

III LISA

Ravimi omaduste kokkuvõte, pakendi märgistus ja pakendi infoleht

Märkus: ravimi omaduste kokkuvõtte, pakendi märgistuse ja pakendi infolehe käesolev versioon kehtis Euroopa Komisjoni otsuse tegemise ajal.

Pärast Euroopa Komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad asutused koostöös viiteliikmesriigiga ravimiteabe vastavalt vajadusele. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte, märgistus ja pakendi infoleht tingimata kajastada praegust teksti..

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TIENAM ja sarnase nimetusega ravimid (vt lisa I) 500 mg / 500 mg infusioonilahuse pulber.

[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Igas viaalis on 500 mg veevabale imipeneemile vastav kogus imipeneemmonohüdraati ja 500 mg tsilastatiinile vastav kogus tsilastatiinnaatriumi.

Igas viaalis on 1,6 mEq naatriumile (ligikaudu 37,6 mg) vastav kogus naatriumbikarbonaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pulber infusioonilahuse valmistamiseks.

Valge kuni helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

TIENAM on näidustatud järgnevate infektsioonide raviks täiskasvanutel ja lastel alates esimesest eluaastast (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- komplitseeritud kõhuõõne infektsioonid
- rasked pneumooniad, sealhulgas haiglatekked ja ventilaatorpneumooniad
- sünnitusel ja sünnituse järel tekkivad infektsioonid
- komplitseeritud kuseteede infektsioonid
- naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid

TIENAMi võib kasutada neutropeeniaga patsientide ravis, kellel on arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palavik.

Ükskõik millise ülal loetletud infektsiooniga seonduva või arvatavasti seonduva baktereemiaga patsientide ravi.

Tuleb arvestada antibakteriaalsete ravimite õige kasutamise ametlike juhenditega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

TIENAMi soovituslike annuste aluseks on manustatava imipeneemi/tsilastatiini kogus.

TIENAMi ööpäevase annuse juures peab arvestama infektsiooni tüübi ja raskusega, isoleeritud patogeeni(de) tundlikkusega, patsiendi neerutalitluse ja kehakaaluga (vt ka lõik 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud ja noorukid

Normaalse neerufunktsiooniga patsiendile (kreatiniini kliirens > 70 ml/min /1,73 m²) on soovitatavad annused järgmised:

500 mg/500 mg iga 6 tunni tagant VÕI
1000 mg/1000 mg iga 8 tunni tagant VÕI iga 6 tunni tagant.

On soovitatav, et kui kahtlustatakse või on leidnud kinnitust vähemtundliku mikroorganismi, nt *Pseudomonas aeruginosa* või väga tõsise infektsiooni (nt palavikuga neutropeeniaga patsiendid) põhjustatud infektsioon, tuleks manustada 1000 mg/1000 mg iga 6 tunni tagant.

Annust peab vähendama, kui:

- kreatiniini kliirens on ≤ 70 ml/min /1,73 m² (vt tabel 1) või
- kehakaal on < 70 kg. Proportsionaalse annuse patsientidele kehakaaluga < 70 kg saab välja arvutada kasutades järgnevat valemit:

$$\frac{\text{Tegelik kehakaal (kg)} \times \text{standardannus}}{70 \text{ (kg)}}$$

Maksimaalne ööpäevane koguannus ei tohi ületada kogust 4000 mg/4000 mg.

Neerupuudulikkus

Neerutalitluse puudulikkusega täiskasvanud patsientidele vähendatud annuse määramine:

1. Tuleks valida ööpäevane koguannus (nt 2000/2000, 3000/3000 või 4000/4000 mg), mis on tavaliselt mõeldud patsientidele normaalse neerutalitlusega.
2. Tabelist 1 valitakse patsiendi kreatiniini kliirensi alusel sobiv vähendatud annustega raviskeem. Infusiooni kestuseid vt Manustamisviisi alt.

Tabel 1: Annuste vähendamine puuduliku neerutalitlusega täiskasvanul, kelle kehakaal on ≥ 70 kg*

Normaalse neerutalitlusega patsientide ööpäevane koguannus tabelist 1 (mg päevas)	Kreatiniini kliirens (ml/min /1,73 m ²)		
	41...70	21...40	6...20
	annus mg-des (ajavahemik tundides)		
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)**

* < 70 kg kehakaaluga patsientide annust tuleb proportsionaalselt veelgi vähendada. < 70 kg kehakaaluga patsientide proportsionaalselt vähendatud annuse arvutamiseks jagatakse patsiendi tegelik kehakaal (kilogrammides) 70 kg-ga ja korrutatakse tabelis 1 toodud soovitusliku annusega.

** Kui 500 mg/500 mg annust kasutatakse patsiendil, kelle kreatiniini kliirens on 6...20 ml/min /1,73 m², võib suureneha krampide tekkimise oht.

Patsientidele kreatiniini kliirensiga ≤ 5 ml/min/1,73 m²

Neile patsientidele tohib TIENAMi manustada ainult siis, kui 48 tunni jooksul alustatakse hemodialüüsi tegemist.

Hemodialüüsitavad patsiendid

Dialüüsil olevate patsientide ravimisel, kelle kreatiniini kliirens on ≤ 5 ml/min /1,73 m², kasutage annuseid, mida soovitatakse patsientidele kreatiniini kliirensiga 6...20 ml/min /1,73 m² (vt tabel 1).

Hemodialüüsiga eemaldatakse vereringest nii imipeneem kui ka tsilastatiin. TIENAMi tuleb patsiendile anda pärast hemodialüüsi ja pärast hemodialüüsi lõppemist 12-tunniste ajavahemike tagant. Hemodialüüsi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti kesknärvisüsteemi (KNS) haiguste korral. Hemodialüüsi

saavatele patsientidele võib TIENAMi manustada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku krambiohu (vt lõik 4.4)

Praegu ei ole piisavalt andmeid, et soovitada TIENAMi kasutamist peritoneaaldialüüsitavatel haigetel.

Maksapuudulikkus

Maksatalitluse puudulikkusega patsientidel ei soovitata annuseid muuta (vt lõik 5.2).

Eakad patsiendid

Normaalse neerutalitlusega eakatel patsientidel pole annuse kohaldamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed \geq 1 aasta vanuses

Lastele vanuses \geq 1 aastat on soovitatav annus 15/15 või 25/25 mg/kg manustatuna iga 6 tunni tagant.

On soovitatav, et kui kahtlustatakse või on leidnud kinnitust vähemtundliku mikroorganismi, nt *Pseudomonas aeruginosa* või väga tõsise infektsiooni (nt palavikuga neutropeeniaga patsiendid) põhjustatud infektsioon, tuleks manustada 25/25 mg/kg iga 6 tunni tagant.

Lapsed $<$ 1 aasta vanuses

Kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada annustamist alla 1-aastastele.

Puuduliku neerutalitlusega lapsed

Kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada annustamist puuduliku neerutalitlusega lastele (seerumi kreatiniin $>$ 2 mg/dl). Vt lõik 4.4.

Manustamisviis

Enne manustamist tuleb TIENAM lahustada ja lisaks veel lahjendada (vt lõigud 6.2, 6.3 ja 6.6). Iga \leq 500 mg/500 mg annus tuleb manustada intravenoosse infusioonina 20...30 minuti jooksul. Iga $>$ 500 mg/500 mg annus tuleb infundeerida 40...60 minuti jooksul. Patsientidel, kellel tekib infusiooni ajal iiveldus, võib infusiooni kiirust vähendada.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete või ükskõik millise abiaine suhtes
- Ülitundlikkus mõne muu karbapeneemantibiootikumi suhtes
- Raske ülitundlikkus (st anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mõne muu β -laktaamantibiootikumi (st penitsilliinide või tsefalosporiinide) suhtes.

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine teave

Imipeneemi/tsilastatiini valimisel konkreetse patsiendi ravimiseks peab kaaluma karbapeneemantibiootikumide kasutamise sobivust, võttes arvesse infektsiooni raskust, resistentsuse esinemist teiste sobivate antibiootikumide suhtes ja ohtu, et tegemist on karbapeneemi suhtes resistentsete bakteritega.

Ülitundlikkus

β -laktaamidega ravitavatel patsientidel on kirjeldatud raskeid ja mõnikord surmaga lõppenud ülitundlikkusreaktsioone (anafülaktilised reaktsioonid). Sellised reaktsioonid tekivad tõenäolisemalt inimestel, kellel on varem esinenud tundlikkus mitmete allergeenide suhtes. Enne ravi alustamist TIENAMiga tuleb põhjalikult uurida karbapeneemide, penitsilliinide, tsefalosporiinide, teiste β -laktaamide ja muude allergeenide suhtes varem tekkinud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3). Kui TIENAMi suhtes tekib allergiline reaktsioon, tuleb ravi kohe lõpetada. **Raskeid anafülaktilised reaktsioonid vajavad viivitamatut erakorralist abi.**

Maksaprobleemid

Imipeneemi/tsilastatiiniga ravimise ajal tuleb tähelepanelikult jälgida maksatalitlust, sest võib tekkida maksatoksilisus (näiteks transaminaaside kontsentratsiooni tõus, maksapuudulikkus ja fulminantne hepatiit).

Kasutamine maksahaigusega patsientidel: varemesinevate maksahaigustega patsientidel tuleb imipeneemi/tsilastatiiniga ravimise ajal jälgida maksatalitlust. Annuse kohaldamine ei ole vajalik (vt lõik 4.2).

Hematoloogia

Imipeneemi/tsilastatiiniga ravimise ajal võib kujuneda positiivne vastus otsesele või kaudsele Coombi testile.

Antibakteriaalne spekter

Eeskätt eluohtlike seisundite korral peab enne empiirilise ravi alustamist võtma arvesse imipeneemi/tsilastatiini antibakteriaalset spektrit. Lisaks on mõned patogeeneid, mis tekitavad nt naha ja pehmete kudede bakteriaalseid infektsioone, imipeneemi/tsilastatiini suhtes vähese tundlikkusega ning seetõttu peab olema ettevaatlik. Imipeneemi/tsilastatiini kasutamine selliste infektsioonide raviks ei ole sobiv, v.a juhul, kui patogeen on juba kindlaks määratud ja on teadaolevalt tundlik või on kõige tõenäolisem(ad) patogeen(id) suure tõenäosusega ravile alluv(ad). Kui ülalloodud näidustuste juures kahtlustatakse või leiab kinnitust MRSA-infektsioon, on näidustatud samaaegne ravi MRSA-vastaste ravimitega. Kui ülalloodud näidustuste juures kahtlustatakse või leiab kinnitust *Pseudomonas aeruginosa* infektsioon, on näidustatud samaaegne ravi aminoglükosiididega (vt lõik 4.1).

Koostoime valproehappega

Imipeneemi/tsilastatiini ei soovitata kasutada samal ajal koos valproehappe/naatriumvalproaadiga (vt lõik 4.5).

Clostridium difficile

Imipeneemi/tsilastatiiniga ja peaaegu kõikide teiste antibakteriaalsete ravimite puhul on kirjeldatud antibiootikumidega kaasnevat koliiti ja pseudomembranooset koliiti, mille raskusaste võib ulatuda kergest kuni eluohtlikuni. Sellist diagnoosi tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekib imipeneemi/tsilastatiini kasutamise ajal või pärast seda diarröa (vt lõik 4.8). Tuleb kaaluda ravi katkestamist imipeneemi/tsilastatiiniga ja *Clostridium difficile* spetsiifilise ravi manustamist. Ei tohi kasutada peristaltikat pärssivaid ravimpreparaate.

Meningiit

TIENAMi ei soovitata kasutada meningiidi raviks.

Kesknärvisüsteem

Peamiselt neerutalitluse ja kehakaalu põhjal soovitatud annuste ületamisega seonduvalt on kirjeldatud KNS-i kõrvaltoimeid, nt müokloonset aktiivsust, segasusseisundeid või krampe. Selliseid nähte on kõige rohkem kirjeldatud KNS-i häiretega (nt ajukahjustuse või anamneesis olnud krampidega) ja/või häiritud neerutalitlusega patsientidel, kellel võivad manustatavad ained organismis kuhjuda. Seetõttu rõhutatakse just selliste patsientide puhul vajadust soovitatud annustamisskeeme hoolikalt järgida (vt lõik 4.2). Teadaoleva krambihäirega patsientidel tuleb jätkata krambivastast ravi.

Neuroloogilisi sümptomeid ja krampe tuleb eriti hoolikalt silmas pidada lastel, kellel teatakse olevat krampide riskitegureid või keda samal ajal ravitakse krambiläve alandavate ravimitega.

Fokaalse treemori, müokloonuse või krampide ilmnemisel tuleb patsiente neuroloogiliselt hinnata ja alustada krambivastast ravi, kui seda ei ole juba varem tehtud. Kui KNS-i sümptomid püsivad, tuleb TIENAMi annust vähendada või ravi katkestada.

Patsientidele kreatiniini kliirensiga $\leq 5 \text{ ml/min /1,73 m}^2$ tohib TIENAMi manustada ainult siis, kui 48 tunni jooksul alustatakse hemodialüüsi tegemist. Hemodialüüsitavatele patsientidele võib TIENAMi manustada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku krambiohu (vt lõik 4.2).

Lapsed

Kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada kasutamist alla 1-aastastel või puuduliku neerutalitlusega (seerumi kreatiniin $> 2 \text{ mg/dl}$) lastel. Vaadake ka allpool punkti Kesknärvisüsteem.

Väikese naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul peab võtma arvesse, et TIENAM 500 mg / 500 mg sisaldab 37,6 mg naatriumit (1,6 mEq).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

TIENAMi ja gantsükloviiri saanud patsientidel on kirjeldatud generaliseerunud krambihooget. Neid ravimipreparaate tohib samal ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu kaalub üles riskid.

Valproehappe manustamisel koos karbapeneemantibiootikumidega on kirjeldatud valproehappe kontsentratsioonide vähenemist, mis võib langeda allapoole terapeutilist vahemikku. Valproehappe sisalduse vähenemine võib tuua kaasa krampide ebapiisava kontrolli. Seetõttu ei soovitata imipeneemi ja valproehapet/naatriumvalproaati samal ajal kasutada ning tuleb kaaluda teisi antibakteriaalseid või krambivastaseid ravimeid (vt lõik 4.4).

Suukaudsed antikoagulandid

Varfariini kasutamine koos antibiootikumidega võib selle hüübimisvastast toimet tugevdada.

On arvukalt teateid suukaudselt manustatud antikoagulantide, sealhulgas varfariini hüübimisvastase toime tugevnemisest patsientidel, kes samal ajal saavad antibakteriaalseid ravimeid. Oht sõltub ravitavast infektsioonist, patsiendi vanusest ja üldseisundist, mistõttu on keeruline hinnata antibiootikumi osatähtsust rahvusvahelise standardsuhte (international normalised ratio, INR) suurenemisel. Antibiootikumide kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INR' i mõõta sageli manustamise kestel ja varsti pärast seda.

TIENAMi ja probenetsiidi samaaegne manustamine tõi kaasa imipeneemi plasmakontsentratsioonide ja plasma poolväärtusaja minimaalse suurenemise. Kui TIENAMi manustati koos probenetsiidiga, vähenes aktiivse (mittemetaboliseeritud) imipeneemi eritumine uriiniga ligikaudu 60%-ni annusest. TIENAMi ja probenetsiidi koosmanustamine kahekordistas tsilastatiini plasmakontsentratsiooni ja poolväärtusaega, kuid ei mõjutanud tsilastatiini eritumist uriiniga.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Imipeneemi/tsilastatiini kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad piisavad ja hästi kontrollitud uuringud.

Tiinete ahvidega läbi viidud uuringutes on ilmnenud reproduktiivtoksilisus (vt lõik 5.3). Võimalik oht inimestele ei ole selge.

Raseduse ajal tohib TIENAMi kasutada ainult siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski lootele.

Imetamine

Imipeneem ja tsilastatiin erituvad väikestes kogustes rinnapiima. Suukaudse manustamise järel imendub kumbagi komponenti vähesel määral. Rinnapiima saava imiku kokkupuude oluliste kogustega on seetõttu ebatõenäoline. Kui TIENAMi kasutamist peetakse vajalikuks, tuleb võimalikke riske lapsele võrrelda rinnapiimast saadava kasuga.

Fertiilsus

Puuduvad piisavad andmed imipeneemi/tsilastatiini ravi võimaliku mõju kohta meeste ja naiste viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Mõju kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski on ravimil mõned kõrvaltoimed (nt hallutsinatsioonid, pearinglus, somnolentsus ja peapööritus), mis võivad kahjustada mõnede patsientide võimet autot juhtida ja masinaid kasutada (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes, milles imipeneemi/tsilastatiini manustati intravenoosselt 1723 patsiendile, kirjeldati kõige sagedamini järgmisi ravist tuleneda võivaid süsteemseid kõrvaltoimeid: iiveldus (2,0%), kõhulahtisus (1,8%), oksendamine (1,5%), lööve (0,9%), palavik (0,5%), hüpotensioon (0,4%), krambid (0,4%) (vt lõik 4.4), pearinglus (0,3%), kihelus (0,3%), urtikaaria (0,2%), somnolentsus (0,2%). Samamoodi olid kõige sagedasemateks lokaalseteks kõrvaltoimeteks flebiit/tromboflebiit (3,1%), süstekoha valu (0,7%), süstekoha erütem (0,4%) ja veenide kõvastumine (0,2%). Sageli kirjeldatakse ka seerumi transaminaaside ja aluselise fosfataasi sisalduse suurenemist.

Müügiletuleku järel saadud kogemuse käigus ja kliinilistes uuringutes on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Näht
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	pseudomembranoosne koliit, kandidoos
	Väga harv	gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	eosinofiilia
	Aeg-ajalt	pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, trombotsütoos
	Harv	agranulotsütoos
	Väga harv	hemolüütiline aneemia, luuüdi depressioon
Immuunsüsteemi häired	Harv	anafülaktilised reaktsioonid
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	psüühilised häired, sealhulgas hallutsinatsioonid ja segasusseisundid
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	krambid, müokloonne aktiivsus, pearinglus, somnolentsus
	Harv	entsefalopaatia, paresteesia, fokaalne treemor, maitsmishäired
	Väga harv	müasteenia süvenemine, peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	kuulmislangu
	Väga harv	peapööritus, tinnitus
Südame häired	Väga harv	tsüanoos, tahhükardia, südamepekslemine
Vaskulaarsed häired	Sage	tromboflebiit
	Aeg-ajalt	hüpotensioon
	Väga harv	punetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	düspnoe, hüperventilatsioon, kurguvalu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Näht
Seedetrakti häired	Sage	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus TIENAMiga ravitud granulotsütopeenilistel patsientidel paistavad ravimiga seotud iiveldus ja/või oksendamine tekkivat sagedamini kui granulotsütopeeniata patsientidel.
	Harv	keele ja/või hammaste värvuse muutus
	Väga harv	hemorraagiline koliit, kõhuvalu, kõrvetised, glossiit, keele papillaarne hüpertroofia, süljeerituse suurenemine
Maksa ja sapiteede häired	Harv	maksapuudulikkus, hepatiit
	Väga harv	fulminantne hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve (nt eksantematoosne)
	Aeg-ajalt	urtikaaria, kihelus
	Harv	toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödem, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, ekfoliativne dermatiit
	Väga harv	hüperhidroos, naha tekstuuri muutused
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga harv	polüartralgia, lülisamba rinnaosa valu
Neerude ja kuseteede häired	Harv	äge neerupuudulikkus, oliguuria/anuuria, polüuuria, uriini värvuse muutus (see on ohutu ning seda ei tohi segi ajada hematuuriaga) TIENAMi osa neerutalitluse muutustes on raske hinnata, sest prerenaalset asoteemiat või neerufunktsiooni kahjustumist soodustavad tegurid on tavaliselt olnud olemas juba eelnevalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	vulva kihelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	palavik, paikne valu ja tihkestus süstekohas, erüteem süstekohas
	Väga harv	ebamugavustunne rinnus, astenia/nõrkus
Uuringud	Sage	transaminaaside ja aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine seerumis
	Aeg-ajalt	positiivne vastus otsesele Coombsi testile, pikenenud protrombiini aeg, vähenenud hemoglobiinisaldus, seerumi bilirubiinisalduse tõus, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, vere urealämmastiku sisalduse suurenemine

Lapsed (3-kuused või vanemad)

Uuringutes, kus osales 178 last vanuses 3 kuud ja rohkem, kirjeldati samasuguseid kõrvaltoimeid kui täiskasvanutelgi.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise võimalikud sümptomid vastavad kõrvaltoimete profiilile; esineda võivad krampid, segasus, treemor, iiveldus, oksendamine, hüpotensioon ja bradükardia. TIENAMi üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline teave. Impipeneem-tsilastatiinnaatrium on küll hemodialüüsiv, aga ei ole teada, kui palju sellest protseduurist üleannustamise korral kasu on.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01D H51

Toimemehhanism

TIENAMil on kaks koostisosa: imipeneem ja tsilastatiinnaatrium, mille kaaluvahekord on 1 : 1.

Imipeneem, teise nimega N-formimidoüültienamütsiin, on tienamütsiini poolsünteetiline derivaat, mille lähteühendit toodavad niitjad bakterid *Streptomyces cattleya*.

Imipeneem toimib bakteritsiidset, seondudes penitsilliini siduvate valkudega (ingl *penicillin-binding proteins*, PBPs) ning pärssides niiviisi grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite rakuseinte sünteesi.

Tsilastatiinnaatrium inhibeerib konkureerivalt, pöörduvalt ja spetsiifiliselt dehüdropeptidaas-I, mis on imipeneemi metaboliseeriv ja inaktiveeriv neeruensüüm. Sellel endal ei ole antibakteriaalset toimet ja see ei mõjuta imipeneemi antibakteriaalset toimet.

Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) suhe

Nagu teiste β -laktaamantibiootikumide puhul, on ka siin näidatud, et kõige paremini korreleerub tõhususega aeg, mil imipeneemi kontsentratsioon ületab MIK-väärtuse ($T > \text{MIK}$).

Resistentsuse tekkemehhanismid

Resistentsus imipeneemi suhtes võib olla tingitud järgmistest põhjustest:

- Gramnegatiivsete bakterite välismembraani vähenenud permeaablus (tingituna poriinide vähenenud tootmisest)
- Väljavoolupump võib imipeneemi rakust aktiivselt eemaldada.
- PBP vähenenud afiinsus imipeneemi suhtes.
- Imipeneem ei hüdrolüüsu enamike β -laktamaaside toimet, sealhulgas grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite poolt toodetavate penitsillinaaside ja tsefalosporinaaside toimet. Erandiks on suhteliselt haruldased karbapeneemi hüdrolüüsivad β -laktamaasid. Teistele karbapeneemidele resistentsed liigid on üldiselt resistentsed ka imipeneemile. Kinolonide, aminoglükosiidide, makroliidide ja tetratsükliinide rühmade esindajaid sisaldavate ravimite ja imipeneemi suhtes ei ole ristresistentsust.

Läviväärtused

Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee MIK läviväärtused, mille alusel eristada imipeneemi suhtes tundlikke (T) patogeene resistentsetest (R) patogeenidest (variant 1.1 27.04.2010):

- *Enterobacteriaceae*¹: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas spp.*²: $T \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter spp.*: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus spp.*³: tuletatud tundlikkusest tsefoksitiinile
- *Enterococcus spp.*: $T \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: beeta-hemolüütiliste *streptococcus*'e rühmade A, B, C ja G tundlikkus beetalaktaamide suhtes on tuletatud tundlikkusest penitsilliini suhtes.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Teised streptokokid⁴: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: ei ole piisavalt tõendeid, et *Neisseria gonorrhoeae* oleks sobiv patogeen, mida imipeneemiga ravida.

- Grampositiivsed anaeroobsed bakterid: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Liikidega mitteseotud läviväärtused ⁵: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus*'e ja *Morganella* liike loetakse imipeneemile ebasobivateks sihtmärkideks.

² *Pseudomonas*'e läviväärtused on seotud sagedase raviga suurte annustega (1 g iga 6 tunni tagant).

³ Stafülokokkide tundlikkus karbapeneemide suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.

⁴ Ülalpool tundlikkuse läviväärtust olevate MIK-väärtusega tüved on kas väga haruldased või pole neid veel kirjeldatud. Kõikide selliste isolaatide kindlakstegemist ja antibakteriaalse tundlikkuse teste peab kordama ning kui tulemus leiab kinnitust, tuleb isolaat saata viitelaboratooriumisse.

Isolaate tuleb kirjeldada resistentsetena seni, kuni puuduvad tõendid kliinilisest ravivastusest, mis on leidnud kinnitust isolaatidel, mille MIK-väärtus on üle praeguse resistentsuse läviväärtuse.

⁵ Liikidega mitteseotud läviväärtused on määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ja need on sõltumatud konkreetsete liikide MIK-väärtustest. Neid kasutatakse ainult liigispetsiifiliste läviväärtuste ülevaates ja järelmärkustes mittemainitud liikide puhul.

Tundlikkus

Omandatud resistentsuse levik konkreetsete liikide puhul võib ajaliselt ja geograafiliselt erineda ning seetõttu on eriti raskete infektsioonide ravimisel soovitatav lähtuda kohalikust teabest. Kui resistentsuse kohalik profiil muudab vähemalt mõnede infektsioonitüüpide korral ravimi kasulikkuse küsitavaks, tuleb küsida nõu ekspertidelt.

Tavaliselt tundlikud liigid:
Grampositiivsed aeroobsed bakterid:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliini suhtes tundlik)*
Koagulaasnegatiivne <i>Staphylococcus</i> (metitsilliini suhtes tundlik)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> 'i rühm
Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:
<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>
Grampositiivsed anaeroobsed bakterid:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> 'e rühm
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.

Liigid, mille puhul võib olla probleeme omandatud resistentsusega:
Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Loomulikult resistentsed liigid:
Grampositiivsed aeroobsed bakterid:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:
Mõned <i>Burkholderia cepacia</i> tüved (varem tuntud kui <i>Pseudomonas cepacia</i>)
<i>Legionella spp.</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (varem tuntud kui <i>Xanthomonas maltophilia</i> , varem tuntud kui <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Muud:
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Kõik metitsilliiniresistentsed stafülokokid on resistentsed ka imipeneemi/tsilastatiini suhtes.

** Kasutatud on EUCAST-i liikidega mitteseotud läheväärtusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imipeneem

Plasmakontsentratsioonid

TIENAMi manustamisel tervetele vabatahtlikele 20 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, tõusid imipeneemi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 12...20 µg/ml 250 mg / 250 mg annuse puhul; 21...58 µg/ml 500 mg / 500 mg annuse puhul ning 41...83 µg/ml 1000 mg / 1000 mg annuse puhul. Pärast 250 mg / 250 mg, 500 mg / 500 mg ja 1000 mg / 1000 mg annuseid olid keskmised maksimumkontsentratsioonid plasmas vastavalt 17, 39 ja 66 µg/ml. Nende annuste juures langeb imipeneem plasmas nelja kuni kuue tunni jooksul 1 µg/ml-ni või allapoole seda.

Jaotumine

Inimese plasmavalkudega seondub ligikaudu 20% imipeneemist.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Eraldi manustamisel metaboliseeritakse imipeneem neerudes dehüdropeptidaas-I poolt. Mitmetes uuringutes eritus uriiniga keskmiselt 15...20%, ulatudes eri indiviididel 5%-st kuni 40%-ni.

Tsilastatiin on ensüüm dehüdropeptidaas-I spetsiifiline inhibiitor, mis pärsib tõhusalt imipeneemi metabolismi. Koos imipeneemiga manustamisel võimaldab see saavutada imipeneemi terapeutilised antibakteriaalsed kontsentratsioonid nii uriinis kui vereplasmas.

Imipeneemi poolväärtusaeg plasmas oli üks tund. Ligikaudu 70% manustatud antibiootikumist väljus kümne tunni jooksul algsel kujul uriiniga. Imipeneemi hilisemat uriiniga eritumist ei tuvastatud. Pärast TIENAMi 500 mg / 500 mg annuse manustamist ületas imipeneemi uriinikontsentratsioon 10 µg/ml kuni kaheksa tunni jooksul. Ülejäänud osa manustatud annusest eritus uriiniga antibakteriaalse toimeteta metaboliitidena. Roojaga imipeneemi sisuliselt ei väljutatud.

TIENAMi raviskeemides, milles manustamiste vahelised ajavahemikud algasid juba kuuest tunnist, ei täheldatud normaalse neerutalitlusega patsientidel imipeneemi kuhjumist plasmas ega uriinis.

Tsilastatiin

Plasmakontsentratsioonid

TIENAMi manustamisel intravenoosse infusioonina 20 minuti jooksul olid tsilastatiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 21...26 µg/ml 250 mg / 250 mg annuse puhul; 21...55 µg/ml 500 mg / 500 mg annuse puhul ning 56...88 µg/ml 1000 mg / 1000 mg annuse puhul. Pärast 250 mg / 250 mg, 500 mg / 500 mg ja 1000 mg / 1000 mg annuseid olid tsilastatiini keskmised maksimumkontsentratsioonid plasmas vastavalt 22, 42 ja 72 µg/ml.

Jaotumine

Inimese plasmavalkudega seondub ligikaudu 40% tsilastatiinist.

Biotransformatsioon ja eliminatsioon

Tsilastatiini poolväärtusaeg plasmas on ligikaudu üks tund. 10 tunni jooksul pärast TIENAMi manustamist eritub ligikaudu 70...80% tsilastatiini annusest muutumatu kujul uriiniga. Rohkem tsilastatiini uriinist hiljem ei leitud. Ligikaudu 10% leiti N-atsetüüli metaboliidina, millel on tsilastatiiniga võrreldav dehüdropeptidaasi inhibeeriv toime. Neerus oleva dehüdropeptidaas-I toime normaliseerus varsti pärast tsilastatiini kõrvaldamist vereringest.

Neerupuudulikkus

Pärast TIENAMi ühekordse 250 mg / 250 mg annuse intravenooset manustamist kerge (kreatiniini kliirens CrCl 50...80 ml/min/1,73 m²), mõõduka (CrCL 30...< 50 ml/min/1,73 m²) ja raske (CrCL < 30 ml/min /1,73 m²) neerupuudlikkusega inimestele suurenes imipeneemi kõveraallane pindala (AUC) vastavalt 1,1 korda, 1,9 korda ja 2,7 korda võrreldes normaalse neerutalitlusega inimestega (CrCL > 80 ml/min /1,73 m²). Tsilastatiini AUC-d suurenesid kerge, mõõduka ja raske neerupuudulikkusega inimestel vastavalt 1,6 korda, 2,0 korda ja 6,2 korda võrreldes normaalse neerutalitlusega inimestega. 24 tundi pärast hemodialüüsi tegemist antava TIENAMi ühekordse 250 mg / 250 mg annuse intravenoosse manustamise järel olid imipeneemi ja tsilastatiini kõveraallused pindalad vastavalt 3,7 ning 16,4 korda suuremad võrreldes normaalse neerutalitlusega inimeste kõveraalluste pindaladega. Pärast TIENAMi intravenooset manustamist kahaneb imipeneemi ja tsilastatiini uriiniga väljutamine, neerukliirens ning plasmakliirens koos neerutalitluse kahanemisega. Neerutalitluse häirega patsientidel on vaja annust kohaldada (vt lõik 4.2).

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel pole imipeneemi farmakokineetikat välja selgitatud. Et imipeneemi metaboliseeritakse maksas vähesel määral, ei arvata maksapuudulikkuse mõju farmakokineetikale. Seetõttu ei soovitata maksapuudulikkusega patsientidel annuseid muuta (vt lõik 4.2).

Lapsed

Lastel (vanuses 3 kuud kuni 14 aastat) olid imipeneemi keskmine kliirens ja jaotusruumala ligikaudu 45% kõrgemad kui täiskasvanutel. Lastel oli pärast 15 mg/15 mg imipeneemi/tsilastatiini manustamist kehakaalu kilogrammi kohta imipeneemi kõveraallane pindala ligikaudu 30% suurem kui täiskasvanutel, kes said 500 mg/500 mg-se annuse. Kui lastele manustati suurem annus imipeneemi/tsilastatiini, 25 mg/25 mg/kg, oli laste ekspositsioon 9% kõrgem kui 1000 mg/1000 mg annuse saanud täiskasvanutel.

Eakad patsiendid

20 minuti jooksul intravenooselt manustatud TIENAMi 500 mg / 500 mg üksikannuse farmakokineetika oli eakatel tervetel uuritavatel (vanuses 65...75 aastat ja oma ea kohta normaalse neerutalitlusega) kooskõlas kerge, annuse kohaldamist mittenoõduva neerupuudulikkusega patsientide puhul oodatavaga. Imipeneemi ja tsilastatiini keskmised poolväärtusajad plasmas olid vastavalt 91 ±7,0 minutit ja 69 ±15 minutit. Korduval annustamisel puudub mõju nii imipeneemi kui ka tsilastatiini farmakokineetikale ja imipeneemi/tsilastatiini kuhjumist ei täheldatud (vt lõik 4.2).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvannuse toksilisuse ja genotoksilisuse uuringutest saadud mittekliinilised andmed ei näita olulist ohtu inimesele.

Loomkatsed näitasid, et omaette manustamisel piirdub imipeneemi toksiline mõju neerudega. Tsilastatiini ja imipeneemi koosmanustamine vahekorras 1 : 1 hoidis ära imipeneemi nefrotoksilised mõjud küülikutel ja ahvidel. Olemasolevad andmed näitavad, et tsilastatiin hoiab nefotoksilisuse ära, takistades imipeneemi sisenemist tubulaarrakkudesse.

Tiinetel *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud teratoloogiuuringutes töid imipeneemi/tsilastatiinnaatriumi annused 40 mg/40 mg/kg päevas (intravenoosse boolusena) kaasa ema toksilisuse, mis avaldus oksendamise, isupuuduse, kehakaalu languse, kõhulahtisuse, tiinuse katkemise ja mõnedel juhtudel surmana. Kui tiinetele *Cynomolgus*-ahvidele manustati imipeneemi/tsilastatiinnaatriumi (ligikaudu 100 mg/100 mg/kg päevas ehk ligikaudu 3 korda rohkem inimesele soovitatavast ööpäevasest intravenoossest annusest) intravenoosse infusioonina kiirusel, mis jäljendas kliinilist kasutust inimestel, esines emadel minimaalset talumatust (aeg-ajalt oksendamist) ning puudusid emade surmajuhtumid ja tõendid teratogeensusest, kuid võrreldes kontrollrühmadega sages embrüote hävimine (vt lõik 4.6).

Imipeneemi/tsilastatiini võimaliku kartsinogeense mõju hindamiseks ei ole loomadel tehtud pikaajalisi uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumbikarbonaat

6.2 Sobimatus

See ravim on keemiliselt sobimatu laktaatidega ja selle lahustamiseks ei tohi kasutada laktaate sisaldavaid lahusteid. TIENAMi võib siiski manustada läbi infusioonisüsteemi, mida kasutatakse laktaadilahuse infundeerimiseks.

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast lahustamist:

Lahjendatud lahust tuleb kohe kasutada. Ajavahemik lahuse valmissegamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi ületada kahte tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge pange valmissegatud lahust sügavkülma.

Valmissegatud ravimpreparaadi säilitamistingimuste kohta vt lõiku 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

20 ml I tüüpi klaasist viaalid.

Ravimpreparaat on saadaval pakendites, milles on 1 viaal, 10 viaali või 25 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks <käsitlemiseks>

Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Lahustamine:

Iga viaali sisu tuleb üle viia 100 ml sobivasse infusioonilahusesse (vt lõigud 6.2 ja 6.3): 0,9%-line naatriumkloriidilahus. Erandolukorras, kui 0,9%-list naatriumkloriidilahust ei saa kasutada kliinilistel põhjustel, võib selle asemel kasutada 5%-list glükoosi.

Soovitavaks protseduuriks on lisada viaali ligikaudu 10 ml sobivast infusioonilahusest. Loksutada korralikult ja viia saadud segu üle infusioonilahuse pakendisse.

ETTEVAATUST: SEGU EI OLE MÕELDUD OTSESEKS INFUSIOONIKS!

Protseduuri tuleb korrata veel 10 ml infusioonilahusega, et tagada viaali sisu täielik üleviimine infusioonilahusesse. Saadud segu tuleb loksutada kuni selginemiseni.

Valmis lahuse kontsentratsioon on peale ülal kirjeldatud protseduuri ligikaudu 5 mg/ml mõlemat-
imipeneemi ja tsilastatiini.

Värvitust kuni kollaseni ulatuvad toonierinevused ei mõjuta ravimi toime tugevust.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-posti aadress}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikul tasandil]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikul tasandil]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikul tasandil]

PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TIENAM ja sarnase nimetusega ravimid (vt lisa I) 500 mg/500 mg infusioonilahuse pulber
[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]
Impineem/tsilastatiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Iga viaal sisaldab: impineemmonohüdraati, mis vastab 500 mg-le veevabale impineemile ja tsilastatiinnaatriumi, mis vastab 500 mg-le tsilastatiinile.

3. ABIAINED

Naatriumbikarbonaat (E500)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber
1 viaal
10 viaali
25 viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenosseks manustamiseks pärast lahustamist.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C

Pärast lahustamist: Lahjendatud lahust tuleb kohe kasutada. Ajavahemik lahuse valmissegamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi ületada kahte tundi.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-posti aadress}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikul tasandil]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikul tasandil]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

VAHETUL SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

TIENAM ja sarnase nimetusega ravimid (vt lisa I) 500 mg/500 mg infusioonilahuse pulber

[Vt lisa I – Täidetakse riiklikul tasandil]

Imipeneem/Tsilastatiin

Intravenoosseks kasutamiseks

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Igas viaalis on: 500 mg imipeneemi ja 500 mg tsilastatiini.

3. ABIAINED

Naatriumbikarbonaat (E500)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse pulber

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

i.v. Ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C

Pärast lahustamist: kasutada 2 tunni jooksul. Mitte hoida sügavkülmas.

10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

{Nimi ja aadress}
<{tel}>
<{faks}>
<{e-posti aadress}>

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikul tasandil]

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

[Täidetakse riiklikul tasandil]

15. KASUTUSJUHEND**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

PAKENDI INFOLEHT

PAKENDI INFOLEHT: INFORMATSIOON KASUTAJALE

TIENAM ja sarnase nimetusega ravimid (vt lisa I) 500 mg/500 mg infusioonilahuse pulber [Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

imipeneem/tsilastatiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigussümptomid on sarnased.
- Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

Infolehes antakse ülevaade:

1. Mis ravim on TIENAM ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne TIENAMi kasutamist
3. Kuidas TIENAMi kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas TIENAMi säilitada
6. Lisainfo

1. MIS RAVIM ON TIENAM JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE

TIENAM kuulub karbapeneemantibiootikumideks nimetatavate ravimite rühma. TIENAM hävitab mitmesuguseid baktereid (pisikuid), mis täiskasvanutel ning üheaastastel ja vanematel lastel põhjustavad infektsioone keha erinevates osades.

Ravi

Arst määras teile TIENAMi, sest teil on üks (või rohkem) järgnevatest infektsioonidest:

- Komplitseeritud kõhuinfektsioonid
- Kopse haarav infektsioon (kopsupõletik)
- Infektsioonid, millesse nakatutakse sünnitamise jooksul või pärast seda
- Komplitseeritud kuseteede infektsioonid
- Naha ja pehmete kudede komplitseeritud infektsioonid

TIENAMi võib kasutada patsientide ravis, kellel on vähenenud valgete vereliblede arv ja kellel on arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palavik.

TIENAMi võib kasutada vere bakteriaalsete infektsioonide raviks, mis võivad olla seotud ülal mainitud infektsiooni tüüpidega.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE TIENAMI KASUTAMIST

Ärge kasutage TIENAMi

- kui te olete allergiline (ülitundlik) imipeneemi, tsilastatiini või TIENAMi mõne koostisosa suhtes
- kui te olete allergiline (ülitundlik) teiste antibiootikumide, näiteks penitsilliinide, tsefalosporiinide või karbapeneemide suhtes

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga TIENAM

Rääkige arstile kõigist oma praegustest ja varem esinenud tervisehäiretest, sealhulgas:

- kõikidest allergilistest reaktsioonidest ravimite, sh antibiootikumide suhtes (äkilised eluohtlikud allergilised reaktsioonid võivad nõuda kohest ravi)
- jämesoolepõletikust ja teistest seedetrakti haigustest
- kõikidest kesknärvisüsteemi haigustest, nagu paikne värisemine või epileptilised krambid
- maksa-, neeru- või kuseteede probleemidest

Teil võib tekkida positiivne vastus testile (Coombsi test), mis näitab vere punaliblesid hävitada võivate antikehade olemasolu. Teie arst arutab seda teiega.

Rääkige oma arstile, kui te võtate ravimeid, mida nimetatakse valproehappeks või naatriumvalproaadiks (vt allpool **Kasutamine koos teiste ravimitega**).

Lapsed

TIENAM ei ole soovitatav alla 1-aastastel lastel või neeruhäiretega lastel.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Palun informeerige oma arsti või apteekrit, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mingeid muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Rääkige oma arstile, kui te võtate gantsükloviiri, mida kasutatakse teatud viirushaiguste raviks.

Samuti rääkige oma arstile, kui te võtate valproehapet või naatriumvalproaati (kasutatakse epilepsia, bipolaarse häire, migreeni ja skisofreenia raviks) või ükskõik millist vere vedeldajat, nt varfariini.

Arst otsustab, kas te peaksite võtma TIENAMi kombinatsioonis nende ravimitega.

Rasedus ja imetamine

Enne TIENAMi võtma hakkamist peate rääkima arstile oma rasedusest või kavatsusest rasedaks jääda. TIENAMi ei ole uuritud rasedatel naistel. Raseduse ajal tohib TIENAMi kasutada ainult siis, kui teie arst otsustab, et võimalik kasu õigustab võimaliku ohu lootele.

Kui te imetate last või kavatsete imetama hakata, peate enne TIENAMi saama hakkamist sellest oma arstile rääkima. Selle ravimi väiksed kogused võivad erituda rinnapiima ja kahjustada imikut. Seetõttu otsustab teie arst, kas te peate rinnaga toitmise ajal TIENAMi kasutama.

Enne iga ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Toime reaktsioonikiirusele

Mõned ravimiga kaasnevad kõrvalmõjud (nt olematute asjade nägemine, kuulmine või tundmine, pearinglus, unisus ja pöörlemistunne) võivad mõjutada mõndade patsientide võimet autot juhtida ja masinatega töötada (vt lõik 4).

Oluline teave mõningate TIENAMi koostisainete suhtes

Väikese naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul peab võtma arvesse, et selle ravimi 500 mg annus sisaldab ligikaudu 1,6 mEq (ligikaudu 37,6 mg) naatriumi.

3. KUIDAS TIENAMI KASUTADA

TIENAMi valmistab ette ja manustab teile kas arst või mõni teine tervishoiutöötaja. Arst otsustab, kui suurt TIENAMi annust te vajate.

Täiskasvanud ja noorukid

Täiskasvanutel ja noorukitel on TIENAMi harilik annus 500 mg/500 mg iga kuue tunni tagant või 1000 mg/1000 mg iga 6 või 8 tunni tagant. Kui teil on neeruprobleemid või te kaalute alla 70 kg, võib arst teie annust vähendada.

Lapsed

Üheaastastel ja vanematel lastel on TIENAMi harilik annus 15/15 või 25/25 mg/kg iga 6 tunni tagant. TIENAMi ei soovitata kasutada noorematel kui 1-aastastel lastel ja neeruprobleemidega lastel.

Manustamisviis

TIENAMi manustatakse intravenosselt (veeni) ≤ 500 mg/500 mg annust 20...30 minuti jooksul ja >500 mg/500 mg annust 40...60 minuti jooksul.

Kui te saate rohkem TIENAMi kui ette nähtud

Üleannustamise sümptomid võivad olla: krampid, segasus, treemorid, iiveldus, oksendamine, madal vererõhk ja aeglane südametegevus. Kui te muretsete, et teile on liiga palju TIENAMi antud, võtke kohe ühendust oma arsti või mõne teise tervishoiutöötajaga.

Kui teil jääb TIENAM saamata

Kui te muretsete, et teil on annus saamata jäänud, võtke kohe ühendust oma arsti või mõne teise tervishoiutöötajaga.

Unustatud annuse tasategemiseks ei tohi manustada kahekordset annust.

Kui te lõpetate TIENAMi kasutamise

Ärge lõpetage TIENAMi kasutamist enne, kui arst selleks korralduse annab.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Nagu kõik ravimid, võib ka TIENAM põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võimalike kõrvaltoimete sagedused on loetletud allpool kasutades järgmist reeglit:

- Väga sage: esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st
- Sage: esineb 1...10 kasutajal 100-st
- Aeg-ajalt: esineb 1...10 kasutajal 1000-st
- Harv: esineb 1...10 kasutajal 10 000-st
- Väga harv: esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st:
- Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

Sage

- Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus. Iiveldus ja oksendamine esinevad sagedamini patsientidel, kellel on vähe valgeid vereliblesid
- Veeni äärmine hellus puudutamisel ja piki seda leviv turse ja punetus
- Lööve
- Vereanalüüsides avalduvad maksatalitluse kõrvalekalded
- Mõnede valgete vereliblede hulga suurenemine

Aeg-ajalt

- Naha paikne punetus
- Paikne valu ja kõva muhu teke süstekohal
- Naha sügelus
- Nõgestõbi
- Palavik
- Harilikult vereanalüüsides avastatavad vererakke kahjustavad verehaigused (sümptomiteks võivad olla kurnatus, naha kahvatus ja verevalumite püsimine vigastuste järel)
- Vereanalüüsides avalduvad neeru-, maksa- ja veretalitluse kõrvalekalded
- Treemorid ja tahte allumatud lihastõmbused
- Krambid
- Psüühilised kõrvalekalded (näiteks meeleolu kõikumised ja otsustusvõime langus)
- Mitte olemasolevate asjade nägemine, kuulmine või tundmine (hallutsinatsioonid)
- Segasus
- Pearinglus, unisus
- Madal vererõhk

Harv

- Allergilised reaktsioonid, sealhulgas lööve, näo, huulte, keele ja/või kõri turse (koos hingamis- või neelamisraskusega) ja/või madal vererõhk. **Kui teil tekivad TIENAMi kasutamise ajal või pärast TIENAMi manustamist need kõrvaltoimed, siis tuleb ravimi manustamine kohe lõpetada ja võtta ühendust arstiga.**
- Naha kestendamine (toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- Rasked nahareaktsioonid (Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem)
- Raske nahalööve kestendamise ja karvade väljalangemisega (eksfoliativne dermatiit)
- Seeninfektsioon (kandidoos)
- Hammaste ja/või keele värvuse muutus
- Käärsoole põletik koos raske kõhulahtisusega
- Maitsetundlikkuse häired
- Maksatalitluse puudulikkus
- Maksapõletik
- Neerutalitluse puudulikkus
- Uriini koguse muutused, uriini värvuse muutused
- Ajuhaigused, kihelustunne (torkimistunne), lokaalne treemor
- Kuulmislangus

Väga harv

- Põletikust tingitud raskekujuline maksapuudulikkus (fulminantne hepatiit)
- Mao või soolestiku põletik (gastroenteriit)
- Soolepõletik koos verise kõhulahtisusega (hemorraagiline koliit)

- Punane paistes keel; keele normaalsete eendite ülekasv, mis annab keelele karvase väljanägemise; kõrvetised; kurguvalu; süljeerituse suurenemine
- Kõhuvalu
- Pöörlemistunne (peapööritus); peavalu
- Kohin kõrvades (tinnitus)
- Valu mitmetes liigestes, nõrkus
- Ebakorrapärased südamelöögid, liiga tugevad või kiired südamelöögid
- Ebamugavustunne rinnus, hingamisraskused, ebanormaalselt kiire ja pinnapeale hingamine, valu selgroo ülaosas
- Punetus, näo ja huulte värvuse muutumine sinakaks, naha tekstuuri muutumine, ülemäärane higistamine
- Naistel vulva sügelemine
- Vererakkude hulga muutused
- Haruldase haigusega kaasneva lihasnõrkuse süvenemine (müasteenia ägenemine)

Kui ükskõik milline kõrvaltoimetest muutub tõsiseks või kui te märkate mõnda kõrvaltoimet, mida selles infolehes ei ole nimetatud, palun rääkige sellest oma arstile või apteekrile.

5. KUIDAS TIENAMi SÄILITADA

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage TIENAMi pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Pärast lahustamist:

Lahjendatud lahust tuleb kohe kasutada. Ajavahemik lahuse valmissegamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi ületada kahte tundi.

Ärge hoidke valmistatud lahust sügavkülmas.

Ravimeid ei tohi ära visata kanalisatsiooni kaudu ega koos majapidamisprügiga. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitatakse ravimeid, mida enam ei vajata. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. LISAINFO

Mida TIENAM sisaldab

- Toimeained on imipeneem ja tsilastatiin. Igas viaalis on 500 mg veevabale imipeneemile vastav kogus imipeneemmonohüdraati ja 500 mg tsilastatiinile vastav kogus tsilastatiinnaatriumi.
- Abiaine on naatriumbikarbonaat.

Kuidas TIENAM välja näeb ja pakendi sisu

TIENAM on klaasviaalis olev valget kuni helekollast värvi pulber infusioonilahuse valmistamiseks. Pakendis on 1, 10 või 25 viaali. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vt lisa I – täidetakse riiklikul tasandil]

Euroopa Majanduspiirkonnas on seda ravimpreparaati lubatud müüa järgnevate nimetuste all:

Austria: Zienam
Belgia: Tienam
Bulgaaria: Tienam
Küpros: Tienam I.V.
Tšehhi: Tienam
Eesti: TIENAM I.V.
Soome: TIENAM
Prantsusmaa: TIENAM
Saksamaa: ZIENAM
Kreeka: Primaxin
Ungari: Tienam
Island: Tienam
Iirimaa: Primaxin IV
Itaalia: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) ja TENACID (20 ml)
Läti: TIENAM I.V.
Leedu: TIENAM I.V.
Luksemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Holland: TIENAM I.V.
Norra: Tienam
Poola: TIENAM
Portugal: Tienam IV
Rumeenia: TIENAM IV
Slovaki Vabariik: TIENAM i.v.
Sloveenia: CONET
Hispaania: TIENAM IV
Rootsi: Tienam
Ühendkuningriik: Primaxin IV

Infoleht on viimati kooskõlastatud {KK/AAAA}.

[Täidetakse riiklikul tasandil]

Järgnev informatsioon on mõeldud ainult meditsiinipersonalile või tervishoiutöötajale:

Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Lahustamine

Iga viaali sisu tuleb üle viia 100 ml sobivasse infusioonilahusesse (vt **Sobimatus** ja **Pärast lahustamist**): 0,9% naatriumkloriid. Erandolukorras, kui 0,9%-list naatriumkloriidilahust ei saa kasutada kliinilistel põhjustel, võib selle asemel kasutada 5%-list glükoosi.

Soovitavaks protseduuriks on lisada viali ligikaudu 10 ml sobivat infusioonilahust. Loksutada korralikult ja viia saadud segu üle infusioonilahuse pakendisse.

ETTEVAATUST: SEGU EI OLE MÕELDUD OTSESEKS INFUSIOONIKS.

Korrata protseduuri veel 10 ml infusioonilahusega, et tagada viali sisu täielik üleviimine infusioonilahusesse. Saadud segu tuleb loksutada kuni selginemiseni.

Valmis lahuse kontsentratsioon peale ülal kirjeldatud protseduuri on ligikaudu 5 mg/ml mõlemat-imipeneemi ja tsilastatiini.

Värvitust kuni kollaseni ulatuvad toonierinevused ei mõjuta ravimi toime tugevust.

Sobimatus

See ravim on keemiliselt sobimatu laktaatidega ja selle lahustamiseks ei tohi kasutada laktaate sisaldavaid lahjendeid. TIENAMi võib siiski manustada läbi infusioonisüsteemi, mida kasutatakse laktaadilahuse manustamiseks.

Seda ravimpreparaati tohib kokku segada ainult lõigus **Lahustamine** mainitud ravimpreparaatidega.

Pärast lahustamist

Lahjendatud lahust tuleb kohe kasutada. Ajavahemik lahuse valmissegamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi ületada kahte tundi.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.