

Liite III

Valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste

Huomautus: Tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste ovat voimassa olevia versioita komission päätöksen ajankohtana.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset yhdessä viitejäsenvaltion kanssa päivittävät valmistetiedot ajan tasalle. Siksi tämä valmisteyhteenvedo, myyntipäällyksmerkinnät ja pakkausseloste eivät välttämättä vastaa tämänhetkistä tekstiä.

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tienam ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg/500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 500 mg imipeneemianhydraattia vastaavan määrän imipeneemimonohydraattia ja 500 mg silastatiinia vastaavan määrän silastatiininatriumia.

Yksi injektiopullo sisältää noin 1,6 mmol natriumia vastaavan määrän natriumbikarbonaattia (noin 37,6 mg).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Tienam on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja vähintään 1 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- vaikea keuhkokuume, myös sairaalakeuhkokuume ja ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume
- synnytyksenaikaiset ja synnytyksen jälkeiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot

Tienamia voidaan käyttää neutropeenisten potilaiden kuumeen hoidossa, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota.

Bakteremian hoito, kun bakteremia esiintyy edellä lueteltujen infektioiden yhteydessä tai sen epäillään liittyvän näihin infektioihin.

Bakteerilääkkeiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Tienamin annostussuositukset koskevat annettavaa imipeneemi/silastatiinimäärää.

Tienamin vuorokausiannos perustuu infektion tyyppiin ja vaikeusasteeseen, todettuihin patogeeneihin sekä potilaan munuaisten toimintaan ja painoon (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuiset ja nuoret

Annossuositukset potilaille, joiden munuaistoiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma $> 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ovat:

500 mg/500 mg kuuden tunnin välein TAI

1000 mg/1000 mg kahdeksan TAI kuuden tunnin välein

Vähemmän herkkien bakteerilajien (kuten *Pseudomonas aeruginosa*) aiheuttamissa epäillyissä tai varmistetuissa infektioissa ja hyvin vaikeissa infektioissa (esim. neutropeeniset potilaat, joilla on kuume) on käytettävä annostusta 1000 mg/1000 mg kuuden tunnin välein.

Annoksen pienentäminen on tarpeen, kun:

- kreatiniinipuhdistuma on $\leq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (ks. taulukko 1) tai
- paino on alle 70 kg. Jos potilaan paino on alle 70 kg, painoon suhteutettu annos lasketaan seuraavalla kaavalla:

$$\frac{\text{Todellinen paino (kg)} \times \text{normaali annos}}{70 \text{ (kg)}}$$

Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 4000 mg/4000 mg vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Pienennetyn annoksen määrittäminen aikuisille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

1. Valitaan kokonaisvuorokausiannos (2000/2000, 3000/3000 tai 4000/4000 mg), jota tavallisesti käytettäisiin potilaille, joiden munuaistoiminta on normaalia.
2. Taulukosta 1 valitaan pienennetty annos potilaan kreatiniinipuhdistuman perusteella (ks. infuusioajat kohdasta Antotapa).

Taulukko 1: Pienennetty annos aikuisille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja paino on $\geq 70 \text{ kg}$ *

Kokonaisvuorokausiannos, kun munuaistoiminta on normaalia (mg/vrk)	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min/1,73 m^2)		
	41–70	21–40	6–20
	annos mg (annosväli tuntia)		
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)**

* Alle 70 kg painavien potilaiden annosta on pienennettävä edelleen suhteessa painoon. Jos potilaan paino on alle 70 kg, painoon suhteutettu annos lasketaan jakamalla potilaan todellinen paino (kg) luvulla 70 ja kertomalla se taulukon 1 vastaavalla suositellulla annoksella.

** Jos 500 mg/500 mg:n annoksia annetaan potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on 6–20 ml/min/1,73 m^2 , kouristuskohtausten vaara saattaa suurentua.

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Tienamia ei pidä antaa näille potilaille, ellei hemodialyysia aloiteta 48 tunnin kuluessa.

Hemodialyysipotilaat

Hoidettaessa dialyysipotilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, noudatetaan niiden potilaiden annostussuosituksia, joiden kreatiniinipuhdistuma on 6–20 ml/min/1,73 m^2 (ks. taulukko 1).

Sekä imipeneemi että silastatiini poistuvat verenkierrosta hemodialyysissä. Tienam annetaan hemodialyysin päätyttyä ja sen jälkeen 12 tunnin välein tämän hemodialyysikerran päättymisestä lukien. Dialyysipotilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, varsinkin jos heillä on keskushermoston sairaus.

Hemodialyysipotilaille suositellaan Tienamia vain, jos hoidolla saavutettava hyöty on suurempi kuin mahdollinen kouristuskohatausten vaara (ks. kohta 4.4).

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tutkimustietoa, jotta Tienamin käyttöä voisi suositella peritoneaalidialyysipotilaille.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2).

lökkäät potilaat

lökkäiden potilaiden annostusta ei tarvitse muuttaa, jos munuaisten toiminta on normaalia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat $\geq$ 1 vuoden ikäiset

Vähintään 1 vuoden ikäisten lasten suositeltu annos on 15/15 tai 25/25 mg/kg/annos kuuden tunnin välein.

Vähemmän herkkien bakteerilajien (kuten *Pseudomonas aeruginosan*) aiheuttamissa epäillyissä tai varmistetuissa infektioissa ja hyvin vaikeissa infektioissa (esim. neutropeeniset potilaat, joilla on kuume) on käytettävä annostusta 25/25 mg/kg kuuden tunnin välein.

Pediatriset potilaat < 1 vuoden ikäiset

Kliiniset tutkimustulokset ovat riittämättömiä valmisteen suosittelemiseksi alle 1 vuoden ikäisille lapsille.

Pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Kliiniset tutkimustulokset ovat riittämättömiä valmisteen suosittelemiseksi lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (seerumin kreatiniini > 177 $\mu\text{mol/l}$). Ks. kohta 4.4.

Antotapa

Tienam on liuotettava ja laimennettava ennen käyttöä (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6). Enintään 500 mg/500 mg:n annokset annetaan 20–30 minuutin infuusiona laskimoon. Yli 500 mg/500 mg:n annokset annetaan 40–60 minuutin infuusiona laskimoon. Infuusionopeutta voidaan hidastaa, jos potilaalla esiintyy pahoinvointia infuusion aikana.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai apuaineille.
- Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.
- Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (esim. penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Kun imipeneemi-silastatiinihoitoa valitaan yksittäisille potilaille, karbapeneemiantibiootin soveltuvuutta arvioitaessa on otettava huomioon useita tekijöitä, kuten infektion vaikeusaste, muiden sopivien bakteerilääkkeiden resistenssitilanne ja mahdollinen karbapeneemille resistenttien bakteerien riski.

Yliherkkyys

Beetalaktaamiantibioottihoitoa saavilla potilailla on todettu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Nämä reaktiot ovat todennäköisempiä potilailla, jotka ovat herkkiä useille allergeeneille. Ennen Tienam-hoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti, onko potilaalla esiintynyt aikaisemmin karbapeneemien, penisilliinien, kefalosporiinien, muiden beetalaktaamien tai muiden allergeenien aiheuttamia yliherkkyysreaktioita (ks. kohta 4.3). Jos Tienam-hoidon aikana havaitaan allerginen reaktio, lääkitys on lopetettava heti. **Vakavat anafylaktiset reaktiot vaativat välitöntä hoitoa.**

Maksa

Maksan toimintaa on seurattava tarkoin imipeneemi-silastatiinihoidon aikana maksatoksisuuden (kuten aminotransferaasiarvojen nousun, maksan vajaatoiminnan ja fulminantin maksatulehduksen) riskin varalta.

Käyttö maksasairauksien aikana: Jos potilaalla on aikaisemmin todettu maksasairaus, maksan toimintaa on seurattava imipeneemi-silastatiinihoidon aikana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4.2).

Hematologia

Suora tai epäsuora Coombsin koe voi muuttua positiiviseksi imipeneemi-silastatiinihoidon aikana.

Antibakteerinen kirjo

Varsinkin hengenvaarallisissa tiloissa imipeneemi-silastatiinihoidon antibakteerinen kirjo on otettava huomioon ennen kuin empiirinen hoito aloitetaan. Varovaisuutta on myös syytä noudattaa, koska esimerkiksi ihon ja pehmytkudoksen bakteeri-infektioihin liittyvien spesifisten patogeenien herkkyys imipeneemi-silastatiinihoidolle on alentunut. Imipeneemi-silastatiini ei sovellu tämäntyyppisten infektioiden hoitoon, ellei patogeeni ole jo dokumentoitu ja todettu herkäksi tai ellei ole erittäin vahva syy olettaa, että todennäköisimmät patogeenit ovat herkkiä hoidolle. Samanaikainen hoito sopivalla MRSA-lääkkeellä saattaa olla aiheellista, jos MRSA-infektioita epäillään tai niiden on osoitettu liittyvän hyväksyttyihin käyttöaiheisiin. Samanaikainen aminoglykosidihoito saattaa olla aiheellista, jos *Pseudomonas aeruginosa* -infektioita epäillään tai niiden on osoitettu liittyvän hyväksyttyihin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.1).

Yhteisvaikutus valproiinihapon kanssa

Imipeneemi-silastatiinin samanaikaista käyttöä valproiinihapon/natriumvalproaatin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Clostridium difficile -infektio

Antibioottihoitoon liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu imipeneemi-silastatiinihoidon ja lähes kaikkien muidenkin bakteerilääkkeiden yhteydessä, ja niiden vaikeusaste voi vaihdella lievästä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on syytä ottaa huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia imipeneemi-silastatiinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Imipeneemi-silastatiinihoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -infektion spesifisen hoidon aloittamista on harkittava. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Aivokalvontulehdus

Tienamia ei suositella aivokalvontulehduksen hoitoon.

Keskushermosto

Keskushermostovaikutuksia, kuten myoklonisia oireita, sekavuustiloja tai kouristuskohtauksia on raportoitu, varsinkin jos munuaisten toiminnan ja painon mukaiset annostussuositukset on ylitetty. Näitä vaikutuksia on raportoitu yleisimmin potilailla, joilla on jokin keskushermoston sairaus (esim. aivovamma tai aikaisempia kouristuskohtauksia) ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta, mikä voi aiheuttaa lääkkeen kumuloitumista elimistöön. Siksi suositeltua annostusohjelmaa on syytä noudattaa tarkoin, erityisesti näitä potilasryhmiä hoidettaessa (ks. kohta 4.2). Epilepsialääkitystä tulisi jatkaa, jos potilaalla tiedetään olevan kouristelutaipumusta.

Neurologisiin oireisiin tai kouristuskohtauksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota hoidettaessa lapsia, joilla on tunnettuja kouristuskohtausten riskitekijöitä tai jotka saavat samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä.

Jos potilaalla esiintyy fokaalista vapinaa, myoklonusta tai kouristuskohtauksia, tehdään neurologinen tutkimus ja aloitetaan epilepsialääkitys, ellei sitä ole jo aloitettu. Jos keskushermosto-oireet jatkuvat, Tienam-annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.

Tienamia ei pidä antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, ellei hemodialyysia aloiteta 48 tunnin kuluessa. Hemodialyysipotilaille suositellaan Tienamia vain, jos hoidolla saavutettava hyöty on suurempi kuin mahdollinen kouristuskohtausten vaara (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimustulosten riittämättömyyden vuoksi Tienamia ei suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille eikä lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (seerumin kreatiniini $> 177 \mu\text{mol/l}$). Ks. myös edellä kohta Keskushermosto.

Tienam 500 mg/500 mg sisältää 37,6 mg natriumia (1,6 mmol), mikä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa vähänatriumista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistyneitä kouristuskohtauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet gansikloviiria yhtäaikaa Tienamin kanssa. Näitä lääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti, ellei hoidon odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin siitä mahdollisesti aiheutuva vaara.

Karbakeneemiryhmän antibioottien ja valproiinihapon samanaikainen käyttö on joissakin tapauksissa johtanut seerumin valproiinihappopitoisuuksien pienenemiseen terapeuttisen tason alapuolelle. Pitoisuuksien pieneneminen voi heikentää valproiinihapon kouristuskohtauksia ehkäisevää tehoa. Siksi imipeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella, vaan on harkittava jonkin muun bakteerilääkkeen tai epilepsialääkkeen käyttöä (ks. kohta 4.4).

Oraaliset antikoagulantit

Samanaikainen antibioottihoito voi voimistaa varfariinin antikoagulanttivaikutuksia.

Monissa raporteissa on kuvattu oraalisten antikoagulanttien, myös varfariinin, antikoagulaatiovaikutusten voimistumista, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti bakteerilääkkeitä. Riski saattaa vaihdella perusinfektion, potilaan iän ja yleistilan mukaan, joten antibiootin osuutta INR-arvon (international normalised ratio) nousuun on vaikea arvioida. INR-arvoa on syytä seurata tiheästi yhtäaikaa oraalisten antikoagulanttien kanssa annettavan antibiootihoidon aikana ja heti sen jälkeen.

Tienamin ja probenesidin samanaikainen käyttö suurensi hyvin vähän imipeneemin pitoisuutta ja puoliintumisaikaa plasmassa. Virtsaan erittyneen aktiivisen (metaboloitumattoman) imipeneemin osuus pieneni noin 60 prosenttiin annoksesta, kun Tienamia annettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa. Tienamin ja probenesidin yhteiskäyttö kaksinkertaisti silastatiinin pitoisuuden ja puoliintumisajan plasmassa mutta ei vaikuttanut virtsaan erittyneen silastatiinin määrään.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Imipeneemin/silastatiinin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Tiineillä apinoilla tehdyt tutkimukset osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Tienamia voidaan antaa raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

Imetys

Pieniä määriä imipeneemiä ja silastatiinia erittyy äidinmaitoon. Molempien lääkeaineiden imeytyminen on hyvin vähäistä suun kautta annettaessa. Äidinmaitoa saavan lapsen altistuminen merkittävälle lääkeainemäärille on sen vuoksi epätodennäköistä. Jos Tienam-hoito katsotaan välttämättömäksi, imettämisen hyötyä lapselle on punnittava mahdollista lapseen kohdistuvaa riskiä vastaan.

Hedelmällisyys

Imipeneemi/silastatiini-hoidon mahdollisista vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteiden vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Valmiste voi kuitenkin aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten aistiharhoja, heitehuimausta, uneliaisuutta ja huimausta), jotka saattavat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa imipeneemi-silastatiinia annettiin laskimoon 1723 potilaalle, yleisimmin raportoituja systeemisiä haittavaikutuksia, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys hoitoon, olivat pahoinvointi (2,0 %), ripuli (1,8 %), oksentelu (1,5 %), ihottuma (0,9 %), kuume (0,5 %), hypotensio (0,4 %), kouristuskohtaukset (0,4 %) (ks. kohta 4.4), heitehuimaus (0,3 %), kutina (0,3 %), nokkosihottuma (0,2 %), uneliaisuus (0,2 %). Vastaavasti yleisimmin raportoituja paikallisia haittavaikutuksia olivat laskimotulehdus/tromboflebiitti (3,1 %), pistoskohdan kipu (0,7 %), pistoskohdan punoitus (0,4 %) ja laskimon kovettuma (0,2 %). Myös seerumin aminotransferaasien ja alkalisen fosfaatin kohonneita arvoja on raportoitu yleisesti.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen tultua markkinoille.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma
Infektiot	Harvinainen	pseudomembranoottinen koliitti, kandidiaasi
	Hyvin harvinainen	gastroenteriitti
Veri ja imukudos	Yleinen	eosinofilia
	Melko harvinainen	pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombositopenia, trombosytoosi
	Harvinainen	agranulosytoosi
	Hyvin harvinainen	hemolyyttinen anemia, luuydinlama
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	anafylaktiset reaktiot
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	psykkiset häiriöt, myös aistiharhat ja sekavuustilat
Hermosto	Melko harvinainen	kouristuskohtaukset, myokloniset oireet, heitehuimaus, uneliaisuus

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma
	Harvinainen	enkefalopatia, tuntoharhat, fokaalinen vapina, makuhäiriöt
	Hyvin harvinainen	myasthenia graviksen paheneminen, päänsärky
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	kuulon menetys
	Hyvin harvinainen	huimaus, korvien soiminen
Sydän	Hyvin harvinainen	syanoosi, takykardia, palpitaatiot
Verisuonisto	Yleinen	tromboflebiitti
	Melko harvinainen	hypotensio
	Hyvin harvinainen	punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	hengenahdistus, hyperventilaatio, nielukipu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	ripuli, oksentelu, pahoinvointi Lääkehoitoon liittyvää pahoinvointia ja/tai oksentelua näyttää esiintyvän Tienam-hoidon yhteydessä useammin granulositytopeenisiilla potilailla kuin muilla potilailla.
	Harvinainen	hampaiden ja/tai kielen värjäytyminen
	Hyvin harvinainen	verenvuotoinen koliitti, vatsakipu, närästys, kielitulehdus, kielinystyjen hypertrofia, lisääntynyt syljeneritys
Maksa ja sappi	Harvinainen	maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
	Hyvin harvinainen	fulminantti maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	ihottuma (esim. eksantemaattinen)
	Melko harvinainen	nokkosihottuma, kutina
	Harvinainen	toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, eksfoliatiivinen dermatiitti
	Hyvin harvinainen	runsas hikoilu, ihokudosmuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	polyartralgia, rintarangan kipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	akuutti munuaisten vajaatoiminta, vähäinen tai puuttuva virtsaneritys, runsas virtsaneritys, virtsan värimuutokset (vaaraton oire, jota ei pidä sekoittaa hematuriaan) Tienamin osuutta munuaistoiminnan muutoksissa on vaikea arvioida, koska potilailla on yleensä ollut prerenaaliseen atotemialle tai munuaistoiminnan heikkenemiselle altistavia tekijöitä.
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	ulkosynnyttymien kutina
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	kuume, paikallinen pistoskohdan kipu ja kovettuma, pistoskohdan punoitus
	Hyvin harvinainen	rintakehän oireet, voimattomuus/heikkous

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Tapahtuma
Tutkimukset	Yleinen	seerumin aminotransferaasiarvojen nousu, seerumin alkalisen fosfaatin nousu
	Melko harvinainen	positiivinen suora Coombsin koe, pidentynyt protrombiiniaika, hemoglobiiniarvon lasku, seerumin bilirubiiniarvon nousu, seerumin kreatiniiniarvon nousu, veren ureatyypin nousu

Pediatriset (≥ 3 kuukauden ikäiset) potilaat

Tutkimuksissa, joissa oli mukana 178 vähintään kolmen kuukauden ikäistä lapsipotilasta, raportoidut haittavaikutukset vastasivat aikuisilla esiintyneitä haittavaikutuksia.

4.9 Yliannostus

Mahdolliset yliannostusoireet ovat haittavaikutusprofiilin mukaisia. Niitä voivat olla esimerkiksi kouristuskouristukset, sekavuus, vapina, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio, bradykardia. Tienamin yliannostuksen hoidosta ei ole spesifistä tietoa. Imipeneemi-silastatiinatrium poistuu elimistöstä hemodialyysissä. Tämän menetelmän hyödyllisyyttä yliannostustapauksissa ei kuitenkaan tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet, karbapeneemit, ATC-koodi: J01D H51

Vaikutusmekanismi

Tienam koostuu kahdesta aineosasta: imipeneemistä ja silastatiinatriumista, joiden painonmukainen suhde on 1:1.

Imipeneemi, josta käytetään myös nimeä N-formimidoyylitienamysiini, on rihmasto muodostaviin sädesieniin kuuluvan *Streptomyces cattleya* -bakteerin tuottaman tienamysiinin puolisynteettinen johdos.

Imipeneemin bakterisidinen vaikutus perustuu siihen, että se estää grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP).

Silastatiinatrium on kilpaileva, palautuvasti sitoutuva ja spesifinen dehydropeptidaasi I -entsyymien estäjä. Tämä entsyymi metaboloii ja inaktivoi imipeneemiä munuaisissa. Silastatiinilla ei ole antibakteerista ominaisvaikutusta, eikä se vaikuta imipeneemin antibakteeriseen tehoon.

Farmakokineettis-farmakodynaaminen suhde (PK/PD)

Muiden beetalaktaamiantibioottien tavoin myös imipeneemin teho on osoitettu korreloivan parhaiten aikaan, jonka imipeneemipitoisuus on pienimmän estävän pitoisuuden yläpuolella ($T > MIC$).

Resistenssimekanismi

Imipeneemiresistenssin mahdollisia aiheuttajia ovat:

- Gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän heikentynyt läpäisevyys (poriinien vähentyneen tuotannon vuoksi).
- Ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit), jotka voivat poistaa aktiivisesti imipeneemin solusta.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti imipeneemiin.
- Imipeneemi on vastustuskykyinen useimpien beetalaktamaasien hydrolysoivalle vaikutukselle, myös grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien tuottamien penisillinaasien ja

Herkkyysrajat

EUCAST:n (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MIC-rajat, joiden avulla imipeneemille herkät (S) patogeenit voidaan erottaa resistenteistä (R) patogeeneista (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas*-lajit²: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter*-lajit: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus*-lajit³: Päättellään kefoksitiiniherkkyyden perusteella.
- *Enterococcus*-lajit: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: A-, B-, C- ja G-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien herkkyys beetalaktaamiantibiooteille päätellään penisilliiniherkkyyden perusteella.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Muut streptokokit⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Riittämättömien tietojen vuoksi imipeneemin ei katsota soveltuvan *Neisseria gonorrhoeae* -infektioiden hoitoon.
- Grampositiiviset anaerobit: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegatiiviset anaerobit: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Lajista riippumattomat herkkyysrajat⁵: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus*- ja *Morganella*-lajien katsotaan soveltuvan huonosti imipeneemihoidon kohteiksi.

² *Pseudomonas*-lajien herkkyysrajat koskevat tiheää, suuriannoksista hoitoa (1 g kuuden tunnin välein).

³ Stafylokokkien herkkyys karbapeneemeille päätellään kefoksitiiniherkkyyden perusteella.

⁴ Kannat, joiden MIC-arvo ylittää herkkyysrajan ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen kannan tunnistustestit ja herkkyysmääritykset on toistettava, ja jos tulos vahvistetaan, kanta on lähetettävä referenssilaboratorioon. Vahvistetut kannat, joiden MIC ylittää voimassa olevan resistenssirajan, on raportoitava resistenteiksi, kunnes näyttöä kliinisestä vasteesta saadaan.

⁵ Lajista riippumattomat herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisten tietojen perusteella, ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-jakaumasta. Niitä sovelletaan vain lajeihin, joita ei mainita lajikohtaisten herkkyysrajojen katsauksessa eikä alaviitteissä.

Herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää, varsinkin vaikeita infektioita hoidettaessa.

Tarvittaessa on syytä kysyä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty on kyseenalainen ainakin joidenkin infektiotyyppien hoidossa.

Yleisesti herkät lajit:**Grampositiiviset aerobit:**

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä)*
Staphylococcus, koagulaasinegatiivinen (metisilliiniherkkä)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans -ryhmä

Gramnegatiiviset aerobit:

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus-lajit**

Gramnegatiiviset anaerobit:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis -ryhmä
Fusobacterium-lajit
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella-lajit
Veillonella-lajit

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia:**Gramnegatiiviset aerobit:**

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Luontaisesti resistentit lajit:**Grampositiiviset aerobit:**

Enterococcus faecium

Gramnegatiiviset aerobit:

Jotkut *Burkholderia cepacia* -kannat (aik. *Pseudomonas cepacia*)
Legionella-lajit
Stenotrophomonas maltophilia (aik. *Xanthomonas maltophilia*, aik. *Pseudomonas maltophilia*)

Muut:

Chlamydia-lajit
Chlamydophila-lajit
Mycoplasma-lajit
Ureaplasma urealyticum

* Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä imipeneemi-silastatiinille.

** Käytetään EUCAST:n lajista riippumattomia herkkyysrajoja.

5.2 Farmakokinetiikka

Imipeneemi

Pitoisuudet plasmassa

Kun Tienamia annettiin terveille tutkittaville 20 minuutin infuusiona laskimoon, imipeneemin huippupitoisuus plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 12–20 µg/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 21–58 µg/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 41–83 µg/ml. Imipeneemin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 17 µg/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 39 µg/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 66 µg/ml. Näitä annoksia käytettäessä imipeneemin pitoisuus plasmassa laskee 4–6 tunnissa tason 1 µg/ml alapuolelle tai enemmän.

Jakautuminen

Imipeneemi sitoutuu noin 20-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Yksinään annettu imipeneemi metaboloituu munuaisissa dehydropeptidaasi-I:n vaikutuksesta. Yksittäisillä potilailla virtsaan erittyi 5–40 % annoksesta, ja keskiarvo oli useissa tutkimuksissa 15–20 %.

Silastatiini on dehydropeptidaasi I -entsyymien spesifinen estäjä, joka estää tehokkaasti imipeneemin metaboloitumista. Kun silastatiinia annetaan yhdessä imipeneemin kanssa, sekä virtsan että plasman imipeneemipitoisuus voi nousta antibakteeriselle hoitotasolle.

Imipeneemin puoliintumisaika plasmassa oli yksi tunti. Noin 70 % annetusta antibioottiannoksesta erittyi muuttumattomana virtsaan 10 tunnin kuluessa, minkä jälkeen virtsassa ei enää todettu imipeneemiä.

Imipeneemin pitoisuus virtsassa oli yli 10 µg/ml jopa kahdeksan tunnin ajan Tienam-annoksen 500 mg/500 mg jälkeen. Loppuosa annoksesta erittyi virtsaan metaboliitteina, joilla ei ole antibakteerista vaikutusta. Imipeneemi ei eliminoidu käytännöllisesti katsoen lainkaan ulosteen mukana.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ei ole havaittu imipeneemin kumuloitumista plasmassa eikä virtsaan, kun Tienamia on annettu tiheimmillään kuuden tunnin välein.

Silastatiini

Pitoisuudet plasmassa

Kun Tienamia annettiin terveille tutkittaville 20 minuutin infuusiona laskimoon, silastatiinin huippupitoisuus plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 21–26 µg/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 21–55 µg/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 56–88 µg/ml. Silastatiinin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 22 µg/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 42 µg/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 72 µg/ml.

Jakautuminen

Silastatiini sitoutuu noin 40-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Silastatiinin puoliintumisaika plasmassa on noin yksi tunti. Noin 70–80 % silastatiiniannoksesta erittyi muuttumattomana silastatiinina virtsaan 10 tunnin kuluessa Tienam-annoksesta. Tämän jälkeen virtsassa ei enää todettu silastatiinia. Noin 10 % annoksesta erittyi N-asetyylimetaboliittina, jonka dehydropeptidaasia estävä vaikutus on verrattavissa silastatiinin vaikutukseen. Dehydropeptidaasi I:n aktiivisuus munuaisissa palautui normaalitasolle pian sen jälkeen, kun silastatiini oli poistunut verenkierrosta.

Munuaisten vajaatoiminta

Kun Tienamia annettiin 250 mg/250 mg kerta-annoksena laskimoon lievää (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 50–80 ml/min/1,73 m²), kohtalaista (CrCl 30–< 50 ml/min/1,73 m²) ja vaikeaa (CrCl < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, imipeneemin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni näillä potilailla vastaavasti 1,1-, 1,9- ja 2,7-kertaiseksi ja silastatiinin AUC suureni 1,6-, 2,0- ja 6,2-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CrCl > 80 ml/min/1,73 m²). Kun Tienamia annettiin 250 mg/250 mg kerta-annoksena laskimoon 24 tunnin kuluttua hemodialyysistä, imipeneemin AUC oli 3,7 kertaa ja silastatiinin 16,4 kertaa suurempi kuin tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Laskimoon annetun Tienam-annoksen jälkeen imipeneemin ja silastatiinin erittyminen virtsaan, munuaispuhdistuma ja plasmapuuhdistuma pienenevät munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Annostusta on muutettava hoidettaessa potilaita, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Imipeneemin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska imipeneemi metaboloituu vain vähäisessä määrin maksan kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sen farmakokinetiikkaan. Siksi annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Imipeneemin keskimääräinen puhdistuma (Cl) ja jakautumistilavuus (V_{dss}) olivat lapsipotilailla (3 kuukauden – 14 vuoden ikäisillä) noin 45 % suuremmat kuin aikuisilla. Kun lapsille annettiin imipeneemiä/silastatiinia 15/15 mg/kg, imipeneemin AUC oli noin 30 % suurempi kuin aikuisten altistus 500 mg/500 mg:n annoksen jälkeen. Suurempia annoksia käytettäessä lasten altistus oli 9 % suurempi imipeneemi/silastatiiniannoksen 25/25 mg/kg jälkeen kuin aikuisten altistus 1000 mg/1000 mg:n annoksen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Terveillä iäkkäillä tutkittavilla (65–75-vuotiailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia suhteessa ikään) 20 minuutin infuusiona laskimoon annetun Tienam kerta-annoksen farmakokinetiikka vastasi lievään munuaisten vajaatoimintaan liittyvää odotettavissa olevaa farmakokinetiikkaa eikä vaadi annostuksen muuttamista. Imipeneemin puoliintumisaika plasmassa oli 91 ± 7,0 minuuttia (keskiarvo) ja silastatiinin 69 ± 15 minuuttia (keskiarvo). Toistuva annostelu ei vaikuttanut imipeneemin eikä silastatiinin farmakokinetiikkaan, eikä imipeneemin/silastatiinin kumuloitumista esiintynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja geenitoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet, että yksinään annetun imipeneemin toksiset vaikutukset rajoittuvat munuasiin. Kun kaniineille ja apinoille annettiin silastatiinia yhdessä imipeneemin kanssa suhteessa 1:1, imipeneemin munuasiin kohdistuvat toksiset vaikutukset estyivät. Käytettävissä olevan näytön perusteella munuaisvaikutusten estyminen perustuu siihen, että silastatiini estää imipeneemin pääsyn tubulussoluihin.

Teratologisissa tutkimuksissa, joissa imipeneemi-silastatiininatriumia annettiin tiineille jaavanmakakeille (cynomolgus-apinoille) 40/40 mg/kg/vrk (bolusannoksena laskimoon), emoilla havaittuja toksisia vaikutuksia olivat oksentelu, ruokahaluttomuus, painon lasku, ripuli, keskenmeno ja joissakin tapauksissa kuolema. Kun tiineille jaavanmakakeille annettiin imipeneemi-silastatiininatriumia (noin 100/100 mg/kg/vrk eli noin 3-kertainen annos ihmisille suositeltuun laskimonsisäiseen vuorokausiannokseen verrattuna) infuusiona laskimoon nopeudella, joka vastaa ihmisten hoidossa käytettäviä infuusionopeuksia, emoilla havaittiin vain vähäistä intoleranssia (satunnaista oksentelua). Myöskään emojen kuolemantapauksia tai viitteitä teratogeenisuudesta ei havaittu, mutta alkionmenetyksiä esiintyi enemmän kuin vertailuryhmissä (ks. kohta 4.6).

Imipeneemi-silastatiiniyhdistelmän mahdollista karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbikarbonaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä lääkevalmiste ei ole kemiallisesti yhteensopiva laktaatin kanssa, eikä sitä pidä liuottaa laktaattia sisältäviin liuoksiin. Se voidaan kuitenkin lisätä infuusiolaitteistoon, jonka kautta infusoidaan laktaattiliuosta.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttövalmis infuusioliuos:

Laimennetut liokset on käytettävä heti. Aika käyttövalmiiksi sekoittamisen aloituksesta laskimoinfuusion päättymiseen ei saa ylittää kahta tuntia.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml:n injektiopullot, tyyppin I lasia.

Valmiste toimitetaan 1, 10 ja 25 injektiopullon pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Injektiopullot on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen:

Injektiopullon sisältö sekoitetaan 100 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä, 0,9-prosenttista NaCl-liuosta (ks. kohdat 6.2 ja 6.3). Poikkeustapauksissa voidaan käyttää 5-prosenttista glukoosiliuosta, kun 0,9-prosenttista NaCl-liuosta ei kliinisistä syistä voida käyttää.

Suosittelava menettelytapa on lisätä injektiopulloon noin 10 ml sopivaa infuusionestettä. Injektiopulloa ravistetaan hyvin, ja näin saatava seos siirretään infuusionestepakkaukseen.

VAROITUS: SEOSTA EI SAA ANTAA SUORAAN INFUUSIONA LASKIMOON.

Injektiopullo huuhdellaan vielä uudelleen 10 ml:lla infuusionestettä, jotta kaikki lääkeaine siirtyy varmasti pullosta infuusioliuokseen. Näin saatua seosta ravistetaan, kunnes se on kirkasta.

Yllämainitulla tavalla käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen imipeneemipitoisuus on noin 5 mg/ml ja silastatiinipitoisuus noin 5 mg/ml.

Väri voi vaihdella värittömästä keltaiseen. Väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteeseen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Tienam ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg/500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
imipeneemi/silastatiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo sisältää 500 mg imipeneemianhydraattia vastaavan määrän imipeneemimonohydraattia ja 500 mg silastatiinia vastaavan määrän silastatiininatriumia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumbikarbonaatti (E500)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten
1 injektio pullo
10 injektio pulloa
25 injektio pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon, liuottamisen ja laimentamisen jälkeen.
Vain yhtä käyttökertaa varten.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN ULOTTUVILTA

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25°C

Käyttövalmis infuusioliuos: Laimennetut liuokset on käytettävä heti. Aika käyttövalmiiksi sekoittamisen aloituksesta laskimoinfuusion päättymiseen ei saa ylittää kahta tuntia.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Tienam ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg/500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]
imipeneemi/silastatiini
Laskimoon

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää: 500 mg imipeneemiä ja 500 mg silastatiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumbikarbonaatti (E500)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon. Kertakäyttöinen.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alle 25°C

Käyttövalmis infuusioliuos: käytä 2 tunnin kuluessa. Ei saa jäättyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

[täytetään kansallisesti]

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

PAKKAUSSELOSTE

PAKKAUSSELOSTE

Tienam ja muut (kauppa)nimet (ks. liite I) 500 mg/500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten
[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

imipeneemi/silastatiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heidän oireensa olisivat samat kuin sinun.
- Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

Tässä pakkausselosteessa esitetään:

1. Mitä Tienam on ja mihin sitä käytetään
2. Ennen kuin käytät Tienamia
3. Miten Tienamia käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Tienamin säilyttäminen
6. Muuta tietoa

1. MITÄ TIENAM ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

Tienam kuuluu niin kutsuttujen karbapeneemiantibioottien ryhmään. Se tehoaa moniin eri bakteereihin, jotka voivat aiheuttaa infektioita eri puolilla elimistöä, ja sitä voidaan käyttää sekä aikuisten että yli yhden vuoden ikäisten lasten hoidossa.

Hoito

Sinulle on määrätty Tienam-hoitoa, koska sinulla on jokin (tai joitakin) seuraavista infektioista:

- Vaikeutuneita (komplisoituneita) vatsan alueen infektioita
- Keuhkoinfektioita (keuhkokuume)
- Synnytyksen aikana tai synnytyksen jälkeen ilmaantuneita infektioita
- Vaikeutuneita (komplisoituneita) virtsatieinfektioita
- Vaikeutuneita (komplisoituneita) iho- ja pehmytkudosinfektioita

Tienamia voidaan käyttää sellaisten potilaiden hoidossa, joilla on alhainen veren valkosolujen määrä ja kuume, jonka aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektioita.

Tienamia voidaan käyttää veren bakteeri-infektiossa, joka voi liittyä johonkin yllämainittuun infektiotyyppiin.

2. ENNEN KUIN KÄYTÄT TIENAMIA

Älä käytä Tienamia

- jos olet allerginen (yliherkkä) imipeneemille, silastatiinille tai Tienamin jollekin muulle aineelle.
- jos olet allerginen (yliherkkä) muille antibiooteille, kuten penisilliineille, kefalosporiineille tai karbapeneemeille.

Ole erityisen varovainen Tienamin suhteen

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut jokin sairaus tai oire, esimerkiksi:

- lääkeaineallergioita, joihin kuuluvat myös antibioottiallergiat (äkilliset henkeä uhkaavat allergiset reaktiot vaativat välitöntä hoitoa)
- paksusuolitulehdus (koliitti) tai muu ruoansulatuskanavan sairaus
- keskushermostollisia häiriöitä, kuten paikallista vapinaa tai epilepsian kaltaisia kohtauksia
- maksan, munuaisten tai virtsateiden sairauksia.

Tietyn verikokeen (Coombsin kokeen) tulos voi muuttua positiiviseksi. Tämä tarkoittaa, että veressä on vasta-aineita, jotka saattavat tuhota veren punasoluja. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Kerro lääkärille, jos käytät lääkkeitä, jotka sisältävät valproiinihappoa tai natriumvalproaattia (ks. **Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö** alla).

Lapset

Tienamin käyttöä ei suositella alle yhden vuoden ikäisten lasten eikä munuaisten vajaatoimintaa sairastavien lasten hoidossa.

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Kerro lääkärille, jos käytät gansikloviiria, jota käytetään joidenkin virusinfektioiden hoidossa.

Kerro lääkärille myös, jos käytät valproiinihappoa tai natriumvalproaattia (käytetään epilepsian, kaksisuuntaisen mielialahäiriön, migreenin tai skitsofrenian hoidossa) tai verenohennuslääkkeitä, kuten varfariinia.

Lääkäri päättää, voitko käyttää Tienamia yhtäaikaa näiden lääkkeiden kanssa.

Raskaus ja imetys

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen Tienam-hoidon aloittamista, jos olet raskaana tai suunnittelet raskautta. Tienamin käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Tienamia ei pidä käyttää raskauden aikana, paitsi jos lääkäri arvioi, että hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen Tienam-hoidon aloittamista, jos imetät tai aiot imettää. Tätä lääkettä voi erittyä pieninä määrinä äidinmaitoon, mistä voi olla haittaa lapselle. Siksi lääkärin on arvioitava, voitko käyttää Tienamia imetyksen aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämä lääke voi aiheuttaa häiritseviä vaikutuksia (kuten näkö-, kuulo- tai tuntoharhoja, heitehuimausta, uneliaisuutta ja huimausta), jotka voivat heikentää joidenkin potilaiden ajokykyä tai koneiden käyttökykyä (ks. kohta 4).

Tärkeää tietoa Tienamin sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 1,6 mmol (noin 37,6 mg) natriumia 500 mg:n annosta kohti, mikä on otettava huomioon, jos noudatat vähänatriumista ruokavaliota.

3. MITEN TIENAMIA KÄYTETÄÄN

Lääkäri tai muu terveydenhuoltoalan ammattilainen valmistaa Tienamin käyttökuntoon ja antaa lääkkeen. Lääkäri päättää, kuinka suuren Tienam-annoksen tarvitset.

Aikuiset ja nuoret

Aikuisten ja nuorten tavanomainen Tienam-annos on 500 mg/500 mg 6 tunnin välein tai 1000 mg/1000 mg 6 tai 8 tunnin välein. Jos sinulla on munuaisten toimintahäiriöitä tai painat alle 70 kg, lääkäri pienentää annosta.

Lapset

Yli yhden vuoden ikäisten lasten tavanomainen annostus on 15/15 tai 25/25 mg/kg/annos 6 tunnin välein. Tienamia ei suositella alle yhden vuoden ikäisille lapsille eikä lapsille, joilla on munuaisongelmia.

Antotapa

Tienam annetaan tiputuksena (infuusiona) laskimoon 20–30 minuutin kuluessa, jos annos on enintään 500 mg/500 mg, tai 40–60 minuutin kuluessa, jos annos on yli 500 mg/500 mg.

Jos saat enemmän Tienamia kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen oireita voivat olla kouristuskohotukset, sekavuus, vapina, pahoinvointi, oksentelu, alhainen verenpaine ja hidas sydämen syke. Jos epäilet, että sinulle on saatettu antaa liikaa Tienamia, ota heti yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhuoltoalan ammattilaiseen.

Jos Tienam-annos unohtuu

Jos epäilet, että Tienam-annoksesi on saattanut unohtua, ota heti yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhuoltoalan ammattilaiseen.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohdetun annoksen.

Jos lopetat Tienamin käytön

Älä lopeta Tienam-hoitoa, ellei lääkäri suosittele sitä.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Kuten kaikki lääkkeet, myös Tienam voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Alla lueteltujen mahdollisten haittavaikutusten yleisyys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

- hyvin yleinen: esiintyy useammalla kuin yhdellä käyttäjällä kymmenestä
- yleinen: esiintyy 1–10 käyttäjällä sadasta
- melko harvinainen: esiintyy 1–10 käyttäjällä tuhannesta
- harvinainen: esiintyy 1–10 käyttäjällä kymmenestä tuhannesta
- hyvin harvinainen: esiintyy alle yhdellä käyttäjällä kymmenestä tuhannesta
- tuntematon: saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin

Yleinen

- Pahoinvointi, oksentelu, ripuli. Pahoinvointia ja oksentelua näyttää esiintyvän useammin potilailla, joiden veren valkosolumäärä on pieni.
- Laskimon alueen turvotus ja punoitus ja voimakas kosketusarkuus
- Ihottuma
- Maksan toiminnan muutokset, jotka näkyvät verikokeissa
- Joidenkin veren valkosolujen lisääntyminen

Melko harvinainen

- Paikallinen ihon punoitus
- Paikallinen pistoskohdan kipu ja kovan paukaman muodostuminen pistoskohtaan
- Ihon kutina
- Nokkosihottuma
- Kuume
- Verisolujen määrän muutokset, jotka näkyvät yleensä verikokeissa (oireita voivat olla väsymys, ihon kalpeus ja hitaasti paranevat mustelmat vamman jälkeen)
- Munuaisten ja maksan sekä muiden verikokeissa näkyvien toimintakokeiden muutokset
- Vapina ja hallitsematon lihasten nykiminen
- Kouristuskohtaukset
- Psykkiset häiriöt (kuten mielialan muutokset ja harkintakyvyn heikkeneminen)
- Näkö-, kuulo- tai tuntoharhat (aistiharhat)
- Sekavuus
- Heitehuimaus, uneliaisuus
- Alhainen verenpaine

Harvinainen

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma, kasvojen, huulien, kielen ja/tai kurkun turpoaminen (johon liittyy hengitys- tai nielemisvaikeuksia) ja/tai alhainen verenpaine. **Jos näitä hättävaiikutuksia esiintyy Tienamia annettaessa tai Tienam-annoksen jälkeen, lääkkeen antaminen on lopetettava ja otettava heti yhteyttä lääkäriin.**
- Ihon kuoriutuminen (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- Vaikeat ihoreaktiot (Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja erythema multiforme)
- Vaikea ihottuma, johon liittyy ihon hilseilyä ja hiustenlähtöä (eksfoliattiivinen dermatiitti)
- Hiivasieni-infektio (kandidiaasi)
- Hampaiden ja/tai kielen värjäytyminen
- Paksusuolitulehdus, johon liittyy vaikeaa ripulia
- Makuhäiriöt
- Maksan toimintahäiriöt
- Maksatulehdus
- Munuaisten toimintahäiriöt
- Virtsamäärän muutokset, virtsan värimuutokset
- Aivojen sairaus, pistely (puutuminen), paikallinen vapina
- Kuulon menetys

Hyvin harvinainen

- Maksatulehduksesta johtuva vaikea maksan vajaatoiminta (fulminantti maksatulehdus)
- Mahalaukun tai suoliston tulehdus (maha-suolitulehdus)
- Suolistotulehdus, johon liittyy veristä ripulia (verenvuotoinen koliitti)

- Punainen, turvonnut kieli, normaalien kielinystyjen liikakasvu, joka saa kielen näyttämään karvaiselta, närästys, kurkkukipu, lisääntynyt syljeneritys
- Mahakipu
- Huimaus, päänsärky
- Korvien soiminen
- Useiden nivelten kipu, heikkous
- Epäsäännöllinen, voimakas tai nopea sydämen syke
- Epämiellyttävä tunne rinnassa, hengitysvaikeudet, poikkeuksellisen nopea ja pinnallinen hengitys, selkärangan yläosan kipu
- Kasvojen ja kaulan punoitus, kasvojen ja huulien sinertävä väri (syanoosi), ihokudoksen muutokset, runsas hikoilu
- Ulkosynnyttimien kutina naisilla
- Verisolujen määrän muutokset
- Harvinaisen lihasheikkoutta aiheuttavan sairauden paheneminen (myasthenia graviksen paheneminen)

Jos havaitset sellaisia haittavaikutuksia, joita ei ole tässä pakkausselosteessa mainittu, tai kokemasi haittavaikutus on vakava, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

5. TIENAMIN SÄILYTTÄMINEN

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä Tienamia pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmis infuusioliuos: Laimennetut liuokset on käytettävä heti. Aika käyttövalmiiksi sekoittamisen aloituksesta laskimoinfuusion päättymiseen ei saa ylittää kahta tuntia.

Käyttövalmis liuos ei saa jäätä.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. MUUTA TIETOA

Mitä Tienam sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat imipeneemi ja silastatiini. Yksi injektiopullo sisältää 500 mg imipeneemiä vastaavan määrän imipeneemimonohydraattia ja 500 mg silastatiinia vastaavan määrän silastatiininatriumia.
- Muu aine on natriumbikarbonaatti.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tienam on valkoista tai vaaleankeltaista infuusiokuiva-ainetta, liuosta varten, lasisessa injektiopullossa. Pakkauskoot ovat 1, 10 tai 25 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Tällä lääkevalmisteella on myyntilupa Euroopan talousalueeseen kuuluvissa jäsenvaltioissa seuraavilla kauppanimillä:

Itävalta: Zienam
Belgia: Tienam
Bulgaria: Tienam
Tšekin tasavalta: Tienam
Viro: TIENAM I.V.
Suomi: TIENAM
Ranska: TIENAM
Saksa: ZIENAM
Kreikka: Primaxin
Unkari: Tienam
Islanti: Tienam
Irlanti: Primaxin IV
Italia: TIENAM (20 ml), IMIPEM (20 ml) ja TENACID (20 ml)
Latvia: TIENAM I.V.
Liettua: TIENAM I.V.
Luxemburg: Tienam
Malta: Primaxin IV
Alankomaat: TIENAM I.V.
Norja: Tienam
Puola: TIENAM
Portugali: Tienam IV
Romania: TIENAM IV
Slovakia: TIENAM i.v.
Slovenia: CONET
Espanja: TIENAM IV
Ruotsi: Tienam
Iso-Britannia: Primaxin IV

Tämä pakkausseloste on hyväksytty viimeksi {pvm}.

[täytetään kansallisesti]

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttövalmiiksi sekoittaminen

Injektiopullon sisältö sekoitetaan 100 ml:aan yhteensopivaa infuusionestettä, 0,9-prosenttista NaCl-liuosta (ks. **Yhteensopimattomuudet** ja **Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen**). Poikkeustapauksissa voidaan käyttää 5-prosenttista glukoosiliuosta, kun 0,9-prosenttista NaCl-liuosta ei kliinisistä syistä voida käyttää.

Suosittelava menettelytapa on lisätä injektiopulloon noin 10 ml sopivaa infuusionestettä. Injektiopulloa ravistetaan hyvin, ja näin saatava seos siirretään infuusionestepakkaukseen.

VAROITUS: SEOSTA EI SAA ANTAA SUORAAN INFUUSIONA LASKIMOON.

Injektiopullo huuhdellaan vielä uudelleen 10 ml:lla infuusionestettä, jotta kaikki lääkeaine siirtyy varmasti pullosta infuusioliuokseen. Näin saatua seosta ravistetaan, kunnes se on kirkasta.

Yllämainitulla tavalla käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen imipeneemipitoisuus on noin 5 mg/ml ja silastatiinipitoisuus noin 5 mg/ml.

Väri voi vaihdella värittömästä keltaiseen. Väri vaihtelut eivät vaikuta valmisteen tehoon.

Yhteensopimattomuudet

Tämä lääkevalmiste ei ole kemiallisesti yhteensopiva laktaatin kanssa, eikä sitä pidä liuottaa laktaattia sisältäviin liuoksiin. Se voidaan kuitenkin lisätä infuusiolaitteistoon, jonka kautta infusoidaan laktaattiliuosta.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa **Käyttövalmiiksi sekoittaminen**.

Käyttövalmiiksi sekoittamisen jälkeen

Laimennetut liuokset on käytettävä heti. Aika käyttövalmiiksi sekoittamisen aloituksesta laskimoinfuusion päättymiseen ei saa ylittää kahta tuntia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.