

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

TIENAM I.V. 500 mg/500 mg, infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

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

INN. *Imipenemum, cilastatinum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: igas viaalis on 1,6 mEq naatriumile (ligikaudu 37,6 mg) vastav kogus naatriumvesinikkarbonaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni helekollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Imipeneemile tundlike organismide poolt põhjustatud järgmiste infektsioonide ravi täiskasvanutel ja lastel alates 1 aasta vanusest (vt lõigud 4.4 ja 5.1):

- kõhuõõne tüsistunud infektsioonid;
- raske pneumoonia, sealhulgas haiglatekkene ja ventilaatorpneumoonia;
- sünnitusaegsed ja -järgsed infektsioonid;
- kuseteede tüsistunud infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede tüsistunud infektsioonid.

Imipeneemi võib kasutada neutropeeniaga patsientide raviks arvatavalt bakteriaalsest infektsioonist tingitud palaviku korral.

Patsientide raviks, kellel esineb või arvatakse esinevat baktereemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhiseid.

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 lõigud 4.4 ja 5.1).

Täiskasvanud ja noorukid

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

500 mg/500 mg iga 6 tunni järel VÕI

1000 mg/1000 mg iga 8 tunni järel VÕI iga 6 tunni järel.

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

Annust peab vähendama, kui:

- CrCl 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 koguanus ei tohi ületada kogust 4000 mg/4000 mg.

Neerukahjustus

Neerutalitluse puudulikkusega täiskasvanud patsientidele vähendatud annuse määramine:

1. Tuleb valida ööpäevane koguanus (nt 2000/2000, 3000/3000 või 4000/4000 mg), mis on tavaliselt mõeldud patsientidele normaalse neerutalitlusega.
2. Tabelist 1 valitakse patsiendi CrCl-i 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 koguanus (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 CrCl 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 CrCl on ≤ 5 ml/min/1,73 m², kasutage annuseid, mida soovitatakse patsientidele CrCl-iga 6...20 ml/min/1,73 m² (vt tabel 1).

Hemodialüüsiga eemaldatakse vereringest nii imipenem 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.

Maksakahjustus

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

Eakad patsiendid

Normaalse neerutalitlusega eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed \geq 1 aasta vanused

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

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

Lapsed $<$ 1 aasta vanused

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

Puuduliku neerutalitlusega lapsed

Kliinilised andmed on ebapiisavad, et soovitada annustamist neerutalitluse häirega 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 lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Ülitundlikkus mõne muu karbapeneemantibiootikumi suhtes.
- Raske ülitundlikkus (st anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) mõne muu beetalaktaamantibiootikumi (st penitsilliinid või tsefalosporiinid) suhtes.

4.4 Erihoiatused 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

Beetalaktaamidega ravitavatel patsientidel on kirjeldatud tõsiseid 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 beetalaktaamide ja muude allergeenide suhtes varem tekkinud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3). Kui TIENAMi suhtes tekib allergiline reaktsioon, tuleb ravi kohe lõpetada. **Tõsised anafülaktilised reaktsioonid vajavad viivitamatut erakorralist abi.**

Maksaprobleemid

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

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

Hematoloogia

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

Antibakteriaalne spekter

Eeskätt eluohtlike seisundite korral peab enne empiirilise ravi alustamist võtma arvesse imipeneemi/tsilastatiini antibakteriaalset spektrit. Lisaks on mõned patogeenid, 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 infektsioon metitsilliiniresistentse *Staphylococcus aureus*'ega (MRSAga), 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.

Neerukahjustus

Imipeneemi ja tsilastatiini kombinatsioon kuhjub nõrgenenud neerutalitlusega patsientidel. Kui annust ei kohandata vastavalt patsiendi neerufunktsioonile, võivad ilmneda KNSi kõrvaltoimed, vt lõik 4.2 ja 4.4 „Kesknärvisüsteem“ käesolevas lõigus.

Kesknärvisüsteem

Peamiselt neerutalitluse ja kehakaalu põhjal soovitatud annuste ületamisega seonduvalt on kirjeldatud KNSi kõrvaltoimeid, nt müokloonset aktiivsust, segasusseisundeid või krampe. Selliseid nähte on kõige rohkem kirjeldatud KNSi häiretega (nt ajukahjustus või anamneesis olnud krambid) 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 KNSi sümptomid püsivad, tuleb TIENAMi annust vähendada või ravi katkestada.

Patsientidele CrCl-iga ≤ 5 ml/min/1,73 m² 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 neerutalitluse häirega (seerumi kreatiniin > 2 mg/dl) lastel. Vaadake ka ülalpool „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 ravimpreparaate 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 normitud suhte (*international normalised ratio*, INR) suurenemisel. Antibiootikumide kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INRi 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 plasmakontsentratsioone ja poolväärtusaega, kuid ei mõjutanud tsilastatiini eritumist uriiniga.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

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

Ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Siiski on ravimil mõned kõrvaltoimed (nt hallutsinatsioonid, pearinglus, somnolentsus ja peapööritus), mis võivad kahjustada mõne patsiendi võimet autot juhtida või 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%), nahalööve (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 aktiivsuse suurenemist.

Turuletuleku järel saadud kogemuse käigus või kliinilistes uuringutes on kirjeldatud järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), 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	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	harv	pseudomembranoosne koliit, kandidoos
Vere ja lümfisüsteemi häired	häga harv	gastroenteriit
	sage	eosinofiilia
	aeg-ajalt	pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, trombotsütoos
	harv	agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	väga harv	hemolüütiline aneemia, luuüdi depressioon
Psühhiaatrilised häired	harv	anafülaktilised reaktsioonid
	aeg-ajalt	psüühilised häired, sh hallutsinatsioonid ja segasusseisundid
Närvisüsteemi häired	aeg-ajalt	krambid, müokloonne aktiivsus, pearinglus, somnolentsus
	harv	entsefalopaatia, paresteesia, fokaalne treemor, maitsetundlikkuse häired
Kõrva ja labürindi kahjustused	väga harv	müasteenia süvenemine, peavalu
	harv	kuulmislangu
Südame häired	väga harv	peapööritus, tinnitus
Vaskulaarsed häired	väga harv	tsüanoos, tahhükardia, südamepekslemine
	sage	tromboflebiit
	aeg-ajalt	hüpotensioon
	väga harv	punetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	väga harv	düspnoe, hüperventilatsioon, neeluvalu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
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, angioödeem, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiformne erüteem, eksfoliatiivne 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 aktiivsuse suurenemine seerumis
	aeg-ajalt	positiivne vastus otsesele Coombsi testile, pikenenud protrombiini aeg, vähenenud hemoglobiinisisaldus, seerumi bilirubiinisisalduse tõus, seerumi kreatiniinisisalduse suurenemine, vere urealämmastiku sisalduse suurenemine

Lapsed (3-kuused ja 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. Imipeneem/tsilastatiinnaatrium on küll hemodialüüsiv, aga ei ole teada, kui palju sellest protseduurist üleannustamise korral kasu on.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, karbapeneemid, ATC-kood: J01DH51

Toimemehhanism

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

Imipeneem, teise nimega N-formimidodüültenamütsiin, 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 aktiivsust.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised (FK/FD) toimed

Nagu teiste beetalaktaamantibiootikumide 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 beetalaktamaaside toimel, sh grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite poolt toodetavate penitsillinaaside ja tsefalosporinaaside toimel. Erandiks on suhteliselt haruldased karbapeneemi hüdrolüüsivad beetalaktamaasid. Teistele karbapeneemidele resistentsed liigid on üldiselt resistentsed ka imipeneemile. Kinoloonide, 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) patogene 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*: beetahemolüütiliste *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: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxalla catarrhalis*⁴: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: ei ole piisavalt tõendeid, et *Neisseria gonorrhoeae* oleks sobiv patoogen, mida imipeneemiga ravida.
- Grampositiivsed anaeroobsed bakterid: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Liikidega mitteseotud läviväärtused⁵: $T \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

- 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 järel).
- ³ Stafülokokkide tundlikkus karbapeneemide suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.
- ⁴ Ülalpool tundlikkuse läviväärtust olevate MIK-väärtusega tüved on kas väga haruldased või ei ole neid veel kirjeldatud. Kõikide selliste isolaatide kindlakstegemist ja antibakteriaalse tundlikkuse teste peab kordama ning kui tulemus leiab kinnitust, tuleb isolaat saata referentlaboratooriumisse. 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 järeldamarkustes 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:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (metitsilliini suhtes tundlik)*
 Koagulaasnegatiivne *Staphylococcus* (metitsilliini suhtes tundlik)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans'i grupp

Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:

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

Grampositiivsed anaeroobsed bakterid:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus spp.**

Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis'e grupp
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Liigid, mille puhul võib olla probleeme omandatud resistentsusega:

Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Loomulikult resistentsed liigid:

Grampositiivsed aeroobsed bakterid:

Enterococcus faecium

Gramnegatiivsed aeroobsed bakterid:

Mõned *Burkholderia cepacia* tüved (varem tuntud kui *Pseudomonas cepacia*)

Legionella spp.

Stenotrophomonas maltophilia (varem tuntud kui *Xanthomonas maltophilia*, varem tuntud kui *Pseudomonas maltophilia*)

Muud:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

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

** Kasutatud on Antimikroobse tundlikkuse Euroopa analüüsikomitee testides (ingl *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, EUCAST) liikidega mitteseotud läheväärtusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imipeneem

Plasmakontsentratsioonid

TIENAMi manustamisel tervetele vabatahtlikele 20 minuti jooksul intravenoosse infusioonina, tõusid imipeneemi maksimaalsed plasmakontsentratsioonid 12...20 mikrogrammi/ml 250 mg/250 mg annuse puhul; 21...58 mikrogrammi/ml 500 mg/500 mg annuse puhul ning 41...83 mikrogrammi/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 mikrogrammi/ml. Nende annuste juures langeb imipeneem plasmas nelja kuni kuue tunni jooksul 1 mikrogrammini/ml või allapoole seda.

Jaotumine

Inimese plasmavalkudega seondub ligikaudu 20% imipeneemist.

Biotransformatsioon ja eritumine

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 mikrogrammi/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 mikrogrammi/ml 250 mg/250 mg annuse puhul;

21...55 mikrogrammi/ml 500 mg/500 mg annuse puhul ning 56...88 mikrogrammi/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 mikrogrammi/ml.

Jaotumine

Inimese plasmavalkudega seondub ligikaudu 40% tsilastatiinist.

Biotransformatsioon ja eritumine

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-atsetüül-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 (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) neerukahjustusega inimestele suurenes imipeneemi kontsentratsiooni kõvera alune 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 AUCd suurenesid kerge, mõõduka ja raske neerukahjustusega 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 AUCd vastavalt 3,7 ning 16,4 korda suuremad, võrreldes normaalse neerutalitlusega inimeste AUCdega. Pärast TIENAMi intravenooset manustamist väheneb imipeneemi ja tsilastatiini uriiniga väljutamine, neerukliirens ning plasmakliirens koos neerutalitluse halvenemisega. Neerutalitluse häirega patsientidel on vaja annust kohandada (vt lõik 4.2).

Maksapuudulikkus

Maksapuudulikkusega patsientidel ei ole imipeneemi farmakokineetikat välja selgitatud. Et imipeneemi metaboliseeritakse maksas vähesel määral, ei arvata maksakahjustusel olevat mõju tema farmakokineetikale. Seetõttu ei soovitata maksakahjustusega 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 AUC ligikaudu 30% suurem kui täiskasvanutel, kes said 500 mg/500 mg 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 intravenoosselt 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 mittenõudva neerukahjustusega 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 nefrotoksilisuse ära, takistades imipeneemi sisenemist tubulaarrakkudesse.

Tiinetel jaava makaakidel läbi viidud teratoloogiauuringutes tõid imipeneemi/tsilastatiinnaatriumi annused 40 mg/40 mg/kg ööpäevas (intravenoosse boolusena) kaasa ema toksilisuse, mis avaldus oksendamise, isupuuduse, kehakaalu languse, kõhulahtisuse, tiinuse katkemise ja mõnedel juhtudel surmana. Kui tiinetele jaava makaakidele manustati imipeneemi/tsilastatiinnaatriumi (ligikaudu 100 mg/100 mg/kg ööpäevas ehk ligikaudu 3 korda rohkem inimesele soovitatavast ööpäevasest intravenoossest annusest) intravenoosse infusioonina kiirusel, mis jäljendas kliinilist kasutust inimestel, esines emastel minimaalset talumatust (aeg-ajalt oksendamist) ning puudusid emaste surmajuhtumid ja tõendid teratogeensusest, kuid võrreldes kontrollrühmadega sagenes 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

Naatriumvesinikkarbonaat (E500)

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 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Lahjendatud lahus tuleb koheselt ära kasutada. Ajavahemik lahuse valmissegamise algusest kuni intravenoosse infusiooni lõpuni ei tohi ületada kahte tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Mitte lasta manustamiskõlblikuks muudetud lahusel külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 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 ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Manustamiskõlblikuks muutmine

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 glükoosilahust.

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.

Valmislahuse kontsentratsioon on peale ülalkirjeldatud protseduuri ligikaudu 5 mg/ml mõlemat –imipeneemi ja tsilastatiini.

Värvitust kuni kollaseni ulatuvad toonierinevused ei mõjuta ravimi toime tugevust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merck Sharp & Dohme OÜ
A. H. Tammsaare tee 47
11316 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

090094

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19/12/1994

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04/05/2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2013