

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİAPENEM 500 mg/500 mg İ.V. infüzyon için kuru toz içeren flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin maddeler:

Her bir flakon steril olarak 500 mg imipenem anhidr'e eşdeğer imipenem monohidrat ve 500 mg silastatine eşdeğer silastatin sodyum içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat.....20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

İnfüzyon solüsyonu için toz

Beyaz, hemen hemen beyaz, sarımsı renkte toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

VİAPENEM aşağıdaki mikroorganizmaların duyarlı suşlarının neden olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde endikedir:

- Alt solunum yolu enfeksiyonları:

*Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar), *Acinetobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*\*, *Klebsiella* türleri, *Serratia marcescens*.

- Üriner sistem enfeksiyonları (komplike ve komplike olmayan):

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)\*, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii*\*, *Proteus vulgaris*\*, *Providencia rettgeri*\*, *Pseudomonas aeruginosa*.

- İntra-abdominal enfeksiyonlar:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)\*, *Staphylococcus epidermidis*, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri,

*Morganella morganii*\*, *Proteus* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bifidobacterium* türleri, *Clostridium* türleri, *Eubacterium* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri\*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri.

- Jinekolojik enfeksiyonlar:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)\*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae* (Grup B streptococci), *Enterobacter* türleri\*, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Klebsiella* türleri\*, *Proteus* türleri, *Bifidobacterium* türleri\*, *Peptococcus* türleri\*, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri\*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri\*.

- Bakteriyal sepsisemi:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar), *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* türleri\*, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri\*.

- Kemik ve eklem enfeksiyonları:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar), *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter* türleri, *Pseudomonas aeruginosa*.

- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları:

*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar), *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter* türleri, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*\*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri\*.

- Endokardit:

*Staphylococcus aureus* (penisilinaz üreten suşlar)

- Polimikrobik enfeksiyonlar:

VİAPENEM; *S.pneumoniae* (pnömoni, sepsisemi), *S.pyogenes* (deri ve yumuşak doku) veya penisilinaz üretmeyen *S.aureus* dahil polimikrobik enfeksiyonlarda endikedir. Ancak bu organizmaların neden olduğu monobakteriyel enfeksiyonların tedavisinde genellikle penisilin G gibi daha dar spektrumlu antibiyotikler kullanılmaktadır.

\*Bu organizmaların bu organ sistemlerindeki etkinliği 10'dan az enfeksiyonda çalışılmıştır.

VİAPENEM menenjit tedavisinde endike değildir.

**Pediyatrik kullanım** için bkz. 4.4. Kullanım için özel uyarılar ve özel önlemler ve 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli.

VİAPENEM gram-pozitif ve gram-negatif aerob ve anaerob bakterilere karşı geniş spektrumlu bakterisit etkisi olduğundan karışık enfeksiyonların tedavisinde ve neden olan organizmaların belirlenmesinden önce ampirik tedavide kullanılır.

*Pseudomonas aeruginosa*'dan kaynaklanan kistik fibroz, kronik akciğer hastalığı ve alt solunum yolu enfeksiyonları olan hastalarda klinik iyileşme gözlenmiş olmasına karşın, bakteriyel eradikasyon her zaman sağlanamayabilir.

Diğer beta-laktam antibiyotiklerde olduğu gibi, bazı *Pseudomonas aeruginosa* suşları VİAPENEM tedavisi sırasında oldukça hızlı direnç geliştirebilmektedir. *Pseudomonas aeruginosa* enfeksiyonlarının tedavisi sırasında, klinik yönden uygun olduğunda periyodik duyarlılık testleri yapılmalıdır.

Diğer antibiyotiklere (örn., sefalosporinler, penisilin ve aminoglikozidler) dirençli enfeksiyonların VİAPENEM tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir.

İlaça dirençli bakterilerin gelişimini azaltmak ve VİAPENEM ve diğer antibakteriyel ilaçların etkinliğini korumak amacıyla VİAPENEM yalnızca duyarlı bakterilerden kaynaklandığı kanıtlanmış veya bu yönde kuvvetli kuşku olan enfeksiyonları tedavi etmek veya önlemek için kullanılmalıdır. Antibakteriyel tedavi seçilirken veya değiştirilirken kültür ve duyarlılık testi sonuçları dikkate alınmalıdır. Bu tip verilerin yokluğunda, yerel epidemiyoloji ve duyarlılık modelleri tedavinin ampirik seçimine yardımcı olabilir.

## **4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

### **Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

#### **Erişkin**

VİAPENEM'in dozaj önerileri uygulanacak imipenem miktarını temsil eder. Solüsyonda eşdeğer miktarda silastatin de bulunmaktadır. Her 125 mg, 250 mg veya 500 mg doz 20-30 dakika içinde intravenöz uygulamayla verilmelidir. Her 750 mg veya 1000 mg doz 40-60 dakika boyunca infüzyonla verilmelidir. İnfüzyon sırasında bulantısı olan hastalarda infüzyon hızı yavaşlatılabilir.

VİAPENEM'in toplam günlük dozu enfeksiyonun tipine veya şiddetine göre belirlenmeli ve patojen(ler)in duyarlılık derecesi, böbrek fonksiyonu ve vücut ağırlığı dikkate alınarak eşit bölünmüş dozlar halinde verilmelidir. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkinlerde (kreatinin

klerensi  $\leq 70$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup>) bu metnin bir sonraki bölümünde tarif edilen dozaj ayarlaması gerekir.

*Böbrek Fonksiyonu Normal ve Vücut Ağırlığı  $\geq 70$  kg olan Erişkinlerde İntravenöz Dozaj Şeması*  
Tablo I'de gösterilen dozlar böbrek fonksiyonları normal ve vücut ağırlığı 70 kg olan bir hastayı esas alır. Bu dozlar kreatinin klerensi  $\geq 71$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ve vücut ağırlığı  $\geq 70$  kg olan hastalarda kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi  $\leq 70$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ve/veya vücut ağırlığı 70 kg'ın altında olan hastalarda doz azaltılmalıdır (bkz. Tablo II ve III).

Tablo I'in A sütununda yer alan doz rejimleri, patojen türlerin büyük kısmını oluşturan tam duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar için önerilmektedir. Tablo I'in B sütununda yer alan doz rejimleri, imipeneme orta düzeyde duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonlar için önerilir (esas olarak bazı *P. aeruginosa* suşları).

TABLO I:  
BÖBREK FONKSİYONU NORMAL OLAN VE VÜCUT AĞIRLIĞI  $\geq 70$  kg OLAN  
ERİŞKİNLERDE İNTRAVENÖZ DOZAJ ŞEMASI

Enfeksiyonun Tipi veya Şiddeti	A Gram-pozitif ve gram-negatif Aeroblar ve anaeroblar dahil olmak üzere tam duyarlı organizmalar	B Orta düzeyde duyarlı organizmalar, Esas olarak bazı <i>P. Aeruginosa</i> suşları
Hafif	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1.0g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g)
Orta	8 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1.5g) veya 6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g) veya 8 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 3.0g)
Şiddetli, sadece yaşamı tehdit eden	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g)	8 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 3.0g) veya 6 saatte bir 1 g (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 4.0g)
Komplikasyonsuz idrar yolu enfeksiyonu	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1.0g)	6 saatte bir 250 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 1.0g)
Komplikasyonlu idrar yolu enfeksiyonu	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g)	6 saatte bir 500 mg (TOPLAM GÜNLÜK DOZ = 2.0g)

VİAPENEM'in yüksek antimikrobiyal etkinliği nedeniyle, maksimum günlük toplam dozun günde 50 mg/kg veya günde 4.0 g'ı aşmaması (hangisi daha düşükse) önerilir. Daha yüksek dozların daha fazla etkinlik sağladığı yönünde bir kanıt yoktur. Ancak böbrek fonksiyonu normal, 12 yaş üzeri kistik fibrozlu hastalar bölünmüş dozlar halinde günde 90 mg/kg'a kadar VİAPENEM dozlarıyla tedavi edilmiştir ve günde 4.0 g aşılmamıştır.

*Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan ve/veya Vücut Ağırlığı < 70 kg olan Erişkinlerde Azaltılmış İntravenöz Dozaj Şeması*

Aşağıdaki tablolarda gösterildiği gibi, kreatinin klerensi  $\leq 70$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> ve/veya vücut ağırlığı 70 kg'ın altında olan hastalarda VİAPENEM dozunun azaltılması gerekir. Kreatinin klerensi aşağıdaki denklemlerle serum kreatinin konsantrasyonundan hesaplanabilir:

$$T_{kk} (\text{Erkekler}) = \frac{(\text{kg cinsinden ağırlık}) (140 - \text{yaş})}{(72) (\text{mg/dl cinsinden kreatinin})}$$

$$T_{kk} (\text{Kadınlar}) = 0.85 \times \text{üstteki değer}$$

Böbrek fonksiyonu bozulmuş ve/veya vücut ağırlığı düşük erişkinlerde dozu belirlemek için:

1. Enfeksiyon özelliklerine göre Tablo I'den toplam günlük dozu seçin.

2. a) Toplam günlük doz 1.0 g, 1.5 g veya 2.0 g ise, Tablo II'nin uygun alt bölümünü kullanın ve 3. basamağa ilerleyin.

b) Toplam günlük doz 3.0 g veya 4.0 g ise, Tablo III'ün uygun alt bölümünü kullanın ve 3. basamağa ilerleyin.

3. Tablo II veya III'den:

a) Vücut ağırlığı kolonundan hastanın ağırlığına (kg) en yakın değeri seçin.

b) Hastanın kreatinin klerens kategorisini seçin.

c) Satır ve sütunun çakıştığı bölüm, azaltılmış dozaj rejimini gösterir.

TABLO II

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN VE/VEYA VÜCUT AĞIRLIĞI < 70 kg OLAN  
ERİŞKİN HASTALARDA VIAPENEM'İN AZALTILMIŞ İNTRAVENÖZ DOZAJI

		Vücut ağırlığı (kg)					
		≥70	60	50	40	30	
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 1.0 g/gün ise	ve kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) ise:	≥ 71	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		41-70	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		21-40	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
Tablo I'deki toplam günlük doz: 1.5 g/gün İse	ve kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) ise:	≥ 71	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg
		41-70	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		21-40	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg	8 saatte bir 125 mg
		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg	12 saatte bir 125 mg
Tablo I'deki toplam günlük doz: 2.0 g/gün İse	ve kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) ise:	≥ 71	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		41-70	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	6 saatte bir 125 mg
		21-40	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 125 mg

		6-20	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 125 mg
--	--	------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------

TABLO III:

BÖBREK FONKSİYON BOZUKLUĞU OLAN VE/VEYA VÜCUT AĞIRLIĞI < 70 kg OLAN ERİŞKİN HASTALARDA VİAPENEM'İN AZALTILMIŞ İNTRAVENÖZ DOZAJI

		Vücut ağırlığı (kg)					
			≥70	60	50	40	30
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 3.0 g/gün ise	ve kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) ise:	≥ 71	8 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg
		41-70	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		21-40	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		6-20	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg
Tablo I'deki Toplam Günlük Doz: 4.0 g/gün ise	ve kreatinin klerensi (ml/dak/1.73 m <sup>2</sup> ) ise:	≥ 71	6 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 1000 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg
		41-70	8 saatte bir 750 mg	8 saatte bir 750 mg	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg
		21-40	6 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	8 saatte bir 500 mg	6 saatte bir 250 mg	8 saatte bir 250 mg
		6-20	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 500 mg	12 saatte bir 250 mg	12 saatte bir 250 mg

Kreatinin klerensi 6-20 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan hastaların çoğu patojenler için 12 saatte bir VİAPENEM 125 mg veya 250 mg ile tedavi edilmelidir. Bu hastalara 12 saatte bir 500 mg'lık dozlar uygulanırsa nöbet riski artabilir.

Kreatinin klerensi ≤5 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan hastalar 48 saat içinde hemodiyalize başlanamayacaksa VİAPENEM almamalıdır. Periton diyalizine giren hastalarda VİAPENEM kullanımının önerilebilmesi için yeterli bilgi yoktur.

**Hemodiyaliz:**

Kreatinin klerensleri  $\leq 5$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan ve hemodiyalize giren hastaları tedavi ederken kreatinin klerensleri 6-20 ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan hastaların dozaj önerileri kullanılabilir (bkz. TABLO III *Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan ve/veya Vücut Ağırlığı <70 kg olan Erişkin Hastalarda VİAPENEM'in Azaltılmış İntravenöz Dozaj*). Hem imipenem hem de silastatin hemodiyaliz sırasında dolaşımdan uzaklaştırılır. Hasta VİAPENEM'i hemodiyaliz seansının bitiminden sonra 12 saat aralıklarla almalıdır. Diyaliz hastaları (özellikle de geçmişinde MSS hastalığı olanlar) dikkatle takip edilmelidir; hemodiyalize giren hastalarda VİAPENEM sadece ilacın yararı nöbet riski potansiyelinden fazla olduğunda önerilmektedir (bkz. 4.4 Kullanım için özel uyarılar ve özel önlemler).

**Uygulama şekli:****SOLÜSYONUN HAZIRLANMASI***İnfüzyon Şişeleri*

VİAPENEM tozun infüzyon şişelerinin içeriği 100 ml seyreltici içerisinde saklanmalı (seyreltici listesi için bkz. 6.2. Geçimsizlikler ve 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler) ve berrak bir solüsyon elde edilene kadar çalkalanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:****Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım:**

Böbrek yetmezliği olan hastalar için Tablo II ve Tablo III'de verilen dozaj programı uygulanmalıdır.

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VİAPENEM kullanımı ile ilgili bir bilgi mevcut değildir.

**Pediyatrik popülasyon:**

VİAPENEM'in pediyatrik hastalarda (yenidoğandan 16 yaşa kadar) kullanımı erişkinlerde VİAPENEM ile yapılan iyi kontrol edilmiş, yeterli çalışmalardan elde edilen kanıtlar ve pediyatrik hastalarda yapılan aşağıdaki klinik çalışmalar ve yayımlanmış literatürler ile desteklenmektedir: 3 aylık ve daha büyük yaşta 178\*\* pediyatrik hastada (MSS dışı enfeksiyonları olan) yapılan yayımlanmış çalışmalara dayanarak, VİAPENEM'in önerilen dozu altı saatte bir 15-25 mg/kg/dozdur. 3 aylıktan 3 yaşa kadar çocuklarda 25 mg/kg/doz ve 3-12 yaş arası çocuklarda 15 mg/kg/dozu içeren dozlar 60 dakikadaki çoklu infüzyonlardan sonra



imipenemin sırasıyla  $1.1 \pm 0.4$   $\mu\text{g/ml}$  ve  $0.6 \pm 0.2$   $\mu\text{g/ml}$  ortalama vadi plazma konsantrasyonlarını sağlamıştır; imipenemin vadi idrar konsantrasyonları her iki dozda  $10$   $\mu\text{g/ml}$ 'nin üzerindeydi. Bu dozlar MSS dışı enfeksiyonların tedavisi için yeterli plazma ve idrar konsantrasyonlarını sağlamıştır. Erişkinlerde yapılan çalışmalara dayanarak, tam duyarlı organizmalara bağlı enfeksiyonların tedavisi için günlük maksimum doz günde  $2.0$  g ve orta derecede duyarlı organizmalardan kaynaklanan enfeksiyonların tedavisi için (esas olarak bazı *P.Aeruginosa* suşları) günlük doz  $4.0$  g'dır. (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli, Tablo I). Kistik fibrozlu hastalarda daha yüksek dozlar (daha büyük çocuklarda günde  $90$  mg/kg'a kadar) kullanılmıştır (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

3 aylık ve daha küçük 135\*\*\* pediyatrik hastada (vücut ağırlığı  $\geq 1,500$  g) yapılan çalışmalara dayanarak MSS dışı enfeksiyonlarda aşağıdaki dozaj takvimi önerilir:

Yaşı 1 haftadan küçükler: 12 saatte bir  $25$  mg/kg

Yaşı 1-4 hafta arası hastalar: 8 saatte bir  $25$  mg/kg

Yaşı 4 hafta-3 ay arası hastalar: 6 saatte bir  $25$  mg/kg.

Daha küçük (yaşamın ilk haftasında) prematüre bebeklerde (ağırlık:  $670-1,890$  g) yapılan yayımlanmış bir doz saptama çalışmasında,  $15-30$  dakikalık infüzyonla 12 saatte bir verilen  $20$  mg/kg dozu çoklu dozlardan sonra sırasıyla  $43$   $\mu\text{g/ml}$  ve  $1.7$   $\mu\text{g/ml}$  ortalama pik ve vadi plazma imipenem konsantrasyonları sağlamıştır. Ancak VİAPENEM'in çoklu dozlarından sonra yenidoğanlarda silastatin hafif düzeyde birikebilir. Bu birikimin güvenliği bilinmemektedir.

Nöbet riski nedeniyle MSS enfeksiyonları olan pediyatrik hastalarda VİAPENEM önerilmez. Yeterli veri bulunmadığından VİAPENEM böbrek fonksiyon bozukluğu olan,  $30$  kg'ın altındaki pediyatrik hastalarda önerilmez.

\*\*İki hasta 3 aylıktan büyüktü.

\*\*\*Bir hasta 3 aylıktan küçüktü.

### **Geriyatrik popülasyon:**

VİAPENEM ile yapılan klinik çalışmalarda (pazarlama sonrası çalışmalar dahil)  $18$  yaş ve üzeri yaklaşık  $3600$  hastadan yaklaşık  $2800$ 'ü VİAPENEM almıştır. VİAPENEM alan hastalarda,  $65$  yaş ve üzeri yaklaşık  $800$  kişiye ait veriler mevcuttur; bunlara  $75$  yaş ve üzeri yaklaşık  $300$  hasta dahildir. Bu hastalar ile daha genç hastalar arasında güvenlilik veya etkililik yönünden genel

farklar gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimler yaşlılar ile genç hastalar arasında yanıt yönünden farkları ortaya koymamıştır. Ancak yine de bazı yaşlı bireylerde daha fazla duyarlılık olasılığı da dikkate alınmalıdır.

Bu ilacın ağırlıklı olarak böbrekler yoluyla atıldığı bilinmektedir ve böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda bu ilaç ile toksik reaksiyon riski daha fazla olabilir. Yaşlı hastalarda böbrek fonksiyonu azalmış olabileceğinden doz seçiminde dikkatli olunması gerekir ve böbrek fonksiyonunu izlemek yararlı olabilir.

Yaşa göre doz ayarlaması gerekmez.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

VİAPENEM bileşimindeki maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

### **4.4. Kullanım için özel uyarılar ve özel önlemler**

Beta-laktamlar ile tedavi edilen hastalarda ciddi ve bazen ölümlü sonuçlanan aşırı duyarlılık (anafilaksi) reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar çoklu alerjenlere karşı duyarlılık öyküsü olan kişilerde daha fazla ortaya çıkma eğilimi gösterir.

Penisiline karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan ve başka bir beta-laktam ile tedavi edildiklerinde şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonları yaşayan hastalarla ilgili bildirimler alınmıştır. VİAPENEM ile tedaviye başlanmadan önce penisilinler, sefalosporinler, diğer beta-laktamlar ve diğer alerjenlere karşı geçmişteki aşırı duyarlılık reaksiyonları dikkatle araştırılmalıdır. Alerjik bir reaksiyon geliştiğinde VİAPENEM kesilmelidir.

**Ciddi anaflaktik reaksiyonlar adrenalin ile derhal acil tedavi gerektirir. Oksijen, intravenöz steroidler ve solunum yolu müdahalesi (entübasyon dahil) uygun şekilde uygulanabilir.**

VİAPENEM tedavisi sırasında nöbetler ve MSS ile ilgili diğer istenmeyen olaylar (örn., konfüzyon durumları ve miyoklonik aktivite) bildirilmiştir.

*Clostridium difficile* kaynaklı diyare (CDKD), VİAPENEM dahil olmak üzere neredeyse tüm antibakteriyel ajanların kullanımı sırasında bildirilmiştir ve hafif diyareden ölümcül kolite kadar farklı şiddetlerde ortaya çıkabilir. Antibakteriyel ajanlarla tedavi kolonun normal florasını değiştirerek *C.difficile*'nin aşırı üremesine neden olabilir.

*C. difficile* CDKD gelişimine katkıda bulunan A ve B toksinlerini üretir.

*C. difficile*'nin hipertoksin üreten suşları artmış morbidite ve mortaliteye yol açar çünkü bu enfeksiyonlar antimikrobiyal tedaviye yanıt vermeyebilir ve kolektomi gerektirebilir. Antibiyotik kullanımından sonra diyare ile başvuran tüm hastalarda CDKD düşünülmelidir. CDKD 'nin antibakteriyel ajanlar uygulandıktan sonra iki ayı aşkın sürede ortaya çıktığı bildirildiğinden tıbbi öykünün dikkatle alınması gerekir.

CDKD'den kuşkulanırsa veya doğrulanırsa, *C. difficile*'yi hedeflemeyen (devam eden) antibiyotik kullanımının bırakılması gerekebilir. Uygun sıvı ve elektrolit müdahalesi, protein desteği, *C. difficile*'yi hedefleyen antibiyotik tedavisi ve cerrahi değerlendirme klinik yönden uygun şekilde uygulanmalıdır.

### **Genel önlemler**

VİAPENEM tedavisi sırasında, özellikle de önerilen dozlar aşıldığında konfüzyon, miyoklonik aktivite ve nöbetler gibi MSS ile ilişkili istenmeyen olaylar bildirilmiştir. Bu olaylar en sık MSS bozuklukları (örn, beyin lezyonları veya nöbet öyküsü) olan hastalarda ve/veya böbrek fonksiyonu bozulmuş hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, fark edilen veya belgelenmiş bir MSS bozukluğu olmayan veya böbrek fonksiyonu bozulmamış hastalarda da MSS ile ilişkili istenmeyen olaylar bildirilmiştir.

Önerilen dozlar aşıldığında, kreatinin klerensleri  $\leq 20$  ml/dak/1.73 m<sup>2</sup> olan erişkin hastalarda (hemodiyalize giren veya girmeyen) nöbet geçirme riski böbrek fonksiyonu bozulmamış hastalara göre daha yüksektir. Bu nedenle, bu hastalarda dozaj önerilerine tam uyulması önerilmektedir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Kreatinin klerensi, 5 ml/dak./1.73 m<sup>2</sup> ya da daha düşük olan hastalara 48 saat içinde hemodiyaliz başlatılamayacaksa VİAPENEM verilmemelidir. Hemodiyaliz hastalarında, tedavinin yararı potansiyel nöbet riskinden fazla olmadıkça VİAPENEM kullanılmamalıdır.

Özellikle konvülsif aktiviteye zemin hazırladığı bilinen faktörlerin bulunduğu hastalarda önerilen dozaja ve dozaj takvimlerine tam uyulması önerilir. Nöbet bozuklukları olduğu bilinen hastalarda antikonvülsan tedaviye devam edilmelidir. Fokal tremorlar, miyoklonus veya nöbetler ortaya çıkarsa hastalar nörolojik yönden değerlendirilmeli, henüz başlanmamışsa antikonvülsan tedavi başlatılmalı ve VİAPENEM dozunda azaltma yapılması veya antibiyotiğin tamamen bırakılması gerekip gerekmediğini belirlemek için ilacın dozajı yeniden gözden geçirilmelidir.

Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi, uzun süreli VIAPENEM kullanımı duysuz organizmaların aşırı üremesine yol açabilir. Hastanın durumunun tekrarlı olarak değerlendirilmesi zorunludur. Tedavi sırasında süperenfeksiyon gelişirse uygun önlemler alınmalıdır.

Kanıtlanmış veya kuvvetle kuşku edilen bir bakteri enfeksiyonu veya profilaktik endikasyon olmadıkça VIAPENEM reçetelenmesi hastaya yarar sağlamayacak ve ilaca dirençli bakterilerin gelişme riskini artıracaktır.

### **Biyolojik test ile etkileşimler**

VIAPENEM beta-laktam grubu antibiyotiklerin karakteristik düşük toksisitesine sahip olsa da, uzun süreli tedavi sırasında böbrek, karaciğer ve hematopoetik sistem dahil olmak üzere organ sistem fonksiyonlarının periyodik olarak değerlendirilmesi önerilir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 36.43 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Gansiklovir ve VIAPENEM' i birlikte alan hastalarda yaygın (jeneralize) nöbet (seizure) bildirilmiştir. Bu ilaçlar potansiyel yararları, riskinden fazla olmadıkça birlikte kullanılmamalıdır.

VIAPENEM ve probenesidin eş zamanlı uygulanması imipenemin plazma düzeylerinde ve plazma yarı-ömüründe sadece minimal artışlara yol açtığından, probenesidin VIAPENEM ile birlikte verilmesi önerilmez.

VIAPENEM diğer antibiyotiklerle karıştırılmamalı veya fiziksel olarak diğer antibiyotiklere eklenmemelidir. Bununla birlikte VIAPENEM aminoglikozidler gibi başka antibiyotiklerle eş zamanlı olarak uygulanabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinlerde yürütülmüştür. Bu sonuçların pediyatrik hastalar için geçerliliği bilinmemektedir.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

VİAPENEM'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır. TIENAM I.V.'nin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli kontrollü çalışma mevcut değildir.

### Gebelik dönemi

VİAPENEM'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili olarak yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bu nedenle, VİAPENEM gebelik döneminde ancak potansiyel yarar, fetus üzerindeki potansiyel riskten üstünse kullanılabilir.

Tavşanlara intravenöz yolla günde 30, 100 ve 300 mg/kg dozlarında ve sıçanlara subkutan yolla günde 40, 200 ve 1000 mg/kg dozlarında (bu iki türde imipenem-silastatin sodyumun (50 mg/kg/gün) intravenöz formülasyonunun insanlarda önerilen maksimum günlük dozunun sırasıyla yaklaşık 1.9 ve 3.2 katına<sup>#</sup> karşılık gelir [ $\text{mg}/\text{m}^2$  vücut yüzey alanı temelinde]) uygulanan silastatin sodyum ile yapılan teratoloji çalışmaları fetus üzerinde istenmeyen etkilere ilişkin hiçbir kanıt ortaya koymamıştır. Tavşanlara günde 15, 30 veya 60 mg/kg intravenöz dozlarda ve sıçanlarda günde 225, 450 veya 900 mg/kg intravenöz dozlarda (bu iki türde insanlarda önerilen maksimum günlük dozun sırasıyla yaklaşık 0.4 ve 2.9 katına<sup>#</sup> karşılık gelir [ $\text{mg}/\text{m}^2$  vücut yüzey alanı temelinde]) verilen imipenem ile teratojenite bulguları gözlenmemiştir. İmipenem-silastatin sodyum sıçanlara gestasyonun geç dönemlerinde subkutan yolla günde 320 mg/kg'a kadar dozlarda (insanlarda önerilen en yüksek doza yaklaşık olarak eşit [ $\text{mg}/\text{m}^2$  vücut yüzey alanı temelinde]) uygulandığında fetus veya emzirme üzerinde istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

### Laktasyon dönemi

İmipenem-silastatin sodyumun anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Pek çok ilaç anne sütüne geçtiğinden, emziren kadınlara VİAPENEM uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

## **Üreme yeteneği /Fertilite**

Erkek ve dişi sıçanlarda günde 80 mg/kg'a kadar intravenöz dozlarda ve günde 320 mg/kg subkutan dozda imipenem-silastatin sodyum uygulanarak üreme testleri yapılmıştır; bu dozlar intravenöz formülasyon için insanlarda önerilen en yüksek doza mg/ m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı temelinde yaklaşık olarak eşittir. Fetus vücut ağırlığında hafif artışlar en yüksek doz düzeyiyle sınırlıydı. Doğurganlık, üreme performansı, fetus sağkalımı ve yavruların büyüme veya doğum sonrası gelişimi üzerinde başka istenmeyen etkiler gözlenmemiştir.

# Hastanın vücut yüzey alanına (1.6 m<sup>2</sup>) göre (ağırlık= 60 kg).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

VIAPENEM genellikle araç ve makine kullanımı ile ilgili bir probleme yol açmaz. Ancak bazı kişilerde baş dönmesi veya sersemlik yapabilir (bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### **Erişkin**

VIAPENEM genellikle iyi tolere edilir. Yan etkiler nadiren tedavinin durdurulmasını gerektirir, bunlar genellikle hafif ve geçicidir. En sık rastlanan yan etkiler lokal klinik reaksiyonlardır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Pansitopeni, kemik iliği depresyonu, trombositopeni, nötropeni, lökopeni, hemolitik anemi, eozinofili, beyaz kan hücreleri ve platelet seviyesinde artış, agranülozitoz, monosit, lenfosit ve bazofillerde artış, hemoglobin ve hematokritte düşüş ve protrombin süresinde uzama bildirilmiştir. Bazı kişilerde pozitif direkt Coombs testi gelişebilir.

Elektrolitler; serum sodyum düzeylerinde düşüş, potasyum ve klorür düzeylerinde artış.

### **Sinir sistemi/psikiyatrik hastalıkları:**

Nöbet hali, ensefalopati, tremor, konfüzyon, miyoklonik aktivite, parestezi, vertigo, baş ağrısı, halüsinasyon dahil psikişik bozukluklar

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları:**

İşitme kaybı, tinnitus

### **Kardiyak hastalıkları:**

Hipotansiyon, palpitasyon, taşikardi.

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları:**

Göğüste rahatsızlık, dispne, hiperventilasyon, torasik ağrı.

**Gastrointestinal hastalıkları:**

Bulantı, kusma, diyare, midede yanma, gastroenterit, farenkste ağrı, abdominal ağrı, hemorajik kolit. Diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerle de görülen psödomembranöz kolit bildirilmiştir.

**Hepato-biliyer bozukluklar:**

Karaciğer yetmezliği, sarılık, fulminan hepatit dahil hepatit, ALT (SGPT), AST (SGOT), alkalen fosfataz, bilirubin ve LDH yükselmeleri bildirilmiştir.

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Pruritus, ürtiker, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eritema multiforme, anjiyonörotik ödem, kızarma, siyanoz, hiperhidroz, deri dokusunun yapısında değişme, kandidiyazis, vulvada kaşıntı.

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Akut böbrek yetmezliği, oligüri/anüri, poliüri, idrarda renk değişikliği. Pre-renal azotemi ya da böbrek fonksiyonunun bozulmasına yol açabilecek faktörlerin çoğu zaman bulunması nedeniyle, VIAPENEM'in böbrek fonksiyon değişikliklerindeki rolünün değerlendirilmesi zor olmaktadır.

Serum kreatinin ve kan üre azotu (BUN) yükselmeleri görülmüştür.

İdrarda protein, kırmızı kan hücreleri, beyaz kan hücreleri, kast, bilirubin, ürobilinojen görülmesi.

**Genel ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:**

Flebit/tromboflebit, enjeksiyon bölgesinde ağrı, eritem, damar endurasyonu, infüzyon yapılan damarda enfeksiyon, poliartralji, yorgunluk, halsizlik, ateş (ilaca bağlı ateş dahil), dişte, dilde lekelenme, tat alma bozukluğu, tükürük salgısında artış, glossit (dil iltihaplanması), dil papillalarında hipertrofi.

**Pediyatrik hastalar**

≥3 aylık 178 pediyatrik hastada yapılan çalışmalar sonucu aşağıdaki yan etkiler görülmüştür (> %1 sıklıkla görülenler). İlaç ilişkisine bakılmaksızın en sık görülen klinik istenmeyen etkiler

**Kardiyak hastalıkları:**

Flebit

**Gastrointestinal hastalıkları:**

Diyare,

Gastroenterit,

Kusma

**Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Kızarıklık, döküntü

Enjeksiyon bölgesinde iritasyon

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

İdrarda renk değişikliği

**Yenidoğan ile 3 aylık yaş arasındaki 135 pediyatrik hastada yapılan çalışmalar sonucu aşağıdaki yan etkiler görülmüştür (>%1 sıklıkla görülenler). İlaç ilişkisine bakılmaksızın en sık görülen klinik istenmeyen etkiler**

**Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:**

Oral Kandidiyazis

**Sinir sistemi bozuklukları:**

Konvülsiyonlar

**Kardiyak bozukluklar:**

Taşikardi

**Gastrointestinal bozukluklar:**

Diyare

**Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Kızarıklık, döküntü

**Böbrek ve idrar yolu bozuklukları**

Oliguri/anüri



**Tedaviden önce normal ancak tedavi esnasında normal olmayan laboratuvar değerlerine sahip ≥3 aylık hastalar**

Laboratuvar parametreleri	Anormallik
Hemoglobin	< 5 aylık: < %10 gm
Hematokrit	6 aylık-12 yaş: < %11.5 gm
	< 5 aylık: < %30 vol
	6 aylık-12 yaş: < %34.5 vol
Nötrofil	≤ 1000/mm <sup>3</sup>
Eosinofil	≥ %7
Platelet sayısı	≥ 500 000/mm <sup>3</sup>
Üre proteini	≥1
Serum kreatinin	> 1.2 mg/dl
Bun	> 22 mg/dl
AST (SGOT)	>36 IU/l
ALT (SGPT)	>30 IU/l

Tedaviden önce normal ancak tedavi esnasında normal olmayan laboratuvar değerlerine sahip <3 aylık hastalarda eozinofil sayısı, serum kreatinin, AST (SGOT), ALT (SGPT) ve serum alkalin fosfatazın arttığı görülürken, hematokrit, platelet sayısı ve bilirubinin bazı hastalarda yükselip bazı hastalarda düştüğü görülmüştür.

#### **Granülositopenik hastalar**

VIAPENEM ile tedavi edilen granülositopenik hastalarda, ilaca bağlı bulantı ve / veya kusma, non-granülositopenik hastalara oranla daha sık görülmektedir.

#### **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

VIAPENEM ile doz aşımının tedavisi ile ilgili bilgi bulunmamaktadır.

İmipenem – silastatin sodyum hemodiyalize tabi tutulabilir. Ancak bunun doz aşımı tedavisindeki değeri bilinmemektedir. Tüm doz aşımı olgularında VIAPENEM kesilmeli

semptomatik ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Sistemik kullanım için antibakteriyeller

ATC kodu: J01DH51

#### Etki mekanizması

İmipenem bakterilerde hücre duvarı sentezinin güçlü bir inhibitörüdür ve penisiline bağlanan proteine karşı yüksek düzeyde reaksiyon gösterir. İmipenem incelenen diğer antibiyotiklere göre bakterisit etki yönünden daha güçlüdür. İmipenem degradasyona yol açan bakteriyel beta-laktamazlara karşı da mükemmel dayanıklılık sağlar. Dolayısıyla imipenem diğer betalaktam antibiyotiklere dirençli olan organizmaların yüksek bir oranına karşı etkilidir.

Silastatin sodyum, imipenemi metabolize ederek inaktif hale getiren dehidropeptidaz-I adlı böbrek enziminin yarışmalı, geri dönüşlü ve spesifik bir inhibitörüdür. Silastatin sodyumun kendi antibakteriyel aktivitesi yoktur ve imipenemin antibakteriyel aktivitesini etkilemez.

#### Mikrobiyolojisi

İmipenemin bakterisit aktivitesi hücre duvarı sentezinin inhibisyonundan kaynaklanır. En fazla afiniteyi *Escherichia coli*'nin penisilin bağlayan proteinleri (PBP'ler) 1A, 1B, 2, 4, 5 ve 6 ve *Pseudomonas aeruginosa*'nın PBP 1A, 1B, 2, 4 ve 5'ine karşı gösterir. Ölümcül etki PBP 2 ve PBP 1B'ye bağlanmayla ilişkilidir.

İmipenem beta-laktamazların (gram-negatif ve gram-pozitif bakteriler tarafından üretilen penisilinazlar ve sefalosporinazlar) varlığında yüksek düzeyde stabiliteye sahiptir. Beta-laktam antibiyotiklerin çoğuna yapıları gereği dirençli olan belirli gram-negatif bakteriler (örn., *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* türleri, ve *Enterobacter* türleri) tarafından üretilen beta-laktamazların güçlü bir inhibitörüdür.

İmipenem geniş bir yelpazedeki gram-pozitif ve gram-negatif organizmalara karşı *in vitro* etkinliğe sahiptir. 4.2. Terapötik endikasyonlar bölümünde belirtildiği gibi, imipenem-silastatin sodyumun intravenöz formülasyonu ile tedavi edilen klinik enfeksiyonlarda ve *in vitro* koşullarda imipenemin aşağıdaki mikroorganizmaların çoğu suşuna karşı etkin olduğu gösterilmiştir:

*Gram-pozitif aeroblar:*

*Enterococcus faecalis* (*S. faecalis*),

NOT: İmipenem *in vitro* olarak *Enterococcus faecium* (*S.faecium*)'e karşı inaktiftir.

*Staphylococcus aureus* penisilinaz üreten suşlar dahil, *Staphylococcus epidermidis* penisilinaz üreten suşlar dahil.

NOT: Metisiline dirençli stafilokokların imipeneme karşı da dirençli olabileceği bildirilmiştir.

*Streptococcus agalactiae* (Grup B streptococci), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*.

*Gram-negatif aeroblar:*

*Acinetobacter* türleri, *Citrobacter* türleri, *Enterobacter* türleri, *Escherichia coli*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella* türleri, *Morganella morganii*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. marcescens* dahil *Serratia* türleri.

NOT: İmipenem *in vitro* olarak *Xanthomonas* (*Pseudomonas*) *maltophilia* ve *P. cepacia*'nin bazı suşlarına inaktiftir.

*Gram-pozitif anaeroblar:*

*Bifidobacterium* türleri, *Clostridium* türleri, *Eubacterium* türleri, *Peptococcus* türleri, *Peptostreptococcus* türleri, *Propionibacterium* türleri.

*Gram-negatif anaeroblar:*

*B. fragilis* dahil *Bacteroides* türleri, *Fusobacterium* türleri.

Aşağıdaki veriler *in vitro* ortamda geçerli olup, **klirik olarak anlamlı olup olmadığı bilinmemektedir.**

İmipenem aşağıdaki organizmaların çoğuna ( $\geq$ %90) karşı 4 µg/ml veya daha düşük *in vitro* minimum inhibitör konsantrasyonlar (MIC'ler) gösterir; ancak imipenemin bu mikroorganizmalardan kaynaklanan klinik enfeksiyonların tedavisindeki etkililik ve güvenliliği iyi kontrol edilmiş, uygun klinik çalışmalarla belirlenmemiştir.

*Gram-pozitif aeroblar:*

*Bacillus* türleri, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia* türleri, *Staphylococcus saprophyticus*, Grup C streptokok, Grup G streptokok, Viridans grubu streptokok.

*Gram-negatif aeroblar:*

*Aeromonas hydrophila*, *Alcaligenes* türleri, *Capnocytophaga* türleri, *Haemophilus ducreyi*, *Neisseria gonorrhoeae* penisilinaz üreten suşlar dahil, *Pasteurella* türleri, *Providencia stuartii*.

*Gram-negatif anaeroblar:*

*Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella melaninogenica*, *Veillonella* türleri.

*In vitro* testler imipenemin *Pseudomonas aeruginosa*'nın bazı suşlarına karşı aminoglikozid antibiyotikler ile sinerjik davrandığını göstermiştir.

*Duyarlılık Testleri:*

Bazı enfeksiyonlarda tedaviyi yönlendirmek için MIC veya minimum bakterisit konsantrasyonun (MBC) ve ulaşılan antimikrobiyal bileşik konsantrasyonlarının ölçülmesi uygun olabilir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

#### **Emilim:**

Normal gönüllülerde 20 dakikada verilen VIAPENEM intravenöz infüzyonu ile en yüksek imipenem plazma düzeyleri, 250 mg doz ile 14-24 µg/ml ve 500 mg doz ile 21- 58 µg/ml, ve 1000 mg doz ile 41-83 µg/ml olmuştur. Bu dozlarda, imipenemin antibakteriyel aktivite plazma düzeyleri, 4-6 saat içinde 1 µg/ml 'nin altına düşer.

VIAPENEM'in 20 dakikalık intravenöz infüzyonundan sonra silastatinin pik plazma düzeyleri 250 mg dozu için 15 - 25 µg/ml, 500 mg dozu için 31-49 µg/ml ve 1000 mg dozu için 56 - 88 µg/ml arasındadır.

Yaşlı sağlıklı gönüllülerde (yaşlarına göre böbrek fonksiyonu normal olan 65- 75 yaş arası kişiler) 20 dakika içinde intravenöz yolla uygulanan imipenem 500 mg ve silastatin 500 mg'nin tekli bir dozunun farmakokinetikleri, dozaj ayarlamasının gerekli olmadığı hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda beklenenler ile uyumludur. İmipenem ve silastatinin plazma yarı-ömürleri sırasıyla  $91 \pm 7.0$  dakika ve  $69 \pm 15$  dakikadır. Çoklu doz uygulanması imipenem veya silastatinin farmakokinetiklerini etkilemez ve imipenem/silastatin birikimi

gözlenmez.

#### Dağılım:

Her bileşenin plazma yarı-ömrü yaklaşık 1 saattir. İmipenemin insan serum proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık %20 ve silastatinin bağlanma oranı yaklaşık %40'dır.

#### Biyotransformasyon:

Tek başına uygulandığında imipenem böbreklerde dehidropeptidaz-I ile metabolize edilir ve bu, idrarda görece düşük düzeylere yol açar. Bu enzimin bir inhibitörü olan silastatin sodyum imipenemin renal metabolizmasını etkin biçimde önler; böylelikle imipenem ve silastatin birlikte verildiğinde idrarda imipenemin tam olarak yeterli antibakteriyel düzeylerine ulaşılır.

#### Eliminasyon:

Uygulanan imipenemin yaklaşık %70'i 10 saat içinde idrarda saptanır ve 10 saatten sonra idrarla atılım gerçekleşmez. İmipenemin 10 µg/ml üzerindeki idrar konsantrasyonları VİAPENEM'in 500 mg dozuyla 8 saate kadar korunabilir. Silastatin sodyum dozunun yaklaşık %70'i VİAPENEM uygulandıktan sonraki 10 saat içinde idrarda saptanır.

Böbrek fonksiyonu normal hastalarda sık uygulanan rejimlerle (6 saatte bir gibi) imipenem/silastatinin plazmada veya idrarda biriktiği gözlenmemiştir.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sodyum bikarbonat

### **6.2. Geçimsizlikler**

VİAPENEM kimyasal olarak laktatla geçimsizdir, laktatlı çözücülerle hazırlanmamalıdır.

VİAPENEM laktat solüsyonunun infüze edildiği bir sistemden uygulanabilir.

VİAPENEM diğer antibiyotiklerle karıştırılmamalı ya da fiziksel olarak eklenmemelidir.

Ancak VİAPENEM aminoglikozidler gibi diğer antibiyotiklerle de eş zamanlı kullanılabilir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

VİAPENEM flakonu (kuru toz) 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. İnfüzyon solüsyonuyla hazırlandıktan sonra buzdolabında ya da oda sıcaklığında tutulduğunda stabilitesi aşağıdaki tabloda görülmektedir.

Hazırlanan solüsyonu dondurmuyunuz.

### **HAZIRLANAN VİAPENEM İ.V. SOLÜSYONUNUN STABİLİTESİ**

<b>Seyreltici</b>	<b>Oda sıcaklığı (25° C)</b>	<b>Buzdolabı (2-8° C)</b>
İzotonik sodyum klorür	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz, suda	4 saat	24 saat
% 10 Dekstroz, suda	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve %0.9 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve %0.45 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve % 0.225 NaCl	4 saat	24 saat
% 5 Dekstroz ve %0.15 KCl	4 saat	24 saat
Mannitol % 5 ve %10	4 saat	24 saat

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Steril toz içeren flakon ve transfer seti bulunan ambalajlarda.

### 6.6. Beşeri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

VİAPENEM steril toz Tablo IV'de görüldüğü şekilde hazırlanmalıdır. Berrak bir solüsyon elde edilene kadar çalkalanmalıdır. Rengin, sarıya doğru çeşitlilik göstermesi, ilacın potensini etkilemez.

## TABLO IV

### VİAPENEM SOLÜSYONUN HAZIRLANMASI

VİAPENEM DOZU (mg imipenem )	EKLENECEK SEYRELTİCİ HACMİ (ml)	VİAPENEM yaklaşık ortalama yoğunluk (mg/ml imipenem)
500	100	5

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

### 7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA HOLDİNG A.Ş.

Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.

No: 1 34303

Küçükçekmece/İSTANBUL

Tel: 0 212 692 92 92

Fax: 0 212 697 00 24

### 8. RUHSAT NUMARASI

241/30

### 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.03.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

### 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ