

#### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion

#### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Durchstechflasche enthält 530,1 mg Imipenem, entsprechend 500 mg wasserfreiem Imipenem, und 530,7 mg Cilastatin-Natrium, entsprechend 500 mg Cilastatin.

Nach der Zubereitung (siehe Abschnitt 6.6) enthält die Lösung 5 mg Imipenem/ml und 5 mg Cilastatin/ml.

##### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Durchstechflasche enthält 37,5 mg (1,6 mmol) Natrium (als Natriumhydrogencarbonat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

#### 3. Darreichungsform

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis blassgelbes Pulver

#### 4. Klinische Angaben

##### 4.1 Anwendungsgebiete

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS ist zur Behandlung der folgenden Infektionen bei Erwachsenen und Kindern ab 1 Jahr angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1):

- komplizierte intraabdominale Infektionen
- schwerwiegende Pneumonie einschließlich nosokomialer und Beatmungspneumonie
- *intra-* und *post-partum* Infektionen
- komplizierte Infektionen der Harnwege
- komplizierte Infektionen der Haut und Weichteilgewebe

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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 BASICS entspricht der zu verabreichenden Menge an Imipenem/Cilastatin.

Die Tagesdosis von IMIPENEM/CILASTATIN BASICS sollte sich nach der Art der Infektion richten und unter Berücksichtigung des Grades der Empfindlichkeit des/der Erreger(s) sowie der Nierenfunktion des Patienten in gleichmäßig aufgeteilten Dosen gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

###### Erwachsene und Jugendliche

Für Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance von  $\geq 90$  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 bei einer Kreatinin-Clearance von < 90 ml/min erforderlich (siehe Tabelle 1).

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

Einschränkung der Nierenfunktion

Ermittlung der reduzierten Dosis für Erwachsene mit eingeschränkter Nierenfunktion:

1. Die tägliche Gesamtdosis (d.h. 2.000 mg/2.000 mg, 3.000 mg/3.000 mg 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 unter „Art und Dauer der Anwendung“).

**Tabelle 1**

| Kreatinin-Clearance [ml/min]   | Wenn die tägliche Gesamtdosis 2.000 mg/Tag beträgt | Wenn die tägliche Gesamtdosis 3.000 mg/Tag beträgt | Wenn die tägliche Gesamtdosis 4.000 mg/Tag beträgt |
|--|--|--|--|
| ≥ 90<br>(normal)   | 500 mg alle 6 Std.                                 | 1.000 mg alle 8 Std.                               | 1.000 mg alle 6 Std.                               |
| <b>Reduzierte Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</b> |  |  |  |
| < 90 - ≥ 60  | 400 mg alle 6 Std.                                 | 500 mg alle 6 Std.                                 | 750 mg alle 8 Std.                                 |
| < 60 - ≥ 30  | 300 mg alle 6 Std.                                 | 500 mg alle 8 Std.                                 | 500 mg alle 6 Std.                                 |
| < 30 - ≥ 15  | 200 mg alle 6 Std.                                 | 500 mg alle 12 Std.                                | 500 mg alle 12 Std.                                |

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min

Diese Patienten sollten IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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 15-29 ml/min (siehe Tabelle 1).

Sowohl Imipenem als auch Cilastatin werden während der Hämodialyse aus dem Kreislauf eliminiert. IMIPENEM/CILASTATIN BASICS sollte im Anschluss an die Hämodialysesitzung verabreicht und danach in 12-stündigen Intervallen weiter gegeben werden. Dialysepatienten, insbesondere mit bekannter Erkrankung des ZNS müssen sorgfältig überwacht werden. IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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 BASICS bei Patienten unter Peritonealdialyse empfehlen zu können.

Einschränkung der 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 Kindern und Jugendlichen 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 und Jugendliche 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 und Dauer der Anwendung

Vor der Anwendung muss IMIPENEM/CILASTATIN BASICS rekonstituiert und weiter 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.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die bzw. einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen irgendein anderes Antibiotikum 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 Carbapenem-resistenter 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 BASICS sollte sorgfältig geklärt werden, ob früher bereits Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Carbapeneme, Penicilline, Cephalosporine, andere Beta-Laktam-Antibiotika oder andere Allergene aufgetreten sind (siehe Abschnitt 4.3). Bei Auftreten einer allergischen Reaktion auf IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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 (Methicillin-resistente *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 Anwendung von Imipenem und Valproinsäure/Valproat-Seminatrium wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Clostridioides difficile

Über antibiotikaassoziierte Kolitis und pseudomembranöse Kolitis, deren Schweregrad leicht bis lebensbedrohlich sein kann, wurde unter Imipenem/Cilastatin und fast allen anderen Antibiotika berichtet. Es ist wichtig, eine pseudomembranöse Kolitis 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 *Clostridioides difficile*-Therapie einzuleiten. Arzneimittel zur Hemmung der Peristaltik sollten nicht angewendet werden.

#### Meningitis

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS wird nicht zur Therapie einer Meningitis empfohlen.

#### Einschränkung der Nierenfunktion

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

#### Zentral-Nervensystem (ZNS)

Über zentralnervöse Nebenwirkungen wie Myoklonus, Verwirrheitszustände 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, sollten 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 BASICS abgesetzt werden.

Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 15 ml/min sollten IMIPENEM/CILASTATIN BASICS nur erhalten, wenn innerhalb von 48 Stunden eine Hämodialyse durchgeführt wird. IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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-Natrium 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 oben stehenden Hinweise unter „Zentral-Nervensystem (ZNS)“.

#### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 37,5 mg (1,6 mmol) Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Generalisierte Krampfanfälle wurden bei Patienten beobachtet, die Ganciclovir und Imipenem/Cilastatin erhielten. Diese Arzneimittel sollten deshalb nur dann zusammen angewendet 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 Antikoagulanzen

Die gemeinsame Anwendung mit Antibiotika kann die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin verstärken. Es wurde vielfach über die Verstärkung der gerinnungshemmenden Wirkung oraler Antikoagulanzen 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 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 mit Probenecid. Die gemeinsame Gabe von Imipenem/Cilastatin 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 BASICS 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 BASICS 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 Ereignisse, 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 ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 Kolitis, 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 Verwirrheitszustände   |
| 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 | Agitiertheit, Dyskinesie   |
| 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   | Dyspnoe, Hyperventilation, Schmerzen im Rachenraum   |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Häufig        | Durchfall, Erbrechen, Übelkeit<br><br>Arzneimittelbezogene Übelkeit und/oder Erbrechen scheinen unter der Therapie mit Imipenem/Cilastatin bei granulozytopenischen Patienten häufiger aufzutreten als bei nicht-granulozytopenischen Patienten. |
|  | Selten        | Verfärbungen der Zähne und/oder Zunge  |
|  | Sehr selten   | hämorrhagische Kolitis, Bauchschmerzen, Sodbrennen, Glossitis, Hypertrophie der Zungenpapillen, erhöhte Speichelbildung  |
| Leber- und Gallenerkrankungen                              | Selten        | Leberversagen, Hepatitis   |
|  | Sehr selten   | fulminante Hepatitis   |

| Systemorganklasse  | Häufigkeit   | Nebenwirkung  |
|--|--------------|---|
| 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)<br><br>Die Rolle von Imipenem/Cilastatin bei Veränderungen der Nierenfunktion lässt sich nur schwer beurteilen, da in der Regel begünstigende Faktoren einer prärenalen Azotämie oder einer Nierenfunktionsstörung vorlagen. |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Sehr selten  | Pruritus vulvae   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gelegentlich | Fieber, lokale Schmerzen und Verhärtungen an der Einstichstelle, Rötung an der Einstichstelle   |
|  | Sehr selten  | Schmerzen im Brustraum, Asthenie/Schwächegefühl   |
| Untersuchungen   | 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 Blutharnstoffstickstoffs (BUN)   |

Kinder und Jugendliche (ab 3 Monaten)

In Studien mit 178 pädiatrischen Patienten ab 3 Monaten entsprachen die berichteten unerwünschten Reaktionen denen von Erwachsenen.

**Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.



**4.9 Überdosierung**

Die Symptome, die bei einer Überdosierung auftreten können, entsprechen dem Nebenwirkungsprofil; dazu können Krampfanfälle, Verwirrheitszustände, Tremor, Übelkeit, Erbrechen, Hypotonie und Bradykardie zählen. Es gibt keine spezifischen Informationen zur Behandlung einer Überdosierung mit Imipenem/Cilastatin-Natrium.

Imipenem/Cilastatin-Natrium ist hämodialysierbar. Es ist jedoch nicht bekannt, ob eine Hämodialyse bei Überdosierung einen Nutzen bringt.

**5. Pharmakologische Eigenschaften**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antibiotika zur systemischen Anwendung, Carbapeneme.

ATC-Code: J01DH51

Wirkmechanismus

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 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.

Pharmakokinetische/ pharmakodynamische Zusammenhänge

Ähnlich wie bei anderen Beta-Laktam-Antibiotika wurde nachgewiesen, dass die Zeitdauer, während der die Imipenem-Konzentration 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 sind wie folgt definiert (v 12.0, gültig ab 01.01.2022):

| Erreger-Gruppe   | Minimale Hemmkonzentrationen<br>MHK (mg/l) |             |
|--|--|-------------|
|  | empfindlich ≤                              | resistent > |
| <i>Enterobacterales</i>  | 2  | 4           |
| <i>Enterobacterales</i> <sup>1</sup> ( <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp. und <i>Providencia</i> spp.) | 0,001                                      | 4           |
| <i>Pseudomonas</i> spp.  | 0,001                                      | 4           |



| Erreger-Gruppe   | Minimale Hemmkonzentrationen<br>MHK (mg/l)         |             |
|--|--|-------------|
|  | empfindlich ≤                                      | resistent > |
| <i>Acinetobacter</i> spp.                                      | 2  | 4           |
| <i>Staphylococcus</i> spp.                                     | Basierend auf der Cefoxitin-Empfindlichkeit        |             |
| <i>Enterococcus</i> spp.                                       | 0,001  | 4           |
| <i>Streptococcus</i> A, B, C, G                                | Basierend auf der Benzylpenicillin-Empfindlichkeit |             |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>                                | 2  | 2           |
| Streptokokken der Viridans-Gruppe                              | 2  | 2           |
| <i>Haemophilus influenzae</i>                                  | 2  | 2           |
| <i>Moraxella catarrhalis</i> <sup>2</sup>                      | 2  | 2           |
| Gram-positive Anaerobier außer <i>Clostridioides difficile</i> | 2  | 4           |
| Gram-negative Anaerobier                                       | 2  | 4           |
| <i>Burkholderia pseudomallei</i>                               | 2  | 2           |
| Nicht speziesspezifische Grenzwerte <sup>3</sup>               | 2  | 4           |

- Die intrinsisch geringe Aktivität von Imipenem gegen *Morganella morganii*, *Proteus* spp. und *Providencia* spp. erfordert eine hohe Exposition von Imipenem.
- Nicht-empfindliche Isolate sind selten oder noch nicht gemeldet. Die Identifizierung und das Ergebnis der antimikrobiellen Empfindlichkeitsprüfung eines jeglichen Isolats muss bestätigt und das Isolat an ein Referenzlabor gesandt werden.
- 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 speziesspezifischer 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.

Die folgenden Angaben entsprechen den europäisch harmonisierten Daten mit Stand von März 2011. Die Daten zur aktuellen Resistenzsituation für Imipenem in Deutschland finden Sie als weitere Angabe nach Abschnitt 11. am Ende dieser Fachinformation.

|   |
|---|
| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies:</b>                                |
| <b>Gram-positive Aerobier:</b>  |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel)*                      |
| Koagulase negative <i>Staphylococcus</i> -Spezies (Methicillin-sensibel)* |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i>   |
| Streptokokken der Viridans-Gruppe   |
| <b>Gram-negative Aerobier:</b>  |
| <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>   |
| <b>Gram-positive Anaerobier:</b>   |
| <i>Clostridium perfringens</i> **  |
| <i>Peptostreptococcus spp.</i> **  |
| <b>Gram-negative Anaerobier:</b>   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>  |
| <i>Bacteroides fragilis</i> Gruppe   |
| <i>Fusobacterium spp.</i>  |
| <i>Porphyromonas asaccharolytica</i>   |
| <i>Prevotella spp.</i>   |
| <i>Veillonella spp.</i>  |
| <b>Spezies, bei denen eine erworbene Resistenz ein Problem darstellen könnte:</b>                                    |
| <b>Gram-negative Aerobier:</b>   |
| <i>Acinetobacter calcoaceticus baumannii</i> -Komplex  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>  |
| <b>Von Natur aus resistente Erreger:</b>   |
| <b>Gram-positive Aerobier:</b>   |
| <i>Enterococcus faecium</i>  |
| <b>Gram-negative Aerobier:</b>   |
| Einige Stämme von <i>Burkholderia cepacia</i> -Komplex   |
| <i>Legionella spp.</i>   |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (früher <i>Xanthomonas maltophilia</i> , früher <i>Pseudomonas maltophilia</i> ) |
| <b>Andere:</b>   |
| <i>Chlamydia spp.</i>  |
| <i>Chlamydophila spp.</i>  |
| <i>Mycoplasma spp.</i>   |
| <i>Ureoplasma urealyticum</i>  |

\* Alle Methicillin-resistenten 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 500 mg/500 mg Plasmaspitzenpiegel 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 Plasmaspitzenpiegel 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 gegebenen Antibiotikums wurden innerhalb von 10 Stunden nach Gabe von Imipenem und Cilastatin 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. Der Rest der gegebenen 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 500 mg/500 mg in Intervallen von 6 Stunden gegeben wurde, war weder im Plasma noch im Urin eine Kumulation von Imipenem festzustellen.

#### Cilastatin

##### *Resorption*

Die Plasmaspitzenpiegel von Cilastatin nach einer 20-minütigen intravenösen Infusion von Imipenem und Cilastatin 500 mg/500 mg 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 Plasmaspitzenpiegel 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 und Cilastatin unverändert im Urin wiedergefunden. 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 in besonderen Patientenpopulationen

#### Niereninsuffizienz

Nach intravenöser Gabe einer Einzeldosis von 250 mg/250 mg Imipenem/Cilastatin stiegen die AUC (area under the curve)-Werte von Imipenem bei Probanden mit leichter (Kreatinin-Clearance 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mäßiger (Kreatinin-Clearance 30- < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und schwerer (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Niereninsuffizienz im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 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 Gabe von Imipenem/Cilastatin 500 mg/500 mg 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 (V<sub>dss</sub>) 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 500 mg/500 mg, die über 20 Minuten intravenös gegeben 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  $91 \pm 7,0$  Minuten bzw.  $69 \pm 15$  Minuten. Die Gabe 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 den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und 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 mg/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 mg/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 verabreicht, 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 kanzerogenen 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, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

#### Ungeöffnet:

2 Jahre (100 ml- und 20 ml-Mono Durchstechflasche)

3 Jahre (30 ml Durchstechflasche)

#### Zubereitete Lösung:

Dieses Arzneimittel sollte nach der Zubereitung sofort verwendet werden.

Kompatibilität und Stabilität

In Übereinstimmung mit der guten klinischen und pharmazeutischen Praxis sollte IMIPENEM/CILASTATIN BASICS als frisch zubereitete Lösung gegeben werden. 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung wird als Lösungsmittel verwendet.

Bezüglich der Vorsichtsmaßnahmen bei der Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.  
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren.  
Die rekonstituierte Lösung nicht einfrieren.

Informationen zur Aufbewahrung des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion ist erhältlich in einer 100 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Flip-off-Kappe.  
Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion ist außerdem erhältlich in einer 22 ml-Mono-Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und einem Transfer-Set, bestehend aus Kanülenschutzkappe, Verschlusskappe und Dichtungsring.  
Packungsgröße: 1 Durchstechflasche, 5 Durchstechflaschen, 10 Durchstechflaschen

IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion ist außerdem erhältlich in einer 30 ml Durchstechflasche aus farblosem Typ-I-Glas mit Bromobutyl-Gummistopfen und Polypropylen-Flip-off-Kappe.  
Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 10 Durchstechflaschen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

**Herstellung der Lösung zur intravenösen Infusion**

**Mit 100 ml und 22 ml Durchstechflaschen**

Die folgende Tabelle soll als Hilfestellung bei der Zubereitung von IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion für die intravenöse Infusion dienen. 0,9%ige Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Infusion ist das empfohlene Lösungsmittel.

| Stärke  | Volumen des zuzugebenden Lösungsmittels (Natriumchlorid 0,9 %) | ungefähre Imipenem-Konzentration |
|---|--|----------------------------------|
| IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion | 100 ml   | 5 mg/ml                          |

1. Vor der Anwendung überprüfen, dass das Pulver frei von Fremdkörpern und die Versiegelung zwischen Verschlusskappe und Durchstechflasche unbeschädigt ist.
2. Entfernen der Verschlusskappe durch mehrmaliges Drehen und Ziehen bis die Versiegelung bricht.
3. Die Kanüle in den Injektions-Port des Infusionsbeutels einführen. Den Kanülenschutz gegen die Durchstechflasche drücken, bis Sie ein Klicken hören.
4. Die Durchstechflasche aufrecht halten und den Infusionsbeutel mehrmals komprimieren, bis die Durchstechflasche zu etwa 2/3 mit dem Lösungsmittel (0,9%ige Natriumchlorid-Lösung) gefüllt ist. Die Durchstechflasche schütteln, bis sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
5. Nun die Durchstechflasche umdrehen und den Inhalt der Durchstechflasche durch Komprimieren und Loslassen des Infusionsbeutels in den Infusionsbeutel überführen.
6. Die Schritte 4 und 5 wiederholen, bis die Durchstechflasche vollständig entleert ist.
7. Ein Teil des Etiketts der Durchstechflasche kann abgetrennt und auf den Infusionsbeutel aufgeklebt werden.

Die Durchstechflasche kann vom Injektionsport des Infusionsbeutels entfernt oder dort belassen werden.

**Zubereitung der intravenösen Lösung (30 ml-Durchstechflasche)**

Die folgende Tabelle soll als Hilfestellung bei der Zubereitung von IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion für die intravenöse Infusion dienen.

| Stärke  | Volumen des zuzugebenden Lösungsmittels (Natriumchlorid 0,9 %) | ungefähre Imipenem-Konzentration |
|---|--|----------------------------------|
| IMIPENEM/CILASTATIN BASICS 500 mg/500 mg Infusion | 100 ml   | 5 mg/ml                          |

Die Herstellung der intravenösen Lösung muss in einer dafür geeigneten Umgebung und unter geeigneten Bedingungen erfolgen.

Der Inhalt der Durchstechflaschen muss suspendiert und in 100 ml einer geeigneten Infusionslösung überführt werden (siehe Abschnitt 6.3 unter „Kompatibilität und Stabilität“).

Die empfohlene Vorgehensweise ist wie folgt:

1. Vor der Anwendung überprüfen, dass das Pulver frei von Fremdkörpern und die Versiegelung zwischen Verschlusskappe und Durchstechflasche unbeschädigt ist.
2. Entfernen der Verschlusskappe durch mehrmaliges Drehen und Ziehen bis die Versiegelung bricht.
3. Ungefähr 10 ml der geeigneten Infusionslösung in die Durchstechflasche geben und gut schütteln.
4. Die daraus resultierende Suspension in den Behälter mit der Infusionslösung überführen.

**ACHTUNG: DIE SUSPENSION IST NICHT ZUR INTRAVENÖSEN GABE BESTIMMT.**

5. Die Schritte 3 und 4 wiederholen.
6. Die erhaltene Lösung schütteln, bis diese klar ist.

*Die zubereitete Lösung muss vor der Gabe visuell auf Ausfällungen und Verfärbungen hin geprüft werden. Farbveränderungen von farblos zu gelb beeinträchtigen nicht die Wirksamkeit des Arzneimittels. Nicht verbrauchte Lösung und die Durchstechflaschen sind gemäß lokaler Richtlinien zu entsorgen.*

Nach der Zubereitung: Das Arzneimittel sollte sofort verwendet werden.

**7. Inhaber der Zulassung**

Basics GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen  
Tel.: 0214-40399-0  
Fax: 0214-40399-199  
E-Mail: [info@basics.de](mailto:info@basics.de)  
Internet: [www.basics.de](http://www.basics.de)

Mitvertrieb

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH  
Hemmelrather Weg 201  
51377 Leverkusen

**8. Zulassungsnummer**

68823.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

20.08.2009

**10. Stand der Information**

April 2022

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Die aktuellen Resistenzdaten für Deutschland (Stand: April 2020) finden Sie in folgender Tabelle:

|   |
|---|
| <b>Üblicherweise empfindliche Spezies</b>   |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterococcus faecalis</i>  |
| <i>Staphylococcus aureus</i> (Methicillin-sensibel) <sup>†</sup>                                |
| Koagulase-negative Staphylokokken-Spezies (nur Methicillin-sensible Stämme)                     |
| <i>Streptococcus agalactiae</i>   |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>   |
| <i>Streptococcus pyogenes</i> <sup>°</sup>  |
| Streptokokken der „Viridans“-Gruppe <sup>°^</sup>   |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Acinetobacter pittii</i>   |
| <i>Citrobacter freundii</i>   |
| <i>Citrobacter koseri</i>   |
| <i>Enterobacter cloacae</i>   |
| <i>Escherichia coli</i>   |
| <i>Haemophilus influenzae</i>   |
| <i>Klebsiella aerogenes</i>   |
| <i>Klebsiella oxytoca</i>   |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>  |
| <i>Moraxella catarrhalis</i>  |
| <i>Morganella morganii</i> <sup>§</sup>   |
| <i>Proteus mirabilis</i> <sup>§</sup>   |
| <i>Proteus vulgaris</i> <sup>°§</sup>   |
| <i>Serratia marcescens</i>  |
| <b>Anaerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Clostridium perfringens</i> <sup>°</sup>   |
| <i>Peptostreptococcus</i> spp. <sup>°</sup>   |
| <b>Anaerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Bacteroides fragilis</i>   |
| <i>Bacteroides fragilis</i> -Gruppe <sup>°</sup>  |
| <i>Fusobacterium</i> spp. <sup>°</sup>  |
| <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> <sup>°</sup>   |
| <i>Prevotella</i> spp. <sup>°</sup>   |
| <i>Veillonella</i> spp. <sup>°</sup>  |
| <b>Spezies, bei denen erworbene Resistenzen ein Problem bei der Anwendung darstellen können</b> |
| <b>Aerobe Gram-positive Mikroorganismen</b>   |
| <i>Enterococcus faecium</i> <sup>+</sup>  |
| Koagulase-negative Staphylokokken-Spezies   |
| <i>Staphylococcus aureus</i>  |
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> <sup>€</sup>   |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>€</sup>  |
| <b>Von Natur aus resistente Spezies</b>   |



|   |
|---|
| <b>Aerobe Gram-negative Mikroorganismen</b>   |
| Einige Stämme von <i>Burkholderia cepacia</i> |
| <i>Legionella</i> spp.                        |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>           |
| <b>Andere Mikroorganismen</b>                 |
| <i>Chlamydia</i> spp.                         |
| <i>Chlamydophila</i> spp.                     |
| <i>Mycoplasma</i> spp.                        |
| <i>Ureaplasma urealyticum</i>                 |

- ° Bei Veröffentlichung der Tabelle lagen keine aktuellen Daten vor. In der Primärliteratur, Standardwerken und Therapieempfehlungen wird von einer Empfindlichkeit ausgegangen.
- \* Alle Methicillin-resistenten Staphylokokken sind resistent gegenüber Imipenem.
- ^ Sammelbezeichnung für eine heterogene Gruppe von Streptokokken-Spezies. Resistenzrate kann in Abhängigkeit von der vorliegenden Streptokokken-Spezies variieren.
- \$ Die natürliche Empfindlichkeit der meisten Isolate liegt in der Kategorie I (sensibel bei erhöhter Exposition).
- + In mindestens einer Region liegt die Resistenzrate bei über 50 %.
- € Im ambulanten Bereich liegt die Resistenzrate bei < 10 %.

V06-00