

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tienam 500 mg/500 mg pulver til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder imipenemmonohydrat som tilsvarer 500 mg imipenemanhydrat og cilastatinatrium som tilsvarer 500 mg cilastatin.

Hvert hetteglass inneholder natriumhydrogenkarbonat som tilsvarer ca. 1,6 mEq natrium (ca. 37,6 mg).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusjonsvæske, oppløsning

Hvitt til lysegult pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Tienam er indisert til behandling av følgende infeksjoner hos voksne og barn fra 1 år og oppover (se pkt. 4.4 og 5.1):

- kompliserte intraabdominale infeksjoner
- alvorlig pneumoni inkludert sykehuservervet og respiratorassosiert lungebetennelse
- intrapartum og postpartum infeksjoner
- kompliserte urinveisinfeksjoner
- kompliserte hud-og bløtdelsinfeksjoner

Tienam kan brukes til behandling av pasienter med febrile nøytrofenier som mistenkes å ha opphav i en bakterieinfeksjon.

Behandling av pasienter med bakteriemi som oppstår i forbindelse med, eller mistenkes å være forbundet med, noen av infeksjonene som er nevnt ovenfor.

Det bør tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Doseanbefalinger for Tienam representerer mengde imipenem/cilastatin som skal administreres.

Den daglige dosen av Tienam bør være basert på infeksjonstype og alvorlighetsgrad, patogenet(ne) isolert, pasientens nyrefunksjon og kroppsvekt (se også pkt. 4.4 og 5.1).

Voksne og ungdom

Anbefalt doseregime hos pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance >70 ml/min/1,73 m²) er:

500 mg/500 mg hver 6. time eller
1000 mg/1000 mg hver 8. time eller hver 6. time

Det anbefales at infeksjoner mistenkt eller påvist på grunn av mindre følsomme bakteriearter (som *Pseudomonas aeruginosa*) og svært alvorlige infeksjoner (f. eks. hos pasienter med nøyotropeni og feber) må behandles med 1000 mg/1000 mg administrert hver 6. time.

Dosereduksjon er nødvendig når:

- kreatininclearance ≤70 ml/min/1,73 m² (se tabell 1) eller
- kroppsvekt under <70 kg. Den proporsjonale dosen hos pasienter <70 kg kan beregnes ved å bruke følgende formel:

$$\frac{\text{Aktuell kroppsvekt (kg)} \times \text{standard dose}}{70 \text{ (kg)}}$$

Den maksimale daglige dosen må ikke overskride 4000 mg/4000 mg per dag.

Nedsatt nyrefunksjon

For å bestemme dosereduksjon hos voksne med nedsatt nyrefunksjon:

1. Den totale daglige dosen (f. eks. 2000/2000, 3000/3000 eller 4000/4000 mg) som vanligvis vil være egnet for pasienter med normal nyrefunksjon bør velges.
2. Fra tabell 1 velges det aktuelle doseregime som er redusert i henhold til pasientens kreatininclearance. For infusjonshastighet se Administrasjonsmåte.

Tabell 1: Redusert dose hos voksne med nedsatt nyrefunksjon og kroppsvekt ≥70 kg*

| Total daglig dose hos pasienter med normal nyrefunksjon (mg/dag) | Kreatininclearance (ml/min/1,73 m ²) | | |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------|----------------|
| | 41-70 | 21-40 | 6-20 |
| | dose i mg (intervall timer) | | |
| 2000/2000 | 500/500 (8) | 250/250 (6) | 250/250 (12) |
| 3000/3000 | 500/500 (6) | 500/500 (8) | 500/500 (12)** |
| 4000/4000 | 750/750 (8) | 500/500 (6) | 500/500 (12)** |

*En ytterligere proporsjonal reduksjon i administrert dose må gjøres for pasienter med kroppsvekt <70 kg. Den proporsjonale dosen for pasienter <70 kg kan beregnes ved å dele pasientens faktiske kroppsvekt (i kg) på 70 kg multiplisert med den respektive dosen for indikasjonen anbefalt i tabell 1.

**Når dosen på 500 mg/500 mg brukes hos pasienter med kreatininclearance på 6 til 20 ml/min/1,73 m², kan det være en økt risiko for kramper.

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

Disse pasientene bør ikke få Tienam med mindre hemodialyse initieres innen 48 timer.

Pasienter i hemodialyse

Ved behandling av pasienter med kreatininclearance på ≤5 ml/min/1,73 m², som er i dialyse, brukes doseanbefaling for pasienter med kreatininclearance på 6 til 20 ml/min/1,73 m² (se tabell 1). Både imipenem og cilastatin elimineres fra sirkulasjonen ved hemodialyse. Pasienten bør få Tienam etter hemodialyse og i 12 timers intervaller regnet fra hemodialysens slutt. Dialysepasienter, særlig de med underliggende sykdom i sentralnervesystemet (CNS) bør overvåkes nøye. Hos pasienter i hemodialyse anbefales Tienam kun når fordelen oppveier den potensielle risikoen for kramper (se pkt. 4.4).

Foreløpig er det utilstrekkelige med data til å kunne anbefale bruk av Tienam til pasienter i peritoneal dialyse.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering anbefales hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon ≥ 1 år

For pediatriske pasienter ≥ 1 år er anbefalt dose 15/15 eller 25/25 mg/kg/dose administrert hver 6. time.

Det anbefales at infeksjoner mistenkt eller påvist å være mindre følsomme på grunn av bakteriearter (som *Pseudomonas aeruginosa*) og veldig alvorlige infeksjoner (f. eks. pasienter med nøyтроpeni og feber) bør behandles med 25/25 mg/kg administrert hver 6. time.

Pediatrik populasjon < 1 år

Kliniske data er utilstrekkelige for å kunne anbefale dosering til barn under 1 år.

Pediatrik pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Kliniske data er utilstrekkelige for å kunne anbefale dosering til barn med nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin > 2 mg/dl). Se pkt. 4.4.

Administrasjonsmåte

Tienam skal rekonstitueres og fortynnes ytterligere (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6) før administrering. Hver dose på ≤ 500 mg/500 mg bør gis som intravenøs infusjon over 20 til 30 minutter. Hver dose > 500 mg/500 mg bør infunderes over 40 til 60 minutter. Hos pasienter som utvikler kvalme under infusjon, kan infusjonshastigheten reduseres.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.
- Overfølsomhet overfor andre karbapenemantibiotika.
- Alvorlig overfølsomhet (f. eks. anafylaktisk reaksjon, alvorlig hudreaksjon) overfor andre typer betalaktamantibiotika (f. eks. penicilliner eller cefalosporiner).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Ved valg av imipenem/cilastatin for å behandle én enkelt pasient bør det tas hensyn til hvor godt et karbapenemantibiotikum egner seg basert på faktorer som infeksjonens alvorlighetsgrad, forekomsten av resistens mot andre egnede antibiotika, og risikoen for å selektere for karbapenemresistente bakterier.

Hypersensitivitet

Alvorlige, og av og til fatale hypersensitivitetsreaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) er rapportert hos pasienter som behandles med betalaktamer. Disse reaksjonene opptrer med større sannsynlighet hos personer med tidligere følsomhet for multiple allergener. Før behandling med Tienam startes, bør tidligere hypersensitivitetsreaksjoner overfor karbapenemer, penicilliner, cefalosporiner, andre betalaktamer og andre allergener undersøkes nøye (se pkt. 4.3). Hvis en allergisk reaksjon på Tienam oppstår, avslutt behandlingen umiddelbart. **Alvorlige anafylaktiske reaksjoner krever øyeblikkelig behandling.**

Lever

Leverfunksjon bør overvåkes nøye under behandling med imipenem/cilastatin på grunn av risiko for levertoksisitet (som økning i transaminaser, leversvikt og fulminant hepatitt).

Bruk hos pasienter med leversykdom: leverfunksjonen til pasienter med allerede eksisterende leversykdom bør overvåkes under behandling med imipenem/cilastatin. Ingen dosejustering er nødvendig (se pkt. 4.2).

Hematologi

En direkte eller indirekte Coombs test kan bli positiv under behandling med imipenem/cilastatin.

Antibakteriell spektrum

Før oppstart av empirisk behandling, spesielt i livstruende tilstander, bør det antibakterielle spekteret til imipenem/cilastatin tas hensyn til. Videre, på grunn av den begrensede følsomhet som spesifikke patogener knyttet til f. eks. bakterielle hud-og bløtdelsinfeksjoner har overfor imipenem/cilastatin, bør det utvises forsiktighet. Bruk av imipenem/cilastatin er ikke egnet for behandling av disse infeksjonstypene med mindre patogenet allerede er dokumentert og kjent for å være følsom, eller at det er en svært sterk mistanke om at det mest sannsynlige patogenet(ene) er mottakelig for behandling. Samtidig bruk av et egnet anti-MRSA-middel kan være indisert der MRSA-infeksjoner er mistenkt eller påvist å være involvert i de godkjente indikasjonene. Samtidig bruk av et aminoglykosid kan være indisert når *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjoner er mistenkt eller påvist å være involvert hos de godkjente indikasjonene (se pkt. 4.1).

Interaksjon med valproinsyre

Samtidig bruk av imipenem/cilastatin og valproinsyre/natriumvalproat er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Clostridium difficile

Antibiotikaassosiert kolitt og pseudomembranøs kolitt er rapportert med imipenem/cilastatin og med nesten alle andre antibakterielle midler og alvorlighetsgraden kan variere fra mild til livstruende. Det er viktig å vurdere denne diagnosen hos pasienter som utvikler diaré under eller etter bruk av imipenem/cilastatin (se pkt. 4.8). Seponering av behandling med imipenem/cilastatin og administrasjonen av spesifikk behandling for *Clostridium difficile* bør vurderes. Legemidler som hemmer peristaltikk bør ikke gis.

Meningitt

Tienam anbefales ikke til behandling av meningitt.

Sentralnervesystemet

CNS-bivirkninger som myoklon aktivitet, forvirringstilstander, eller krampeanfallet er rapportert, spesielt når den anbefalte dosen basert på nyrefunksjon og kroppsvekt var overskredet. Disse erfaringene har vært rapportert oftest hos pasienter med CNS-lidelser (f.eks. hjerneskader eller tidligere krampeanfallet) og/eller nedsatt nyrefunksjon, hvor akkumulering av administrerte enheter kan forekomme. Derfor skal doseringsanbefalingen følges nøye, spesielt hos disse pasientene (se pkt. 4.2). Krampestillende behandling bør fortsette hos pasienter med kjente krampelidelser.

Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot neurologiske symptomer eller kramper hos barn med kjent risiko for krampeanfallet, eller ved samtidig behandling med legemidler som senker krampeterskelen.

Hvis fokal tremor, myoklonus eller krampeanfallet oppstår, bør pasientene vurderes neurologisk og bli satt på krampestillende behandling dersom det ikke allerede er initiert. Hvis CNS-symptomene fortsetter, bør Tienam-dosen reduseres eller seponeres.

Pasienter med kreatininclearance på ≤ 5 ml/min/1,73 m² bør ikke få Tienam med mindre hemodialyse initieres innen 48 timer. For hemodialysepasienter anbefales Tienam bare når fordelen oppveier potensiell risikoen for krampeanfallet (se pkt. 4.2).

Pediatriisk bruk

Kliniske data er utilstrekkelige for å kunne anbefale bruk av Tienam hos barn under 1 år eller barn med nedsatt nyrefunksjon (serumkreatinin >2 mg/dl). Se også ovenfor under Sentralnervesystemet.

Tienam 500 mg/500 mg inneholder 37,6 mg natrium (1,6 mEq) og dette bør tas hensyn til hos pasienter på saltfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generaliserte (krampe)anfall er rapportert hos pasienter som fikk ganciklovir og Tienam. Disse legemidlene bør ikke brukes samtidig med mindre den potensielle fordelene oppveier risikoen.

Reduksjon i valproinsyrenivåer til under terapeutisk nivå er rapportert når valproinsyre ble gitt samtidig med karbapenemlegemidler. De reduserte valproinsyrenivåene kan føre til mangelfull anfallskontroll, derfor er samtidig bruk av imipenem og valproinsyre/natriumvalproat ikke anbefalt og alternativ antibakteriell eller krampestillende behandling bør vurderes (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administrering av antibiotika med warfarin kan forsterke dets antikoagulerende effekter. Det har vært mange rapporter om økninger i antikoagulerende effekter av oralt administrerte antikoagulasjonsmidler, inkludert warfarin, hos pasienter som samtidig får antibakterielle midler. Risikoen kan variere med den underliggende infeksjonen, alder og generell status hos pasienten, slik at antibiotikumets bidrag til økning i INR (international normalised ratio) er vanskelig å vurdere. Det anbefales at INR overvåkes hyppig under og like etter samtidig administrering av antibiotika og et oralt antikoagulerende legemiddel.

Samtidig administrering av Tienam og probenecid resulterte i minimal økning i plasmanivåene og plasmahalveringstid for imipenem. Mengden av aktiv (ikke metabolisert) imipenem gjenfunnet i urin ble redusert til ca. 60 % av dosen når Tienam ble gitt samtidig med probenecid. Samtidig administrering av Tienam og probenecid fordoblet plasmanivået og halveringstiden til cilastatin, men har ingen innvirkning på mengden cilastatin gjenfunnet i urin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige og godt kontrollerte studier for bruk av imipenem/cilastatin hos gravide kvinner.

Studier i drektige aper har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent.

Tienam skal bare brukes under graviditet hvis den potensielle fordelene oppveier en mulig risiko for fosteret.

Amming

Imipenem og cilastatin utskilles i morsmelk i små mengder. Begge forbindelser absorberes i liten grad etter oral administrering. Det er derfor usannsynlig at diende barn vil bli utsatt for betydelige mengder. Dersom bruk av Tienam anses som nødvendig, bør fordelene ved amming for barnet veies opp mot den mulige risikoen for barnet.

Fertilitet

Det er ingen data tilgjengelig med hensyn på potensiell effekt av behandling med imipenem/cilastatin på fertilitet hos menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre og bruk av maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og betjene maskiner. Det er imidlertid noen bivirkninger (slik som hallusinasjoner, svimmelhet, søvnighet og vertigo) forbundet med dette produktet som kan påvirke noen pasienters evne til å kjøre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

I kliniske studier, inkludert 1723 pasienter behandlet med imipenem/cilastatin intravenøst, var de vanligste rapporterte systemiske bivirkningene som ble vurdert til å ha en mulig sammenheng med behandlingen kvalme (2,0 %), diaré (1,8 %), oppkast (1,5 %), utslett (0,9 %), feber (0,5 %), hypotensjon (0,4 %), kramper (0,4 %) (se pkt. 4.4), svimmelhet (0,3 %), pruritus (0,3 %), urtikaria (0,2 %), somnolens (0,2 %). Tilsvarende var de hyppigst rapporterte lokale bivirkningene flebitt/tromboflebitt (3,1 %), smerter på injeksjonsstedet (0,7 %), erytem på injeksjonsstedet (0,4 %) og fortykning av venene (0,2 %). Økning i serumtransaminaser og alkalisk fosfatase er også ofte rapportert.

Følgende bivirkninger er rapportert i kliniske studier etter markedsføring.

Alle bivirkninger er oppført under organklasser og frekvens: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

| Organklasser | Frekvens | Bivirkning |
|--------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Infeksiøse og parasittære sykdommer | Sjeldne | pseudomembranøs kolitt, candidiasis |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer | Svært sjeldne | gastroenteritt |
| | Vanlige | eosinofili |
| Forstyrrelser i immunsystemet | Mindre vanlige | pancytopeni, nøydropeni, leukopeni, trombocytopeni, trombocytose |
| | Sjeldne | agranulocytose |
| | Svært sjeldne | hemolytisk anemi, benmargsdepresjon |
| | Sjeldne | anafylaktiske reaksjoner |
| Psykiatriske lidelser | Mindre vanlige | psykiske forstyrrelser inklusive hallusinasjoner og forvirringstilstander |
| Nevrologiske sykdommer | Mindre vanlige | krampeanfoll, myoklon aktivitet, svimmelhet, somnolens |
| Sykdommer i øre og labyrint | Sjeldne | encefalopati, parestesier, fokal tremor, smaksforstyrrelser |
| | Svært sjeldne | forverring av myasthenia gravis, hodepine |
| | Sjeldne | hørselstap |
| Hjertesykdommer | Svært sjeldne | vertigo, tinnitus |
| | Svært sjeldne | cyanose, takykardi, palpitasjoner |
| Karsykdommer | Vanlige | tromboflebitt |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Mindre vanlige | hypotensjon |
| | Svært sjeldne | rødming |
| | Svært sjeldne | dyspné, hyperventilasjon, smerter i svelget |

| Organklassesystem | Frekvens | Bivirkning |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gastrointestinale sykdommer | Vanlige | diaré, oppkast, kvalme Legemiddelrelatert kvalme og/eller oppkast ser ut til å oppstå oftere hos pasienter med granulocytopeni enn hos pasienter uten granulocytopeni ved behandling med Tienam |
| | Sjeldne | misfarging av tenner og/eller tunge hemoragisk kolitt, magesmerter, halsbrann, glossitt, hypertrofi av tungepapiller, økt spyttproduksjon leversvikt, hepatitt |
| | Svært sjeldne | |
| Sykdommer i lever og galleveier | Sjeldne | |
| | Svært sjeldne | fulminant hepatitt |
| Hud- og underhudssykdommer | Vanlige | utslett (f.eks. eksantematisk) |
| | Mindre vanlige | urtikaria, pruritus toksisk epidermal nekrolyse, angiødem, Stevens-Johnsons syndrom, Erythema multiforme, eksfoliativ dermatitt |
| | Sjeldne | |
| | Svært sjeldne | hyperhidrose, endring i hudstruktur polyartralgi, smerter i thoracal ryggsoyle |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett | Svært sjeldne | |
| Sykdommer i nyre og urinveier | Sjeldne | akutt nyresvikt, oliguri/anuri, polyuri, misfarging av urinen (ufarlig og må ikke forveksles med utskillelse av blod i urinen.) Tienams rolle i forbindelse med endring av nyrefunksjon er vanskelig å fastslå fordi disponerende faktor for prerenal azotemi eller nedsatt nyrefunksjon vanligvis har vært tilstede. |
| Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer | Svært sjeldne | pruritus vulva |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Mindre vanlige | feber, lokal smerte og fortykkelse ved injeksjonsstedet, erytem ved injeksjonsstedet |
| | Svært sjeldne | brystubehag, asteni/svakhet økning i serumtransaminaser, økning i serum alkalinfosfatase positiv direkte Coombs test, forlenget protrombintid, redusert hemoglobin, økning i serum bilirubin, økning i serumkreatinin, økning i nitrogeninnholdet i blodurea |
| Undersøkelser | Vanlige | |
| | Mindre vanlige | |

Pediatrik (≥ 3 måneder)

I studier av 178 pediatriske pasienter ≥ 3 måneder var de rapporterte bivirkningene i samsvar med de som ble rapportert for voksne.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering som kan oppstå er i samsvar med bivirkningsprofilen, disse kan inkludere krampeanfoll, forvirring, tremor, kvalme, oppkast, hypotensjon, bradykardi. Det finnes ingen tilgjengelig spesifikk informasjon om behandling av overdosering med Tienam. Imipenem/cilastatinatrium kan fjernes ved hemodialyse. Imidlertid er nytten av denne prosedyren ved overdosering ukjent.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle midler til systemisk bruk, karbapenemer, ATC-kode: J01D H51

Virkningsmekanisme

Tienam består av to komponenter: imipenem og natriumcilastatin i 1:1 vektratio.

Imipenem, også kalt N-formimidoyltienamycin, er et semisyntetisk derivat av tienamycin, morsubstansen produseres av den trådformede bakterien *Streptomyces cattleya*.

Imipenem utøver sin baktericide aktivitet ved å hemme bakteriell celleveggsyntese hos grampositive og gramnegative bakterier gjennom å binde seg til penicillinbindende proteiner (PBPer).

Cilastatinium er en kompetitiv, reversibel og spesifikk hemmer av dehydropeptidase-I, et renalt enzym som metaboliserer og inaktiverer imipenem. Det har ingen vesentlig antibakteriell aktivitet og påvirker ikke den antibakterielle aktiviteten til imipenem.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) sammenheng

På samme måte som med andre antibakterielle midler av betalaktamtypen, er det påvist at tiden når imipenemkonsentrasjoner overskrider MIC ($T > MIC$) korrelerer best med effekt.

Resistensmekanisme

Bakteriell resistens mot imipenem kan oppstå på grunn av:

- Redusert permeabilitet i yttermembranen hos gramnegative bakterier (som følge av redusert produksjon av poriner)
- Imipenem kan aktivt bli fjernet fra cellen med en efflukspumpe
- Redusert affinitet til PBPer til imipenem
- Imipenem er stabil overfor hydrolyse av de fleste betalaktamaser, inkludert penicillinaser og cefalosporinaser produsert av grampositive og gramnegative bakterier med unntak av forholdsvis sjeldne karbapenemhydrolyserende betalaktamaser. Arter som er resistente mot andre karbapenemer vil vanligvis også utrykke resistens ovenfor imipenem. Det finnes ingen målbasert kryssresistens mellom imipenem og legemidler i kinolon-, aminoglykosid-, makrolid- og tetracyklklassene.

Brytningspunkter

EUCAST MIC brytningspunkter for imipenem for å skille følsomme (S) patogener fra resistente (R) patogener er som følger (v 1,1 2010-04-27):

- *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
- *Staphylococcus* spp.³: Stammer fra cefoksitin følsomhet
- *Enterococcus* spp.: $S \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Betalaktam følsomhet for betahemolytiske *streptococcus* gruppe A, B, C og G stammer fra penicillin følsomhet.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Andre streptokokker⁴: $S \leq 2$ 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 er utilstrekkelig bevis på at *Neisseria gonorrhoeae* lar seg behandle med imipenem.
- Grampositive anaerober: $S \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

- Gramnegative anaerober: S≤2 mg/l, R>8 mg/l
- Ikke-artsspesifikke brytningspunkter ⁵: S≤2 mg/l, R>8 mg/l

¹ *Proteus* og *Morganella arter* antas å respondere dårlig på imipenem.

² Brytningspunktet for *Pseudomonas* relaterer til høyfrekvent doseterapi (1 g hver 6. time).

³ Følsomhet for stafylokokker til karbapenem stammer fra cefoksitin følsomhet.

⁴ Stammer med MIC verdier over følsomhetsbrytningspunktet er veldig sjeldent eller aldri blitt rapportert. Identifisering og antimikrobielle følsomhetstester på slike isolerte stammer må gjentas, og hvis resultatet bekreftes må den isolerte stammen sendes til et referanselaboratorium. Inntil det finnes bevis vedrørende klinisk respons for bekreftet isolat med MIC over dagens resistente brytningspunkt skal de rapporteres resistente.

⁵ Ikke-artsspesifikke relaterte brytningspunkt har blitt bestemt hovedsakelig basert på farmakokinetiske/farmakodynamiske data, og er uavhengig av MIC fordeling til spesifikke arter. De skal kun brukes til arter som ikke er nevnt i oversikten over artsrelaterte brytningspunkt eller i fotnoter.

Følsomhet

Forekomsten av ervervet resistens kan variere geografisk og over tid for utvalgte arter, og lokal informasjon om resistens er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Når den lokale prevalensen av resistens er slik at det kan stilles spørsmål ved bruken av preparatet, i det minste ved noen typer infeksjoner, skal man om nødvendig søke råd hos ekspert.

| |
|-------------------------------------------------------------|
| Vanligvis følsomme arter: |
| Grampositive aerobe: |
| <i>Enterococcus faecalis</i> |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (meticillinfølsomme)* |
| <i>Staphylococcus koagulasenegativ</i> (meticillinfølsomme) |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> |
| <i>Streptococcus viridans</i> gruppe |
| Gramnegative aerobe: |
| <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> |
| Grampositive anaerobe: |
| <i>Clostridium perfringens</i> ** |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp.** |
| Gramnegative anaerobe: |
| <i>Bacteroides fragilis</i> |
| <i>Bacteroides fragilis</i> gruppe |
| <i>Fusobacterium</i> spp. |
| <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> |
| <i>Prevotella</i> spp. |
| <i>Veillonella</i> spp. |
| |
| Arter hvor ervervet resistens kan være et problem: |
| Gramnegative aerobe: |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Acinetobacter baumannii</i> |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> |
| |
| Organismer som er resistente i seg selv: |
| Grampositive aerobe: |
| <i>Enterococcus faecium</i> |
| Gramnegative aerobe: |
| Noer stammer av <i>Burkholderia cepacia</i> (tidligere <i>Pseudomonas cepacia</i>) |
| <i>Legionella</i> spp. |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (tidligere <i>Xanthomonas maltophilia</i> , tidligere <i>Pseudomonas maltophilia</i>) |
| |
| Andre: |
| <i>Chlamydia</i> spp. |
| <i>Chlamydophila</i> spp. |
| <i>Mycoplasma</i> spp. |
| <i>Ureoplasma urealyticum</i> |

* alle meticillinresistente stafylokokker er resistente overfor imipenem/cilastatin.

** EUCAST ikke-artsrelatert brytningspunkt er brukt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Imipenem

Plasmakonsentrasjoner

Hos friske frivillige resulterte intravenøs infusjon av Tienam over 20 minutter til at maksimalt plasmanivå av imipenem varierte fra 12-20 µg/ml for 250 mg/250 mg dose, 21-58 µg/ml for 500 mg/500 mg dose og 41-83 µg/ml for 1000 mg/1000 mg dose. Gjennomsnittlig maksimalt plasmanivå av imipenem etter doser på 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1000 mg/1000 mg var henholdsvis 17, 39 og 66 µg/ml. Ved disse dosene sank plasmanivå av imipenem til under 1 µg/ml eller mindre i løpet av fire til seks timer.

Distribusjon

Binding av imipenem til humant serumprotein er ca. 20 %

Biotransformasjon og eliminasjon

Ved administrasjon alene metaboliseres imipenem i nyrene av dehydropeptidase-I. Individuell gjenvinning i urin varierte fra 5 til 40 %, med en gjennomsnittlig gjenvinningsgrad på 15-20 % i flere studier.

Cilastatin er en spesifikk hemmer av dehydropeptidase-I enzym og hemmer effektivt metabolismen av imipenem slik at samtidig bruk av imipenem og cilastatin muliggjør oppnåelse av terapeutisk antibakterielt nivå både i urin og plasma.

Plasmahalveringstid til imipenem er 1 time. Ca. 70 % av det administrerte antibiotikumet ble gjenfunnet uendret i urinen innen ti timer, og ingen ytterligere urinutskillelse av imipenem ble påvist. Urinkonsentrasjoner av imipenem oversteg 10 µg/ml i opptil åtte timer etter en 500 mg/500 mg dose Tienam. Det resterende blir skilt ut i urinen som antibakterielt inaktive metabolitter, og eliminering av imipenem via feces var i hovedsak lik null.

Hos pasienter med normal nyrefunksjon er ingen akkumulering av imipenem i plasma eller urin, administrert så ofte som hver sjetten timer, observert i behandlingsregimer med Tienam.

Cilastatin

Plasmakonsentrasjoner

Maksimal plasmakonsentrasjon av cilastatin, etter en 20 minutters intravenøs infusjon av Tienam, varierte fra 21-26 µg/ml for 250 mg/250 mg dose, 21-55 µg/ml for 500 mg/500 mg dose og fra 56 til 88 µg/ml for 1000 mg/1000 mg dose. Gjennomsnittelig maksimalt plasmanivå av cilastatin etter 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1000 mg/1000 mg doser var henholdsvis 22, 42, og 72 µg/ml.

Distribusjon

Binding av cilastatin til humant serumprotein er ca. 40 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Plasmahalveringstid til cilastatin er ca. 1 time. Ca. 70-80 % av cilastatindosen ble gjenfunnet uendret i urinen innen ti timer etter administrering av Tienam. Deretter forekom ikke cilastatin i urinen. Ca. 10 % ble gjenfunnet som N-acetyl metabolitten, som har en hemmende aktivitet på dehydropeptidase, sammenliknet med cilastatin. Dehydropeptidase-I aktiviteten i nyrene returnerer tilbake til normalt nivå kort tid etter at cilastatin er eliminert fra blodet.

Nyreinsuffisiens

Etter én enkel intravenøs dose på 250 mg/250 mg Tienam, økte arealet under kurven (AUC) for imipenem henholdsvis 1,1 ganger, 1,9 ganger, og 2,7 ganger hos pasienter med mild (kreatininclearance (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), moderat (CrCL 30 - <50ml/min/1,73 m²), og alvorlig (kreatininclearance <30 ml/min/1,73 m²) nedsatt nyrefunksjon, i forhold til personer med normal nyrefunksjon (CrCL >80 ml/min/1,73 m²), og AUC for cilastatin økte henholdsvis 1,6 ganger, 2,0 ganger, og 6,2 ganger hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenliknet med personer med normal nyrefunksjon. Etter én enkel intravenøs dose på 250 mg/250 mg Tienam gitt 24 timer etter hemodialyse, var AUC for imipenem og cilastatin henholdsvis 3,7 ganger og 16,4 ganger høyere, i forhold til personer med normal nyrefunksjon. Etter intravenøs administrering av Tienam reduseres gjenvinning i urin, nyreclearance og plasmaclearance av imipenem og cilastatin med avtagende nyrefunksjon. Dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Leverinsuffisiens

Farmakokinetikken til imipenem hos pasienter med leverinsuffisiens er ikke fastslått. På grunn av begrenset omfang av hepatisk metabolisme av imipenem, forventes det ikke at dets farmakokinetikk vil bli påvirket av nedsatt leverfunksjon. Derfor anbefales det ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Pediatrike pasienter

Gjennomsnittlig clearance (CL) og distribusjonsvolum (V_{dss}) for imipenem var ca. 45 % høyere hos pediatrike pasienter (3 måneder til 14 år) sammenliknet med voksne. AUC for imipenem hos pediatrike pasienter etter administrering av 15/15 mg/kg per kroppsvekt av imipenem/cilastatin var omtrent 30 % høyere enn eksponeringen hos voksne som fikk én dose på 500 mg/500 mg. Ved høyere dose var eksponering etter administrering av 25/25 mg/kg imipenem/cilastatin til barn 9 % høyere i forhold til eksponeringen hos voksne som fikk én dose på 1000 mg/1000 mg.

Eldre

I friske eldre frivillige (65 til 75 år gamle med normal nyrefunksjon i forhold til alder), var farmakokinetikken av én enkelt dose av Tienam 500 mg/500 mg administrert intravenøst over 20 minutter, i samsvar med den som er forventet hos pasienter med svakt nedsatt nyrefunksjon hvor ingen dosejustering er antatt å være nødvendig. Den gjennomsnittlige plasmahalveringstid av imipenem og cilastatin var henholdsvis 91 ± 7,0 minutter og 69 ± 15 minutter. Gjentatt dosering har ingen effekt på farmakokinetikken til verken imipenem eller cilastatin, og ingen akkumulering av imipenem/cilastatin ble observert (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på toksisitet ved gjentatt dosering og gentoksisitetsstudier.

Dyrestudier viste at de toksiske effektene av imipenem, gitt som én enkel enhet, er begrenset til nyrene. Samtidig administrering av imipenem og cilastatin i forholdet 1:1 forhindret den nefrotoksiske effekten av imipenem hos kaniner og aper. Tilgjengelig informasjon foreslår at cilastatin forhindrer nefrotoksisitet ved å hindre at imipenem kommer inn i tubulære celler.

Én teratogenitetsstudie på drektige cynomolgusaper som ble gitt imipenem-cilastatinatrium doser på 40/40 mg/kg/dag (bolus intravenøs injeksjon) resulterte i maternell toksisitet, inkludert kvalme, mangel på appetitt, tap av kroppsvekt, diaré, abort, og i noen tilfeller, død. Når doser av imipenem-cilastatinatrium (ca. 100/100 mg/kg/dag eller ca. 3 ganger vanlig anbefalt daglig human intravenøs dose) ble gitt til drektige cynomolgusaper med en intravenøs infusjonshastighet som etterligner humant klinisk bruk, oppsto det minimal intoleranse hos moren (sporadisk oppkast), ingen dødsfall hos mor, ingen tegn på teratogen effekt, men en økning i tap av embryo i forhold til kontrollgrupper (se pkt. 4.6).

Langsiktige dyrestudier for å undersøke det karsinogene potensialet til imipenem-cilastatin er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumhydrogenkarbonat

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet er kjemisk uforlikelig med laktat og skal ikke rekonstitueres i oppløsningsvæsker som inneholder laktat. Det kan imidlertid administreres gjennom samme intravenøs system som laktat infusjonsvæske.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler unntatt de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering:

Fortynnede oppløsninger bør brukes umiddelbart. Tiden fra rekonstitueringen starter og den intravenøse infusjonen avsluttes må ikke overskride 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Rekonstituert løsning må ikke fryses.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

20 ml type I hetteglass

Dette legemidlet finnes i pakninger på 1 hetteglass, 10 hetteglass og 25 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert hetteglass er kun til engangsbruk.

Rekonstituering:

Innholdet i hvert hetteglass må overføres til 100 ml av en egnet infusjonsvæske (se pkt. 6.2 og 6.3): 9 mg/ml natriumklorid. Ved spesielle forhold når 9 mg/ml natriumklorid ikke kan brukes av kliniske grunner kan 50 mg/ml glukose brukes isteden.

Foreslått prosedyre er å tilsette ca. 10 ml av den egnede infusjonsvæsken til hetteglasset. Rist godt og overfør suspensjon til infusjonsvæsken.

ADVARSEL: SUSPENSJON MÅ IKKE BRUKES TIL DIREKTE INFUSJON.

Gjenta ved å tilsette ytterligere 10 ml infusjonsvæske for å sikre at alt innholdet i hetteglasset er overført til infusjonsvæsken. Blandingen skal rystes til den er klar.

Følges prosedyren overfor er konsentrasjonen av den rekonstituerte oppløsningen ca. 5 mg/ml av både imipenem og cilastatin.

Fargevariasjon fra ufarget til gul påvirker ikke effekten av produktet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Haarlem, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

00-7308

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

15.08.1988 / 04.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

18.04.2012