Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält Imipenem 1 H_2O entsprechend 500 mg Imipenem und Cilastatin-Natrium entsprechend 500 mg Cilastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält Natriumhydrogenkarbonat entsprechend ca. 1,6 mEq (mmol) Natrium (ca. 37,5 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis hellgelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Imipenem/Cilastatin Kabi ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

Komplizierte intraabdominelle Infektionen

- Schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie
- Intra und post partum Infektionen
- Komplizierte Infektionen der Harnwege
- Komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe

Imipenem/Cilastatin Kabi kann im Rahmen einer Behandlung von Patienten mit Neutropenie und Fieber eingesetzt werden, wenn eine bakterielle Infektion als Ursache vermutet wird.

Behandlung von Patienten mit Bakteriämie in Zusammenhang mit oder bei Verdacht auf einen Zusammenhang mit einer der o. g. Infektionen.

Die offiziellen nationalen Leitlinien zur adäquaten Anwendung von Antibiotika sind zu beachten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Imipenem/Cilastatin Kabi entspricht der zu verabreichenden Menge an Imipenem/ Cilastatin.

Die Tagesdosis von Imipenem/Cilastatin Kabi sollte, je nach Art der Infektion, in gleiche Dosen aufgeteilt, unter Berücksichtigung der Sensibilität der Erreger und unter Berücksichtigung der Nierenfunktion des Patienten, verabreicht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Erwachsene und Jugendliche

Für Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von ≥ 90 ml/min) werden folgende Dosierungen empfohlen:

500 mg/500 mg alle 6 Stunden ODER

1.000 mg/1.000 mg alle 8 Stunden ODER alle 6 Stunden

Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. Pseudomonas aeruginosa) oder bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei Patienten mit Neutropenie und Fieber) sollten 1.000 mg/ 1.000 mg alle 6 Stunden angewendet werden.

Eine Dosisreduktion ist in folgenden Fällen erforderlich:

– Kreatinin-Clearance von < 90 ml/min (siehe Tabelle 1)

Die maximale Gesamttagesdosis von 4.000 mg/4.000 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ermittlung der reduzierten Dosis für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:

1. Die tägliche Gesamtdosis (d. h. 2.000/2.000, 3.000/3.000 oder 4.000 mg/4.000 mg), die bei normaler Nierenfunktion geeignet wäre, wird ausgewählt.
2. Die entsprechend verringerte Dosis aus Tabelle 1 wird auf der Basis des Kreatinin-Clearance-Werts des Patienten ausgewählt. (Für die Infusionsdauer siehe Art der Anwendung.)

Tabelle 1

Kreatinin-Clearance (ml/min):	***Tägliche Gesamtdosis: 2000 mg/Tag***	***Tägliche Gesamtdosis: 3000 mg/Tag***	***Tägliche Gesamtdosis: Kreatinin-Clearance 4000 mg/Tag***
≥ 90 (normal)	500 alle 6 Std.	1000 alle 8 Std.	1000 alle 6 Std.
Reduzierte Dosis (mg) für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:			
< 90 - ≥ 60	400 alle 6 Std.	500 alle 6 Std.	750 alle 8 Std.
< 60 - ≥ 30	300 alle 6 Std.	500 alle 8 Std.	500 alle 6 Std.

< 30 - ≥ 15	200 alle 6 Std.	500 alle 12 Std.	500 alle 12 Std.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min
Diese Patienten sollten Imipenem/Cilastatin Kabi nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird.
Hämodialyse-Patienten
Bei dialysepflichtigen Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <15 ml/min gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen wie für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 15 bis 29 ml/min (siehe Tabelle 1).
Sowohl Imipenem als auch Cilastatin werden während der Hämodialyse aus dem Kreislauf eliminiert. Imipenem/Cilastatin Kabi sollte im Anschluss an die Hämodialysesitzung verabreicht werden und danach in 12-stündigen Intervallen weiter gegeben werden. Dialysepatienten, insbesondere mit bekannter Erkrankung des ZNS, müssen sorgfältig überwacht werden. Imipenem/Cilastatin Kabi sollte bei Hämodialyse-Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.4).
Derzeit liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Anwendung von Imipenem/Cilastatin Kabi bei Patienten unter Peritonealdialyse empfehlen zu können.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).
Kinder und Jugendliche ≥1 Jahr
Bei pädiatrischen Patienten ab 1 Jahr liegt die empfohlene Dosis bei 15/15 oder 25/25 mg/kg alle 6 Stunden.
Bei Verdacht auf oder Nachweis von Infektionen durch weniger empfindliche Erreger (wie z. B. Pseudomonas aeruginosa) oder bei sehr schweren Infektionen (z. B. bei Patienten mit Neutropenie und Fieber) sollten 25/25 mg/kg alle 6 Stunden angewendet werden.
Kinder <1 Jahr
Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für Kinder unter 1 Jahr empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).
Kinder mit eingeschränkter Nierenfunktion
Die klinischen Daten sind nicht ausreichend, um eine Dosis für pädiatrische Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion (Serum-Kreatinin >2 mg/dl) empfehlen zu können (siehe Abschnitt 4.4).
Art der Anwendung
Vor der Anwendung muss Imipenem/Cilastatin Kabi aufgelöst und verdünnt werden (siehe Abschnitte 6.2, 6.3 und 6.6). Bei Gabe von Dosen ≤500 mg/500 mg als intravenöse Infusion sollte die Applikationsdauer 20 bis 30 Minuten und bei Gabe von Dosen >500 mg/500 mg 40 bis 60 Minuten betragen. Tritt bei Patienten während der Infusion Übelkeit auf, kann langsamer infundiert werden.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen die bzw. einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
– Überempfindlichkeit gegen irgendein anderes Antibiotika vom Carbapenem-Typ
– Schwere Überempfindlichkeit (z.B. anaphylaktische Reaktion, schwere Hautreaktion) gegen irgendein anderes Beta-Laktam-Antibiotikum (z. B. Penicilline oder Cephalosporine).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines
Die Entscheidung, einen Patienten mit Imipenem/Cilastatin zu behandeln, sollte individuell nach Erwägung der Angemessenheit eines Carbapenem-Antibiotikums erfolgen, wobei Faktoren wie der Schweregrad der Infektion, die Prävalenz von Resistenzen gegenüber anderen geeigneten Antibiotika und das Risiko carbapenemresistenter Erreger zu berücksichtigen sind.
Überempfindlichkeit
In Zusammenhang mit den meisten Beta-Laktam-Antibiotika wurde über schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (Anaphylaxie), gelegentlich auch mit Todesfolge berichtet. Diese Reaktionen können insbesondere bei Personen mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen zahlreiche Allergene auftreten. Vor Beginn der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin Kabi sollte sorgfältig geklärt werden, ob früher bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika oder andere Allergene aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf Imipenem/ Cilastatin Kabi ist die Therapie sofort abzubrechen. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen Reaktionen sind sofortige Notfallmaßnahmen zu ergreifen.
Leberfunktion
Die Leberfunktion sollte während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin aufgrund des Risikos einer Lebertoxizität (wie Erhöhung der Transaminasen, Leberversagen und fulminante Hepatitis) eng überwacht

werden.
Anwendung bei Patienten mit Lebererkrankung: Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung sollten während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin hinsichtlich der Leberfunktion überwacht werden. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Blutuntersuchungen

Während der Behandlung mit Imipenem/Cilastatin kann der direkte oder indirekte Coombs-Test positiv ausfallen.

Antibakterielles Spektrum

Vor der Einleitung einer empirischen Therapie ist das antibakterielle Spektrum von Imipenem/Cilastatin besonders bei der Behandlung lebensbedrohlicher Zustände zu beachten. Darüber hinaus ist aufgrund der begrenzten Empfindlichkeit spezifischer Erreger gegenüber Imipenem/Cilastatin wie z. B. bei bakteriellen Haut- und Weichteilinfektionen besondere Vorsicht angezeigt. Imipenem/Cilastatin ist nicht für die Therapie solcher Infektionen geeignet, es sei denn, deren Erreger sind bereits nachgewiesen und bekanntermaßen empfindlich bzw. man kann mit hoher Wahrscheinlichkeit damit rechnen, dass der/die Erreger sich für die Behandlung eignen. Die gleichzeitige Anwendung eines geeigneten Antibiotikums gegen MRSA (methicillinresistente Staphylococcus aureus) kann angezeigt sein, wenn MRSA Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind. Die gleichzeitige Anwendung eines Aminoglykosids kann angezeigt sein, wenn Pseudomonas aeruginosa-Infektionen vermutlich oder sicher innerhalb der zugelassenen Indikationen beteiligt sind (siehe Abschnitt 4.1).

Wechselwirkung mit Valproinsäure

Die gleichzeitige Verabreichung von Imipenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Clostridium difficile

Über antibiotikaassoziierte und pseudomembranöse Colitis wurde unter Imipenem/Cilastatin und praktisch fast allen anderen Antibiotika berichtet. Der Verlauf kann leicht bis lebensbedrohlich sein. Es ist wichtig, eine pseudomembranöse Colitis in Betracht zu ziehen, wenn bei Patienten Durchfälle während oder nach der Imipenem/Cilastatin-Therapie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Es ist zu erwägen, die Therapie mit Imipenem/Cilastatin abzusetzen und eine spezifische Clostridium difficile-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

Meningitis

Imipenem/Cilastatin Kabi wird nicht zur Therapie einer Meningitis empfohlen.

Nierenfunktionsstörung

Imipenem/Cilastatin akkumuliert bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Nebenwirkungen im Zentralnervensystem (ZNS) können auftreten, wenn die Dosierung nicht an die Nierenfunktion angepasst wird, siehe Abschnitt 4.2 sowie 4.4 „Zentralnervensystem (ZNS)“ in diesem Abschnitt.

Zentralnervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Myoklonus, Verwirrtheitszustände oder Krampfanfälle wurde berichtet, insbesondere wenn die auf Nierenfunktion und Körpergewicht basierende empfohlene Dosierung überschritten wurde. Über diese Nebenwirkungen wurde überwiegend bei Patienten mit Erkrankung des ZNS (z. B. bei Hirnverletzungen oder Anfallsanamnese) und/oder eingeschränkter Nierenfunktion, bei denen eine Akkumulation der gegebenen Substanzen möglich ist, beobachtet. Es wird, besonders bei diesen Patienten, auf eine strenge Einhaltung der empfohlenen Dosierungen hingewiesen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit bekannten Anfallsleiden sollte die antikonvulsive Therapie fortgesetzt werden.
Neurologischen Symptomen oder Krämpfen bei Kindern sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, wenn Risikofaktoren für Krampfanfälle bekannt sind oder begleitend Arzneimittel angewendet werden, welche die Schwelle für Krampfanfälle senken.
Treten fokaler Tremor, Myoklonus oder Krampfanfälle auf, müssen die Patienten einer neurologischen Beurteilung unterzogen werden und eine antikonvulsive Therapie sollte eingeleitet bzw. fortgesetzt werden. Bestehen die ZNS-Symptome weiter, sollte eine Dosisreduktion erfolgen oder Imipenem/Cilastatin Kabi abgesetzt werden.
Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von <15 ml/min dürfen Imipenem/Cilastatin Kabi nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. Imipenem/Cilastatin Kabi sollte bei Hämodialyse-Patienten nur eingesetzt werden, wenn der Nutzen größer ist als das potenzielle Risiko von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die vorliegenden klinischen Daten reichen nicht aus, um eine Anwendung von Imipenem/Cilastatin Kabi bei Kindern unter 1 Jahr oder bei pädiatrischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Serum-Kreatininspiegel >2 mg/dl) empfehlen zu können. Beachten Sie bitte auch die obenstehenden Hinweise unter Zentralnervensystem (ZNS).
Imipenem/Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg enthält 1,6 mEq (37,5 mg) Natrium pro Durchstechflasche.
Dies ist bei Patienten unter Natrium-kontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir und Imipenem/Cilastatin Kabi

erhielten. Diese Arzneimittel sollten deshalb nur dann zusammen verabreicht werden, wenn der potenzielle Nutzen die damit verbundenen Risiken übersteigt.
Es wurde über Verminderungen der Valproinsäure-Konzentration im Serum berichtet, die unter den therapeutischen Bereich sinken kann, wenn Valproinsäure gleichzeitig mit Carbapenem-Antibiotika angewendet wurde. Die erniedrigte Serum-Konzentration von Valproinsäure kann zu einer unzureichenden Kontrolle von Krampfanfällen führen. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Imipenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium nicht empfohlen, und eine alternative antibiotische oder eine alternative antikonvulsive Therapie sollte erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Orale Antikoagulanzien

Die gemeinsame Anwendung mit Antibiotika kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken. Es wurde vielfach über die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulanzien einschließlich Warfarin bei Patienten unter gleichzeitiger Antibiotikatherapie berichtet. Das Risiko kann in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Infektion, dem Alter und dem Allgemeinzustand des Patienten variieren, so dass der Beitrag des Antibiotikums zur Erhöhung der INR (International Normalized Ratio) schwer zu bestimmen ist. Es wird empfohlen, die INR während und im Anschluss an eine gemeinsame Anwendung eines Antibiotikums mit einem oralen Antikoagulans engmaschig zu überwachen.
Die gemeinsame Anwendung von Imipenem/Cilastatin Kabi und Probenecid führte zu einem leichten Anstieg der Plasmaspiegel und der Plasmahalbwertszeit von Imipenem. Die Wiederfindungsrate im Urin von aktivem (nicht metabolisiertem) Imipenem sank auf ca. 60% der Dosis nach Gabe von Imipenem/Cilastatin Kabi mit Probenecid. Die gemeinsame Gabe von Imipenem/Cilastatin Kabi und Probenecid führte zu einer Verdoppelung der Plasmaspiegel und der Plasmahalbwertszeit von Cilastatin, hatte aber keine Wirkung auf die Wiederfindungsrate im Urin.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine adäquaten Daten aus kontrollierten Studien zur Anwendung von Imipenem/ Cilastatin bei Schwangeren vor.
In Studien an trächtigen Affen wurde Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.
Während der Schwangerschaft sollte Imipenem/Cilastatin Kabi nur angewendet werden, wenn der zu erwartende Nutzen das potenzielle Risiko für den Fötus rechtfertigt.

Stillzeit

Imipenem und Cilastatin gehen in kleinen Mengen in die Muttermilch über. Beide Bestandteile werden nach oraler Einnahme kaum aufgenommen. Daher ist es unwahrscheinlich, dass der Säugling signifikanten Mengen ausgesetzt wird. Sollte die Gabe von Imipenem/Cilastatin Kabi unverzichtbar sein, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen ein potenzielles Risiko für das gestillte Kind abzuwägen.

Fertilität

Es liegen keine Daten hinsichtlich der möglichen Wirkungen einer Behandlung mit Imipenem/Cilastatin auf die Fertilität von Frauen und Männern vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es treten jedoch in Verbindung mit diesem Arzneimittel einige Nebenwirkungen (wie z. B. Halluzinationen, Schwindel, Schläfrigkeit und Vertigo) auf, die sich auf die Verkehrstüchtigkeit des Patienten und auf dessen Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien mit 1.723 Patienten unter intravenöser Imipenem/Cilastatin-Therapie waren die am häufigsten berichteten systemischen unerwünschten klinischen Ereignissen, die zumindest möglicherweise in Zusammenhang mit der Therapie standen, Übelkeit (2,0%), Durchfall (1,8%), Erbrechen (1,5%), Hautausschlag (0,9%), Fieber (0,5%), Hypotonie (0,4%), Krampfanfälle (0,4%) (siehe Abschnitt 4.4), Schwindel (0,3%), Juckreiz (0,3%), Urtikaria (0,2%) und Schläfrigkeit (0,2%). Entsprechend waren die am häufigsten berichteten unerwünschten lokalen Reaktionen Phlebitis/Thrombophlebitis (3,1%), Schmerzen an der Einstichstelle (0,7%), Rötung an der Einstichstelle (0,4%) und Verhärtung der Vene (0,2%). Erhöhungen der Serum-Transaminasen und der alkalischen Phosphatase wurden ebenfalls häufig berichtet.
Folgende Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien oder nach Markteinführung berichtet.
Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Die Nebenwirkungen innerhalb einer Häufigkeitsgruppe sind in absteigender Reihenfolge nach Schweregrad geordnet.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Selten	pseudomembranöse Colitis, Candidiasis
	Sehr selten	Gastroenteritis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Eosinophilie
	Gelegentlich	Panzytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Thrombozytose
	Selten	Agranulozytose
	Sehr selten	hämolytische Anämie, Knochenmarksdepression
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	anaphylaktische Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	psychische Störungen einschl. Halluzinationen und Verwirrtheitszustände
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Krampfanfälle, Myoklonus, Schwindel, Schläfrigkeit
	Selten	Enzephalopathie, Parästhesie, fokaler Tremor, Veränderungen der Geschmackswahrnehmung
	Sehr selten	Verschlechterung einer Myasthenia gravis, Kopfschmerzen
	Nicht bekannt	Agitation, Dyskinesien
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Selten	Hörverlust
	Sehr selten	Vertigo, Tinnitus
Herzerkrankungen	Sehr selten	Zyanose, Tachykardie, Palpitationen
Gefäßerkrankungen	Häufig	Thrombophlebitis
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Flush
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Dyspnö, Hyperventilation, Schmerzen im Rachenraum
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit Arzneimittelbezogene Übelkeit und/oder Erbrechen scheinen unter der Therapie mit Imipenem/Cilastatin Kabi bei granulozytopenischen Patienten häufiger aufzutreten als bei nicht-granulozytopenischen Patienten.
	Selten	Verfärbungen der Zähne und/oder Zunge
	Sehr selten	hämorrhagische Colitis, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Glossitis, Hypertrophie der Zungenpapillen, erhöhte Speichelbildung
Leber- und Gallenerkrankungen	Selten	Leberversagen, Hepatitis
	Sehr selten	fulminante Hepatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hautausschlag (z. B. exanthematös)
	Gelegentlich	Urtikaria, Juckreiz
	Selten	toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, exfoliative Dermatitis
	Sehr selten	Hyperhidrose, Veränderungen der Hautstruktur
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Sehr selten	Polyarthralgie, Schmerzen in der Brustwirbelsäule
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten	akutes Nierenversagen, Oligurie/Anurie, Polyurie, Urinverfärbung (harmlos, sollte nicht mit einer Hämaturie verwechselt werden) Die Rolle von Imipenem/Cilastatin Kabi bei Veränderungen der Nierenfunktion lässt sich nur schwer beurteilen, da in der Regel begünstigende Faktoren einer prärenalen Azotämie oder einer Nieren-

		funktionsstörung vorlagen.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Pruritus Vulvae
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Fieber, Schmerzen und Verhärtungen an der Einstichstelle, Rötung an der Einstichstelle
	Sehr selten	Schmerzen im Brustraum, Asthenie/ Schwächegefühl
Laborergebnisse	Häufig	Erhöhung der Serumtransaminasen, Erhöhung der alkalischen Phosphatase im Serum
	Gelegentlich	Positiver direkter Coombs-Test, verlängerte Prothrombinzeit, erniedrigtes Hämoglobin, Anstieg des Bilirubinspiegels im Serum, Anstieg des Serumkreatininspiegels, Erhöhung des Blut-Harnstoff-Stickstoffs (BUN)

Kinder und Jugendliche (ab 3 Monaten):
In Studien mit 178 pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten entsprachen die berichteten unerwünschten Reaktionen denen von Erwachsenen.

4.9 Überdosierung
Die Symptome, die bei einer Überdosierung auftreten können, entsprechen dem Nebenwirkungsprofil; dazu können Krampfanfälle, Verwirrtheitszustände, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Bradykardie zählen. Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Imipenem/Cilastatin Kabi. Imipenem-Cilastatin-Natrium ist hämodialysierbar. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Hämodialyse bei Überdosierung einen Nutzen bringt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme
ATC-Code: J01D H51

Wirkmechanismus
Imipenem/Cilastatin Kabi besteht aus zwei wirksamen Bestandteilen: Imipenem und Cilastatin-Natrium in einem Gewichtsverhältnis von 1:1.
Imipenem, auch bekannt als N-Formimidoyl-Thienamycin, ist ein halbsynthetisches Derivat der Ausgangsverbindung Thienamycin, die vom Fadenbakterium Streptomyces cattleya produziert wird.
Der bakterizide Wirkungsmechanismus von Imipenem beruht auf einer Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese durch eine Bindung an Penicillin-Bindeproteine (PBPs) bei Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.
Cilastatin-Natrium ist ein kompetitiver, reversibler und spezifischer Hemmer der renalen Dehydropeptidase-I, die Imipenem metabolisiert und inaktiviert. Es besitzt keine antibakterielle Aktivität und hat keine Auswirkung auf die antibakterielle Aktivität von Imipenem.

Beziehung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik
Ähnlich wie bei anderen Beta-Laktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass die Zeitdauer, während der die Imipenem-Konzentrationen die MHK (T >MHK, minimale Hemmkonzentration) übersteigt, am besten mit der Wirksamkeit korreliert.

Resistenzmechanismen
- Eine Resistenz gegenüber Imipenem kann auf folgenden Mechanismen beruhen:
- Verminderte Permeabilität der äußeren Membran Gram-negativer Bakterien (aufgrund verminderter Produktion von Porinen)
- Imipenem kann durch Effluxpumpen aktiv aus der Zelle transportiert werden.
- Reduzierte Affinität der PBPs zu Imipenem.
- Imipenem ist stabil gegen Hydrolyse durch die meisten von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien produzierten Beta-Laktamasen wie Penicillinasen und Cephalosporinasen, nicht aber gegenüber den eher seltenen Carbapeneme hydrolysierenden Beta-Laktamasen. Spezies, die gegenüber anderen Carbapenemen resistent sind, sind in der Regel auch gegenüber Imipenem resistent. Es besteht keine zielstruktur-assoziierte Kreuzresistenz zwischen Imipenem und Substanzen aus den Antibiotikaklassen der Chinolone, Aminoglykoside, Makrolidantibiotika und Tetracycline.

Grenzwerte
Die EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) MHK-Grenzwerte für Imipenem zur Unterscheidung zwischen sensiblen (S) und resistenten (R) Erregern sind wie folgt definiert (v 1.1, 27.04.2010):

Enterobacteriaceae[1]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
Pseudomonas spp.[2]: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
Acinetobacter spp.: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
Staphylococcus spp.[3]: basierend auf der Cefoxitin-Empfindlichkeit
Enterococcus spp.: S ≤4 mg/l, R >8 mg/l
Streptococcus A, B, C, G: Die Beta-Laktam-Empfindlichkeit der betahämolysierenden Spezies Gruppe A, B, C und G wird von derjenigen von Penicillin abgeleitet.
Streptococcus pneumoniae[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Andere Streptokokken[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Haemophilus influenza[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Moraxalla catarrhalis[4]: S ≤2 mg/l, R >2 mg/l
Neisseria gonorrhoeae: Es ist nicht ausreichend belegt, dass Neisseria gonorrhoeae ein gutes Angriffsziel für eine Imipenemtherapie darstellt.
Gram-positive Anaerobier: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
Gram-negative Anaerobier: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l
Nicht speziesspezifische Grenzwerte[5]: S ≤2 mg/l, R >8 mg/l

1 Proteus- und Morganella-Spezies werden als schwache Angriffsziele für Imipenem angesehen.
2 Die Grenzwerte für Pseudomonas beziehen sich auf eine Hochdosistherapie mit häufiger Gabe (1 g alle 6 Stunden).
3 Die Empfindlichkeit von Staphylokokken gegenüber Carbapenemen wird von derjenigen gegenüber Cefoxitin abgeleitet.
4 Stämme mit MHK-Werten über dem Grenzwert für sensibel sind selten oder noch nicht berichtet. Die Identifizierung und die antimikrobiellen Sensibilitätstests solcher Isolate müssen wiederholt und die Isolate bei Bestätigung an ein Referenzlabor gesandt werden. Solange nicht Belege für ein klinisches Ansprechen von Isolaten mit MHK über dem derzeitigen Grenzwert vorliegen, sollten diese als resistent eingestuft werden.
5 Grenzwerte, die nicht auf Spezies bezogen sind, wurden hauptsächlich auf Grundlage pharmakodynamischer/ pharmakokinetischer Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Bestimmung spezifischer Spezies. Sie gelten nur für Spezies, die nicht im Überblick speziesbezogener Grenzwerte oder Fußnoten erwähnt sind.

Mikrobiologische Sensibilität

Die Prävalenz von erworbener Resistenz einzelner Spezies kann geographisch und im Verlauf der Zeit variieren. Deshalb sind – insbesondere für die Behandlung schwerer Infektionen – lokale Informationen über die Resistenzsituation wünschenswert. Falls erforderlich, sollten Spezialisten konsultiert werden, wenn die lokale Prävalenz der Resistenz die Anwendung des Wirkstoffs bei einigen Infektionen in Frage stellt.

Üblicherweise empfindliche Spezies:
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (methicillinsensibel)*
Koagulase negative Staphylococcus Spezies (methicillinsensibel)*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans Gruppe
Gram-negative Aerobier:
Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Serratia marcescens
Gram-positive Anaerobier:
Clostridium perfringens**
Peptostreptococcus spp.**
Gram-negative Anaerobier:
Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis Gruppe
Fusobacterium spp.

Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Üblicherweise empfindliche Spezies:
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecalis
Staphylococcus aureus (methicillinsensibel)*
Koagulase negative Staphylococcus Spezies (methicillinsensibel)*
Streptococcus agalactiae
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus viridans Gruppe
Gram-negative Aerobier:
Bacteroides fragilis
Bacteroides fragilis Gruppe
Fusobacterium spp.
Porphyromonas asaccharolytica
Prevotella spp.
Veillonella spp.
Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:
Gram-negative Aerobier:
Acinetobacter baumannii
Pseudomonas aeruginosa
Von Natur aus resistente Erreger:
Gram-positive Aerobier:
Enterococcus faecium
Gram-negative Aerobier:
Einige Stämme von Burkholderia cepacia (früher Pseudomonas cepacia)
Legionella spp.
Stenotrophomonas maltophilia (früher Xanthomonas maltophilia, früher Pseudomonas maltophilia)
Andere:
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureoplasma urealyticum

5 Grenzwerte, die nicht auf Spezies bezogen sind, wurden hauptsächtlich auf Grundlage pharmakodynamischer/pharmakokinetischer Daten bestimmt und sind unabhängig von der MHK-Bestimmung spezifischer Spezies. Sie gelten nur für Spezies, die nicht im Überblick speziesbezogener Grenzwerte oder Fußnoten erwähnt sind.

* Alle methicillinresistenten Staphylokokken sind gegenüber Imipenem resistent.

** Es gilt der speziesunabhängige Grenzwert von EUCAST.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Imipenem

Resorption

Bei gesunden Probanden wurden nach 20-minütiger intravenöser Infusion von Imipenem/Cilastatin Kabi Plasmaspitzenspiegel von Imipenem zwischen 12 und 20 µg/ml nach der 250 mg/250-mg-Dosis, zwischen 21 und 58 µg/ml nach der 500 mg/500-mg-Dosis und zwischen 41 und 83 µg/ml nach der 1.000 mg/1.000-mg-Dosis erreicht. Die mittleren Plasmaspitzenspiegel von Imipenem nach Dosierungen von 250 mg/250 mg, 500 mg/500 mg und 1.000 mg/1.000 mg lagen bei 17, 39 und 66 µg/ml. Bei diesen Dosierungen sinken die Plasmaspiegel von Imipenem innerhalb von 4–6 Stunden unter 1 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung von Imipenem an humane Serum-Proteine beträgt ca. 20%.

Biotransformation

Imipenem wird nach Gabe als Monosubstanz in der Niere durch Dehydropeptidase-I metabolisiert. Die individuelle Wiederfindungsrate im Urin lag zwischen 5 und 40% mit einem Mittelwert von 15 – 20% bei verschiedenen Untersuchungen.

Cilastatin ist ein spezifischer Hemmer des Enzyms Dehydropeptidase-I und hemmt effektiv den Imipenem-Metabolismus, sodass die gleichzeitige Gabe von Imipenem und Cilastatin es ermöglicht, therapeutisch wirksame antibakterielle Imipenem-Spiegel sowohl im Urin als auch im Plasma zu erreichen.

Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Imipenem beträgt eine Stunde. Ungefähr 70% des verabreichten Antibiotikums wurden innerhalb von 10 Stunden unverändert im Urin wieder gefunden, eine weitere Urinausscheidung von Imipenem war nicht feststellbar. Die Konzentration von Imipenem im Urin überstieg 10 µg/ml bis zu 8 Stunden nach einer 500 mg/500-mg-Dosis Imipenem/Cilastatin Kabi. Der Rest der verabreichten Dosis wurde im Urin in Form antibakteriell inaktiver Metaboliten aufgefunden, die fäkale Elimination von Imipenem ist zu vernachlässigen.
Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, denen Imipenem/Cilastatin Kabi in Intervallen von 6 Stunden gegeben wurde, war weder im Plasma noch im Urin eine Kumulation von Imipenem festzustellen.

Cilastatin

Resorption

Die Plasmaspitzenspiegel von Cilastatin nach einer 20-minütigen intravenösen Infusion von Imipenem/Cilastatin Kabi lagen zwischen 21 und 26 µg/ml nach der 250 mg/250 mg-Dosis, zwischen 21 und 55 µg/ml nach der 500 mg/500 mg-Dosis und zwischen 56 und 88 µg/ml nach der 1.000mg/1.000-mg-Dosis. Die mittleren Plasmaspitzenspiegel von Cilastatin nach Dosierungen von 250 mg/ 250 mg, 500 mg/500 mg und 1.000 mg/1.000 mg lagen bei 22, 42 und 72 µg/ml.

Verteilung

Die Bindung von Cilastatin an humane Serum-Proteine beträgt ca. 40%.

Biotransformation und Elimination

Die Plasmahalbwertszeit von Cilastatin beträgt ca. 1 Stunde. Etwa 70 – 80% des verabreichten Cilastatins wurde innerhalb von 10 Stunden nach Gabe von Imipenem/Cilastatin Kabi unverändert im Urin wieder gefunden. Nach diesem Zeitpunkt wurde kein weiteres Cilastatin mehr im Urin festgestellt. Etwa 10% wurden als N-Acetyl-Metabolit nachgewiesen, der eine dem Cilastatin entsprechende hemmende Aktivität gegen die Dehydropeptidase besitzt. Die Aktivität der Dehydropeptidase-I in der Niere erreichte kurz nach der Elimination von Cilastatin aus dem Blut wieder die Normalwerte.

Pharmakokinetik spezieller Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/ 250 mg Imipenem/Cilastatin Kabi stiegen die AUC(area under the curve)-Werte von Imipenem bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50 – 80 ml/min/1,73 m^2), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30-<50 ml/min/1,73 m^2) und schwerer (Kreatinin-Clearance <30 ml/min/1,73 m^2) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >80 ml/min/1,73 m^2) um das 1,1-Fache, 1,9-Fache und 2,7-Fache an. Die AUC-Werte von Cilastatin stiegen bei Probanden mit leichter, mäßiger und schwerer Niereninsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 1,6-Fache, 2,0-Fache und 6,2-Fache an. Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/250 mg Imipenem/Cilastatin Kabi 24 Stunden nach der Hämodialyse stiegen die AUC-Werte von Imipenem und Cilastatin im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion um das 3,7-Fache bzw. 16,4-Fache an. Nach einer intravenösen Verabreichung von Imipenem/Cilastatin Kabi nehmen mit zunehmend eingeschränkter Nierenfunktion die Wiederfindungsrate im Urin, die renale Clearance und die Plasma-Clearance von Imipenem und Cilastatin ab. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Imipenem bei Patienten mit Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Da der Abbau von Imipenem durch die Leber begrenzt ist, ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Imipenem durch eine Leberfunktionsstörung beeinträchtigt wird. Deshalb wird für Patienten mit Leberfunktionsstörungen keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche

Die durchschnittliche Clearance (CL) und das durchschnittliche Verteilungsvolumen (Vdss) von Imipenem waren bei pädiatrischen Patienten (3 Monate – 14 Jahre) ca. 45% höher bzw. größer als bei Erwachsenen. Nach Anwendung einer Imipenem/Cilastatin-Dosis von 15/15 mg/kg Körpergewicht war die AUC von Imipenem bei pädiatrischen Patienten ca. 30% größer als die Exposition bei Erwachsenen nach einer Imipenem/Cilastatin-Dosis von 500 mg/500 mg. Bei der höheren Imipenem/Cilastatin-Dosis war die Exposition nach Anwendung von 25/25 mg/kg bei Kindern 9% höher als die Exposition bei Erwachsenen nach einer Dosis von 1.000 mg/ 1.000 mg.

Ältere Patienten

Bei gesunden älteren Probanden (65 bis 75 Jahre alt mit normaler, dem Alter entsprechender Nierenfunktion) entsprach die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Imipenem/ Cilastatin Kabi 500 mg/500 mg, die über 20 Minuten intravenös verabreicht wurde, der erwarteten Pharmakokinetik bei Erwachsenen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion, für die eine Anpassung der Dosis als nicht erforderlich erachtet wird. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Imipenem und Cilastatin betrug 91 ± 7,0 Minuten bzw. 69 ± 15 Minuten. Die Verabreichung mehrerer Dosen hat keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Imipenem oder Cilastatin, und es wurde keine Kumulation von Imipenem/Cilastatin beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für Menschen erkennen.

Tierstudien ergaben, dass die Toxizität von Imipenem als Einzelsubstanz auf die Niere beschränkt ist. Die gleichzeitige Anwendung von Cilastatin mit Imipenem in einem Verhältnis von 1:1 verhinderte den nephrotoxischen Effekt von Imipenem bei Kaninchen und Affen. Die vorhandenen Daten deuten darauf hin, dass Cilastatin die nephrotoxische Wirkung verhindert, indem es die Aufnahme von Imipenem in die Tubuluszellen hemmt.
In einer Studie zur Teratogenität an trächtigen Meerkatzen (Cynomolgus) mit Imipenem/Cilastatin in einer Dosierung von 40/40 mg/kg/Tag (intravenöse Bolusinjektion) zeigten sich bei den Muttertieren toxische Effekte wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Diarrhö, Aborte und einige Todesfälle. Wurde Imipenem/Cilastatin (ca. 100/100 mg/ kg/Tag oder entsprechend etwa dem 3-fachen der normalerweise beim Menschen empfohlenen i.v.-Tagesdosis) trächtigen Meerkatzen (Cynomolgus) in einer beim Menschen vergleichbaren i.v.-Infusionsrate gegeben, gab es geringe Unverträglichkeiten bei den Muttertieren (gelegentliches Erbrechen). Es gab keine Todesfälle, keinen Nachweis einer Teratogenität, jedoch eine im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Abortrate (siehe Abschnitt 4.6).
Zur Bewertung des karzinogenen Potenzials von Imipenem/ Cilastatin wurden keine Langzeitstudien an Tieren durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydrogencarbonat.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel ist chemisch mit Laktat nicht kompatibel und sollte deshalb nicht mit laktathaltigen Lösungsmitteln aufgelöst werden. Es kann jedoch in ein Infusionssystem gegeben werden, durch das Laktatlösung infundiert wird.
Dieses Arzneimittel darf nur mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Rekonstituierte Lösung: Die rekonstituierte/verdünnte Lösung sollte umgehend verwendet werden.
Die Zeit zwischen Beginn der Auflösung des Pulvers und dem Ende der Gabe in die Vene sollte 2 Stunden nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus farblosem Typ-III-Glas mit einem Volumen von 20 ml, die mit einem 20 mm Brombutyl-Gummistopfen verschlossen und mit einem Aluminium-Schnappdeckel versiegelt ist.
Farblose Typ-II-Glasflasche mit einem Volumen von 100 ml, die mit einem 32 mm Brombutyl-Gummistopfen und mit einem Aluminium-Schnappdeckel versiegelt ist.
Inhalt: Jede Packung enthält 10 Durchstechflaschen zu 20 ml oder 10 Glasflaschen zu 100 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen sind nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.
Rekonstitution:
Der Inhalt jeder Durchstechflasche muss in 100 ml einer geeigneten Infusionslösung überführt werden (siehe Abschnitte 6.2 und 6.3):
Physiologische Natriumchloridlösung (0,9%). In Ausnahmefällen, wenn physiologische Natriumchloridlösung (0,9%) aus medizinischen Gründen nicht angewendet werden kann, kann stattdessen eine 5% Glukoselösung angewendet werden.
Es wird empfohlen, ca. 10 ml einer geeigneten Infusionslösung in die Durchstechflasche zu geben. Kräftig schütteln und die Mischung in den Behälter mit der Infusionslösung überführen.
Achtung: Mischung nicht direkt infundieren.
Diesen Vorgang mit 10 ml Infusionslösung wiederholen, um eine komplette Überführung des Inhalts der Durchstechflasche in die Infusionslösung zu gewährleisten. Die Lösung schütteln, bis sie klar ist.
Die Konzentration der so rekonstituierten Lösung beträgt sowohl für Imipenem als auch für Cilastatin ca. 5 mg/ml.
Farbveränderungen von farblos zu gelb beeinträchtigen die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht.
Nicht verwendete Arzneimittel und Abfallmaterialien sind gemäß nationaler Richtlinien zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz.

8. Zulassungsnummer

1–29256

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

4. Juni 2010 / 7. November 2013

10. Stand der Information

Mai 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.