekciju veidiem:

- komplikētas vēdera dobuma infekcijas,
- infekcija plaušās (pneimonijs),
- infekcija, ko var iegūt dzemdību laikā vai pēc dzemdībām,
- komplikētas urīnizvades sistēmas infekcijas,
- komplikētas ādas un zemādas audu infekcijas.

TIENAM var lietot pacientu ar mazu balto asinsšūnas skaitu, kuriem ir drudzis, ārstēšanai, ja ir aizdomas par baktēriju infekciju.

TIENAM var lietot, lai ārstētu baktēriju infekciju asinīs, kas varētu būt saistīts ar augstāk minētās infekcijas veidu.

2. PIRMS X LIETOŠANAS

Nelietojiet TIENAM šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret imipenēmu, cilastatīnu vai kādu citu TIENAM sastāvdaļu,

- ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citiem antibakteriālajiem līdzekļiem, tādiem kā penicilīni, cefalosporīni vai karbapenēmi.

Īpaša piesardzība, lietojot TIENAM, nepieciešama šādos gadījumos

Pastāstiet ārstam par jebkādam medicīniska rakstura problēmām, kas Jums ir vai ir bijušas, tai skaitā:

- alerģijas pret jebkurām zālēm, tai skaitā antibakteriālajiem līdzekļiem (pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas, kad nepieciešama neatliekamā palīdzība),
- kolītu vai jebkādu citu kuņģa-zarnu trakta slimību,
- jebkādu centrālās nervu sistēmas slimību, tai skaitā lokalizētu trīci vai epileptiskus krampjus,
- aknu, nieru vai urīnizvades sistēmas problēmām.

Jums varētu veidoties pozitīva atbildes reakcija (Kumbsa tests), kas norāda uz antivielu klātbūtni, kas var iznīcināt sarkanos asins ķermeņus. Ārsts ar Jums to pārrunās.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat zāles, ko sauc par valproiskābi vai nātrija valproātu (skatīt **Citu zāļu lietošana** zemāk).

Bērni

TIENAM neiesaka lietot bērniem, kuri jaunāki par vienu gadu, vai bērniem ar nieru darbības traucējumiem.

Citu zāļu lietošana

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat ganciklovīru, ko lieto dažu vīrusu infekciju ārstēšanai.

Tāpat pastāstiet ārstam, ja Jūs lietojat valproiskābi vai nātrija valproātu (ko lieto epilepsijas, bipolāru slimību, migrēnas vai šizofrēnijas ārstēšanai) vai jebkādu asins šķidrinātāju, tādu kā varfarīns.

Jūsu ārsts izlems, vai Jūs varat lietot TIENAM kopā ar minētajām zālēm.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Pirms TIENAM lietošanas ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja esat grūtniece vai plānojat grūtniecību. Nav veikti TIENAM pētījumi grūtniecēm. TIENAM grūtniecības laikā lietot nedrīkst, ja vien Jūsu ārsts izlems, ka iespējamais ieguvums attaisno iespējamo risku auglim.

Pirms TIENAM lietošanas ir svarīgi pastāstīt ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti. Neliels daudzums zāļu var nokļūt mātes pienā un varētu ietekmēt mazuli. Tādēļ ārsts izlems, vai Jums jālieto TIENAM bērna zīdīšanas laikā.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ir dažas blakusparādības, ko izraisa šīs zāles (tādas kā - redzēt, dzirdēt vai sajust kaut ko, kas nav, reibonis, miegainība un reibšana), kas varētu ietekmēt dažu pacientu spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus (skatīt apakšpunktu 4).

Svarīga informācija par kādu no TIENAM sastāvdaļām

Šīs zāles satur aptuveni 1,6 mEq (aptuveni 37,6 mg) nātrija 500 mg devā, kas jāievēro pacientiem ar

kontrolētu nātrija diētu.

3. KĀ LIETOT TIENAM

TIENAM pagatavos un ievadīs ārsts vai cits veselības aprūpes speciālists. Ārsts izlems, cik daudz TIENAM Jums jāievada.

Pieaugušie un pusaudži

Parastā TIENAM deva pieaugušajiem un pusaudžiem ir 500 mg/500 mg ik pēc 6 stundām vai 1000 mg/1000 mg ik pēc 6 vai 8 stundām. Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, vai Jūs sverat mazāk par 70 kg, ārsts varētu samazināt zāļu devu.

Bērni

Parastā deva gadu veciem un vecākiem bērniem ir 15/15 vai 25/25 mg/kg/deva ik pēc 6 stundām. TIENAM neiesaka bērniem, kuri ir jaunāki par gadu, un bērniem ar nieru funkcijas traucējumiem.

Ievadīšanas veids

TIENAM ievada intravenozi (vēnā) 20-30 minūtēs ≤ 500 mg/500 mg devu vai 40-60 minūtēs devas > 500 mg/500 mg.

Ja esat lietojis TIENAM vairāk nekā noteikts

Pārdozēšanas simptomi var būt krampji, apjukums, trīce, slikta dūša, vemšana, zems asinsspiediens un lēna sirdsdarbība. Ja Jums šķiet, ka Jums varētu būt ievadīts par daudz TIENAM, nekavējoties to pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

Ja esat aizmirsis lietot TIENAM

Ja Jums šķiet, ka Jums nav ievadīta kāda TIENAM deva, nekavējoties to pastāstiet ārstam vai citam veselības aprūpes speciālistam.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot TIENAM

Nepārtrauciet lietot TIENAM, pirms ārsts Jums to nav teicis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, TIENAM var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Zemāk uzskaitīto iespējamo blakusparādību biežums norādīts, izmantojot sekojošos nosacījumus:

- ļoti bieži: novēro vairāk kā 1 no 10 lietotājiem
- bieži: novēro 1 līdz 10 no 100 lietotājiem
- retāk: novēro 1 līdz 10 no 1000 lietotājiem
- reti: novēro 1 līdz 10 no 10000 lietotājiem
- ļoti reti: novēro mazāk kā 1 no 10000 lietotājiem
- nav zināmi: nenevar noteikt pēc pieejamiem datiem

Bieži

- Slikta dūša, vemšana, caureja. Slikta dūša un vemšana biežāk varētu attīstīties pacientiem ar mazu balto asinsšūnu skaitu.
- Pietūkums un apsārtums ap vēnām, kas pieskaroties ir īpaši jutīgas.
- Izsitumi.
- Izmaiņas aknu funkcijā, ko nosaka asins analīzes.
- Palielināts dažu balto asinsšūnu skaits.

Retāk

- Lokāls ādas apsārtums.
- Lokālas sāpes un ciets pietūkums injekcijas vietā.
- Ādas nieze.
- Nātrene.
- Drudzis.
- Asins slimības, kas ietekmē asins šūnu sastāvdaļas un ko parasti nosaka asins analīzēs (simptomi varētu būt nogurums, ādas bālums, ilgstoši zilumi pēc bojājuma).
- Izmaiņas nieru, aknu un asins funkcijas testos, ko nosaka ar asins analīzēm.
- Trīce un nekontrolēta muskuļu raustīšanās.
- Krampji.
- Psihiskie traucējumi (tādi kā garastāvokļa maiņas un traucētas spriešanas spējas).
- Redzēšana, dzirdēšana vai sajušana tā kā nav (halucinācijas).
- Apjukums.
- Reibonis, miegainība.
- Zems asinsspiediens.

Reti

- Alerģiskas reakcijas, tai skaitā izsitumi, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums (kas apgrūtina elpošanu vai rīšanu), un/vai zems asinsspiediens. **Ja šīs blakusparādības attīstās TIENAM lietošanas laikā vai pēc tam, jāpārtrauc zāļu ievadīšana un nekavējoties jāinformē ārsts.**
- Ādas lobīšanās (toksiskā epidermas nekrolīze).
- Smagas ādas reakcijas (Stīvensa-Džonsona sindroms un multiformu eritēma)
- Smagi izsitumi uz ādas ar ādas zudumu un matu izkrišanu (eksfoliatīvais dermatīts).
- Sēnīšu infekcija (kandidiāze).
- Zobu un/vai mēles krāsošanās.
- Taisnās zarnas iekaisums ar smagu caureju.
- Garšas izmaiņas.
- Aknu nespēja normali funkcionēt.
- Aknu iekaisums.
- Nieru nespēja normāli funkcionēt.
- Izmainīts urīna daudzums, izmaiņas urīna krāsā.
- Smadzeņu slimības, tirpšana (durstīšanas sajūta), lokalizēta trīce.
- Dzirdes zudums.

Ļoti reti

- Smagas aknu funkcijas izmaiņas iekaisuma dēļ (fulminantais hepatīts).
- Kuņģa vai zarnu iekaisums (gastroenterīts).
- Zarnu iekaisums ar asiņainu caureju (hemorāģiskais kolīts).

- Sarkana, pietūkusi mēle, sajūta, ka mēle ir lielāka un ar jēlumiem, dedzināšana, rīkles iekaisums, pastiprināta siekalu veidošanās.
- Sāpes kuņģī.
- Reibuma sajūta (vertigo), galvassāpes.
- Džinkstēšana ausīs (tinnīts).
- Sāpes dažās locītavās, vājums.
- Neregulāra sirdsdarbība, sirds sitas stiprāk vai straujāk.
- Diskomforta sajūta krūškurvī, apgrūtināta elpošana, patoloģiski ātra un virspusēja elpošana, sāpes mugurkaula augšējā daļā.
- Pietvīkums, zilgana sejas un lūpu krāsa, ādas tekstūras izmaiņas, pārmērīga svīšana.
- Nieze sieviešu ārējos dzimumorgānos.
- Izmainīts asinsšūnu skaits.
- Retas slimības, kas saistīta ar muskuļu vājumu, paasināšanās (*myasthenia gravis* paasināšanās).

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt <ārstam> <vai> <farmaceitam>.

5. KĀ UZGLABĀT TIENAM

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

Nelietot TIENAM pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "Derīgs līdz:". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Pēc izšķīdināšanas: Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika intervāls starp šķīdināšanas sākšanu un intravenozās infūzijas pabeigšanu nedrīkst pārsniegt divas stundas.

Sagatavoto šķīdumu nedrīkst sasaldēt.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar sadzīves atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicājiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko TIENAM satur

- Aktīvās vielas ir imipenēms un cilastatīns. Katrs flakons satur imipenēma monohidrātu, kas atbilst 500 mg imipenēma un cilastatīna nātrija sāli, kas atbilst 500 mg cilastatīna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrija hidroģēnkarbonāts.

TIENAM ārējais izskats un iepakojums

TIENAM ir balts vai iedzeltens pulveris stikla flakonos infūziju šķīduma pagatavošanai. Iepakojumā pa 1, 10 vai 25 flakoniem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija"
Skanstes 13
Rīga, LV-1013
Latvija

Ražotājs:

Laboratories Merck Sharp & Dohme Chibret
Route de Marsat - Riom
63963 Clermont Ferrand Cedex 9
Francija

Šis zāles Eiropas ekonomiskās zonas (EEA) dalībvalstīs ir reģistrēts ar šādiem nosaukumiem:

Austrija: Zienam
Beļģija: Tienam
Bulgārija: Tienam
Čehijas Republika: Tienam i.v.
Igaunija: TIENAM I.V.
Somija: TIENAM
Francija: TIENAM
Vācija: ZIENAM
Grieķija: Primaxin
Ungārija: Tienam
Īslande: Tienam
Īrija: Primaxin IV
Itālija: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) un TENACID (20 ml)
Latvija: TIENAM I.V.
Lietuva: TIENAM I.V.
Luksemburga: Tienam
Malta: Primaxin IV
Nīderlande: TIENAM I.V.
Norvēģija: Tienam
Polija: TIENAM
Portugāle: Tienam IV
Rumānija: TIENAM IV
Slovākijas Republika: TIENAM i.v.
Slovēnija: CONET
Spānija: TIENAM IV
Zviedrija: Tienam
Lielbritānija: Primaxin IV

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi akceptēta {MM/GGGG}

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai medicīnas vai veselības aprūpes profesionāļiem:

Katrs flakons paredzēts vienai lietošanas reizei.

Šķīdināšana

Katra flakona saturs jāpievieno 100 ml atbilstošā šķīdinātāja (skatīt **Nesaderība un Pēc izšķīdināšanas**). Izņēmuma gadījumos, ja klīnisku iemeslu dēļ nevar lietot 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu, tā vietā var izmantot 5% glikozes šķīdumu.

Ieteicamā darbību secība ir pievienot apmēram 10 ml atbilstošā infūziju šķīduma flakonā. Kārtīgi sakratīt un pārliet infūziju šķīduma iepakojumā.

UZMANĪBU: PAGATAVOTO MAISĪJUMU NEDRĪKST LIETOT TIEŠAI INFŪZIJAI.

Atkārtot darbības, papildus pievienojot 10 ml infūziju šķīduma, lai nodrošinātu pilnīgu flakona satura nokļūšanu infūzijas šķīdumā. Pagatavotais maisījums jāsamaisa, līdz šķīdums kļūst dzidrs.

Imipenēma un cilastatīna koncentrācija pēc iepriekš minētās procedūras sagatavotā šķīdumā ir aptuveni 5 mg/ml gan.

Šķīduma krāsas izmaiņas no bezkrāsainas līdz dzeltenai zāļu iedarbību neietekmē.

Nesaderība

Šīs zāles ķīmiski nav saderīgas ar laktātu, un tās nedrīkst šķīdināt ar laktātus saturošiem šķīdinātājiem. Tomēr zāles var ievadīt caur i.v. sistēmām, caur kurām ticis lietots laktāta šķīdums.

Šīs zāles nedrīkst lietot maisījumā ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas **Šķīdināšana**.

Pēc izšķīdināšanas

Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Laika intervāls starp šķīdināšanas sākšanu un intravenozās infūzijas pabeigšanu nedrīkst pārsniegt divas stundas.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.