

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Imipenem/Cilastatin Noridem 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenem och cilastatinatrium motsvarande 500 mg cilastatin.

Hjälpämne med känd effekt

Cirka 1,6 mmol (37,6 mg) natrium/1 injektionsflaska

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till ljusgult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imipenem/Cilastatin Noridem är avsett för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn från 1 års ålder (se avsnitt 4.4 och 5.1):

- komplicerade intraabdominella infektioner
- svår lunginflammation, inklusive sjukhus- och ventilatorassocierad pneumoni
- intra- och postpartuminfektioner
- komplicerade urinvägsinfektioner
- komplicerade hud- och mjukdelsinfektioner

Imipenem/Cilastatin Noridem 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 anges ovan.

Officiella riktlinjer avseende korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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

Dygnsdosen av imipenem/cilastatin ska baseras på typen av infektion och ges i lika stora doser baserat på en bedömning av graden av känslighet hos 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 timme 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 överstiga 4 000 mg/4 000 mg per dag.

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

Kreatininclearance (ml/min) är:	Om TOTAL DYGNSDOS är: 2 000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 3 000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 4 000 mg/dag
≥ 90 (normal)	500 var 6:e timme	1 000 var 8:e timme	1 000 var 6:e timme
reducerad dos (mg) för patienter med nedsatt njurfunktion:			
$< 90 - \geq 60$	400 var 6:e timme	500 var 6:e timme	750 var 8:e timme
$< 60 - \geq 30$	300 var 6:e timme	500 var 8:e timme	500 var 6:e timme
$< 30 - \geq 15$	200 var 6:e timme	500 var 12:e timme	500 var 12:e timme

Patienter med kreatininclearance < 15 ml/min

Dessa patienter ska inte få Imipenem/Cilastatin Noridem 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 på 15 till 29 ml/min användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin elimineras från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Imipenem/Cilastatin Noridem 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 Noridem endast när nyttan överväger den potentiella risken för krampfall (se avsnitt 4.4).

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre population

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

Pediatrik population ≥ 1 år

För barn ≥ 1 år 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 känsliga bakteriearter (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

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för barn under 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

För instruktioner om beredning och spädning av läkemedlet 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.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Överkänslighet mot något annat antibiotikum av karbapenemtyp.

Allvarlig överkänslighet (t.ex. anafylaktisk reaktion, allvarlig hudreaktion) mot någon annan typ av betalaktamantibiotikum (t.ex. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänt

Vid val av Imipenem/Cilastatin Noridem 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 karbapenemresistenta 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 Noridem påbörjas bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot karbapenemer, penicilliner, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras (se avsnitt 4.3). Om en allergisk reaktion mot Imipenem/Cilastatin Noridem uppträder ska 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 iaktas 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 lämplig för 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 (avsnitt 4.1).

Interaktion med valproinsyra

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

Clostridioides difficile

Antibiotikaassocierad kolit och pseudomembranös kolit har rapporterats med imipenem/cilastatin och med nästan alla andra antibiotika och svårighetsgraden kan variera från lindrig till livshotande. Det är viktigt att beakta 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 *Clostridioides difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Meningit

Imipenem/Cilastatin Noridem rekommenderas inte för behandling av meningit.

Nedsatt njurfunktion

Imipenem-cilastatin ackumuleras hos patienter med nedsatt njurfunktion. CNS-biverkningar kan uppträda om dosen inte justeras i förhållande till njurfunktionen, se avsnitt 4.2 och 4.4 "Centrala nervsystemet" i detta avsnitt.

Centrala nervsystemet

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 har konstaterats.

Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt neurologiska symtom eller kramper hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall, eller vid 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 kvarstår ska dosen av Imipenem/Cilastatin Noridem minskas eller behandlingen avbrytas.

Patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min ska inte få Imipenem/Cilastatin Noridem om inte hemodialys inleds inom 48 timmar. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas Imipenem/Cilastatin Noridem endast 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 Noridem till barn under 1 år eller barn med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >2 mg/dl). Se även Centrala nervsystemet ovan.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 37,6 mg (1,6 mmol) natrium (huvudingrediensen i kok-/bordssalt) i varje dos om 500 mg. Detta motsvarar 1,9 % av det högsta rekommenderade dagliga intaget av natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciclovir och Imipenem/Cilastatin Noridem. Dessa läkemedel bör 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 ökningar av de antikoagulerande effekterna av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt får antibiotika. Risken kan variera beroende på den underliggande infektionen, ålder och allmäntillstånd hos patienten, så att antibiotikas roll vid ökningen av INR (internationell normaliserad kvot) är svår att bedöma. Det rekommenderas att INR övervakas ofta under och strax efter administreringen av antibiotika då det ges samtidigt med ett oralt antikoagulantium.

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts 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 Noridem ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan uppväger 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 Noridem 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 svindel) för detta läkemedel 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 %), utslag (0,9 %), feber (0,5 %), hypotoni (0,4 %), kramper (0,4 %) (se avsnitt 4.4), yrsel (0,3 %), klåda (0,3 %), nässelfeber (0,2 %), somnolens (0,2 %). På liknande sätt var de mest frekvent rapporterade lokala biverkningarna 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 ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1\,000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystem	Frekvens	Händelse
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit, candidiasis
	Mycket sällsynta	Gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofili
	Mindre vanliga	Pancytopeni, neutropeni, leukopeni, trombocytopeni, trombocytos
	Sällsynta	Agranulocytos
	Mycket sällsynta	Hemolytisk anemi, benmärgsdepression
Immunsystemet	Sällsynta	Anafylaktiska reaktioner
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Psykiska störningar inklusive hallucinationer och förvirringstillstånd

Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Kramper, myoklonisk aktivitet, yrsel, trötthet
	Sällsynta	Encefalopati, parestesi, fokal tremor, smakförvrängning
	Mycket sällsynta	Förvärrad myastenia gravis, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Agitation, dyskinesi
Öron och balansorgan	Sällsynta	Hörselnedsättning
	Mycket sällsynta	Yrsel, tinnitus
Hjärtat	Mycket sällsynta	Cyanos, takykardi, hjärtklappning
Blodkärl	Vanliga	Tromboflebit
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	Dyspné, hyperventilering, smärta i svalget
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående Läkemedelsrelaterat illamående och/eller kräkningar verkar förekomma oftare hos patienter med granulocytopeni än hos patienter som inte har granulocytopeni som behandlas med Imipenem/Cilastatin Noridem
	Sällsynta	Missfärgning av tänder och/eller tunga
	Mycket sällsynta	Hemorragisk kolit, buksmärtor, halsbränna, glossit, tungpapillhypertrofi, ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leversvikt, hepatit
	Mycket sällsynta	Fulminant hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag (t.ex. exantematösa)
	Mindre vanliga	Nässelutslag, klåda
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, angioödem, Stevens-Johnson syndrom, erytema multiforme, exfoliativ dermatit
	Mycket sällsynta	Hyperhidros, förändringar i hudens struktur
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Polyartralgi, smärta i brösttryggen
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urinen (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri) Imipenem/Cilastatin Noridem roll vid påverkan av njurfunktionen är svår att bedöma, eftersom faktorer som predisponerar för prerenal azotemi eller nedsatt njurfunktion ofta förekommit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Vulvklåda
	Mindre vanliga	Feber, lokal smärta och induration vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Obehag från bröstet, asteni/svaghet
Undersökningar och provtagningar	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 blodurea

Pediatrisk population (≥3 månaders ålder)

I studier på 178 barn ≥3 månader 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-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom som kan uppträda vid överdosering 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 Noridem. Imipenem-cilastatinatrium 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: J01DH51.

Verkningsmekanism

Imipenem/Cilastatin Noridem består av två substanser: imipenem och cilastatinatrium i viktförhållandet 1:1.

Imipenem, som även benämns N-formimidoyltienamycin, är ett semisyntetiskt derivat av tienamycin, 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).

Cilastatinatrium 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.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande (PK/PD)

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

Resistensmekanism

Resistens mot imipenem kan bero på följande:

- Minskad permeabilitet i det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner)
- Minskad affinitet till PBP:er för imipenem
- Imipenem är stabilt mot hydrolys från de flesta betalaktamaser, inklusive penicillinaser och cefalosporinaser som bildats av grampositiva och gramnegativa bakterier, med undantag för relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaser. Arter som är resistenta 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 för imipenem för att separera känsliga (S) patogener från resistenta (R) patogener är följande (v. 14.0, giltig från 2024-01-01):
- *Enterobacterales* (utom *Morganellaceae*): S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Enterobacterales*¹ (*Morganellaceae*): S $\leq$ 0,001 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Pseudomonas* spp.: S $\leq$ 0,001 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Staphylococcus* spp.²: Härlett från cefoxitinkänsligheten
- *Enterococcus* spp.: S $\leq$ 0,001 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Känslighet för karbapenemer i streptokockgrupperna A, B, C och G, härlett från bensylpenicillinkänsligheten
- *Streptococcus pneumoniae*: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Viridansgruppen* av streptokocker: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l. Ej vid hjärnhinneinflammation (meropenem är det enda karbapenem som används vid hjärnhinneinflammation).
- *Moraxella catarrhalis*³: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Otillräckliga bevis.
- *Neisseria meningitidis*: Brytpunkter för allvarliga systemiska N. meningitidis-infektioner (hjärnhinneinflammation med eller utan sepsis) har endast fastställts för meropenem.
- *Bacteroides* spp.: S $\leq$ 1 mg/l, R $>$ 1 mg/l
- *Prevotella* spp.⁴: S $\leq$ 0,125 mg/l, R $>$ 0,125 mg/l
- *Fusobacterium necrophorum*⁴: S $\leq$ 0,125 mg/l, R $>$ 0,125 mg/l
- *Clostridium perfringens*⁴: S $\leq$ 0,5 mg/l, R $>$ 0,5 mg/l
- *Cutibacterium acnes*⁴: S $\leq$ 0,3 mg/l, R $>$ 0,3 mg/l
- *Bacillus* spp.: S $\leq$ 0,5 mg/l, R $>$ 0,5 mg/l
- *Burkholderia pseudomallei*: S $\leq$ 2 mg/l, R $>$ 2 mg/l

¹ Den inneboende låga aktiviteten hos imipenem mot *Morganella morganii*, *Proteus* spp. och *Providencia* spp. kräver högre exponering av imipenem.

² Stafylokockers känslighet för karbapenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.

³ Resistenta isolat är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på något sådant isolat måste bekräftas och isolaten skickas till ett referenslaboratorium.

⁴ Isolat känsliga för bensylpenicillin kan rapporteras som känsliga för alla betalaktamantibiotika med brytpunkter (inklusive dem med anmärkning) utan ytterligare testning. Isolat som är resistenta mot bensylpenicillin bör testas för känslighet för enskilda ämnen.

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> (meticillinkänslig)*
Koagulasnegativa stafylokocker (meticillinkänsliga)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
Viridansgruppen av streptokocker
Gramnegativa aerobes:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i> (tidigare <i>Enterobacter aerogenes</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.
Arter för vilka förvärd resistens kan utgöra ett problem:
Gramnegativa aerobes:
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> -komplex
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Arter med nedärvd resistens:
Grampositiva aerobes:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativa aerobes:
Vissa stammar i <i>Burkholderia cepacia</i> -komplex
<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (tidigare <i>Xanthomonas maltophilia</i> , tidigare <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Övriga:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureoplasma urealyticum</i>

* Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot imipenem/cilastatin.

**** EUCAST icke-artrelaterad brytpunkt används.**

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Imipenem

Absorption

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

Distribution

Bindningsgraden för imipenem till humana serumproteiner är cirka 20 %.

Metabolism

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 hämmare av enzymet dehydropeptidas-I 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 1 timme. Cirka 70 % av den administrerade antibiotikamängden återfanns oförändrat i urinen inom tio timmar och ingen ytterligare urinutsöndring av imipenem kunde detekteras. Urinkonzentrationer av imipenem översteg 10 mikrogram/ml i upp till åtta timmar efter en 500 mg/500 mg dos av Imipenem/Cilastatin Noridem. 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 Noridem som administrerats så ofta som var sjätte timme hos patienter med normal njurfunktion.

Cilastatin

Absorption

Maximala plasmanivåer av cilastatin, efter en 20 minuters intravenös infusion av Imipenem/Cilastatin Noridem varierade från 21 till 26 mikrogram/ml för doser på 250 mg/250 mg, från 21 till 55 mikrogram/ml för doser på 500 mg/500 mg och från 56 till 88 mikrogram/ml för doser på 1 000 mg/1 000 mg. De genomsnittliga maximala plasmanivåerna av cilastatin efter doserna 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 22, 42 respektive 72 mikrogram/ml.

Distribution

Bindningsgraden för cilastatin till humana serumproteiner är cirka 40 %.

Metabolism 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 Noridem. Inget ytterligare cilastatin förekom senare i urinen. Cirka 10 % återfanns som N-acetylmetabolit, 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 patientgrupper

Njurinsufficiens

Efter en intravenös engångsdos på 250 mg/250 mg av Imipenem/Cilastatin Noridem ökade AUC (ytan under kurvan) för imipenem 1,1-falt, 1,9-falt och 2,7-falt hos personer med lindrig (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 normal njurfunktion (CrCL >80 ml/min/1,73 m²). AUC för cilastatin ökade 1,6-falt, 2,0-falt och 6,2-falt hos personer med lindring, måttlig respektive svår njurfunktionsnedsättning jämfört med normal njurfunktion. Efter en intravenös engångsdos på 250mg/250mg av Imipenem/Cilastatin Noridem som gavs 24 timmar efter hemodialys var AUC för imipenem och cilastatin 3,7-falt respektive 16,4-falt högre jämfört med hos personer med normal njurfunktion. Mängd som återfanns i urin, njurclearance och plasmaclearance för imipenem och cilastatin minskar vid försämrad njurfunktion efter intravenös administrering av Imipenem/Cilastatin Noridem. Dosjustering är nödvändig 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. Därför rekommenderas ingen dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrisk population

Genomsnittlig clearance (CL) och distributionsvolym (V_{dss}) för imipenem var cirka 45 % högre hos barn (3 månader till 14 år) jämfört med vuxna. AUC för imipenem efter administrering av imipenem/cilastatin 15/15 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 25/25 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 engångsdos av Imipenem/Cilastatin Noridem administrerad intravenöst under 20 minuter i överensstämmelse med vad som förväntades hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion för vilka dosjustering inte anses nödvändig. Den genomsnittliga plasmahalveringstiden för imipenem och cilastatin var 91 ± 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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet och genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier visade att toxiciteten av imipenem, givet som enda substans, begränsades till njuren. Samtidig administrering av cilastatin och 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 att imipenem tar sig in i de tubulära cellerna.

I en teratologisk studie fick dräktiga cynomolgusapor imipenem-cilastatinnatrium i doser om 40/40 mg/kg/dag (intravenös bolusinjektion) som resulterade i toxicitet hos moderdjuret inklusive kräkningar, aptitlöshet, viktnedgång, diarré, missfall och i några fall död. När doser av imipenem-cilastatinnatrium (cirka 100/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gånger den vanliga rekommenderade intravenösa dygnsdosen för människa) 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 karcinogena effekter av imipenem-cilastatin har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumbikarbonat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel är kemiskt inkompatibelt med laktat och ska inte lösas upp med vätskor som innehåller laktat. Det kan dock 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.

Efter beredning:

Färdigberedd lösning 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.

Beredd lösning får inte frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaska av typ III-glas, propp av bromobutylgummi och aluminiumlock med avtagbar plastdel.

Läkemedlet tillhandahålls i förpackningar om 1 injektionsflaska, 10 injektionsflaskor och 25 injektionsflaskor.

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): 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid. I undantagsfall då 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 50 mg/ml (5 %) glukos användas istället.

Förlagsvis kan cirka 10 ml av den lämpliga infusionslösningen tillsättas 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.

Den färdiga infusionslösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara lösningar utan synliga partiklar ska användas.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Cypem

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

67596

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2025-09-05

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-05