

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 500 mg/500 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 500 mg/500 mg, pulver till infusionsvätska, lösning

Varje injektionsflaska/flaska innehåller imipenemmonohydrat ekvivalent med 500 mg imipenem anhydrat och cilastatinatrium ekvivalent med 500 mg cilastatin.

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska/flaska innehåller natriumbikarbonat ekvivalent med ca 1,6 mEq natrium (ca 37,5 mg)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt eller ljusgult pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn som är 1 år eller äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- komplicerade intraabdominella infektioner
- svår pneumoni inklusive sjukhus- och ventilatorassocierad pneumoni
- intra- och post-partuminfektioner
- komplicerade urinvägsinfektioner
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i samband med eller misstänks vara associerad med någon av de infektioner som angivits ovan. Officiella riktlinjer avseende korrekt användning av antibiotika skall beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosrekommendationerna för Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi avser den mängd imipenem/cilastatin som ska administreras.

Dygnsdosen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ska baseras på typ av infektion, och ges i lika stora doser baserat på graden av mottaglighet hos de(n) isolerade patogenen(erna) och patientens njurfunktion (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och ungdomar

För patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance >90 ml/min) är den rekommenderade doseringen:

500 mg/500 mg var 6:e timme ELLER

1 000 mg/1 000 mg var 8:e ELLER var 6:e timme

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt för mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas behandling med 1 000 mg / 1 000 mg administrerat var 6:e timme.

En reduktion av dosen är nödvändig när:

kreatininclearance är ≤90 ml/min (se tabell 1)

Den maximala totala dygnsdosen ska inte överskrida 4 000 mg/4 000 mg per dag.

Patienter med nedsatt njurfunktion

För att fastställa den reducerade dosen för vuxna med nedsatt njurfunktion:

1. Den totala dygnsdosen (dvs 2 000/2 000, 3 000/3 000 eller 4 000/4 000 mg) som vanligtvis är lämplig för patienter med normal njurfunktion bör väljas.
2. Från tabell 1 väljs lämplig reducerad dosering med hänsyn till patientens kreatininclearance. Beträffande infusionstider se Administreringssätt.

Tabell 1:

Kreatinin-clearance (ml/min) är:	Om TOTAL DYGNSDOS är: 2000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 3000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 4000 mg/dag
≥90 (normal)	500 q6h	1000 q8h	1000 q6h
reducerad dos (mg) för patienter med nedsatt njurfunktion:			
<90 - ≥60	400 q6h	500 q6h	750 q8h
<60 - ≥30	300 q6h	500 q8h	500 q6h
<30 - ≥15	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Patienter med kreatininclearance <15 ml/min

Dessa patienter ska inte få Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi om inte hemodialys inleds inom 48 timmar.

Patienter som genomgår hemodialys

När man behandlar patienter med kreatininclearance ≤ 15 ml/min som genomgår dialys ska dosrekommendationen för patienter med kreatininclearance 15 till 29 ml/min användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin elimineras från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi efter hemodialys och med 12 timmars intervall räknat från slutet av hemodialyssessionen. Dialyspatienter, särskilt de med CNS-sjukdom i anamnesen, ska övervakas noga. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi endast när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt 4.4).

För närvarande är de data som finns otillräckliga för att göra några rekommendationer för användning av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi till patienter som genomgår peritonealdialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering rekommenderas för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre

Inga dosjusteringar behöver göras för äldre med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population ≥ 1 år gamla

För barn ≥ 1 år gamla är den rekommenderade dosen 15/15 eller 25/25 mg/kg/dos som administreras var 6:e timme.

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känliga bakteriarter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas att de ska behandlas med 25/25 mg/kg kroppsvikt givet var 6:e timme.

Pediatrik population <1 år gamla

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för barn som är yngre än 1 år.

Pediatrik population med nedsatt njurfunktion

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 2 mg/dl). Se avsnitt 4.4.

Administreringssätt

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ska beredas och spädas ytterligare före administrering (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6). Dos om ≤ 500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 20 till 30 minuter. Dos om >500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 40 till 60 minuter. Hos patienter som utvecklar illamående under infusionen bör infusionshastigheten sänkas.

För instruktioner om beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot något annat antibiotikum av karbapenemtyp
- Allvarlig överkänslighet (t ex anafylaktisk reaktion, allvarliga hudreaktioner) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t.ex. penicillin eller cefalosporin)

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid val av imipenem/cilastatin för behandling av en enskild patient bör man värdera lämpligheten av att använda ett antibiotikum av karbapenemtyp utifrån faktorer som hur allvarlig infektionen är, förekomsten av resistens mot andra lämpliga antibiotika och risken att selektera fram karbapenem-resistenta bakterier.

Överkänslighet

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighets- (anafylaktiska) reaktioner har rapporterats hos patienter behandlade med betalaktamer. Dessa reaktioner uppträder främst hos individer med känslighet för multipla allergener i anamnesen. Innan behandling med Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi påbörjas bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot karbapenemer, penicillin, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras (se avsnitt 4.3). Om en allergisk reaktion mot Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi uppträder bör behandlingen omedelbart avbrytas. **Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akutbehandling.**

Lever

Leverfunktionen bör följas noggrant under behandling med imipenem/cilastatin på grund av risken för levertoxicitet (såsom förhöjda transaminaser, leversvikt och fulminant hepatit).

Vid användning till patienter med leversjukdom: patienter med existerande leverbesvär bör följas med avseende på leverfunktion under behandling med imipenem/cilastatin. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Ett positivt provsvar vid direkt eller indirekt Coombs test kan påvisas under behandling med imipenem/cilastatin.

Antibakteriellt spektrum

Antibakteriellt spektrum för imipenem/cilastatin bör beaktas särskilt vid livshotande tillstånd innan man påbörjar en empirisk behandling. Dessutom bör försiktighet iakttas på grund av den begränsade känsligheten mot imipenem/cilastatin hos specifika patogener som sätts i samband med t ex bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner. Användning av imipenem/cilastatin är inte lämpligt vid behandling av dessa typer av infektioner såvida det inte redan är dokumenterat och känt att patogenen är känslig eller det finns mycket stark misstanke att de mest

sannolika patogenerna skulle vara lämpliga att behandla. Samtidig användning av ett lämpligt anti-MRSA-medel kan vara indicerat när MRSA-infektioner misstänks eller konstaterats ingå i de godkända indikationerna. Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat när *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner misstänks eller har konstaterats ingå i de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Interaktion med valproinsyra

Samtidig användning av imipenem/cilastatin och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Clostridium difficile

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med imipenem/cilastatin och med nästan alla andra antibiotika och svårighetsgraden kan variera från lätt till livshotande. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré under eller efter användning av imipenem/cilastatin (se avsnitt 4.8). Avbrytande av behandling med imipenem/cilastatin och administrering av specifik behandling av *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Meningit

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi rekommenderas inte för behandling av meningit.

Nedsatt njurfunktion

Imipenem-cilastatin ansamlas hos patienter med nedsatt njurfunktion. CNS-biverkningar kan inträffa om dosen inte anpassas till njurfunktionen, se avsnitt 4.2 och underrubriken "Centrala nervsystemet (CNS)" i detta avsnitt.

Centrala nervsystemet (CNS)

CNS biverkningar såsom myoklonisk aktivitet, förvirringstillstånd eller krampanfall har rapporterats, särskilt när de rekommenderade doserna baserade på njurfunktion och kroppsvikt har överskridits. Dessa erfarenheter har oftast rapporterats hos patienter med CNS-sjukdomar (t ex hjärnskador eller krampanfall i anamnesen) och/eller nedsatt njurfunktion hos vilka ackumulering av de administrerade läkemedlen kan förekomma. Det rekommenderade dosschemat ska därför följas noga och detta gäller särskilt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2). Antikonvulsiv behandling ska fortsättas hos patienter för vilka tillstånd med krampanfall tidigare konstaterats.

Särskild uppmärksamhet ska iakttas mot neurologiska symtom eller konvulsioner hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall eller på samtidig behandling med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfallen.

Om fokal tremor, muskelryckningar eller krampanfall uppträder ska patienter utredas neurologiskt och sättas in på antikonvulsiv behandling om sådan inte redan är insatt. Om CNS-symtom fortsätter ska dosen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi minskas eller behandlingen avslutas.

Patienter med kreatininclearance ≤ 15 ml/min ska inte få Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi om inte hemodialys inleds inom 48 timmar. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas endast Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera användning av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi till barn som är yngre än 1 år eller barn med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >2 mg/dl). Se även Centrala nervsystemet (CNS) ovan.

Detta läkemedel innehåller 37,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciclovir och Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om inte den potentiella nyttan överväger riskerna.

Samtidig administrering av karbapenemer och valproinsyra har rapporterats kunna sänka valproinsyranivåerna under det terapeutiska intervallet. De sänkta valproinsyranivåerna kan leda till otillräcklig anfallskontroll. Samtidig användning av imipenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas därför inte. Alternativ antibakteriell eller antikonvulsiv behandling bör övervägas (se avsnitt 4.4).

Orala antikoagulantia

Administrering av antibiotika tillsammans med warfarin kan öka dess antikoagulerande effekter.

Det har förekommit många rapporter om öknings av de antikoagulerande effekterna av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och allmäntillstånd hos patienten så att antibiotikas roll vid ökningen i INR (internationellt normaliserad kvot) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR ska kontrolleras ofta under och strax efter administreringen av antibiotika då det ges samtidigt med ett oralt antikoagulantia.

Samtidig administrering av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi och probenecid resulterade i minimala öknings av plasmanivåer och halveringstid i plasma för imipenem. Mängden aktivt (icke-metaboliserat) imipenem som återfanns i urinen minskade till cirka 60% av den givna dosen när Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi administrerades tillsammans med probenecid. Samtidig administrering av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi och probenecid fördubblade plasmanivån och halveringstiden för cilastatin men hade ingen effekt på den mängd cilastatin som återfanns i urin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det saknas tillräckliga och välkontrollerade studier avseende användning av imipenem/cilastatin hos gravida kvinnor.

Studier på dräktiga apor har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd.

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning:

Imipenem och cilastatin passerar över i modersmjölk i små mängder. Ingen av substanserna absorberas i någon högre grad vid oral administrering. Det är därför inte troligt att det ammade spädbarnet kommer att exponeras för signifikanta mängder. Om användningen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi anses vara nödvändig ska nyttan med amning för barnet vägas mot de möjliga riskerna för barnet.

Fertilitet

Det saknas tillgängliga data avseende eventuella effekter på fertilitet hos män och kvinnor vid behandling med imipenem/cilastatin.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har genomförts avseende effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Det förekommer dock biverkningar (som hallucinationer, yrsel, somnolens och vertigo) för detta läkemedlet och som kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

I kliniska studier inkluderande 1 723 patienter som behandlades med intravenöst imipenem/cilastatin var de mest frekvent rapporterade systemiska biverkningarna, som åtminstone möjligen kunde sättas i samband med behandlingen, illamående (2,0%), diarré (1,8%), kräkningar (1,5%), hudutslag (0,9%), feber (0,5%), hypotoni (0,4 %), krampanfall (0,4 %) (se avsnitt 4.4), yrsel (0,3%), pruritus (0,3%), nässelfeber (0,2%), somnolens (0,2%). De mest frekvent rapporterade lokala biverkningarna var flebit/tromboflebit (3,1%), smärta vid injektionsstället (0,7%), erytem vid injektionsstället (0,4%) och veninduration (0,2%). Rapporter om förhöjda serumtransaminaser och alkaliska fosfataser var också vanliga. Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller genom erfarenheter efter att läkemedlet blivit tillgängligt på marknaden.

Alla biverkningar anges efter systemorganklass och delas in i följande frekvensintervall: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit, candidiasis
	Mycket sällsynta	gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofili
	Mindre vanlig	Pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, trombocytos

	Sällsynta	agranulocytos
	Mycket sällsynta	Hemolytisk anemi, benmärgsdepression
Immunsystemet	sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Psykiska störningar inklusive hallucinationer och förvirringstillstånd
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Krampanfall, myoklonisk aktivitet, yrsel, somnolens
	sällsynta	Encefalopati, parestesi, fokal tremor, smakförändringar
	Mycket sällsynta	Förvärrad myastenia gravis, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Agitation, dyskinesi
Öron och balansorgan	Sällsynta	hörselnedsättning
Hjärtat	Mycket sällsynta	Cyanos, takykardi, palpitationer
Blodkärl	Vanliga	tromboflebit
	Mindre vanliga	hypotoni
	Mycket sällsynta	rodnad
Andningsbesvär, bröstkorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Dyspné, hyperventilation, faryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående. Läkemedelsrelaterat illamående och/eller kräkningar verkar förekomma mer frekvent hos patienter med granulocytopeni jämfört med patienter som inte har granulocytopeni och som behandlas med imipenem/cilastatin
	Sällsynta	Missfärgning av tänder och/eller tunga
	Mycket sällsynta	Hemorragisk kolit, buksmärta, halsbränna, glossit, tungpapillhypertrofi, ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leversvikt, hepatit
	Mycket sällsynta	Fulminant hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag (t ex exantematösa)
	Mindre vanliga	Nässelfeber, pruritus
	Sällsynta	Toxisk epidermal

		nekrolys, angioödem, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiformae, exfoliativ dermatit
	Mycket sällsynta	Hyperhidros, förändringar i hudens struktur
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Polyartralgi, thorakal ryggradssmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urin (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri). Imipenems/Cilastatins roll vid påverkan av njurfunktionen är dvår att bedöma, eftersom faktorer som predisponerar för prerenal azotemi eller nedsatt njurfunktion ofta förekommit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Pruritus vulvae
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Feber, lokal smärta och induration vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället
	Mycket sällsynta	Obehag från bröstet, asteni/svaghet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda serumtransaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i serum
	Mindre vanliga	Positivt provsvar vid direkt Coombs test, förlängd protrombintid, minskat hemoglobin, förhöjt serumbilirubin, förhöjt serumkreatinin, förhöjt ureakväve i blod

Pediatrisk population (≥ 3 månader gamla)

I studier på 178 barn ≥ 3 månader gamla var de rapporterade biverkningarna i överensstämmelse med vad som rapporterats för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta/risikförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

4.9 Överdosing

Symtom som kan uppträda vid överdosing överensstämmer med biverkningsprofilen. De kan utgöras av krampanfall, förvirring, tremor, illamående, kräkningar, hypotoni, bradykardi. Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling av överdos med Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Imipenem-cilastatin natrium är hemodialyserbart. Nyttan av detta förfarande vid en överdos är emellertid okänd.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk, karbapenemer, ATC-kod: J01D H51

Verkningsmekanism

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi består av två substanser: imipenem och cilastatin natrium i viktförhållandet 1:1.

Imipenem, som även benämns N-formimidoyl Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ycin, är ett semi-syntetiskt derivat av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ycin, modersubstansen produceras av den filamentösa bakterien *Streptomyces cattleya*. Imipenem utövar sin bakteriedödande aktivitet genom att hämma bakteriens cellväggsyntes i grampositiva och gramnegativa bakterier genom bindning till penicillin-bindande proteiner (PBP).

Cilastatin natrium är en kompetitiv, reversibel och specifik hämmare av dehydropeptidas-I, det renala enzym som metaboliserar och inaktiverar imipenem. Det saknar egen antibakteriell aktivitet och påverkar inte imipenems antibakteriella aktivitet.

Samband mellan farmakokinetik/farmakodynamik (PK/PD)

I likhet med andra betalaktamantibiotika har det visats att effekten bäst korrelerar med den tid som imipenemkoncentrationer överstiger MIC ($T > MIC$).

Resistensmekanismer

Resistens mot imipenem kan bero på följande:

- Minskad permeabilitet i det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner)
- Imipenem kan aktivt avlägsnas från cellen med en effluxpump
- Reducerad affinitet till PBPer för imipenem
- Imipenem är stabilt mot hydrolys från de flesta betalaktamaser, inkluderande penicillinaser och cefalosporinaser som bildats av grampositiva och gramnegativa bakterier med undantag för relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaser. Arter som är resistent mot andra

karbapenemer uppvisar i allmänhet resistens även mot imipenem. Med avseende på imipenems verkningsmekanism så förekommer ingen korsresistens mellan imipenem och andra antibiotikagrupper såsom kinoloner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner.

Brytpunkter

MIC-brytpunkter enligt EUCAST (v 1.1 2010-04-27) för imipenem för att skilja känsliga patogener (S) från resistenta patogener (R) är följande:

- *Enterobacteriaceae*¹: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S $\leq$ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Stafylococcus* spp.³: Härlett från cefoxitinkänslighet
- *Enterococcus* spp.: S $\leq$ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Betalaktamkänslighet för de betahemolytiska streptokock-grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Andra streptokocker⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Det finns inte tillräckliga bevis för att behandling med imipenem mot *Neisseria gonorrhoeae* är lämplig.
- Grampositiva anaerober: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegativa anaerober: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Icke-artrelaterade brytpunkter⁵: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l

¹ *Proteus*- och *Morganella*arter anses vara mindre lämpliga för behandling med imipenem.

² Brytpunkterna för *Pseudomonas* relaterar till frekvent högdosterapi (1 g var 6:e timme).

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer är grundad på cefoxitinkänsligheten.

- ⁴ Arter med MIC-värden över brytpunkten för känslighet är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på något sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolaten skickas till ett referenslaboratorium. Till dess bevis föreligger avseende klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande brytpunkten ska de rapporteras som resistenta.
- ⁵ Icke-artrelaterade brytpunkter har bestämts huvudsakligen baserat på PK/PD-data och är oberoende av MIC-distributioner av specifika arter. De ska endast användas för arter som inte nämns i översikten över de artrelaterade brytpunkterna eller i fotnoterna.

Mikrobiell känslighet

Prevalensen av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för vissa arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av allvarliga infektioner. Vid behov bör expertråd inhämtas när den lokala resistensförekomsten är sådan att nyttan med ett medel vid åtminstone några typer av infektioner är diskutabel.

Vanligtvis känsliga arter:
Grampositiva aerobes:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillinskänslig)*
<i>Staphylococcus koagulasnegativ</i> (Meticillinkänslig)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> gruppen
Gramnegativa aerobes:
<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>
Grampositiva anaerobes:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gramnegativa anaerobes:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> gruppen
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.

<i>Veillonella</i> spp.

* Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistent mot imipenem/cilastatin.

** EUCAST icke-artrelaterad brytpunkt används.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imipenem

Absorption

Hos friska frivilliga resulterade intravenös infusion av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi under 20 minuter i maximala plasmakoncentrationer av imipenem i intervallen 12 till 20 µg/ml vid doser om 250 mg/250 mg, 21 till 58 µg/ml vid doser om 500 mg/500 mg och 41 till 83 µg/ml vid doser om 1 000 mg/1 000 mg. Medelvärde för de maximala plasmakoncentrationsnivåerna av imipenem efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 17, 39 respektive 66 µg/ml. Vid dessa doser sjunker plasmanivåerna av imipenem till under 1 µg/ml eller mindre på fyra till sex timmar.

Distribution

Bindningsgraden för imipenem till humana serumproteiner är cirka 20 %.

Biotransformering

När imipenem administreras ensamt metaboliseras det i njurarna av dehydropeptidas-I. Individuella skillnader i den mängd som återfanns i urin varierade från 5 till 40 %, i genomsnitt återfanns 15-20% i flera studier.

Cilastatin är en specifik dehydropeptidas-I enzymhämmare och hämmar effektivt metabolismen av imipenem så att samtidig administrering av imipenem och cilastatin möjliggör att terapeutiska antibakteriella nivåer av imipenem uppnås i både urin och plasma.

Eliminering

Halveringstiden för imipenem i plasma var en timme. Cirka 70 % av den administrerade antibiotikamängden återfanns oförändrat i urinen inom tio timmar och ingen ytterligare urinutsöndring av imipenem kunde detekteras. Urinkoncentrationer av imipenem översteg 10 µg/ml i upp till åtta timmar efter en 500 mg/500 mg dos av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Återstoden av den administrerade dosen återfanns i urinen som antibakteriellt inaktiva metaboliter och eliminering via feces av imipenem var i stort sett obefintlig.

Ingen ackumulering av imipenem i plasma eller urin har observerats vid dosregimer med Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi som administrerats så ofta som var sjätte timme hos patienter med normal njurfunktion.

Cilastatin

Absorption

Peak-nivåerna i plasma av cilastatin efter en 20-minuters intravenös infusion av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi sträckte sig från 21 till 26 µg/ml för doser på 250 mg/250 mg, från 21 till 55 µg/ml för doser på 500 mg/500 mg och från 56 till 88 µg/ml för doser på 1 000 mg/1 000 mg. Genomsnittliga peak-nivåer i plasma av cilastatin

efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 22, 42, respektive 72 µg/ml.

Distribution

Bindningsgraden för cilastatin till humana serumproteiner är cirka 40 %.

Biotransformering och eliminering

Halveringstiden för cilastatin i plasma är cirka en timme. Cirka 70-80 % av cilastatindosen återfanns oförändrad i urinen som cilastatin inom 10 timmar efter administreringen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Inget ytterligare cilastatin förekom senare i urinen. Cirka 10 % återfanns som N-acetylmetsabolit, som har hämmande aktivitet mot dehydropeptidas jämförbar med cilastatins. Aktiviteten av dehydropeptidas-I i njuren återgick till normala nivåer kort efter eliminering av cilastatin från blodet.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Njurinsufficiens

Efter en singeldos 250 mg/250 mg intravenöst av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ökade AUC (ytan under kurvan) för imipenem 1,1-falt, 1,9-falt respektive 2,7-falt hos personer med lätt (kreatininclearance (CrCl) 50-80 ml/min/1,73 m²), måttlig (CrCl 30- <50 ml/min/1,73 m²), och kraftig (CrCl <30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning jämfört med personer med normal njurfunktion (CrCl >80 ml/min/1,73 m²), och AUCs för cilastatin ökade 1,6-falt, 2,0-falt respektive 6,2-falt hos personer med lätt, måttlig och kraftig njurfunktionsnedsättning jämfört med normal njurfunktion. Efter en singeldos om 250 mg/250 mg intravenöst av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi som gavs 24 timmar efter hemodialys var AUCs för imipenem och cilastatin 3,7-falt respektive 16,4-falt högre jämfört med hos personer med normal njurfunktion. Mängd som återfanns urin, njurclearance och plasmaclearance för imipenem och cilastatin minskar vid försämrad njurfunktion efter intravenös administrering av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Dosjustering är nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverinsufficiens

Farmakokinetiken för imipenem hos patienter med leverinsufficiens har inte fastställts. På grund av den begränsade levermetabolismen av imipenem förväntas dess farmakokinetik inte påverkas av nedsatt leverfunktion. Ingen dosjustering rekommenderas därför för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pedriatisk population

Genomsnittlig clearance (CL) och distributionsvolym (Vdss) för imipenem var cirka 45 % högre hos barn (3 månader till 14 år) jämfört med vuxna. AUC för imipenem efter administrering av imipenem/cilastatin 15 mg/15 mg per kg kroppsvikt till barn var cirka 30 % högre än exponeringen för vuxna som fick en dos om 500 mg/500 mg. Vid den högre dosen var exponeringen efter administrering av imipenem/cilastatin 25 mg/25 mg/kg till barn 9 % högre jämfört med exponeringen för vuxna som fick en dos om 1 000 mg/1 000 mg.

Äldre

Hos äldre friska frivilliga försökspersoner (65 till 75 år med för sin ålder normal njurfunktion) var farmakokinetiken efter en singeldos av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 500 mg/500 mg som administrerades intravenöst under 20 minuter i överensstämmelse med vad som förväntades hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion för vilka dosjustering inte anses nödvändig. Den genomsnittliga halveringstiden för imipenem och cilastatin i plasma var $91 \pm 7,0$ minuter respektive 69 ± 15 minuter. Upprepad dosering har ingen effekt på farmakokinetiken för vare sig imipenem eller cilastatin och ingen ackumulering av imipenem/cilastatin sågs (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på toxicitetsstudier med upprepade dosering och genotoxicitetsstudier.

Djurstudier visade att den toxicitet som orsakades av imipenem, givet som enda substans, begränsades till njuren. Samtidig administrering av cilastatin med imipenem i förhållandet 1:1 förhindrade de nefrotoxiska effekterna av imipenem hos kanin och apa. Tillgängliga bevis antyder att cilastatin förhindrar nefrotoxiciteten genom att förhindra imipenem från att ta sig in i de tubulära cellerna.

I en teratologisk studie fick dräktiga cynomolgusapor imipenem-cilastatin natrium i doser om 40 mg/40 mg/kg/dag (intravenös bolusinjektion) som resulterade i toxicitet hos moderdjuret inklusive kräkningar, aptitlöshet, minskad kroppsvikt, diarré, missfall och i några fall död. När doser av imipenem-cilastatin natrium (cirka 100 mg/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gånger den vanliga terapeutiska intravenösa dosen) administrerades till dräktiga cynomolgusapor med en infusionshastighet som liknar den vid klinisk användning förekom hos moderdjuret minimal intolerans (tillfälliga kräkningar), inga dödsfall, inga bevis för teratogenicitet men däremot en ökning av antalet embryoförluster jämfört med kontrollgrupper (se avsnitt 4.6).

Långtidsstudier på djur för att utvärdera möjliga carcinogena effekter av imipenem-cilastatin har inte utförts.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är kemiskt inkompatibelt med laktat och ska inte lösas upp med vätskor som innehåller laktat. Det kan emellertid administreras via en intravenös infart genom vilken en laktatlösning infunderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som omnämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Rekonstituerad lösning: Rekonstituerade/spädda lösningar ska användas omedelbart.

Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

För förvaringsanvisningar efter beredning av läkemedlet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 500 mg/500 mg, pulver till injektionsvätska, lösning

Typ: Ofärgad injektionsflaska av typ III-glas, 20 ml volym, försluten med en 20 mm brombutylgummiprop och täckt med en aluminiumkapsel med "flip-off" och ofärgad glasflaska typ II, 100 ml volym, försluten med en 32 mm brombutylgummiprop och täckt med en aluminiumkapsel med "flip-off".

Innehåll: Varje förpackning innehåller: 10 injektionsflaskor à 20 ml och 10 flaskor à 100 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning:

Innehållet i en injektionsflaska måste överföras till 100 ml lämplig infusionslösning (se avsnitt 6.2 och 6.3): 0,9 % natriumklorid. I undantagsfall då 0,9 % natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 5 % glukos användas istället.

Förslagsvis kan cirka 10 ml av infusionslösningen tillsättas till injektionsflaskan.

Skaka noga och överför den bildade blandningen till behållaren med infusionslösning.

VARNING: BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

För att vara säker på att injektionsflaskans hela innehåll har överförts till infusionslösningen upprepas detta förfarande ytterligare en gång. Den erhållna blandningen ska omskakas tills den klarnar.

Koncentrationen av både imipenem och cilastatin i den enligt ovan beredda lösningen är cirka 5 mg/ml.

Färgvariationer, från färglös till gul, påverkar inte produktens styrka.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt lokala anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
Uppsala

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

26382

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT
GODKÄNNANDE**

2009-10-09/2013-11-07

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-07-28