

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Imipenem/Cilastatin Actavis, 500 mg/500 mg infusioonilahuse pulber

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 500 mg imipeneemi (530 mg imipeneemonohüdraadina) ja 500 mg tsilastatiini (530 mg tsilastatiini naatriumisoolana).

INN: *Imipenemum, Cilastatinum*

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

Imipenem/Cilastatin Actavis 500 mg/500 mg infusioonilahuse pulber sisaldab 20 mg naatriumivesinikkarbonaati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse pulber.

Valge kuni peaaegu valge või hele (kahvatu)kollane 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 penumoonia, sh 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 baktireemia seoses ükskõik millise eelpool nimetatud infektsiooniga.

Antimikroobsete ravimite määramisel ja kasutamiseks tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Imipenem/Cilastatin Actavis'e soovituslike annuste aluseks on manustatava imipeneemi/tsilastatiini kogus.

Imipenem/Cilastatin Actavis'e ööpäevase annuse juures peab arvestama infektsiooni tüübi ja raskusega, isoleeritud patogeeni(de) tundlikkusega, patsiendi neerutalitluse ja kehakaaluga (vt ka lõigud 4.4 ja 5.).

#### Täiskasvanud ja noorukid

Normaalse neerufunktsiooniga patsiendile (kreatiniini kliirens  $>70$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) 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:

- kreatiniini kliirens on  $\leq 70$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt tabel 1) või
- kehakaal on  $< 70$  kg. Proportsionaalse annuse patsientidele kehakaaluga  $< 70$  kg saab välja arvutada, kasutades järgnevat valemit:

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

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

#### Neerukahjustusega täiskasvanud

Neerutalitluse puudulikkusega täiskasvanud patsientidele vähendatud annuse määramine:

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

Tabel 1: Annuste vähendamine puuduliku neerutalitlusega täiskasvanul, kelle kehakaal on  $\geq 70$  kg\*

Normaalse neerutalitlusega patsientide ööpäevane koguannus (mg ööpäevas)	Kreatiniini kliirens (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
	41...70	21...40	6...20
	Annus mg-des (ajavahemik tundides)		
2000/2000	500/500 (8)	250/250 (6)	250/250 (12)
3000/3000	500/500 (6)	500/500 (8)	500/500 (12)**
4000/4000	750/750 (8)	500/500 (6)	500/500 (12)**

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

\*\*kui 500 mg/500 mg annust kasutatakse patsiendil, kelle kreatiniini kliirens on 6...20 mg/min/1,73 m<sup>2</sup>, võib suurenda krampide tekkimise oht.

#### Patsientidele kreatiniini kliirensiga $\leq 5$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Neile patsientidele tohib Imipenem/Cilastatin Actavis't manustada ainult siis, kui 48 tunni jooksul alustatakse hemodialüüsi tegemist.

#### Hemodialüüsivad patsiendid

Dialüüsil olevate patsientide ravimisel, kelle kreatiniini kliirens on  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, kasutage annuseid, mida soovitatakse patsientidele kreatiniini kliirensiga 6...20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (vt tabel 1).

Hemodialüüsiga eemaldatakse vereringest nii imipenem kui ka tsilastatiin. Imipenem/Cilastatin Actavis tuleb patsiendile anda pärast hemodialüüsi ja pärast hemodialüüsi lõppemist 12-tunnise ajavahemike tagant. Hemodialüüsi saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida, eriti kesknärvisüsteemi (KNS) haiguste korral. Hemodialüüsi saavatel patsientidel võib Imipenem/Cilastatin Actavis't manustada ainult juhul, kui oodatav kasu kaalub üles võimaliku krumbiohu (vt lõik 4.4).

Praegu ei ole piisavalt andmeid, et soovitada Imipenem/Cilastatin Actavis'e kasutamist peritoneaaldialüüsitavatel haigetel.

#### Maksakahjustus

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

#### Eakad patsiendid

Normaalse neerutalitlusega eakatel patsientidel pole 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 Imipenem/Cilastatin Actavis 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 ükskõik millise karbapeneemantibiootikumi suhtes.
- Raske ülitundlikkus (nt anafülaktiline reaktsioon, raske nahareaktsioon) ükskõik millise teise beeta-laktaamantibiootikumi (nt 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

Beeta-laktaamidega 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 Imipenem/Cilastatin Actavis'ega tuleb põhjalikult uurida karbapeneemide, penitsilliinide, tsefalosporiinide, teiste beeta-laktaamide ja muude allergeenide suhtes varem tekkinud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.3). Kui Imipenem/Cilastatin Actavis'e suhtes tekib allergiline reaktsioon, tuleb ravi kohe lõpetada. **Tõsised anafülaktilised reaktsioonid vajavad viivitamatut erakorralist abi.**

#### Maksaprobleemid

Imipeneemi/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 patogeendid, 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 ülaltoodud näidustuste juures kahtlustatakse või leiab kinnitust MRSA-infektsioon, on näidustatud samaaegne ravi MRSA-vastaste ravimitega. Kui ülaltoodud 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

Imipenem/Cilastatin Actavis't ei soovitata kasutada meningiidi raviks.

#### Neerukahjustus

Imipeneem-tsilastatiin kumuleerub vähenenud neerufunktsiooniga patsientide organismis. Kui annust ei ole kohandatud vastavalt patsiendi neerufunktsioonile, on võimalik kesknärvisüsteemi kõrvaltoimete teke (vt lõik 4.2 ja käesoleva lõigu alalõik „Kesknärvisüsteem“).

#### Kesknärvisüsteem

Peamiselt neerutalitluse ja kehakaalu põhjal soovitatud annuste ületamisega seonduvalt on kirjeldatud KNS-i kõrvaltoimeid, nt müokloonset aktiivsust, segasusseisundeid või krampe. Selliseid nähte on kõige rohkem kirjeldatud KNS-i häiretega (nt 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 KNS-i sümptomid püsivad, tuleb Imipenem/Cilastatin Actavis'e annust vähendada või ravi katkestada.

Patsientidele kreatiniini kliirensiga  $\leq 5$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tohib Imipenem/Cilastatin Actavis't manustada ainult siis, kui 48 tunni jooksul alustatakse hemodialüüsi tegemist. Hemodialüüsitavatele patsientidele võib Imipenem/Cilastatin Actavis't 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“.

Imipenem/Cilastatin Actavis 500 mg/500 mg sisaldab 1,6 mmol (või 37,6 mg) naatriumi ühes annuses. Sellega peavad arvestama kontrollitud naatriumisisaldusega dieedil olevad patsiendid.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Imipenem/Cilastatin Actavis't ja gantsükloviiri saanud patsientidel on kirjeldatud generaliseerunud krambihooge. 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 standardsuhte (*international normalised ratio*, INR) suurenemisel. Antibiootikumide kasutamisel koos suukaudsete antikoagulantidega on soovitatav INR'i mõõta sageli manustamise kestel ja varsti pärast seda.

Imipenem/Cilastatin Actavis'e ja probenetsiidi samaaegne manustamine tõi kaasa imipeneemi plasmakontsentratsioonide ja plasma poolväärtusaja minimaalse suurenemise. Kui Imipenem/Cilastatin Actavis't manustati koos probenetsiidiga, vähenes aktiivse (mittemetaboliseeritud) imipeneemi eritumine uriiniga ligikaudu 60%-ni annusest. Imipenem/Cilastatin Actavis'e ja probenetsiidi koosmanustamine kahekordistas tsilastatiini plasmakontsentratsiooni ja poolväärtusaega, kuid ei mõjutanud tsilastatiini eritumist uriiniga.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Imipeneemi/tsilastatiini kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavaid ja hästi-kontrollitud uuringuid.

Uuringud tiinetel ahvidel on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Imipenem/Cilastatin Actavis't tohib raseduse ajal kasutada ainult juhul, kui ravist saadav võimalik kasu emale kaalub üles võimaliku ohu lootele.

### Imetamine

Imipenem ja tsilastatiin erituvad rinnapiima väikestes kogustes. Suukaudse manustamise järel imendub kumbagi komponenti vähesel määral. Rinnapiima saava imiku kokkupuude oluliste kogustega on seetõttu ebatõenäoline. Kui Imipenem/Cilastatin Actavis'e 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**

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele ei ole 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 erüteem (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

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoime</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Harv	pseudomembranoosne koliit, kandidoos
	Väga harv	gastroenteriit
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	eosinofiilia
	Aeg-ajalt	pantsütopeenia, neutropeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, trombotsütoos
	Harv	agranulotsütoos
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	hemolüütiline aneemia, luuüdi depressioon
	Harv	anafülaktilised reaktsioonid

Püshhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	psüühilised häired, sh hallutsinatsioonid ja segasusseisundid
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	krambid, müokloonne aktiivsus, pearinglus, somnolentsus
	Harv	entsefalopaatia, paresteesia, fokaalne treemor, maitsetundlikkuse häired
	Väga harv	<i>Myasthenia gravis</i> 'e süvenemine, peavalu
Kõrva ja labürindi kahjustused	Harv	kuulmise kadu
	Väga harv	vertigo, tinnitus
Südame häired	Väga harv	tsüanoos, tahhükardia, palpitatsioonid
Vaskulaarsed häired	Sage	tromboflebiit
	Aeg-ajalt	hüpotensioon
	Väga harv	nahaõhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	düspnoe, hüperventilatsioon, neeluvalu
Seedetrakti häired	Sage	diarröa, oksendamine, iiveldus
		ravimitega seotud iiveldus ja/või oksendamine paistab esinevat sagedamini
		granulotsütopeenilistel patsientidel kui granulotsütopeeniata patsientidel, keda raviti imipeneemi/tsilastatiiniga
	Harv	keele ja/või hammaste värvuse muutus
	Väga harv	hemorraagiline koliit, kõhuvalu, kõrvetised, glossiit, keele papillaarne hüpertroofia, suurenenud süljeeritus
Maksa ja sapiteede häired	Harv	maksapuudulikkus, hepatiit
	Väga harv	fulminantne hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	lööve(nt eksantematoosne)
	Aeg-ajalt	urtikaaria, pruuritus
	Harv	toksiline epidermaalne nekrolüüs, angioödeem, Stevensi-Johnsoni sündroom, multiiformne 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 muutused (ohutud ja ei tohi segamini ajada hematuuriaga)
		Imipenem/Cilastatin Actavis'e osa neerutalitluse muutustes on raske hinnata, sest prerenaalset asoteemiat või neerufunktsiooni kahjustust soodustavad tegurid on tavaliselt olnud olemas juba eelnevalt
		vulva kihelus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	palavik, paikne valu ja süstekoha tihkestumine, süstekoha punetus
	Väga harv	ebamugavustunne rinnus, asteenia/nõrkus
Uuringud	Sage	seerumi transaminaaside ja alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	positiivne vastus otsesele Coombs'i testile, pikenenud protrombiiniaeg, hemoglobiini taseme

langus, seerumi bilirubiini taseme tõus, seerumi kreatiniini taseme tõus, vere urea ja lämmastiku taseme tõus

---

*Lapsed (3 kuud 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. Imipenem/Cilastatin Actavis'e üleannustamise ravi kohta puudub spetsiifiline teave. Imipeneem-tsilastatiinnaatrium on küll hemodialüüsitav, 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

Imipenem/Cilastatin Actavis'el on kaks koostisosa: imipeneem ja tsilastatiinnaatrium, mille kaaluvahetkord on 1:1.

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

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

Tsilastatiinnaatrium on konkureeriv pöörduva toimega ja spetsiifiline dehüdropeptidaas-I inhibiitor, mis on renaalne ensüüm, mis metaboliseerib ja inaktiveerib imipeneemi. Tsilastatiinil puudub endal sisemine antibakteriaalne aktiivsus ning ta ei mõjuta imipeneemi antibakteriaalset aktiivsust.

##### Farmakokineetiline/farmakodünaamiline (FK/FD) suhe

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

##### Resistentsuse mehhanism

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 beeta-laktamaaside toimet, sealhulgas grampositiivsete ja gramnegatiivsete bakterite poolt toodetavate penitsillinaaside ja tsefalosporinaaside toimet. Erandiks on suhteliselt haruldased karbapeneemi hüdrolüüsivad beeta-laktamaasid. 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) patogeene resistentsetest (R) patogeenidest (variant 1.1 27.04.2010):

- *Enterobacteriaceae* 1: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.* 2: T ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter spp.*: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Staphylococcus spp.* 3: tuletatud tundlikkusest tsefoksitiinile
- *Enterococcus spp.*: T ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: beeta-hemolüütiliste *streptococcus*'e rühmade A, B, C ja G tundlikkus beetalaktaamide suhtes on tuletatud tundlikkusest penitsilliini suhtes.
- *Streptococcus pneumoniae* 4: T ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Teised streptokokid 4: T ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae* 4: T ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis* 4: T ≤ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: ei ole piisavalt tõendeid, et *Neisseria gonorrhoeae* oleks sobiv patogeen, mida imipeneemiga ravida.
- Grampositiivsed anaeroobsed bakterid: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegatiivsed anaeroobsed bakterid: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Liikidega mitteseotud läviväärtused 5: T ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l

<sup>1</sup> *Proteus*'e ja *Morganella* liike loetakse imipeneemile ebasobivateks sihtmärkideks.

<sup>2</sup> *Pseudomonas*'e läviväärtused on seotud sagedase raviga suurte annustega (1 g iga 6 tunni järel).

<sup>3</sup> Stafülokokkide tundlikkus karbapeneemide suhtes on tuletatud tundlikkusest tsefoksitiini suhtes.

<sup>4</sup> Ülalpool tundlikkuse läviväärtust olevate MIK-väärtusega tüved on kas väga haruldased või pole neid veel kirjeldatud. Kõikide selliste isolaatide kindlakstegemist ja antibakteriaalse tundlikkuse teste peab kordama ning kui tulemus leiab kinnitust, tuleb isolaat saata referentlaborisse. Isolaate tuleb kirjeldada resistentsetena seni, kuni puuduvad tõendid kliinilisest ravivastusest, mis on leidnud kinnitust isolaatidel, mille MIK-väärtus on üle praeguse resistentse läviväärtuse.

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

## Tundlikkus

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

Tavaliselt tundlikud liigid
<b>Grampositiivsed aeroobid:</b>
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (metitsilliin-tundlik)*
<i>Staphylococcus koagulaas</i> negatiivne (metitsilliin-tundlik)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> grupp
<b>Gramnegatiivsed aeroobid:</b>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>

<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<b>Grampositiivsed anaeroobid:</b>
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
<b>Gramnegatiivsed anaeroobid:</b>
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> grupp
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp
<i>Veillonella</i> spp
<b>Liigid, mille omandatud resistentsus võib olla probleemiks</b>
<b>Gramnegatiivsed aeroobid:</b>
<i>Acetivobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>Loomupärase resistentsusega liigid</b>
<b>Grampositiivsed aeroobid:</b>
<i>Enterococcus faenicum</i>
<b>Gramnegatiivsed aeroobid:</b>
Mõned <i>Burkholderia cepacia</i> tüved (vana nimega <i>Pseudomonas cepacia</i> )
<i>Legionella</i> spp
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (vana nimega <i>Xanthomonas maltophilia</i> , vana nimega <i>Pseudomonas maltophilia</i> )
<b>Teised</b>
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

\*\* Kasutatud on EUCAST-i liikidega mitteseotud läheväärtusi.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imipeneem

#### *Plasmakontsentratsioonid*

Imipenem/Cilastatin Actavis'e 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 mikrogrammi/ml-ni või allapoole seda.

#### *Jaotumine*

Imipeneem seondub inimese plasmavalkudega ligikaudu 20% ulatuses.

#### *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 Imipenem/Cilastatin Actavis'e 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.

Imipenem/Cilastatin Actavis'e raviskeemides, milles manustamiste vahelised ajavahemikud algasid juba kuuest tunnist, ei täheldatud normaalse neerutalitlusega patsientidel imipeneemi kuhjumist plasmas ega uriinis.

#### Tsilastatiin

##### *Plasmakontsentratsioonid*

Imipenem/Cilastatin Actavis'e 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 Imipenem/Cilastatin Actavis'e manustamist eritub ligikaudu 70...80% tsilastatiini annusest muutumatul 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 Imipenem/Cilastatin Actavis'e ühekordse 250 mg/250 mg annuse intravenooset manustamist kerge (kreatiniini kliirens CrCl 50...80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mõõduka (CrCL 30...< 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja raske (CrCL < 30 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>) neerukahjustusega inimestele suurenes imipeneemi kõveraalne pindala (AUC) vastavalt 1,1 korda, 1,9 korda ja 2,7 korda, võrreldes normaalse neerutalitlusega inimestega (CrCL > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Tsilastatiini AUC-d 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 Imipenem/Cilastatin Actavis'e ühekordse 250 mg/250 mg annuse intravenoosse manustamise järel olid imipeneemi ja tsilastatiini kõveraalsed pindalad vastavalt

3,7 ning 16,4 korda suuremad, võrreldes normaalse neerutalitlusega inimeste kõveraaluuste pindaladega. Pärast Imipenem/Cilastatin Actavis'e intravenoosset 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 pole 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 kõveraalune pindala ligikaudu 30% suurem kui täiskasvanutel, kes said 500 mg/500 mg-se annuse. Kui lastele manustati suurem annus imipeneemi/tsilastatiini, 25 mg/25 mg/kg, oli laste ekspositsioon 9% kõrgem kui 1000 mg/1000 mg annuse saanud täiskasvanutel.

#### Eakad

20 minuti jooksul intravenooselt manustatud Imipenem/Cilastatin Actavis'e 500 mg/500 mg üksikannuse farmakokineetika oli eakatel tervetel uuritavatel (vanuses 65...75 aastat ja oma ea kohta normaalse neerutalitlusega) kooskõlas kerge, annuse kohaldamist mittenoõudva neerukahjustusega patsientide puhul oodatavaga. Imipeneemi ja tsilastatiini keskmised poolväärtusajad plasmas olid vastavalt  $91 \pm 7,0$  minutit ja  $69 \pm 15$  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 piirub 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 *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud teratoloogiuuringutes 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 *Cynomolgus*-ahvidele manustati imipeneemi/tsilastatiinnaatriumi (ligikaudu 100 mg/100 mg/kg ööpäevas ehk ligikaudu 3 korda rohkem inimesele soovitatavast ööpäevasest intravenoosest 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.

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimit ei tohi segada laktaadilahustega.

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

## 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

### Pärast lahustamist:

Lahjendatud lahus tuleb kasutada koheselt. Lahuse ettevalmistamise ja infusiooni lõppemise vahele jääv ajavahemik ei tohi olla pikem kui 2 tundi.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Viaalid kuiva Imipenem/Cilastatin Actavis infusioonilahuse pulbriga: See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Valmislahust mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Imipenem/Cilastatin Actavis on saadaval värvitus klaasviaalis, tüüp III, mahuga 20 ml, suletud bromobutüülkummist korgiga, mille diameeter on 20 mm, viaali katab "flip-off" kate.

### Pakendi suurused:

1 x 500 mg viaal

10 x 500 mg viaal

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks.

### Infusioonilahuse valmistamine

Viaalide sisu tuleb suspendeerida ja üle viia sobivasse infusioonilahusesse, mille lõppmahuks peab saama 100 ml.

Soovitav on lisada viaali ligikaudu 10 ml sobivat infusioonilahust (vt lõik „Sobivus ja stabiilsus“).

Loksutada korralikult ja viia saadud suspensioon infusioonilahuse pakendisse.

### TÄHELEPANU: SUSPENSIOON EI OLE OTSESEKS KASUTAMISEKS INFUSIOONINA.

Korrata protseduuri veel 10 ml infusioonilahusega, et tagada viaali sisu täielik üleviimine infusioonilahusesse. Viige maht 100 ml-ni sama infusioonilahusega. Saadud segu tuleb loksutada kuni selginemiseni.

Ülalnimetatud protseduuride läbiviimise järgselt on nii imipeneemi kui tsilastatiini kontsentratsioon ligikaudu 5 mg/ml.

Valmislahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvuse muutuse suhtes. Pärast valmistamist on lahuse värvus värvitust kuni kollaseni. Lahuse värvuse erinevus nendes värvusepiirides ei mõjuta ravimi toimet.

#### Sobivus ja stabiilsus

Valmislahused tuleb kasutada kohe. Lahuse ettevalmistamise ja infusiooni lõppemise vahele jääv ajavahemik ei tohi olla pikem kui 2 tundi.

Impipenem/Cilastatin Actavis't võib lahustada süstevees või 0,9% naatriumkloriidi infusioonilahuses.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Island

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

695710

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.08.2010  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.06.2014

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015.