

18. marts 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Andatin, pulver til infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

32034

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Andatin

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 530 mg imipenemmonohydrat, svarende til 500 mg imipenem, og 530 mg cilastatinnatrium, svarende til 500 mg cilastatin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 20 mg natriumhydrogencarbonat (E 500).

Den samlede mængde natrium pr. hætteglas er 37,5 mg.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Andatin er indiceret til behandling af følgende infektioner hos voksne og børn ≥ 1 år (se pkt. 4.4 og 5.1):

* komplicerede intraabdominale infektioner
* svær pneumoni, herunder hospitalserhvervet og respiratorrelateret pneumoni
* intra- og post-partum infektioner
* komplicerede urinvejsinfektioner
* komplicerede hud- og bløddelsinfektioner

Andatin kan bruges til behandling af neutropene patienter med feber, der formodes at være forårsaget af en bakterieinfektion.

Behandling af patienter med bakteriæmi, der opstår i forbindelse med eller formodes at være forbundet med en af de ovenfor anførte infektioner.

Der skal tages højde for officielle lokale retningslinjer om korrekt brug af antibakterielle stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Dosisanbefalingerne for Andatin repræsenterer den mængde imipenem/cilastatin, der skal administreres. Den daglige dosis af Andatin skal baseres på typen af infektion og gives i lige store doser, idet der tages højde for patogenets/patogenernes følsomhedsgrad og patientens nyrefunktion (se også pkt. 4.4 og 5.1).

*Voksne og unge*

For patienter med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 90 ml/min) er de anbefalede dosisregimer:

500 mg/500 mg hver 6. time ELLER

1000 mg/1000 mg hver 8. time ELLER hver 6. time

Det anbefales, at infektioner, der formodes eller vides at være forårsaget af mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*), og meget svære infektioner (f.eks. hos neutropene patienter med feber) behandles med 1000 mg/1000 mg administreret hver 6. time.

En dosisnedsættelse er nødvendig, når kreatininclearance er < 90 ml/min (se tabel 1).

Den maksimale totale daglige dosis må ikke overstige 4000 mg/4000 mg pr. dag.

*Nedsat nyrefunktion*

For at fastsætte den nedsatte dosis for voksne med nedsat nyrefunktion:

1. Den totale daglige dosis (dvs. 2000/2000, 3000/3000 eller 4000/4000 mg), der normalt ville være gældende for patienter med normal nyrefunktion, skal vælges.

2. I tabel 1 vælges det relevante nedsatte dosisregime i henhold til patientens kreatininclearance. For infusionstidspunkter henvises til ”*Administration*”

Tabel 1

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kreatininclearance (ml/min) er:** | **HVIS DEN TOTALE DAGLIGE DOSIS er:**  **2000 mg/dag** | **HVIS DEN TOTALE DAGLIGE DOSIS er:**  **3000 mg/dag** | **HVIS DEN TOTALE DAGLIGE DOSIS er:**  **4000 mg/dag** |
| ≥ 90  (normal) | 500  q6h | 1000  q8h | 1000  q6h |
| **Nedsat dosering (mg) for patienter med nedsat nyrefunktion:** | | | |
| < 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 på < 15 ml/min*

Disse patienter må ikke få Andatin, medmindre der er igangsat hæmodialyse inden for de sidste 48 timer.

*Patienter i hæmodialyse*

Ved behandling af patienter med en kreatininclearance < 15 ml/min, som gennemgår dialyse, skal den anbefalede dosering for patienter med kreatininclearance på 15-29 ml/min anvendes (se tabel 1).

Både imipenem og cilastatin elimineres fra kredsløbet under hæmodialyse. Patienten skal behandles med Andatin efter hæmodialyse og med 12 timers mellemrum fra afslutningen af denne. Dialysepatienter, især dem med en underliggende sygdom i centralnervesystemet (CNS), skal overvåges nøje. For patienter i hæmodialyse anbefales Andatin kun, når fordelene opvejer den potentielle risiko for krampeanfald (se pkt. 4.4).

Der er i øjeblikket utilstrækkelige data til at anbefale brug af Andatin til patienter i peritonealdialyse.

*Nedsat leverfunktion*

Der anbefales ikke dosisjustering til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der kræves ikke dosisjustering for ældre patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population ≥ 1 år*

For pædiatriske patienter ≥ 1 år er den anbefalede dosis 15/15 eller 25/25 mg/kg/dosis administreret hver 6. uge.

Det anbefales, at infektioner, der formodes eller vides at være forårsaget af mindre følsomme bakteriearter (f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*) og meget svære infektioner (f.eks. hos neutropene patienter med feber), behandles med 25/25 mg administreret hver 6. time.

*Pædiatrisk population < 1 år*

Der er utilstrækkelige kliniske data til at anbefale dosering til børn under 1 år.

*Pædiatrisk population med nedsat nyrefunktion*

Der er utilstrækkelige kliniske data til at anbefale dosering til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 2 mg/dl) (se punkt 4.4).

Administration

Andatin skal rekonstitueres og yderligere fortyndes (se pkt. 6.2, 6.3 og 6.6) inden administration. Hver dosis på ≤ 500 mg/500 mg skal gives ved intravenøs infusion over 20-30 minutter. Hver dosis på > 500 mg/500 mg skal infunderes over 40-60 minutter. Hos patienter, som udvikler kvalme under infusionen, skal infusionshastigheden nedsættes.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet inden administration henvises der til pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Overfølsomhed over for et andet antibakterielt stof af typen carbapenem.
* Svær overfølsomhed (f.eks. anafylaktisk reaktion, svær hudreaktion) over for enhver anden type af beta-laktamantibiotika (f.eks. penicilliner eller cephalosporiner).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Ved valg af imipenem/cilastatin til behandling af en individuel patient skal der tages højde for hensigtsmæssigheden af at bruge et antibakterielt stof af typen carbapenem ud fra faktorer som f.eks. infektionens sværhedsgrad, prævalensen af resistens over for andre egnede antibakterielle stoffer og risikoen for valg til carbapenem-resistente bakterier.

Overfølsomhed

Der er rapporteret alvorlige og lejlighedsvist fatale overfølsomhedsreaktioner (anafylaksi) hos patienter, der fik behandling med beta-laktamer. Disse reaktioner er mere tilbøjelige til at opstå hos personer med tidligere følsomhed over for flere allergener. Inden påbegyndelse af behandling med Andatin skal der spørges grundigt ind til tidligere overfølsomhedsreaktioner over for carbapenemer, penicilliner, cephalosporiner, andre beta-laktamer og andre allergener (se pkt. 4.3). I tilfælde af en allergisk reaktion over for Andatin skal behandlingen straks ophøre. **Alvorlige anafylaktiske reaktioner kræver øjeblikkelig nødbehandling**

Lever

Leverfunktionen skal overvåges nøje under behandlingen med imipenem/cilastatin på grund af risikoen for levertoksicitet (f.eks. forhøjede transaminaser, leversvigt og fulminant hepatitis).

Brug hos patienter med leversygdom: hos patienter med præeksisterende leversygdomme skal leverfunktionen overvåges under behandling med imipenem/cilastatin. Dosisjustering er ikke nødvendig (se pkt. 4.2).

Hæmatologi

Der kan opstå en positiv direkte eller indirekte Coombs test under behandlingen med imipenem/cilastatin.

Antibakterielt spektrum

Det antibakterielle spektrum for imipenem/cilastatin skal overvejes, især ved livstruende lidelser, inden påbegyndelse af en empirisk behandling. Derudover skal der udvises forsigtighed som følge af den begrænsede følsomhed af specifikke patogener forbundet med f.eks. bakterielle hud- og bløddelsinfektioner over for imipenem/cilastatin. Imipenem/cilastatin er ikke velegnet til behandling af disse typer af infektioner, medmindre patogenet allerede er dokumenteret og vides at være følsomt, eller der er en væsentlig formodning om, at de(t) mest sandsynlige patogen(er) ville være velegnede til behandling. Samtidig brug af et passende anti-MRSA-stof kan være indiceret, når MRSA-infektioner formodes eller vides at være involveret i de godkende indikationer. Samtidig brug af et aminoglykosid kan være indiceret, når *Pseudomonas aeruginosa*-infektioner formodes eller vides at være involveret i de godkende indikationer (se pkt. 4.1).

Interaktion med valproinsyre

Samtidig brug af imipenem/cilastatin og valproinsyre/natriumvalproat anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Clostridioides difficile

Der er rapporteret antibiotikarelateret colitis og pseudomembranøs colitis i forbindelse med imipenem/cilastatin og med næsten alle andre antibakterielle stoffer. Sværhedsgraden af dette varierer fra mild til livstruende. Det er vigtigt at overveje denne diagnose hos patienter, som udvikler diarré under eller efter brug af imipenem/cilastatin (se pkt. 4.8). Seponering af behandling med imipenem/cilastatin og administration af specifik behandling for *Clostridioides difficile* skal overvejes. Lægemidler, der hæmmer peristaltikken, bør ikke gives.

Meningitis

Andatin anbefales ikke til behandling af meningitis.

Nedsat nyrefunktion

Imipenem/cilastatin akkumuleres hos patienter med nedsat nyrefunktion. CNS-relaterede bivirkninger kan opstå, hvis dosen ikke justeres til nyrefunktionen, se pkt. 4.2 og underoverskriften ”Centralnervesystem” i dette punkt.

Centralnervesystem

CNS-relaterede bivirkninger som f.eks. myoklonisk aktivitet, forvirringstilstande eller krampeanfald er rapporteret, især når de anbefalede doser baseret på nyrefunktion og legemsvægt blev overskredet. Disse oplevelser er oftest rapporteret hos patienter med CNS-lidelser (f.eks. hjernelæsioner eller tidligere krampeanfald) og/eller kompromitteret nyrefunktion, hvor akkumulation af de administrerede enheder kunne opstå. Der opfordres derfor til streng overholdelse af den anbefalede dosis, især hos disse patienter (se pkt. 4.2). Krampestillende behandling skal fortsætte hos patienter med en kendt krampelidelse.

Der skal være særlig opmærksomhed på neurologiske symptomer eller kramper hos børn med kendte risikofaktorer for krampeanfald eller på samtidig behandling med lægemidler, der sænker krampetærsklen.

Hvis der opstår fokal tremor, myoklonus eller krampeanfald, skal patienten vurderes neurologisk og påbegynde krampestillende behandling, hvis sådan ikke allerede er igangsat. Hvis CNS-symptomerne fortsætter, skal dosis af Andatin nedsættes eller stoppes.

Patienter med kreatininclearance < 15 ml/min må ikke få Andatin, medmindre der er igangsat hæmodialyse inden for de sidste 48 timer. For patienter i hæmodialyse anbefales Andatin kun, når fordelen opvejer den potentielle risiko for krampeanfald (se pkt. 4.2).

Pædiatrisk population

Kliniske data er utilstrækkelige til at anbefale brugen af Andatin til børn under 1 år eller pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (serumkreatinin > 2 mg/dl). Se også ovenfor under ”Centralnervesystem”.

Dette lægemiddel indeholder 37,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,88 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse på 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Generaliserede krampeanfald er rapporteret hos patienter, som fik ganciclovir og Andatin. Disse lægemidler må ikke bruges samtidig, medmindre den potentielle fordel opvejer risiciene.

Der er rapporteret om fald i koncentrationen af valproinsyre, der kan falde til under det terapeutiske område, når valproinsyre blev givet sammen med carbapenem-stoffer. Den nedsatte koncentration af valproinsyre kan føre til utilstrækkelig krampekontrol. Derfor anbefales samtidig brug af imipenem og valproinsyre/natriumvalproat ikke, og andre antibakterielle eller krampestillende behandlinger skal overvejes (se pkt. 4.4).

Orale antikoagulantia

Samtidig administration af antibiotika og warfarin kan forstærke den antikoagulerende virkning.

Der har været mange rapporter om stigninger i den antikoagulerende virkning af oralt administrerede antikoagulantia, herunder warfarin, hos patienter, som samtidig får antibakterielle midler. Risikoen kan variere alt efter den underliggende infektion og patientens alder og generelle status, hvilket gør antibiotikaens bidrag til stigningen i INR (International normaliseret ratio) svær at vurdere. Det anbefales, at INR overvåges hyppigt under og kort tid efter samtidig administration af antibiotika og et oralt antikoagulantium.

Samtidig administration af Andatin og probenecid medførte minimale stigninger i plasmaniveauer og plasmahalveringstid for imipenem. Genfindingen i urin af aktivt (ikke-metaboliseret) imipenem faldt til ca. 60 % af dosen, når Andatin blev administreret med probenecid. Samtidig administration af Andatin og probenecid fordoblede plasmaniveauet og halveringstiden for cilastatin men havde ingen virkning på genfindingen i urin af cilastatin.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ikke udført nogen tilstrækkelige og velkontrollerede forsøg med brug af imipenem/cilastatin til gravide kvinder.

Forsøg med drægtige aber har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Andatin må kun bruges ved graviditet, hvis de potentielle fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Imipenem og cilastatin udskilles i modermælken i små mængder. Der sker kun ringe optagelse af hvert stof efter oral administration. Det er derfor usandsynligt, at brystbarnet vil blive eksponeret for betydelige mængder. Hvis det skønnes nødvendigt at bruge dette lægemiddel, skal fordelen ved amning for barnet opvejes mod den mulige risiko for barnet.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om de potentielle virkninger af imipenem/cilastatin på den mandlige eller kvindelige fertilitet.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Der er dog visse bivirkninger (som f.eks. hallucinationer, svimmelhed, somnolens og vertigo) forbundet med dette produkt, der kan påvirke nogle patienters evne til at køre bil eller betjene maskiner (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

I kliniske forsøg med 1.723 patienter, som blev behandlet med imipenem/cilastatin intravenøst, var de hyppigst rapporterede systemiske bivirkninger, der blev rapporteret som værende som minimum muligvis forbundet med behandlingen, kvalme (2,0 %), diarré (1,8 %), opkastning (1,5 %), udslæt (0,9 %), feber (0,5 %), hypotension (0,4 %), krampeanfald (0,4 %) (se pkt. 4.4), svimmelhed (0,3 %), pruritus (0,3 %), nældefeber (0,2 %), somnolens (0,2 %). På samme måde var de hyppigst rapporterede lokale bivirkninger phlebitis/thrombophlebitis (3,1 %), smerter på injektionsstedet (0,7 %), erytem på injektionsstedet (0,4 %) og veneinduration (0,2 %). Stigninger i serumtransaminaser og basisk fosfatase rapporteres også som almindelige bivirkninger.

Følgende bivirkninger er rapporteret i kliniske forsøg og i postmarketingfasen.

Alle bivirkninger er anført efter systemorganklasse og hyppighed: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Hændelse** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sjælden | Pseudomembranøs colitis, candidiasis |
| Meget sjælden | Gastroenteritis |
| Blod og lymfesystem | Almindelig | Eosinofili |
| Ikke almindelig | Pancytopeni, neutropeni, leukopeni,  trombocytopeni, trombocytose |
| Sjælden | Agranulocytose |
| Meget sjælden | Hæmolytisk anæmi, knoglemarvsdepression |
| Immunsystemet | Sjælden | Anafylaktiske reaktioner |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Psykiske forstyrrelser, herunder hallucinationer og forvirringstilstande |
| Nervesystemet | Ikke almindelig | Krampeanfald, myoklonisk aktivitet, svimmelhed, somnolens |
| Sjælden | Encefalopati, paræstesi, fokal tremor, smagsforstyrrelse |
| Meget sjælden | Forværring af myasthenia gravis, hovedpine |
| Ikke kendt | Agitation, dyskinesi |
| Øre og labyrint | Sjælden | Høretab |
| Meget sjælden | Vertigo, tinnitus |
| Hjerte | Meget sjælden | Cyanose, takykardi, palpitationer |
| Vaskulære sygdomme | Almindelig | Thomboflebitis |
| Ikke almindelig | Hypotension |
| Meget sjælden | Rødme |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Meget sjælden | Dyspnø, hyperventilation, faryngeale smerter |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Diarré, opkastning, kvalme. Lægemiddelrelateret kvalme og/eller opkastning synes at forekomme hyppigere hos granulocytopene patienter end hos ikke-granulocytopene patienter, som blev behandlet med Andatin |
| Sjælden | Misfarvning af tænder og/eller tunge |
| Meget sjælden | Hæmoragisk colitis, abdominale smerter, halsbrand, glossitis, hypertrofi af tungepapiller, øget spytsekretion |
| Lever og galdeveje | Sjælden | Leversvigt, hepatitis |
| Meget sjælden | Fulminant hepatitis |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Udslæt (f.eks. eksantematøs) |
| Ikke almindelig | Urticaria, pruritus |
| Sjælden | Toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, eksfolierende dermatitis |
| Meget sjælden | Hyperhidrose, forandringer i hudens tekstur |
| Knogler, led,  muskler og bindevæv | Meget sjælden | Polyartralgi, smerter i brysthvirvelsøjlen |
| Nyrer og urinveje | Sjælden | Akut nyresvigt, oliguri/anuri, polyuri, misfarvning af urin (harmløst og bør ikke forveksles med hæmaturi)  Den rolle, som imipenem og cilastatin spiller ved ændret nyrefunktion, er svær at vurdere, da der som regel har været faktorer til stede, der prædisponerer for prærenal azotemi eller nedsat nyrefunktion. |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Pruritus vulvae |
| Almene symptomer og  reaktioner på administrationsstedet | Ikke almindelig | Feber, lokale smerter og induration på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet |
| Meget sjælden | Ubehag i brystet, asteni/svaghed |
| Undersøgelser | Almindelig | Stigninger i serumtransaminaser, stigninger i basisk fosfatase i serum |
| Ikke almindelig | En positiv direkte Coombs test, forlænget protrombintid, nedsat hæmoglobin, stigninger i serumbilirubin, forhøjet serumkreatinin, forhøjet urinkvælstof i blodet |

Pædiatrisk population (≥ 3 måneder)

I forsøg med 178 pædiatriske patienter ≥ 3 måneder var de rapporterede bivirkninger konsistente med dem, der blev rapporteret for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

De symptomer på overdosering, der kan opstå, er konsistente med bivirkningsprofilen. Disse kan omfatte krampeanfald, forvirring, rystelser, kvalme, opkastning, hypotension, bradykardi. Der foreligger inden specifikke oplysninger om behandling af overdosis med Andatin. Imipenem-cilastatinnatrium er hæmodialyserbart. Anvendeligheden af denne procedure ved overdosering kendes ikke.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle midler til systemisk brug, carbapenemer. ATC-kode: J 01 DH 51.

Virkningsmekanisme

Andatin består af to komponenter: Imipenem og cilastatinnatrium i forholdet 1:1 efter vægt.

Imipenem, også kaldet N-formimidoyl-thienamycin, er et semisyntetisk derivat af thienamycin, moderstoffet produceret af den filamentøse bakterie *Streptomyces cattleya*.

Imipenem udøver sin baktericide aktivitet ved at hæmme bakteriens cellevægsyntese i grampositive og gramnegative bakterier via binding til penicillin-bindende proteiner (PBP'er).

Cilastatinnatrium er en kompetitiv, reversibel og specifik hæmmer af dehydropeptidase-I, som er det nyreenzym, der metaboliserer og inaktiverer imipenem. Det har ingen iboende antibakteriel aktivitet og påvirker ikke imipenems antibakterielle aktivitet.

Farmakokinetisk/farmakodynamisk (PK/PD) forhold

I lighed med andre beta-laktamantibiotika har tidspunktet, hvor imipenem-koncentrationen overstiger MIC (T>MIC), vist sig at korrelere bedst med effekt.

Resistensmekanisme

Resistens over for imipenem kan skyldes følgende:

* Nedsat permeabilitet af den ydre membran på gramnegative bakterier (på grund af nedsat produktion af poriner)
* Nedsat affinitet af PBP’er over for imipenem
* Imipenem er stabil over for hydrolyse ved de fleste beta-laktamaser, herunder penicillinaser og cephalosporinaser, der produceres af grampositive og gramnegative bakterier, med undtagelse af relativt sjældne carbapenem-hydrolyserende beta-laktamaser. Arter, der er resistente over for carbapenemer, udtrykker generelt co-resistens over for imipenem. Der er ingen målbaseret krydsresistens mellem imipenem og stoffer i klasserne quinolon, aminoglykosid, makrolid og tetracyklin.

Breakpoints   
EUCAST MIC-breakpoints for imipenem for at adskille følsomme (S) patogener fra resistente (R) patogener er som følger (v 12.0, 2022-01-01):

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organisme** | **Minimum hæmmende koncentration (mg/l)** | |
| Susceptibilitet ≤ | Resistens > |
| *Enterobacterales* | 2 | 4 |
| *Enterobacterales1 (Morganella morganii, Proteus* spp.*)* | 0,001 | 4 |
| *Pseudomonas* spp. | 0,001 | 4 |
| *Acinetobacter* spp. | 2 | 4 |
| *Staphylococcus* spp. | Udledt af cefoxitin følsomhed | |
| *Enterococcus* spp. | 0.001 | 4 |
| *Streptococcus* A, B, C, G | Udledt af benzylpenicillin følsomhed | |
| *Streptococcus pneumoniae* | 2 | 2 |
| Viridans gruppe streptococci | 2 | 2 |
| *Haemophilus influenzae* | 2 | 2 |
| *Moraxalla catarrhalis2* | 2 | 2 |
| Gram-positive anaerober med undtagelse af *Clostridioides difficile* | 2 | 4 |
| Gram-negative anaerober | 2 | 4 |
| *Burkholderia pseudomallei* | 2 | 2 |
| Ikke artsrelateret breakpoints3 | 2 | 4 |

1 Høj eksponering af imipenem er påkrævet på grund af lav aktivitet af imipenem mod *Proteus* og *Morganella* arterne og *Providencia* spp.

2Ikke-følsomme enkelttilfælde påvises sjældent eller slet ikke. Testresultater som påviser identifikation og antimicrobial følsomhed for sådanne enkelttilfælde må bekræftes, og disse enkelttilfælde skal sendes til et referencelaboratorie.

3ikke-artsrelateret breakpoints er hovedsageligt bestemt på baggrund af PK/PD-data og er uafhængig af MIC-fordelinger for specifikke arter. De er kun til brug for arter, der ikke er nævnt i oversigten over artsrelaterede breakpoints eller fodnoter.

Følsomhed

Forekomsten af erhvervet resistens kan variere geografisk og tidsmæssigt for valgte arter, og lokale oplysninger om resistens er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Alt efter behov skal der indhentes råd fra eksperter, når den lokale prævalens af resistens er sådan, at brugbarheden af stoffet til i hvert fald visse typer af infektioner er tvivlsom.

**Arter der almindeligvis er følsomme**

**Grampositive aerober:**

*Enterococcus faecalis*

*Staphylococcus aureus* (Methicillin-følsom)\*

*Staphylococcus* koagulasenegativ (Methicillin-følsom)

*Streptococcus agalactiae*

*Streptococcus pneumoniae*

*Streptococcus pyogenes*

*Streptococcus viridans-*gruppen

**Gramnegative aerober:**

*Citrobacter freundii*

*Enterobacter cloacae*

*Escherichia coli*

*Haemophilus influenzae*

*Klebsiella oxytoca*

*Klebsiella pneumoniae*

*Klebsiella aerogenes (tidligere Enterobacter aerogenes)Moraxella catarrhalis*

*Serratia marcescens*

**Grampositive anaerober:**

*Clostridium perfringens*\*\*

*Peptostreptococcus* spp.\*\*

**Gramnegative anaerober:**

*Bacteroides fragilis*

*Bacteroides fragilis* gruppe

*Fusobacterium* spp*.*

*Porphyromonas asaccharolytica*

*Prevotella* spp.

*Veillonella* spp.

**Arter for hvilke erhvervet resistens kan være et problem**

**Gramnegative aerober:**

*Acinetobacter calcoaceticus baumannii* kompleks

*Pseudomonas aeruginosa*

**Naturligt resistente arter**

**Grampositive aerober:**

*Enterococcus faecium*

**Gramnegative aerober:**

Visse stammer af *Burkholderia cepacia* kompleks(tidligere *Pseudomonas epacian*)

*Legionella* spp.

*Stenotrophomonas maltophilia* (tidligere *Xanthomonas maltophilia*, tidligere *Pseudomonas maltophilia*)

**Andre**

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Ureoplasma urealyticum*

\* Alle methicillinresistente stafylokokker er resistente over for imipenem/cilastatin.

\*\* EUCAST ikke-artsrelateret breakpoint er anvendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

**Imipenem**

Absorption

Hos normale frivillige personer medførte intravenøs infusion af Andatin over 20 minutter maksimale plasmakoncentrationer af imipenem fra 12 til 20 µg/ml for 250 mg/250 mg-dosen, fra 21 til 58 µg/ml for 500 mg/500 mg-dosen og fra 41 til 83 µg/ml for 1000 mg/1000 mg-dosen. De maksimale middelplasmakoncentrationer af imipenem efter doserne 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1000 mg/1000 mg var henholdsvis 17, 39 og 66 µg/ml. Ved disse doser faldt plasmakoncentrationerne af imipenem til under 1 µg/ml inden for 4-6 timer.

Fordeling

Bindingen af imipenem til humane serumproteiner er ca. 20 %.

Biotransformation

Ved administration alene metaboliseres imipenem i nyrerne af dehydropeptidase-I. Individuel genfinding i urin varierede fra 5-40 % med en gennemsnitlig genfinding på 15-20 % i flere forsøg.

Cilastatin er en specifik hæmmer af dehydropeptidase-I-enzym og hæmmer effektivt metabolismen af imipenem, så samtidig administration af imipenem og cilastatin gør det muligt at opnå terapeutiske antibakterielle niveauer af imipenem i både urin og plasma.

Elimination

Plasmahalveringstiden for imipenem var 1 time. Ca. 70 % af den administrerede antibiotika blev genfundet intakt i urinen inden for 10 timer, og der blev ikke påvist yderligere udskillelse af imipenem i urinen. Urinkoncentrationer af imipenen oversteg 10 µg/ml i op til 8 timer efter en dosis på 500 mg/500 mg Andatin. Resten af den administrerede dosis blev genfundet i urinen som antibakterielle inaktive metabolitter, og fækal elimination af imipenem var stort set nul.

Der er ikke observeret akkumulation af imipenem i plasma eller urin med regimer af Andatin administreret så ofte som hver 6. time hos patienter med normal nyrefunktion.

**Cilastatin**

Absorption

Maksimale plasmakoncentrationer af cilastatin efter en 20-minutters intravenøs infusion af Andatin lå i området fra 21 til 26 µg/ml for 250 mg/250 mg-dosen, fra 21 til 55 µg/ml for 500 mg/500 mg-dosen og fra 56 til 88 µg/ml for 1000 mg/1000 mg-dosen. De maksimale middelplasmakoncentrationer af cilastatin efter doserne 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg og 1000 mg/1000 mg var henholdsvis 22, 42 og 72 µg/ml.

Fordeling

Bindingen af cilastatin til humane serumproteiner er ca. 40 %.

Biotransformation og elimination

Plasmahalveringstiden for cilastatin er ca. 1 time. Ca. 70-80 % af dosen af cilastatin blev genfundet uforandret i urin som cilastatin inden for 10 timer efter administration af Andatin. Der blev ikke fundet yderligere cilastatin i urinen herefter. Ca. 10 % blev fundet som N-acetylmetabolit, som har inhibitorisk aktivitet over for dehydropeptidase, der er sammenlignelig med aktiviteten for cilastatin. Aktiviteten af dehydropeptidase-I i nyrerne normaliseredes kort tid efter elimination af cilastatin fra blodbanen.

Farmakokinetik i særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Efter en enkelt 250 mg/250 mg intravenøs dosis af Andatin steg arealet under kurven (AUC) for imipenem 1,1 gange, 1,9 gange og 2,7 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis mild (kreatininclearance (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m), moderat (CrCL 30-<50 ml/min/1,73 m2) og svær (CrCL <30 ml/min/1,73 m2) nyrefunktionsnedsættelse sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion (CrCL >80 ml/min/1,73 m2), og AUC’er for cilastatin steg 1,6 gange, 2,0 gange og 6,2 gange hos forsøgspersoner med henholdsvis mild, moderat og svær nyrefunktionsnedsættelse sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Efter en enkelt 250 mg/250 mg intravenøs dosis af Andatin indgivet 24 timer efter hæmodialyse var AUC’er for imipenem og cilastatin henholdsvis 3,7 gange og 16,4 gange højere sammenlignet med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Genfinding i urin, renal clearance og plasmaclearance for imipenem og cilastatin faldt med faldende nyrefunktion efter intravenøs administration af Andatin. Dosisjustering er nødvendig for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Farmakokinetikken for imipenem hos patienter med leverinsufficiens er ikke fastslået. På grund af den begrænsede hepatiske metabolisme af imipenem forventes farmakokinetikken ikke at blive påvirket af nedsat leverfunktion. Derfor anbefales der ikke dosisjustering til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

*Pædiatrisk population*

Den gennemsnitlige clearance (CL) og fordelingsvolumen (Vdss) for imipenem var ca. 45 % højere hos pædiatriske patienter (3 måneder til 14 år) sammenlignet med voksne. AUC for imipenem efter administration af 15/15 mg/kg legemsvægt imipenem/cilastatin til pædiatriske patienter var ca. 30 % højere end eksponeringen hos voksne, der fik en 500 mg/500 mg-dosis. Ved den højere dosis var eksponeringen efter administration af 25/25 mg/kg imipenem/cilastatin til børn 9 % højere sammenlignet med eksponeringen hos voksne, der fik en 1000/1000 mg-dosis.

*Ældre*

Hos raske ældre frivillige forsøgspersoner (65 til 75 år med normal nyrefunktion for deres alder) var farmakokinetikken for en enkelt dosis Andatin 500 mg/500 mg administreret intravenøst over 20 minutter konsistent med den, der var forventet hos forsøgspersoner med let nyrefunktionsnedsættelse, for hvilken en dosisændring ikke anses for nødvendig. Middelplasmahalveringstiden for imipenem og cilastatin var henholdsvis 91 ± 7,0 minutter og 69 ± 15 minutter. Administration af flere doser har ingen effekt på farmakokinetikken for hverken imipenem eller cilastatin, og der blev ikke observeret nogen akkumulation af imipenem/cilastatin (se pkt. 4.2).

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker. Disse data er vurderet ud fra konventionelle studier indenfor sikkerhedsfarmakologi, og toksicitet og genotoksicitet efter gentagne doser.

Dyreforsøg viste, at toksiciteten af imipenem som en enkelt enhed var begrænset til nyrerne. Samtidig administration af cilastatin og imipenem i forholdet 1:1 forhindrede de nefrotoksiske virkninger af imipenem hos kaniner og aber. Tilgængelig dokumentation tyder på, at cilastatin forhindrer nefrotoksicitet ved at forhindre imipenem i at trænge ind i de tubulære celler.

Et teratologistudie med drægtige cynomolgusaber, som fik imipenem-cilastatinnatrium ved doser på 40/40 mg/kg/dag (intravenøs bolusinjektion) medførte i visse tilfælde maternel toksicitet, herunder opkastning, appetitløshed, vægttab, diarré, abort og død. Når doser af imipenem-cilastatinnatrium (ca. 100/100 mg/kg/dag eller ca. 3 gange den sædvanlige anbefalede daglige humane intravenøse dosis) blev givet til drægtige cynomolgusaber ved en intravenøs infusionshastighed, som efterligner human klinisk brug, var der minimal maternel intolerance (lejlighedsvis opkastning), ingen maternelle dødsfald, ingen tegn på teratogenicitet men en stigning i embryontab i forhold til kontrolgrupper (se pkt. 4.6).

Der er ikke udført langsigtede dyreforsøg for at vurdere det karcinogene potentiale af imipenem-cilastatin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumhydrogencarbonat (E 500)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel er kemisk uforligeligt med lactat og må ikke rekonstitueres med fortyndere, der indeholder laktat. Andatin kan imidlertid administreres i et intravenøst system, hvorigennem en lactatopløsning infunderes.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter rekonstitution

Efter fortynding i 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning til injektion og 50 mg/ml (5 %) glucoseopløsning til infusion er der påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet i 2 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges øjeblikkeligt, medmindre rekonstitutions- og fortyndingsmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontamination. Hvis det ikke bruges straks, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens eget ansvar.

Den rekonstituerede opløsning må ikke nedfryses.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

For opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet henvises til pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Ufarvet type III-hætteglas med en kapacitet på 20 ml, med prop af bromobutylgummi og aluminiumshætte med plastikvippelåg, i en papæske.

Pakningsstørrelser: 10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Hvert hætteglas er til engangsbrug.

Rekonstitution

Indholdet i hvert hætteglas skal overføres til 100 ml af en passende infusionsopløsning (se pkt. 6.2 og 6.3): 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning. Under særlige omstændigheder, hvor 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloridopløsning ikke kan bruges af kliniske årsager, kan 5 % glucoseopløsning bruges i stedet.

En foreslået procedure er at tilsætte ca. 10 ml af den passende infusionsopløsning til hætteglasset. Ryst godt og overfør blandingen til beholderen med infusionsopløsning.

FORSIGTIG: BLANDINGEN ER IKKE BEREGNET TIL DIREKTE INFUSION.

Gentag med yderligere 10 ml af infusionsopløsningen for at sikre fuld overførsel af hætteglassets indhold til infusionsopløsningen. Blandingen skal omrøres, indtil den har et klart udseende.

Koncentrationen af den rekonstituerede opløsning efter ovenstående procedure er ca. 5 mg/ml for både imipenem og cilastatin.

Variationer i farve, fra farveløs til gul, påvirker ikke produktets styrke.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

64302

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. marts 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. marts 2024