

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TIENAM 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat imipenem monohydraat overeenkomend met 500 mg imipenem anhydraat en natriumcilastatine overeenkomend met 500 mg cilastatine.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 37,6 mg (1,6 mmol) natrium (als bicarbonaat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

TIENAM is geïndiceerd voor de behandeling van de volgende infecties bij volwassenen en kinderen van 1 jaar en ouder (zie rubrieken 4.4 en 5.1):

- gecompliceerde intra-abdominale infecties
- ernstige pneumonie waaronder nosocomiale en beademingsgerelateerde pneumonie
- infecties intra- en postpartum
- gecompliceerde urineweginfecties
- gecompliceerde huid- en wekedeleninfecties

TIENAM kan worden gebruikt bij de behandeling van neutropene patiënten met koorts die vermoedelijk het gevolg is van een bacteriële infectie.

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die samenhangt met, of vermoedelijk samenhangt met, een van de bovengenoemde infecties.

De officiële richtlijnen voor passend gebruik van antibiotica moeten worden gevolgd.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen doseringen van TIENAM hebben betrekking op de hoeveelheid toe te dienen imipenem/cilastatine.

De dagelijkse dosering van TIENAM hangt af van het type infectie en dient gegeven te worden in gelijk verdeelde doses gebaseerd op de mate van gevoeligheid van het (de) pathogene organisme(n) en de nierfunctie van de patiënt (zie ook rubrieken 4.4 en 5.1).

Volwassenen en adolescenten

Voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van ≥ 90 ml/min) zijn de aanbevolen doseringsschema's:

500 mg/500 mg om de 6 uur OF

1000 mg/1000 mg om de 8 uur OF om de 6 uur

Het is aan te bevelen om infecties waarvan vermoed of aangetoond wordt dat deze veroorzaakt zijn door minder gevoelige bacteriespecies (zoals *Pseudomonas aeruginosa*) en zeer ernstige infecties (bv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 1000 mg/1000 mg om de 6 uur.

Dosisverlaging is nodig als de creatinineklaring < 90 ml/min is (zie tabel 1).

De maximale totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4000 mg/4000 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

Om de verlaagde dosis voor volwassenen met een gestoorde nierfunctie vast te stellen:

1. Kies de totale dagdosering (dus 2000/2000, 3000/3000 of 4000/4000 mg) die gewoonlijk voor een patiënt met een normale nierfunctie gebruikt zou worden.
2. Kies uit tabel 1 het toe te passen lagere doseringsschema op basis van de creatinineklaring van de patiënt. Voor infusietijden zie Wijze van toediening.

Tabel 1

Creatinine-klaring (ml/min) is:	Als TOTALE DAGDOSERING is: 2000 mg/dag	Als TOTALE DAGDOSERING is: 3000 mg/dag	Als TOTALE DAGDOSERING is: 4000 mg/dag
≥ 90 (normaal)	500 q6u	1000 q8u	1000 q6u
Gereduceerde dosering (mg) voor patiënten met een nierfunctiestoornis:			
$< 90 - \geq 60$	400 q6u	500 q6u	750 q8u
$< 60 - \geq 30$	300 q6u	500 q8u	500 q6u
$< 30 - \geq 15$	200 q6u	500 q12u	500 q12u

Patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/min

Deze patiënten moeten geen TIENAM krijgen tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt ingesteld.

Patiënten op hemodialyse

Houd bij behandeling van hemodialysepatiënten met creatinineklaringen van < 15 ml/min de doseringaanbevelingen voor patiënten met creatinineklaringen van 15-29 ml/min aan (zie tabel 1).

Zowel imipenem als cilastatine wordt tijdens hemodialyse uit de bloedsomloop geëlimineerd. De patiënt dient TIENAM te krijgen na hemodialyse en met tussenpozen van 12 uur gerekend vanaf het einde van de dialyse. Dialysepatiënten, vooral die met een bijkomende aandoening van het centrale zenuwstelsel (CZS), dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. TIENAM wordt bij

hemodialysepatiënten alleen aanbevolen als het voordeel ervan opweegt tegen het mogelijke risico van insulsten (zie rubriek 4.4).

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens om de toepassing van TIENAM bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, te kunnen aanbevelen.

Leverfunctiestoornis

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Voor oudere patiënten met een normale nierfunctie hoeft de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten \geq 1 jaar

Bij pediatrische patiënten \geq 1 jaar is de aanbevolen dosis 15/15 of 25/25 mg/kg/dosis om de 6 uur toegediend.

Het is aan te bevelen om infecties die vermoedelijk of bewezen veroorzaakt zijn door minder gevoelige bacteriespecies (zoals *Pseudomonas aeruginosa*) en zeer ernstige infecties (bv. bij neutropene patiënten met koorts) te behandelen met 25/25 mg/kg om de 6 uur toegediend.

Pediatrische patiënten $<$ 1 jaar

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor kinderen jonger dan 1 jaar aan te bevelen.

Pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis (serumcreatinine $>$ 177 μ mol/l) aan te bevelen. Zie rubriek 4.4.

Wijze van toediening

TIENAM moet voor toediening worden gereconstitueerd en verder verdund (zie rubrieken 6.2, 6.3 en 6.6). Elke dosis van \leq 500 mg/500 mg moet per intraveneus infuus gedurende 20 tot 30 minuten worden toegediend. Elke dosis van $>$ 500 mg/500 mg moet gedurende 40 tot 60 minuten worden geïnfundeerd. Bij patiënten die tijdens de infusie misselijk worden kan de infusiesnelheid worden verlaagd.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Overgevoeligheid voor een ander antibacterieel carbapenemmiddel
- Ernstige overgevoeligheid (bv. anafylactische reactie, ernstige huidreactie) voor een ander type bètalactamantibioticum (bv. penicillines of cefalosporines).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Bij de keuze van imipenem/cilastatine voor behandeling van een individuele patiënt moet de gepastheid van gebruik van een antibacterieel carbapenemmiddel worden afgewogen op basis van factoren als ernst van de infectie, prevalentie van resistentie tegen andere geschikte antibiotica en het risico op selectie voor bacteriën die tegen carbapenem resistent zijn.

Overgevoeligheid

Ernstige en soms fatale overgevoeligheid (anafylactische reacties) zijn gemeld bij patiënten die met bètalactams werden behandeld. Deze reacties zullen waarschijnlijk eerder optreden bij personen met een voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor meerdere allergenen. Voor de behandeling met TIENAM dient men zorgvuldig te informeren naar eerdere overgevoelighedsreacties op carbapenems, penicillines, cefalosporines, andere bètalactams en andere allergenen (zie rubriek 4.3). Als een allergische reactie op TIENAM optreedt, moet de behandeling direct worden gestopt.

Ernstige anafylactische reacties vereisen directe spoedeisende behandeling.

Lever

Tijdens behandeling met imipenem/cilastatine moet gezien het risico op levertoxiciteit (zoals verhoging van transaminases, leverfalen en fulminante hepatitis) de leverfunctie zorgvuldig worden gecontroleerd.

Gebruik bij patiënten met een leverziekte: bij patiënten met al bestaande leveraandoeningen moet tijdens behandeling met imipenem/cilastatine de leverfunctie worden gecontroleerd. De dosis hoeft niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Hematologie

Tijdens behandeling met imipenem/cilastatine kan een directe of indirecte Coombs-test positief zijn.

Antibacterieel spectrum

Voordat een empirische behandeling wordt ingesteld, moet het antibacteriële spectrum van imipenem/cilastatine in ogenschouw worden genomen, vooral bij levensbedreigende aandoeningen. Daarnaast is voorzichtigheid geboden gezien de beperkte gevoeligheid van specifieke pathogenen in samenhang met bv. bacteriële huid- en wekedeleninfecties voor imipenem/cilastatine. Het gebruik van imipenem/cilastatine is niet geschikt voor behandeling van deze typen infectie tenzij het pathogeen al gedocumenteerd is en vaststaat dat deze gevoelig is of er een zeer sterk vermoeden is dat het/de meest waarschijnlijke pathoge(e)n(en) geschikt is/zijn voor behandeling. Gelijktijdig gebruik van een passend anti-MRSA-middel kan geïndiceerd zijn als MRSA-infecties vermoedelijk of aangetoond betrokken zijn in de goedgekeurde indicaties. Gelijktijdig gebruik van een aminoglycoside kan aangewezen zijn als *Pseudomonas aeruginosa*-infecties vermoedelijk of aangetoond betrokken zijn bij de goedgekeurde indicaties (zie rubriek 4.1).

Interacties met valproïnezuur

Het gelijktijdig gebruik van imipenem/cilastatine en valproïnezuur/natriumvalproaat wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Clostridioides difficile

Colitis in samenhang met antibiotica en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met imipenem/cilastatine en bijna alle andere antibiotica en kunnen qua ernst uiteenlopen van licht tot

levensbedreigend. Het is belangrijk aan deze diagnose te denken bij patiënten die bij of na toepassing van imipenem/cilastatine diarree krijgen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met imipenem/cilastatine en de toediening van specifieke behandelingen tegen *Clostridioides difficile* moet worden overwogen. Geneesmiddelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

Meningitis

TIENAM wordt niet aanbevolen voor de behandeling van meningitis.

Nierinsufficiëntie

Imipenem/cilastatine hoopt zich op bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bijwerkingen aan het centraal zenuwstelsel (CZS) kunnen optreden als de dosering niet wordt aangepast aan de nierfunctie, zie rubrieken 4.2 en 4.4 'Centraal zenuwstelsel'.

Centraal zenuwstelsel

Bijwerkingen aan het centrale zenuwstelsel (CZS) zijn gemeld, zoals myoclonische activiteit, verwardheidstoestanden of insulden, met name wanneer de op nierfunctie en lichaamsgewicht gebaseerde aanbevolen doseringen werden overschreden. Deze ervaringen zijn meestal beschreven bij patiënten met aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (bv. hersenlesies of insulden in de anamnese) en/of een verminderde nierfunctie, bij wie accumulatie van de toegediende stoffen zou kunnen optreden. Daarom wordt met name voor deze patiënten op het nauwkeurig volgen van de aanbevolen doseringsschema's aangedrongen (zie rubriek 4.2). Een therapie met anticonvulsiva dient te worden voortgezet bij patiënten van wie bekend is dat ze een aandoening hebben die met convulsies gepaard gaat.

Met name moet worden gelet op neurologische symptomen of convulsies bij kinderen met bekende risicofactoren voor insulden, of op gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de insuldrempel verlagen.

Indien focale tremoren, myoclonus of insulden optreden, dienen de patiënten neurologisch te worden onderzocht en moet anticonvulsieve therapie worden gestart, als hiermee nog niet was begonnen. Indien de CZS-symptomen aanhouden, dient de dosering van TIENAM te worden verlaagd of gestaakt.

Patiënten met een creatinineklaring van < 15 ml/min dienen geen TIENAM te krijgen tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt ingesteld. TIENAM wordt bij hemodialysepatiënten slechts aanbevolen als het voordeel ervan opweegt tegen het mogelijke risico van insulden (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor kinderen jonger dan 1 jaar of met een gestoorde nierfunctie (serumcreatinine > 177 µmol/l) aan te bevelen. Zie ook hierboven onder Centraal zenuwstelsel.

Natrium

Dit middel bevat 37,6 mg natrium (1,6 mmol) per injectieflacon, overeenkomend met 1,9 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 gram voor een volwassene. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten op een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegeneraliseerde insulden zijn gemeld bij patiënten die ganciclovir en TIENAM kregen. Deze geneesmiddelen dienen niet samen te worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's.

Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur met carbapenemmiddelen zijn verlagingen van de valproïnezuurspiegels gemeld tot onder het therapeutische bereik. Als gevolg van de lagere valproïnezuurspiegels zijn de insulden mogelijk onvoldoende onder controle; daarom wordt gelijktijdig

gebruik van imipenem en valproïnezuur/natriumvalproaat niet aanbevolen en moeten alternatieve antibiotica of anticonvulsiva worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

Gelijktijdige toediening van antibiotica met warfarine kan de bloedverdünnende effecten versterken. Er zijn veel meldingen van een versterkt bloedverdünnend effect van oraal toegediende anticoagulantia, waaronder warfarine bij patiënten die gelijktijdig antibiotica krijgen. Het risico kan wisselen afhankelijk van de onderliggende infectie, de leeftijd en de algehele status van de patiënt zodat de bijdrage van het antibioticum aan de verhoging van de INR (International Normalised Ratio) moeilijk in te schatten is. Aanbevolen wordt de INR tijdens en kort na gelijktijdige toediening van antibiotica met een oraal anticoagulantium regelmatig te controleren.

Gelijktijdige toediening van TIENAM en probenecide leidde tot minimale verhogingen van de plasmaconcentraties en plasmahalfwaardetijd van imipenem. Als TIENAM samen met probenecide werd toegediend, werd nog maar ongeveer 60 % van de dosis als actief (niet-gemetaboliseerd) imipenem in de urine teruggevonden. Gelijktijdige toediening van TIENAM en probenecide leidde tot een verdubbeling van de plasmaconcentratie en halfwaardetijd van cilastatine, maar had geen effect op de hoeveelheid in de urine teruggevonden cilastatine.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde onderzoeken voor het gebruik van imipenem/cilastatine bij zwangere vrouwen.

Uit onderzoek bij zwangere apen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend.

TIENAM mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Imipenem en cilastatine worden in kleine hoeveelheden uitgescheiden in de moedermelk. Na orale toediening is er geringe absorptie van beide stoffen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat de zuigeling aan significante hoeveelheden wordt blootgesteld. Als gebruik van TIENAM nodig wordt geacht, moet het voordeel van borstvoeding voor het kind worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor het kind.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de mogelijke effecten van behandeling met imipenem/cilastatine op de vruchtbaarheid bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht naar effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Maar er zijn enige bijwerkingen (zoals hallucinaties, duizeligheid, slaperigheid en vertigo) in samenhang met dit geneesmiddel die bij sommige patiënten van invloed kunnen zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek waarbij 1723 patiënten werden behandeld met imipenem/cilastatine IV waren de meest gemelde systemische bijwerkingen die minstens mogelijk verband hielden met de behandeling: misselijkheid (2,0 %), diarree (1,8 %), braken (1,5 %), uitslag (0,9 %), koorts (0,5 %), hypotensie

(0,4 %), insulten (0,4 %) (zie rubriek 4.4), duizeligheid (0,3 %), pruritus (0,3 %), urticaria (0,2 %) en slaperigheid (0,2 %). Zo ook waren de meest gemelde lokale bijwerkingen flebitis/tromboflebitis (3,1 %), pijn op de injectieplaats (0,7 %), erytheem op de injectieplaats (0,4 %) en aderverharding (0,2 %). Ook verhogingen van de serumtransaminases en alkalische fosfatase worden vaak gemeld.

In klinisch onderzoek en in postmarketingervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld.

Alle bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentie categorie staan de bijwerkingen in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	pseudomembraneuze colitis, candidiasis
	Zeer zelden	gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Eosinofilie
	Soms	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	agranulocytose
	Zeer zelden	hemolytische anemie, beenmergdepressie
	Zelden	anafylactische reacties
Psychische stoornissen	Soms	psychische stoornissen waaronder hallucinaties en verwardheidstoestanden
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	insulten, myoclonische activiteit, duizeligheid, slaperigheid
	Zelden	encefalopathie, paresthesie, focale tremoren, gestoorde smaakgevoelens
	Zeer zelden	verergering van myasthenia gravis, hoofdpijn
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Niet bekend	agitatie, dyskinesie
	Zelden	Gehoorverlies
	Zeer zelden	vertigo, tinnitus
	Zeer zelden	cyanose, tachycardie, palpitaties
Hartaandoeningen	Vaak	tromboflebitis
	Soms	hypotensie
	Zeer zelden	flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	dyspneu, hyperventilatie, pijn in de farynx
	Vaak	diarree, braken, misselijkheid
Maagdarmstelselaandoeningen		Geneesmiddelgerelateerde misselijkheid en/of braken lijken bij granulocytopenie patiënten die worden behandeld met TIENAM vaker voor te komen dan bij niet-granulocytopenie patiënten.
	Zelden	verkleuring van tanden en/of tong
	Zeer zelden	hemorragische colitis, buikpijn, zuurbranden, glossitis, hypertrofie van de tongpapillen, verhoogde speekselvorming
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leverfalen, hepatitis
	Zeer zelden	fulminante hepatitis

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Vaak Soms Zelden	uitslag (bv. exanthemateus) urticaria, pruritus toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
	Zeer zelden	hyperhidrose, veranderingen in de huidweefselstructuur
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer zelden	polyartralgie, pijn in de thoracale wervelkolom
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zelden	acuut nierfalen, oligurie/anurie, polyurie, verkleurde urine (onschadelijk en niet te verwarren met hematurie) De rol van TIENAM bij veranderingen in de nierfunctie is moeilijk in te schatten, omdat factoren die voor prerenale azotemie of een verslechterde nierfunctie predisponeren meestal aanwezig zijn geweest.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	pruritus vulvae
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	koorts, lokale pijn en verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats
	Zeer zelden	pijn op de borst, asthenie/zwakte
Onderzoeken	Vaak	verhogingen van het serumtransaminase, verhogingen van de serum-alkalische fosfatase
	Soms	Een positieve directe Coombs-test, verlengde protrombinetijd, verlaagd hemoglobine, verhoogd serumbilirubine, verhoogd serumcreatinine, verhoogd bloedureum

Pediatrische patiënten (≥ 3 maanden)

In onderzoeken bij 178 pediatriese patiënten ≥ 3 maanden pasten de gemelde bijwerkingen bij die welke voor volwassenen werden gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Mogelijke symptomen van overdosering passen bij het bijwerkingenprofiel en kunnen zijn: insulteren, verwarring, tremoren, misselijkheid, braken, hypotensie en bradycardie. Over de behandeling van overdosering met TIENAM zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Imipenem-natriumcilastatine is hemodialyseerbaar. Maar het nut van deze ingreep bij een overdosering is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik, carbapenems, ATC code: J01D H51

Werkingsmechanisme

TIENAM bestaat uit twee componenten: imipenem en natriumcilastatine. Deze bevinden zich in TIENAM in een gewichtsverhouding van 1:1.

Imipenem, ook N-formimidoyl-thiënamycine genoemd, is een semisynthetisch derivaat van thiënamycine, de moederstof die geproduceerd wordt door de filamenteuze bacterie *Streptomyces cattleya*.

Imipenem oefent zijn bactericidale werking uit door remming van de synthese van de bacteriële celwand in Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën door binding aan penicillinebindende eiwitten (PBPs).

Natriumcilastatine is een competitieve, reversibele en specifieke remmer van dehydropeptidase-I, het nierenzym dat imipenem metaboliseert en inactieveert. Het bezit geen intrinsieke antibacteriële activiteit en is niet van invloed op de antibacteriële activiteit van imipenem.

Farmacokinetische/Farmacodynamische (PK/PD) relatie

Net zoals bij andere bètalactams blijkt imipenem effectiever naarmate de tijd dat de concentraties imipenem boven de MIC ($T > MIC$) uitkomen toenemen.

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen imipenem kan het gevolg zijn van het volgende:

- Verminderde permeabiliteit van het buitenmembraan van Gram-negatieve bacteriën (door verminderde productie van porines)
- Verminderde affiniteit van PBPs met imipenem
- Imipenem is bestand tegen hydrolyse door de meeste bètalactamases, waaronder penicillinases en cefalosporinases die worden geproduceerd door Gram-positieve en Gram-negatieve bacteriën, met uitzondering van relatief zeldzame carbapenemhydrolyserende bètalactamases. Species die resistent zijn tegen andere carbapenems vertonen meestal co-resistentie tegen imipenem. Er is geen 'target-based' kruisresistentie tussen imipenem en stoffen van de quinolon-, aminoglycoside-, macrolide- en tetracyclineklassen.

Breekpunten

EUCAST MIC-breekpunten voor imipenem zijn als volgt (v 12.0, geldig vanaf 01-01-2022):

Groep organismen	Minimale Remmende Concentraties (mg/l)	
	Gevoelig \leq	Resistent $>$
<i>Enterobacterales</i>	2	4
<i>Enterobacterales</i> ¹ (<i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. en <i>Providencia</i> spp.)	0,001	4
<i>Pseudomonas</i> spp.	0,001	4
<i>Acinetobacter</i> spp.	2	4
<i>Staphylococcus</i> spp.	Afgeleid uit de gevoeligheid voor cefoxitine	
<i>Enterococcus</i> spp.	0,001	4
<i>Streptococcus</i> A, B, C, G	Afgeleid uit de gevoeligheid voor benzylpenicilline	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	2	2
Viridans groep streptococci	2	2
<i>Haemophilus influenzae</i>	2	2
<i>Moraxella catarrhalis</i> ²	2	2
Gram-positieve anaeroben behalve <i>Clostridioides difficile</i>	2	4
Gram-negatieve anaeroben	2	4
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	2	2

Niet-speciesgerelateerde breekpunten ³	2	4
---	---	---

- ¹ Door de intrinsieke lage activiteit van imipenem tegen *Morganella morganii*, *Proteus* spp. en *Providencia* spp. is een hoge blootstelling aan imipenem nodig.
- ² Niet-gevoelige isolaten zijn zeldzaam of nog niet gemeld. De testresultaten van de identificatie en antimicrobiële gevoeligheid van een dergelijk isolaat moet worden bevestigd en het isolaat moet naar een referentielaboratorium worden gestuurd.
- ³ Niet-speciesgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk vastgesteld op basis van PK/PD-gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke species. Ze zijn alleen voor gebruik voor species die niet genoemd zijn in het overzicht van speciesgerelateerde breekpunten of voetnoten.

Gevoeligheid

De prevalentie van verworven resistentie kan per gebied en met de tijd verschillen voor geselecteerde species en lokale informatie over resistentie is wenselijk, met name bij behandeling van ernstige infecties. Zo nodig moet deskundig advies worden ingewonnen als de lokale prevalentie van resistentie dusdanig is dat de bruikbaarheid van het middel bij in ieder geval sommige soorten infecties twijfelachtig is.

Soorten die over het algemeen gevoelig zijn:

Gram-positieve aeroben:

Enterococcus faecalis

Staphylococcus aureus (gevoelig voor methicilline)*

*Staphylococcus coagulans*negatief (gevoelig voor methicilline)

Streptococcus agalactiae

Streptococcus pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Streptococcus viridans-groep

Gram-negatieve aeroben:

Citrobacter freundii

Enterobacter cloacae

Escherichia coli

Haemophilus influenzae

Klebsiella oxytoca

Klebsiella pneumoniae

Klebsiella aerogenes (voorheen *Enterobacter aerogenes*)

Moraxella catarrhalis

Serratia marcescens

Gram-positieve anaeroben:

*Clostridium perfringens***

Peptostreptococcus spp.**

Gram-negatieve anaeroben:

Bacteroides fragilis

Bacteroides fragilis-groep

Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica

Prevotella spp.

Veillonella spp.

Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:

Gram-negatieve aeroben:

Acinetobacter calcoaceticus baumannii complex

Pseudomonas aeruginosa

Inherent resistente species:

Gram-positieve aeroben:

Enterococcus faecium

Gram-negatieve aeroben:

Bepaalde stammen van *Burkholderia cepacia* complex

Legionella spp.

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

Overige:

Chlamydia spp.

Chlamydophila spp.

Mycoplasma spp.

Ureoplasma urealyticum

* Alle methicillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen imipenem/cilastatine.

** EUCAST niet-speciesgerelateerd breekpunt is gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Imipenem

Absorptie

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde een intraveneus infuus met TIENAM gedurende 20 minuten in maximale plasmaspiegels van imipenem tussen 12 en 20 µg/ml voor de dosis 250 mg/250 mg, tussen 21 en 58 µg/ml voor de dosis 500 mg/500 mg en tussen 41 en 83 µg/ml voor de dosis 1000 mg/1000 mg. De gemiddelde maximale plasmaspiegels van imipenem na de doses 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg en 1000 mg/1000 mg waren respectievelijk 17, 39 en 66 µg/ml. Bij deze doses nemen de imipenemplasmaspiegels binnen 4 tot 6 uur af tot minder dan 1 µg/ml.

Distributie

De binding van imipenem aan menselijke serumeiwitten is ongeveer 20 %.

Biotransformatie

Wanneer alleen imipenem wordt toegediend, wordt het in de nieren gemetaboliseerd door dehydropeptidase-I. De individuele in de urine teruggevonden hoeveelheden varieerden van 5 tot 40 %, met een gemiddelde van 15-20 % in verscheidene onderzoeken.

Cilastatine is een specifieke remmer van het dehydropeptidase-I-enzym en geeft een effectieve remming van het metabolisme van imipenem zodat er door gelijktijdige toediening van imipenem en cilastatine een therapeutische antibacteriële concentratie imipenem in zowel de urine als het plasma kan worden bereikt.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van imipenem was 1 uur. Ongeveer 70 % van het toegediende antibioticum werd binnen 10 uur intact in de urine teruggevonden; er was geen verdere urinaire uitscheiding van imipenem detecteerbaar. De concentraties imipenem in de urine waren na een dosis 500 mg/500 mg TIENAM 8 uur lang boven 10 µg/ml. Het restant van de toegediende dosis werd als antibacterieel onwerkzame metaboliëten in de urine teruggevonden en de uitscheiding van imipenem met de feces was bijna nihil.

Er is bij behandelingen met TIENAM waarbij de frequentie opliep tot om de 6 uur, bij patiënten met een normale nierfunctie geen accumulatie van imipenem in het plasma of de urine waargenomen.

Cilastatine

Absorptie

De piekplasmaconcentraties van cilastatine na een 20 minuten durend intraveneus infuus met TIENAM varieerde van 21 tot 26 µg/ml voor de dosis 250 mg/250 mg, van 21 tot 55 µg/ml voor de dosis 500 mg/500 mg en van 56 tot 88 µg/ml voor de dosis 1000 mg/1000 mg. De gemiddelde piekplasmaconcentraties van cilastatine na de doses 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg en 1000 mg/1000 mg waren respectievelijk 22, 42 en 72 µg/ml.

Distributie

De binding van cilastatine aan menselijke serumeiwitten is ongeveer 40 %.

Biotransformatie en eliminatie

De halfwaardetijd van cilastatine in het plasma bedraagt ongeveer 1 uur. Ongeveer 70-80 % van de cilastatedosis werd binnen 10 uur na toediening van TIENAM onveranderd in de urine teruggevonden. Daarna werd cilastatine niet meer in de urine aangetroffen. Ongeveer 10 % werd gevonden in de vorm van de N-acetylmetabooliet, die tegen dehydropeptidase een remmende werking heeft, welke vergelijkbaar is met die van cilastatine. De activiteit van dehydropeptidase-I in de nier bereikte kort na verwijdering van cilastatine uit de bloedbaan weer normale waarden.

Farmacokinetiek bij bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Na een eenmalige intraveneuze dosis TIENAM 250 mg/250 mg nam het oppervlak onder de curve (AUC) voor imipenem toe met een factor 1,1, 1,9 en 2,7 bij proefpersonen met lichte (creatinineklaring (CrCL) 50-80 ml/min/1,73 m²), matige (CrCL 30-< 50 ml/min/1,73 m²), respectievelijk ernstige (CrCL < 30 ml/min/1,73 m²) nierfunctiestoornis in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie (CrCL > 80 ml/min/1,73 m²); de AUC's voor cilastatine namen bij proefpersonen met een lichte, matige en respectievelijk ernstige nierfunctiestoornis toe met een factor 1,6, 2,0 en 6,2 in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. Na eenmalige intraveneuze dosis TIENAM 250 mg/250 mg 24 uur na hemodialyse waren de AUC's voor imipenem en cilastatine 3,7 respectievelijk 16,4 maal hoger dan bij proefpersonen met een normale nierfunctie. Na intraveneuze toediening van TIENAM nemen de recovery uit urine, renale klaring en plasmaklaring van imipenem en cilastatine bij afnemende nierfunctie ook af. Voor patiënten met een nierfunctiestoornis moet de dosis worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Leverinsufficiëntie

De farmacokinetiek van imipenem bij patiënten met leverinsufficiëntie is niet vastgesteld. Gezien de beperkte mate van hepatisch metabolisme van imipenem wordt de farmacokinetiek ervan naar verwachting niet door een leverfunctiestoornis beïnvloed. Daarom hoeft bij patiënten met een leverfunctiestoornis de dosis niet te worden aangepast (zie rubriek 4.2).

Pediatrische patiënten

Gemiddelde klaring (CL) en verdelingsvolume (V_{dss}) van imipenem waren bij pediatrische patiënten (3 maanden tot 14 jaar) ongeveer 45 % hoger dan bij volwassenen. De AUC na toediening van 15/15 mg/kg lichaamsgewicht imipenem/cilastatine aan pediatrische patiënten was ongeveer 30 % hoger dan de concentratie bij volwassenen na een dosis van 500 mg/500 mg. Bij de hogere dosis was de concentratie na toediening van 25/25 mg/kg imipenem/cilastatine aan kinderen 9 % hoger dan de concentratie bij volwassenen na een dosis van 1000 mg/1000 mg.

Ouderen

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 tot 75 jaar met voor hun leeftijd een normale nierfunctie) was de farmacokinetiek van een eenmalige dosis TIENAM 500 mg/500 mg, intraveneus gedurende 20 minuten toegediend, consistent met die welke worden verwacht bij proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis waarvoor geen dosisaanpassing noodzakelijk wordt geacht. De gemiddelde plasmahalfwaardetijden van imipenem en cilastatine waren 91 ± 7,0 minuten resp. 69 ± 15 minuten.

Meermalige toediening heeft geen effect op de farmacokinetiek van imipenem of cilastatine en er is geen accumulatie van imipenem/cilastatine waargenomen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit.

Bij dierstudies bleek dat de toxiciteit door imipenem als enkele entiteit beperkt bleef tot de nieren. Gelijktijdige toediening van cilastatine en imipenem in een verhouding van 1:1 voorkwam bij konijnen en open de nefrotoxische effecten van imipenem. De beschikbare bewijzen maken aannemelijk dat cilastatine nefrotoxiciteit voorkomt door te voorkomen dat imipenem in de tubuluscellen komt.

Een teratologisch onderzoek bij drachtige cynomolgusapen die imipenem-natriumcilastatine kregen in doses van 40/40 mg/kg/dag (bolus intraveneuze injectie) leidde tot maternale toxiciteit waaronder emesis, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, diarree, abortus en in sommige gevallen de dood. Als doses imipenem-natriumcilastatine (ongeveer 100/100 mg/kg/dag of ongeveer 3 maal de gebruikelijke aanbevolen dagelijkse intraveneuze dosis bij mensen) werd toegediend aan drachtige cynomolgusapen met een intraveneuze infusiesnelheid die gelijk was aan die bij klinische toepassing bij mensen, was er minimale maternale intolerantie (incidentele emesis), geen maternale mortaliteit, geen aanwijzing voor teratogeniciteit, maar wel een verhoging in embryoverlies ten opzichte van de controlegroep (zie rubriek 4.6).

Er zijn bij dieren geen langdurige studies verricht om het carcinogene potentieel van imipenem-cilastatine te beoordelen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumbicarbonaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel is chemisch onverenigbaar met lactaat en mag niet worden gereconstitueerd in verdunningsmiddelen die lactaat bevatten. Het kan echter wel worden toegediend met een IV-systeem waardoor een lactaatoplossing wordt geïnfundeerd.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie:

De verdunde oplossingen moeten direct worden gebruikt. De tijd tussen het begin van de reconstitutie en het einde van de intraveneuze infusie mag niet langer dan twee uur zijn.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Verdunde oplossing niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen injectieflacons Type I 20 ml.

Dit geneesmiddel wordt geleverd in verpakkingen van 1 injectieflacon, 10 injectieflacons en 25 injectieflacons.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke injectieflacon is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie:

De inhoud van elke injectieflacon moet overgebracht worden in 100 ml van een geschikte infusie-oplossing (zie rubriek 6.2 en 6.3): 0,9 % natriumchloride. In uitzonderlijke gevallen waarin 0,9 % natriumchloride om klinische redenen niet kan worden gebruikt, kan in plaats daarvan 5 % glucose worden gebruikt.

Aanbevolen wordt ongeveer 10 ml van de geschikte infusie-oplossing toe te voegen aan de inhoud van de injectieflacon. Na goed schudden het mengsel overbrengen naar de infusie-oplossing.

LET OP: HET MENGSEL IS NIET VOOR DIRECTE INFUSIE.

Herhaal dit met opnieuw 10 ml van de infusie-oplossing voor een volledige overbrenging van de inhoud van de injectieflacon. Het resulterende mengsel moet geschud worden totdat het helder is.

De concentratie van de gereconstitueerde oplossing na bovenstaande procedure is ongeveer 5 mg/ml voor zowel imipenem als cilastatine.

Kleurvariaties van kleurloos tot geel hebben geen invloed op de sterkte van het geneesmiddel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Tel.: 0800 9999000
medicalinfo.nl@merck.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 11089

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 mei 1986

Datum van laatste verlenging: 4 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 5.1: 17 augustus 2023.