

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje injektionsflaska innehåller 36,1 mg (1,57 mmol) natrium.

För en fullständig lista över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

pulver till infusionsvätska, lösning

Vitt till blekgult pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Imipenem/Cilastatin Steriscience är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna, ungdomar och barn över 1 år (se avsnitt 4.4 och 5.1):

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

Imipenem/Cilastatin Steriscience kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som uppstår i samband med, eller misstänks vara förknippad med, någon av de infektioner som anges ovan.

Officiell vägledning om lämplig användning av antibakteriella medel ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dosrekommendationerna för imipenem/cilastatin representerar den mängd Imipenem/Cilastatin Steriscience som ska administreras.

Dygnsdosen av Imipenem/Cilastatin Steriscience ska baseras på typen av och svårighetsgraden på infektionen, isolerad(e) patogen(er) samt på patientens njurfunktion och kroppsvikt (se även avsnitt 4.4 och 5.1).

Vuxna och ungdomar

För patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 70 ml/min/1,73 m²)

rekommenderas följande doser:

500 mg imipenem/500 mg cilastatin var sjätte timme eller 1 000 mg/1 000 mg var åttonde timme ELLER var sjätte timme

Det rekommenderas att infektioner som misstänks eller bevisats bero på mindre mottagliga bakteriearter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) och mycket allvarliga infektioner (t.ex. hos neutropena patienter med feber) behandlas med 1 000 mg imipenem/1 000 mg cilastatin administrerat var sjätte timme.

En dosreduktion krävs när:

- Kreatininclearance är ≤ 70 ml/min/1,73 m² (se tabell 1) eller
- Kroppsvikten är < 70 kg. Den proportionella dosen för patienter < 70 kg ska beräknas med hjälp av följande formel:

$$\frac{\text{Aktuell kroppsvikt (kg)} \times \text{standarddosen}}{70 \text{ (kg)}}$$

Den maximala totala dygnsdosen bör inte överstiga 4 000 mg imipenem/4 000 mg cilastatin per dag.

Nedsatt njurfunktion

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

1. Den totala dygnsdosen (t.ex. 2 000 /2 000, 3 000 /3 000 och 4 000 /4 000 mg) som vanligtvis skulle vara 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)	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 mg var 6:e timme	1 000 mg var 8:e timme	1 000 mg var 6:e timme
<u>Reducerad dos för patienter med nedsatt njurfunktion</u>			
< 90– ≥ 60	400 mg var 6:e timme	500 mg var 6:e timme	750 mg var 8:e timme
< 60– ≥ 30	300 mg var 6:e timme	500 mg var 8:e timme	500 mg var 6:e timme
< 30– ≥ 15	200 mg var 6:e timme	500 mg var 12:e timme	500 mg var 12:e timme

Patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m²

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

Patienter som genomgår hemodialys

När man behandlar patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m² som genomgår hemodialys ska dosrekommendationen för patienter med kreatininclearance på 6 till 20 ml/min/1,73 m² användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin rensas från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Imipenem/Cilastatin Steriscience 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 Steriscience 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 Steriscience för patienter som genomgår peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre population

Ingen dosjustering behöver göras för äldre patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population ≥ 1 år

För pediatrika patienter ≥ 1 år är den rekommenderade dosen 15 mg/15 mg eller 25 mg/25 mg/kg/dos administrerad var sjätte timme.

Det rekommenderas att infektioner som misstänks eller bevisats bero på mindre mottagliga bakteriearter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) och mycket allvarliga infektioner (t.ex. hos neutropena patienter med feber) ska behandlas med 25 mg/25 mg/kg administrerat var sjätte timme.

Pediatrik population < 1 år.

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering till 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 intravenös användning efter beredning och spädning (se avsnitt 6.2, 6.3 och 6.6) .
Varje dos på ≤ 500 mg/500 mg ska ges genom intravenös infusion under 20 till 30 minuter.
Varje dos > 500 mg imipenem/500 mg cilastatin ska infunderas under 40 till 60 minuter.
Hos patienter som utvecklar illamående under infusionen kan infusionshastigheten minskas.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

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, 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 karbapenemresistenta bakterier.

Överkänslighet

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

Levern

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 för 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 redan är känslig eller om det finns en mycket stark misstanke om 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 har konstaterats ingå i de godkända indikationerna. Samtidig användning av 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 antibakteriella medel och kan variera från mild till livshotande i svårighetsgrad. Det är viktigt att överväga denna diagnos hos patienter som utvecklar diarré under eller efter användning av imipenem/cilastatin (se avsnitt 4.8).

Utsättning av behandling med imipenem/cilastatin och administrering av specifik behandling mot *Clostridium difficile* bör övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken bör inte ges.

Meningit

Imipenem/Cilastatin Steriscience 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)

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 viktigt för denna patientgrupp (se avsnitt 4.2). Antikonvulsiv behandling ska fortsättas hos patienter för vilka tillstånd med krampanfall tidigare konstaterats.

Särskild uppmärksamhet bör riktas mot neurologiska symtom eller konvulsioner hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall, eller vid samtidig behandling med läkemedel som sänker anfallströskeln.

Om fokala skakningar, myoklonus eller krampanfall inträffar bör patienten utvärderas neurologiskt och sättas på antikonvulsiv behandling om så inte redan har skett. Om symtomen från centrala nervsystemet fortsätter ska dosen av Imipenem/Cilastatin Steriscience minskas eller sättas ut.

Patienter med kreatininclearance ≤ 5 ml/min/1,73 m² ska inte få Imipenem/Cilastatin Steriscience om de inte kommer att behandlas med hemodialys inom 48 timmar. För patienter som får hemodialys rekommenderas Imipenem/Cilastatin Steriscience 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 Steriscience till barn som är yngre än 1 år eller barn med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 2 mg/dl (>177 µmol/l)). Se även Centrala nervsystemet ovan.

Natrium

Detta läkemedel innehåller 36,1 mg natrium (1,57 mmol) per injektionsflaska, motsvarande

1,805 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciklovir och Imipenem/Cilastatin Steriscience. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om inte den potentiella nyttan uppväger riskerna.

Minskade nivåer av valproinsyra som kan falla under det terapeutiska intervallet har rapporterats när valproinsyra samadministrerats med karbapenemläkemedel. De minskade nivåerna av valproinsyra kan leda till otillräcklig anfallskontroll. Därför rekommenderas inte samtidig användning av imipenem och valproinsyra/natriumvalproat. Andra alternativa antibakteriella eller antikonvulsiva behandlingar 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 effekter av oralt administrerade antikoagulantia, inklusive warfarin, hos patienter som samtidigt fått antibiotika. Risken kan variera beroende på den bakomliggande infektionen, ålder och allmäntillstånd hos patienten så att antibiotikas roll vid ökningen av 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 Steriscience och probenecid resulterade i minimala ökningar 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 Steriscience administrerades tillsammans med probenecid. Samtidig administrering av Imipenem/Cilastatin Steriscience och 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 Steriscience ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan uppväger den potentiella risken för fostret.

Amning

Imipenem och cilastatin passerar över i bröstmjolk 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 Steriscience anses vara nödvändig bör 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 läkemedel 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 alkaliskt 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 organsystemklass 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 vanliga	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
	Mycket sällsynta	yrsel (svindel), tinnitus
Hjärtat	Mycket sällsynta	cyanos, takykardi, palpitationer
Blodkärll	Vanliga	tromboflebit
	Mindre vanliga	hypotoni
	Mycket sällsynta	rodnad
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket sällsynta	dyspné, hyperventilation, faryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	diarré, kräkningar, illamående Läkemedelsrelaterat illamående och/eller kräkningar verkar förekomma oftare hos patienter med granulocytopeni jämfört med patienter som inte har granulocytopeni och som behandlats 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 nekrolis, angioödem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
	Mycket sällsynta	hyperhidros, förändrad hudens struktur

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	polyartralgi, thorakal ryggradssmärta
Njur- och urinvägssjukdomar	Sällsynta	akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urin (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri). Imipenems/Cilastatins 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	pruritus vulvae
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga	feber, lokal smärta och induration vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället
	Mycket sällsynta	obehag från bröstet, asteni/svaghet
Undersökningar	Vanliga	förhöjda serum transaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i serum
	Mindre vanliga	positivt provsvar vid direkt Coombs test, förlängd protrombintid, minskat hemoglobin, förhöjt serumbilirubin, förhöjt serumkreatinin, förhöjt urea kväve i blod

Pediatrisk population (≥ 3 månaders ålder)

I studier på 178 barn ≥ 3 månaders ålder 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 av Imipenem/Cilastatin Steriscience. 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: J01DH51

Verkningsmekanism

Imipenem/Cilastatin Steriscience består av två komponenter: imipenem och cilastatinatrium i ett förhållande på 1:1 efter vikt.

Imipenem, även identifierad som N-formimidoyltienamycin, är ett semisyntetiskt derivat av tienamycin, den moderförening som produceras av den filamentösa bakterien *Streptomyces cattleya*.

Imipenem utövar sin bakteriedödande aktivitet genom att hämma bakteriell cellväggsyntes i grampositiva och gramnegativa bakterier genom bindning till penicillinbindande proteiner (PBP:er).

Cilastatinatrium är en kompetitiv, reversibel och specifik hämmare av dehydropeptidas-I, det njurensym som metaboliserar och inaktiverar imipenem. Det saknar inneboende antibakteriell aktivitet och påverkar inte den antibakteriella aktiviteten hos imipenem.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

I likhet med andra antibakteriella betalaktamläkemedel har den tid som imipenemkoncentrationerna överstiger MIC ($T > MIC$) visat sig bäst korrelera med effekten.

Resistensmekanism

Resistens mot imipenem kan bero på följande:

- Minskad permeabilitet av det yttre membranet på gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner)
- Imipenem kan aktivt avlägsnas från cellen med en effluxpump
- Minskad affinitet hos penicillinbindande proteiner (PBP) till imipenem
- Imipenem är stabilt för hydrolys av de flesta betalaktamaser, inklusive penicillinaser och cefalosporinaser som produceras av grampositiva och gramnegativa bakterier, med undantag för relativt sällsynta karbapenemhydrolyserande betalaktamaser. Arter som är resistenta mot andra karbapenemer uttrycker i allmänhet samresistens mot imipenem. Det finns ingen grundläggande korsresistens mellan imipenem och läkemedel i klasserna kinoloner, aminoglykosider, makrolider och tetracykliner.

Brytpunkter

EUCAST MIC-brytpunkterna för imipenem är följande (v 13.0, giltig från 2023-01-01):

Organismgrupp	Minsta hämmande koncentrationer (mg/l)	
	Känslig $\leq$	Resistent $>$
<i>Enterobacterales</i> utom <i>Morganellaceae</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> * (<i>Morganellaceae</i>)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Känsligheten hos stafylokocker för karbapenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4

<i>Streptococcus</i> grupp A, B, C, G	Känsligheten hos streptokockgrupp A, B, C och G för karbapenemer härleds från bensylpenicillinkänsligheten.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Viridans-gruppen streptokocker	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> **	2	2
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	IE	IE
<i>Neisseria meningitidis</i>	Brytpunkter för allvarliga systemiska N. meningitidisinfektioner (meningit med eller utan septikemi) har endast fastställts för meropenem.	
<i>Bacillus</i> spp. förutom <i>B. anthracis</i>	0,5	0,5
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2
PK-PD-brytpunkter (icke-artrelaterade)	2	4

*Den inneboende låga aktiviteten hos imipenem mot *Morganii*, *Proteusspp.* och *Providencia* spp. kräver hög exponering för imipenem.

**Resistent isolat är sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och testning av antimikrobiell känslighet hos ett sådant isolat måste bekräftas och isolatet skickas till ett referenslaboratorium.

Känslighet

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter och lokal information om resistens är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Vid behov bör expertråd sökas när den lokala förekomsten av resistens är sådan att nyttan av läkemedlet vid åtminstone vissa typer av infektioner kan ifrågasättas.

Allmänt mottagliga arter:
Grampositiva aerobes: <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinkänsliga)* <i>Staphylococcus</i> koagulasnegativa (meticillin-känsliga) <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 erogenous</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.
Arter för vilka förvärvad resistens kan vara ett problem:

Gramnegativa aerobes : <i>Acinetobacter baumannii</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Naturligt resistenta arter:
Grampositiva aerobes: <i>Enterococcus faecium</i>
Gramnegativa aerobes: Vissa stammar av <i>Burkholderia cepacia</i> (tidigare <i>Pseudomonas cepacia</i>) <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

Plasmakoncentrationer

Efter intravenös administrering av en engångsdos på 250 mg/250 mg Imipenem/Cilastatin Steriscience ökade AUC-värdena (området under kurvan) för imipenem hos patienter med lindrigt (kreatininclearance 50-80 ml/min/1,73 m²), måttligt (kreatininclearance 30 – < 50 ml/min/1,73 m²) och svårare (kreatininclearance < 30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance > 80 ml/min/1,73 m²) runt 1,1x, 1,9x och 2,7x. AUC-värdena för cilastatin var förhöjda hos patienter med lindrig, måttlig och svår njurinsufficiens jämfört med patienter med normal njurfunktion 1,6x, 2,0x och 6,2x på. Efter intravenös administrering av en celldos på 250 mg/250 mg imipenem/Cilastatin 24 timmar efter hemodialys ökade AUC-värdena för imipenem och cilastatin jämfört med patienter med normal njurfunktion med en faktor 3,7 eller 16,4. Efter en intravenös administrering av Imipenem/Cilastatin minskar den återfunna mängden i urin, renal clearance och plasmaclearance av imipenem och cilastatin med ökande njursvikt. Hos patienter med begränsad njurfunktion krävs dosjustering (se avsnitt 4.2).

Hos friska frivilliga försökspersoner resulterade intravenös infusion av Imipenem/Cilastatin Steriscience under 20 minuter i maximala plasmanivåer av imipenem från 21 till 58 µg/ml för dosen 500 mg/500 mg och från 41 till 83 µg/ml för dosen 1 000 mg/1 000 mg. De genomsnittliga maximala plasmanivåerna av imipenem efter doserna 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

Bindningen av imipenem till humana serumproteiner är cirka 20 %.

Metabolism och eliminering

När imipenem administreras ensamt metaboliseras det i njurarna genom dehydropeptidas-I. Individuella mängder i urin varierade från 5 till 40 % med en genomsnittlig mängd på 15-

20 % i flera studier.

Cilastatin är en specifik hämmare av dehydropeptidas-I-enzymet och hämmar effektivt metabolismen av imipenem så att samtidig administrering av imipenem och cilastatin gör det möjligt att uppnå terapeutiska antibakteriella nivåer av imipenem i både urin och plasma.

Halveringstiden för imipenem i plasma var en timme. Cirka 70% av den administrerade antibiotikan återfanns intakt i urinen inom 10 timmar, och ingen ytterligare urinutsöndring av imipenem var detekterbar. Urinkoncentrationen av imipenem översteg 10 µg/ml i upp till 8 timmar efter en dos på 500 mg/500 mg imipenem/Cilastatin. Resten av den administrerade dosen återfanns i urinen som antibakteriellt inaktiva metaboliter, och utsöndringen av imipenem var i stort sett noll.

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

Cilastatin

Plasmakoncentrationer

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

Distribution

Bindningen av cilastatin till humana serumproteiner är cirka 40 %.

Metabolism och eliminering

Halveringstiden för cilastatin i plasma är ungefär en timme. Cirka 70-80 % av dosen återfanns oförändrad i urin i form av cilastatin inom 10 timmar efter administrering av Imipenem/Cilastatin Steriscience. Ingen ytterligare cilastatin dök upp i urinen därefter. Ungefär 10 % påträffades som N-acetylm metabolit, som har en hämmande aktivitet mot dehydropeptidas jämförbar med cilastatins. Aktivering av dehydropeptidas-I i njuren återvände till normala nivåer strax efter eliminering av cilastatin från blodomloppet.

Njurinsufficiens

Efter en intravenös engångsdos på 250 mg/250 mg Imipenem/Cilastatin Steriscience ökade arean under kurvan (AUC) för imipenem 1,1-faldigt, 1,9-faldigt och 2,7-faldigt hos patienter med lindrigt (kreatininclearance (CrCL) 50–80 ml/min/1,73 m²), måttligt (CrCL 30–<50 ml/min/1,73 m²) och svårt (CrCL <30 ml/min/1,73 m²) nedsatt njurfunktion jämfört med hos patienter med normal njurfunktion (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), och AUC-värdena för cilastatin ökade 1,6-faldigt, 2,0-faldigt och 6,2-faldigt hos patienter med lindrigt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. Efter en intravenös engångsdos på 250 mg/250 mg av Imipenem/Cilastatin som gavs 24 timmar efter hemodialys var AUC-värdena för imipenem och cilastatin 3,7- och 16,4-faldigt högre jämfört med hos patienter med normal njurfunktion. Urininnehåll, renal clearance och plasmaclearance av imipenem och cilastatin minskar med minskande njurfunktion efter intravenös administrering av imipenem/Cilastatin. 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 omfattningen av levermetabolism av imipenem förväntas dess farmakokinetik inte påverkas av nedsatt leverfunktion. Därför rekommenderas ingen dosjustering hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Pediatrika patienter

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

Äldre

Hos friska äldre frivilliga försökspersoner (65–75 år med normal njurfunktion för sin ålder) överensstämde farmakokinetiken för en engångsdos av Imipenem/Cilastatin Steriscience på 500 mg/500 mg administrerat intravenöst under 20 minuter med den som förväntades hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion, för vilka ingen dosändring anses nödvändig. Den genomsnittliga halveringstiden i plasma för imipenem och cilastatin var $91 \pm 7,0$ minuter respektive 69 ± 15 minuter. Multipla doseringar har ingen effekt på farmakokinetiken för vare sig imipenem eller cilastatin, och ingen ackumulering av imipenem/cilastatin observerades (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoxicitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Djurstudier har visat att den toxicitet som imipenem ger upphov till som enda substans var begränsad till njuren. Samtidig administrering av imipenem och cilastatin i förhållandet 1:1 förhindrade nefrotoxiska effekter av imipenem hos kaniner och apor. Tillgängliga data tyder på att cilastatin förhindrar nefrotoxiciteten genom att förhindra att imipenem kommer in i de tubulära cellerna.

En teratologistudie där dräktiga krabbnakaker fick imipenem-cilastatinatrium i doser av 40/40 mg/kg/dag (intravenös bolusinjektion) resulterade i maternell toxicitet inklusive emes, inappetens, viktnedgång, diarré, abort, och i vissa fall dödsfall. När doser av imipenem-cilastatinatrium (cirka 100/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gånger vanliga rekommenderade dagliga intravenösa dosen till människa) administrerades till dräktiga krabbnakaker vid en intravenös infusionshastighet som efterliknade klinisk användning på människor förekom minimal maternell intolerans (enstaka emes), inga dödsfall hos modern, inga tecken på teratogenicitet, men en ökning av embryonal förlust i förhållande till kontrollgrupper (se avsnitt 4.6).

Långtidsstudier på djur har inte utförts för att utvärdera cancerogen potential hos imipenem-cilastatin.

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 dock administreras via ett intravenöst-system genom vilket en laktatlösning infunderas.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning/spädning:

Spädd lösning ska användas omedelbart. Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och slutet av den intravenösa infusionen får inte överstiga två timmar.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning/spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 ml injektionsflaskor av typ I-glas med bromobutylgummipropp och flip-off aluminiumförsegling.

Förpackningsstorlekar: 1 injektionsflaska och 10 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning/spädning:

Innehållet i en injektionsflaska måste överföras till 100 ml av en lämplig infusionslösning (se avsnitt 6.2 och 6.3): natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning. I undantagsfall där natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning inte kan användas av kliniska skäl kan 50 mg/ml (5 %) glukos användas istället.

En föreslagen procedur är att tillsätta ca 10 ml av lämplig infusionslösning till injektionsflaskan. Skaka noga och överför den resulterande blandningen till

infusionslösningsbehållaren.

VARNING! BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

Upprepa detta med ytterligare 10 ml infusionslösning för att säkerställa fullständig överföring av innehållet i injektionsflaskan till infusionslösningen. Den resulterande blandningen ska omskakas tills den är klar.

Koncentrationen av den rekonstituerade lösningen efter ovanstående beredning är ungefär 5 mg/ml för både imipenem och cilastatin.

Den rekonstituerade/spädda lösningen är klar, färglös till blekgul.

Infusionslösningen bör inspekteras visuellt före administrering. Det fasta ämnet ska lösas upp tills inga partiklar finns kvar. Endast klara lösningar fria från partiklar bör användas. Variationer i färg, från färglös till gul, påverkar inte läkemedlets effekt.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Steriscience B.V.
Kranenburgweg 135-A
2583 ER Haag
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62884

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-12-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-09-02