

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi **MR EF**

Fresenius Kabi

Pulver till infusionsvätska, lösning 500 mg/500 mg
(Vitt till benvitt eller ljusgult pulver)

Antibakteriella medel för systemiskt bruk.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):

Cilastatin

Imipenem (vattenfri)

ATC-kod:

J01DH51

Läkemedel från Fresenius Kabi omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2021-07-28.

Indikationer

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi är indicerat för behandling av följande infektioner hos vuxna och barn som är 1 år eller äldre (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik):

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

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi kan användas vid behandling av neutropena patienter med feber som misstänks vara orsakad av 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 riktlinjer avseende korrekt användning av antibiotika skall beaktas.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna) eller mot något hjälpämne
- 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)

Dosering

Dosrekommendationerna för Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi avser den mängd imipenem/cilastatin som ska administreras.

Dygnsdosen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ska baseras på typ av infektion, och ges i lika stora doser baserat på graden av mottaglighet hos de(n) isolerade patogenen(erna) och patientens

njurfunktion (se även avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

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 ELLER var 6:e timme

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom *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.

En reduktion av dosen är nödvändig när:

- kreatininclearance är ≤ 90 ml/min (se tabell 1)

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

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

1. Den totala dygnsdosen (dvs 2 000/2 000, 3 000/3 000 eller 4 000/4 000 mg) som vanligtvis är lämplig för patienter med normal njurfunktion bör väljas.
2. Från tabell 1 väljs lämplig reducerad dosering med hänsyn till patientens kreatininclearance. Beträffande infusionstider se *Administreringssätt*.

Tabell 1:

Kreatinin-clearance (ml/min) är:	Om TOTAL DYGNSDOS är: 2000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 3000 mg/dag	Om TOTAL DYGNSDOS är: 4000 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi om inte hemodialys inleds inom 48 timmar.

Patienter som genomgår hemodialys

När man behandlar patienter med kreatininclearance <15 ml/min som genomgår dialys ska dosrekommendationen för patienter med kreatininclearance 15 till 29 ml/min användas (se tabell 1).

Både imipenem och cilastatin elimineras från cirkulationen vid hemodialys. Patienten ska få Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi efter hemodialys och med 12 timmars intervall räknat från slutet av hemodialyssessionen. Dialyspatienter, särskilt de med CNS-sjukdom i anamnesen, ska övervakas noga. För patienter som genomgår hemodialys rekommenderas Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi endast när nyttan överväger den potentiella risken för krampanfall (se avsnitt Varningar och försiktighet).

För närvarande är de data som finns otillräckliga för att göra några rekommendationer för användning av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi till patienter som genomgår peritonealdialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Inga dosjusteringar behöver göras för äldre med normal njurfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population ≥ 1 år gamla

För barn ≥ 1 år gamla är den rekommenderade dosen 15/15 eller 25/25 mg/kg/dos som administreras var 6:e timme.

För infektioner som misstänks eller har konstaterats vara orsakade av mindre känsliga bakteriearter (såsom *Pseudomonas aeruginosa*) samt mycket svåra infektioner (t ex hos neutropena patienter med feber) rekommenderas att de ska behandlas med 25/25 mg/kg kroppsvikt givet var 6:e timme.

Pediatrisk population < 1 år gamla

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

Pediatrisk population med nedsatt njurfunktion

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera dosering för pediatriska patienter med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin > 2 mg/dl). Se avsnitt Varningar och försiktighet.

Administreringssätt

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi ska beredas och spädas ytterligare före administrering (se avsnitt Blandbarhet, Hantering, hållbarhet och förvaring). Dos om ≤ 500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 20 till 30 minuter. Dos om >500 mg/500 mg ska ges som intravenös infusion under 40 till 60 minuter. Hos patienter som utvecklar illamående under infusionen bör infusionshastigheten sänkas.

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

Lever

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

Vid användning till patienter med leversjukdom: patienter med existerande leverbesvär bör följas med avseende på leverfunktion under behandling med imipenem/cilastatin. Ingen dosjustering är nödvändig (se avsnitt Dosering).

Hematologi

Ett positivt provsvar vid direkt eller indirekt Coombs test kan påvisas under behandling med imipenem/cilastatin.

Antibakteriellt spektrum

Antibakteriellt spektrum för imipenem/cilastatin bör beaktas särskilt vid livshotande tillstånd innan man påbörjar en empirisk behandling. Dessutom bör försiktighet iakttas på grund av den begränsade känsligheten mot imipenem/cilastatin hos specifika patogener som sätts i samband med t ex bakteriella hud- och mjukdelsinfektioner. Användning av imipenem/cilastatin är inte lämpligt vid behandling av dessa typer av infektioner såvida det inte redan är dokumenterat och känt att patogenen är känslig eller det finns mycket stark misstanke 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*-infektioner misstänks eller har konstaterats ingå i de godkända indikationerna (se avsnitt Indikationer).

Interaktion med valproinsyra

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

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 Biverkningar). Avbrytande av behandling med imipenem/cilastatin och administrering av specifik behandling av *Clostridium difficile* ska övervägas. Läkemedel som hämmar peristaltiken ska inte ges.

Meningit

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi rekommenderas inte för behandling av meningit.

Nedsatt njurfunktion

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

Centrala nervsystemet (CNS)

CNS biverkningar såsom myoklonisk aktivitet, förvirringstillstånd eller krampanfall har rapporterats, särskilt när de rekommenderade doserna baserade på njurfunktion och kroppsvikt har överskridits. Dessa erfarenheter har oftast rapporterats hos patienter med CNS

-sjukdomar (t ex hjärnskador eller krampanfall i anamnesen) och/eller nedsatt njurfunktion hos vilka ackumulering av de administrerade läkemedlen kan förekomma. Det rekommenderade dosschemat ska därför följas noga och detta gäller särskilt för denna patientgrupp (se avsnitt Dosering). Antikonvulsiv behandling ska fortsättas hos patienter för vilka tillstånd med krampanfall tidigare konstaterats.

Särskild uppmärksamhet ska iakttas mot neurologiska symtom eller konvulsioner hos barn med kända riskfaktorer för krampanfall eller på samtidig behandling med läkemedel som sänker tröskeln för krampanfallen.

Om fokal tremor, muskelryckningar eller krampanfall uppträder ska patienter utredas neurologiskt och sättas in på antikonvulsiv behandling om sådan inte redan är insatt. Om CNS-symtom fortsätter ska dosen av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi minskas eller behandlingen avslutas.

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

Pediatrisk population

Kliniska data är otillräckliga för att rekommendera användning av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi till barn som är yngre än 1 år eller barn med nedsatt njurfunktion (serumkreatinin >2 mg/dl). Se även Centrala nervsystemet (CNS) ovan.

Detta läkemedel innehåller 37,5 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,9 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Generaliserade krampanfall har rapporterats hos patienter som fått ganciclovir och Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Dessa läkemedel ska inte användas samtidigt om inte den potentiella nyttan överväger riskerna.

Samtidig administrering av karbapenemer och valproinsyra har rapporterats kunna sänka valproinsyranivåerna under det terapeutiska intervallet. De sänkta valproinsyranivåerna kan leda till otillräcklig anfallskontroll. Samtidig användning av imipenem och valproinsyra/natriumvalproat rekommenderas därför inte. Alternativ antibakteriell eller antikonvulsiv behandling bör övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Orala antikoagulantia

Administrering av antibiotika tillsammans med warfarin kan öka dess antikoagulerande effekter.

Det har förekommit många rapporter om ökningar 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 antibiotikas 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi och probenecid resulterade i minimala ökningar av plasmanivåer och halveringstid i plasma för imipenem. Mängden aktivt (icke-metaboliserat) imipenem som återfanns i urinen minskade till cirka 60% av den givna dosen när Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi administrerades tillsammans med probenecid. Samtidig administrering av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi och probenecid fördubblade plasmanivån och halveringstiden för cilastatin men hade ingen effekt på den mängd cilastatin som återfanns i urin.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast genomförts på vuxna.

Graviditet

Det saknas tillräckliga och välkontrollerade studier avseende användning av imipenem/cilastatin hos gravida kvinnor.

Studier på dräktiga apor har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Den potentiella risken för människa är okänd.

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi anses vara nödvändig ska nyttan med amning för barnet vägas mot de möjliga riskerna för barnet.

Fertilitet

Det saknas tillgängliga data avseende eventuella effekter på fertilitet hos män och kvinnor vid behandling med imipenem/cilastatin.

Trafik

Inga studier har genomförts avseende effekterna på förmågan att köra bil eller använda maskiner. Det förekommer dock biverkningar (som hallucinationer, yrsel, somnolens och vertigo) för detta läkemedel och som kan påverka vissa patienters förmåga att framföra fordon eller använda maskiner (se avsnitt Biverkningar).

Biverkningar

I kliniska studier inkluderande 1 723 patienter som behandlades med intravenöst imipenem/cilastatin var de mest frekvent rapporterade systemiska biverkningarna, som åtminstone möjligen kunde sättas i samband med behandlingen, illamående (2,0%), diarré (1,8%), kräkningar (1,5%), hudutslag (0,9%), feber (0,5%), hypotoni (0,4 %), krampanfall (0,4 %) (se avsnitt Varningar och försiktighet), yrsel (0,3%), pruritus (0,3%), nässelfeber (0,2%), somnolens (0,2%). De mest frekvent rapporterade lokala biverkningarna var flebit/tromboflebit (3,1%), smärta vid injektionsstället (0,7%), erytem vid injektionsstället (0,4%) och veninduration (0,2%). Rapporter om förhöjda serumtransaminaser och alkaliska fosfataser var också vanliga.

Följande biverkningar har rapporterats i kliniska studier eller genom erfarenheter efter att läkemedlet blivit tillgängligt på marknaden.

Alla biverkningar anges efter systemorganklass och delas in i följande frekvensintervall: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Sällsynta	Pseudomembranös kolit, candidiasis
	Mycket sällsynta	Gastroenterit
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Eosinofili
	Mindre vanlig	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

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
	Sällsynta	Encefalopati, parestes i, fokal tremor, smakf örändringar
	Mycket sällsynta	Förvärrad myastenia gravis, huvudvärk
	Ingen känd frekvens	Agitation, dyskinesi
Öron och balansorgan	Sällsynta	Hörselnedsättning
Hjärtat	Mycket sällsynta	Cyanos, takykardi, pal pitationer
Blodkärl	Vanliga	Tromboflebit
	Mindre vanliga	Hypotoni
	Mycket sällsynta	Rodnad
Andningsbesvär, bröstkorg och medias tinum	Mycket sällsynta	Dyspné, hyperventilat ion, faryngeal smärta
Magtarmkanalen	Vanliga	Diarré, kräkningar, illamående. Läkemedelsrelaterat illamående och/eller kräkningar verkar förekomma mer frekvent hos patienter med granulocytopeni jämfört med patienter som inte har granuloc ytopeni och som behandlas med imipenem/ cilastatin
	Sällsynta	

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
		Missfärgning av tänder och/eller tunga
	Mycket sällsynta	Hemorragisk kolit, buksmärta, halsbränna, glossit, tungpapillhypertrofi, ökad salivutsöndring
Lever och gallvägar	Sällsynta	Leversvikt, hepatit
	Mycket sällsynta	Fulminant hepatit
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag (t ex exantematösa)
	Mindre vanliga	Nässelfeber, pruritus
	Sällsynta	Toxisk epidermal nekrolys, angioödem, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiformae, exfoliativ dermatit
	Mycket sällsynta	Hyperhidros, förändringar i hudens struktur
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Polyartralgi, thorakal ryggradssmärta
Njurar och urinvägar	Sällsynta	Akut njursvikt, oliguri/anuri, polyuri, missfärgning av urin (ofarligt och ska inte förväxlas med hematuri). Imipenems/

Systemorganklass	Frekvens	Biverkning
		Cilastatins roll vid påverkan av njurfunktionen är svår att bedöma, eftersom faktorer som predisponerar för prerenal azotemi eller nedsatt njurfunktion ofta förekommit.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Pruritus vulvae
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	Mindre vanliga	Feber, lokal smärta och induration vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället
	Mycket sällsynta	Obehag från 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

Pediatrisk population (≥ 3 månader gamla)

I studier på 178 barn ≥ 3 månader gamla var de rapporterade biverkningarna i överensstämmelse med vad som rapporterats för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Symtom som kan uppträda vid överdosering överensstämmer med biverkningsprofilen. De kan utgöras av krampanfall, förvirring, tremor, illamående, kräkningar, hypotoni, bradykardi. Ingen specifik information finns tillgänglig beträffande behandling av överdos med Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi.

Imipenem-cilastatininnatrium är hemodialyserbart. Nyttan av detta förfarande vid en överdos är emellertid okänd.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi består av två substanser: imipenem och cilastatininnatrium i viktförhållandet 1:1.

Imipenem, som även benämns N-formimidoyl-tienamycin, är ett semi-syntetiskt derivat av tienamycin, modersubstansen 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 penicillin-bindande proteiner (PBP). Cilastatinatrium 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.

Samband mellan farmakokinetik/farmakodynamik (PK/PD)

I likhet med andra betalaktamantibiotika har det visats att effekten bäst korrelerar med den tid som imipenemkoncentrationer 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 PBPer för imipenem
- Imipenem är stabilt mot hydrolys från de flesta betalaktamas er, inkluderande 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 (v 1.1 2010-04-27) för imipenem för att skilja känsliga patogener (S) från resistenta patogener (R) är följande:

- *Enterobacteriaceae*¹: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Pseudomonas* spp.²: S $\leq$ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Acinetobacter* spp.: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- *Stafylococcus* spp.³: Härlett från cefoxitinkänslighet
- *Enterococcus* spp.: S $\leq$ 4 mg/l, R > 8 mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: Betalaktamkänslighet för de betahemolytiska streptokock-grupperna A, B, C och G är härledd från penicillinkänsligheten.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- Andra streptokocker⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴: S $\leq$ 2 mg/l, R > 2 mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Det finns inte tillräckliga bevis för att behandling med imipenem mot *Neisseria gonorrhoeae* är lämplig.
- Grampositiva anaerober: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Gramnegativa anaerober: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 mg/l
- Icke-artrelaterade brytpunkter⁵: S $\leq$ 2 mg/l, R > 8 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 är grundad på cefoxitinkänsligheten.

⁴ Arter med MIC-värden över brytpunkten för känslighet är mycket sällsynta eller ännu inte rapporterade. Identifiering och antimikrobiella känslighetstester på något sådant isolat måste upprepas och om resultatet bekräftas måste isolaten 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 medel vid åtminstone några typer av infektioner är diskutabel.

Vanligtvis känsliga arter:
<i>Grampositiva aerober:</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>

<i>Staphylococcus aureus</i> (Meticillinkänsliga)*
<i>Staphylococcus koagulasnegativ</i> (Meticillinkänslig)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> gruppen
Gramnegativa aerober:
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Serratia marcescens</i>
Grampositiva anaerober:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus spp.</i> **
Gramnegativa anaerober:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> gruppen
<i>Fusobacterium spp.</i>
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<i>Veillonella spp.</i>

* Alla meticillinresistenta stafylokocker är resistenta mot imipenem/cilastatin.

** EUCAST icke-artrelaterad brytpunkt används.

Farmakokinetik

Imipenem

Absorption

Hos friska frivilliga resulterade intravenös infusion av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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. Medelvärdet för de maximala plasmakoncentrationsnivåerna av imipenem efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 17, 39 respektive 66 µg/ml. Vid dessa doser sjunker plasmanivåerna av imipenem till under 1 µg/ml eller mindre på fyra till sex timmar.

Distribution

Bindningsgraden för imipenem till humana serumproteiner är cirka 20 %.

Biotransformering

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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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. Genomsnittliga peak-nivåer i plasma av cilastatin efter doser om 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg och 1 000 mg/1 000 mg var 22, 42, respektive 72 µg/ml.

Distribution

Bindningsgraden för cilastatin till humana serumproteiner är cirka 40 %.

Biotransformering 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Inget ytterligare cilastatin förekom senare i urinen. Cirka 10 % återfanns som N-acetylmetabolit, som har hämmande aktivitet mot dehydropeptidas jämförbar med cilastatins. Aktiviteten av dehydropeptidas-I i njuren återgick till normala nivåer kort efter eliminering av cilastatin från blodet.

Farmakokinetik hos särskilda populationer

Njurinsufficiens

Efter en singeldos 250 mg/250 mg intravenöst av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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), och kraftig (CrCl <30 ml/min/1,73 m²) njurfunktionsnedsättning jämfört med personer med normal njurfunktion (CrCl >80 ml/min/1,73 m²), och AUCs för cilastatin ökade 1,6-falt, 2,0-falt respektive 6,2-falt hos personer med lätt, måttlig och kraftig njurfunktionsnedsättning jämfört med normal njurfunktion. Efter en singeldos om 250 mg/250 mg intravenöst av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi som gavs 24 timmar efter hemodialys var AUCs för imipenem och cilastatin 3,7-falt respektive 16,4-falt högre jämfört med hos personer med normal njurfunktion.

Mängd som återfanns urin, njurclearance och plasmaclearance för imipenem och cilastatin minskar vid försämrad njurfunktion efter intravenös administrering av Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi. Dosjustering är nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Dosering).

Leverinsufficiens

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 Dosering).

Pedriatisk population

Genomsnittlig clearance (CL) och distributionsvolym (Vdss) 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 Imipenem/Cilastatin Fresenius Kabi 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 sågs (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Prekliniska 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-cilastatininnatrium i doser om 40 mg/40 mg/kg/dag (intravenös bolusinjektion) som resulterade i toxicitet hos moderdjuret inklusive kräkningar, aptitlöshet, minskad kroppsvikt, diarré, missfall och i några fall död. När doser av imipenem-cilastatininnatrium (cirka 100 mg/100 mg/kg/dag eller cirka 3 gånger den vanliga terapeutiska intravenösa dosen) administrerades till dräktiga cynomolgusapor med en infusionshastighet som liknar den vid klinisk användning 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 Graviditet).

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

Innehåll

Varje injektionsflaska innehåller imipenemmonohydrat ekvivalent med 500 mg imipenem anhydrat, cilastatinnatrium ekvivalent med 500 mg cilastatin och natriumbikarbonat ekvivalent med ca 1,6 mEq natrium (ca 37,5 mg)

Blandbarhet

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

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom dem som omnämns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för cilastatin är framtagen av företaget MSD för Recarbrio, Tienam®

Miljörisk: Användning av cilastatin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Cilastatin bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Cilastatin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Cilastatin

Environmental risk: Use of cilastatin has been considered to result in insignificant environmental risk.

Degradation: Cilastatin is degraded in the environment.

Bioaccumulation: Cilastatin has low potential for bioaccumulation.

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0056 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 41 kg (total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA) (Ref. I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Ref. III):

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 99 mg/L

NOEC = 99 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ref. IV)

:

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 99 mg/L

NOEC = 99 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Crustacean, water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity (OECD 202) (Ref. V)

EC₅₀ 48 hour (mobility) > 99 mg/L

NOEC = 99 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Chronic toxicity (OECD 211) (Ref. VI)

EC₁₀ 21 day (mortality, growth, reproduction) > 10 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas):

Acute toxicity (OECD 203) (Ref. VII)

LC₅₀ 96 h (mortality) > 111 mg/L

NOEC = 111 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

Chronic toxicity (OECD 210) (Ref. VIII)

EC₁₀ 32 d (growth) > 9.9 mg/L

No effects seen up to highest concentration tested

PNEC = 990 µg/L (9900 µg/L / 10 based on the chronic EC₁₀ for the fathead minnow with an assessment factor (AF) of 10

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.0056/990 = 6E-06, i.e. PEC/PNEC ≤ 1 which justifies the phrase

"Use of cilastatin has been considered to result in insignificant environmental risk."

Biotic Degradation

Ready Biodegradation (OECD 301B) (Ref. IX)

The ready biodegradability of cilastatin was determined by the Carbon Dioxide Evolution Test Method (OECD Guideline 301B). The results indicated that the activated sludge inoculum was active, degrading the reference substance an average of 99.5% and that the test substance was not inhibitory to the inoculum at the concentration tested, as the toxicity control exceeded 25% degradation by Day 14 of the study. The average cumulative percent biodegradation for cilastatin was 27.7%, therefore it is not considered readily biodegradable.

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref X)

This study was conducted to assess the transformation of cilastatin in two aerobic aquatic sediment systems. Test systems were dosed with 75 µg (12 µCi) of ¹⁴C-labeled Cilastatin per test chamber. Test systems were incubated in the dark at 20 ± 2 °C for up to 100 days. Aerobic conditions were maintained by gently bubbling a stream of air through the water layers in each test vessel. Effluent gases were passed through vials containing ethylene glycol to trap volatile organic compounds and vials containing alkali solutions to

trap evolved carbon dioxide. Duplicate test chambers were sacrificed for analyses immediately after test substance application and at 1, 3, 7, 14, 49, and 100 days after application. Overlying water layers, sediment extracts, sediment solids, potassium hydroxide (KOH) traps, and ethylene glycol (EG) traps were analyzed separately for total radioactivity by liquid scintillation counting (LSC).

Mean material balances (recoveries) ranged from 95.1% to 110.7% throughout the study. The mean cumulative amounts of mineralization observed on day 100 were 68.2% in Brandywine Creek and 94.0% in Choptank River test systems. Formation of $^{14}\text{CO}_2$ was the main route of transformation observed during the study. The mean amount of ^{14}C in the sediment layers (i.e. sediment extracts + sediment solids) increased during the study to maximums of 41.9% in Brandywine Creek on day 14 and 21.0% in Choptank River on day 14. The fractions of radiolabeled residues that could not be extracted from the sediment layers (sediment solids + centrifuged solids) at the end of the test were 26.8% and 14.0%, respectively. A single supplemental extraction was done with each of four solvents, and each solvent extract removed $\leq 3\%$ of the ^{14}C from the solids. Sediment samples collected on days 1, 3, 7, 14, 49, and 100 were extracted on the days of collection. The weights of the sediment layers, after decanting the overlying waters, were determined. The entire sediment layers were transferred from the original test vessels into 250-mL high-density polyethylene (HDPE) bottles using 150 mL of extraction solvent. The extraction solvent was water + 0.5% NH_4OH . The HDPE bottles were capped, shaken by hand to mix the sediment solids with the extraction solvent, placed in an ultrasonic bath for about 1 minute,

placed on a gyratory shaker table set at ~250 revolutions per minute (rpm) for at least thirty minutes, and then centrifuged at 2500 rpm for ten minutes. The solvent extracts were decanted into glass bottles. Empty test vessels were rinsed with ~100 mL of extraction solvent, and the rinses were added to the sediment solids remaining in the HDPE bottles. The extraction process was repeated a second time, and the second extracts were combined with the first extracts. The extraction procedure was repeated two more times, and all four extracts were combined. The combined sediment extracts were poured into graduated cylinders, and the total volumes were recorded. The sediment extracts were returned to the glass bottles, and triplicate aliquots were removed for LSC analysis. The remaining sediment extracts were placed in a refrigerator for storage. The weights of the sediment solids remaining after extractions were determined, and the solids were placed in a refrigerator for storage.

Water layers and sediment extracts were analyzed by HPLC/ β -RAM for parent test substance and radio-labeled transformation products.

The test substance disappeared from the water layers of both test systems primarily by transformation. Disappearance was best described using a simple first-order (SFO) model. The half-lives from Brandywine Creek and Choptank River water layers were 2.5 and 2.8 days, respectively. Partitioning of test substance from the water layers into the sediment layers and decline in the sediment layers were analyzed using a two-compartment model with data from both the water layers and sediment extracts. The amount of test substance measured in the sediment extracts never exceeded 1%, except for one Brandywine Creek sample collected on day 1

that had 3.5% cilastatin. The models did not provide acceptable results for sediment layers, so the half-lives were considered unreliable. The disappearance of test substance from total test systems (water layers + sediment extracts) was best described using a simple first-order (SFO) model. The half-lives from Brandywine Creek and Choptank River test systems were 2.5 and 2.8 days, respectively. The mean maximum amounts of transformation products in the water layers plus sediment extracts were 53.9% on day 7 in Brandywine Creek and 69.8% on day 7 in Choptank River. In addition to cilastatin, a single major transformation product peak ($>10\%$ of applied ^{14}C) was observed with a retention time of approximately 11.6 minutes (TP3). This peak accounted for a maximum of 31.1% of the ^{14}C in one of the Choptank River samples on day 7. Two other transformation product peaks were observed at approximately 12.7 and 13.3 minutes (TP4 and TP5) that accounted for $>5\%$ of the ^{14}C on day 7 in both test systems.

Justification of chosen degradation phrase:

Since half-life < 32 days for total system, cilastatin is degraded in the environment.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. XI)

$\log K_{ow} = -3.53$ at pH 7

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

The $\log K_{ow} < 4$ justifies the phrase "Cilastatin has low potential for bioaccumulation."

References

I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2023 (data 2022)".

II. ECHA, European Chemicals Agency. 2012 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_

III. Wildlife International, 2016. "CILASTATIN: A 72-HOUR TOXICITY TEST WITH THE CYANOBACTERIA (*Anabaena flos-aquae*)," Project No. 105P-121, Easton, MD, USA, 29 June 2016.

IV. Wildlife International, 2016. "CILASTATIN: A 72-HOUR TOXICITY TEST WITH THE FRESHWATER ALGA (*Pseudokirchneriella subcapitata*)," Project No. 105P-120, Easton, MD, USA, 29 June 2016.

V. EAG (formerly Wildlife International), 2016. "CILASTATIN: A 48-HOUR STATIC ACUTE TOXICITY TEST WITH THE CLADOCERAN (*Daphnia magna*)," Project No. 105A-229, Easton, MD, USA, 18 November 2016.

VI. Eurofins EAG Agrosience, LLC., 2019. "CILASTATIN: A FLOW-THROUGH LIFE-CYCLE TOXICITY TEST WITH THE CLADOCERAN (*Daphnia magna*)" Project No. 105A-232C, Easton, MD, USA, 26 November 2019.

VII. EAG (formerly Wildlife International), 2016. "CILASTATIN: A 96-HOUR STATIC ACUTE TOXICITY TEST WITH THE FATHEAD MINNOW (*Pimephales promelas*)" Project No. 105A-230, Easton, MD, USA, 18 November 2016.

VIII. Eurofins EAG Agrosience, LLC., 2019. "CILASTATIN: AN EARLY LIFE-STAGE TOXICITY TEST WITH THE FATHEAD MINNOW (*Pimephales promelas*)" Project No. 105A-231, Easton, MD, USA, 09 April 2020.

IX. Wildlife International, 2016. "CILASTATIN: READY BIODEGRADABILITY BY THE CARBON DIOXIDE EVOLUTION TEST METHOD," Project No. 105P-181, Easton, MD, USA, 26 May 2016.

X. Eurofins EAG Agrosience, LLC., 2019. "CILASTATIN: AEROBIC TRANSFORMATION IN AQUATIC SEDIMENT SYSTEMS " Project No. 105E-186, Easton, MD, USA, 20 December 2019.

XI. EAG (formerly Wildlife International), 2016. "DETERMINATION OF THE n-OCTANOL/WATER PARTITION COEFFICIENT OF CILASTATIN BY THE SHAKE FLASK METHOD," Project No. 105C-1691, Easton, MD, USA, 5 August 2016.

Miljöinformationen för imipenem (vattenfri) är framtagen av företaget MSD för Recarbrio, Tienam®

Miljörisk: Användning av imipenem (vattenfri) har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Imipenem (vattenfri) bryts ned i miljön.

Bioackumulering: Imipenem (vattenfri) har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Detailed background information

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.0058 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 42 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA) (Ref I)

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. II)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. II)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Blue-Green Algae (Anabaena flos-aquae) (OECD 201) (Reference III):

$$\text{EC}_{50} \text{ 72 h (growth rate)} = 4.6 \mu\text{g/L}$$

NOEC = 2 ug/L

Green Algae (Pseudokirchneriella subcapitata) (OECD 201) (Ref IV)

EC₅₀ 72 h (growth rate) > 74,000 ug/L

NOEC= 74,000 ug/L

Crustacean, water flea (Daphnia magna) (OECD 211) (Ref. V):

Chronic toxicity

NOEC (21 day) (growth rate, reproduction, survival) > 11,000 ug/L

Non-toxic up to highest concentration tested

Fish, fathead minnow (Pimephales promelas) (OECD 210) (Ref.VI)

Chronic toxicity

NOEC 32 days (mortality) = 9400 ug/L

Non-toxic up to highest concentration tested

PNEC = 0.2 µg/L (2 ug/L/ 10 based on the most sensitive NOEC for the blue-green algae and an assessment factor (AF) of 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.006/0.2 = 0.029, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of imipenem has been considered to result in insignificant environmental risk.

Biotic degradation

Ready degradability (OECD 301B) (Ref. VII)

Ultimate biodegradation: 28.9% to CO₂ in 28 days

Sediment Transformation (OECD 308) (Ref. VIII):

54.3 – 57.9% to CO₂ in 100 days

$$DT_{50} \text{ (total system)} = 1.49 - 2 \text{ days}$$

This study was conducted to assess the transformation potential of Imipenem in two aerobic aquatic sediment systems. Test systems were dosed with 229 μg (12 μCi) of ^{14}C -labeled Imipenem per test vessel. Test systems were incubated in the dark at 18 ° to 21 °C for up to 100 days. Aerobic conditions were maintained by gently bubbling a stream of air through the water layers in each test vessel. Effluent gases were passed through vials containing ethylene glycol to trap volatile ^{14}C -labeled organic compounds and vials containing alkali solutions to trap evolved ^{14}C -labeled carbon dioxide. Duplicate test vessels were sacrificed for analyses immediately after test substance application and at 3, 7, 14, 28, 56 and 100 days after application. Overlying water layers, sediment extracts, sediment solids, potassium hydroxide (KOH) traps, and ethylene glycol (EG) traps were analyzed separately for total radioactivity by liquid scintillation counting (LSC).

The sediment layers were extracted on the day of collection, except for Day 0 samples, which were not extracted, as recovery from the water layers was considered quantitative. The weights of the sediment layers, after decanting the overlying waters, were determined. The Day 0 sediment layers were air-dried and combusted to determine the total amount of radioactivity. The total radioactivity in the Day 0 sediments were assumed to be [^{14}C]Imipenem. Sediment samples collected on Days 3, 7, 14, 28, 56 and 100 were extracted on the days of collection. The entire sediment layers were transferred from the original test vessels into 250-mL high-density polyethylene (HDPE) bottles using ~150 mL of extraction solvent. The extraction solvent was 0.5M phosphate

buffer, pH ~7.4. The HDPE bottles were capped, shaken by hand to mix the sediment solids with the extraction solvent, placed on a gyrotory shaker table set at ~250 revolutions per minute (rpm) for at least thirty minutes, and then centrifuged at 2500 rpm for 15 minutes. The solvent extracts were decanted into glass bottles. Empty test vessels were rinsed with ~100 mL of extraction solvent, and the rinses were added to the sediment solids remaining in the HDPE bottles. The extraction process was repeated a second time, and the second extracts were combined with the first extracts. The extraction procedure was repeated two more times with ~100 mL of extraction solvent each time, and all four extracts were combined. The combined sediment extracts were poured into graduated cylinders, and the total volumes were recorded. The sediment extracts were returned to the glass bottles, and triplicate aliquots were removed for LSC analysis. The remaining sediment extracts were placed in a freezer for storage. The weights of the sediment solids remaining after extractions were determined, and the solids were placed in a refrigerator for storage, or were submitted immediately after extraction to begin processing for combustion.

Sediment solids not submitted directly for combustion processing were removed from refrigerated storage within 9 or 10 days for combustion analyses. The sediment solids were transferred to large watch glasses, and the total weights were recorded. The samples were placed in a fume hood to allow some of the solvent to evaporate. The total weights were recorded again, and weight losses due to solvent evaporation were calculated. Samples were ground and homogenized using a mortar and pestle and stainless steel spatulas. Five aliquots of each sample were weighed for combustion analysis using a Perkin-Elmer Model 307 Sample

Oxidizer. The combustion samples were analyzed by LSC. The remaining sediment solids were transferred to glass bottles and returned to refrigerated storage. The total radioactivity in the sediment layers was calculated from the sum of the radioactivity in the sediment extracts plus sediment solids.

Supplemental extractions were performed on Day 100 samples to evaluate the potential to remove additional radiolabeled materials from the sediment solids remaining after extractions. Extraction solvents were selected to represent a range of polarities from very polar (water) to very non-polar (hexane). Aliquots (4-5 g) of the sediment solids were weighed into scintillation vials. The aliquots were extracted with 10 mL of either water, methanol, or hexane. The extraction procedure was as follows: solvents were added to the samples, vials were capped and shaken by hand for about 1 minute, vials were placed in an ultrasonic bath for at least five minutes, vials were placed on a gyrotory shaker table set at ~250 rpm for at least sixty minutes, vials were centrifuged at ~2000 rpm for ten minutes, extracts were decanted into graduated cylinders and volumes were recorded. A portion of each water extract was further centrifuged at 10000 × G for five minutes. Triplicate aliquots of the extracts were removed for LSC analysis. The remaining extracts and sediment solids were placed in refrigerated storage.

Mean material balances (recoveries) ranged from 92.8% to 104.8% AR throughout the study. The mean cumulative amounts of mineralization observed on Day 100 were 54.3% AR in Brandywine Creek and 57.9% in Choptank River test systems. Formation of ¹⁴CO₂ was the main route of transformation observed during the study. The mean amount of ¹⁴C in the sediment layers (i.e.

sediment extracts + sediment solids) increased during the study to maximums of 52.7% AR in Brandywine Creek and 35.6% AR in Choptank River, both on Day 14. The fractions of radiolabeled residues that could not be extracted from the sediment layers (sediment solids) at the end of the test were 35.7% AR and 27.8%, respectively. A single supplemental extraction was done with each of four solvents, and each solvent extract removed the equivalent of $\leq 1.6\%$ of the ^{14}C from the solids.

Water layers were analyzed by HPLC/ β -RAM for parent test substance and radio-labeled transformation products. The test substance disappeared from the water layers of both test systems primarily by transformation. The DT_{50} values from Brandywine Creek and Choptank River water layers were 1.56 and 1.27 days, respectively. Poor extractability from sediment and unsuitable properties of the extraction solvent system precluded HPLC/ β -RAM analyses of sediment extracts, and all radioactivity in sediment extracts was evaluated as parent Imipenem in order to provide conservative estimates of test substance behavior in sediments and total systems. Sediment data did not show a suitable pattern of decline for statistical analysis and was not modeled. The DT_{50} for Imipenem in Brandywine Creek and Choptank River sediments are both reported as >100 days, the duration of the study. Sediment data was combined with water layer data to obtain estimates for total system disappearance. Total system data used for statistical analyses is shown in the table below as % AR:

Test System	Interval (Days)	Water Layer % of Applied ¹⁴ C as Parent	Sediment Extract % of Applied ¹⁴ C as Parent	Test System % of ¹⁴ C as Parent
Brandywine Creek	0	56.5	NA	56.5
	3	17.8	5.7	23.5
	7	10.8	6.9	17.7
	14	1.4	6.9	8.3
	28	3.1	7.0	10.1
	56	0.0	4.6	4.6
	100	NA	3.9	3.9
Choptank River	0	49.6	NA	49.6
	3 ¹	14.1	3.0	17.1
	7	10.6	3.4	14.0
	14	2.4	3.5	5.9
	28	3.3	3.0	6.3
	56	0.0	2.6	2.6
	100	NA	2.3	2.3
NA = Not Analyzed				
¹ Day 3 Choptank River values are from a single replicate; one vessel was eliminated as an outlier.				

There were no transformation products that could be definitively classified as accounting for >10% AR.

Justification of chosen biotic degradation phrase:

Since $DT_{50} \leq 32$ days for the total system, the phrase “Imipenem is degraded in the environment” is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient (OECD 107) (Ref. IX)

$\log K_{ow} < -1$ at pH 7

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since $\log K_{ow} < 4$, the substance has low potential for bioaccumulation.

References

- I. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification - updated 2022 (data 2021)".
- II. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/informa
- III. EAG Eurofins, 2019. "Imipenem: A 96-Hour Toxicity Test with the Cyanobacteria (*Anabaena flos-aquae*)," Project No. 105P-124A, Easton, MD, USA, 20 December 2019.
- IV. EAG (formerly Wildlife International), 2016. "Imipenem: A 96-Hour Toxicity Test with the Freshwater Alga (*Pseudokirchneriella subcapitata*)," Project No. 105P-115, WIL, Easton, MD, USA, 2 November 2016.
- V. EAG Eurofins, 2020. "Imipenem: A Flow-Through Life-Cycle Toxicity Test with the Cladoceran (*Daphnia magna*)," Project No. 105A-235A, Easton, MD, USA, 10 January 2020.
- VI. EAG Eurofins, 2020. "Imipenem: An Early Life-Stage Toxicity Test with the Fathead Minnow (*Pimephales promelas*)," Project No. 105A-234, Easton, MD, USA, 10 January 2020.
- VII. Wildlife International, 2016. "Imipenem: Ready Biodegradability by the Carbon Dioxide Evolution Test Method," Project No. 105E-176, WIL, Easton, MD, USA, 03 March 2016.
- VIII. EAG Eurofins, 2020. "[¹⁴C]-Imipenem: A Prolonged Sediment Toxicity Test with the Midge (*Chironomus Riparius*) using Spiked Sediment", Project No. 105A-236, Eurofins EAG, Easton, MD, 4 Nov 2020.

IX. EAG (formerly Wildlife International), 2016. "Imipenem: Estimation of n-octanol/water partition coefficient using high performance liquid chromatography (HPLC)," Project No.105C-165, WIL, Easton, MD, USA, 26 July 2016.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Injektionsflaskorna är endast avsedda för engångsbruk.

Beredning:

Innehållet i en injektionsflaska måste överföras till 100 ml lämplig infusionslösning (se avsnitt Blandbarhet): 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning. I undantagsfall då 9 mg/ml natriumklorid inte kan användas av kliniska orsaker, kan 50 mg/ml (5 %) glukoslösning användas istället.

Förslagsvis kan cirka 10 ml av infusionslösningen tillsättas till injektionsflaskan. Skaka noga och överför den bildade blandningen till behållaren med infusionslösning.

VARNING: BLANDNINGEN FÅR INTE ANVÄNDAS FÖR DIREKT INFUSION.

För att vara säker på att injektionsflaskans hela innehåll har överförts till infusionslösningen upprepas detta förfarande ytterligare en gång. Den erhållna blandningen ska omskakas tills den klarnar.

Koncentrationen av både imipenem och cilastatin i den enligt ovan beredda lösningen är cirka 5 mg/ml.

Färgvariationer, från färglös till gul, påverkar inte produktens styrka.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt lokala anvisningar.

Hållbarhet för rekonstituerad lösning: Rekonstituerade/spädda lösningar ska användas omedelbart.

Tidsintervallet mellan det att beredning påbörjas och att den intravenösa infusionen avslutas ska inte överstiga två timmar.

Förvaras vid högst 25°C.

Förpackningsinformation

Pulver till infusionsvätska, lösning 500 mg/500 mg Vitt till benvitt eller ljusgult pulver

10 styck injektionsflaska (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: tandläkare