

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Andatin 500 mg/500 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 530 mg imipeneemimonohydraattia vastaten 500 mg imipeneemiä sekä 530 mg silastatiininatrumia vastaten 500 mg silastatiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo sisältää 20 mg natriumvetykarbonaattia (E 500). Yhdessä injektiopullossa on 37,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Andatin on tarkoitettu seuraavien infektioiden hoitoon aikuisille ja vähintään 1 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohdat 4.4 ja 5.1):

- komplisoituneet intra-abdominaaliset infektiot
- vaikea keuhkokuume, myös sairaalakeuhkokuume ja ventilaattorihoitoon liittyvä keuhkokuume
- synnytyksenaikaiset ja synnytyksen jälkeiset infektiot
- komplisoituneet virtsatieinfektiot
- komplisoituneet iho- ja pehmytkudosinfektiot.

Andatin-valmistetta voidaan käyttää neutropeenisten potilaiden kuumeen hoidossa, kun aiheuttajaksi epäillään bakteeri-infektiota.

Bakteremian hoito, kun bakteremia esiintyy edellä lueteltujen infektioiden yhteydessä tai sen epäillään liittyvän näihin infektiioihin.

Antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Andatin-valmisteen annostussuositukset koskevat annettavaa imipeneemi/silastatiinimäärää. Andatin-valmisteen vuorokausiannos perustuu infektion tyyppiin ja se on annettava yhtä suuriin annoksiin jaettuna perustuen arvioon patogeeni(e)n herkkydestä sekä potilaan munuaisten toiminnasta (ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1).

Aikuiset ja nuoret

Annostussuositukset potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma \geq 90 ml/min), ovat seuraavat:

500 mg/500 mg kuuden tunnin välein TAI
1000 mg/1000 mg kahdeksan TAI kuuden tunnin välein.

Jos infektion aiheuttajan epäillään tai tiedetään olevan jokin vähemmän herkkä bakteerilaji (kuten *Pseudomonas aeruginosa*) tai jos kyseessä on hyvin vaikea infektiio (esim. neutropeeniset kuumeiset potilaat), suositellaan käyttämään annostusta 1000 mg/1000 mg kuuden tunnin välein.

Annosta on pienennettävä, kun kreatiniinipuhdistuma on < 90 ml/min (ks. taulukko 1).

Kokonaisvuorokausiannos saa olla enintään 4000 mg/4000 mg vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Pienennetyt annokset määrittäminen aikuisille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:

1. Valitaan kokonaisvuorokausiannos (eli 2000/2000, 3000/3000 tai 4000/4000 mg), jota tavallisesti käytettäisiin potilaille, joiden munuaiset toimivat normaalisti.
2. Potilaan kreatiniinipuhdistuman perusteella valitaan pienennetty annos taulukosta 1. Katso infuusioajat kohdasta Antotapa.

Taulukko 1

Kreatiniinipu hdistuma (ml/min) on:	Jos KOKONAISVUOROK AUSIANNOS on: 2000 mg/vrk	Jos KOKONAISVUOROK AUSIANNOS on: 3000 mg/vrk	Jos KOKONAISVUOROK AUSIANNOS on: 4000 mg/vrk
≥ 90 (normaali)	500 6 tunnin välein	1000 8 tunnin välein	1000 6 tunnin välein
Pienennetty annos (mg) potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt:			
< 90 - ≥ 60	400 6 tunnin välein	500 6 tunnin välein	750 8 tunnin välein
< 60 - ≥ 30	300 6 tunnin välein	500 8 tunnin välein	500 6 tunnin välein
< 30 - ≥ 15	200 6 tunnin välein	500 12 tunnin välein	500 12 tunnin välein

Potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min

Andatin-valmistetta ei saa antaa näille potilaille, ellei hemodialyysia aloiteta 48 tunnin kuluessa.

Hemodialyysipotilaat

Kun hoidetaan dialyysipotilaita, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, noudatetaan niiden potilaiden annossuosituksia, joiden kreatiniinipuhdistuma on 15–29 ml/min (ks. Taulukko 1).

Sekä imipeneemi että silastatiini poistuvat verenkierrosta hemodialyysissä. Andatin-valmiste on annettava hemodialyysin päätyttyä ja sen jälkeen 12 tunnin välein kyseisen hemodialyysikerran päättymisestä lukien. Dialyysipotilaiden tilaa on seurattava huolellisesti, etenkin jos heillä on keskushermoston sairaus. Andatin-valmistetta suositellaan hemodialyysipotilaille vain, jos hoidolla saavutettava hyöty on suurempi kuin mahdollinen kouristuskohtausten vaara (ks. kohta 4.4).

Toistaiseksi ei ole riittävästi tutkimustietoa, jotta Andatin-valmisteen käyttöä voisi suositella peritoneaalidialyysipotilaille.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa, jos munuaisten toiminta on normaalia (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat \geq 1 vuoden ikäiset

Vähintään 1 vuoden ikäisten lasten suositeltu annos on 15/15 tai 25/25 mg/kg/annos kuuden tunnin välein.

Jos infektion aiheuttajan epäillään tai tiedetään olevan jokin vähemmän herkkä bakteerilaji (kuten *Pseudomonas aeruginosa*) tai jos kyseessä on hyvin vaikea infektio (esim. neutropeeniset kuumeiset potilaat), on käytettävä annostusta 25 mg/25 mg kuuden tunnin välein.

Pediatriset potilaat < 1 vuoden ikäiset

Saatavilla ei ole riittävästi kliinisiä tutkimustuloksia, jotta valmistetta voisi suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille.

Pediatriset potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Saatavilla ei ole riittävästi kliinisiä tutkimustuloksia, jotta valmistetta voisi suositella lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (seerumin kreatiniini > 2 mg/dl). Ks. kohta 4,4.

Antotapa

Andatin-valmiste on saatettava käyttökuntoon sekä laimennettava (ks. kohdat 6.2, 6.3 ja 6.6) ennen käyttöä. Enintään 500 mg/500 mg:n annokset annetaan 20–30 minuutin infuusiona laskimoon. Yli 500 mg/500 mg:n annokset annetaan 40–60 minuutin infuusiona laskimoon. Infuusionopeutta voidaan hidastaa, jos potilaalla esiintyy pahoinvointia infuusion aikana.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Yliherkkyys jollekin muulle karbapeneemiryhmän bakteerilääkkeelle.

Vaikea yliherkkyys (esim. anafylaktinen reaktio, vaikea ihoreaktio) muille beetalaktaamiantibiooteille (kuten penisilliineille tai kefalosporiineille).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

Imipeneemi-silastatiinihoidon valinnassa yksittäisille potilaille on karbapeneemiantibiootin soveltuvuutta arvioitaessa otettava huomioon useita tekijöitä, kuten infektion vaikeusaste, muiden sopivien bakteerilääkkeiden resistenssitilanne ja mahdollinen karbapeneemille resistenttien bakteerien riski.

Yliherkkyys

Beetalaktaamiantibioottihoidoa saavilla potilailla on todettu vakavia ja toisinaan kuolemaan johtaneita yliherkkyysreaktioita (anafylaktisia reaktioita). Näitä reaktioita esiintyy todennäköisemmin potilailla, jotka ovat herkkiä useille allergeeneille. Ennen Andatin-hoidon aloittamista on selvitettävä huolellisesti mahdolliset aiemmat karbapeneemien, penisilliinien, kefalosporiinien, muiden beetalaktaamien tai muiden allergeenien aiheuttamat yliherkkyysreaktiot (ks. kohta 4.3). Jos potilas saa Andatin-hoidosta allergisen reaktion, lääkitys on lopetettava heti. **Vakavat anafylaktiset reaktiot vaativat välitöntä hoitoa.**

Maksa

Maksan toimintaa on seurattava tarkoin imipeneemi-silastatiinihoidon aikana maksatoksisuuden (kuten aminotransferaasiarvojen nousun, maksan vajaatoiminnan ja fulminantin maksatulehduksen) riskin takia.

Käyttö potilaille, joilla on maksasairaus: jos potilaalla on aikaisemmin todettu maksasairaus, maksan toimintaa on seurattava imipeneemi-silastatiinihoidon aikana. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen (ks. kohta 4,2).

Hematologia

Suora tai epäsuora Coombsin koe voi muuttua positiiviseksi imipeneemi-silastatiinihoidon aikana.

Antibakteerinen kirjo

Varsinkin hengenvaarallisissa tiloissa imipeneemi-silastatiinihoidon antibakteerinen kirjo on otettava huomioon ennen kuin aloitetaan empiirinen hoito. Varovaisuutta on noudatettava myös siksi, että esimerkiksi ihon ja pehmytkudoksen bakteri-infektioihin liittyvien spesifisten patogeenien herkkyys imipeneemi-silastatiinihoidolle on alentunut. Imipeneemi-silastatiini ei sovellu tämäntyyppisten infektioiden hoitoon, ellei patogeeni ole jo dokumentoitu ja todettu herkäksi tai ellei ole erittäin vahva syy olettaa, että todennäköisimmät patogeenit ovat herkkiä hoidolle. Samanaikainen hoito sopivalla MRSA-lääkkeellä voi olla aiheellista, jos MRSA-infektion epäillään tai on osoitettu liittyvän hyväksytyihin käyttöaiheisiin. Samanaikainen aminoglykosidihoito voi olla aiheellista, jos *Pseudomonas aeruginosa* -infektion epäillään tai on osoitettu liittyvän hyväksytyihin käyttöaiheisiin (ks. kohta 4.1).

Yhteisvaikutus valproiinihapon kanssa

Imipeneemi-silastatiinin samanaikaista käyttöä valproiinihapon/natriumvalproaatin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Clostridium difficile -infektio

Antibioottihoitoon liittyvää koliittia ja pseudomembranoottista koliittia on raportoitu imipeneemi-silastatiinihoidon ja lähes kaikkien muidenkin antibakteerilääkkeiden yhteydessä, ja niiden vaikeusaste voi vaihdella lievistä hengenvaaralliseen. Tämä diagnoosi on tärkeää ottaa huomioon, jos potilaalla esiintyy ripulia imipeneemi-silastatiinihoidon aikana tai sen jälkeen (ks. kohta 4.8). Tällöin on harkittava imipeneemi-silastatiinihoidon lopettamista ja *Clostridium difficile* -spesifisen hoidon aloittamista. Suolen peristaltiikkaa heikentäviä lääkkeitä ei saa antaa.

Aivokalvotulehdus

Andatin-valmistetta ei suositella aivokalvotulehduksen (meningiitin) hoitoon.

Munuaisten vajaatoiminta

Imipeneemi-silastatiini akkumuloituu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia voi esiintyä, ellei annosta säädetä munuaisten toiminnan mukaan (ks. kohta 4.2 ja kohdan 4.4 kappale ”Keskushermosto”).

Keskushermosto

Keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia (mm. myoklonisia oireita, sekavuustiloja ja kouristuskohtauksia) on raportoitu etenkin silloin, kun munuaisten toiminnan ja painon mukaiset annossuositukset on ylitetty. Tällaisia vaikutuksia on raportoitu yleisimmin potilailla, joilla on jokin keskushermoston sairaus (esim. aivoleesioita tai aikaisempia kouristuskohtauksia) ja/tai heikentynyt munuaisten toiminta, mikä voi aiheuttaa lääkkeen kumuloitumista elimistöön. Siksi suositeltua annostusohjelmaa on syytä noudattaa tarkasti etenkin näiden potilasryhmien hoidossa (ks. kohta 4.2). Epilepsialääkitystä tulee jatkaa potilaille, joilla tiedetään olevan kouristelutaipumusta.

Neurologisiin oireisiin tai kouristuskohtauksiin on kiinnitettävä erityistä huomiota hoidettaessa lapsia, joilla on tunnettuja kouristuskohtausten riskitekijöitä tai jotka saavat samanaikaisesti kouristuskynnystä alentavia lääkkeitä.

Jos potilaalla esiintyy fokaalista vapinaa, myoklonusta tai kouristuskohtauksia, on tehtävä neurologinen tutkimus ja aloitettava epilepsialääkitys, ellei sitä ole jo aloitettu. Jos keskushermosto-oireet jatkuva, Andatin-valmisteen annosta pienennetään tai hoito keskeytetään.

Andatin-valmistetta ei saa antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 15 ml/min, ellei hemodialyysia aloiteta 48 tunnin kuluessa. Andatin-valmistetta suositellaan hemodialyysipotilaille vain, jos hoidolla saavutettu hyöty on suurempi kuin mahdollinen kouristusten vaara (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Kliinisten tutkimustulosten riittämättömyyden vuoksi Andatin-valmistetta ei suositella alle 1 vuoden ikäisille lapsille eikä lapsille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (seerumin kreatiniini > 2 mg/dl). Ks. myös edellä kohta Keskushermosto.

Tämä lääkevalmiste sisältää 37,5 mg natriumia per injektiopullo, mikä vastaa 1,88 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yleistyneitä kouristuskohtauksia on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet gansikloviiria yhdessä Andatin-valmisteen kanssa. Näitä lääkevalmisteita ei saa käyttää samanaikaisesti, ellei hoidosta odotettavissa oleva hyöty ole suurempi kuin mahdolliset riskit.

Karbapeneemiryhmän aineiden ja valproiinihapon samanaikaisen käytön on raportoitu joissakin tapauksissa johtavan seerumin valproiinihappopitoisuuksien laskemiseen terapeutin tason alapuolelle. Valproiinihappopitoisuuden aleneminen voi heikentää valproiinihapon kouristuskohtauksia ehkäisevää tehoa. Siksi imipeneemin ja valproiinihapon/natriumvalproaatin samanaikaista käyttöä ei suositella, vaan on harkittava jonkin muun bakteerilääkkeen tai epilepsialääkkeen käyttöä (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettavat antikoagulantit

Samanaikainen antibioottihoito voi voimistaa varfariinin antikoagulanttivaikutuksia.

Monissa raporteissa on kuvattu suun kautta otettavien antikoagulanttien, myös varfariinin, antikoagulanttivaikutusten voimistumista, kun potilaat ovat saaneet samanaikaisesti bakteerilääkkeitä. Riski saattaa vaihdella potilaan perusinfektion, iän ja yleistilan mukaan, joten antibiootin osuutta INR-arvon (international normalised ratio) nousuun on vaikea arvioida. Kun antibiootteja ja suun kautta otettavia antikoagulantteja käytetään samanaikaisesti, on INR-arvoa syytä seurata tarkasti sekä hoidon aikana että heti sen jälkeen.

Andatin-valmisteen ja probenesidin samanaikainen käyttö suurensi hyvin vähän imipeneemin pitoisuutta ja puoliintumisaikaa plasmassa. Virtsaan erittyneen aktiivisen (metaboloitumattoman) imipeneemin osuus pieneni 60 prosenttiin annoksesta, kun Andatin-valmistetta käytettiin samanaikaisesti probenesidin kanssa. Andatin-valmisteen ja probenesidin yhteiskäyttö kaksinkertaisti silastatiinin pitoisuuden ja puoliintumisaajan plasmassa mutta ei vaikuttanut virtsaan erittyneen silastatiinin määrään.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Imipeneemi/silastatiinilla ei ole tehty riittäviä hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla.

Tiineillä apinoilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Andatin-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain, jos odotettavissa oleva hyöty oikeuttaa sikiölle mahdollisesti aiheutuvan vaaran.

Imetys

Pieniä määriä imipeneemiä ja silastatiinia erittyä äidinmaitoon. Molempien lääkeaineiden imeytyminen on hyvin vähäistä suun kautta annettaessa. Siksi äidinmaitoa saavan vauvan altistuminen merkittäville lääkeainemäärille on epätodennäköistä. Jos tämän lääkevalmisteen käyttö katsotaan välttämättömäksi, imettämisen hyötyä lapselle on punnittava lapselle mahdollisesti aiheutuvaa riskiä vastaan.

Hedelmällisyys

Imipeneemi-silastatiinihoidon mahdollisista vaikutuksista miesten ja naisten hedelmällisyyteen ei ole käytettävissä tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Valmiste voi kuitenkin aiheuttaa sellaisia haittavaikutuksia (kuten aistiharhoja, heitehuimausta, uneliaisuutta ja kiertohuimausta), jotka saattavat vaikuttaa joidenkin potilaiden ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa imipeneemi-silastatiinia annettiin laskimoon 1723 potilaalle, yleisimmin raportoituja systeemisiä haittavaikutuksia, joilla katsottiin olevan vähintään mahdollinen yhteys hoitoon, olivat pahoinvointi (2,0 %), ripuli (1,8 %), oksentelu (1,5 %), ihottuma (0,9 %), kuume (0,5 %), hypotensio (0,4 %), kouristuskohtaukset (0,4 %) (ks. kohta 4.4), heitehuimaus (0,3 %), kutina (0,3 %), nokkosihottuma (0,2 %), uneliaisuus (0,2 %). Vastaavasti yleisimmin raportoituja paikallisia haittavaikutuksia olivat laskimotulehdus/tromboflebiitti (3,1 %), pistoskohdan kipu (0,7 %), pistoskohdan punoitus (0,4 %) ja laskimon kovettuma (0,2 %). Myös seerumin aminotransferaasien ja alkalisen fosfataasin kohonneita arvoja on raportoitu yleisesti.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa tai lääkkeen tultua markkinoille.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Elinluokka	Tiheys	Tapahtuma
Infektiot	Harvinainen	Pseudomembranoottinen koliitti, kandidiaasi
	Hyvin harvinainen	Gastroenteriitti
Veri ja imukudos	Yleinen	Eosinofilia
	Melko harvinaiset	Pansytopenia, neutropenia, leukopenia, trombosytopenia, trombosytoosi
	Harvinainen	Agranulosytoosi
	Hyvin harvinainen	Hemolyyttinen anemia, luuydinlama
Immuunijärjestelmä	Harvinaiset	Anafylaktiset reaktiot
Psyykkiset häiriöt:	Melko harvinainen	Psyykkiset häiriöt, myös aistiharhat ja sekavuustilat
Hermosto	Melko harvinainen	Kouristuskohtaukset, myokloniset oireet, heitehuimaus, uneliaisuus

	Harvinainen	Enkefalopatia, tuntoharhat, fokaalinen vapina, makuhäiriöt
	Hyvin harvinainen	Myasthenia graviksen paheneminen, päänsärky
	Tuntematon	Agitaatio, dyskinesia
Kuulo ja tasapainoelin	Harvinainen	Kuulon menetys
	Hyvin harvinainen	Kiertohuimaus, korvien soiminen
Sydän	Hyvin harvinainen	Syanoosi, takykardia, palpitaatiot
Verisuonisto	Yleinen	Tromboflebiitti
	Melko harvinainen	Hypotensio
	Hyvin harvinainen	Punoitus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin harvinainen	Hengenahdistus, hyperventilaatio, nielukipu
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi Granulosytopeenilla potilailla näyttää esiintyvän Andatin-hoidon yhteydessä lääkevalmisteeseen liittyvää pahoinvointia ja/tai oksentelua useammin kuin muilla.
	Harvinainen	Hampaiden ja/tai kielen värjäytyminen
	Hyvin harvinainen	Verenvuotoinen koliitti, vatsakipu, närästys, kielitulehdus, kielinystyjen hypertrofia, lisääntynyt syljeneritys
Maksa ja sappi	Harvinainen	Maksan vajaatoiminta, maksatulehdus
	Hyvin harvinainen	Fulminantti maksatulehdus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Ihottuma (esim. eksentemaattinen)
	Melko harvinainen	Nokkosihottuma, kutina
	Harvinainen	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioedeema, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, eksfoliativinen dermatiitti
	Hyvin harvinainen	Runsas hikoilu, ihokudοςmuutokset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Polyartralgia, rintarangan kipu
Munuaiset ja virtsatiet	Harvinainen	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, vähäinen tai puuttuva virtsaneritys, runsas virtsaneritys, virtsan värimuutokset (vaaraton oire, jota ei pidä sekoittaa hematuriaan) Imipeneemi-silastatiinin osuutta munuaistoiminnan muutoksissa on vaikea arvioida, koska potilailla on yleensä ollut prerenaliselle atsotemialle tai munuaistoiminnan heikkenemiselle altistavia tekijöitä.
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Ulkosynnyttimien kutina

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Kuume, paikallinen pistoskohdan kipu ja kovettuma, pistoskohdan punoitus
	Hyvin harvinainen	Rintakehän oireet, voimattomuus/heikkous
Tutkimukset	Yleinen	Seerumin aminotransferaasiarvojen nousu, seerumin alkalisen fosfataasin nousu
	Melko harvinainen	Positiivinen suora Coombsin koe, pidentynyt protrombiiniaika, hemoglobiiniarvon lasku, seerumin bilirubiiniarvon nousu, seerumin kreatiniiniarvon nousu, veren ureatypen nousu

Pediatriset potilaat (≥ 3 kuukauden ikäiset)

Tutkimuksissa, joissa oli mukana 178 vähintään kolmen kuukauden ikäistä lapsipotilasta, raportoitiin haittavaikutuksia, jotka vastasivat aikuisilla esiintyneitä haittoja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Mahdolliset yliannostusoireet ovat haittavaikutusprofiilin mukaisia. Niitä voivat olla esimerkiksi kouristuskohtaukset, sekavuus, vapina, pahoinvointi, oksentelu, hypotensio ja bradykardia. Andatinvalmisteen yliannostuksen hoidosta ei ole käytettävissä spesifistä tietoa. Imipeneemisilastatiinatrium poistuu elimistöstä hemodialyysissä. Hemodialyysin hyötyä yliannostuksen hoidossa ei kuitenkaan tunneta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset bakteerilääkkeet; karbapeneemit, ATC-koodi: J01DH51.

Vaikutusmekanismi

Andatin koostuu kahdesta aineosasta, imipeneemistä ja silastatiinatriumista, joiden painonmukainen suhde on 1:1.

Imipeneemi, josta käytetään myös nimeä N-formimidoyylitienamysiini, on rihmastoja muodostaviin sädesieniin kuuluvan *Streptomyces cattleya* -bakteerin tuottaman tienamysiinin puolisynteettinen johdos.

Imipeneemin bakterisidinen vaikutus perustuu siihen, että se estää grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän synteesiä kiinnittymällä penisilliiniä sitoviin proteiineihin (PBP:t).

Silastatiinatrium on kilpaileva, palautuvasti sitoutuva ja spesifinen dehydropeptidaasi I -entsyymien estäjä. Tämä entsyymi metaboloituu ja inaktivoituu imipeneemiä munuaisissa. Sillä ei ole antibakteerista ominaisvaikutusta eikä se vaikuta imipeneemin antibakteeriseen tehoon.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Muiden beetalaktaamiantibioottien tavoin imipeneemin teho on osoitettu korreloivan parhaiten aikaan, jonka imipeneemipitoisuus on pienimmän estävän pitoisuuden yläpuolella ($T > MIC$).

Resistenssimekanismi

Imipeneemiresistenssin mahdollisia aiheuttajia ovat

- Gramnegatiivisten bakteerien soluseinämän heikentynyt läpäisevyys (poriiniin vähentyneen tuotannon takia)
- Ulospumppausmekanismit (effluksimekanismit), jotka voivat aktiivisesti poistaa imipeneemin solusta.
- Penisilliiniä sitovien proteiinien heikentynyt affiniteetti imipeneemiin.
- Imipeneemi on vastustuskykyinen useimpien beetalaktamaasien hydrolysoivalle vaikutukselle, myös grampositiivisten ja gramnegatiivisten bakteerien tuottamien penisillinaasien ja kefalosporinaasien vaikutukselle, lukuun ottamatta melko harvinaisia karbapeneemeja hydrolysoivia beetalaktamaaseja. Muille karbapeneemeille resistentit lajit ovat yleensä resistenttejä myös imipeneemille. Imipeneemin ja kinoloni-, aminoglykosidi-, makrolidi- ja tetrasykliiniryhmän lääkeaineiden välillä ei ole vaikutuskohtaan perustuvaa ristiresistenssiä.

Herkkyysrajat

EUCASTin (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MIC-herkkyysrajat, joiden avulla imipeneemille herkät (S) patogeenit voidaan erottaa resistenteistä (R) patogeeneista (v 1,1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas*-lajit²: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter*-lajit: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus*-lajit³: Päätellään kefoksitiiniherkkyyden perusteella.
- *Enterococcus*-lajit: $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- *Streptococcus* A, B, C, G: A-, B-, C- ja G-ryhmän beetahemolyyttisten streptokokkien herkkyys beetalaktaamiantibiooteille päätellään penisilliiniherkkyyden perusteella.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- Muut streptokokit⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Haemophilus influenzae*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Moraxella catarrhalis*⁴: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 2 \text{ mg/l}$
- *Neisseria gonorrhoeae*: Riittämättömien tietojen vuoksi imipeneemiä ei pidetä soveltuvana *Neisseria gonorrhoeae* -infektioiden hoitoon.
- Grampositiiviset anaerobit: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Gramnegatiiviset anaerobit: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$
- Lajeista riippumattomat rajat⁵: $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 8 \text{ mg/l}$

¹ *Proteus*- ja *Morganella* -lajien katsotaan soveltuvan huonosti imipeneemihoidon kohteiksi.

² *Pseudomonas*-lajin herkkyysrajat koskevat tiheästi annettuja suuria annoksia (1 g kuuden tunnin välein).

³ Staphylokokkien herkkyys karbapeneemeille päätellään kefoksitiiniherkkyyden perusteella.

⁴ Kannat, joiden MIC-arvo ylittää herkkyysrajan, ovat hyvin harvinaisia tai niitä ei ole vielä raportoitu. Tällaisen isolaatin tunnistustestit ja herkkyysmääritykset on toistettava, ja jos tulos vahvistetaan, isolaatti on lähetettävä referenssilaboratorioon. Vahvistetut isolaatit, joiden MIC ylittää voimassa olevan resistenssirajan, on raportoitava resistentteiksi, kunnes saadaan näyttöä kliinisestä vasteesta.

⁵Lajista riippumattomat herkkyysrajat on määritetty pääasiassa farmakokineettis-farmakodynaamisten tietojen perusteella ja ne ovat riippumattomia spesifisten lajien MIC-jakaumista. Niitä sovelletaan vain lajeihin, joita ei mainita lajikohtaisten herkkyysrajojen katsauksessa eikä alaviitteissä.

Herkkyys

Tiettyjen lajien hankitun resistenssin esiintyvyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten paikallisen resistenssitilanteen tunteminen on tärkeää etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa.

Tarvittaessa on kysyttävä neuvoa asiantuntijoilta, mikäli paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että lääkkeen hyöty ainakin joidenkin infektiotyyppeiden hoidossa on kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit:

Grampositiiviset aerobit:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (metisilliiniherkkä)*
Staphylococcus koagulaasinegatiivinen (metisilliiniherkkä)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans -ryhmä

Gramnegatiiviset aerobit:

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Grampositiiviset anaerobit:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus-lajit**

Gramnegatiiviset anaerobit:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis -ryhmä
Fusobacterium-lajit
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella-lajit
Veillonella-lajit

Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia:

Gramnegatiiviset aerobit:

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Luontaisesti resistentit lajit:

Grampositiiviset aerobit:

Enterococcus faecium

Gramnegatiiviset aerobit:

Jotkin *Burkholderia cepacia* -kannat (aik. *Pseudomonas cepacia*)
Legionella-lajit
Stenotrophomonas maltophilia (aik. *Xanthomonas maltophilia*, aik. *Pseudomonas maltophilia*)

Muut:

Chlamydia-lajit
Chlamydophila-lajit
Mycoplasma-lajit

Ureoplasma urealyticum

*Kaikki metisilliinille resistentit stafylokokit ovat resistenttejä imipeneemi-silastatiinille.

**Käytetään EUCAST:n lajista riippumatonta herkkyysrajaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imipeneemi

Imeytyminen

Kun Andatin-valmistetta annettiin terveille vapaaehtoisille 20 minuutin infuusiona laskimoon, imipeneemin huippupitoisuus plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 12–20 mikrog/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 21–58 mikrog/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 41–83 mikrog/ml. Imipeneemin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 17 mikrog/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 39 mikrog/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 66 mikrog/ml. Näitä annoksia käytettäessä imipeneemin pitoisuus plasmassa laskee 4–6 tunnissa tason 1 mikrog/ml alapuolelle tai alemmas.

Jakautuminen

Imipeneemi sitoutuu noin 20-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio

Yksinään annettu imipeneemi metaboloituu munuaisissa dehydropeptidaasi I -entsyymin vaikutuksesta. Yksittäisillä potilailla virtsaan erittyi 5–40 % annoksesta, ja keskiarvo oli useissa tutkimuksissa 15–20 %.

Silastatiini on dehydropeptidaasi I -entsyymin spesifinen estäjä, joka estää tehokkaasti imipeneemin metaboloitumista. Kun silastatiinia annetaan yhdessä imipeneemin kanssa, sekä virtsaan että plasman imipeneemipitoisuudessa voi nousta antibakteeriselle hoitotasolle.

Eliminaatio

Imipeneemin puoliintumisaika plasmassa oli yksi tunti. Annetusta antibioottiannoksesta noin 70 % erittyi muuttumattomana virtsaan 10 tunnin kuluessa, minkä jälkeen virtsassa ei enää todettu imipeneemiä. Imipeneemin pitoisuus virtsassa oli yli 10 mikrog/ml jopa kahdeksan tunnin ajan 500 mg/500 mg Andatin-annoksen jälkeen. Loppuosa annoksesta erittyi virtsaan metaboliitteina, joilla ei ole antibakteerista vaikutusta. Imipeneemi ei eliminoidu käytännöllisesti katsoen lainkaan ulosteen mukana.

Potilailla, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ei ole havaittu Andatin-valmisteen kumuloitumista plasmaan eikä virtsaan, kun imipeneemi-silastatiinia on annettu tiheimmillään kuuden tunnin välein.

Silastatiini

Imeytyminen

Kun Andatin-valmistetta annettiin terveille tutkittaville 20 minuutin infuusiona laskimoon, silastatiinin huippupitoisuus oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 21–26 mikrog/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 21–55 mikrog/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 56–88 mikrog/ml. Silastatiinin huippupitoisuuden keskiarvo plasmassa oli 250 mg/250 mg annoksen jälkeen 22 mikrog/ml, 500 mg/500 mg annoksen jälkeen 42 mikrog/ml ja 1000 mg/1000 mg annoksen jälkeen 72 mikrog/ml.

Jakautuminen

Silastatiini sitoutuu noin 40-prosenttisesti ihmisen seerumin proteiineihin.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Silastatiinin puoliintumisaika plasmassa oli noin yksi tunti. Noin 70–80 % silastatiiniannoksesta erittyi muuttumattomana silastatiinina virtsaan 10 tunnin kuluessa Andatin-valmisteen antamisesta. Tämän jälkeen virtsassa ei enää todettu silastatiinia. Noin 10 % annoksesta erittyi N-asetyylimetaboliittina, jonka dehydropeptidaasia estävä vaikutus on verrattavissa silastatiinin vaikutukseen.

Dehydropeptidaasi I:n aktiivisuus munuaisissa palautui normaalitasolle pian sen jälkeen, kun silastatiini oli poistunut verenkierrosta.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Kun Andatin-valmistetta annettiin 250 mg/250 mg kerta-annoksena laskimoon lievää (kreatiniinipuhdistuma (CrCl) 50–80 ml/min/1,73 m²), kohtalaista (CrCl 30–<50 ml/min/1,73 m²) ja vaikeaa (CrCl < 30 ml/min/1,73 m²) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, imipeneemin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni näillä potilailla vastaavasti 1,1-, 1,9- ja 2,7-kertaiseksi ja silastatiinin AUC suureni 1,6-, 2,0- ja 6,2-kertaiseksi verrattuna tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti (CrCl > 80 ml/min/1,73 m²). Kun Andatin-valmistetta annettiin 250 mg/250 mg kerta-annoksena laskimoon 24 tunnin kuluttua hemodialyysistä, imipeneemin AUC oli 3,7 kertaa ja silastatiinin 16,4 kertaa suurempi kuin tutkittavilla, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Andatin-valmisteen laskimoon antamisen jälkeen imipeneemin ja silastatiinin erittyminen virtsaan, munuaispuhdistuma ja plasmapuhdistuma pienenevät munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Annostusta on muutettava potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Imipeneemin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska imipeneemi metaboloituu vain vähäisessä määrin maksan kautta, maksan vajaatoiminnan ei odoteta vaikuttavan sen farmakokinetiikkaan. Siksi annostuksen muuttamista ei suositella potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Pediatriset potilaat

Imipeneemin keskimääräinen puhdistuma (CL) ja jakautumistilavuus (V_{dss}) olivat 3 kuukauden – 14 vuoden ikäisillä lapsipotilailla noin 45 % suuremmat kuin aikuisilla. Kun lapsille annettiin imipeneemiä/silastatiinia 15/15 mg/kg, imipeneemin AUC oli noin 30 % suurempi kuin aikuisten altistus 500 mg/500 mg:n annoksen jälkeen. Suurempia annoksia käytettäessä lasten altistus oli 9 % suurempi imipeneemi/silastatiiniannoksen 25/25 mg/kg jälkeen kuin aikuisten altistus 1000 mg/1000 mg:n annoksen jälkeen.

Iäkkäät potilaat

Terveillä iäkkäillä tutkittavilla (65–75-vuotiailla, joiden munuaisten toiminta oli normaalia ikään nähden) 20 minuutin infuusiona laskimoon annetun Andatin-valmisteen 500 mg/500 mg kerta-annoksen farmakokinetiikka vastasi lievään munuaisten vajaatoimintaan liittyvää odotettavissa olevaa farmakokinetiikkaa, mikä ei vaadi annostuksen muuttamista. Imipeneemin puoliintumisaika plasmassa oli 91 ± 7,0 minuuttia (keskiarvo) ja silastatiinin 69 ± 15 minuuttia (keskiarvo). Toistuva annostelu ei vaikuttanut imipeneemin eikä silastatiinin farmakokinetiikkaan, eikä imipeneemin/silastatiinin kumuloitumista esiintynyt (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Eläintutkimuksissa on osoitettu, että yksinään annetun imipeneemin toksiset vaikutukset rajoittuvat munuaisiin. Kun kaneille ja apinoille annettiin silastatiinia yhdessä imipeneemin kanssa suhteessa 1:1, imipeneemin nefrotoksiset vaikutukset estyivät. Käytettävissä olevan näytön perusteella munuaisvaikutusten estyminen perustuu siihen, että silastatiini estää imipeneemin pääsyn tubulussoluihin.

Teratologisessa tutkimuksessa, joissa imipeneemi-silastatiininatriumia annettiin tiineille jaavanmakakeille (cynomolgus-apinoille) 40/40 mg/kg/vrk (bolusannoksena laskimoon), emoilla havaittuja toksisia vaikutuksia olivat oksentelu, ruokahaluttomuus, painon lasku, ripuli, keskenmeno ja joissakin tapauksissa kuolema. Kun tiineille jaavanmakakeille annettiin imipeneemi-silastatiininatriumia (noin 100/100 mg/kg/vrk eli noin kolminkertainen annos ihmisille suositeltuun

laskimonsisäiseen vuorokausiannokseen verrattuna) infuusiona laskimoon nopeudella, joka vastaa ihmisen hoidossa käytettäviä infuusionopeuksia, emoilla havaittiin vain vähäistä intoleranssia (satunnaista oksentelua). Myöskään emojen kuolemantapauksia tai viitteitä teratogeenisuudesta ei havaittu, mutta alkionmenetyksiä esiintyi enemmän kuin vertailuryhmissä (ks. kohta 4.6).

Imipeneemi-silastatiiniyhdistelmän mahdollista karsinogeenisuutta ei ole selvitetty pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumvetykarbonaatti (E 500)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tämä lääkevalmiste on kemiallisesti yhteensopimaton laktaatin kanssa eikä sitä saa liuottaa laktaattia sisältäviin liuoksiin. Andatin-valmisteen voi kuitenkin antaa infuusiolaitteistoon, jonka kautta infusoidaan laktaattiliuosta.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja valmisteita.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Käyttökuntoon saatettu lääkevalmiste:

9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuoksella ja 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusioliuoksella laimennetun lääkevalmisteen kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen stabiiliuden on osoitettu säilyvän 2 tunnin ajan 25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä heti, elleivät valmistus- ja laimennustapa poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Mikäli käyttövalmista liuosta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttökuntoon saatettu liuos ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Värittömät 20 ml:n lasipullot (tyyppi III), joissa on bromobutyylikumista valmistettu suljin, alumiininen repäisyseinä sekä muovinen kansi, pahvikotelossa.

Lääkevalmiste on pakattu 10 injektiopulloa sisältäviin pakkauksiin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yksi injektiopullo on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saattaminen:

Injektiopullon sisältö sekoitetaan 100 ml:aan yhteensopivaa infuusioliuosta (ks. kohdat 6.2 ja 6.3): 0,9-prosenttinen natriumkloridi. Jos 0,9-prosenttista natriumkloridia ei voida poikkeustapauksessa kliinisistä syistä käyttää, voidaan käyttää 5-prosenttista glukoosia.

Suosittelava menettelytapa on lisätä injektiopulloon noin 10 ml sopivaa infuusionestettä. Pulloa ravistetaan hyvin ja muodostunut seos siirretään infuusionestepakkaukseen.

VAROITUS: SEOSTA EI SAA ANTAA SUORAAN INFUUSIONA LASKIMOON.

Injektiopullo huuhdellaan vielä uudelleen 10 ml:lla infuusionestettä, jotta kaikki lääkeaine siirtyy varmasti pullosta infuusioliuokseen. Näin saatua seosta ravistellaan, kunnes se on kirkasta.

Edellä selostetulla tavalla käyttökuntoon saatetun liuoksen imipeneemipitoisuus on noin 5 mg/ml ja silastatiinipitoisuus noin 5 mg/ml.

Väri voi vaihdella värittömästä keltaiseen. Se ei vaikuta valmisteen tehoon.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37979

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.02.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Andatin 500 mg/500 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 530 mg imipenemmonohydrat motsvarande 500 mg imipenem, och 530 mg cilastatinnatrium motsvarande 500 mg cilastatin.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje injektionsflaska innehåller 20 mg natriumvätekarbonat (E 500). Den totala mängden natrium i varje flaska är 37,5 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Andatin är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn som är 1 år eller äldre (se avsnitt 4.4 och 5.1):

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

Andatin kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

Behandling av patienter med bakteriemi som förekommer i samband med, eller misstänks vara associerad med, någon av de infektioner som angivits ovan.

Officiella lokala riktlinjer om korrekt användning av antibiotika ska beaktas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

I dosrekommendationerna för Andatin anges den mängd imipenem/cilastatin som ska administreras. Dygnsdosen av Andatin ska baseras på infektionstypen och ges i lika stora doser baserat på graden av mottaglighet hos de(n) isolerade patogenen/patogenerna 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 (som *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.

Dosreducering krävs om kreatininclearance är < 90 ml/min (se tabell 1).

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

Nedsatt njurfunktion

Så här fastställs den reducerade dosen för vuxna med nedsatt njurfunktion:

1. Utgå från den totala dygnsdos (dvs 2 000/2 000, 3 000/3 000 eller 4 000/4 000 mg) som vanligtvis är lämplig för patienter med normal njurfunktion.
2. I tabell 1 väljs sedan lämplig reducerad dos med hänsyn till patientens kreatininclearance. Beträffande infusionstider, se Administrerings sätt.

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 q6h	1000 q8h	1000 q6h
Reducerad dos (mg) för patienter med nedsatt njurfunktion:			
< 90 - ≥ 60	400 q6h	500 q6h	750 q8h
< 60 - ≥ 30	300 q6h	500 q8h	500 q6h
< 30 - ≥ 15	200 q6h	500 q12h	500 q12h

Patienter med kreatininclearance < 15 ml/min

Dessa patienter ska inte få Andatin om inte hemodialys inleds inom 48 timmar.

Patienter som genomgår hemodialys

Vid behandling av patienter med kreatininclearance <15 ml/min som genomgår dialys ska dosrekommendationen för patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin elimineras från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Andatin 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 Andatin endast när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt 4.4).

För närvarande saknas tillräckliga data för att göra några rekommendationer kring användning av Andatin till patienter som genomgår peritonealdialys.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

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, som administreras var 6:e timme.

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (som *Pseudomonas aeruginosa*) samt för mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas behandling med 25/25 mg/kg administrerat var 6:e timme.

Pediatrik population <1 år

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

Pediatrik population med nedsatt njurfunktion

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

Administreringssätt

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

Anvisningar om rekonstituering och spädning av läkemedlet före administrering 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 karbapenem-resistenta bakterier.

Överkänslighet

Allvarliga och ibland dödliga överkänslighetsreaktioner (anafylaktiska reaktioner) har rapporterats hos patienter som behandlats med betalaktamer. Sannolikheten för sådana reaktioner är högst hos individer med känslighet för multipla allergener i anamnesen. Innan behandling med Andatin påbörjas bör en noggrann utredning om tidigare överkänslighetsreaktioner mot karbapenemer, penicillin, cefalosporiner, andra betalaktamer och andra allergener utföras (se avsnitt 4.3). Om en allergisk reaktion mot Andatin uppträder ska behandlingen omedelbart avbrytas. **Allvarliga anafylaktiska reaktioner kräver omedelbar akutbehandling.**

Leverfunktion

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

Vid användning till patienter med leversjukdom: patienter med befintlig leversjukdom bör följas med avseende på leverfunktionen under behandling med imipenem/cilastatin. Ingen dosjustering behövs (se avsnitt 4.2).

Hematologi

Direkt eller indirekt Coombs test kan ge positivt provsvar under behandling med imipenem/cilastatin

Antibakteriellt spektrum

Antibakteriellt spektrum för imipenem/cilastatin bör beaktas särskilt vid livshotande tillstånd innan en empirisk behandling påbörjas. Dessutom bör försiktighet iaktas på grund av den begränsade känsligheten mot imipenem/cilastatin hos specifika patogener associerade med exempelvis bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner. Användning av imipenem/cilastatin är inte lämpligt vid behandling av dessa typer av infektioner såvida det inte redan är dokumenterat och känt att patogenen är känslig eller det finns mycket stark misstanke 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 konstaterats ingå i de godkända indikationerna. Samtidig användning av en aminoglykosid kan vara indicerat när *Pseudomonas aeruginosa*-infektion misstänks eller har konstaterats ingå i de godkända indikationerna (se avsnitt 4.1).

Interaktion med valproinsyra

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

Clostridium difficile

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

Meningit

Andatin rekommenderas inte för behandling av meningit.

Nedsatt njurfunktion

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

Centrala nervsystemet

CNS-biverkningar som 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 med befintlig konvulsiv sjukdom.

Särskild uppmärksamhet ska iaktas när det gäller neurologiska symtom eller konvulsioner hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall, eller som står på samtidig behandling med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfall.

Om fokal tremor, muskelryckningar eller krampanfall uppträder ska patienten utredas neurologiskt och sättas in på antikonvulsiv behandling om sådan inte redan är insatt. Om CNS-symtom fortsätter ska dosen av Andatin minskas eller behandlingen avbrytas.

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

Pediatrik population

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera användning av Andatin för barn under 1 år eller pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinine > 2 mg/dl). Se även Centrala nervsystemet ovan.

Detta läkemedel innehåller 37,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,88% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciclovir och Andatin. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt såvida inte den potentiella nyttan överväger riskerna.

Samtidig administrering av karbapenemer och valproinsyra har rapporterats kunna sänka valproinsyrainivåerna under det terapeutiska intervallet. De sänkta valproinsyrainivåerna 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

Samtidig administrering av antibiotika och warfarin kan öka den antikoagulerande effekten av warfarin.

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

Samtidig administrering av Andatin och probenecid resulterade i minimala ökningsar 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 Andatin administrerades tillsammans med probenecid. Samtidig administrering av Andatin 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.

Andatin ska endast användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

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

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om potentiella 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 av förmågan att framföra fordon eller använda maskiner har genomförts. 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).

4.9 Biverkningar

I kliniska studier på 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 %), nässelutslag (0,2 %) och 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 %). Rapporterna om förhöjda serumtransaminaser och alkaliska fosfataser var också vanliga.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller genom erfarenheter efter det att läkemedlet marknadsförts.

Biverkningarna är förtecknade efter organsystem och med följande frekvenskategorier: 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 ($< 1/10\ 000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit, kandidos
	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	Vertigo, tinnitus
Hjärtat	Mycket sällsynta	Cyanos, takykardi, palpitationer
Blodkärl	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 mer frekvent hos patienter med granulocytopeni jämfört med patienter utan granulocytopeni som behandlas med Andatin
	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	Nässelutslag, pruritus
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, angioödem, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiforme, exfoliativ dermatit
	Mycket sällsynta	Hyperhidros, förändringar i hudens struktur
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Polyartralgi, torakal ryggradsmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urin (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri). Imipenems/cilastatins roll vid förändringar av njurfunktionen är svårbedömd, eftersom faktorer som predisponerar för prerenal azotemi eller nedsatt njurfunktion ofta förekommer.
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 i bröstet, asteni/svaghet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjda serumtransaminaser, förhöjda alkaliska fosfataser i serum
	Mindre vanliga	Positivt provsvar vid direkt Coombs test, förlängd protrombintid, minskat hemoglobin, förhöjt serumbilirubin, förhöjt serumkreatinin, förhöjt ureakväve i blod

Pediatrik population (≥ 3 månader)

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 via

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom som kan uppträda vid överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen, och kan vara krampanfall, förvirring, tremor, illamående, kräkningar, hypotoni eller bradykardi. Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling av överdos med Andatin. Imipenem-cilastatinnatrium 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

Andatin består av två substanser: imipenem och cilastatinnatrium i viktförhållandet 1:1.

Imipenem, som även benämns N-formimidoyl-tienamycin, är ett semi-syntetiskt derivat av tienamycin; den modersubstans som 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 penicillinbindande proteiner (PBP).

Cilastatinnatrium 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

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

Resistensmekanismer

Resistens mot imipenem kan bero på följande:

- Minskad permeabilitet i det yttre membranet hos gramnegativa bakterier (på grund av minskad produktion av poriner)
- Imipenem kan aktivt avlägsnas från cellen med en effluxpump
- Reducerad affinitet till 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 skilja känsliga patogener (S) från resistenta patogener (R) är följande (v 1.1 2010-04-27):

- *Enterobacteriaceae*¹: S ≤ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas spp.*²: S ≤ 4 mg/l, R > 8 mg/l

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

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

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

³ Stafylokockers känslighet för karbapenemer härleds från cefoxitinkänsligheten.

⁴ Arter med MIC-värden över brytpunkten för känslighet är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på sådant isolat måste upprepas, och om resultatet bekräftas måste isolatet skickas till ett referenslaboratorium. Till dess bevis föreligger avseende klinisk respons för bekräftade isolat med MIC-värden över den nuvarande brytpunkten ska de rapporteras som resistenta.

⁵ Icke-artrelaterade brytpunkter har bestämts huvudsakligen baserat på PK/PD-data och är oberoende av MIC-distributioner av specifika arter. De ska endast användas för arter som inte nämns i översikten över de artrelaterade brytpunkterna eller i fotnoterna.

Mikrobiell känslighet

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

Vanligtvis känsliga arter:

Grampositiva aerobier:

Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (Meticillinkänsliga)*
Staphylococcus koagulasnegativ (Meticillinkänsliga)
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans-gruppen

Gramnegativa aerobier:

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens

Grampositiva anaerober:

*Clostridium perfringens***
Peptostreptococcus spp.**

Gramnegativa anaerober:

Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis-gruppen
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.

Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem:**Gramnegativa aerober:**

Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistenta arter:**Grampositiva aerober:**

Enterococcus faecium

Gramnegativa aerober:

Vissa stammar av *Burkholderia cepacia* (tidigare *Pseudomonas cepacia*)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (tidigare *Xanthomonas maltophilia*, tidigare *Pseudomonas maltophilia*)

Övriga:

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

* Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot imipenem/cilastatin.

** EUCAST icke-artrelaterad brytpunkt används.

5.2 Farmakokinetiska egenskaperImipenemAbsorption

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

Distribution

Bindningsgraden för imipenem till humana serumproteiner är cirka 20 %.

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

Eliminering

Halveringstiden för imipenem i plasma var en timme. Cirka 70 % av den administrerade antibiotikamängden återfanns oförändrat i urinen inom tio timmar och ingen ytterligare urinutsöndring

av imipenem kunde detekteras. Urinkoncentrationer av imipenem översteg 10 µg/ml i upp till åtta timmar efter en 500 mg/500 mg dos av Andatin. 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 Andatin som administrerats så ofta som var sjätte timme hos patienter med normal njurfunktion.

Cilastatin

Absorption

Peak-nivåerna i plasma av cilastatin efter en 20-minuters intravenös infusion av Andatin sträckte sig från 21 till 26 µg/ml för doser på 250 mg/250 mg, från 21 till 55 µg/ml för doser på 500 mg/500 mg och från 56 till 88 µg/ml för doser på 1 000 mg/1 000 mg. Medelvärdet för de maximala plasmakoncentrationsnivåerna av cilastatin efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg respektive 1 000 mg/1 000 mg var 22, 42 respektive 72 µg/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 Andatin. Inget ytterligare cilastatin förekom senare i urinen. Cirka 10 % återfanns som N-acetylm metabolit, vars hämmande aktivitet mot dehydropeptidas är jämförbar med cilastatin. Aktiviteten av dehydropeptidas-I i njuren återgick till normala nivåer kort efter eliminering av cilastatin från blodet.

Farmakokinetik i särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Efter en singeldos 250 mg/250 mg intravenöst av Andatin ökade AUC (ytan under kurvan) för imipenem 1,1-falt, 1,9-falt respektive 2,7-falt hos personer med lätt (kreatininclearance (CrCl) 50-80 ml/min/1,73 m²), måttlig (CrCl 30-<50 ml/min/1,73 m²) respektive kraftig (CrCl <30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning, jämfört med personer med normal njurfunktion (CrCl >80 ml/min/1,73 m²). AUC för cilastatin ökade 1,6-falt, 2,0-falt respektive 6,2-falt hos personer med lätt, måttlig respektive kraftig njurfunktionsnedsättning jämfört med personer med normal njurfunktion. Efter en singeldos om 250 mg/250 mg intravenöst av Andatin 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 Andatin. Dosjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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 mg/15 mg per kg kroppsvikt till barn var cirka 30 % högre än exponeringen för vuxna som fick en dos om 500 mg/500 mg. Vid den högre dosen var exponeringen efter administrering av imipenem/cilastatin 25 mg/25 mg/kg till barn 9 % högre jämfört med exponeringen för vuxna som fick en dos om 1 000 mg/1 000 mg.

Äldre

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på toxicitetsstudier med upprepad dosering och genotoxicitetsstudier.

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumvätekarbonat (E 500)

6.2 Inkompatibiliteter

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

Det här läkemedlet får inte blandas med andra läkemedel förutom de som anges i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter rekonstituering:

Efter spädning i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion och glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning visats för 2 timmar vid 25 °C. Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart, såvida inte rekonstituerings- och spädningsmetoden utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart, är förvaringstider och förhållanden vid användning användarens ansvar.

Den rekonstituerade lösningen får inte frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvara i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstituering och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ofärgad injektionsflaska av typ III-glas, 20 ml volym, försluten med en propp av brombutylgummi och en aluminiumkapsyl med ”flip-off”-del i plast, förpackad i pappkartong.

Läkemedlet tillhandahålls i kartonger innehållande 10 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Varje injektionsflaska är avsedd endast för engångsbruk.

Rekonstituering:

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

Förslagsvis kan cirka 10 ml av lämplig infusionslösning tillsättas till injektionsflaskan. Skaka noga och överför sedan blandningen till behållaren med infusionslösning.

VARNING: BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

Upprepa proceduren med ytterligare 10 ml av infusionslösningen för att säkerställa att allt innehåll i injektionsflaskan överförs till infusionslösningen. Den erhållna blandningen ska omskakas tills den klarnar.

Koncentrationen av både imipenem och cilastatin i den konstituerade lösning som beretts enligt ovan är cirka 5 mg/ml.

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

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37979

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.02.2021