

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Imipenem/Cilastatine Hikma 500 mg/500 mg poeder voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 530 mg Imipenem monohydraat equivalent aan 500 mg Imipenem en 530 mg Cilastatine natriumzout equivalent aan 500 mg Cilastatine.

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 20 mg natriumbicarbonaat. De totale hoeveelheid in de injectieflacon is equivalent aan ongeveer 37,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie.

Wit tot bijna wit of lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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

Behandeling van patiënten met bacteriëmie die (vermoedelijk) samenhangt met een van de bovengenoemde infecties.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

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

Volwassenen en adolescenten

Voor patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring van >90 ml/min) zijn de aanbevolen dosisschema's als volgt:

500 mg/500 mg om de 6 uur OF
1000 mg/1000 mg om de 8 uur OF om de 6 uur

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

Dosisverlaging is nodig als: de creatinineklaring ≤ 90 ml/min is (zie Tabel 1).
De maximale totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 4000 mg/4000 mg per dag.

Nierfunctiestoornis

- Om de verlaagde dosis voor volwassenen met een gestoorde nierfunctie vast te stellen:
1. Kies de totale dagdosering (dus 2000/2000, 3000/3000 of 4000/4000 mg) die voor een patiënt met een normale nierfunctie gebruikt zou worden.
 2. Kies uit tabel 1 het toe te passen lagere doseringsschema op basis van de creatinineklaring van de patiënt (voor infusietijden zie Wijze van toediening).

Creatinineklaring (ml/min):	Totale dagdosering: 2000 mg/dag	Totale dagdosering: 3000 mg/dag	Totale dagdosering: 4000 mg/dag
	≥ 90 (normal)	500 Om de 6u	1000 Om de 8u
Verlaagde dosis (mg) voor patiënten met een nierfunctiestoornis:			
<90 - ≥ 60	400 Om de 6u	500 Om de 6u	750 Om de 8u
<60 - ≥ 30	300 Om de 6u	500 Om de 8u	500 Om de 6u
<30 - ≥ 15	200 Om de 6u	500 Om de 12u	500 Om de 12u

Patiënten met een creatinineklaring van ≤ 15 ml/min

Deze patiënten mogen geen Imipenem/Cilastatine krijgen tenzij binnen 48 uur hemodialyse wordt ingesteld.

Patiënten op hemodialyse

Houd bij behandeling van hemodialysepatiënten met een creatinineklaring van ≤ 15 ml/min de doseringsaanbevelingen voor patiënten met een creatinineklaring van 15-29 ml/min aan (zie tabel 1).

Zowel imipenem als cilastatine worden tijdens hemodialyse uit de bloedsomloop geëlimineerd. De patiënt dient Imipenem/Cilastatine te krijgen na hemodialyse en met tussenpozen van 12 uur gerekend vanaf het einde van de dialyse. Dialysepatiënten, vooral die met een bijkomende aandoening van het centrale zenuwstelsel, dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd. Imipenem/Cilastatine wordt bij hemodialysepatiënten alleen aanbevolen als het voordeel ervan opweegt tegen het mogelijke risico van insulden (zie rubriek 4.4).

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

Leverfunctiestoornis

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

Ouderen

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

Pediatische patiënten ≥ 1 jaar oud

Bij pediatische patiënten ≥ 1 jaar oud is de aanbevolen dosis 15/15 of 25/25 mg/kg/dosis om de 6 uur toegediend.

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

Pediatische patiënten < 1 jaar oud

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

Pediatische patiënten met een nierfunctiestoornis

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

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

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

Overgevoeligheid

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

Hepatisch

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

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

Hematologie

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

Antibacterieel spectrum

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

Interactie met valproïnezuur

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

Clostridium difficile

Colitis in samenhang met antibiotica en pseudomembraneuze colitis zijn gemeld met imipenem/cilastatine en bijna alle andere antibiotica en kan qua ernst uiteenlopen van licht tot levensbedreigend. Het is belangrijk aan deze diagnose te denken bij patiënten die bij of na toepassing van imipenem/cilastatine diarree krijgen (zie rubriek 4.8). Stopzetting van de behandeling met imipenem/cilastatine en gebruik van specifieke behandelingen tegen *Clostridium difficile* moet worden overwogen. Middelen die de peristaltiek remmen mogen niet worden gegeven.

Meningitis

Imipenem/Cilastatine wordt niet aanbevolen voor de behandeling van meningitis.

Nierinsufficiëntie

Imipenem/cilastatine hoopt zich op in patiënten met een verminderde nierfunctie. CZS bijwerkingen kunnen optreden als de dosering niet aangepast aan de nierfunctie, zie rubriek 4.2 en de onderverdeling "Centraal zenuwstelsel" in dit hoofdstuk.

Centraal zenuwstelsel

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

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

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

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

Pediatriesch patiënten

De klinische gegevens zijn onvoldoende om een dosering voor kinderen jonger dan 1 jaar of met gestoorde nierfunctie (serumcreatinine $> 177 \mu\text{mol/l}$) aan te bevelen. Zie ook hierboven onder Centrale zenuwstelsel.

Dit geneesmiddel bevat 37,5 mg natrium (1,6 mEq) per injectieflacon, overeenkomend met 1,88% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gegeneraliseerde convulsies zijn gemeld bij patiënten die ganciclovir en Imipenem/Cilastatine kregen. Deze geneesmiddelen dienen niet tezamen worden gebruikt tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen de risico's.

Bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur met carbapenemmiddelen zijn verlagingen van de valproïnezuurspiegels gemeld tot onder het therapeutische bereik. Als gevolg van de lagere valproïnezuurspiegels zijn de insulpen mogelijk onvoldoende onder controle; daarom wordt gelijktijdig gebruik van imipenem en valproïnezuur/natriumvalproaat niet aanbevolen en moeten alternatieve antibiotica of anticonvulsiva worden overwogen (zie rubriek 4.4).

Orale anticoagulantia

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

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Uit onderzoek bij zwangere apen is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor mensen is onbekend.

Imipenem/Cilastatine mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het mogelijke gunstige effect opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek waarbij 1723 patiënten werden behandeld met intraveneus imipenem/cilastatine waren de meest gemelde systemische bijwerkingen die minstens mogelijk

verband hielden met de behandeling: misselijkheid (2,0 %), diarree (1,8 %), braken (1,5 %), uitslag (0,9 %), koorts (0,5 %), hypotensie (0,4 %), insulten (0,4 %) (zie rubriek 4.4), duizeligheid (0,3 %), pruritus (0,3 %), urticaria (0,2 %), slaperigheid (0,2 %). Zo ook waren de meest gemelde lokale bijwerkingen flebitis/tromboflebitis (3,1 %), pijn op de injectieplaats (0,7 %), erytheem op de injectieplaats (0,4 %) en aderverharding (0,2 %). Ook verhogingen van de serumtransaminasen en alkalische fosfatase worden vaak gemeld.

In klinisch onderzoek en in post-marketingervaring zijn de volgende bijwerkingen gemeld. Alle bijwerkingen zijn ingedeeld naar systeem/orgaanklasse en frequentie: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Zelden	pseudomembraneuze colitis, candidiasis
	Zeer zelden	gastro-enteritis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	eosinofilie
	Soms	pancytopenie, neutropenie, leukopenie, trombocytopenie, trombocytose
	Zelden	agranulocytose
	Zeer zelden	hemolytische anemie, beenmergdepressie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	anafylactische reacties
Psychische stoornissen	Soms	psychische stoornissen waaronder hallucinaties en verwardheidstoestanden
Zenuwstelselaandoeningen	Soms	insulten, myoclonische activiteit, duizeligheid, slaperigheid
	Zelden	encefalopathie, paresthesie, focale tremoren, gestoorde smaakgevoelings
	Zeer zelden	verergering van myasthenia gravis, hoofdpijn
	Niet bekend	agitatie, dyskinesie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	gehoorverlies
	Zeer zelden	vertigo, tinnitus
Hartaandoeningen	Zeer zelden	cyanose, tachycardie, palpitaties
Bloedvataandoeningen	Vaak	tromboflebitis
	Soms	hypotensie
	Zeer zelden	flushing
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer zelden	dyspneu, hyperventilatie, pijn in de farynx
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	diarree, braken, misselijkheid Geneesmiddelgerelateerde misselijkheid en/of braken lijken bij granulocytopenie patiënten die worden behandeld met Imipenem/Cilastatine vaker voor te komen dan bij niet-granulocytopenie patiënten.

	Zelden	verkleuring van tanden en/of tong
	Zeer zelden	hemorragische colitis, buikpijn, zuurbranden, glossitis, hypertrofie van de tongpapillen, verhoogde speekselvorming
Lever- en galaandoeningen	Zelden	leverfalen, hepatitis
	Zeer zelden	fulminante hepatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	uitslag (bv. exanthemateus)
	Soms	urticaria, pruritus
	Zelden	toxische epidermale necrolyse, angio-oedeem, Stevens-Johnson-syndroom, erythema multiforme, exfoliatieve dermatitis
	Zeer zelden	hyperhidrose, veranderingen in de huidweefselstructuur
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Zeer zelden	polyartralgie, pijn in de thoracale wervelkolom
Nier- en urinewegaandoeningen	Zelden	acuut nierfalen, oligurie/anurie, polyurie, verkleurde urine (onschadelijk en niet te verwarren met hematurie) De rol van Imipenem/Cilastatine bij veranderingen in de nierfunctie is moeilijk in te schatten, omdat factoren die voor prerenale azotemie of een verslechterde nierfunctie predisponeren meestal aanwezig zijn geweest.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	pruritus vulvae
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms	koorts, lokale pijn en verharding op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats
	Zeer zelden	pijn op de borst, asthenie/zwakte
Onderzoeken	Vaak	verhogingen van het serumtransaminase, verhogingen van de serum-alkalische fosfatase
	Soms	Een positieve directe Coombs-test, verlengde protrombinetijd, verlaagd hemoglobine, verhoogd serumbilirubine, verhoogd serumcreatinine, verhoogd bloedureum

Pediatrische patiënten (≥ 3 maanden)

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Mogelijke symptomen van overdosering passen bij het bijwerkingenprofiel en kunnen zijn: insulten, verwarring, tremoren, misselijkheid, braken, hypotensie, bradycardie. Over de behandeling van overdosering met Imipenem/Cilastatine zijn geen specifieke gegevens beschikbaar. Imipenem-cilastatinenatrium is hemodialyseerbaar, maar het nut van deze ingreep bij een overdosering is onbekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Imipenem en cilastatinenatrium bevinden zich in Imipenem/Cilastatine in een gewichtsverhouding van 1:1.

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

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

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

Resistentiemechanisme

Resistentie tegen imipenem kan het gevolg zijn van het volgende:

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

Breekpunten

EUCAST MIC-breekpunten voor imipenem om gevoelige (G) pathogenen te onderscheiden van resistente (R) pathogenen zijn (v 1,1 27-4-2010):

- *Enterobacteriaceae*¹ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Pseudomonas* spp.² : $G \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Acinetobacter* spp.: $G \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Staphylococcus* spp.³ : Opgemaakt uit gevoeligheid voor cefoxitine
- *Enterococcus* spp.: $G \leq 4$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- *Streptococcus* A, B, C, G: De bètalactamgevoeligheid van bètahemolytische *streptococcus*- groepen A, B, C en G wordt opgemaakt uit de gevoeligheid voor penicilline.
- *Streptococcus pneumoniae*⁴ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- Andere streptokokken⁴ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- *Haemophilus influenzae*⁴ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- *Moraxella catarrhalis*⁴ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 2$ mg/l
- *Neisseria gonorrhoeae*: Er is onvoldoende bewijs dat *Neisseria gonorrhoeae* een goed doelwit is voor behandeling met imipenem.
- Gram-positieve anaeroben: $G \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Gram-negatieve anaeroben: $G \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l
- Niet-speciesgerelateerde breekpunten⁵ : $G \leq 2$ mg/l, $R > 8$ mg/l

¹ *Proteus* en *Morganella-species* worden beschouwd als slechte doelwitten voor imipenem.

² De breekpunten voor *Pseudomonas* zijn voor hoog gedoseerde frequente therapie (1 g om de 6 uur).

³ De gevoeligheid van stafylokokken voor carbapenems wordt opgemaakt uit de gevoeligheid voor cefoxitine.

⁴ Stammen met MIC-waarden boven de gevoeligheidsbreekpunten zijn zeer zeldzaam of nog niet gemeld. De bepalingen op een dergelijk isolaat ter identificatie en vaststelling van de antimicrobiële gevoeligheid moeten worden herhaald en als het resultaat bevestigd wordt moet het isolaat naar een referentielaboratorium worden gestuurd. Tot er bewijs is voor klinische respons voor bevestigde isolaten met een MIC boven het huidige resistentiebreekpunt, moeten ze als resistent worden gemeld.

⁵ Niet-speciesgerelateerde breekpunten zijn voornamelijk vastgesteld op basis van PK/PD-gegevens en zijn onafhankelijk van MIC-distributies van specifieke species. Ze zijn alleen voor gebruik voor species die niet genoemd zijn in het overzicht van speciesgerelateerde breekpunten of voetnoten.

Gevoeligheid

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

Soorten die over het algemeen gevoelig zijn:
Gram-positieve aeroben:
<i>Enterococcus faecalis</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> (gevoelig voor methicilline)*
<i>Staphylococcus coagulansenegatief</i> (gevoelig voor methicilline)
<i>Streptococcus agalactiae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Streptococcus pyogenes</i>
<i>Streptococcus viridans</i> -groep
Gram-negatieve aeroben:
<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>
Gram-positieve anaeroben:
<i>Clostridium perfringens</i> **
<i>Peptostreptococcus</i> spp.**
Gram-negatieve anaeroben:
<i>Bacteroides fragilis</i>
<i>Bacteroides fragilis</i> -groep
<i>Fusobacterium</i> spp.
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>
<i>Prevotella</i> spp.
<i>Veillonella</i> spp.
Species waarbij verworven resistentie een probleem kan zijn:
Gram-negatieve aeroben:
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Inherent resistente species:
Gram-positieve aeroben:
<i>Enterococcus faecium</i>
Gram-negatieve aeroben:
Bepaalde stammen van <i>Burkholderia cepacia</i> (voorheen <i>Pseudomonas cepacia</i>)

<i>Legionella</i> spp.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (voorheen <i>Xanthomonas maltophilia</i> , voorheen <i>Pseudomonas maltophilia</i>)
Overige:
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

* Alle methicillineresistente stafylokokken zijn resistent tegen imipenem/cilastatine

** EUCAST niet-speciesgerelateerd breekpunt is gebruikt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Imipenem

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie

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

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

Eliminatie

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

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

Cilastatine

Absorptie

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

Distributie

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

Biotransformatie en eliminatie

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

Farmacokinetiek bij speciale populaties

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Pediatrische patiënten

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

Ouderen

Bij gezonde oudere vrijwilligers (65 tot 75 jaar met voor hun leeftijd een normale nierfunctie) was de farmacokinetiek van een eenmalige dosis Imipenem/Cilastatine 500 mg/500 mg, intraveneus gedurende 20 minuten toegediend, consistent met die welke worden verwacht bij

proefpersonen met een lichte nierfunctiestoornis waarvoor geen dosisaanpassing noodzakelijk wordt geacht. De gemiddelde plasmahalfwaardetijden van imipenem en cilastatine waren $91 \pm 7,0$ minuten resp. 69 ± 15 minuten. Meermalige toediening heeft geen effect op de farmacokinetiek van imipenem of cilastatine en er is geen accumulatie van imipenem/cilastatine waargenomen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op herhaalde dosis toxiciteit en genotoxiciteit studies.

Dierstudies toonden aan dat de toxiciteit veroorzaakt door imipenem als enkelvoudige stof beperkt bleef tot de nieren. Gelijktijdige toediening van cilastatine en imipenem in een 1:1 ratio voorkwam de nefrotoxische effecten van Imipenem in konijnen en apen. Beschikbaar bewijs doet vermoeden dat cilastatine nefrotoxiciteit voorkomt door te beletten dat Imipenem in de tubulair cellen terecht komt.

Een teratologische studie in zwangere cynomolgusapen die Imipenem-Cilastatinenatrium kregen toegediend in doses van 40 mg/40 mg/kg/dag (intraveneuze bolus injectie) resulteerde in maternale toxiciteit met braken, gebrek aan eetlust, gewichtsverlies, diarree, abortus, en in enkele gevallen de dood. Wanneer doseringen van Imipenem-Cilastatinenatrium (ongeveer 100 mg/100 mg/kg/dag of ongeveer 3 maal de gewoonlijk aanbevolen intraveneuze dosering bij mensen) werden toegediend aan zwangere cynomolgusapen met een intraveneuze infusiesnelheid die overeenkomt met die bij menselijke toepassing, werd minimale maternale toxiciteit waargenomen (af e toe braken), geen maternale sterfte, geen bewijs van teratogeniciteit, maar wel een relatieve toename in embryoverlies versus controlegroepen (zie rubriek 4.6). Er zijn geen lange termijn studies uitgevoerd om de mogelijke carcinogeniteit van Imipenem-Cilastatine te evalueren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumwaterstofcarbonaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Imipenem/Cilastatine is chemisch niet verenigbaar met lactaat en dient niet te worden gereconstitueerd met oplosmiddelen die lactaat bevatten. Imipenem/Cilastatine kan echter worden toegediend in een IV -systeem waardoor een lactaatoplossing wordt geïnfundeed.

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopend: 3 jaar

Na reconstitutie:

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

Gereconstitueerde oplossing niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ongekleurd glazen injectieflacons type III met een inhoud van 20 ml met een stop van broombutylrubber met een diameter van 20 mm.

1 injectieflacon/ doos (20 ml injectieflacon)

10 injectieflacons/ doos (20 ml injectieflacon)

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Reconstitutie

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

Een eventuele procedure is om circa 10 ml van de geschikte oplossing voor infusie aan de injectieflacon toe te voegen. Goed schudden en de ontstane oplossing overbrengen naar de fles voor de oplossing voor infusie.

WAARSCHUWING: DE OPLOSSING IS NIET BEDOELD VOOR DIRECTE INFUSIE.

Herhaal de procedure met nog eens 10 ml oplossing voor infusie om er zeker van te zijn dat de volledige inhoud van de injectieflacon in de oplossing voor infusie is overgebracht. De ontstane oplossing dient te worden geschud tot deze helder is.

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

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

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

Hikma Farmacêutica S.A.

Estrada do Rio da Mó, n°8, 8A e 8B,

Fervença, 2705-906

Terrugem SNT,

Portugal

Tel.: 351-21-960 84 10 / Fax: 351-21-961 51 02

E-mail: portugalgeral@hikma.com

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

RVG 102982

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2010

Datum van verlenging van de vergunning: 25 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 5.2 en 6.6
7 januari 2020